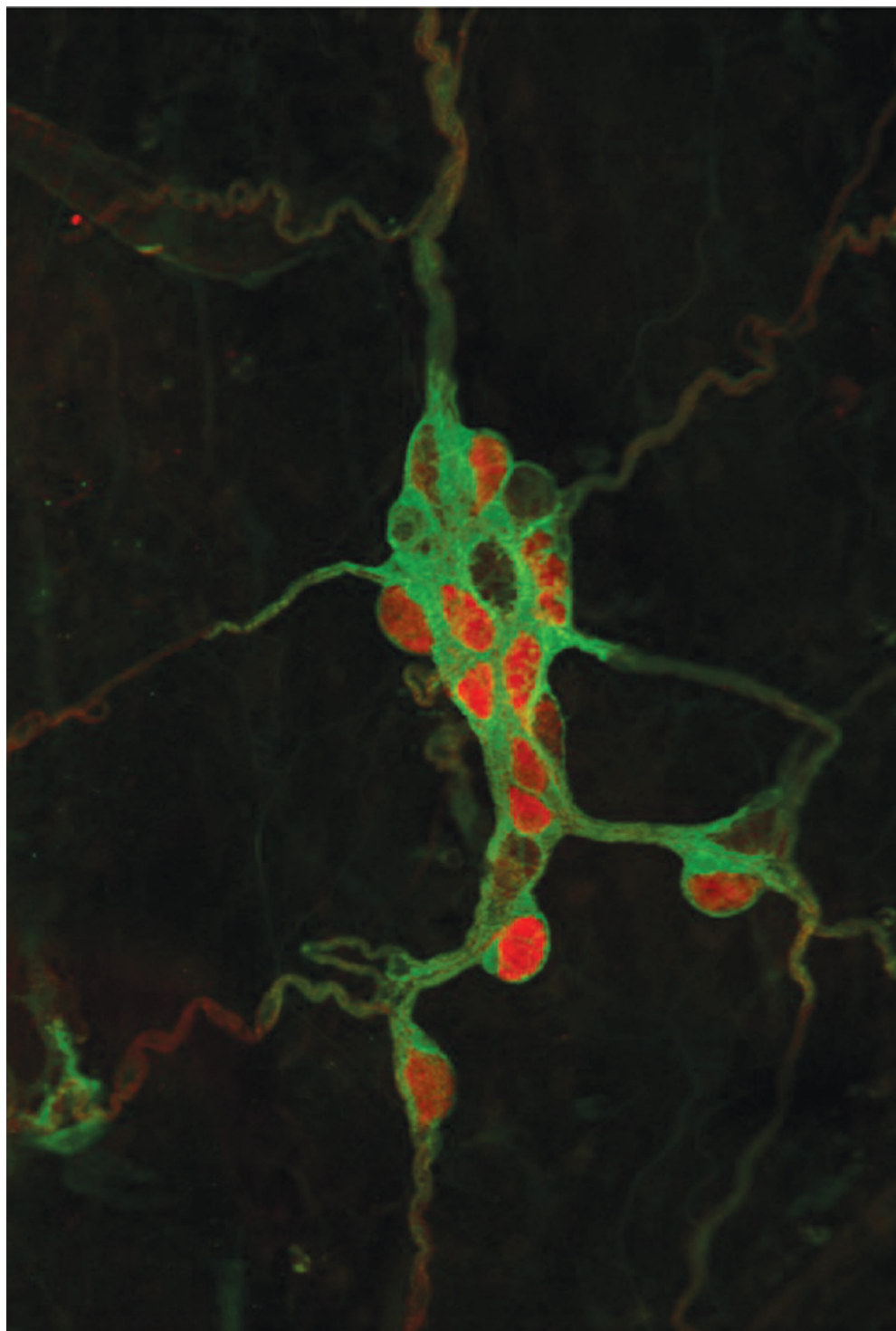


la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS - ÉTÉ 2017

NUMÉRO

52



Histoire des Neurosciences 4

Histoire de la neurosécrétion

Dossier 9

Séroïdes, sexe et cerveau

Tribune libre 29

L'amygdale cérébrale : comment
fabriquer un kamikaze

Nouveautés en neurosciences 32

Coévolution de l'axe
microbiote-intestin-cerveau :
fonctions et conséquences
physiopathologiques

Vie de la Société 35

La Lettre des Neurosciences
est éditée par la Société des Neurosciences

Université de Bordeaux · case 67
146, rue Léo-Saignat
33077 Bordeaux Cedex · France
Tél. : +(0)5 57 57 37 40 | Fax : +(0)5 57 57 36 69
info@societe-neurosciences.fr
www.neurosciences.asso.fr

Directeur de la publication-Rédacteur en Chef:

Yves Tillet
INRA, PRC, CNRS UMR 7247, Université de Tours
IFCE, Centre de Recherche INRA Val de Loire
37380 Nouzilly, Fax: +(0)2 47 42 77 43
yves.tillet@societe-neurosciences.fr

Fabrication : I. Conjat, J.-M. Israel, J.-F. Renaudon

Concept maquette : Mazarine communication

Comité de rédaction:

J.-G. Barbara (Paris), C. Cleren (Rouen), J. Danna (Marseille), B. Dehouck (Lille), F. Eustache (Caen), S. Gaillard (Strasbourg), M. Garret (Bordeaux), J.-L. Gonzalez De Aguilar (Strasbourg), N. Mandairon (Lyon), A. Réaux-Le Goazigo (Paris).

Ont participé à ce numéro : A.S. Al Abed, J. Balthazart, H. Boudin, A. Calas, P. Ciofi, A. Duittoz, G. Gandolfo, J. Gonzales, R. Guennoun, M.-L. Kemel A. Marighetto, S. Mhaouty-Kodja, M. Neunlist, S. Pinto, M. Potier, A. Tixier-Vidal, S. Stoléru, J. Vanhaecke.

Rappel : dates limites pour nous adresser vos textes et annonces : le 31 janvier pour le numéro de printemps, et le 1^{er} septembre pour le numéro d'hiver.

Photographie de couverture : Neurones (en rouge) et cellules gliales (en vert) du système nerveux entérique. Voir l'article de Tiphaine Vanhaecke dans ce numéro.

La neuroendocrinologie tient une large place dans ce numéro 52 de la Lettre. Je ne peux pas renier mon domaine de prédilection !



PAR YVES TILLET

Hormones et cerveau ont un rôle clé, complémentaire pour tout ce qui concerne le contrôle des grandes fonctions, y compris les fonctions cognitives. Le cerveau est sous influence hormonale de même que les glandes endocrines sont sous l'influence du système nerveux, pour le meilleur et pour le pire. Comme toujours, tout commence avec l'histoire, ici l'histoire de la neurosecrétion et de ses apports aux neurosciences. Les concepts de l'endocrinologie appliqués au départ sur des modèles de poissons et d'insectes, ont débouché sur le concept de neurosecrétion qui a permis de formidables avancées racontées ici par André Calas et Andrée Tixier-Vidal, les meilleurs spécialistes de ce domaine. Cet article passionnant montre également l'importance des modèles et de l'observation, deux points encore d'actualité !

Dans le *Dossier* ensuite, les hormones occupent un rôle « central » et nous avons souhaité faire le point sur l'impact des stéroïdes sexuels sur le fonctionnement cérébral, au-delà des liens avec la reproduction, et sans entrer dans l'éternel débat sur ce qui différencie le cerveau féminin du cerveau masculin. Ces stéroïdes sont largement présents dans le cerveau où ils y sont d'ailleurs synthétisés. Leur influence commence très tôt au cours du développement : ces stéroïdes vont façonner le cerveau et modifier le fonctionnement cérébral, voire modifier la personnalité ! Vous lirez comment ces hormones sont des régulateurs importants dans presque toutes les zones cérébrales. Aline Marighetto nous explique comment les estrogènes semblent jouer un rôle important sur certaines formes de mémoire, et Rachida Guennoun rapporte les effets neuroprotecteurs de l'œstradiol dans des modèles de maladies neurodégénératives et d'AVC. Ce dialogue permanent entre ces deux grands systèmes de communications peut être perturbé de façon durable par de nombreux facteurs dont les polluants de l'environnement ; c'est ce que nous explique Sakina Mhaouty-Kodja. Ainsi, l'impact des perturbateurs endocriniens sur lesquels nos législateurs n'arrivent pas à se mettre d'accord va se répercuter bien au-delà des systèmes endocrines, sur le fonctionnement cérébral lui-même. Ce *Dossier* est aussi

l'occasion de se rendre compte que le fonctionnement cérébral est étroitement lié au genre et que cette dimension est assez rarement prise en compte dans les protocoles expérimentaux en neurosciences. Je ne doute pas que ce *Dossier* retiendra toute votre attention, les meilleurs spécialistes ont apporté leur contribution, à lire sans attendre.

Dans la *Tribune libre*, Gabriel Gandolfo ne considère pas la dimension endocrine mais elle y aurait sa place avec le rôle des hormones dans l'agressivité, le stress... Quoiqu'il en soit son analyse nous éclaire sur ce qui se passe dans le cerveau des terroristes. Les neurosciences peuvent certainement contribuer à comprendre comment une personne évolue vers un comportement à risques, une première étape vers la lutte contre le terrorisme. Tout n'est peut-être pas cérébral, mais c'est à ce niveau que s'imprime le vécu de chacun, dont les influences sur le fonctionnement cérébral ne font maintenant plus guère de doute.

C'est à l'équipe de Michel Neunlist de l'Institut des Maladies de l'appareil Digestif de Nantes (Inserm U913) que nous avons demandé de nous rapporter les dernières avancées du dialogue cerveau-intestin pour la rubrique *Nouveautés en Neurosciences*. Depuis les premières descriptions des interactions entre le premier, « l'authentique » et notre deuxième cerveau, le nombre de publications et de projets sur ce sujet explosent. Il est de coutume de dire que notre cerveau nous fait tels que nous sommes, en tant qu'individus, mais après la lecture de cet article, il semble que l'intestin y contribue aussi largement. Une lecture à ne pas négliger !

Enfin, vous découvrirez dans cette Lettre bien d'autres informations sur la vie de la Société, et rendez-vous à Bordeaux pour le colloque nouvelle formule *NeuroFrance 2017*.

Bonne lecture !

yves.tillet@inra.fr

Histoire de la neurosécrétion

| PAR ANDRÉ CALAS ET ANDREE TIXIER -VIDAL

La fonction sécrétoire, libération, souvent dépendante du calcium, d'un produit dans l'espace extracellulaire, est une propriété très générale des cellules vivantes, d'abord identifiée dans les glandes exocrines, puis dans les cellules glandulaires endocrines, capables de libérer leur sécrétion dans le milieu sanguin. Les neurones ont été longtemps considérés comme dépourvus de cette propriété. De fait, la conception « tout-électrique » du fonctionnement nerveux, basée sur la propagation câblée et la transmission des potentiels d'action n'a pas été essentiellement remise en cause par la découverte de la neurotransmission chimique (1). Pour beaucoup en effet, et pendant plus de trente ans, l'acétylcholine était le médiateur universel des synapses. De fait, ses deux récepteurs pouvaient rendre compte des phénomènes centraux d'excitation et d'inhibition, à l'image des deux effets observés en périphérie sur le muscle squelettique et le cœur. Le câblage lui-même était respecté par le médiateur qui ne diffusait pas hors de la synapse (ni hors de la plaque motrice). On conçoit donc qu'il ait été difficile pour de nombreux neurophysiologistes d'admettre que le neurone, sacralisé par ses propriétés électriques singulières, pouvait être aussi une cellule sécrétrice de molécules analogues à celles trouvées dans des cellules glandulaires, et notamment d'hormones.

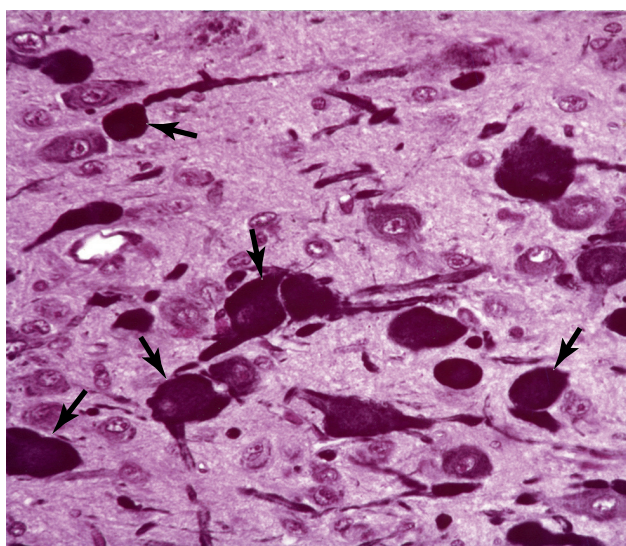


Figure 1 - Mise en évidence d'un matériel sécrétoire intensément coloré par un trichrome à l'hématoxyline dans des neurones préoptiques du poisson rouge (flèches, cliché E. Scharrer).

L'invention de la neurosécrétion

De fait, la neurosécrétion fut essentiellement une découverte histologique due à l'utilisation d'une heureuse combinaison de colorants. Elle illustre l'aphorisme de Floyd Bloom qui, parodiant l'exercice phonétique de « *My fair Lady* », proclamait : « *The gains in brain are mainly in the stain* ». Quand on connaît le caractère capricieux, imprécis et généralement empirique des fixations et des colorations histologiques, on n'est pas surpris de la diversité des interprétations physiologiques qu'elles ont pu susciter. C'est ainsi que le lobe nerveux de l'hypophyse a tout d'abord été pour certains histologistes une « ruine nerveuse ». Rémy Collin à Nancy y distinguait de « la colloïde »¹ qu'il interprétait comme un produit de la lyse des cellules glandulaires de l'hypophyse, sécrété dans le tuber ou infundibulum. Curieusement, il décrivait ce colloïde remontant le long des fibres nerveuses jusqu'aux neurones hypothalamiques où il était absorbé. Avec ce concept dit de neurocrinie (2), le schéma des neurones neurosécrétoires était mis en place, mais à l'envers... Après Carl Speidel, décrivant en 1919 des cellules endocrines dans la moelle épinière de serpent (3), ce fut le mérite d'Ernst et Berta Scharrer d'établir, l'un chez les vertébrés, notamment les poissons, l'autre chez les invertébrés, Néréis, Aplysie puis les insectes, la véritable genèse du neurosécrétat, synthétisé et non résorbé dans les corps cellulaires neuronaux. Ce concept de neurone sécréteur fut proposé par E. Scharrer en 1928 (4) à la suite d'observations purement tinctoriales (Fig. 1). Il établissait donc un pont avec les cellules glandulaires endocrines, mais dépouillait aussi le neurone, certes dans des systèmes qui pouvaient être considérés comme des exceptions, de son aura liée aux potentiels d'action en lui conférant une propriété plus banale et plus générale dans la genèse et la transmission de l'information. C'est ainsi que le concept de neurosécrétion fut ignoré, ou combattu, y compris en France, et que les Scharrer, émigrés (comme Loewi) aux États-Unis en 1937, en raison des lois raciales du III^e Reich furent pratiquement seuls sur le sujet jusqu'aux années 1940, accumulant les observations histologiques avant de démontrer en microscopie électronique la présence de granules neurosécrétoires dans tous les compartiments des neurones sécrétoires de l'hypothalamus (ou des *corpora allata*), ainsi que l'organisation de type glandulaire de leurs péricaryons (5) (Fig. 2).

¹Rémy Collin. *Les hormones*. Paris, Albin Michel, 1938.

**The rain in Spain stays mainly in the plain*.

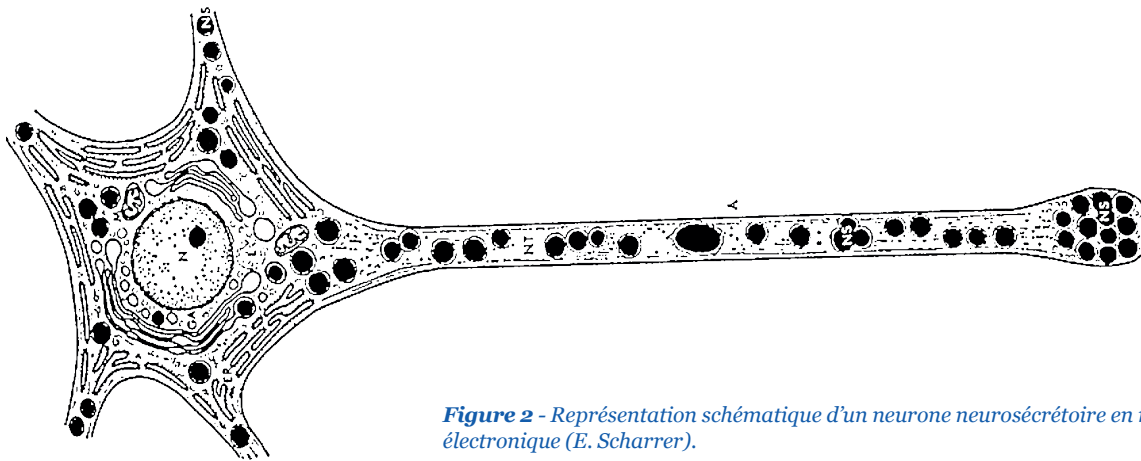


Figure 2 - Représentation schématique d'un neurone neurosécrétoire en microscopie électronique (E. Scharrer).

Mais pour assurer la dynamique du phénomène, il fallait introduire le facteur temporel et/ou expérimental. Grâce encore à une coloration, la technique de Gomori, développée d'abord pour les cellules β du pancréas endocrine, Wolfgang Bargmann, en 1949, put visualiser dans le tractus hypothalamo-posthypophysaire² une sécrétion « Gomori positive » chez les vertébrés inférieurs. La section de la tige hypophysaire y provoquait l'accumulation du neurosécrétat en amont c'est-à-dire du côté des péricaryons et sa disparition en aval du côté posthypophysaire (6). Ces expériences, réalisées également chez les amphibiens (7), les oiseaux (Fig. 3) (8) et les mammifères, généralisaient au plan fonctionnel la mise en évidence de la neurosécrétion que Berta Scharrer démontrait aussi par des ablations et des lésions réalisées chez des insectes de grande taille³. Elles confirmaient que le neurosécrétat chemine à l'intérieur des axones jusqu'aux terminaisons avant d'être libéré par elles vers les vaisseaux. Restait à intégrer ce nouveau mécanisme dans des régulations physiologiques.

La neurosécrétion et le contrôle de la préhypophyse

Après la mise en évidence de l'origine hypothalamique des hormones posthypophysaires, celles-ci, ocytocine et vasopressine, furent isolées et synthétisées par Vincent Du Vigneaud dès 1953 (9). Mais, plus généralement, un pas essentiel fut la démonstration du fait que d'autres neurones sécrétoires de l'hypothalamus, ceux des systèmes dits parvocellulaires, étaient responsables du contrôle de l'activité adénohypophysaire. Cette régulation n'est typiquement neuroglandulaire que dans le lobe intermédiaire des mammifères où des fibres nerveuses innervent directement les cellules sécrétrices. Dans le lobe postérieur, les terminaisons neurosécrétrices libèrent leurs neurohormones dans la circulation générale, le cerveau se comportant alors comme une glande endocrine. Dans le lobe antérieur, et selon Green et Harris dès 1947, le système nerveux, pour gouverner le système endocrinien, utilise son propre langage par un contrôle neuro-humoral. Celui-ci met en jeu la libération, au niveau de l'éminence médiane, d'un neurosécrétat dans un système porte qui n'irrigue que le lobe antérieur (10). Il lui apporte

ainsi sous forme concentrée des « facteurs » de libération (ou d'inhibition), principalement de nature peptidique dont l'identification allait faire l'objet de « La course au Nobel » finalement partagé en 1977 entre Roger Guillemin et Andrew Schally pour une moitié, l'autre moitié revenant à Rosalyn Yalow pour la mise au point du dosage radio-immunologique. L'identification des *releasing* ou *inhibiting hormones* permettait alors à l'histochimie de reprendre la tête grâce au développement – qui aurait pu concerner beaucoup plus tôt les hormones post-hypophysaires – des techniques immunohistochimiques. Au fur et à mesure de l'identification des neurohormones hypothalamiques, les anticorps correspondants étaient obtenus, permettant leur immunolocalisation à l'échelle histologique, puis ultrastructurale. Cet étiquetage des neurones et des terminaisons neurosécrétoires allait tout d'abord montrer que les cellules ainsi marquées, qui recevaient des synapses normalement constituées, étaient des neurones « à part entière ». Souvent, ils n'avaient pas été repérés antérieurement en raison de la rareté de leurs grains de sécrétion – d'où parfois la nécessité pour les visualiser d'accumuler la neurosécrétion dans le corps cellulaire par un traitement à la colchicine qui bloque le flux axonal.

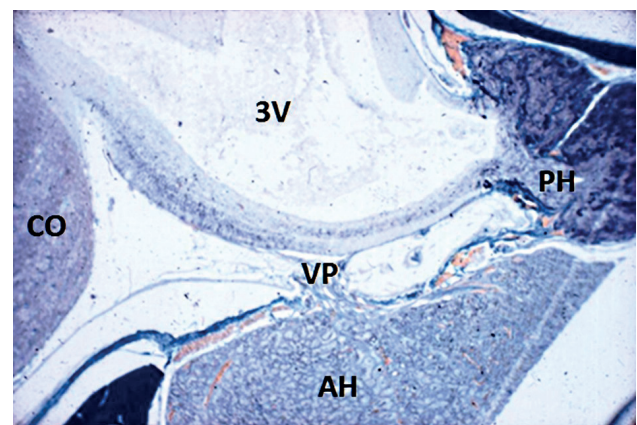


Figure 3 - Coupe sagittale de l'hypophyse du canard. Les fibres Gomori-positives provenant de l'hypothalamus antérieur traversent l'Eminence Médiane et viennent se terminer dans la post-hypophyse (PH) intensément colorée. AH : lobe antérieur de l'hypophyse, CO : chiasma optique, VP : veines-portes, 3V : 3e ventricule (Cliché E. Laplante, I. Assenmacher).

²Déjà décrit par S. Ramón y Cajal.

³Dans ce modèle, les *corpora cardiaca* jouent par rapport aux corps allates les rôles d'accumulation et de sécrétion de la posthypophyse par rapport à l'hypothalamus.

Histoire des Neurosciences

La généralisation du concept

La cartographie systématique des neurohormones allait révéler un autre phénomène, inattendu, à savoir que ces neuropeptides étaient également présents en dehors de l'hypothalamus, dans l'ensemble du cerveau et même en périphérie dans des éléments nerveux comme glandulaires. C'est ainsi que Maurice-Paul Dubois à Nouzilly décrit la somatostatine, hormone hypothalamique, dans le pancréas endocrine. Par une démarche inverse, on estima alors qu'il pouvait y avoir dans le cerveau des peptides périphériques, notamment issus du système digestif, conduisant à la découverte des « gut-brain peptides ». Ainsi la panoplie des molécules informatives utilisées par les neurones s'élargissait à l'infini d'autant plus que pour les neurotransmetteurs « canoniques », micromoléculaires, la gamme, déjà étendue aux monoamines grâce à l'histofluorescence, s'était brusquement enrichie des amino-acides dont l'abondance quantitative reléguait presque l'ancestrale acétylcholine au rang d'exception – et le motoneurone comme prototype de la cellule nerveuse à un choix contingent sinon malheureux. Y avait-il vraiment la place dans le cerveau pour tant de médiateurs caractérisant chacun des systèmes neuroaux distincts ? Les progrès de l'immunocytochimie, avant même le développement de l'hybridation *in situ* – qui allait permettre d'identifier en place un autre stade d'expression des neuropeptides par l'ARNm correspondant – devaient rapidement montrer la pluralité des molécules informatives dans un même neurone, voire dans une même terminaison. Après les neuropeptides issus du même gène comme pour les opiacés, ce furent des neuropeptides codés par des gènes différents comme dans les neurones magno-

cellulaires de l'hypothalamus où par exemple la galanine cohabite avec la vasopressine Fig. 4 (11). Plus intrigante était la coexistence d'un ou plusieurs neuropeptides avec un neuromédiateur « canonique » ainsi celle, démontrée pour la première fois par le groupe de Tomas Hökfelt en 1977, de la noradrénaline et de la somatostatine (12) ou ensuite de l'acétylcholine elle-même avec le VIP, le GnRH et/ou le CGRP. Cette possible cotransmission allait s'étendre pratiquement à tous les neurones (Fig. 5). Ainsi se trouvait expliquée la présence, observée de longue date dans les terminaisons nerveuses en microscopie électronique, de granules denses (ou à cœur dense) de grand diamètre (100 nm environ) avec les vésicules « synaptiques » claires de 50 nm. Si la libération de celles-ci s'effectue préférentiellement au niveau des « zones actives », celle des granules denses peut se produire au niveau d'autres zones membranaires comme c'est la règle dans les terminaisons « neurosécrétoires » classiques et elle exige généralement une fréquence de décharge plus élevée (Fig. 6). Les interactions complexes entre les différentes molécules informatives ou cotransmetteurs d'un même neurone continuent à être explorées, afin d'en finir avec l'horrible concept fourre-tout de « neuromodulation ». Bien plus, il fut rapidement montré, toujours dans le modèle expérimental favorable, du fait de son hyperactivité métabolique, des neurones magnocellulaires, que la libération des neuropeptides comme l'ocytocine pouvait aussi se produire au niveau des corps cellulaires et des dendrites (13). Cette découverte qui attaquait la conception vectorielle du cheminement de l'information dans le neurone, des dendrites aux terminaisons, conduisait à s'intéresser aux cibles et aux effets de cette libération diffuse. Dans le cas de l'ocytocine, ce fut le mérite des équipes strasbourgeoise et bordelaise de neuroendocrinologues de démontrer que par un effet paracrine et autocrine, cette neurohormone, jouant alors un rôle de neuromédiateur, stimulait sa propre sécrétion en activant les neurones correspondants.

La coexistence de plusieurs molécules informatives dans le même neurone fut enfin étendue à plusieurs « vrais » neurotransmetteurs comme la sérotonine et le GABA (14). Elle achevait de ruiner une formulation approximative mais répandue du « Principe de Dale » : un neurone, un médiateur. En fait Dale avait seulement postulé qu'un même neurone –

en l'occurrence le neurone en T des ganglions spinaux – devait libérer un même médiateur à ses deux types d'extrémités, centrale et périphérique. Mais, même sous cette forme plus exacte, cette assertion a été remise en cause notamment dans les neurones hypothalamiques magnocellulaires où la composition du mélange de neuropeptides présents dans les prolongements centraux est différente de celle observée dans les terminaisons post-hypophysaires (15). L'étape suivante, encore inachevée, devait être de montrer que ces nouveaux concepts neurobiologiques, loin d'être l'apanage exceptionnel des neurones sécrétoires de l'hypothalamus, étaient des propriétés générales des neurones.

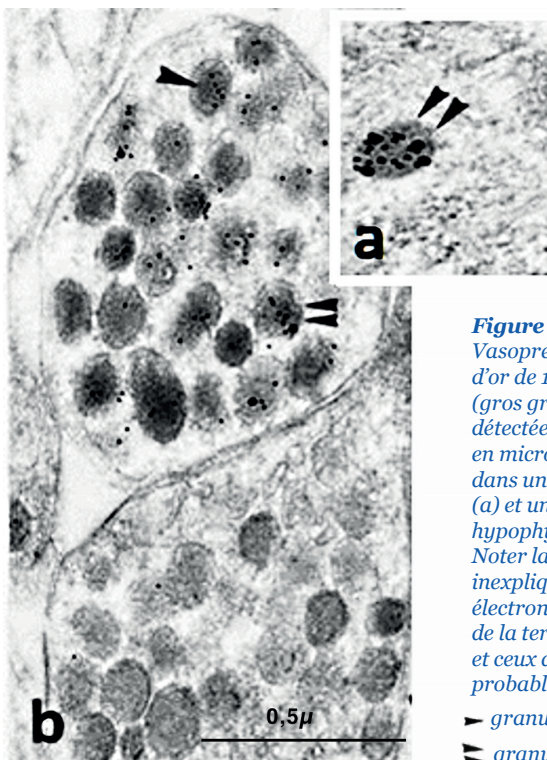


Figure 4 - Coexistence de la Vasopressine (petits grains d'or de 10 nm) et de la Galanine (gros grains d'or de 20 nm) détectées par immunocytochimie en microscopie électronique dans un soma supra-optique (a) et une terminaison post-hypophysaire (b) chez le rat. Noter la différence, encore inexpliquée, de densité électronique entre les granules de la terminaison à vasopressine et ceux de l'axone inférieur, probablement à ocytocine (13).

- granule simplement marqué.
- granule doublement marqué

La démonstration est beaucoup plus difficile du fait de la dispersion des neurones à étudier, de leur hétérogénéité et des quantités incomparablement plus faibles de médiateurs mises en jeu. On conçoit donc que la généralisation à l'ensemble du système nerveux, central comme périphérique, des concepts, voire des méthodes, de la neuroendocrinologie soit encore, en partie, à venir. Cependant dès à présent des convergences doivent être soulignées. La libération extra-synaptique des neuromédiateurs – déjà évidente dans les terminaisons des organes neuro-hémax – a été âprement discutée, par Floyd Bloom notamment, lui qui ne croyait pas aux boutons monoaminergiques non synaptiques démontrés dans le cortex par Laurent Descarries (16). Elle est maintenant reconnue et a donné naissance au concept de transmission volumique (17) qui s'ajoute à la neurotransmission câblée. Ainsi la spécificité de la communication neuronale est non seulement déterminée structuralement par les enchaînements synaptiques mais aussi par la présence et l'affinité de récepteurs à la manière du système endocrine. Bien plus, le répertoire des molécules informatives échangées entre les neurones ne se limite pas aux neuromédiateurs et neurohormones. Il inclut aussi, avec les cytokines notamment, des médiateurs du troisième grand système d'intégration de l'organisme, le système immunitaire.

Conclusion

Quand on tente de survoler les quelques décennies qui nous séparent de la découverte de la neurosécrétion, on ne peut qu'être frappé par les bouleversements que cette modeste avancée à base histo-chimique a introduits dans les concepts sur le fonctionnement nerveux avec les trois mouvements classiques de ressac dans l'histoire des idées : « ce n'est pas vrai ; ce doit être une exception ; c'est évident (et je l'avais toujours dit...) ». Nous voudrions insister pour conclure sur le poids des modèles et celui des méthodes. Nous avons déjà souligné l'apport considérable du complexe hypothalamo-hypophysaire où l'on retrouve dans la commande du système endocrine les différents modes de communication à présent reconnus dans le système nerveux. A été aussi capitale la contribution dans ce complexe du système hypothalamo-posthypophysaire où les neurones magnocellulaires doivent à leur activité endocrine intense non seulement leur grande taille mais également une exceptionnelle plasticité de leur phénotype neurochimique qui se manifeste par exemple après stimulation osmotique ou au cours de la lactation par la coexpression d'ocytocine, vasopressine, galanine. (18). Celle-ci est particulièrement intéressante à étudier chez des espèces adaptées à des conditions environnementales extrêmes comme les animaux désertiques. La physiologie comparée a des modèles – des trésors disait René Couteaux

⁴Ces modèles permettent aussi de travailler quand les crédits se raréfient, comme l'a fait Berta Scharrer qui a développé ses recherches les plus spectaculaires sur les blattes capturées dans les sous-sols de son premier laboratoire américain...



Figure 5 - Colocalisation de la capture de dopamine tritiée par radioautographie (filaments d'argent, flèches noires) et de somatostatine (immunogold, flèche blanche) dans une terminaison neurosécrétoire de l'Éminence Médiane de Rat (cliché A. Calas).

qui d'ailleurs au début était sceptique quant à la neurosécrétion... – que sont des espèces façonnées et stabilisées au cours des millénaires par l'Évolution et qui ne peuvent être remplacées par des animaux KO et transgéniques⁴. Mais les méthodes ont également un rôle moteur irremplaçable même si l'on feint de dire que la question est toujours première. Nous avons vu l'importance, dans toute l'histoire de la neurosécrétion, des approches morphologiques et histo-chimiques, de la naissance du concept jusqu'à ses derniers développements. Parmi elles, l'immunocytochimie a régné sans partage jusqu'à présent⁵. Notons que si elle avait été,

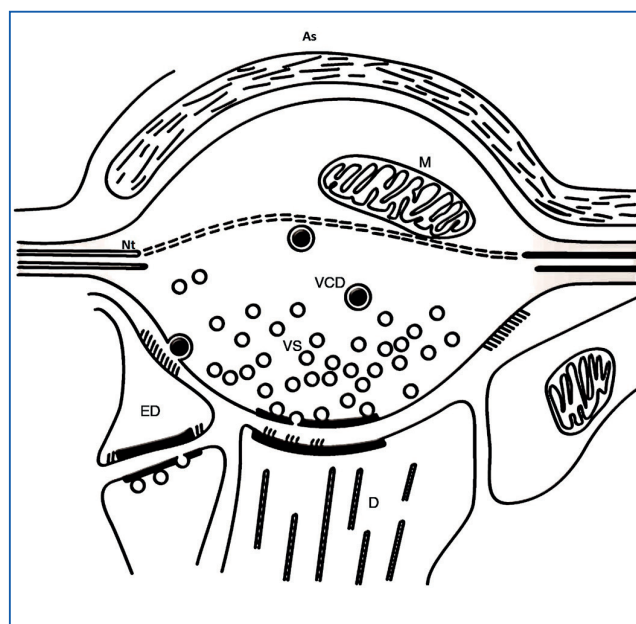


Figure 6 - Représentation schématique d'une varicosité axonale « en passant ». Le bouton « terminal » est ici représenté comme synaptique avec différents sites de libération des comédiateurs vers les récepteurs (hachures). As : prolongement astrocytaire ; D : dendrite ; ED : épine dendritique ; M : mitochondrie ; Nt : neurotubule ; VCD : vésicule à cœur dense ; VS : vésicules synaptiques. (A. Calas).

Histoire des Neurosciences

non pas découverte car elle existait déjà, mais appliquée au système nerveux avant l'histofluorescence, on aurait parlé de neurones à CCK avant de découvrir ultérieurement qu'ils contenaient aussi de la dopamine...

Décisive aussi, nous l'avons vu, est l'introduction du facteur temporel ou d'altérations expérimentales pour percevoir la dynamique des phénomènes étudiés, qui sont en remodelage permanent. C'est ainsi que le « cocktail » de neurotransmetteurs et de neuropeptides qu'un même neurone est susceptible d'exprimer change en permanence en fonction des conditions physiologiques : le phénotype chimique des neurones est aussi fluctuant et adaptable que leur phénotype morphologique d'où l'idée de « versatilité neuronale », démontrée dans les neurones magnocellulaires de l'hypothalamus (19) comme dans ceux des ganglions spinaux (20), tandis que, du côté du neurone « qui écoute », les récepteurs témoignent également d'une dynamique similaire jusqu'à l'échelle subcellulaire.

Tous ces bouleversements dans l'appréhension du fonctionnement nerveux ne sont évidemment pas les fruits de la seule découverte de la neurosécrétion mais, en introduisant dans le cerveau les méthodes et les concepts de l'endocrinologie, elle a contribué à la naissance, au développement puis à la gloire de la neuroendocrinologie avant qu'elle ne risque de perdre dans la généralisation de ses mécanismes à l'ensemble du cerveau sa sagesse et sa spécificité. Au moins permet-elle d'avancer quelques propositions : si les différences de composition entre les cocktails de neuromédiateurs sont plus quantitatives que qualitatives ne faut-il pas rebâtir l'onomastique chimique des populations neuronales ? À quel(s) médiateur(s) affectera-t-on alors le vocable de sécrétion ? Si, même vis-à-vis des seuls neuropeptides, tous les neurones sont neurosécrétoires, si la transmission synaptique n'est qu'un cas particulier de la paracrinie, si enfin des cellules glandulaires présentent des potentiels d'action, ne faut-il pas repenser la définition même du neurone et des circuits neuronaux ? Si enfin les neurones cérébraux peuvent utiliser les mêmes messagers moléculaires que des cellules périphériques, peut-on en déduire que nous pensons avec tout notre corps ? C'est ainsi que l'homme « hormonal » au cerveau « flou » (21) a succédé à « l'homme neuronal » au cerveau digital (22).

Berta Scharrer confiait qu'après la mort tragique de son mari en 1965 sur une plage de Floride, sa détresse et son accablement se mêlaient à de l'exaltation devant l'œuvre qui restait à accomplir. A-t-elle eu alors, face à la mer démontée où Ernst Scharrer venait de perdre la vie, le pressentiment de l'ampleur des ruptures, conceptuelles et expérimentales, qu'allait entraîner leur commune « invention » de la neurosécrétion ?

andre.calas@laposte.net
andree.tixier@wanadoo.fr

- (1) Loewi O., (1921), Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung, *Pflügers Arch.*, 189, 239-242
- (2) Collin R., (1928), La neurocrinie hypophysaire. Étude histophysiologique du complexe tubéro-infundibulo-pituitaire, *Arch. Morph. Gen. Exp.*, 28, 112
- (3) Speidel C.C., (1919), Gland-cells of internal secretion in the spinal cord of the skates. *Carnegie Inst. Wash. Publ.*, 13, 1-31
- (4) Scharrer E., (1928), Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische. 1.), *Z. verg. Physiol.*, 7, 1-38
- (5) Scharrer E., et al. (1954), Hormones produced by neurosecretory cells, *The Proceedings of the Laurentian Hormone Conference*, Vol X, 183-232.
- (6) Bargmann W., (1949), Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse, *Z. Zellforsch.*, 34, 610-634.
- (7) Stutinsky F. S., (1975), How I did not discover neurosecretion, in *Pioneers in neuroendocrinology*, J. Meites, B.T. Donovan, S. M. McCann (eds.), Plenum Press, New-York and London, 279-293.
- (8) Benoît J., et al. (1953), Rapport entre la stimulation sexuelle préhypophysaire et la neurosécrétion chez l'oiseau. *Arch. Anat. Micr.*, 42, 334-386
- (9) Du Vigneaud V., et al. (1953), The sequence of amino acids in oxytocin with a proposal for the structure of oxytocin. *J. Biol. Chem.*, 205, 949-957
- (10) Green J.D., et al. (1947) The neurovascular link between the neurohypophysis and adenohypophysis. *J. Endocrinol.*, 5, 136-146
- (11) Landry M., et al. (1991), Evidence for a colocalization of oxytocin mRNA and galanin in magnocellular hypothalamic neurons : a study combining in situ hybridization and immunohistochemistry. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 10, 91-95
- (12) Hökfelt T., et al. (1977), Occurrence of somatostatin like immunoreactivity in some peripheral sympathetic noradrenergic neurons, *PNAS*, 74, 3587-3591.
- (13) Pow D.V., et al. (1989), Dendrites of hypothalamic magnocellular neurons release neurohypophysial peptides by exocytosis. *Neuroscience*, 32, 435-439.
- (14) Pujol J.F., et al. (1981), Anatomical evidence for GABA-5 HT interactions in serotonergic neurons. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 133, 67-79
- (15) Landry M., et al. (2003), Differential routing of coexisting neuropeptides in vasopressin neurons. *Eur. J. Neurosci.*, 17, 579-589.
- (16) Descarries L., et al. (1977), Noradrenergic axon terminals in the cerebral cortex of the rat .III. Topometric ultrastructural analysis. *Brain Res.*, 133, 197-222
- (17) Fuxe K., et al. (1991), *Volume transmission in the brain*. New York, Raven.
- (18) Landry M., et al. (1997) Expression of galanin in hypothalamic magnocellular neurons of lactating rats. Coexistence with vasopressin and oxytocin. *J. Endocr.*, 155, 467-481
- (19) Calas A. (1994), La versatilité neuronale. *CR Acad. Sci, Série générale*, 11, 271-285.
- (20) Zhang X., et al. (1995), Secretory pathways of neuropeptides in rat lumbar dorsal root ganglion neurons and effects of peripheral axotomy. *J. Comp. Neurol.*, 352, 481-500
- (21) Vincent J.D., (2002) *Biologie des passions*, Odile Jacob
- (22) Changeux J.P., (1983) *L'homme neuronal*, Fayard.

Remerciements : nous remercions Evelyne Vila-Porcile, Lise Stoeckel et Jean-Gaël Barbara pour leur relecture du manuscrit.

⁵Certains articles ne se préoccupent même plus d'établir la spécificité de leurs outils immunologiques alors que notamment la confrontation avec les données de l'hybridation in situ est nécessaire pour affirmer valablement « l'expression » d'un neuropeptide.

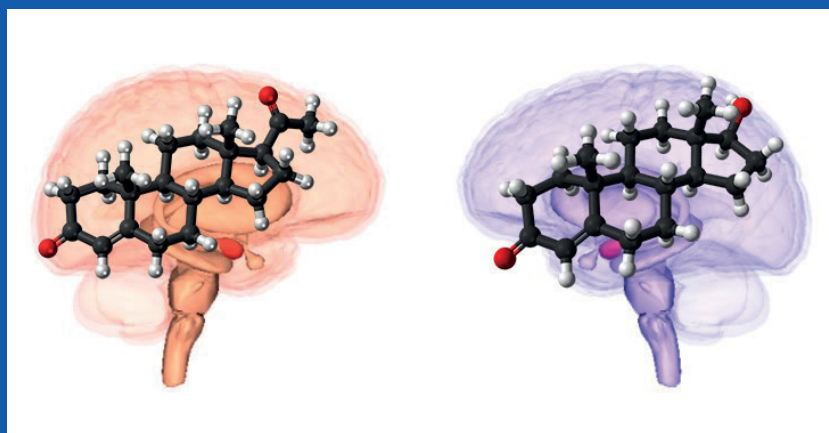
Stéroïdes, sexe et cerveau

| COORDONNÉ PAR YVES TILLET

Les stéroïdes, notamment les stéroïdes sexuels sont avant tout des hormones de la reproduction.

Certes, dans ce cadre, ils agissent sur le système nerveux, mais simplement sur une petite région du cerveau, l'hypothalamus, au rôle moins « noble » que celui des fonctions « supérieures » du cortex. Malgré tout, depuis plusieurs années, de plus en plus d'études montrent que ces hormones ne sont pas cantonnées au contrôle de la reproduction mais qu'elles ont un impact sur de nombreuses fonctions cérébrales. C'était déjà prévisible lorsqu'en 1999¹, Butler et coll montrèrent pour la première fois la présence des récepteurs à l'estradiol en immunohistochimie dans le cortex de rat, bien au-delà des zones consacrées à la reproduction. Ces résultats indiquaient que les stéroïdes et notamment l'estradiol pouvaient avoir de nombreuses actions centrales. Dans ce contexte, nous avons donc souhaité faire le point sur le rôle des stéroïdes sexuels sur différents aspects du fonctionnement cérébral, et pas uniquement sur la reproduction. Il nous a semblé également important de montrer comment ces hormones vont très tôt au cours du développement, façonner le développement cérébral et induire des modifications durables, dont les répercussions se lisent/traduisent dans le fonctionnement du cerveau et l'expression des comportements.

Tout commence avec la sexualisation du cerveau, abordée par Philippe Ciofi. Le premier impact des stéroïdes sexuels au cours du développement constitue une action qui va être déterminante pour l'orientation sexuelle à venir, l'expression des caractéristiques comportementales et les régulations fonctionnelles associées. Ce vaste sujet est remarquablement abordé par Jacques Balthazart². Ce chapitre est complété par Serge Stoléro³ qui nous livre les résultats obtenus en imagerie cérébrale et qui montre clairement la diversité des structures liées au rôle des stéroïdes dans le désir sexuel masculin. Ces considérations nous amènent directement



Les stéroïdes sexuels (à gauche l'estradiol et à droite la testostérone) jouent un rôle important dans le fonctionnement cérébral.

sur le contrôle central de la reproduction qu'Anne Duittoz et moi-même avons tenté de synthétiser, pour montrer la complexité des réseaux neuronaux impliqués et l'impact des stéroïdes dans la plasticité de ces réseaux. Avec Aline Marighetto et coll, nous abordons le rôle des œstrogènes sur la mémoire, un domaine encore mal connu mais dont les premières données montrent l'effet bénéfique des stéroïdes sur les capacités mnésiques. Cet effet pourrait venir du rôle neuro-protecteur des stéroïdes sexuels, ce que nous rappelle Rachida Guennoun dans son article. Des résultats prometteurs ont été obtenus sur des modèles rongeurs de maladies neurodégénératives ou sur des modèles d'AVC. Enfin, ce *Dossier* ne serait pas complet (mais le sera-t-il vraiment ?) sans aborder les effets préoccupants des perturbateurs endocriniens, des analogues stéroïdiens pour la plupart, de plus en plus présents dans notre environnement et qui vont s'immiscer dans le dialogue entre les hormones endogènes et les réseaux neuro-gliaux, c'est Sakina Mahouty-Kodja qui aborde ce sujet, en pleine actualité.

J'espère que cette brève introduction vous donnera envie d'en savoir plus sur le rôle des stéroïdes quel que soit votre genre, je vous souhaite une excellente lecture.

¹ Butler JA, Kalló I, Sjöberg M, Coen CW. Evidence for extensive distribution of oestrogen receptor alpha-immunoreactivity in the cerebral cortex of adult rats. *J Neuroendocrinol.* 1999 11(5):325-9.

² J. Balthazart est l'auteur de *Biologie de l'homosexualité* publié en 2010 aux éditions Mardaga.

³ S. Stoléro a publié en 2016, « Un cerveau nommé désir » chez O. Jacob.

SEXE ET CERVEAU

PHILIPPE CIOFI, Neurocentre Magendie - Inserm U1215, Bordeaux

En considérant le rôle dévolu au système nerveux central dans la reproduction, la discussion suivante tente de présenter la notion de différenciation sexuelle du cerveau dans une perspective globale.

Nature et rôle du sexe

La sexualité, c'est la méiose et le crossing-over assurant le brassage des gènes lors de la gamétogenèse. Le reste n'est qu'emballage et emballage, que hasard et nécessité. Pour l'appréhender, plaçons-nous du point de vue des gènes comme l'ont fait Richard Dawkins (1) et Leigh Van Valen (2), et considérons la sexualité archaïque des bactéries. Celles-ci sont soumises aux attaques permanentes de leurs prédateurs-parasites que sont les virus bactériophages : ils injectent leur matériel génétique dans la bactérie et menacent son intégrité. Les gènes bactériens vont contre-attaquer en commandant la division de la bactérie ce qui leur permet de se dupliquer et donc de muter. Si la mutation modifie la conformation d'une protéine de surface utilisée comme entrée par les bactériophages, la descendance bactérienne survit et ses gènes peuvent continuer de se répandre. Les bactériophages se transforment de même, aussi les bactéries se divisent-elles sans cesse. Quand les conditions deviennent drastiques, elles ont recours à la conjugaison - un transfert de matériel génétique entre cellules - comprenant éventuellement une recombinaison génique qui potentialisera les caractères favorables et la perpétuation des gènes. Chez nous, la recombinaison s'effectue à la méiose, spécifique à la lignée germinale et conduisant à des gamètes haploïdes séquestrant des gènes ne pouvant se recombiner davantage. C'est pourquoi le germe organise le soma pour s'échapper d'une incarnation périssable (Figure 1 et Note 1).

Le cerveau (SNC) est une adaptation à la reproduction

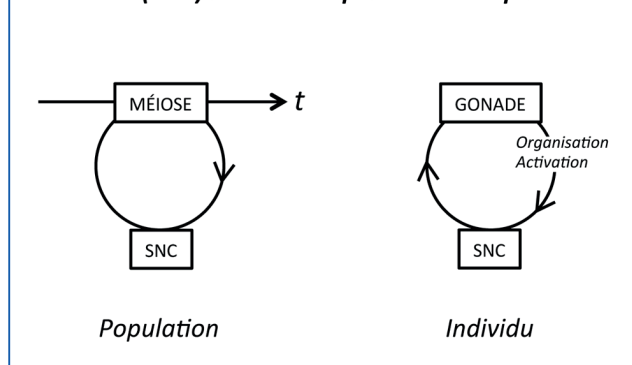


Figure 1 - Une composante du SNC, le système voméronasal, assure par la fécondation la transmission de l'innovation produite par le brassage génétique à la méiose (à gauche). Les différences entre-sexe de comportement et d'endocrinologie sont déterminées par les actions de la gonade pendant le développement de l'individu (organisation) et à partir de la puberté (activation) (à droite).

Nature et rôle de la gonade

La démonstration de cette action du germe nous est donnée par l'influence de la gonade. Par la fécondation, nos gènes, ces évadés perpétuels, ont enfin retrouvé un environnement diploïde dans les cellules germinales primordiales. Celles-ci, lors du développement embryonnaire précoce, ont fait une pause dans le diverticule allantoïdien avant de migrer dans l'organisme en développement dont elles colonisent le sillon génital qui se transforme en gonade. Par exemple, en ovaire chez un embryon femelle de Rat. Examinons ensuite le rôle de cet ovaire à la puberté. Tous les quatre jours, ses follicules matures libèrent dans le sang une quantité seuil d'œstradiol qui, liposoluble, pénètre librement l'hypothalamus où deux réseaux sont activés simultanément. D'une part, l'axe neuroendocrine à GnRH (gonadotropin-releasing hormone) qui sécrète massivement pour induire le pic pré-ovulatoire d'hormone hypophysaire lutéinisante (LH) provoquant la ponte ovarienne. D'autre part, les réseaux du comportement sexuel et les voies sensori-motrices qui répondront de façon innée à la présence du mâle. En somme, l'ovaire déclenche deux réflexes, l'un endocrine et l'autre comportemental, pour assurer sa propre fonction. Le testicule a la même influence, qui s'exerce selon un mode non plus cyclique mais tonique. En définitive, les gonades parasitent les propriétés computationnelles du cerveau pour assurer leur propre fonction : la réincarnation des gènes (Figure 1).

Différenciation de l'appareil génital : la cause

Revenons chez l'embryon, avant la différenciation de l'appareil génital, soit avant le 14^e jour (rat) ou la 7^e semaine (humain), quand la gonade bipotente est elle-même encore indifférenciée : à ce stade, l'appareil génital présente à la fois les ébauches mâles (canaux de Wolff) et femelles (canaux de Müller) (3). Si l'embryon est femelle, l'ovaire se différencie et les structures wolffiennes régressent spontanément, alors que les ébauches müllériennes se consolident pour donner la partie haute du col et l'ensemble utérus/trompes. Puisqu'expérimentalement, l'excision de la gonade encore indifférenciée conduit à l'émergence d'une anatomie féminine même chez l'embryon génétiquement mâle, on en conclut que le sexe femelle s'installe « par défaut ». Chez l'embryon mâle, deux étapes importantes mènent à la masculinité. Dans un premier temps, le testicule nouvellement différencié induit la déféminisation, c'est-à-dire la régression des canaux de Müller (sécrétion d'hormone anti-müllérienne par les cellules de Sertoli). Puis dans un second temps, le testicule induit la masculinisation (sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig), c'est-à-dire la différenciation des canaux de Wolff en épидидyme, canal déférent et vésicules séminales. Puisqu'expérimentalement, l'excision de la gonade encore indifférenciée combinée au traitement par la testostérone conduit à l'émergence d'une anatomie masculine même chez l'embryon génétiquement femelle, on en conclut que les androgènes masculinisent l'organisme de façon épigénétique (c'est-à-dire indépendamment du sexe génétique de

¹Voir par exemple sur l'évolution de la sexualité les interventions de Pierre-Henri Gouyon (M.N.H.N., Paris) (www.youtube.com/watch?v=_ukNuDlrjo).

Rôle de la gonade dans le développement et l'activité du cerveau

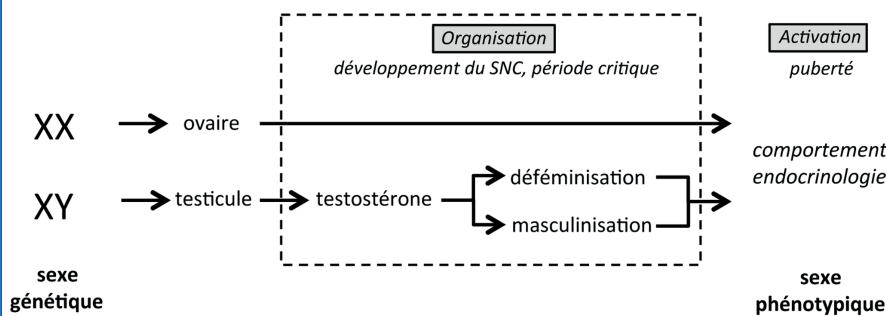


Figure 2 - Le cerveau bipotent de l'embryon subit un aiguillage développemental déterminé par la nature de la gonade : c'est la différenciation sexuelle du SNC, ou « Organisation », qui a lieu pendant la période périnatale. L'organisation femelle s'installe « par défaut », car sa programmation se déclenche de façon spontanée. L'organisation mâle se fait en deux étapes, déféminisation et masculinisation, essentiellement déterminées par les androgènes circulants. Le réveil de la gonade à la puberté marque une « Activation » des réseaux neuronaux de la reproduction. Les actions combinées d'organisation et d'activation confèrent au SNC son sexe phénotypique (fonctionnel).

celui-ci). Enfin, puisque la gonade initialement bipotente se transforme en testicule sous l'action du gène Sry porté par le chromosome Y, la différenciation de l'appareil génital est finalement sous un double contrôle, génétique et hormonal.

Différenciation sexuelle du SNC : la conséquence

La testostérone qui circule dans tout l'embryon mâle combine les actions de déféminisation et masculinisation du cerveau (4). Ce dernier se développe donc comme l'appareil génital et porte, à un stade précoce, à la fois des populations neuronales wolffiennes (dans l'amygdale médiane, lit de la strie terminale, aire préoptique médiane,...) et müllériennes (dans l'aire préoptique antérieure, noyau hypothalamique ventromédian, etc.). L'énoncé de ces structures anatomiques rappelle qu'elles appartiennent à un méta-réseau fonctionnel, le « système voméronasal », bien différencié chez les Tétrapodes, et dont le rôle est de relier la perception d'information sociale (initialement phéromonale puis multimodale) avec l'activité gonadique, c'est-à-dire de permettre la coïncidence interindividuelle de la coordination entre fertilité et comportement (sexuel, parental). Pour l'essentiel, les connaissances relatives aux mécanismes de la différenciation sexuelle du cerveau des mammifères ont été obtenues à partir de ce modèle favorable que constitue le système voméronasal chez les rongeurs (5), avant d'être généralisées à l'ensemble du SNC et des espèces y compris l'humain avec l'essor de l'imagerie médicale (6). Des résultats importants ont aussi été obtenus chez les oiseaux qui présentent un dimorphisme sexuel marqué du comportement et de l'anatomie cérébrale (7).

Différenciation sexuelle du SNC : mécanismes

La notion de dimorphisme sexuel cérébral, prise dans sa plus stricte acception, signifie une différence entre-sexe d'origine développementale, c'est-à-dire persistante après gonadectomie chez l'adulte. Revenons donc encore une fois chez l'embryon. En l'absence d'androgènes circulants, seules les structures müllériennes se retrouvent chez l'adulte, et réciproquement concernant l'empreinte testiculaire. Cette différenciation sexuelle du cerveau s'effectue durant une période critique (période périnatale chez le Rat) de sensibilité des réseaux neuronaux et se traduit à la fois par des programmations morphogénétiques et phénotypiques. Ainsi, les stéroïdes gonadiques ont des « effets d'organisation »

qui sont durables, permanents et irréversibles (8), phénomène aussi observé pour les hormones métaboliques (9). À partir de la puberté, les stéroïdes gonadiques auront des « effets d'activation » sur le cerveau, effets récurrents, temporaires et réversibles - pensons par exemple au rut annuel chez le cerf ou au caractère cyclique de la physiologie féminine - qui sont sous-tendus par la plasticité cérébrale neurogliale (10) (Figure 2).

Tout bien considéré, la différenciation sexuelle du cerveau est une mise en accord du sexe cérébral phénotypique (fonctionnel) avec le sexe génétique de l'organisme (Figure 2). On comprend dès lors que les mécanismes d'actions des stéroïdes gonadiques seront divers et multiples, et que la dichotomie entre effets d'organisation et d'activation, comme celle entre cerveau masculin ou féminin, n'est pas absolue. Par exemple, la période de la puberté marque l'apparition de changements irréversibles dans le cerveau, qui par ailleurs en sortira doté d'un phénotype sexuel établi dans un continuum entre masculinité ou féminité pures. Ajoutons à tout cela la découverte progressive de déterminismes purement génétiques (par opposition à hormonaux) du sexe cérébral, sans oublier l'influence des facteurs extrinsèques à l'embryon (maternels, environnementaux, sociétaux,...) (11, 12).

Quant à *Homo sapiens*, en bon Primate doté d'un cerveau machiavélique (13), chez lui le sexe prend une dimension culturelle et politique. Pour l'instant, et en bon parasite, la gonade s'en accommode volontiers.

philippe.ciofi@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Dawkins R. « Le gène égoïste » (nouvelle édition), Odile Jacob, 2003.
- (2) Liow LH, et al., Trends Ecol. Evol. 2011, 26 : 349-358.
- (3) Jost A. Les péripiétés d'une recherche : l'étude de la différenciation sexuelle. Médecine/Sciences, 1991, 7:263-275.
- (4) de Vries GJ & Forger NG., Biol. Sex. Differ. 2015, 6: 15.
- (5) Simerly RB (J). Annu. Rev. Neurosci. 2002, 25 : 507-536.
- (6) Van Hemmen J, et al., Cereb Cortex. 2016, pii: bhw156.
- (7) Balthazart J. & Ball GF, Front Neuroendocrinol. 2016, 41 : 3-22.
- (8) Israel et al., Nat. Commun. 2014, 5:3285.
- (9) Bouret SG, Front. Neuroendocrinol. 2013, 34:18-26.
- (10) Sharif A, et al, Neuroendocrinology. 2013, 98:1-15.
- (11) Forger NG, Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2016 371(1688):20150114.
- (12) Arnold AP, J. Neurosci. Res. 2017, 95:291-300.
- (13) Byrne RW, Whiten A. « Machiavellian intelligence: Social expertise and the evolution of intellect in monkeys, apes, and humans », Oxford University Press, 1988.

STÉROÏDES ET ORIENTATION SEXUELLE

JACQUES BALTHAZART (GIGA Neurosciences, Université de Liège)

Introduction

Deux groupes de théories s'affrontent pour expliquer l'orientation sexuelle (hétéro- vs. homo-sexualité) chez l'homme. D'une part, certains pensent que cette orientation est essentiellement le fruit d'apprentissages, d'imitations sociales voire de choix délibérés (théories existentialistes constructivistes, psychoanalytiques, ...). D'autres théories, d'inspiration biologique, suggèrent que l'orientation sexuelle est déterminée ou en tout cas largement influencée par des facteurs hormonaux et/ou génétiques qui agissent de façon essentiellement prénatale ou périnatale (théorie essentialiste) (1). Les explications existentialistes de l'homosexualité, la variante la moins répandue de l'orientation sexuelle (3-10 % selon les études) et donc celle qui interpelle le plus, sont largement répandues en particulier dans les pays latins mais ne reposent de façon surprenante que sur des évidences expérimentales très ténues. Par contre les facteurs hormonaux et génétiques qui influencent, ou peut-être même déterminent, l'orientation sexuelle pendant le développement précoce de l'individu (avant ou peu après la naissance) sont

mieux identifiés et souvent connus du grand public dans les sociétés anglo-saxonnes (2). Ces deux groupes de théories ne sont cependant pas incompatibles comme l'indiquent les recherches récentes présentées à la fin de cet article.

La théorie hormonale de l'orientation sexuelle se base sur trois types d'arguments : d'une part des études réalisées chez l'animal démontrant les effets irréversibles dits organisateurs des stéroïdes sexuels embryonnaires, testostérone (T) et/ou œstradiol-17 β (E2), sur le comportement sexuel et son orientation, d'autre part l'analyse de l'orientation sexuelle chez des sujets humains souffrant de pathologies qui affectent l'état hormonal de l'embryon et enfin l'étude de caractéristiques sexuellement différenciées dont on sait qu'elles sont en partie au moins contrôlées par la testostérone embryonnaire et qui sont affectées chez les homosexuels.

Effets organisateurs des stéroïdes sexuels sur la différenciation sexuelle du comportement

Beaucoup de comportements animaux sont sexuellement différenciés et réalisés préférentiellement ou exclusivement par un seul sexe. Les œstrogènes sont souvent incapables d'activer des comportements typiques de la femelle (e.g., réceptivité) chez le mâle et réciproquement, la testostérone n'active pas les comportements de monte chez les femelles même après sa transformation en œstradiol. Ces différences ne résultent que partiellement de la présence d'hormones différentes chez les mâles et les femelles adultes (respectivement

testostérone et œstradiol/progestérone) : ce n'est pas le type d'hormone présente chez l'adulte qui détermine le comportement produit mais c'est la nature du substrat nerveux sur lequel agit cette hormone (le sexe du sujet).

Ce substrat nerveux se différencie sous l'action irréversible des stéroïdes sexuels au cours de l'ontogénèse précoce. Chez les mammifères, l'exposition précoce à la testostérone produit un phénotype masculin : les caractéristiques comportementales du mâle sont renforcées (masculinisation) et la capacité des mâles à montrer des comportements typiques des femelles est diminuée ou perdue (défématisation). Le phénotype féminin se développe apparemment en l'absence d'action hormonale (ou en présence de taux très faibles d'œstrogènes). Cette différenciation peut à volonté être contrôlée par l'expérimentateur en manipulant l'exposition hormonale de l'embryon (Figure 1).

Cette action organisatrice des stéroïdes embryonnaires sur le comportement affecte également de façon spécifique la structure du cerveau. Les stéroïdes sexuels embryonnaires différencient la taille de plusieurs structures du cerveau, dont le noyau sexuellement dimorphique de l'aire préoptique (SDN-POA). Ce groupe de cellules est 5 à 6 fois plus volumineux chez le rat mâle que chez la femelle et cette différence résulte de l'action de la testostérone pendant la fin de la vie embryonnaire et les premiers jours de vie post-natale. Une fois acquise, la taille du SDN-POA

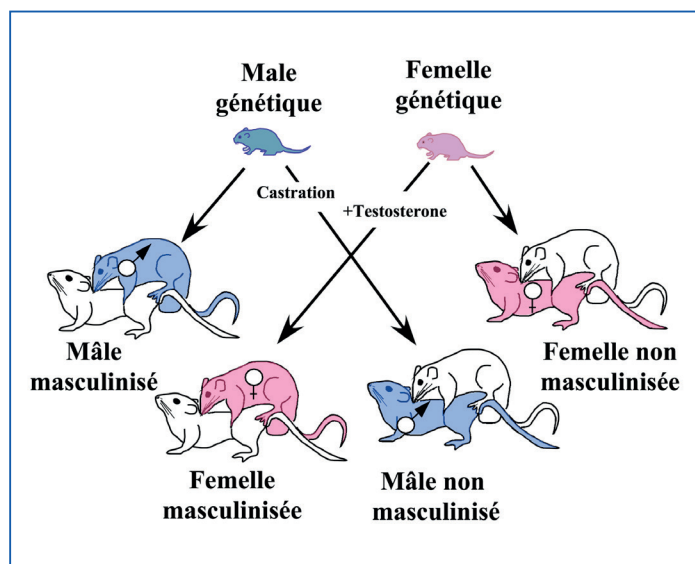


Figure 1 - Représentation schématique de l'action organisatrice des stéroïdes sexuels sur les comportements reproducteurs chez le rat mâle et femelle.

Le phénotype comportemental du sexe homogamétique (femelles XX) se développe en l'absence (relative) de stéroïdes et la masculinité est imposée par l'action de la testostérone (T) qui agit largement via son aromatisation en œstradiol.

On peut expérimentalement masculiniser les femelles en les traitant pendant les deux semaines qui entourent la naissance avec de la testostérone ou avec un œstrogène. Parallèlement la masculinisation des mâles peut être empêchée par une castration néonatale (CX) ou par un traitement pharmacologique empêchant l'action de la testostérone et de l'œstradiol qui en dérive dans le cerveau des embryons.

qui est caractéristique d'un sexe ne peut plus être modifiée à l'âge adulte par les hormones stéroïdes.

Hormones embryonnaires et préférence de partenaire sexuel chez l'animal

L'orientation sexuelle (préférence sexuelle pour un mâle ou une femelle) peut également être modifiée (inversée) par des traitements hormonaux précoces du jeune animal en développement. Le blocage expérimental de l'action pendant la période périnatale de la T ou de son métabolite l'E2 chez l'embryon de rat mâle produit des adultes qui se laisseront monter par d'autres mâles ce qui n'est pas observé chez des individus contrôles. Ces rats sont en termes humains homosexuels ou à tout le moins bisexuels. Inversement, le traitement de jeunes rats femelles par un œstrogène produit des adultes qui seront masculinisés et préfèrent interagir sexuellement avec d'autres femelles qu'avec des mâles.

Par ailleurs, on observe dans une population de moutons étudiée dans l'ouest des États-Unis un pourcentage de sujets mâles (environ 8 %) qui montent et s'accouplent de façon exclusive avec d'autres mâles même lorsque le choix entre un partenaire mâle ou femelle leur est donné. Les moutons possèdent dans l'aire préoptique un noyau sexuellement dimorphique (oSDN ; 3 fois plus volumineux chez le mâle) similaire à celui observé chez le rat. Ces mâles « homosexuels » ont un oSDN significativement moins volumineux que celui des mâles hétérosexuels et de taille semblable à celui des femelles (3).

Des manipulations hormonales ont montré que la taille de ce noyau est déterminée par l'action de la testostérone pendant la vie embryonnaire et n'est plus modifiée à l'âge adulte par cette même hormone. La petite taille du oSDN chez les moutons « homosexuels » est donc déterminée avant la naissance et avant que les moutons n'aient eu l'occasion d'exprimer leur orientation sexuelle. Ce noyau est situé au cœur de l'aire préoptique, région impliquée dans le contrôle de l'orientation sexuelle. On est en droit de penser que le petit oSDN des moutons homosexuels est la (une des) cause(s) de leur orientation sexuelle atypique, induite par une masculinisation inadéquate par la testostérone pendant la vie embryonnaire.

Caractéristiques sexuellement différenciées affectées chez les homosexuels

L'espèce humaine faisant partie des mammifères, elle partage avec eux de nombreuses caractéristiques hormonales, et présente des différences entre sexes assez semblables.

On peut donc se demander si ces mécanismes neuroendocriniens mis en évidence chez l'animal sont impliqués dans le contrôle de l'orientation sexuelle humaine. L'orientation sexuelle est l'une des caractéristiques comportementales les plus fortement différenciées entre hommes et femmes. Dans la grande majorité de la population (plus de 90 %), il n'y a en effet pas de recouvrement entre l'orientation sexuelle des hommes et celle des femmes. L'homosexualité dans ce contexte représente une inversion de ce trait comportemental (Figure 2).

Sachant que chez l'animal, la différenciation sexuelle de l'orientation sexuelle est contrôlée par l'action des stéroïdes

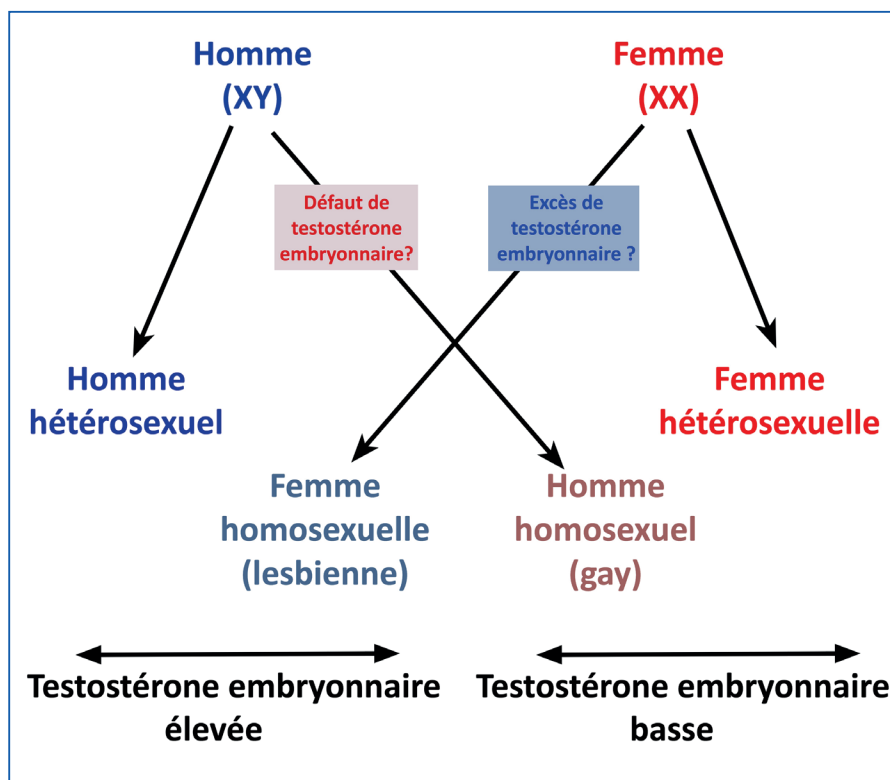


Figure 2 - L'homosexualité peut dans le cadre des études sur la différenciation sexuelle être considérée comme une inversion de l'orientation sexuelle observée de façon majoritaire. Selon la théorie hormonale de l'homosexualité, cette inversion serait due à une exposition embryonnaire à des concentrations de testostérone atypiques pour le sexe considéré.

embryonnaires (les taux élevés de testostérone masculinisent les mâles chez les mammifères), des chercheurs ont proposé une théorie de l'orientation sexuelle basée sur l'imprégnation hormonale embryonnaire. Selon cette théorie, l'orientation sexuelle serait déterminée par l'environnement hormonal du fœtus au moment de la formation de certaines de ses structures cérébrales. Les fœtus humains susceptibles de devenir homosexuels à l'âge adulte seraient l'objet d'une différenciation sexuelle atypique causée par des taux anormalement bas de testostérone chez les garçons ou des taux trop élevés de cette hormone chez les filles ou par une réponse modifiée du cerveau à ces hormones.

Il est impossible de savoir ce qu'était le milieu hormonal auquel a été exposé un individu adulte pendant sa vie

embryonnaire. On peut cependant obtenir des indications indirectes de ce qu'il a pu être. De nombreuses caractéristiques morphologiques, physiologiques et comportementales sont influencées de façon irréversible par les hormones embryonnaires chez l'animal comme chez l'Homme. De nombreuses études se sont donc attachées à évaluer ces caractéristiques de façon comparative dans des populations homo- et hétéro-sexuelles de manière à tester si les homosexuels avaient été exposés à des conditions hormonales atypiques pendant leur développement embryonnaire. De nombreux résultats positifs ont été ainsi rassemblés (voir (1) pour une revue complète).

Ces caractéristiques incluent des variables qui, éventuellement, pourraient être secondairement affectées par l'homosexualité (e.g., des réactions à des tests cognitifs ou des réactions physiologiques à des odeurs masculines ou féminines) mais aussi des variables morphologiques (rapport de longueur du deuxième et du quatrième doigt de la main) ou physiologiques (émissions sonores dites « oto-acoustiques » produites par l'oreille interne ; voir figure 3) dont on voit mal comment elles pourraient être influencées secondairement par l'orientation sexuelle (voir (1) pour une analyse plus complète).

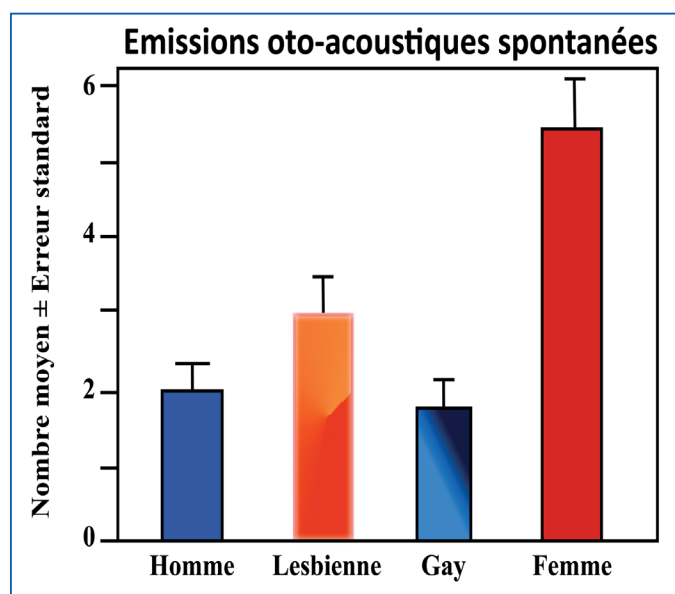


Figure 3 - Dans l'espèce humaine, l'orientation sexuelle est corrélée avec diverses caractéristiques morphologiques et physiologiques qui sont par ailleurs sexuellement différenciées très probablement sous l'influence de la testostérone embryonnaire sur base d'études animales. Une masculinisation de ces caractéristiques chez les lesbiennes suggère que celles-ci ont été exposées pendant leur vie embryonnaire à des concentrations de testostérone supérieures à ce qui est typique pour leur sexe. C'est le cas notamment pour la fréquence des émissions oto-acoustiques (clics) de l'oreille interne (4).

De plus une étude a montré que le noyau sexuellement dimorphique de l'aire préoptique (SDN-POA ; homme > femme) est plus volumineux chez l'homme hétérosexuel que chez la femme mais il a une taille féminine chez les hommes homosexuels (5). Le volume de ce noyau ne semble pas dépendre de façon importante du statut hormonal à l'âge adulte.

S'il est comme chez le rat et le mouton contrôlé par la testostérone embryonnaire, ce noyau pourrait donc être un marqueur d'une exposition plus faible que la norme du cerveau embryonnaire des hommes homosexuels à la testostérone. De façon plus générale, toutes ces observations suggèrent que les individus homosexuels, ou à tout le moins certaines parties de leur cerveau, ont été exposés pendant une partie de leur vie embryonnaire à un milieu hormonal non typique de leur sexe (masculinisation réduite chez l'homme homosexuel et hyper-masculinisation chez la femme lesbienne).

Orientation sexuelle et pathologies affectant l'état hormonal de l'embryon

Cette théorie hormonale est supportée par l'étude de diverses pathologies qui affectent le fonctionnement du système endocrinien pendant la vie fœtale. Ces pathologies sont associées à des modifications plus ou moins profondes de l'orientation sexuelle chez l'homme et la femme. Dans un nombre limité d'entre elles, les enfants sont élevés en leur assignant un sexe qui va à l'encontre de l'influence hormonale potentielle qu'ils ont subie *in utero*. Une partie non négligeable (jusque 40 %) des sujets soumis à ce type d'« expériences hormonales de la nature » développent une orientation (et parfois une identité) sexuelle en opposition avec l'éducation reçue.

Ainsi chez la femme (sujets génétiquement XX), l'exposition prénatale à des androgènes (filles souffrant du syndrome d'hyperplasie congénitale des glandes surrénales) ou à un œstrogène synthétique, le DES (administré pour raisons médicales) induit une augmentation significative des fantasmes ou activités sexuelles non-hétérosexuelles alors que l'éducation de ces sujets était en principe conforme à leur sexe génétique féminin.

Par ailleurs, chez l'homme (sujets XY), l'éducation et la socialisation en tant que filles de sujets nés avec des structures génitales non masculinisées (individus atteints d'une déficience en 5 α -réductase, déficience dans l'enzyme responsable de la masculinisation des structures génitales externes), ou atteints d'exstrophie cloacale, c'est-à-dire nés avec une malformation du bassin et sans structures génitales masculines) ne conduit pas toujours à une identité et orientation sexuelle féminine. On observe, dans un nombre substantiel de cas (la moitié parfois), l'adoption à l'âge adulte d'une orientation sexuelle masculine (attraction pour les femmes) qui pourrait être due à l'exposition *in utero* des sujets à de hautes concentrations en stéroïdes sexuels produits par les testicules apparemment normaux de ces sujets. Ces cas cliniques sont donc en accord avec l'idée que les hormones embryonnaires jouent un rôle important dans le déterminisme de l'orientation sexuelle.

Génétique et épigénétique

Il existe donc un faisceau d'arguments qui suggèrent que l'homosexualité est déterminée, au moins en partie, par l'imprégnation hormonale prénatale. Cette conclusion ne fait évidemment que déplacer le problème. Se pose alors la question de l'origine des perturbations endocrines suscep-

tibles d'affecter cette orientation. Des événements extérieurs tels qu'un stress intense pourraient être impliqués et bloquer (partiellement) la masculinisation de l'orientation sexuelle des embryons masculins. Alternativement, des différences génétiques pourraient affecter la synthèse des hormones stéroïdes chez l'embryon ou la structure des récepteurs qui sont responsables de leur action au niveau du cerveau. De nombreuses études indiquent une contribution génétique significative à l'orientation sexuelle : la concordance d'orientation sexuelle entre deux personnes est directement corrélée à leur parenté génétique. Il existe notamment une concordance d'orientation 2 à 4 fois plus grande entre jumeaux univitellins (vrais jumeaux) qu'entre jumeaux bivitellins (faux jumeaux nés d'ovules et de spermatozoïdes différents).

Cependant, le ou les gènes spécifiquement responsable(s) reste(nt) à l'heure actuelle inconnu(s). Une association entre homosexualité masculine et marqueurs génétiques de la région télomérique du chromosome X (région Xq28) a été identifiée (6) et confirmée récemment (7) mais le ou les gènes impliqués reste(nt) inconnu(s). Notons cependant que le gène MAGE-11 qui module la sensibilité aux androgènes se trouve en Xq28 (8) et pourrait donc fournir une base explicative à l'androgénisation partielle des hommes homosexuels. Par ailleurs la recherche récente indique que l'expression des gènes est modifiée par l'environnement de façon épigénétique c'est-à-dire par une modification n'affectant pas la séquence de l'ADN mais affectant seulement son niveau d'expression *via* modifications chimiques de l'ADN et des protéines (histones) qui l'entourent. Des modifications épigénétiques semblent bien être associées à l'homosexualité (9).

Conclusions

Il existe donc un ensemble de mécanismes biologiques hormonaux et/ou génétiques qui semblent contribuer par leur action prénatale au contrôle de l'orientation sexuelle. Les conclusions actuelles souffrent cependant de limitations évidentes. Les modifications d'orientation sexuelle liées à des perturbations endocrines embryonnaires ne concernent jamais qu'une fraction des sujets affectés (maximum 30 à 40 %) et donc 60-70 % au moins des sujets gardent dans ces conditions leur orientation hétérosexuelle. De plus, toutes les corrélations de l'homosexualité avec des traits sexuellement différenciés qui suggèrent une imprégnation hormonale embryonnaire atypique ne sont que partielles. Si des populations homo- et hétéro-sexuelles diffèrent statistiquement pour ces caractéristiques, celles-ci ne permettent jamais de déterminer l'orientation sexuelle d'un sujet donné. Par ailleurs, les explications alternatives basées sur la psychanalyse, la psychologie ou la sociologie, même si elles sont largement acceptées dans le public, ne sont pas en général basées sur des études quantitatives objectives et n'apportent donc aucune information réellement scientifique à l'analyse du phénomène. Ces explications restent à ce stade plausibles mais elles demanderaient à être testées par des études quantitatives qui devraient être entreprises.

Il est cependant clair qu'aucun des facteurs biologiques identifiés à l'heure actuelle n'est à même d'expliquer à lui

seul l'homosexualité chez tous les individus. Trois scénarios explicatifs sont possibles :

- soit il existe différents types d'homosexualités. Certaines sont d'origine génétique, d'autres d'origine hormonale. D'autres encore seraient le résultat de l'effet de facteurs biologiques non identifiés.

- soit les effets des différents facteurs biologiques qui ont été identifiés interagissent entre eux de façon variable chez chaque individu et ce n'est que lorsque plusieurs de ces facteurs se conjuguent qu'une orientation homosexuelle est observée.

- soit enfin, tous les facteurs biologiques que nous avons décrits n'induisent que des prédispositions à l'homosexualité et ces prédispositions ne se développeront que dans un contexte psycho-social donné non encore précisé. Les études récentes du groupe de Melissa Hines à Cambridge indiquant que l'action prénatale des androgènes modifie la socialisation de comportements liés au genre (e.g., imitation dans l'utilisation d'objets déclarés ou observés être typiques d'un genre donné) sont à ce sujet très prometteuses (10). De nombreuses questions restent encore en suspens mais le rôle des hormones embryonnaires ne peut clairement plus être ignoré. L'homosexualité n'est pas, pour la majorité des personnes, un choix libre de vie. C'est souvent, voire toujours, une évidence qui s'impose à l'individu au cours de son adolescence ou de sa vie de jeune adulte. On ne choisit pas plus d'être hétérosexuel qu'homosexuel ; on choisit d'assumer ou non son orientation et éventuellement de la révéler au grand jour, mais l'orientation sexuelle elle-même n'est probablement pas l'occasion d'un choix délibéré pour la majorité des individus. C'est une variation biologique d'un caractère comportemental complexe au contrôle éminemment multifactoriel.

jbalthazart@ulg.ac.be

RÉFÉRENCES

- (1) Balthazart, J., *Biologie de l'homosexualité. On naît homosexuel, on ne choisit pas de l'être*. 2010, Wavre, Belgique : Mardaga. 299 pages.
- (2) LeVay, S., *Gay, straight, and the reason why. The science of sexual orientation*. 2011, New York : Oxford University Press.
- (3) Roselli, C.E., et al., *Front Neuroendocrinol*, 2011. 32(2): 164-169.
- (4) McFadden, D., *Front Neuroendocrinol*, 2011. 32: 201-213.
- (5) LeVay, S., *Science*, 1991. 253: 1034-1037.
- (6) Hamer, D.H., et al., *Science*, 1993. 261: 321-327.
- (7) Sanders, A.R., et al., *Psychol Med*, 2015. 45(7): 1379-88.
- (8) Karpf, A.R., et al., *Mol Cancer Res*, 2009. 7(4): 523-535.
- (9) Ngun, T.C. and E. Vilain, *Adv Genet*, 2014. 86: 167-184.
- (10) Hines, M., et al., *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016. 371(1688): 20150125.

Pour plus d'informations, voir également :

http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c_25612/nait-on-homosexuel?hlText=balthazart&part=1
http://reflexions.ulg.ac.be/cms/c_415441/fr/orientation-sexuelle-sous-toutes-ses-coutures?part=4
<https://www.youtube.com/watch?v=c9hA5ZhoSOI> (Conférence de 52 min)

DÉSIR SEXUEL MASCULIN, TESTOSTÉRONE ET CERVEAU

SERGE STOLÉRU (CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud - UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif)

Depuis une vingtaine d'années, il est devenu possible d'étudier dans l'espèce humaine les corrélats neuraux du désir sexuel grâce aux techniques de neuroimagerie fonctionnelle, notamment l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positons (TEP). Ces études sont parvenues à identifier un ensemble de régions cérébrales dont l'activation (ou la désactivation) est corrélée à la présentation expérimentale de stimuli sexuels visuels. Plusieurs méta-analyses ont indiqué les régions pour lesquelles ces études sont parvenues à un consensus (1, 2). Nous avons proposé (3) un modèle neurophénoménologique du désir sexuel comportant quatre composantes (figure 1) :

- 1) La composante cognitive : elle comprend essentiellement l'évaluation des stimuli externes et l'attention pour ceux-ci, mais aussi l'activité d'imagerie mentale liée à ces stimuli, qu'elle soit consciente ou non ;
- 2) La composante motivationnelle : sur le plan de l'expérience vécue par le sujet, ce dernier ressent l'impulsion de se mouvoir et une envie d'agir qui tend à le mobiliser vers l'objet de son attirance ;
- 3) La composante émotionnelle : elle comprend d'une part le vécu corporel accompagnant le désir sexuel et, d'autre part, les émotions ressenties dans la relation à l'autre.
- 4) La composante corporelle : elle-même se décompose en deux parties : (i) les réponses du corps (réactions génitales, cardiaques, respiratoires, hormonales, etc.) et (ii) les perceptions émanant de ces réponses du corps.

Dans ce modèle, l'activation de certaines régions précises

correspond à chacune des quatre composantes. De plus, le modèle comporte, outre des régions activatrices, des régions qui exercent une action inhibitrice sur le déploiement du désir sexuel.

Cependant, un réseau de régions cérébrales similaire répond à des types de motivation divers, tels que la faim, le désir sexuel, l'appétence pour diverses drogues, etc.) (4). Aussi, convient-il de chercher à identifier les régions dont la réponse est spécifiquement liée au désir sexuel. Une des voies possibles pour tenter d'y parvenir est de déterminer quelles régions voient leur réponse aux stimuli sexuels visuels modulée par la testostérone plasmatique (5).

En effet, il est clair que la testostérone a un effet majeur sur le désir sexuel masculin, comme le montre la baisse de celui-ci sous l'effet de la castration ou suite à l'administration d'un agent pharmacologique abaissant la testostérone plasmatique (6, 7). Il est vraisemblable que cet effet de la testostérone passe par son action sur certaines régions cérébrales dont on sait qu'elles sont riches en récepteurs de la testostérone, notamment certains noyaux hypothalamiques (8). Point important, la testostérone n'a d'effet sur le désir sexuel que si elle est administrée à des sujets chez qui elle est basse. Elle n'augmente pas le désir sexuel chez des sujets eugonadiques et qui présentent un trouble du désir d'origine psychologique appelé désir sexuel hypoactif (9).

Dans notre étude (5), nous avons comparé un groupe de neuf patients présentant un hypogonadisme marqué (testostérone < 150 ng/100 ml) à un groupe témoin de huit sujets sans problème clinique. Six types de stimuli visuels furent présentés : films sexuellement explicites, photographies de femmes cotées préalablement par d'autres sujets témoins comme sans caractère sexuellement stimulant, comme moyennement stimulantes sexuellement, ou comme fortement stimulantes sexuellement ; films à caractère humoristique, et films documentaires émotionnellement neutres. Les patients furent examinés à deux reprises : (i) après au moins

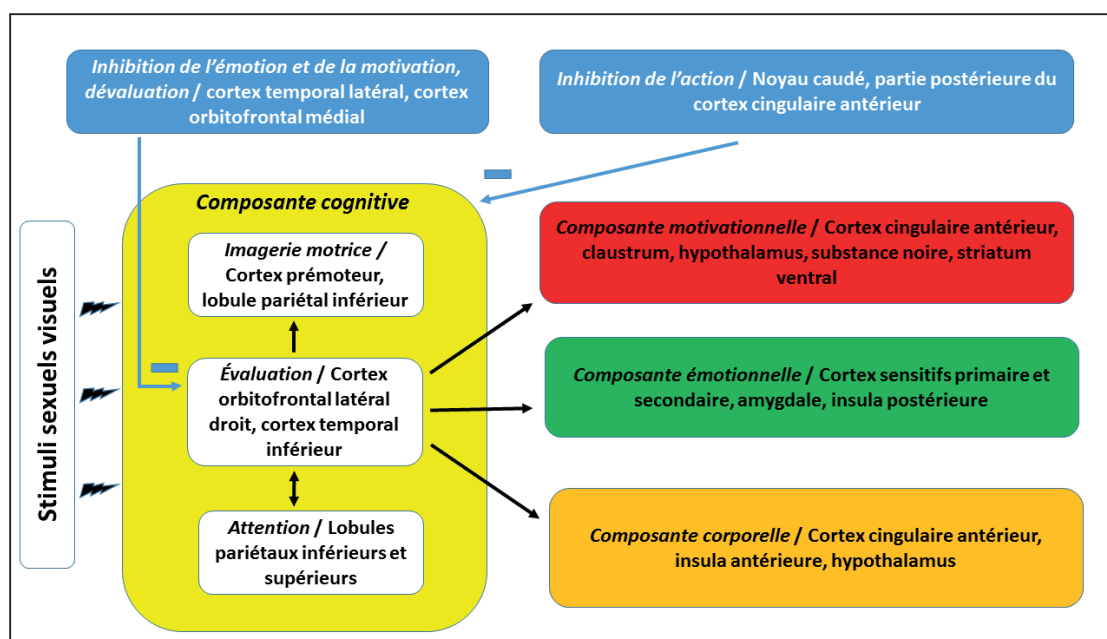


Figure 1 - Schéma du modèle neurophénoménologique de l'excitation sexuelle.

6 semaines d'interruption du traitement hormonal substitutif (représenté par des androgènes dans les cas d'hypogonadisme primaire et par des gonadotrophines dans les cas d'hypogonadisme secondaire) et (ii) sous traitement depuis au moins 8 semaines. L'ordre des séances était randomisé. Lors de chaque condition expérimentale, une acquisition en TEP était effectuée ainsi qu'un enregistrement de la réponse érectile, et, au décours de chaque acquisition, le participant était invité à coter de 1 à 9 (1 : pas du tout à 9 : extrêmement forte) le niveau de l'excitation sexuelle ressentie. L'analyse des données a comporté une comparaison des patients avec les sujets témoins, d'une part, et, d'autre part, une comparaison des patients traités avec les patients non traités (sujet comme son propre témoin).

Sur le plan comportemental, les résultats montrèrent une nette influence de l'hypogonadisme sur la cotation de l'excitation sexuelle, avec, pour les conditions comportant des stimuli visuels sexuels, une cotation significativement plus faible chez les patients non traités que chez les volontaires sains. De plus, les réponses érectiles étaient moins prononcées chez les patients quand ils n'étaient pas sous traitement que lorsqu'ils l'étaient.

Sur le plan cérébral, une partie du cortex orbitofrontal droit s'est davantage activée en réponse aux stimuli sexuels chez les témoins volontaires sains que chez les patients non traités. Cette même région, de plus, s'est davantage activée chez les patients quand ils étaient sous traitement que lorsqu'ils ne l'étaient pas (figure 2).

Les mêmes résultats furent observés au niveau de l'insula droite : plus forte activation chez les témoins que chez les patients non traités et plus forte activation sous traitement que sans traitement.

En ce qui concerne le noyau amygdalien droit, son activation était plus élevée sous traitement que sans traitement ; en revanche, elle n'était pas statistiquement différente chez les témoins et chez les patients non traités.

Ceci concernait les régions où la testostérone semble moduler « à la hausse » les réponses cérébrales aux stimuli sexuels. En outre, la testostérone semble moduler cette réponse « à la baisse » dans le gyrus frontal inférieur gauche : en réponse aux stimuli sexuels visuels, celui-ci se désactiva davantage chez les témoins volontaires sains que chez les patients non traités (figure 3). Cette même région, de plus, se désactiva davantage chez les patients quand ils étaient sous traitement que lorsqu'ils ne l'étaient pas. En d'autres termes, il se pourrait que la testostérone diminue l'activation d'une région cérébrale – le gyrus frontal inférieur gauche – qui pourrait jouer un rôle inhibiteur sur le désir sexuel ; par conséquent, la diminution de cette inhibition pourrait entraîner une libération du désir sexuel. Il existe quelques arguments dans la littérature qui suggèrent que la testostérone pourrait découpler sur le plan fonctionnel les régions frontales et le noyau amygdalien (10, 11).

Le modèle émergent de ces résultats est que des régions sensibles à l'action modulatrice de la testostérone forment un réseau fonctionnel dont l'activation ou la désactivation pourrait être spécifiquement liée au désir et à l'excitation sexuelle.

serge.stoleru@inserm.fr

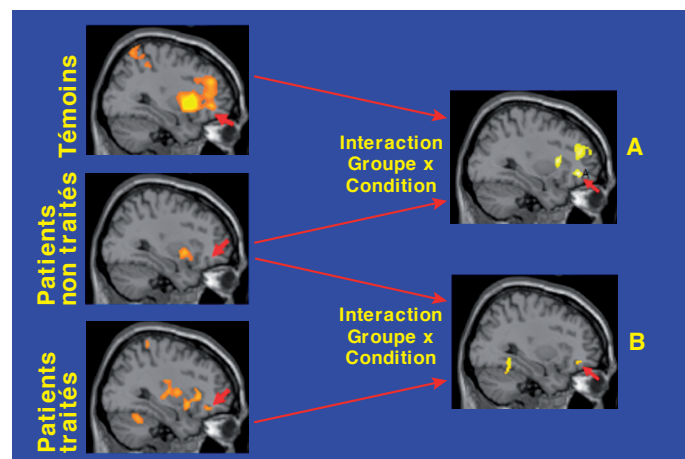


Figure 2 - Activation plus élevée du cortex orbitofrontal droit chez les témoins sains (A) et chez les patients hypogonadiques traités (B) que chez les patients non traités. La flèche rouge indique le cortex orbitofrontal droit. Sections parasagittales passant à 32 mm de la ligne médiane. Les aires apparaissant en jaune correspondent aux clusters de voxels où une activation, ou une interaction Groupe X Condition Expérimentale significatives furent observées à la fois en réponse aux stimuli filmiques et photographiques. Seuil : seules les activations significatives au seuil $p < 0,001$, non corrigé pour les comparaisons multiples, apparaissent en jaune sur la figure.

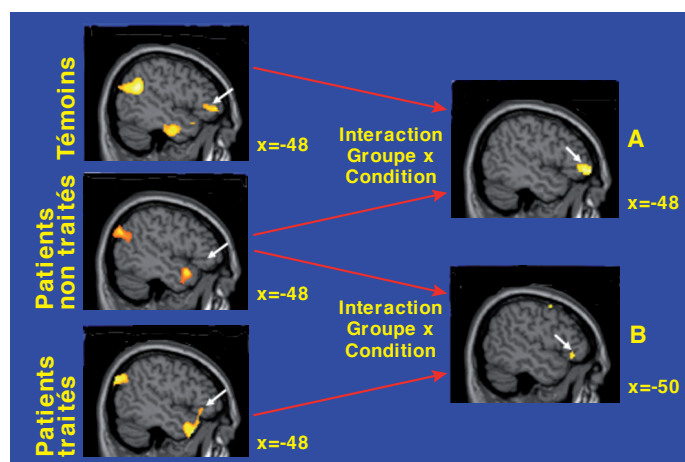


Figure 3 - Activité plus élevée dans le cortex frontal inférieur gauche chez des patients hypogonadiques non traités (A) et que chez des patients traités (B). La flèche blanche indique le cortex orbitofrontal gauche. Sections parasagittales passant à 48 ou 50 mm de la ligne médiane. Les aires apparaissant en jaune correspondent aux clusters de voxels où une désactivation ou une interaction Groupe X Condition Expérimentale statistiquement significatives furent observées en réponse aux films et aux photographies. Seuil : seules les activations significatives au seuil $p < 0,001$, non corrigé pour les comparaisons multiples, apparaissent en jaune sur la figure.

RÉFÉRENCES

- (1) Stoleru, S., et al., *Neurosci & Biobehav Rev*, 2012, 36(6): 1481-1509.
- (2) Poepl, T. B., et al., *Human Brain Mapping*, 2014, 35(4) : 1404-1421.
- (3) Stoleru, S. Un cerveau nommé désir. Paris, Odile Jacob, 2016.
- (4) Noori, H. R., et al. *Eur Neuropsychopharmacology*, 2016, 26(9) : 1419-1430.
- (5) Redouté, J., et al., *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30(5): 461-482.
- (6) Bagatell, C. J., et al., *J Clin Endoc Metab*, 1994 78(3): 711-716.
- (7) Rösler, A., & Witzum, E., *New Engl J Med*, 1998, 338(7): 416-422.
- (8) Fernández Guasti, A., et al., *J Comp Neurol*, 2000, 425(3) : 422-435.
- (9) American Psychiatric Association. DSM-5®: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson, 2015.
- (10) Van Wingen GA, et al., *Neuroscience*, 2011, 191: 38-45.
- (11) Westlye, L. T., et al., *NeuroImage: Clinical*, 2017, 13: 62-69.

STÉROÏDES ET CONTRÔLE CENTRAL DE LA REPRODUCTION

YVES TILLET & ANNE DUITTOZ (UMR Physiologie de la Reproduction et des comportements ; INRA UMR85, CNRS UMR 7247, Université F. Rabelais, IFCE. Centre Inra Val de Loire, Nouzilly)

Si l'on songe à la diversité des espèces et à la spécificité de chacune pour se reproduire en fonction des saisons, des réserves nutritionnelles..., la perpétuation des espèces nécessite une adaptation et une régulation très fine de la reproduction et engendre ainsi une infinie variété de situations. Chez les vertébrés, la reproduction est sous le contrôle de quelques centaines à quelques milliers de neurones situés dans l'aire préoptique et l'hypothalamus contenant un neuropeptide : le Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH). Ce neuropeptide de 10 acides aminés est sécrété dans le sang porte-hypothalamo-hypophysaire et va stimuler les hormones gonadotropes hypophysaires LH (Luteotropin Hormone) et FSH (folliculo Stimulating Hormone) qui vont agir sur la production de gamètes et d'hormones stéroïdiennes dans les gonades. En retour, les stéroïdes gonadiques vont rétroagir au niveau de l'hypophyse et du cerveau pour réguler l'activité des neurones à GnRH et contrôler ainsi la reproduction. Ces hormones sont principalement la progestérone et l'œstradiol chez la femelle et la testostérone et l'œstradiol chez le mâle. Les différentes étapes de la reproduction, la puberté, les cycles estriens chez la femelle découlent d'un dialogue étroit entre les hormones stéroïdes et le cerveau.

Le contrôle central de la reproduction

Au niveau des neurones à GnRH, la modulation du signal stéroïdien va permettre une régulation fine de la sécrétion de GnRH. Celle-ci est caractérisée par un mode pulsatile, et chaque pulse de GnRH mesuré dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire correspond à la libération ponctuelle d'un pool de molécules contenues dans les granules de sécrétion par les terminaisons neuronales. Entre chaque pulse, les niveaux de neuropeptides sont indétectables, et c'est la fréquence et l'amplitude des pulses qui va caractériser chaque étape de la reproduction : la puberté, les phases du cycle estrien chez la femelle, la période de reproduction chez les animaux à reproduction saisonnière. Par exemple, au cours du cycle estrien chez la femelle, l'œstradiol va être responsable de l'augmentation de la pulsativité du GnRH qui entraîne le pic préovulatoire de GnRH et l'ovulation, puis après diminution des niveaux d'œstradiol, c'est la progestérone qui va venir freiner cette pulsativité.

Dès l'identification des boucles de rétroaction des stéroïdes sur le SNC, l'attention des chercheurs s'est portée alors sur les sites d'actions centraux des stéroïdes et plus particulièrement sur les neurones à GnRH à l'origine du contrôle central de la reproduction.

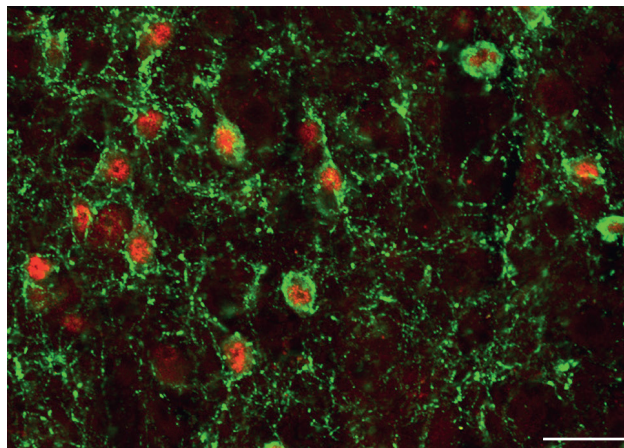
Les stéroïdes et leurs récepteurs

Les premiers récepteurs aux hormones stéroïdiennes ont été localisés au niveau nucléaire dans les années 90 (1). Pour l'œstradiol, 2 sous-types de récepteur, alpha et bêta, ont été décrits, de même la progestérone peut se lier à 2 isoformes A et B. La testostérone peut agir sur le récepteur aux androgènes après transformation en dihydro testostérone (DHT) ou après aromatisation en œstradiol par l'aromatase codée par le gène *cyp19A1*. L'œstradiol joue ainsi un rôle important chez la femelle, aussi bien que le mâle, et c'est sur ce stéroïde que la majorité des études ont été concentrées, notamment dans le but d'une maîtrise de la reproduction chez les animaux domestiques et pour traiter les problèmes d'infertilité dans l'espèce humaine. Au niveau nucléaire, ces différents stéroïdes agissent comme des facteurs de transcription au niveau de l'ADN et vont réguler l'expression de nombreux gènes, ils ont une action plutôt lente. Ils sont impliqués dans la reproduction mais également dans un très grand nombre d'autres fonctions (voir dans ce dossier).

En regard de l'action génomique des stéroïdes au niveau nucléaire, d'autres effets plus rapides ont été décrits conduisant à l'hypothèse de l'existence de récepteurs membranaires.

Il a été montré que les effets rapides de l'œstradiol pouvaient être médiés par le GPCR30 renommé GPER pour G-Protein Estradiol Receptor, premier récepteur membranaire de l'œstradiol à être cloné (2) mais aussi par le récepteur nucléaire ER α dont une fraction est palmitoylée, ce qui lui permet d'interagir avec les cavéolines membranaires.

La progestérone peut avoir un effet rapide en agissant sur différents récepteurs membranaires à la progestérone, les « mPR » dont 5 types ont été clonés et PGRMC1 (3). Elle agit en modulant l'activité du récepteur membranaire de type GABA $_A$, après transformation en allopregnanolone par les enzymes 5 α -réductase et 3 α -hydroxy stéroïde oxydo-réductase, (4). Dans ce cas, le rôle de la progestérone sera toujours lié à celui du GABA.



Double marquage montrant la présence du récepteur à l'œstradiol alpha (en rouge) dans les neurones à kisspeptide (en vert) dans le noyau arqué de brebis. Barre d'échelle : 50 μ m (d'après Franceschini et al 2006 (9)).

Neurotransmetteurs/ Neuropeptides	Récepteur stéroïdien	Localisation
Dopamine	E2, T	A12
noradrénaline	E2, Pg	A1, A2, A6
Sérotonine	Pg	Raphé Médian, dorsal
Histamine	E2	Hypothalamus caudal
GABA	E2	HVM, APO
Oxide d'azote	E2, Pg, T	NVM, NVL, APO
Calcitonine Gene Related Peptide	E2	NPV, APO
Substance P	E2, Pg	N Arqué, APO
Neurotensine	E2, Pg	APV, HVM
Béta-endorphine	E2, Pg	N Arqué
Somatostatine	E2, Pg, T	NVM, PeVN, BNST
Neuropeptide Y	E2	N Arqué
Galanine	E2	APV, N Arqué
Kisspeptide	E2	APV, N Arqué
Dynorphine	E2	N Arqué
Neurokinine B	Pg, E2	N Arqué, APO
...	...	...
GnRH	E2, Pg	APV

Tableau synthétique illustrant la colocalisation des récepteurs nucléaires aux stéroïdes sexuels (œstradiol, progestérone, testostérone) avec les principaux neurotransmetteurs et neuropeptides centraux. E2, œstradiol 17β; Pg, Progestérone; T, testostérone; A1, A2, A6, groupes de neurones noradrénergiques; A12, groupe de neurones dopaminergiques; APO, aire préoptique; BNST, noyau du lit de la strie terminale; HVM, aire hypothalamique ventromédiane; N Arqué, noyau arqué; NPV, noyau paraventriculaire de l'hypothalamus; NVL, noyau ventrolatéral de l'hypothalamus; NVM, noyau ventromédian de l'hypothalamus; PeVN, noyau périventriculaire.

L'ensemble de ces récepteurs est largement distribué dans le cerveau, dans les neurones, les cellules gliales et dans les cellules endothéliales et va donc concerner un grand nombre de fonctions, bien au-delà de la reproduction.

Stéroïdes et reproduction

La mise en évidence des récepteurs stéroïdiens au niveau cérébral, conjointement à l'identification des neurones à GnRH a conduit à rechercher la présence de ces récepteurs dans les neurones à GnRH, en tant que cible directe du rétrocontrôle stéroïdien.

L'œstradiol joue un rôle prépondérant dans le rétrocontrôle hormonal des gonades en agissant au niveau cérébral *via* le récepteur de type alpha : les animaux knock-out pour ce récepteur sont stériles (5). C'est donc principalement la localisation de ce récepteur qui a été recherchée dans les neurones centraux liés au contrôle de la reproduction. Les études morphofonctionnelles ont montré, après plusieurs controverses et de nombreuses vérifications, que les neurones à GnRH ne contiennent pas le récepteur alpha mais uniquement le récepteur nucléaire de type beta. Plus récemment la présence de GPER dans les neurones à GnRH a été détectée chez le macaque (6) et il semble que ce récepteur soit capable de moduler directement les flux calciques à travers la membrane des neurones à GnRH (7).

De très nombreuses études ont donc été menées pour rechercher les cellules capables de porter l'information stéroïdienne vers les neurones à GnRH. Ces études ont d'abord été dirigées vers les neurones puis les cellules gliales et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Concernant les recherches d'interneurones, les premières études ont pointé les neurones monoaminergiques (séro-

tonine, dopamine, noradrénaline, histamine), pour leur rôle déjà identifié dans le contrôle de la reproduction (8), puis une multitude de neurones à neuropeptides (Neuropeptide Y NPY, galanine, somatostatine, dynorphine, neurokinine, substance P, β endorphine...), des neurones à GABA, Glutamate (voir tableau) dont le rôle dans le contrôle de la reproduction avait été décrit, et dont les terminaisons sont observées sur les neurones à GnRH. Tous ces interneurones ont été identifiés dans différentes espèces et une grande variabilité existe entre elles. Parmi ces neurones une attention particulière a été portée aux neurones à somatostatine, neuropeptide Y, galanine et plus récemment aux neurones à Kisspeptide décrits au début des années 2000. Nous avons montré chez la brebis que ces neurones colocalisent le récepteur alpha dans différentes proportions, allant jusqu'à 100 % pour les neurones à kisspeptide dans le noyau arqué (9). L'expression de ces peptides est modulée par les niveaux d'œstradiol. Ces populations neuronales ne sont pas homogènes ainsi, toujours pour le kisspeptide, il existe une autre population située dans l'aire préoptique mais dont les neurones n'expriment pas les mêmes peptides et récepteurs.

Les récepteurs à l'œstradiol, nucléaires et membranaires, ont également été décrits dans les cellules gliales comme les astrocytes, les tanocytes et les cellules épendymaires (10). Les astrocytes dont les prolongements sont observés autour des neurones à GnRH et de leurs terminaisons, sont capables de modifier le nombre d'afférences sur les neurones à GnRH et participer à leur régulation. Ainsi chez la brebis la couverture gliale est moins importante pendant la saison de reproduction qu'au cours du reste de l'année indiquant ainsi une modification saisonnière de la sensibilité aux stéroïdes (11). Ces interactions neurogliales existent

également au niveau des terminaisons à GnRH dans l'émience médiane et mettent en jeu les cellules endothéliales et épendymaires (12).

La multiplicité des cibles des stéroïdes gonadiques au niveau cérébral et la redondance des circuits neuronaux impliqués illustrent l'importance de leur rôle dans la modulation d'un grand nombre de signaux régulateurs de la reproduction. L'action des stéroïdes pourra être ainsi modulée par d'autres facteurs comme la photopériode et la mélatonine. L'œstradiol sera ainsi responsable du blocage de la reproduction pendant la période de repos sexuel qui peut survenir en jours croissant ou décroissant selon les espèces, et en même temps l'œstradiol va stimuler la reproduction et entraîner le déclenchement de l'ovulation au cours de la saison de reproduction. Ces régulations peuvent résulter du dialogue entre différentes populations neuronales ou bien être intégrées au sein d'une seule population neuronale sensible à ces différents facteurs. Les neurones à kisspeptide du noyau arqué pourraient être un de ces relais car ils sont sensibles à d'autres hormones comme la leptine et la mélatonine. Pour résumer, les stéroïdes sexuels sont des acteurs majeurs du contrôle central de la reproduction. La diversité des interactions entre les stéroïdes et les réseaux cellulaires (neurones et cellules gliales) liés au contrôle de la reproduction témoigne de la diversité des stratégies mises en place par les espèces pour se reproduire. Si l'action des stéroïdes au niveau cellulaire commence à être bien comprise, la cinétique d'action sur les différentes structures cérébrales liées à la reproduction est encore loin d'être élucidée.

yves.tillet@inra.fr
anne.duittoz@inra.fr

Avec la relecture bienveillante de Rachida Guennoun.

RÉFÉRENCES

- (1) Blaustein, J.D., Endocrinology, 1993, 132: 1218-1224.
- (2) Qiu J, et al., J Neurosci. 2003, 23(29): 9529-9540.
- (3) Zhu Y et al. Comp Biochem Physiol Part C, 2008, 148: 381-389.
- (4) Schumacher M, et al., Brain Res. 1989, 487(1): 178-183.
- (5) Korach KS, et al., Recent Prog Horm Res. 1996, 51: 159-186; discussion 186-188. Review.
- (6) Naugle M. M. & Gore A. Neuroendocrinology 2014, 100: 334-346
- (7) Terasawa E, et al., Front Neuroendocrinol. 2012 33(4): 364-375.
- (8) Barraclough CA & Wise PM., Endocr Rev. 1982, 3(1): 91-119.
- (9) Franceschini I, et al., Neurosci Lett. 2006, 401(3): 225-30.
- (10) Langub MC Jr & Watson RE Jr. Endocrinology, 1992, 130(1): 364-372.
- (11) Jansen HT, et al., Endocrinology. 2003 144(8): 3663-3676.
- (12) V. Prevot, D. et al. Neuroscience 1999, 94(3): 809-819.

ESTROGÈNES ET MÉMOIRE

ALINE MARIGHETTO, ALICE SHAAM AL ABED ET POTIER MYLÈNE (Neurocentre Magendie, INSERM U.1215, Bordeaux)

S'il est bien établi que les estrogènes modulent de nombreuses fonctions cérébrales, et en particulier la mémoire, cette modulation est encore loin d'être comprise. En lien avec la découverte des récepteurs aux estrogènes (ER)

dans les régions cérébrales critiques à la fonction mnésique, comme l'hippocampe, les études menées principalement sur des modèles animaux d'ovariectomie et chez la femme ménopausée ont suscité un engouement pour ce domaine de recherche, en étayant l'idée que les estrogènes contribueraient au bon fonctionnement de la mémoire. L'enthousiasme initial a cependant été fortement atténué par l'échec de certains traitements hormonaux de substitution de la ménopause (THS), révélant la complexité des liens entre estrogènes et fonctions cognitives (1). Cette complexité tient à la multiplicité des estrogènes et des voies de signalisation cellulaire qu'ils contrôlent, et, concernant la mémoire, au polymorphisme de cette fonction. Néanmoins, la diversification des modèles et approches expérimentales devrait permettre d'élucider ces liens complexes, et nous pensons que cette élucidation est nécessaire pour deux raisons principales. D'une part, le vieillissement croissant des populations rend urgent de trancher la question de l'intérêt potentiel des estrogènes comme cible thérapeutique du déclin cognitif lié à l'âge, aussi bien chez la femme, que chez l'homme. D'autre part, l'accroissement de notre exposition aux estrogènes de l'environnement, rend non moins urgent d'identifier l'ensemble des mécanismes par lesquels ces composés sont susceptibles d'affecter la santé des diverses catégories de population.

Estrogènes nécessaires à la mémoire ?

L'essentiel de ce que l'on sait du rôle des estrogènes dans la mémoire provient des études menées sur les modèles animaux d'ovariectomie (essentiellement rongeurs, dans une moindre mesure primates non humains). La majorité de ces études indique que, chez la femelle jeune adulte, la déplétion en estrogènes endogènes dont le plus puissant est le 17 β -estradiol (E2), a des effets délétères sur certaines capacités mnésiques, en particulier celles qui dépendent de l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe, et ces effets peuvent être reversés par un apport exogène (1). Les données neurobiologiques confortent les observations comportementales. Elles montrent notamment des corrélations positives entre les taux d'E2 circulants et les propriétés morphologiques et fonctionnelles de l'hippocampe qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire. Par exemple, la densité et la morphologie des épines (spino/synaptogenèse), la plasticité synaptique (long term potentiation - LTP, long term depression - LTD) et cellulaire (neurogenèse) sont altérées par l'ovariectomie. En outre, l'E2 serait neuroprotecteur. Il module la respiration mitochondriale, réduit les processus inflammatoires et les altérations de la barrière hématoencéphalique et de la microvascularisation. Prises dans leur globalité, ces observations ont étayé l'idée que les estrogènes représentent une cible potentielle pour prévenir ou atténuer les effets cognitifs de la ménopause et du vieillissement (2).

Cependant, des résultats contradictoires existent dans la littérature relative aux modèles animaux d'ovariectomie et aux études menées chez la femme ménopausée : la performance mnésique n'est pas toujours dégradée par la diminution des taux circulants, et un apport exogène est parfois sans effet sur la cognition, voire même aggrave son déclin. L'effet d'une supplémentation dépendrait en réalité de plusieurs facteurs :

le type d'estrogène utilisé, la dose et durée du traitement, l'âge du sujet et la durée de la période de déplétion avant le début du traitement. L'effet dépendrait aussi de la tâche utilisée pour évaluer les effets cognitifs (2).

Quelles composantes de la mémoire ?

Une première ligne d'explication à l'hétérogénéité des données de la littérature tient au polymorphisme de la mémoire. Celle-ci n'est pas une fonction unitaire mais renvoie à des capacités et processus divers, reposant sur des systèmes cérébraux au moins partiellement différents¹, et inégalement sensibles aux estrogènes. Les tests mnésiques sollicitent avec plus ou moins de sélectivité, une/un ou plusieurs de ces capacités et processus mnésiques.

Ainsi, s'il est globalement admis qu'un taux minimal d'E2 serait nécessaire aux formes de mémoire dites « hippo-campo-dépendantes », déclarative, spatiale, temporelle ou contextuelle, la modulation des autres formes de mémoire semble plus discutable. Il est aussi admis que l'E2 favoriserait l'utilisation de stratégies d'apprentissage basées sur l'hippocampe lorsque plusieurs sont possibles (3). Par exemple, les jeunes femmes utilisent des stratégies différentes pour s'orienter dans un labyrinthe virtuel ou mémoriser une liste de mots, selon la phase de leur cycle menstruel (4).

Toutefois, nous avons récemment montré que l'E2 ne favorise pas toutes les composantes mnésiques impliquant l'hippocampe : il améliore la rétention d'associations temporelles et/ou spatiales, mais pas le processus d'organisation de ces informations qui permettrait d'éviter les interférences (5,6). Ainsi, dans une tâche spatiale qui fait appel, à des degrés variables, à la capacité de rétention ainsi qu'à celle d'organisation de la mémoire, nous avons observé qu'un même traitement à l'E2 peut améliorer ou dégrader la performance des mêmes animaux. Il augmente la performance lorsque la tâche fait essentiellement appel à la capacité de rétention, mais il réduit la performance lorsque la tâche sollicite principalement la capacité d'organisation (5). Cette dernière composante mnésique est peu étudiée. Elle est pourtant critique lorsque nous devons mémoriser, sans les confondre, les événements relativement insignifiants et hautement répétitifs de notre quotidien (e.g. « où ai-je garé ma voiture?... ce matin, et non pas hier »). Dans un contexte d'exposition croissante de la population aux estrogènes de l'environnement, la découverte d'un effet potentiellement délétère sur une composante mnésique majeure, souligne l'importance de mieux caractériser les effets cognitifs des estrogènes.

Quelle(s) voie (s) d'action des estrogènes parmi les diverses possibles ?

L'hétérogénéité des données de la littérature tient également à la diversité des estrogènes et de leurs voies d'action (1). Les trois formes principales d'estrogènes endogènes, l'E2, l'estrone et l'estriol, peuvent se lier avec une affinité variable aux différents RE. Ces derniers comprennent d'une part les RE α et RE β , initialement considérés comme strictement nucléaires (et agissant comme des facteurs de transcription), mais identifiés ensuite dans les différents compartiments

cellulaires, d'autre part le GPER, (G-protein coupled estrogen receptor), localisé préférentiellement à la membrane. La transduction du signal estrogénique peut donc se faire par ces différents RE, par des voies génomiques ou non génomiques, qui régulent, de concert ou séparément, diverses signalisations.

Outre la diversité des RE, ligands, co-facteurs de transcription et voies de signalisations possibles, la complexité est accrue par le fait que les RE sont exprimés dans tous les types cellulaires du cerveau, et présentent des patrons d'expression différents selon le RE considéré (7). Ainsi, chez l'Homme et chez le rongeur, le GPER est fortement exprimé et largement distribué dans l'hippocampe et à l'inverse, les expressions des RE α et RE β semblent moindres et variables selon le champ hippocampique, l'espèce et l'âge considérés. Face à cette complexité, les approches ciblant de plus en plus précisément une voie spécifique dans une région cérébrale donnée, sont essentielles. À ce jour, les études par manipulation génétique d'un sous type de RE, même si elles ne sont pas dépourvues d'éléments contradictoires, indiquent plutôt que les RE α hippocampiques seraient ceux nécessaires au maintien d'une mémoire normale. En effet, la délétion de RE α a des effets délétères sur la mémoire, et la surexpression de RE α , mais pas de RE β , dans l'hippocampe, restaure les effets bénéfiques de l'E2 sur la plasticité synaptique NMDA-dépendante et sur la mémoire spatiale des ratte ovariectomisées. Les RE β quant à eux, réguleraient la transcription médiée par les RE α en fonction des variations du taux d'E2, et cette interaction entre RE α et RE β pourrait jouer un rôle dans les variations des effets de l'E2 liées à l'âge (8).

Quel impact de l'âge ?

L'âge serait un facteur important, puisqu'une diminution de la sensibilité aux estrogènes est invoquée pour expliquer l'inefficacité des THS au-delà de 65 ans. La plupart des études menées sur le modèle d'ovariectomie chez l'animal âgé, ont confirmé les données obtenues chez les femmes ménopausées, à savoir que les effets bénéfiques des traitements œstrogéniques diminuent avec l'avancée en âge, mettant ainsi en évidence l'existence d'une « fenêtre d'opportunité »

'De façon schématique on distingue la mémoire à court-terme, ou mémoire de travail et la mémoire à long-terme. Cette dernière se subdivise en deux grandes catégories : i) la mémoire dite « déclarative » (ou explicite), ou mémoire consciente et verbalisable des connaissances sur le monde (mémoire sémantique) et des événements de notre vie (mémoire épisodique, autobiographique); ii) la mémoire non déclarative renvoie à diverses formes de savoir-faires, automatismes, biais ou conditionnements, mobilisables ou susceptibles d'influencer notre comportement sans accès explicite et conscient à des souvenirs spécifiques. Ces différentes formes de mémoire ne reposent pas sur les mêmes circuits cérébraux et ne sont pas toutes affectées par le vieillissement. La mémoire déclarative, surtout dans sa composante épisodique, est préférentiellement affectée dans de nombreux syndromes neuropsychiatriques et dans le vieillissement. Elle est très dépendante de l'intégrité fonctionnelle de l'hippocampe, qui jouerait un rôle transitoire mais crucial dans le stockage des associations complexes entre stimuli sur lesquelles reposent nos souvenirs autobiographiques (quoi ? où ? quand ? dans quel contexte ?). On considère que les équivalents de la mémoire déclarative chez l'animal sont les apprentissages dépendants de l'hippocampe.

au-delà de laquelle la supplémentation n'est plus efficace (9). La diminution de la sensibilité aux estrogènes au cours du vieillissement est elle-même censée résulter d'une moindre expression des RE, qui serait liée à la diminution des taux circulants d'E2. Quelques études ont décrit dans le vieillissement, une diminution de l'expression protéique hippocampique des RE, ainsi qu'une moindre expression des RE β au niveau synaptique de la région CA1 de l'hippocampe et une altération du rapport RE α /RE β . Cependant, si le nombre de neurones immuno-positifs pour les RE semble diminuer avec l'âge, une augmentation de l'immunoréactivité des neurones marqués, ainsi qu'une augmentation du marquage nucléaire et de l'expression des ARNm des RE α ont également pu être observées, notamment chez les sujets humains non déments. Ces dernières données suggèrent de possibles mécanismes de compensation à la diminution des taux d'E2 dans le vieillissement normal. Ces données montrent surtout que la question des effets de l'âge sur la sensibilité aux estrogènes et sur le rôle des estrogènes dans la mémorisation, appelle de nouvelles investigations.

Une production hippocampique d'estrogènes, y compris chez le mâle

À la complexité des voies d'action, s'ajoute le fait que les estrogènes ne sont pas uniquement produits par les gonades femelles. Ainsi, il a aussi été montré une néoneurostéroïdogenèse dans les tissus cérébraux, en particulier hippocampiques (10,11). Chez l'Homme et chez le rongeur, les enzymes responsables de la production des neurostéroïdes, notamment l'aromatase qui représente la dernière étape de transformation des androgènes en estrogènes, sont présentes dans les neurones et les astrocytes de l'hippocampe. Ceci permet une production locale d'E2, chez les mâles comme chez les femelles (11). En l'absence de technique de dosage fiable, il est difficile de comprendre comment cette production locale varie en fonction de la production périphérique des hormones sexuelles. Il semblerait toutefois que les taux hippocampiques d'E2 mesurés chez la rate soient, selon le stade œstral, de 10 à 60 fois supérieurs aux taux plasmatiques, et toujours inférieurs aux taux hippocam-

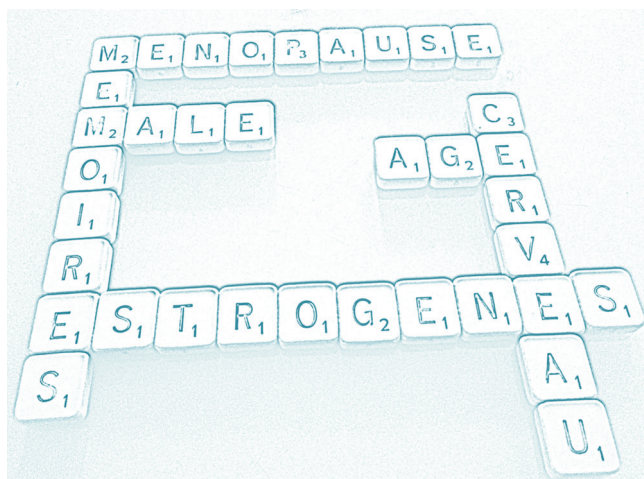
piques mesurés chez le rat mâle (11). Aucune donnée n'est à ce jour disponible quant à l'évolution de cette production au cours du vieillissement.

Même s'il reste difficile d'évaluer la part qu'elle prend dans les effets physiologiques des estrogènes, cette production locale non négligeable, montre la nécessité d'étudier le rôle des estrogènes dans la fonction hippocampique aussi chez le mâle. Bien qu'aucun lien n'ait été encore clairement établi entre la synthèse locale d'E2 et la cognition, la modulation des acteurs de la neurostéroïdogenèse hippocampique, notamment de l'aromatase, a un impact sur la synaptogenèse et la plasticité locale (12). On sait par ailleurs que l'administration périphérique d'un bloquant de l'aromatase chez l'Homme, de même que la gonadectomie chez l'animal mâle, perturbe la mémoire hippocampo-dépendante, alors qu'à l'inverse un traitement « estrogénique » peut améliorer la performance des mâles âgés (13).

En conclusion

Cette rapide revue aura surtout montré les limites de nos connaissances. Ces limites tiennent tout d'abord au développement trop récent des outils (pharmacologiques, génétiques ou opto-génétiques) autorisant la manipulation sélective de l'une des multiples voies d'action des estrogènes. Ensuite, l'essentiel de nos connaissances ayant été établi sur le modèle d'ovariectomie, encore trop peu d'informations sont disponibles chez le mâle et sur le vieillissement. Le rôle de la production hippocampique d'estrogènes et son évolution avec l'âge restent également à découvrir. Enfin, le polymorphisme de la mémoire invite à préciser aussi au plan psychologique, la nature des processus régulés. L'utilisation d'approches davantage ciblées et la diversification des modèles devraient permettre de caractériser le rôle des différentes voies des estrogènes dans les processus mnésiques, chez les deux sexes, et les modifications liées à l'âge. Seule cette connaissance permettra de faire progresser la question de l'intérêt thérapeutique/préventif des estrogènes dans le vieillissement cognitif et celle du risque potentiel des estrogènes environnementaux.

aline.marighetto@inserm.fr
shaam.alabed@gmail.com
mylene.potier@inserm.fr



RÉFÉRENCES

- (1) Frick KM, Horm Behav, 2015, 74: 4-18.
- (2) Engler-Chiurazzi EB, et al., Brain Res, 2016, 1645: 79-82.
- (3) Korol DL, et al., Horm Behav, 2015, 74: 105-15.
- (4) Hussain D, et al., Psychoneuroendocrinology, 2016, 70: 108-17.
- (5) Al Abed AS, et al., Psychoneuroendocrinology, 2016, 69: 77-89.
- (6) Potier M, et al., Biol Psychiatry, 2016, 79: 735-45.
- (7) Diaz-Brinton, Trends in Pharmacological Sciences, 2009, 30: 212-222.
- (8) Bean LA, et al., Neuroscientist, 2014, 20: 534-45.
- (9) Daniel JM, Horm Behav, 2013, 63: 231-7.
- (10) Azcoltia I, et al., Glia, 1999 26: 260-7.
- (11) Hojo Y, et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101: 865-70.
- (12) Vierk R, et al., Horm Behav, 2015, 74: 139-48.
- (13) Janowsky JS, Neuroscience, 2006, 138: 1015-20.

NEUROPROTECTION PAR LES STÉROÏDES

RACHIDA GUENNOUN (U1195 Inserm, Université Paris-Sud, Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre)

Introduction

L'étude des effets des stéroïdes dans le système nerveux constitue un champ d'investigation en plein essor. Les stéroïdes peuvent limiter ou retarder la mort neuronale et augmenter la capacité réparatrice et régénératrice du système nerveux.

Plusieurs données épidémiologiques et cliniques suggèrent que les stéroïdes sexuels peuvent jouer un rôle dans la neuroprotection endogène chez les humains. Ainsi, avant la ménopause, les femmes présentent un risque moindre d'accident vasculaire cérébral (AVC) que les hommes du même âge. Après la ménopause, ce risque augmente rapidement pour atteindre celui des hommes. De même, la maladie de Parkinson touche moins de femmes que d'hommes. De plus, des changements des niveaux des stéroïdes dans le cerveau, la moelle épinière ou les nerfs périphérique ont été observés après lésion du système nerveux et au cours de maladies neurodégénératives (1).

Plusieurs études pharmacologiques ont démontré les effets neuroprotecteurs des stéroïdes dans des modèles de maladies neurodégénératives telles que la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, et des modèles de lésions du système nerveux tels que les traumatismes crâniens et médullaires et les AVC. Les effets neuroprotecteurs des œstrogènes (2), progestagènes (3) et androgènes (4) sont bien documentés.

Rôle de la synthèse locale et du métabolisme des stéroïdes dans le cerveau

Le système nerveux est à la fois une cible et un site de synthèse et de métabolisme des stéroïdes. Les concentrations de stéroïdes dans le système nerveux dépendent à la fois de l'apport systémique et de la synthèse locale (Figure 1). Il est maintenant bien établi, que le système nerveux est capable de synthétiser la progestérone, la testostérone, et l'œstradiol à partir du cholestérol. Ainsi, la synthèse locale des stéroïdes par le cerveau (neurostéroïdogénèse) peut constituer un mécanisme endogène de neuroprotection. En outre, les stéroïdes peuvent être métabolisés dans le système nerveux, et les métabolites résultants peuvent être des agents neuroprotecteurs actifs. Ainsi par exemple, dans le système nerveux, la progestérone peut provenir d'une synthèse locale à partir de la prégnénolone et pourrait être considérée, en partie, comme un neurostéroïde à action neuroprotectrice autocrine ou paracrine. De plus, la progestérone d'origine locale ou endocrinienne, peut être métabolisée en 5 α -dihydroprogestérone puis en allopregnanolone, qui peuvent avoir des effets neuroprotecteurs complémentaires (1,3). De même, la testostérone peut être métabolisée localement en œstradiol et/ou en 5 α -dihydrotestostérone. La néo-synthèse locale des œstrogènes dans le système nerveux

représente un mécanisme endogène de neuroprotection démontré dans différents modèles expérimentaux de lésions cérébrales (2).

Mécanismes impliqués dans les actions neuroprotectrices des stéroïdes

Les mécanismes de neuroprotection par les stéroïdes sont multiples (Figure 1) : 1) régulation de l'activité transcriptionnelle après liaison à des récepteurs stéroïdiens nucléaires ; 2) signalisation initiée après liaison à des récepteurs stéroïdiens associés à la membrane plasmique ; 3) régulation de l'activité des canaux ioniques associés aux récepteurs de neurotransmetteurs ; 4) signalisation des récepteurs stéroïdiens initiée dans les mitochondries et 5) mécanismes directs indépendants des récepteurs stéroïdiens. Ces différents mécanismes peuvent être coordonnés pour aboutir à améliorer la survie des neurones par une diminution de l'apoptose, de l'excitotoxicité et du stress oxydatif.

Les stéroïdes peuvent agir à différents niveaux de l'unité neurovasculaire (Figure 1). En plus de leur effet direct sur les neurones, les stéroïdes peuvent avoir des effets neuroprotecteurs en agissant sur les cellules gliales. En agissant sur la microglie et les astrocytes, les stéroïdes réduisent la gliose réactive et la libération de cytokines pro-inflammatoires (5). En favorisant la différenciation des précurseurs oligodendrocytaires, la survie des oligodendrocytes et l'expression des protéines de la myéline, les stéroïdes stimulent la formation et la réparation de la myéline (5). Les actions des stéroïdes sur les cellules endothéliales sont également importantes pour réduire l'œdème cérébral par exemple. En plus de l'action sur la survie des neurones, les stéroïdes peuvent aussi favoriser la neurogenèse et faciliter la migration des neurones nouvellement générés vers les régions cérébrales endommagées, contribuant ainsi, à la réorganisation et la réparation du tissu neural (6).

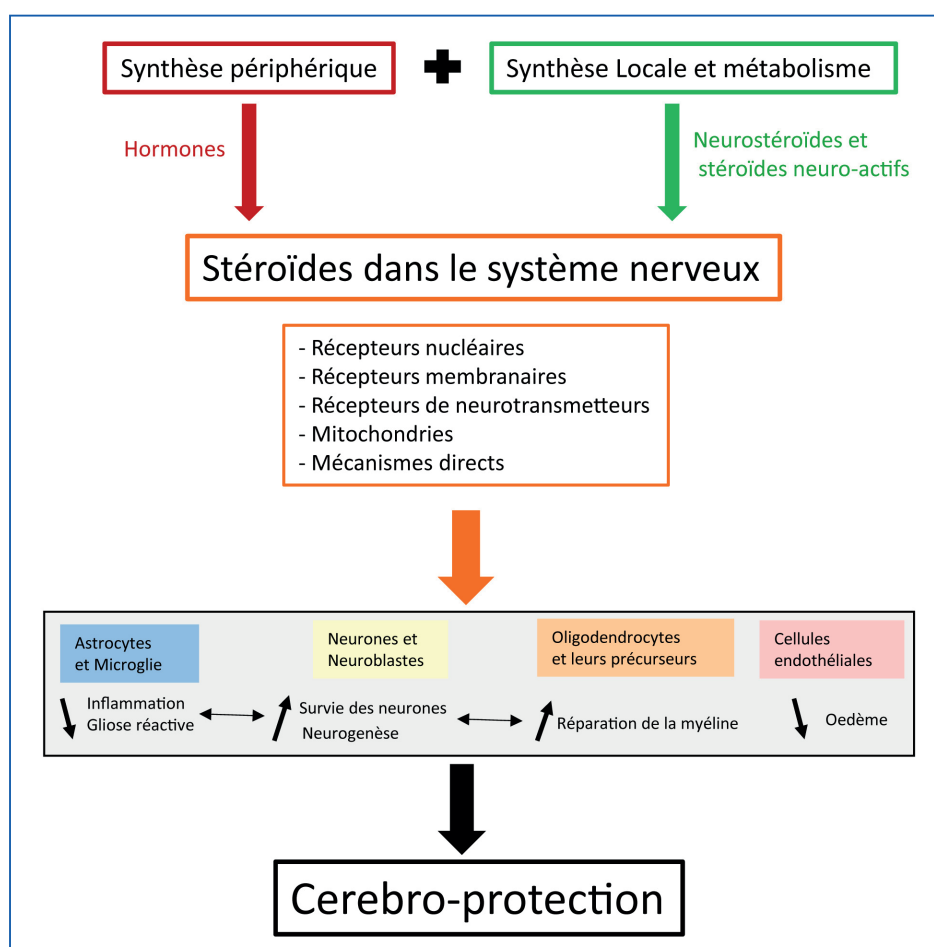
Quelques exemples des effets neuroprotecteurs des stéroïdes

Les Œstrogènes

Les effets neuroprotecteurs des œstrogènes ont été étudiés dans une variété de modèles animaux de lésions et de maladies neurodégénératives (2). L'œstradiol présent dans le cerveau provient à la fois de la circulation et de la synthèse locale. Dans le cerveau, l'aromatase, enzyme synthétisant l'œstradiol, joue un rôle très important dans la neuroprotection. Ainsi, après une inhibition pharmacologique de l'enzyme ou dans des souris déficientes en aromatase, des structures cérébrales vulnérables, telles que l'hippocampe, deviennent beaucoup plus sensibles à la dégénérescence après une lésion excito-toxique. Le croisement des souris aromatase-KO avec un modèle murin de la maladie d'Alzheimer (souris transgéniques APP23) a démontré que la baisse des œstrogènes dans le cerveau conduit à un dépôt précoce et accru du peptide β -amyloïde. L'induction *de novo* de l'aromatase dans les astrocytes réactifs a été observée dans des conditions de dégénérescence aiguë,

Figure 1 - Le système nerveux est à la fois un site d'action et un site de synthèse des stéroïdes. La synthèse de novo des stéroïdes dans le système nerveux (neurostéroïdogénèse) a été décrite pour la première fois au début des années 1980 par l'équipe du Pr. E-E Baulieu. Un neurostéroïde est un stéroïde synthétisé dans le système nerveux à partir du cholestérol. Il est présent dans le système nerveux même en l'absence des glandes stéroïdogéniques et les enzymes nécessaires à sa synthèse sont exprimés et actives dans le système nerveux.

Les stéroïdes peuvent activer différentes voies de signalisations complémentaires initiées à la membrane plasmique, au noyau, ou à la mitochondrie pour réguler la transcription de gènes impliqués dans la survie des neurones, la neurogenèse, l'inflammation, la myélinisation, la régénération axonale. Toutes ces actions participent à la protection et aux processus de régénération du tissu neural.



telles que les lésions excito-toxiques et les AVC. Les lésions neurodégénératives entraînent aussi une augmentation de l'expression du récepteur ER α dans les neurones et ER α et ER β dans les astrocytes. Ainsi la néo-synthèse de l'œstradiol dans le cerveau pourrait activer les voies de signalisations associées à ER α dans les neurones, et ER α et ER β dans les astrocytes pour réguler la survie des neurones, la libération de facteurs neuroprotecteurs, l'inflammation et l'œdème cérébral.

Les actions neuroprotectrices de l'œstradiol contre les processus neurodégénératifs associés à l'AVC sont largement documentées (6). Il faut souligner l'importance de la dose, du mode et du moment de l'administration. Le traitement par l'estradiol protège contre les dommages ischémiques en diminuant l'apoptose pendant les premières 24 heures et en stimulant la neurogenèse dans la zone sous-ventriculaire dans les premières 96 heures. L'œstradiol favorise aussi la migration des neurones nouvellement générés vers la zone endommagée; contribuant ainsi à la réparation des circuits neuronaux altérés. Un autre aspect important des mécanismes impliqués dans l'action neuroprotectrice de l'œstradiol après AVC est la protection de l'unité neurovasculaire et la suppression des cytokines pro-inflammatoires. L'utilisation de souris knock-out ER α et ER β a démontré que seul ER α est prérequis pour la réduction du volume de l'infarctus alors que

l'action neurogénique de l'œstradiol nécessite la présence de ER α et ER β .

Les Androgènes

Les actions neuroprotectrices des androgènes ont été caractérisées dans différents modèles expérimentaux de neurodégénérescence, y compris le stress oxydatif, l'axotomie, la privation de sérum, la mort cellulaire induite par le choc thermique et l'excito-toxicité. Certains des effets neuroprotecteurs des androgènes sont médiés par leur conversion en œstrogènes. Cependant, les androgènes exercent, eux aussi, des effets neuroprotecteurs et neurorégénératifs, mais ceux-ci sont moins étudiés.

Après axotomie, la testostérone favorise la survie et la régénération de motoneurones, et ces effets bénéfiques peuvent être imités par des androgènes non-métabolisables et bloqués par des antagonistes du récepteur des androgènes AR. De plus, l'œstradiol contribue également à la survie et à la régénération des motoneurones après axotomie par des mécanismes indépendants (7). Les androgènes exercent des actions trophiques sur les motoneurones, en maintenant l'intégrité de leurs dendrites et des contacts synaptiques et en stimulant la régénération axonale (4). Toutes ces actions protectrices et réparatrices des androgènes aboutissent à la récupération fonctionnelle de la fonction motrice et sont par-

ticulièrement pertinentes pour la sclérose latérale amyotrophique et d'autres maladies caractérisées par une perte progressive de motoneurones et par des niveaux de testostérone particulièrement bas (8). Cependant, des niveaux élevés de testostérone associés à un dysfonctionnement de la signalisation des androgènes peuvent avoir des effets délétères. Ainsi, par exemple, l'atrophie musculaire bulbo-spinale liée à l'X (SBMA) est une pathologie génétique caractérisée par une dégénérescence des motoneurones et des anomalies endocriniennes. Elle est due à une expansion aberrante des triplets CAG dans le gène codant pour le récepteur des androgènes (AR) avec des signes d'insensibilité aux androgènes. Dans un modèle souris de SBMA, la castration des mâles réduit l'atrophie et la faiblesse musculaire et l'administration de testostérone chez les femelles aggrave les symptômes (9).

La Progestérone

Les effets neuroprotecteurs de la progestérone et de son métabolite neuroactif l'allopregnanolone ont été démontrés dans différents modèles expérimentaux y compris les lésions excito-toxiques, les traumatismes crâniens et médullaires, les modèles de dégénérescence des motoneurones spinaux, les maladies de Niemann-Pick type C et d'Alzheimer, et l'ischémie cérébrale (3). Deux essais cliniques de phase 2 ont montré l'effet neuroprotecteur de la progestérone après trauma crânien. Leurs résultats encourageants ont permis de lancer 2 essais cliniques multicentriques de phase 3 qui se sont malheureusement soldés par un échec. Parmi les raisons qui pourraient expliquer cet échec on pourrait citer l'administration d'une forte dose de progestérone ; en cause également les échelles utilisées pour sélectionner les patients (Glasgow Coma Scale (GCS)) et pour évaluer l'efficacité thérapeutique du traitement (Extended Glasgow Outcome Scale (GOS-E)). Ces échelles, communément utilisées, peuvent présenter certaines limites (10). Les résultats négatifs de ces deux essais soulignent l'importance de la recherche translationnelle.

Des effets neuroprotecteurs de la progestérone ont été démontrés dans la moelle épinière en utilisant plusieurs modèles (11). Ainsi, après section complète de la moelle épinière, le traitement par la progestérone préserve les motoneurones, restaure les taux de choline acétyltransferase, et augmente l'expression de « la Growth Associated Protein 43 » (GAP-43), importante pour la repousse axonale, et du facteur neurotrophique « Brain-Derived Neurotrophic Factor » (BDNF). Dans ce modèle, la progestérone favorise aussi la remyélinisation et diminue l'activation de la microglie. Chez la souris Wobbler, un modèle animal de la sclérose latérale amyotrophique, la progestérone réduit la vacuolisation des motoneurones, préserve la structure du réticulum endoplasmique et des mitochondries, et améliore le transport axonal. De façon remarquable, le traitement par la progestérone a

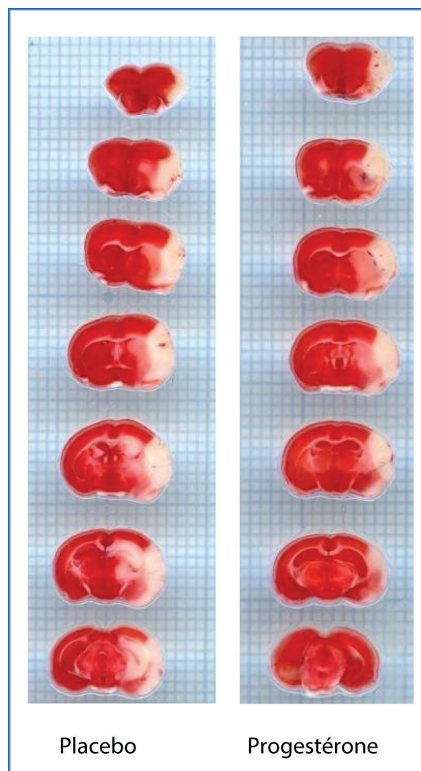


Figure 2
La progestérone diminue le volume de l'infarctus dans un modèle expérimental d'AVC.

L'ischémie focale transitoire est obtenue par l'occlusion puis la reperfusion de l'artère cérébrale moyenne au moyen d'un filament intraluminal. Le volume d'infarctus est mesuré après coloration au 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC). Le tissu lésé (l'infarctus) reste blanc tandis que le tissu sain se colore en rouge sous l'action des déshydrogénases mitochondriales qui réduisent le sel de tetrazolium en formazan.

également des effets bénéfiques sur la force musculaire et la survie des souris Wobbler.

La progestérone est un candidat prometteur pour la neuroprotection après un AVC. En effet, différentes études expérimentales ont démontré son efficacité pour réduire le volume de l'infarctus (Figure 2), l'œdème cérébral et améliorer la récupération fonctionnelle après ischémie cérébrale (12). Récemment nous avons montré que l'administration de la progestérone permet aussi de restaurer la respiration mitochondriale et de réduire le stress oxydant dans le cerveau ischémié de souris mâles et femelles (13). En utilisant des souris Knockout pour le récepteur à la progestérone, nous avons montré que ce récepteur joue un rôle clé dans la neuroprotection après ischémie cérébrale transitoire et que son expression est un facteur limitant au rôle neuroprotecteur de la progestérone. Nos résultats ont aussi montré que les niveaux cérébraux de la progestérone et de la 5 α -dihydroprogestérone, augmentent 6 h après ischémie cérébrale (3). L'augmentation des taux cérébraux de progestérone en réponse à l'ischémie pourrait faire partie des réponses neuroprotectrices endogènes. En conséquence, les traitements neuroprotecteurs par la progestérone pourraient simplement être une manière d'accélérer les processus neuroprotecteurs endogènes naturels. Ainsi, stimuler la neurostéroïdogenèse pourrait devenir une option thérapeutique.

Conclusion

Les stéroïdes ont des effets neuroprotecteurs qui impliquent différents types cellulaires et des mécanismes d'action multiples. Cependant, ces effets peuvent dépendre du sexe, du statut reproductif, de l'âge et de l'état neuroendocrinien.

Par conséquent, le sexe est un facteur important qui devrait systématiquement être pris en compte dans les études expérimentales, étant donné les différences sexuelles observées dans l'apparition, les manifestations des maladies neuro-dégénératives et dans les conséquences des lésions du système nerveux. L'âge est également un facteur important à prendre en considération dans les recherches sur les effets neuroprotecteurs des stéroïdes, car le vieillissement en soi, ou la privation prolongée de l'imprégnation stéroïdienne pourraient affecter la réponse du cerveau aux stéroïdes. Les avancées dans la compréhension des mécanismes d'actions des stéroïdes devraient permettre d'envisager des approches thérapeutiques basées sur une combinaison de stéroïdes ou de nouvelles molécules modulatrices de leur synthèse, de leurs récepteurs ou de leurs voies de signalisation.

rachida.guennoun@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Guennoun R et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015, 146: 48-61
- (2) Arevalo M et al. *Nature rev. Neurosci.* 2015, 16: 17-29.
- (3) Schumacher M et al. *Progress in neurobiology.* 2014, 113: 6-39.
- (4) Fargo K et al. *Front. Neuroendocrinol.* 2009, 30: 130-141
- (5) Kipp M and Beyer C. *Front. Neuroendocrinol.* 2009, 30: 188-200.
- (6) Suzuki S et al. *Front. Neuroendocrinol.* 2009, 30: 201-211.
- (7) Huppenbauer CB et al. *J Neurosci.* 2005, 25: 4004-4013.
- (8) Gonzalez Deniselle MC et al. *Endocrinology.* 2016, 157: 4446-4460
- (9) Katsuno M, et al. *Neuron.* 2002, 35: 843-854.
- (10) Schumacher M et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016, 160: 53-66.
- (11) De Nicola AF et al. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013, 12: 1205-18.
- (12) Wong, R. et al. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013, 33: 1362-72.
- (13) Gagnard P et al. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016, 36: 562-8.

PERTURBATION ENDOCRINIENNE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

SAKINA MHAOUTY-KODJA (Sorbonne Universités, Université Pierre & Marie Curie, INSERM U1130, CNRS UMR 8246, Equipe « Neuroplasticité des Comportements de Reproduction »)

Que sont les perturbateurs endocriniens ?

Dans son livre « Silent spring », Rachel Carson fut la première biologiste à attirer l'attention en 1962 sur les dangers inhérents à la libération omniprésente de pesticides dans l'environnement. Elle soulignait déjà plusieurs points particulièrement pertinents à l'heure actuelle : de faibles doses de produits chimiques peuvent avoir des effets importants sur les animaux exposés, des mélanges de produits chimiques peuvent entraîner des effets aggravés et la période d'exposition peut modifier ces effets. Le terme de « perturbateur endocrinien » est apparu dans les années 1990. Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO-IPCS, 2002) : « Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène altérant les fonctions du système endocrinien et induisant, en conséquence, des effets nocifs

sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants, ou au sein de sous-populations ». Cette altération peut concerner la synthèse, la libération ou le métabolisme d'une hormone, son action sur son récepteur ou encore les niveaux d'expression de son récepteur. Les perturbateurs endocriniens peuvent être d'origine naturelle comme les phytoestrogènes contenus dans les plantes (comme le soja) ou les hormones stéroïdes gonadiques humaines et animales rejetées dans les eaux usées et les rivières. Quant à ceux fabriqués par l'humain, ils regroupent un très grand panel de produits allant des médicaments et contraceptifs (tamoxifène, fluoxétine, éthinyloestradiol) aux pesticides (atrazine, vinclozoline) et plastifiants (bisphénol A, phtalates).

Doses et voies d'exposition

La faune sauvage et la population humaine sont largement exposées à ces molécules très présentes dans l'environnement. Des molécules telles que le bisphénol A, les phtalates ou encore les nonylphénols sont largement détectées dans les échantillons d'urine, de liquide amniotique, de plasma fœtal et maternel, de placenta et de lait maternel chez la majorité des individus testés dans les pays industrialisés. Pour d'autres substances, des contaminations locales et importantes peuvent concerner les individus et la faune vivant dans ou à proximité des endroits contaminés. La voie orale est souvent décrite comme la principale source d'exposition *via* les aliments et les boissons contaminés. Mais, d'autres voies d'exposition peuvent s'y rajouter comme la voie dermique (cas du bisphénol A contenu dans les tickets de caisse), intraveineuse (bisphénol A et phtalates entrant dans la composition du matériel médical) ou respiratoire. Une bibliographie abondante montre que les perturbateurs endocriniens peuvent entraîner des effets à faibles doses d'exposition. En toxicologie réglementaire, le calcul de la dose d'une molécule pouvant être ingérée quotidiennement sans danger pour l'homme (dose journalière tolérable DJT) est obtenu sur la base de la dose expérimentale sans effet nocif constaté chez l'animal (No Observed Adverse Effect Level ou NOAEL), après application d'un facteur d'incertitude tenant compte de la variabilité inter-individuelle et de la différence inter-espèces. Pour exemple, la NOAEL initiale pour le bisphénol A avait été fixée par les agences sanitaires à 5 mg/kg poids corporel/jour et la DJT à 50 µg/kg/jour. Mais ces valeurs ont été revues ultérieurement et la DJT a été abaissée en raison de nombreux travaux montrant des effets adverses à des doses d'exposition inférieures à la DJT initiale. Dans le rapport d'expertise collective de l'agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) publié en 2013, le système nerveux central représente avec la glande mammaire, la reproduction femelle et le métabolisme, l'un des systèmes vulnérables à l'exposition au bisphénol A. Des effets avérés ont été décrits en particulier pour les processus d'apprentissage et de mémoire. Ces effets des perturbateurs endocriniens à des doses proches des valeurs estimées pour l'exposition environnementale font encore l'objet de débats et ne sont toujours pas pris en compte en toxicologie réglementaire.

Sensibilité du système nerveux à l'exposition aux perturbateurs endocriniens

Le système nerveux central est extrêmement sensible à l'exposition aux perturbateurs endocriniens pendant les périodes de développement précoce et tardif, allant jusqu'à la période de maturation pubertaire. Ces molécules peuvent traverser les barrières placentaire et hématoencéphalique et agir directement sur le système nerveux central pour interférer, par exemple, avec l'action des hormones stéroïdes sexuelles. La Figure 1 illustre les périodes de sensibilité du cerveau à ces hormones, susceptibles d'être affectées par l'exposition aux substances ciblant ce système hormonal. Les perturbateurs endocriniens peuvent également interférer avec des systèmes endocriniens périphériques jouant un rôle clé dans le développement cérébral comme les hormones thyroïdiennes. Les études sur l'exposition adulte sont peu nombreuses car il est généralement considéré que les effets induits par les perturbateurs endocriniens à cet âge prennent fin dès lors que l'exposition s'arrête. Or, il est maintenant largement établi que le cerveau adulte présente une importante plasticité pouvant être affectée à long-terme par de nombreux facteurs tels que les drogues d'abus, le stress ou le vieillissement. Une vulnérabilité du cerveau adulte induite à long-terme par l'exposition chronique à des perturbateurs endocriniens ne pourrait donc être exclue.

Perturbations neurodéveloppementales et comportementales

L'exposition développementale aux perturbateurs endocriniens a été associée à un taux accru de troubles neuro-comportementaux comprenant la dyslexie, le retard mental, l'hyperactivité et le déficit de l'attention ou encore l'autisme. Des molécules comme les polychlorobiphényles (PCBs) et pesticides organophosphorés interfèrent avec l'action des hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes sont importantes pour le développement et la maturation du cerveau car elles influencent plusieurs processus impliqués dans les fonctions neuromotrices, la cognition et l'humeur.

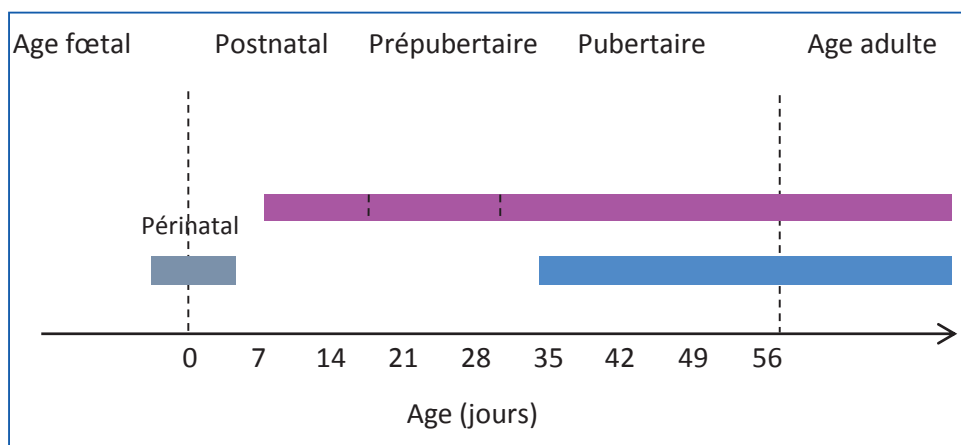


Figure 1 - Périodes de sensibilité du cerveau à l'exposition aux perturbateurs endocriniens ciblant les hormones stéroïdes sexuelles chez le rat. Chez le mâle (bleu), la testostérone libérée par les testicules pendant la période périnatale organise de manière irréversible le cerveau mâle (masculinisation/défématisation). Elle régule via son aromatisation neurale en oestradiol des processus comme la neurogenèse, la différenciation cellulaire, ou l'apoptose. Chez la femelle (rose), les ovaires sont inactifs pendant cette période et le cerveau femelle est protégé de l'oestradiol environnant. Les ovaires s'activent autour du 7ème jour postnatal (PN7). L'augmentation progressive de l'oestradiol circulant joue un rôle important dans la féminisation du circuit neural impliqué dans l'expression du comportement sexuel ou encore dans la mise en place de la puberté femelle. Pendant cette période pubertaire, la testostérone chez le mâle achève les processus de maturation initiés pendant la période périnatale. Ces différences d'imprégnation hormonale entre les deux sexes résultent en de nombreux dimorphismes neuroanatomiques qui sous-tendent les dimorphismes comportementaux observés pour la régulation de l'axe gonadotrope ou encore pour les comportements liés ou non à la reproduction. À l'âge adulte, testostérone et œstradiol jouent un rôle dans l'initiation ou la modulation de ces comportements.

Les rectangles pleins (bleu pour le mâle, rose chez la femelle) illustrent à titre approximatif les périodes d'activation de l'axe gonadotrope et de libération des hormones stéroïdes sexuelles chez les rongeurs. Les périodes prépubertaires et pubertaires peuvent varier sensiblement selon les souches de souris et de rat.

Il a été montré que l'hyperactivité et le déficit de l'attention sont surreprésentés dans les populations exposées à de hauts niveaux de pesticides organophosphorés, et qu'une neurotoxicité avec des effets adverses sur le cerveau en développement est liée à l'exposition aux PCBs*.

Dans un autre registre, les dysfonctions de la reproduction ont été largement rapportées dans la faune sauvage où l'exposition aux produits chimiques semble contribuer au déclin de certaines espèces. Les études épidémiologiques montrent également des associations entre l'exposition et des malformations urogénitales, un avancement de l'âge de la puberté ou des problèmes de fécondité. Dans les études humaines, la contribution centrale dans ces dysfonctions est difficile à appréhender compte tenu de la complexité de l'axe gonadotrope et de la capacité de ces molécules à agir à différents niveaux de cet axe (hypothalamus, hypophyse, gonade). Des études ont rapporté, néanmoins, une baisse du désir sexuel chez les ouvriers chinois exposés au bisphénol A (2) et une activité sexuelle réduite chez les femmes exposées aux phtalates (3). Ces observations sont à rapprocher de nos travaux récents montrant une vulnérabilité du circuit neural impliqué dans l'expression du comportement sexuel à l'exposition à ces molécules chez la souris (4, 5). L'exposition chronique de mâles adultes au bisphénol A retarde l'initiation de l'accouplement et diminue le nombre de montes avec intromission chez les mâles naïfs et sexuel-

*L'estimation des coûts de traitement ou de baisse de productivité liées à ces maladies se chiffre à plus de 150 milliards d'euros par an en Europe (1).

lement expérimentés. Ces altérations comportementales sont associées à des niveaux circulants de testostérone et une intégrité de l'axe gonadotrope normaux, suggérant une atteinte centrale au niveau du circuit impliqué dans l'expression du comportement sexuel. Des expériences supplémentaires utilisant notamment une lignée de souris invalidées pour le récepteur des androgènes neural suggèrent une activité anti-androgénique du bisphénol A dans ce circuit. Ce récepteur représente l'une des deux voies principales par lesquelles la testostérone gonadique régule l'expression du comportement sexuel ; l'autre voie implique le récepteur des oestrogènes activé par l'oestradiol obtenu à partir de l'aromatisation neurale de la testostérone. De manière intéressante, les effets comportementaux ont été observés à la DJT et non à la dose 100 fois plus élevée (NOAEL). Ceci est en accord avec de nombreuses données de la littérature, mettant ainsi en lumière des réponses non monotones pour les effets des perturbateurs endocriniens. Par ailleurs, nos travaux soulignent aussi des effets différents selon le sexe et la période d'exposition : ces effets sur le comportement sexuel sont plus prononcés pour l'exposition périnatale chez la femelle et pour l'âge adulte chez le mâle. Cette vulnérabilité de la voie de signalisation dépendante des androgènes à l'âge adulte s'étend à d'autres perturbateurs endocriniens comme nous venons de le démontrer dans un travail en cours. Des effets sexuellement dimorphiques ont été rapportés pour d'autres comportements non liés à la reproduction et connus pour être modulés par les hormones stéroïdes sexuelles. Si on prend encore comme exemple le bisphénol A dont les effets ont été largement documentés, l'exposition développementale atténue les dimorphismes sexuels observés chez le rat pour l'activité locomotrice et exploratoire (6) et altère la stratégie spatiale adoptée par les souris mâles pendant la phase d'apprentissage (7).

Mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens dans le système nerveux

Sur le plan cellulaire et moléculaire, différents processus peuvent être affectés par l'exposition aux perturbateurs endocriniens et pourraient sous-tendre les modifications comportementales observées. Cela inclut la neurogenèse (8) et la synaptogenèse (9). Il a été également montré que l'exposition au bisphénol A retarde la maturation des neurones corticaux *via* des modifications épigénétiques entraînant une diminution de l'expression du gène codant le co-transporteur potassium-chlore (kcc2) (10). Ces changements peuvent avoir lieu à la suite d'altérations par les perturbateurs endocriniens des niveaux hormonaux. En ce qui concerne les effets directs au niveau cérébral, plusieurs études décrivent des changements dans l'expression des récepteurs des oestrogènes et des androgènes. Pour exemple, une étude chez la souris a montré que l'exposition développementale au bisphénol A entraînait des changements dans les niveaux d'expression du récepteur des œstrogènes α dépendant du sexe et de la région cérébrale considérée (cortex, hippocampe ou hypothalamus) *via* une méthylation de la région promotrice de ce gène (11). À ce propos, il faut rappeler que les récepteurs

des œstrogènes sont fortement exprimés pendant la période périnatale dans le cerveau mâle où ils sont impliqués dans les effets organisationnels de la testostérone après aromatisation neurale de celle-ci en œstradiol (Figure 1).

Conclusion et perspectives

Si l'utilisation de certaines molécules, dont les effets neurotoxiques ont été établis, a été limitée voire interdite (PCBs, bisphénol A) en France, plusieurs centaines de molécules susceptibles d'agir comme des perturbateurs endocriniens échappent encore à l'évaluation des risques sanitaires. Pour certaines substances, seuls les effets d'exposition à fortes doses ont été analysés. De plus, jusqu'à présent les évaluations sont faites essentiellement sur une molécule à la fois, alors que l'individu est exposé dans son environnement à un mélange de substances. Comprendre ces effets et les mécanismes empruntés par ces molécules pour interférer avec les systèmes neuroendocrines sont autant de défis à relever par les chercheurs dans ce domaine, en attendant une définition appropriée permettant une réglementation plus stricte limitant la mise sur le marché de ces substances dont la dose ne fait pas le poison.

sakina.mhaouty-kodja@upmc.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Bellanger M et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015, 100: 1256-66.
- (2) Li DK et al. J Androl. 2010, 31: 500-6.
- (3) Barrett ES et al. Horm Behav. 2014, 66: 787-92;
- (4) Picot M et al. Endocrinology, 2014 155: 502-12;
- (5) Naulé L et al. J Endocrinol. 2014, 220: 375-88.
- (6) Rubin BS et al. Endocrinology 2006, 147: 3681-91.
- (7) Jašarević E et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011, 108: 11715-20.
- (8) Fini JB et al. Endocrinology 2012, 153: 5068-81.
- (9) Leranthe C et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008, 105: 14187-91.
- (10) Yeo M et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110: 4315-20.
- (11) Kundakovic M et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110: 9956-61.

// Cette Lettre est aussi la vôtre ! N'hésitez pas à nous envoyer vos suggestions, réactions et billets d'humeur. Le Comité de rédaction, sans qui cette Lettre ne serait pas, examinera attentivement toutes vos propositions pour la rendre encore plus attractive. //

L'amygdale cérébrale : comment fabriquer un kamikaze

| PAR GABRIEL GANDOLFO*

La multiplication des attentats qui ensanglantent la planète, et notamment la France, suscite la question de savoir ce qui peut bien « se passer dans la tête » des terroristes. Tentons d'y répondre par les neurosciences en se focalisant sur le complexe amygdalien qui participe également aux psychotraumatismes des victimes survivantes et des témoins. Bien sûr, comprendre n'est en rien justifier ni exonérer les auteurs de ces attentats de leur culpabilité.



La fonction principale de l'amygdale cérébrale est d'évaluer la charge émotionnelle des événements vécus en leur attribuant une valence plus ou moins négative (il s'agit pour l'essentiel des émotions de peur et de colère) et de donner l'alerte face à un danger réel ou supposé (1). Lorsque la situation est décodée comme menaçante, l'amygdale, grâce à ses nombreuses connexions (2), permet d'exprimer les

incidences comportementales (posture, mimique) et végétatives de ces émotions (3). Elle joue un rôle pivot aussi bien chez les victimes (survivants et témoins) d'un attentat que chez le terroriste qui l'a perpétré, même si d'autres structures qui y sont connectées sont également impliquées, comme le montre le tableau suivant :

Connexions de l'amygdale avec :	Système concerné	Effets (selon intensité)
Noyau dorsal du vague	parasympathique	miction, défécation
Noyau parabranchial	respiratoire	suffocation
Noyaux tegmentaux	catécholaminergique et cholinergique	accroissement de la vigilance
Noyau réticulaire	réflexe	sursaut
Noyaux gris centraux	inhibition de l'action	sidération, stupeur
Noyau facial et trijumeau	motricité buccale	expression faciale de la peur, claquement des dents
Hypothalamus	orthosympathique	tachycardie, hypertension
Hippocampe	mémoire	persistance de la peur
Cortex cérébral	psychoactivité	mentaux, comportementaux

*Université de Nice-Sophia Antipolis. Faculté des Sciences. Département des Sciences de la Vie. 28 Ave Valrose, 06108 Nice Cedex 2.

Chez les victimes

Face à la menace engendrant la peur par activation amygdalienne, trois stratégies comportementales sont possibles (4) : la fuite, l'affrontement ou le blocage de tout comportement (sidération, stupeur, repli sur soi). Ces trois types de réponses ont pu être tragiquement observés le soir du 14 juillet 2016 à Nice lors de l'attentat par écrasement au camion selon les témoignages recueillis les jours suivants dans la presse quotidienne locale : la fuite panique avec mouvement de foule dans la grande majorité des cas ; parfois, l'hébétude avec des personnes littéralement figées sur place (souvent auprès de cadavres) ; plus rarement, quelques cas de témoins en colère essayant, au péril de leur vie, d'arrêter le camion du tueur (contrairement aux déclarations a posteriori, c'est une action non réfléchie commise par impulsion émotionnelle, amygdalienne).

La proximité géographique de l'amygdale et de l'hippocampe dans le lobe temporal et leurs interactions réciproques permet à un souvenir traumatisant d'être renforcé par la mémoire émotionnelle (5), favorisant ainsi l'émergence d'un syndrome de stress post-traumatique (6), d'où la nécessité de se rendre dans une cellule d'urgence médico-psychologique (CUMP) après un attentat, même à titre préventif (possible récurrence traumatique après un temps de latence). La création en France des premières CUMP remonte d'ailleurs aux attentats du métro parisien de 1996. Peuvent développer ainsi un traumatisme psychique les survivants, les témoins directs ou indirects (proches en attente de nouvelles, personnes sensibilisées par des attentats antérieurs en état de réactivation émotionnelle amygdalienne induisant des reviviscences répétitives : 7) ainsi que tous les intervenants (policiers, pompiers, urgentistes, personnel médical et soignant), ce qui élargit le cercle victimaire potentiel.

Chez les terroristes

Que se passe-t-il en cas de défaillance de l'amygdale ? Sa lésion expérimentale chez l'animal (8) induit indifférence au stimulus habituellement générateur de peur, placidité et docilité. Chez l'Homme, sa lésion pathologique provoque un déficit de la reconnaissance des expressions faciales de peur (mais aussi de colère, de surprise et de dégoût), une absence de méfiance envers des visages non familiers et une incapacité à exprimer ses émotions. Rien d'étonnant d'avoir ainsi une dysfonction amygdalienne chez le psychopathe (9) qui se comporte violemment sans être touché par le spectacle de la souffrance qu'il inflige à autrui, son cortex frontal n'arrivant plus à contrôler les pulsions agressives issues de l'amygdale. En effet, le système cortical d'inhibition de l'agressivité, de la violence, nous fait ressentir la souffrance d'autrui en stimulant les zones habituellement activées quand on souffre soi-même, ce qui est l'une des clés de notre comportement éthique, de notre sens moral naturel (10), nous conduisant ainsi à épargner notre semblable. Le dysfonctionnement de ce contrôle cortico-amygdalien peut même être collectif, rendant la violence contagieuse, ainsi que l'ont attesté les massacres ethniques commis au Rwanda en 1994 : le « syndrome E » d'un cerveau

généocidaire (11) se développe ainsi à la faveur d'une hyperactivité des cortex orbitofrontal et préfrontal médian qui inhibent l'amygdale et ne sont donc plus régulés par le contrôle homéostatique viscéral et somatique des structures sous-corticales ; il s'ensuit alors une déconnexion de l'Homme de sa conscience, sa déshumanisation, pour en faire un robot de mort.

Or, l'amygdale est une structure neurognostique, impliquée dans les conditionnements émotionnels, lesquels ont souvent été utilisés dans les régimes totalitaires (se référer par exemple à l'Aveu d'Artur London), et, à ce titre, elle est « désensibilisable ». La répétition de paroles fortes, d'images violentes induit un état permanent d'alerte amygdalienne : le cerveau finit par s'y habituer et l'endoctriné reproduit cette violence sans émotion, sans éprouver la moindre peur face à la mort, laquelle est même divinisée dans l'attentat-suicide (12) et sans pouvoir reconnaître l'expression de la peur ou de la colère chez autrui, ce qui est en temps normal un frein potentiel à l'acte agressif. Plus on est jeune, plus la désensibilisation amygdalienne est facile : une vidéo de Dae'ch montrait en janvier 2015 un bourreau âgé de 10 ou 11 ans ; au Nigéria, le 11 décembre 2016, ce sont deux fillettes de 7 et 8 ans qui se faisaient exploser sur un marché très fréquenté (l'utilisation d'enfants dans un attentat-suicide est d'ailleurs une « marque de fabrique » du groupe djihadiste Boko Haram), etc. Au point que la Knesset a abaissé à 12 ans l'âge minimal requis pour pouvoir être condamné pour acte de terrorisme (3 août 2016). Aujourd'hui, avec les techniques modernes de communication (Internet, chaînes satellitaires, réseaux sociaux), la radicalisation et le passage à l'acte (implication probable des neurones miroirs : (13) ne passent plus obligatoirement par un contact humain, mais peuvent se faire simplement en visionnant des heures durant et jours après jours des vidéos. Il s'agit ici d'un « e-learning » conduisant à un terroriste auto-radicalisé sur le Web. Nul besoin donc de quitter le sol français pour être radicalisé : 91 départements seraient ainsi concernés selon la Sécurité intérieure (14). Sans compter les quelque 2000 compatriotes (dont 400 mineurs) qui ont été conditionnés et entraînés aux armes à feu dans le « territoire » irako-syrien de l'Etat islamique : lors de leur retour en France, prévisible, on aura alors à faire « à des terroristes très aguerris, mais aussi à des gens relevant d'ores et déjà de la psychiatrie et dont nous ne savons pas ce qu'ils vont devenir » (14). On a vu effectivement la porosité qui existe entre le psychopathe et le kamikaze, adulte comme enfant.

Quelles solutions ?

La « déradicalisation » (15)

Des structures idoines ont été mises en place (une dizaine est prévue d'ici la fin 2017), mais les résultats sont loin d'être satisfaisants de l'aveu même des autorités : concept et méthodes flous ; publics ciblés trop hétérogènes, cas de récurrence (un radicalisé pouvant laisser accroire qu'il ne l'est plus : (3). Ce n'est pas, hélas, en faisant appel à la raison avec des mots émotionnellement positifs, qui activent plutôt

le striatum et le système de récompense, qu'on va réussir à « resensibiliser » l'amygdale : n'oublions pas qu'en tant que système d'alerte, elle ne peut l'être que par des stimulus évalués comme engendrant la peur et le dégoût (16), autrement dit par une sorte de contre-conditionnement émotionnel, tel que Stanley Kubrick l'a filmé dans *Orange mécanique* afin de dénoncer le conditionnement psychologique comme nouvelle arme utilisable par un pays totalitaire (17). Depuis les attentats du 11 septembre 2001, les États-Unis se sont dotés d'un Patriot Act et de Guantanamo, ce qui n'en fait pas pour autant une affreuse dictature : la France avec ses tenants des droits de l'Homme est-elle préparée à affronter un futur plutôt alarmant ? Le débat reste ouvert.

La prévention

Elle est d'abord éducative avec l'implication des parents, des enseignants, des médias (mais *quid* du Web ?) et pourra sans doute éviter la fabrique de nouveaux terroristes. Mais si la radicalité a déjà séduit nombre de jeunes Français, ce n'est pas tant pour aller « libérer » les peuples du Moyen-Orient que d'assouvir plutôt leur désir de violence, leur quête d'héroïsme, dans une attitude séparatiste (12) ou une soif d'idéal que la société actuelle a tendance à désavouer (18). C'est pourquoi la prévention relève aussi de la politique socio-économique. Une piste de réflexion est à creuser dans ces paroles du pape François après l'égorgement du père Hamel, au retour des JMJ de Cracovie (26-31 juillet 2016) : « Le terrorisme prospère quand le dieu de l'argent est placé en premier. (...) Combien de nos jeunes Européens avons-nous abandonnés sans idéal, sans travail ? Alors ils se tournent vers les drogues, vers l'alcool et vont là-bas s'engager avec les groupes fondamentalistes ».

gandolfo@unice.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Gil R. Neuropsychologie. Elsevier-Masson, 2010.
- (2) Sah Pet al., *Physiol.Rev.*, 83 : 803-834, 2003.
- (3) Gandolfo G., *Biol. Géol.*, 3 : 161-184, 2013.
- (4) Gandolfo G., *Biol.Géol.*, 3 : 493-517, 2007.
- (5) Gandolfo G. et Miquel P.A., *Biol. Géol.*, 2 : 97-130, 2008.
- (6) De Clercq M. et Lebigot F. Les traumatismes psychiques. Elsevier-Masson, 2001.
- (7) Debiec J. et al., *Depress Anxiety*, 28 : 186-193, 2011.
- (8) Phelps E.A. et Le Doux J. *Neuron*, 48 : 175-187, 2005.
- (9) Blair R.J. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Biol. Sci.*, 363 : 2557-2565, 2008.
- (10) Changeux J.P. *Fondements naturels de l'éthique*. Odile Jacob, 1993.
- (11) Fried I., *The Lancet*, 350 : 1845-1847, 1997.
- (12) Roy O. *Le Jihad et la mort*. Seuil, 2016.
- (13) Gandolfo G. et Grammont F., *Biol.-Géol.*, 2 : 291-312, 2005.
- (14) Auditions des 10 et 24 mai 2016 par l'Assemblée nationale de Patrick Calvar, directeur de la Sécurité intérieure (DGS).
- (15) Rapport Sébastien Pietrasanta au ministre de l'Intérieur (juin 2015) ; rapport Alain Fuchs à la ministre de l'Éducation nationale (mars 2016).
- (16) Costafrada SG. et al., *Brain Res.Rev.*, 58 : 57-70, 2008.
- (17) *Saturday Review*, 25 décembre 1971.
- (18) Gutton P. *Adolescence et Djihadisme*. L'Esprit du Temps, 2015.

SAVE THE DATE: FENS Forum 2018 in Berlin



FENS Regional Meeting 2017 in Pécs

Apply for one of the attractive FENS travel grants and attend FRM 2017 in Pécs, 20-23 September.



The CAJAL training programme in 2017: Boost your skills with a CAJAL hands-on course

Now open:

Ion channels in the brain in health and disease

Deadline: 8 May 2017.

Stipends are available.



— CAJAL —

Slots in national courses in 2017

The FENS and IBRO-PERC stipends of 750 EUR each are intended to cover travel and accommodation costs for master and Ph.D. students (European and non-European) interested in attending short courses outside the country where they are studying or residing.

EJN Virtual Issue on the Basal Ganglia

The papers in the issue will be a selection of those published in EJN over the past few years and will include all aspects of basal ganglia research.

Look for the Virtual Issue soon!



European Journal of Neuroscience

FENS

L'Institut Convergences « ILCB » (Institute of Language, Communication, and the Brain) un exemple concret d'interdisciplinarité.

| PAR SERGE PINTO

L'Institut Convergences ILCB est l'un des 5 Instituts créés en 2016 dans le cadre du PIA, sélectionné pour son excellence scientifique, son originalité et son effet structurant par rapport au contexte national et international. L'objectif de l'ILCB est de franchir une étape dans notre compréhension des bases cérébrales du langage et de la communication. L'idée est ainsi de comprendre comment les êtres humains communiquent en utilisant le langage, et comment leur cerveau permet cette élaboration et transmission du sens. L'institut a une double particularité. Il s'agit tout d'abord d'un projet interdisciplinaire couvrant trois secteurs : Humanités, Santé et Sciences de la vie et Sciences et Technologies avancées. Il mobilise ainsi toutes les disciplines concernées : linguistique, psycholinguistique, neurosciences, informatique, mathématiques et médecine. En partant d'une problématique fondamentalement liée aux Sciences Humaines et Sociales, l'ILCB regroupe l'ensemble des compétences permettant de comprendre le traitement du langage à l'aide de méthodes et techniques expérimentales venant de la linguistique, la psycholinguistique, les neurosciences ou l'informatique. La deuxième originalité de l'institut est le réseau exceptionnel de plateformes dans le périmètre d'Aix-Marseille. Au total, 150 personnes, 10 unités de recherche et 6 plateformes sont engagés dans l'ILCB, ce qui en fait l'un des principaux centres au monde dans ce domaine de recherche.

serge.pinto@lpl-aix.fr

Coévolution de l'axe microbiote-intestin-cerveau : fonctions et conséquences physiopathologiques

| PAR TIPHAINE VANHAECKE, JACQUES GONZALES, MICHEL NEUNLIST, HÉLÈNE BOUDIN (*)



Introduction

Les interactions entre le cerveau et l'intestin sont au cœur non seulement de notre santé mais aussi de nombreuses pathologies chroniques ou aiguës. Ce véritable axe cerveau-intestin, à la fois anatomique et fonctionnel, a aussi joué un rôle central dans l'évolution des espèces. En effet, ces deux organes assurent chacun des fonctions vitales pour tout organisme; d'une part l'intestin fournit, en assimilant nutriments et électrolytes, le substrat énergétique nécessaire au développement et au fonctionnement de l'organisme et, d'autre part, le cerveau a contribué à l'adaptation des espèces aux pressions environnementales auxquelles elles ont été exposées. Dans ce contexte évolutionnaire, l'intestin représente le premier organe complexe structuré autour duquel se sont ensuite développés d'autres organes tels que le cœur, les poumons (ou branchies), le cerveau etc... Ainsi, les organismes primitifs tels que l'hydre ou les méduses sont formés d'un tube digestif composé de différents types cellulaires dont des neurones. Ceci fait de l'intestin le premier organe 'neurologique' d'un point de vue évolutionnaire et ce n'est que plus tard, avec les processus de bilatéralisation que sont apparus les premiers organismes contenant une structure cérébrale primitive. Les structures cérébrales primitives incluant le système limbique, composées entre autres de l'hippocampe, l'hypothalamus et l'amygdale, avaient pour fonctions (et les ont conservées) de favoriser la survie des organismes en particulier en régulant des comportements essentiels à la recherche de nourriture tels que la mémoire (hippocampe), la réaction de peur (amygdale), et la régulation de la prise alimentaire (hypothalamus). Aussi, ces structures cérébrales sont restées en interaction directe ou indirecte avec le tube digestif, par l'intermédiaire de voies nerveuses (nerf vague dont 80 % des fibres sont afférentes, i.e. transmettant des informations de l'intestin vers le cerveau) ou par voie humorale.

Sa fonction principale étant de réguler la survie des organismes, l'axe cerveau-intestin est particulièrement sensible aux facteurs présents au sein de la lumière du tube digestif. Parmi ces facteurs, le microbiote intestinal joue un rôle déterminant dans le contrôle de l'axe intestin-cerveau au point de devoir définir un axe microbiote-intestin-cerveau, dans lequel l'intestin et son système nerveux, le système nerveux entérique (SNE), occupe une position centrale.

Système nerveux entérique et fonctions digestives

Le SNE est le deuxième système nerveux de l'organisme le plus vaste après le cerveau, contenant environ 200 millions de neurones. Outre les neurones, il est aussi constitué de cellules gliales entériques (Fig. 1). Le SNE est organisé tout le long du tube digestif en deux plexus principaux : le plexus myentérique dont les constituants contrôlent les fonctions de motricité (transport des aliments le long du tube digestif) et le plexus sous-muqueux dont les constituants contrôlent les fonctions de la barrière intestinale (absorption des nutriments et électrolytes, prolifération des cellules épithéliales, régulation des fonctions immunes). De manière intéressante, il existerait une communication directe entre le SNE et le nerf vague.

Microbiote et SNE

Colonisation intestinale du microbiote au cours du développement

Au cours des premiers jours de vie, le tube digestif du nouveau-né est progressivement colonisé par le microbiote. Le microbiote intestinal comprend l'ensemble des microorganismes qui résident dans notre tube digestif. Il est constitué en majorité par des bactéries mais aussi par des archées, eucaryotes unicellulaires et mycètes.

La première et principale contribution à l'établissement du microbiote chez l'enfant à naître est la transmission du microbiote maternel au moment de la naissance mais dépend aussi du mode de naissance (voie basse ou césarienne), de son mode d'alimentation (lait maternel vs artificiel). Le tube digestif du nouveau-né est un environnement aérobie, par conséquent propice au développement de bactéries aérobies et aérobie-facultatives, appartenant principalement au phylum Actinobacteria. Ces bactéries vont progressivement générer un environnement anaérobie par la consommation de dioxygène, créant ainsi des conditions favorables à la croissance de bactéries anaérobies strictes appartenant notamment aux genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* entre une et deux semaines de vie. Au cours des premières années de vie, la composition du microbiote est instable et s'enrichit progressivement en diverses espèces entre l'âge de 2 et 5 ans pour aboutir à une composition complexe et stable similaire à celle de l'adulte.

(*) Université Bretagne Loire, Université de Nantes, INSERM, IMAD, Nantes.

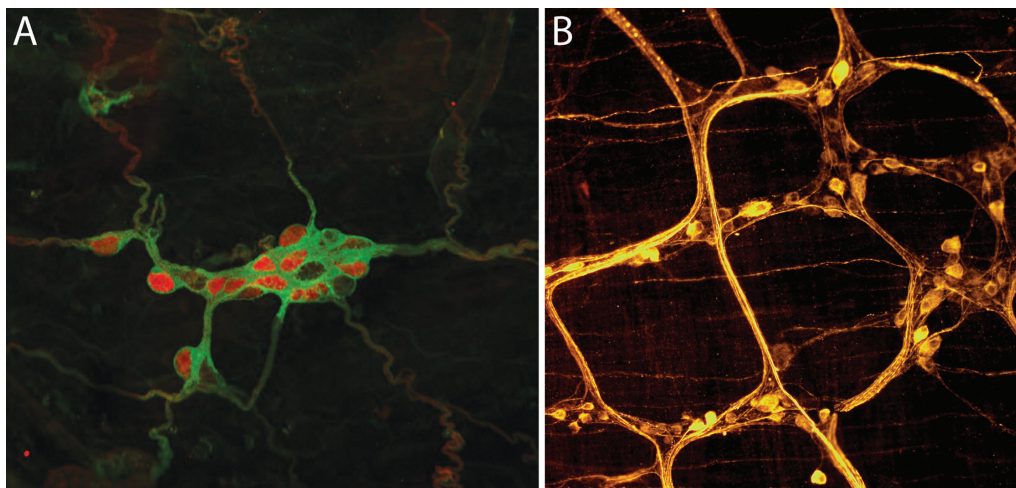


Fig. 1 - Réseau neuroglial au sein du système nerveux entérique (SNE). Le SNE est composé d'un plexus sous-muqueux (A) et d'un plexus myentérique (B) qui s'étendent sur toute la longueur du tube digestif. A : le SNE est formé de neurones entériques (rouge) et de cellules gliales entériques (vert). B : Le marquage de la protéine neuronale NF220 (jaune) met en évidence l'organisation du réseau neuronal.

Action du microbiote sur le SNE

Le microbiote intestinal contribue au développement du SNE

Des études récentes menées chez des souris dépourvues de micro-organismes (Germ Free, GF) montrent que le microbiote est essentiel au développement et à la maturation des neurones entériques et des cellules gliales entériques. En effet, les animaux GF présentent une diminution de la densité de neurones entériques par rapport aux souris colonisées par une flore contrôlée (Specific Pathogen Free, SPF) (1). De la même manière, le nombre de cellules gliales entériques est réduit suite à un traitement antibiotique de souris SPF. Ces anomalies sont fonctionnellement associées à une réduction de la motricité intestinale (1). L'ensemble de ces données suggère donc que des signaux émis par le microbiote intestinal contribuent au développement du SNE. Inversement des données récentes ont montré que le SNE pourrait aussi directement moduler la composition du microbiote intestinal par des mécanismes restant à identifier.

Les métabolites bactériens modulent le phénotype et l'activité du SNE

Un des mécanismes d'action possible du microbiote intestinal sur la physiologie de l'hôte pourrait être médié par ses métabolites issus de la fermentation bactérienne, notamment les acides gras à chaîne courte, tels que le butyrate. Ainsi, chez le raton nouveau-né, le butyrate provoque une augmentation de la proportion des neurones cholinergiques et nitrergiques (neurones synthétisant du NO) associée à une augmentation de la motricité colique (2). Outre les acides gras à chaîne courte, d'autres effecteurs bactériens, les microvésicules, ont été nouvellement identifiés comme pouvant moduler l'activité des neurones entériques. Les microvésicules produites par certaines bactéries sont connues pour être impliquées dans la signalisation intermicrobienne et bactérie-hôte.

Axe microbiote-intestin-cerveau

L'action du microbiote intestinal ne se limite pas à la sphère digestive, mais module également les fonctions cérébrales. Différents modèles animaux ont permis d'établir un lien entre microbiote intestinal et cerveau : souris ou rats GF, animaux traités par des antibiotiques, substitution du microbiote originel par transfert adoptif de microbiote intestinal provenant

d'animaux témoins ou d'animaux modèles de pathologies et administration de souches bactériennes seules ou combinées.

Le microbiote maternel conditionne le développement cérébral du fœtus

Au cours du développement intra-utérin, le fœtus soumis à l'environnement maternel est sensible au statut microbiologique de la mère. Une étude réalisée sur des souris GF gestantes montre que la formation de la barrière hémato-encéphalique des fœtus est altérée, conduisant à une augmentation de la perméabilité par rapport aux fœtus de souris élevées en condition non stérile (3). Ainsi, le microbiote maternel conditionne le développement cérébral du fœtus.

Les comportements émotionnels et cognitifs sont sous l'influence du microbiote intestinal

Plusieurs études montrent que des souris dont le microbiote est altéré ou absent, présentent une augmentation de l'activité exploratoire associée à une diminution du comportement de type anxieux (4, 5) et des déficits de mémoire (6) (Fig. 2). Ces atteintes comportementales pourraient faire intervenir des modifications d'expression de protéines synaptiques (synaptophysine et PSD-95) et aussi du BDNF au niveau cérébral, comme cela a été détecté dans l'amygdale et l'hippocampe, des régions cérébrales particulièrement impliquées respectivement dans l'anxiété et la mémoire. Compte tenu que les profils comportementaux varient en fonction des lignées de souris, des expériences de transfert de microbiote intestinal entre différentes lignées ont été réalisées de façon à évaluer le rôle du microbiote endogène dans le comportement. Les souris BALB/c ont un comportement plus anxieux et moins exploratoire comparées aux NHI Swiss. Ainsi, des analyses du microbiote cœcal ont mis en évidence un profil génomique de microbiote différent entre les deux lignées de souris. De plus, le transfert par gavage du contenu cœcal d'une lignée vers l'autre induisait un changement de comportement correspondant à la lignée de souris donneuse de contenu cœcal (4). Ces résultats suggèrent que la composition du microbiote endogène influence le profil comportemental. Renforçant ces études, l'administration de souches bactériennes individuelles a montré leur capacité à moduler les réponses comportementales (7). Les méca-

nismes d'action du microbiote ou de souches bactériennes individuelles sur le cerveau peuvent impliquer des voies humorales et/ou nerveuses (en particulier vagale).

Le microbiote intestinal est impliqué dans des pathologies cérébrales

Pathologie neurodéveloppementale : modèle d'autisme

Deux études ont été conduites sur des modèles de souris présentant des symptômes relevant de l'autisme suite à un stress des mères lors de la gestation par : (i) une activation immunitaire maternelle (8), et ii) un régime maternel riche en graisse (9). Dans les deux cas, la descendance présente une altération du comportement social, des stéréotypies et des troubles digestifs, trois symptômes caractéristiques du trouble du spectre de l'autisme (TSA) chez l'Homme. Ces anomalies comportementales sont associées à une dysbiose intestinale et à des troubles gastro-intestinaux. Dans le cas du stress nutritionnel, le transfert de microbiote fécal de souris nourries avec un régime alimentaire normal rétablit le comportement social. De plus, un traitement par un probiotique *Bacteroides fragilis* ou *Lactobacillus reuteri*, améliore les stéréotypies et le comportement social, respectivement. Ces recherches ont conduit une équipe américaine à réaliser un essai clinique de thérapie par transfert de microbiote sur un groupe de jeunes patients souffrant de TSA (10). Les premiers résultats montrent une amélioration du comportement social et des troubles gastro-intestinaux, laissant entrevoir une perspective thérapeutique prometteuse.

Pathologie neurodégénérative : modèle de la maladie de Parkinson

Dans la maladie de Parkinson, l'agrégation de l' α -synucléine (α -syn) dans les neurones contribue au développement de la pathologie. L'origine de l'accumulation d' α -syn dans l'intestin pourrait être induite par une inflammation intestinale due à une dysbiose intestinale, comme observée chez les patients parkinsoniens. Cette dysbiose est également associée à une réduction des métabolites bactériens pouvant potentiellement être responsable des troubles gastro-intestinaux de ces patients. Dans des modèles expérimentaux, l'absence de microbiote chez les souris GF sur-exprimant l' α -syn amoindrit les déficits moteurs et l'agrégation d' α -syn par rapport aux souris SPF (11). De plus, des transferts de préparation fécale provenant de patients parkinsoniens dans les souris GF sur-exprimant l' α -syn induisent des déficits moteurs plus prononcés que chez les animaux ayant reçu une préparation fécale d'individus sains, suggérant que le microbiote intestinal participerait à la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

Conclusion

L'ensemble de ces études démontre l'importance physiologique de l'axe microbiote-intestin-cerveau et révèle que des dysfonctions de cet axe sont impliquées dans les pathologies cérébrales et digestives. Ces découvertes apportent non seulement une vision nouvelle des processus physiopa-

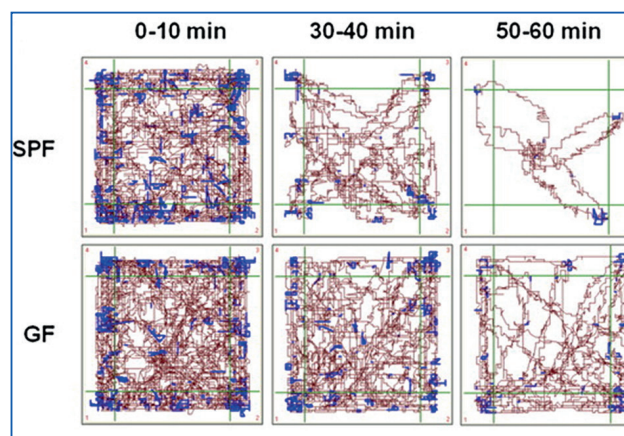


Fig. 2 - Les souris sans microbiote ont une activité exploratoire exacerbée. Tracés reproduisant le trajet de souris germ free et specific pathogen free placées en open-field (d'après 5).

thologiques, mais apportent également des perspectives thérapeutiques personnalisées, reposant sur l'utilisation du microbiote (ou de ses métabolites) pour agir simultanément et/ou sélectivement sur les composantes de l'axe microbiote-cerveau-intestin. Cependant, plusieurs questions restent encore ouvertes. Notamment, les mécanismes cellulaires et moléculaires des interactions microbiote-intestin-cerveau demandent à être davantage caractérisés. Le SNE, par sa position anatomique et fonctionnelle stratégique dans cet axe, pourrait représenter un maillon essentiel de la communication microbiote-intestin-cerveau.

tiphaïne.vanhaecke@gmail.com
jacques.a.gonzales@gmail.com
Michel.Neunlist@univ-nantes.fr
helene.boudin@univ-nantes.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Veiga-Fernandes H, Pachnis V. Neuroimmune regulation during intestinal development and homeostasis. *Nat Immunol* 2017;18:116-122.
- (2) Suply E, de Vries P, Soret R, et al. Butyrate enemas enhance both cholinergic and nitrergic phenotype of myenteric neurons and neuromuscular transmission in newborn rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302:G1373-80.
- (3) Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014;6:263ra158.
- (4) Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011;141:599-609, 609 e1-3.
- (5) Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:3047-52.
- (6) Gareau MG, Wine E, Rodrigues DM, et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 2011;60:307-17.
- (7) Vanhaecke T, Aubert P, Grohard PA, et al. *L. fermentum* CECT 5716 prevents stress-induced intestinal barrier dysfunction in newborn rats. *Neurogastroenterology and Motility* 2017, in press.
- (8) Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013;155:1451-63.
- (9) Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, et al. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell* 2016;165:1762-75.
- (10) Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017;5:10.
- (11) Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016;167:1469-1480 e12.

Vie de la Société

Compte rendu de l'« École de Recherche Translationnelle en Neurosciences » de l'ITMO NNP

| PAR MARIE-LOUISE KEMEL

L'Institut Thématique Multi-Organisme Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie (ITMO NNP) en partenariat avec la Société des Neurosciences et la Société Française de Neurologie, a organisé du 6 au 9 octobre 2016 (Château de Suduiraut, Preignac), une troisième école de « Recherche translationnelle en neurosciences », dédiée aux internes et chefs de clinique du domaine ainsi qu'aux chercheurs récemment recrutés dans le domaine des neurosciences.



L'objectif de cette école a été de promouvoir la recherche translationnelle en favorisant les liens entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Il s'agit de mieux situer les recherches fondamentales dans une perspective clinique afin de permettre à de jeunes cliniciens de s'initier aux enjeux de la recherche fondamentale et à de jeunes chercheurs issus de la recherche fondamentale de mieux

comprendre les enjeux de la recherche clinique.

L'école 2016 a réuni 70 « jeunes » et « seniors » qui ont échangé autour de sujets scientifiques, sur la formation et les perspectives d'avenir des Neurosciences en France pour les « jeunes »... Les différentes interventions ont été assurées par des chercheurs, des cliniciens, des industriels de haut niveau qui ont accepté de participer à la totalité de l'école afin d'échanger, de transmettre leur savoir et témoigner de leurs expériences.

Sous la houlette d'Etienne Hirsch et de Bernard Poulain, Directeurs de l'ITMO NNP, différents sujets scientifiques, technologiques, d'éthique, d'organisation de la recherche, de formation... ont été traités et discutés lors de sessions scientifiques, ateliers technologies innovantes, tables rondes et conférences :

Programme : <https://itneuro.aviesan.fr/Local/gus/files/430/preprogramme.Ecole.de.l-ITMO.2016..pdf>

Toutes ces interventions ont permis des discussions animées et des échanges très nombreux et fructueux entre tous.

Nous espérons être en mesure d'organiser la quatrième édition en 2018.

marie-louise.kemel@aviesan.fr



Compte rendu des événements organisés dans le cadre du congrès annuel de la SfN à San Diego 2016: l'excellence française mise à l'honneur

Le congrès Neuroscience organisé annuellement par la Société américaine des Neurosciences (Society for Neuroscience - SfN) s'est tenu du 12 au 16 novembre 2016 au Convention Center de San Diego. Pour la quatrième année consécutive, la recherche française y était représentée grâce au stand « Neuroscience in France: from Education to Research » organisé à l'initiative de l'Inserm, de l'Institut Thématique Multi-Organismes (ITMO) Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie (NNP) d'Aviesan (Alliance nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé), de la Société Française des Neurosciences et de l'École des Neurosciences de Paris Ile-de-France (ENP) ; en partenariat avec la Mission pour la Science et la Technologie de l'Ambassade de France aux États-Unis.

Ce stand a reçu 750 visiteurs, issus majoritairement d'institutions nord-américaines, mais aussi d'Europe et d'Asie. Ce chiffre marque une hausse de 6.6 % de la fréquentation par rapport à 2015 et représente le nombre de visites le plus élevé que le stand ait jamais reçu depuis qu'il a été mis en place, traduisant l'excellence reconnue à l'échelle internationale des neurosciences françaises. Les visiteurs du stand étaient pour la grande majorité des étudiants de niveau Master ou PhD, ainsi que des post-doctorants, intéressés par les opportunités de formation, ou de carrière, et la mobilité vers la France. Les chercheurs seniors étaient eux à la recherche d'informations sur les possibilités de financement pour des collaborations potentielles avec des laboratoires français, et les offres de mobilité et de possibilité d'année sabbatique.

La Newsletter hebdomadaire préparée et envoyée par l'ITMO NNP a également suscité un grand intérêt auprès des visiteurs à la recherche d'offres de stages post-doctoraux, d'appels d'offres pour des postes de « group leader » et de postes au sein des universités. 274 personnes se sont inscrites directement sur le stand pour la recevoir.



Les organisateurs

Jean-Antoine Girault, Claire Rampon (SN)

Marie-Louise Kemel (ITMO NNP)

Yvette Henin, Deborah Deslierres (ENP)

Mireille Guyader (Ambassade de France, Washington, USA)

Palmarès du Conseil d'administration

Depuis son élection au mois de mai 2015, le Conseil s'est réuni cinq fois pour discuter de la vie de la Société.

5/5 : E. Brouillet, J. Caboche, J.-M. Edeline, J.-A. Girault, L. Kerkerian Le Goff, C. Léna, M.-P. Moisan, C. Rampon, F. Rassendren.

4/5 : K. Benchenane, P. Durbec, A. Gaillard, Marie H.

3/5 : P. Apicella, A. Brovelli, G. Ferreira, P. Giacobini, M.-C. Potier.

2/5 : A. Destexhe, S. Garel.

11th FENS Forum of Neuroscience

7-11 July 2018 | Berlin, Germany

Organised by the Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Hosted by The German Neuroscience Society



The 20th Anniversary of FENS

Where European neuroscience meets the world

SAVE THE DATE

FENS Forum 2018 has an exciting scientific programme, together with the 'Bridging Knowledge Session', special interest events, satellite events, networking events, business meetings and much more.

List of themes: Development • Excitability, synaptic transmission, network functions • Disorders of the nervous system • Sensory and motor systems • Sleep, autonomic and neuroendocrine systems • Cognition and behaviour • Computational neuroscience • Novel Methods and Technology Development.



KEY DATES

1 July 2017: Preliminary scientific programme online

1 Dec 2017 – 13 Feb 2018: Early registration and abstract submission

1 Dec 2017 – 13 Feb 2018: FENS-IBRO/PERC travel grants applications

