

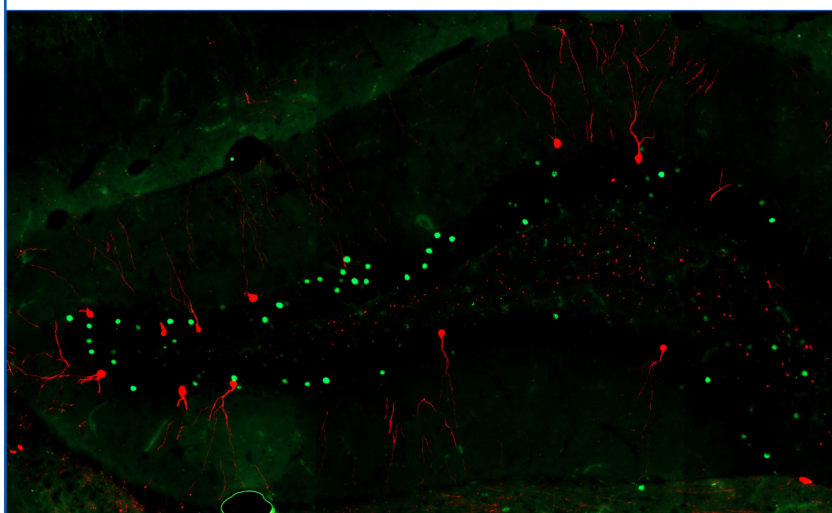
la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS - ÉTÉ 2021

NUMÉRO

60

La souris TRAP : un couteau Suisse ?



Histoire des Neurosciences 4
La théorie de la vision d'Ibn al-Haytham (X^e-XI^e siècle) dans l'histoire des neurosciences

Dossier 11
Le contrôle central de la prise alimentaire

Nouveautés en neurosciences 36
La souris TRAP un couteau Suisse pour caractériser les neurones activés ?

Tribune libre - Question d'actualité 40
La recherche publique : l'oubliée de la crise sanitaire

Vie de la Société 43
Création du Fonds de dotation « NeuroCitoyen » de la Société des Neurosciences

NUMÉRO

60

ISSN 2117-5535

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

Fabrication : I. Conjat, Z. Gervais, J.-M. Israel.

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 : L. Pénicaud (Toulouse), M. Barbier (New-York), P-Y. Risold (Besançon), V. Amarger (Nantes), M. Frapin (Nantes), P. Parnet (Nantes), S. G. Bouret (Lille), C. Magnan (Paris), X. Fioramonti (Bordeaux), G. Mithieux (Lyon), A. Benani (Dijon), S. Cabrera (Lyon), P-H. Luppi (Bron), W. Rostène (Paris), J-L. Nahon (Nice), A. Nieoullon (Marseille), J. Caboche (Paris).

Photographie de couverture: Illustration de l'activation neuronale dans le gyrus dentelé au cours de deux périodes distinctes : une période d'hypersomnie de sommeil paradoxal (marquage Tdtomato en rouge), et une phase d'éveil (marquage c-fos en vert). Il est possible de visualiser les deux marqueurs en immunofluorescence (photo du haut), mais aussi à l'aide d'une révélation DAB/DAB nickel (marquage bleu noir/marron, photo du bas). Voir l'article page 36 de Sébastien Cabrera and Pierre-Hervé Luppi : La souris TRAP: un couteau Suisse pour caractériser les neurones activés ?

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.



PAR YVES TILLET

Avec ce nouveau numéro, nous innovons en incluant un supplément pour rendre hommage à Jacques Glowinski qui nous a quittés en novembre dernier et dont la carrière a marqué les neurosciences françaises et notre Société.

Cet hommage est l'occasion pour nos plus jeunes lecteurs, mais pas seulement, d'avoir un aperçu de l'œuvre de notre éminent collègue.

Dans la rubrique Histoire des Neurosciences, Jean-Gaël Barbara nous fait découvrir un mathématicien et physicien du XI^e siècle, Ibn al-Haytham, dont les théories sur la vision, publiées au Caire dans le « Livre d'optique » au XI^e siècle, sont considérées aujourd'hui comme fondatrices des théories de la vision. Avec le concours de Michel Imbert, Jean-Gaël Barbara retrace l'histoire de ce savant arabo-musulman né en Perse au X^e siècle. Il nous rappelle ses travaux et ses théories novatrices sur la vision, et comment certains chercheurs ont récemment replacé son œuvre dans l'histoire de la psychologie et des neurosciences. Passionnant !

Le Dossier aborde un vaste thème, celui du contrôle de la prise alimentaire, si vaste que nous l'avons réparti sur deux numéros. La seconde partie est à venir dans le numéro 61. Entre plaisir et nécessité, la prise alimentaire est une fonction essentielle de l'organisme. Son contrôle est complexe et fait intervenir de nombreux facteurs. À la lumière des données récentes, il nous a semblé important de faire un point sur les mécanismes centraux nécessaires au maintien de l'homéostasie métabolique. Dans ce dossier vous lirez que les circuits neuronaux impliqués dans la prise alimentaire ne se limitent pas au diencéphale et au tronc cérébral qui vont analyser les signaux métaboliques et hormonaux, mais incluent aussi les réseaux impliqués dans de nombreux processus cognitifs comme les habitudes et préférences alimentaires, les stratégies de recherche et de stockage de la nourriture... Vous découvrirez comment le contrôle de la prise alimentaire se met en place au cours du développement *in utero* et va avoir un impact la vie durant, et comment la mise en place de ces circuits peut être impactée par des marques épigénétiques sur le génome des parents. Cette première partie du

Dossier se termine avec l'analyse des facteurs métaboliques et hormonaux et comment ceux-ci vont agir sur la plasticité et le remodelage des réseaux neuronaux pour une régulation optimale de cette fonction. À lire avant ou après les repas en attendant la suite.

Avec les Nouveautés en Neurosciences, Pierre-Hervé Luppi (SLEEP – CNRS) nous présente une nouvelle approche de neuroanatomie fonctionnelle pour suivre des activations successives au sein des mêmes neurones au cours du temps. Vous apprendrez comment les outils génétiques ont permis de réaliser la souche de souris TRAP chez lesquelles il est possible de suivre l'activité de gènes précoces et comment ce modèle pourrait participer, entre autres, comme le rappelle P-H Luppi, à « résoudre enfin l'énigme de la fonction du sommeil paradoxal découvert par Michel Jouvet à Lyon il y a plus de soixante ans ».

Dans la Tribune Libre, William Rostène et Jean-Louis Nahon nous livrent leur point de vue sur la situation de la recherche publique dans la crise sanitaire actuelle. Ils reviennent sur le recul de la France dans le classement des Nations au niveau de sa recherche et développement, et commentent la récente loi de programmation de la recherche (LPR). Ils traduisent ainsi le désarroi de nombreux chercheurs y compris en neurosciences et leur stupéfaction devant les marques de désintérêt de nos gouvernants face à la recherche dans la crise actuelle. Espérons qu'ils sauront rebondir et investir dans la recherche publique afin que la France retrouve la place qui lui revient dans la compétition internationale. À lire sans attendre !

Enfin, la Lettre c'est aussi les informations sur la Vie de la Société, la Création du Fonds de dotation « NeuroCitoyen », présidé par André Nieoullon.

En attendant de vous retrouver, je vous souhaite autant de plaisir à lire cette Lettre que nous en avons eu à la préparer, par écrans interposés !

Histoire des Neurosciences

La théorie de la vision d'Ibn al-Haytham (X^e-XI^e siècle) dans l'histoire des neurosciences

| PAR JEAN-GAËL BARBARA

Les travaux d'Ibn al-Haytham concernant l'optique, rédigés au Caire au XI^e siècle, ont été selon les moments ignorés, sous-estimés ou parfois repris sans citation, de sorte qu'ils ont marqué, en pointillé, mais régulièrement et en profondeur, le cours de la science occidentale, par leur traduction et réception par des moines franciscains de Tolède au XII^e siècle, puis par Kepler et Descartes au XVII^e siècle ou encore Helmholtz au XIX^e siècle.

Les historiens des sciences avaient remarqué, dès le XIX^e siècle, le caractère révolutionnaire du Livre d'Optique d'Ibn al-Haytham concernant sa théorie de la lumière, ses théories optiques (réfraction), sa théorie de la vision avec ses caractères psychologiques et sa méthode expérimentale utilisant, entre autres dispositifs, une chambre noire¹ (Figure 1). Depuis les années 1970, ces recherches historiques ont révélé d'autres aspects subtils de l'œuvre d'Ibn al-Haytham qui la replace dans l'histoire de plusieurs disciplines, la physique (dont l'optique), les mathématiques et l'astronomie. Plus récemment certains chercheurs ont aussi replacé l'œuvre d'Ibn al-Haytham dans l'histoire de la psychologie ou encore plus largement dans l'histoire des neurosciences par sa théorie de la perception visuelle.

Ibn al-Haytham vu par les historiens des sciences

En 2020, Michel Imbert² a publié un ouvrage sur la théorie de la vision d'Ibn al-Haytham, « *La fin du regard éclairant* », dans lequel il montre combien cette nouvelle théorie possède une dimension relevant de la psychologie cognitive de la perception visuelle.

Il s'agit d'un thème qui a été peu abordé précédemment et par des articles souvent assez superficiels. Il en va tout autrement de l'étude minutieuse des avancées que propose Ibn al-Haytham en optique et en mathématiques, avec les travaux d'Abdelhamid Ibrahim Sabra (1924-2013) (2) et de Roshdi Rashed (3,4) en France. C'est à partir des années 1940 que les textes arabes d'Ibn al-Haytham furent étudiés d'abord par le physicien égyptien, Mustafâ Nazîf (1893-1971) (5). D'une manière générale, tous ces travaux ont replacé Ibn

al-Haytham, appelé de son vivant le second Ptolémée, dans la lignée des plus grands savants notamment en mathématiques, en physique, en particulier en optique aux côtés de Newton ou d'Helmholtz.

Il ressort de ces études qu'Ibn al-Haytham peut être considéré comme l'un des pères fondateurs de l'optique car il est le premier savant à proposer une théorie de la vision reposant sur un concept de rayons lumineux provenant des objets par

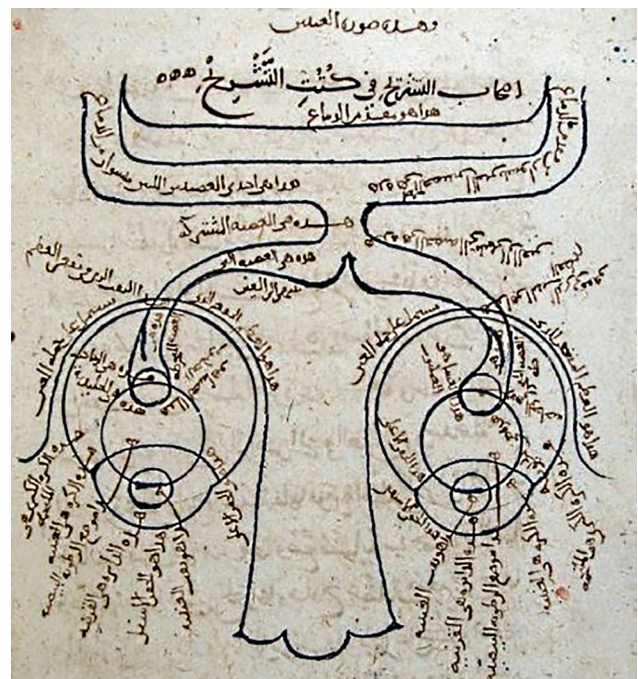


Figure 1 - Page manuscrite du *Kitâb al-Manâzîr* d'Ibn al-Haytham de la bibliothèque de la mosquée Süleymaniye d'Istanbul montrant l'anatomie des yeux et des voies visuelles. Le cristallin est figuré comme un corps sphérique volumineux qui reçoit l'image optique sur sa face antérieure en la transmettant au nerf optique à sa face postérieure. On note la description du chiasma optique. Photo libre de droit, Wikicommons.

¹La méthode expérimentale d'Ibn al-Haytham tranche avec celle communément rencontrée dans l'Antiquité selon Grmek (1). Cette dernière n'est jamais vraiment systématique, étant d'abord principalement destinée à réfuter des théories adverses d'une manière qualitative.

²« *La fin du regard éclairant* », Michel Imbert, Edit. Vrin – Mathesis, 204 pages - ISBN 978-2-7116-2934-3 - juin 2020.

réflexion de la lumière et entrant dans l'œil pour y former une image. Avant lui, la plupart des penseurs optaient pour une théorie dite de l'extramission expliquant la vision par la projection à partir de l'œil, vers l'objet, de rayons visuels (et non des rayons lumineux). Concernant les mathématiques, Roshdi Rashed a montré l'importance des travaux d'Ibn al-Haytham notamment en mathématiques infinitésimales (6). Enfin, les aspects de l'œuvre d'Ibn al-Haytham relevant d'une physiologie de la vision avec certains aspects de physiologie cérébrale et de psychologie expérimentale, ont bien été remarqués au XIX^e siècle, et encore lors de la parution de la traduction en anglais par Sabra des livres I-III du Livre d'Optique (1989), mais d'une manière globale, ce qui fait de ces aspects de l'œuvre d'Ibn al-Haytham un objet possible de nouvelles recherches.

La modeste vie d'Ibn al-Haytham

Ibn al-Haytham, Abu Ali al-Hasan ibn al-Hasan ibn al-Haytham de son vrai nom³, naquit vers le milieu du X^e siècle à Bassorah (en Irak actuel), ville arabe alors sous contrôle chiite des Perses. L'une de ses études le porta à imaginer la construction d'une retenue d'eau à Assouan sur le Nil de manière à pouvoir contrôler les inondations, un projet monumental qui intéressa le calife du Caire, al-Hàkim (985-1020). Ce dernier fit venir Ibn al-Haytham pour le rencontrer en 1010 au Caire. Roshdi Rashed a traduit un historien arabe qui a rapporté cet épisode : « Ibn al-Haytham prit le chemin de l'Égypte, et quand il y parvint, al-Hàkim sortit pour l'accueillir, et le rencontra dans un village à la porte du Caire connu sous le nom d'al-Khandaq ; il ordonne de le recevoir généreusement. Ibn al-Haytham s'installa le temps de se reposer. Al-Hàkim lui demanda ensuite ce qu'il avait promis au sujet du Nil. [Ibn al-Haytham] s'y rendit avec un groupe d'artisans et d'architectes pour qu'ils puissent l'assister dans les tâches géométriques qu'il avait conçues [...] Quand il fut parvenu à la position connue sous le nom de Cataractes, au Sud de la ville d'Assouan, qui est un lieu élevé d'où s'écoule l'eau du Nil, il l'a bien observée, l'a éprouvée et l'a testée en amont et en aval ; il a trouvé que cela ne correspondait pas à ce qu'il cherchait et fut sûr que ce qu'il avait promis reposait sur une erreur » (7).

Ibn al-Haytham dut alors simuler la folie pour échapper au courroux du calife et il se retira à la mosquée al-Azhar du Caire jusqu'à la mort d'al-Hàkim en 1021, vivant de la copie de manuscrits et de ses productions écrites en raison de la confiscation de ses biens⁴. Ibn al-Haytham rédigea en 1024 un récit autobiographique qui fait mention d'une centaine d'ouvrages originaux. La plupart de ses écrits portent sur les mathématiques, l'astronomie, l'optique (dont le Livre de l'Optique), et la philosophie.

Le livre d'Optique ou Kitab al Manazir (1015-1021)

L'ouvrage principal d'Ibn al-Haytham est son monumental Livre d'Optique écrit au Caire entre 1015 et 1021, alors qu'il

était réfugié à la mosquée al-Azhar. Cet ouvrage propose une nouvelle perspective théorique de l'optique et du processus de la vision. Ce travail gigantesque, de plus de mille pages, traduit en latin au XII^e siècle et redécouvert en Occident à la Renaissance, fut alors édité dans sa version latine sous le titre, *De Aspectibus* ou *Opticae Thesaurus: Alhazeni Arabis* (Figure 2). Il s'agit d'un ouvrage en sept livres traitant d'optique, mais aussi nécessairement de physique, de mathématiques, en abordant également des aspects médicaux, mais aussi la vision dans ses dimensions anatomiques (géométrie des structures d'œil), physiologiques (fonctions des nerfs et du cerveau) et psychologiques (par exemple la perception des distances). Dans cette œuvre, Ibn al-Haytham tire parti de tous les écrits antérieurs sur la vision qu'il put consulter grâce aux travaux importants des traducteurs abbassides à partir des collections de manuscrits grecs, dont surtout L'Optique de Ptolémée qui n'avait été précédemment presque jamais commentée⁵.

Anciennes théories antiques de la vision

Les penseurs grecs de l'Antiquité considéraient la vision comme un modèle de la faculté de connaître à partir de la perception d'éléments extérieurs. Le mécanisme de cette perception ne pouvait être expliqué de manière concrète qu'en référence au sens du toucher, en imaginant un contact de nature mécanique entre l'objet perçu et l'organe des sens, l'œil. Michel Imbert rappelle à ce sujet qu'Empédocle (Ve siècle av. J.-C) développa une philosophie mécaniste où toute sensation est un contact entre des semblables, selon un modèle qui se décline pour la vision par la rencontre de deux feux, dont le feu de particules émanant de l'objet qui rencontre le feu des yeux qui émane de l'esprit.

Tous les philosophes grecs ultérieurs développeront des théories de la vision qui proposeront diverses solutions pour imaginer un contact à distance entre l'objet et l'œil. Les philosophes peuvent se distinguer en deux groupes principaux selon la nature de cette médiation entre l'objet et l'œil. Pour les uns, une chose matérielle émane de l'objet et pénètre dans l'œil (théories de l'émanation ou théorie de l'intromission) (les atomistes grecs, Empédocle, Démocrite, Épicure et Lucrèce). Mais alors, pourquoi les idoles (les images) ne s'entrechoquent-elles pas entre elles et comment sont-elles réduites pour entrer dans l'œil ? Pour les autres, partant de l'œil, une chose matérielle se projette vers l'objet pour le palper (théories de l'extramission ou de l'émission). Michel Imbert commente que cette dernière théorie repose sur un concept de rayons visuels qui permet une première mathématisation de la vision chez Euclide et chez Ptolémée, reposant sur des principes géométriques qui décrivaient par exemple le principe de réflexion ou la vision binoculaire (9).

³Il a souvent été confondu avec le philosophe Muhammad Ibn al-Haytham, tant pour certains aspects biographiques que pour la mauvaise attribution de certaines œuvres.

⁴Une copie du livre d'Apollonius sur les coniques de la main d'Ibn al-Haytham est conservée à Sainte Sophie.

⁵L'œuvre d'Ibn al-Haytham est initialement destinée à corriger et poursuivre l'œuvre de Ptolémée en astronomie et en optique (8).

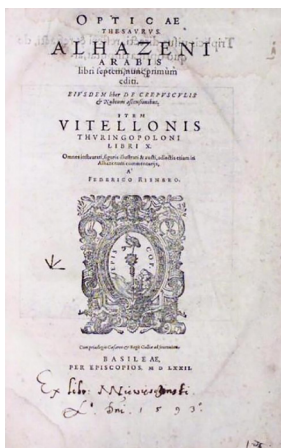


Figure 2 - Page de titre de la traduction latine du Livre d'Optique d'Ibn al-Haytham : Friedrich Risner, *Opticæ thesaurus, Alhazeni Arabis libri septem, nunc primum editi. Eiusdem liber De crepusculis et nubium ascensionibus. Item Vitellonis Thuringopoloni libri sex*, Bâle, 1572. Photo libre de droit, Wikicommons.

La nouvelle perspective d'Ibn al-Haytham sépare dans la vision, d'une part, ce qui relève des mathématiques et de la physique, d'autre part, ce qui relève du monde des objets et du sujet

Avant la rédaction du Livre d'Optique d'Ibn al-Haytham, les théories dominantes défendent l'extramission, car elle est davantage en accord avec l'expérience courante du sujet qui dirige son regard vers les objets et focalise sur lui sa vision et son esprit (son attention). Il y a dans ces théories des croyances premières encore présentes aujourd'hui (10) qui font obstacle au progrès des connaissances ; elles se retrouvent dans certaines expressions, et déjà chez Homère, ou encore dans le langage courant avec, par exemple, l'expression « un regard pénétrant ». Ces théories relèvent en réalité d'une confusion entre voir et regarder, c'est-à-dire entre ce qui relève de la formation d'une image à partir de l'objet dans l'œil et ce qui relève de la perception en tant que mécanisme cognitif. Lorsque l'attention n'est pas focalisée, un objet mal perçu, ou confondu avec un autre, devient subitement perceptible tel qu'il est, par un effort de concentration et de focalisation de l'attention, comme si les yeux concentraient leurs rayons visuels sur une cible, alors qu'il ne s'agit bien entendu que de procédés cognitifs attentionnels et d'analyse des sensations visuelles.

Dans la préface du livre I de son Livre d'Optique, Ibn al-Haytham annonce qu'il va prendre en compte les points de vue des mathématiciens et des géomètres, mais aussi ceux des physiciens et même des médecins⁶. On ne peut traiter ici du cheminement intellectuel qui conduisit Ibn al-Haytham à l'idée que les objets peuvent être perçus par la lumière

qu'ils émettent indirectement par réflexion. Ibn al-Haytham appelle cette lumière réfléchiée par les objets leur « lumière accidentelle ». Dans une conception géométrique, il conçoit que chaque point d'un objet est source d'une telle lumière qui irradie dans toutes les directions en formant une sphère de rayons lumineux émanant de l'objet. Pour expliquer la formation d'une image nette dans l'œil, il fait l'hypothèse que seuls les rayons issus de l'objet frappant la cornée à angle droit sont capables de prendre part à l'image pour éviter la critique d'une superposition des rayons provenant de points distincts de l'objet. Ces idées développées avec des calculs, des figures, et reposant sur les premières expériences utilisant une chambre noire⁷ pour tester une théorie optique, constituent la révolution optique de l'œuvre d'Ibn al-Haytham, telle qu'elle est décrite par Michel Imbert, selon les travaux de Roshdi Rashed.

Le point de départ d'Ibn al-Haytham est donc une réflexion sur les travaux de Ptolémée, d'abord en ce qui concerne l'astronomie, puis qui aboutit à une réforme de l'optique en proposant un nouveau concept de lumière. Mais ce qui est pour nous tout aussi remarquable, c'est la liste qu'Ibn al-Haytham dresse des conditions nécessaires pour qu'un objet soit visible, à savoir sa taille, son opacité, sa distance au sujet, son éclairage comme conditions pour former une image dans l'œil qui a la forme de l'objet. Pour lui, l'œil a pour fonction de recueillir cette forme et de la transmettre au cerveau par le nerf optique.

L'idée générale est donc juste, même si Ibn al-Haytham considère encore en suivant Galien que l'image se forme sur la surface réceptrice de la surface antérieure du cristallin. Les deux images des deux nerfs fusionnent, selon Ibn al-Haytham, dans le chiasma optique (Figure 1), pour rendre compte de la vision binoculaire, en permettant de transmettre dans la portion antérieure du cerveau la « forme » unique de l'objet telle qu'elle chemine dans le « nerf commun », c'est-à-dire après le chiasma optique. Ce concept de forme n'est plus alors à ce stade le concept de la forme de l'objet dans l'œil (l'organisation de l'objet telle qu'elle apparaît dans l'image visuelle), mais une perception de la forme de l'objet dans le cerveau dépendante des nerfs et donc d'une sensation. En distinguant la formation de l'image dans l'œil et la création d'une forme dans le cerveau, Ibn al-Haytham réalise une partition stricte entre ce qui relève (i) des propriétés géométriques de la propagation des rayons lumineux de l'objet jusqu'à l'œil, (ii) des conditions physiques de la formation de l'image dans l'œil de la cornée au nerf optique en passant par le cristallin, et (iii) de ce qui relève de processus mentaux dans le cerveau.

Par exemple, Ibn al-Haytham rompt avec Ptolémée qui considère que l'œil est capable d'évaluer la distance d'un objet isolé par une sensibilité aux longueurs des rayons visuels atteignant l'objet. Or, Ibn al-Haytham s'est rendu compte,

⁶Ibn al-Haytham décrit comme relevant de l'art médical, une expérience de compression du nerf optique avec cessation réversible de la vue : « La preuve claire que les formes des objets visibles cheminant dans la cavité du nerf atteignent la dernière sensation, et que la vision s'effectue après leur trajet à travers le nerf, est que, lorsque le nerf est obstrué, la vision cesse, et qu'après avoir supprimé l'obstruction, la vision revient. Ceci est attesté par l'art de la médecine ». Traduction de l'auteur à partir de l'anglais pour toutes les citations d'Ibn al-Haytham (11, Livre I, chap. 6, §76, p. 87). Les déficits visuels, ou même la cécité, dus à des compressions et obstruction du nerf optique par des humeurs sont décrits dans le corpus hippocratique, repris par Galien, et retrouvés dans les textes médicaux ultérieurs dont ceux d'Ambroise Paré au XVI^e siècle.

⁷Une étude critique conduit à relativiser la dimension expérimentale des travaux d'Ibn al-Haytham en considérant que ses dispositifs instrumentaux, ne lui permettant pas des mesures précises, étaient en réalité moins révolutionnaires qu'on pourrait le croire par rapport aux pratiques de Ptolémée. Cependant, Ibn al-Haytham réalise par exemple des mesures de réfraction quantifiées (12).

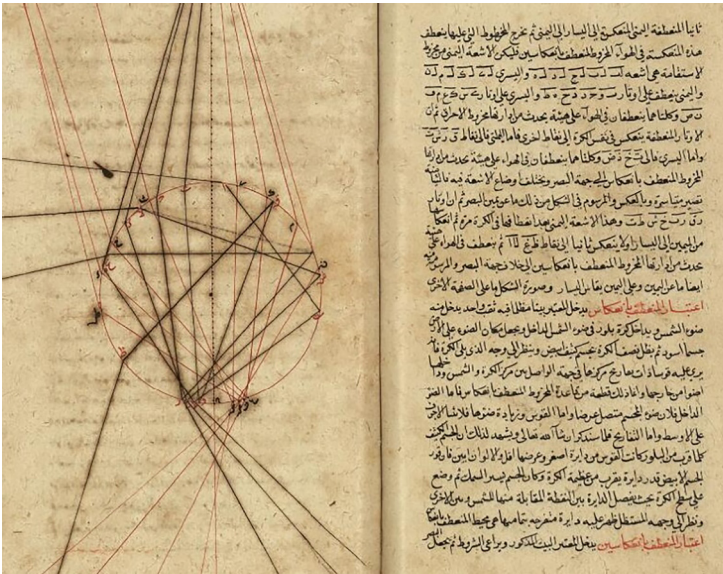


Figure 3 - Page extraite du *Tanqih al-manazir li-dhawi al-absar wa-l-basa'ir* de Kamal al-Din al-Farisi (1267-1320), considéré comme une révision du Livre d'Optique d'Ibn al-Haytham, 1511. Copie de langue perse. The National Library of Israel.

en utilisant une chambre noire, que deux objets identiques placés à des distances proches, mais différentes, produisent la même image sans qu'on puisse dire lequel est plus proche. Pour Ibn al-Haytham, la distance des objets ne peut nous être connue qu'en comparant les dimensions relatives d'objets dont la taille de l'un des deux nous est connue, selon un processus qui relève selon lui d'une inférence ou d'un jugement. Ici, Ibn al-Haytham, encore une fois, sépare ce qui relève de l'objet (l'image) et ce qui relève du sujet (jugement pour évaluer les distances). Concernant ces aspects et les expériences utilisant une chambre noire, Sabra et Rashed, et quelques rares auteurs avant eux, reconnaissent que cette partie de l'œuvre d'Ibn al-Haytham relève d'une psychologie expérimentale (même si les évaluations perceptives ne sont pas la plupart du temps quantifiées), avec une dimension physiologique complexe.

Psychologie de la vision et physiologie cérébrale chez Ibn al-Haytham

Dans son ouvrage, Michel Imbert insiste sur la révolution « cognitive » que représente le Livre d'Optique d'Ibn al-Haytham. Là encore, en historien et épistémologue, il convient de distinguer nettement dans les écrits d'Ibn al-Haytham ce qui relève de l'optique, d'une physiologie oculaire de la vision, d'une psychologie de la vision et d'une physiologie cérébrale de la vision. Les nuances sont parfois ténues et subtiles en raison du mélange des conceptions dans le texte et de la précision requise dans l'analyse terminologique. Michel Imbert propose par exemple que le schéma anatomique de l'œil d'Ibn al-Haytham soit volontairement simplifié, voire faux, et sûrement délibérément, car la face interne du cristallin est considérée par Ibn al-Haytham au centre de l'œil

pour simplifier le raisonnement. Cependant, il faut voir, semble-t-il, dans ce choix une simplification permettant des considérations géométriques sur la formation de l'image dans l'œil, selon des schémas dont Ibn al-Haytham crée les conventions et qui sont indispensables pour la compréhension intime de son œuvre, ainsi que le note l'historienne des neurosciences, Gül A. Russel. De sorte qu'on a en réalité affaire ici à un modèle optique de la formation de l'image dans l'œil.

À ce sujet, Gül A. Russell pense qu'Ibn al-Haytham aurait pu pousser plus loin ses analyses, comme l'a fait plus tard Kepler, en considérant que l'œil fonctionne en réalité comme une chambre noire, alors qu'Ibn al-Haytham utilisait un tel dispositif. Gül A. Russell pense que peut-être cette métaphore fut évidente pour Ibn al-Haytham même s'il ne l'explicita pas dans ses écrits. On pense de notre côté que le fait même qu'Ibn al-Haytham discute l'hypothèse, qu'il rejette ensuite, de la formation dans le cristallin d'une image inversée* comme dans une chambre noire, suggère que le mécanisme d'inversion dans l'œil était

peut-être pensé comme identique à celui de la chambre noire, en accord avec sa théorie de propagation rectiligne des rayons lumineux. Ibn al-Haytham aurait pu également attribuer l'origine de l'inversion de l'image à la formation de l'image sur une surface convexe interne du cristallin, mais il semble préférer positionner l'image sur une surface concave du cristallin. De sorte que la discussion finalement rejetée de l'image inversée se formant dans l'œil semble suggérer que le modèle de la chambre noire pouvait représenter pour Ibn al-Haytham une hypothèse valable et sérieuse pour l'œil. En réalité, les spécialistes pensent qu'Ibn al-Haytham rejette l'hypothèse d'une image inversée dans l'œil, comme d'autres auteurs, parce qu'il leur semble impensable que le cerveau reçoive une image du monde à analyser renversée, et aussi parce que les facultés de jugement des images commencent pour eux dans l'œil.

Ibn al-Haytham a donc conçu un modèle géométrique de physiologie oculaire, dans la tradition du II^e siècle de Ptolémée et de Galien, mais avec un concept de rayons lumineux entrant dans l'œil pour y former une image transmise du cristallin au nerf optique, puis au cerveau par des esprits

* (11), Livre II, chap. 2, §6-7, p. 115-116. Un commentateur du XIV^e siècle, Henri de Langenstein (1325-1397), reprendra l'hypothèse d'une double inversion de l'image dans l'œil. Smith (13) présente une interprétation des raisons pour lesquelles Ibn al-Haytham ne pouvait accepter une telle hypothèse. Selon lui, Ibn al-Haytham plaçait dans l'œil une faculté sensitive à travers les esprits visuels et les différentes parties sensibles (et pas seulement la face antérieure du cristallin). Par conséquent, pour Eastwood (14), Ibn al-Haytham réalise une distinction franche entre ce qui relève d'une sensation visuelle et l'analyse de cette sensation. Si la faculté sensitive débutait pour Ibn al-Haytham dans l'œil, elle ne pouvait porter à quelque stade que ce soit sur une image inversée.

Histoire des Neurosciences

visuels⁹. Dans le détail, la théorie d'Ibn al-Haytham est beaucoup plus complexe concernant les différents stades de diffusion de l'image du cristallin dans le nerf optique, avec une subtilité des mécanismes toute spéculative, que l'on retrouve précédemment chez Galien.

Michel Imbert commente encore avec précision les réflexions d'Ibn al-Haytham sur la perception visuelle dans ses dimensions psychologiques et qui sont basées sur la distinction de 22 propriétés optiques dont deux seulement relèvent principalement des propriétés des objets et de la faculté de l'œil de les percevoir, la lumière et la couleur. Les autres relèvent de jugements, soit de processus cognitifs comme : (i) la distance des objets, (ii) leur position, (iii) leur corporéité (i.e. volume), (iv) leur forme, (v) leur taille, (vi) continuité (avec d'autres objets) et (vii) discontinuité, (viii) leur nombre, (ix) leur mouvement ou (x) repos (immobilité), (xi) leur rugosité ou (xii) aspect lisse, (xiii) leur transparence ou (xiv) opacité, (xv) l'ombrage, (xvi) l'obscurité, (xvii) leur beauté ou (xviii) laideur, (xix) leur similarité (avec d'autres objets) ou (xx) leur différence.

Ibn al-Haytham nomme ces catégories psychologiques des ma'ânî ou qualités des objets, avec le terme de la traduction latine du XIIe siècle d'*intentiones visibiles* qui renvoie à la fonction psychique de perception de ces qualités, par une action destinée à rendre visible les objets. Pour Ibn al-Haytham, la fonction de discrimination de ces qualités requiert un jugement, par une faculté psychique particulière, une faculté dite discriminative, *virtus distinctiva* en latin, *al-quwwa al-mumayyiza* en arabe selon Sabra, c'est-à-dire une force ou une faculté psychique de la perception visuelle qu'on rencontre aussi chez Ptolémée. On est donc là dans une analyse fonctionnelle et donc une psychologie de la perception visuelle qui aboutit à des hypothèses de physiologie cérébrale, lorsqu'Ibn al-Haytham localise cette faculté à l'avant du cerveau, à côté des deux ventricules latéraux.

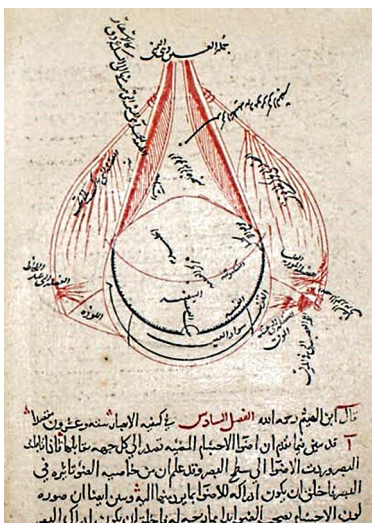


Figure 4
Page traitant de la vision extraite du *Kitab Tanqih al-Manazir*, copie autographe de Kamal al-Din al-Hasan ibn Ali ibn al-Hasan al-Farisi (1267-1318), 1309, photo libre de droit, Wikicommons.

Théories psychologiques de la vision chez Ibn al-Haytham

Michel Imbert et Gül A. Russel insistent tous deux sur la richesse des réflexions d'Ibn al-Haytham concernant les facultés discriminantes de la perception visuelle chez l'homme par des expériences de psychologie expérimentale avec ou sans chambre noire¹⁰. On a vu en particulier les réflexions d'Ibn al-Haytham concernant l'estimation de la distance des objets. Mais Ibn al-Haytham distingue aussi la vision proche ou « le coup d'œil » focalisé et attentif, et la vision périphérique, en suivant Ptolémée, et en considérant que la première vision se concentre sur les images formées à partir de rayons perpendiculaires au cristallin. Ibn al-Haytham a aussi des réflexions, comme l'historien des neurosciences Nick Wade les a soulignées dans son œuvre, sur la convergence et la fusion des images dans la vision binoculaire, un autre thème également abordé par Ptolémée, et sur la diplopie lorsque la fusion des images rétinienne fait défaut chez certains sujets. Michel Imbert souligne aussi que le principe d'Helmholtz dit de la « constance perceptive », selon lequel un objet est perçu de taille identique s'il est éloigné modérément, est un emprunt sans citation à Ibn al-Haytham presque mot pour mot¹¹.

Ibn al-Haytham insiste encore sur la rapidité des processus de jugements perceptifs qui se manifestent parfois sans que l'on s'en rende compte. Ibn al-Haytham en déduit que ces jugements sont acquis par l'expérience et que le sujet discerne les objets par apprentissage en utilisant sa mémoire, de manière à pouvoir les réaliser très rapidement. Ibn al-Haytham considère encore que la forme des objets est mémorisée par ce qu'on qualifierait de « représentation », et que cette forme n'est pas directement apparente, mais déduite des sensations visuelles et reconnue. Il distingue alors, précise Michel Imbert, le processus de reconnaissance de la forme (par une sorte de raisonnement) et la conscience de la perception de la forme (le résultat du raisonnement) par l'analogie de la différence entre un syllogisme (un raisonnement) et sa conclusion (son résultat). On a là l'idée que la perception repose sur la logique autonome d'un acte mental dans une perspective cognitiviste.

A. I. Sabra, Michel Imbert et Gül A. Russell insistent également tous trois sur les deux concepts de forme que l'on a décrits plus haut dans l'œuvre d'Ibn al-Haytham. Gül A. Russell propose une interprétation qui va plus loin sur les liens possibles qui existeraient entre les deux. Comment l'organisation des points lumineux formant une image se transforme-t-elle dans le cerveau en une forme qui serait alors une configuration transmise par les nerfs et mémorisée dans le cerveau ? Gül A. Russell note que la physiologie cartésienne propose un mécanisme de reprojction (son terme), point par point de l'image visuelle dans le cerveau, dans le cadre de la physiologie cérébrale de Descartes.

¹⁰On peut trouver les résumés des présentations orales de Gül A. Russell sur Ibn al-Haytham dans le *Journal of the History of the Neurosciences*.

¹¹Ibn al-Haytham note cette constance de la perception pour des distances définies comme des « distances modérées » (11), Livre I, chap. 2, §25, p. 12.

⁹(11) Livre I, chap. 5, §14, p. 84-85.

Mais selon elle, le concept de re-projection est déjà présent chez Ibn al-Haytham en raison du fait qu'il voit une continuité fonctionnelle assurée par une transmission nerveuse entre l'image visuelle et la représentation (la forme mémorisée dans le cerveau)¹². Gül A. Russell estime que cette perspective a pu être introduite par Ibn al-Haytham en raison de sa théorie de l'image visuelle en tant que configuration de points lumineux formée à partir des projections orthogonales à la cornée de points constituant l'objet considéré comme une configuration de sources de lumière accidentelle rendant l'objet visible. On peut en effet lire dans le livre I du Livre d'Optique d'Ibn al-Haytham : « La forme qui apparaît à la surface du cristallin s'étend dans le corps du cristallin et à travers le corps subtil dans le creux du nerf, avant qu'il n'atteigne le nerf commun ; lorsqu'elle y parvient la vision interviendra, et à partir de la forme qui apparaît dans le nerf commun, la dernière sensation [dans le cerveau] percevra la forme de l'objet »¹³.

Gül A. Russell démontre donc qu'Ibn al-Haytham rompt avec les concepts antérieurs de forme des textes grecs et de langue arabe qui n'en avaient ni une définition physique ni physiologique précises. Ibn al-Haytham construit donc un concept de représentation sur le modèle concret de l'image visuelle, comme le fera Descartes, même si elle demeure critiquable aujourd'hui par la découverte des mécanismes spécifiques d'encodage cérébral des images qui ne sont pas, ou pas seulement, point par point, mais vectoriels, ... On ajoute que ce concept de forme mentale ou de représentation qui se propage à l'intérieur d'un nerf est clairement une sensation pour Ibn al-Haytham, car elle se propage selon lui comme la sensation de la douleur par des nerfs et des filets nerveux¹⁴.

Ces dix dernières années, Gül A. Russell a entrepris d'étudier dans le détail bien d'autres aspects sous-estimés de l'œuvre d'Ibn al-Haytham sur la perception visuelle concernant la vision binoculaire, la vision périphérique ou la perception des couleurs. Elle insiste sur le fait qu'Ibn al-Haytham est le premier, semble-t-il, à s'intéresser à la psychologie expérimentale de la perception des couleurs des objets en considérant qu'il s'agit d'une qualité inhérente à l'objet¹⁵, tout en estimant que sa perception dépend de jugements. Devançant Galilée dans ses réflexions sur les contrastes visuels, Ibn al-Haytham réalise des expériences de contraste en expérimentant sur les couleurs, et il conçoit des expériences de

fusion de couleurs avec des disques tournants, en prenant en compte le paramètre de la vitesse de rotation, en suivant dans cette voie Ptolémée. Il s'intéresse aussi à la formation d'un disque lumineux par la rotation d'un bâton enflammé à son extrémité, à la perception des couleurs dans les images persistantes et à d'autres illusions visuelles comme celles que des générations d'enfants ont expérimentées au Palais de la découverte sans penser que certaines dataient du XI^e siècle, et certaines même du II^e siècle.

Michel Imbert et Gül A. Russell nous invitent donc à lire et à étudier les livres du Livre d'Optique d'Ibn al-Haytham, mais aussi les travaux de Roshdi Rashed, en utilisant la traduction anglaise de Sabra disponible en ligne. Chacun pourra ainsi se faire une idée du degré de réflexion de cet auteur du XI^e siècle sur la faculté de voir les objets d'une manière compatible avec les réflexions actuelles sur les « habiletés visuo-cognitives » telles qu'elles sont étudiées par la cognition visuelle (15).

jean-gael.barbara@sorbonne-universite.fr

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie Roshdi Rashed, Denis Bernard, Nick Wade et Gül A. Russell pour leurs discussions au sujet d'Ibn al-Haytham et encore Roshdi Rashed pour sa relecture du texte.

RÉFÉRENCES

- (1) D. Grmek. (1997). Le Chaudron de Médée : L'expérimentation sur le vivant dans l'Antiquité, Le Plessis-Robinson, Synthé-labo, Les Empêcheurs de penser en rond.
- (2) Gül A. Russell (2015) In Memoriam: A. I. Sabra (June 8, 1924-December 18, 2013). *J Hist Neurosci* 24, 193-198.
- (3) Athanase Papadopoulos. (2017). Roshdi Rashed, Historian of Greek and Arabic mathematics, hal-01653436.
- (4) Roshdi Rashed. (1968). Le « Discours de la lumière » d'Ibn al-Haytham (Alhazen). Traduction française critique. *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications* 21, 197-224.
- (5) Mustafâ Zafîr, (1942-1943). Al-Hasan ibn al-Haytham, Cairo. *Jāmi'at al-Q'ahirah*. Kulliyat al-Handasah, 2 volumes.
- (6) Roshdi Rashed. (1996-2006). Les Mathématiques infinitésimales du IX^e au XI^e siècle, 5 vol, London, al-Furqan Islamic Heritage Foundation.
- (7) Roshdi Rashed. (1999). Alhazen, un génie protéiforme au Moyen Âge, *Pour la science* 315.
- (8) Roshdi Rashed. (2016). Ibn al-Haytham's Scientific Research Programme. In Al-Amri M., El-Gomati M., Zubairy M. (eds), *Optics in Our Time*, Springer.
- (9) Albert Lejeune. (1946). Les Lois de la réflexion dans l'Optique de Ptolémée, *L'Antiquité Classique* 15, 241-256.
- (10) G.A. Winer, J. E. Cottrell, V. Gregg, J.S. Fournier, L.A. Bica. (2003). Do adults believe in visual emissions? *American Psychologist* 58, 495-496
- (11) A. I. Sabra. (1989). The Optics of Ibn al-Haytham. Books I-II-III: On Direct Vision. London, The Warburg Institute, University of London, édition Livre d'Optique, livres I-III en anglais.
- (12) A. Mark Smith. (2007). Le « De aspectibus » d'Alhazen : Révolutionnaire ou réformiste ? *Revue d'histoire des sciences* 60, 65-81.
- (13) A. Mark Smith. (1998). Ptolemy, Alhazen, and Kepler and the Problem of Optical Images, *Arabic Sciences and Philosophy* 8, 9-44, 27.
- (14) Bruce Eastwood. (1986). Alhazen, Leonardo, and late-medieval speculation on the inversion of images in the eye, *Annals of Science*, 43, 413-446.
- (15) Dominique Raynaud. (2003). Ibn al-Haytham sur la vision binoculaire : un précurseur de l'optique physiologique, *Arabic Sciences and Philosophy* 13, 79-99, halshs-00005585.

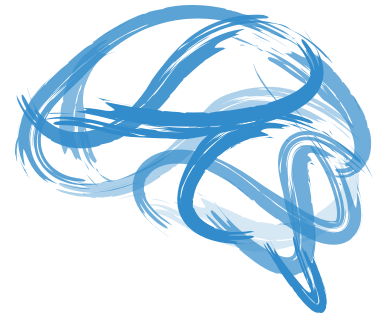
¹²Gül A. Russell ne cite pas de passage dans son résumé de conférence, mais on trouve cette idée chez Sabra (11), Livre II, chap. 2, §15, p. 119.

¹³(11), Livre I, chap. 6, §68, p. 84-85

¹⁴« On peut dire que les formes apparaissant dans les yeux n'atteignent pas le nerf commun [le nerf optique après le chiasma optique], mais plutôt que la sensation qui se produit dans les yeux s'étend au nerf commun de la même manière que la sensation de la douleur et des objets intangibles s'étendent, et lorsque la sensation atteint le nerf commun, la dernière sensation perçoit l'objet sensible », (11), Livre I, chap. 6, §80, p. 88.

¹⁵Ibn al-Haytham précise les propriétés des couleurs et donne la démonstration qu'elle est lumière : « De plus, nous observons que plusieurs des couleurs des corps opaques qui brillent avec une lumière accidentelle accompagnent les lumières qui irradient de ses objets, la forme de la couleur étant toujours observée comme identique à celle de la lumière » (11), Livre I, chap. 3, §113, p. 44.

FENS Forum 2022



9-13 July 2022 | Paris, France



European neuroscience
meets the world

SAVE THE DATE

Call for symposium and technical workshop proposals
25 March - 20 May 2021

FENS | Federation of
European
Neuroscience
Societies



fens.org/2022 | [#FENS2022](https://twitter.com/FENS2022)

Le contrôle central de la prise alimentaire

| PAR BÉNÉDICTE DEHOUCK ET YVES TILLET

Entre le plaisir et la nécessité, la prise alimentaire est une fonction essentielle de l'organisme, aux multiples facettes. Ce dossier fait le point sur le contrôle de cette fonction par le système nerveux, dont les résultats récents permettent de mieux comprendre la complexité des régulations. Le sujet est vaste et nous l'avons scindé en deux, la seconde partie sera à retrouver dans la Lettre n°61.



Nous commençons par une introduction générale de la régulation centrale du comportement alimentaire et une description anatomique des réseaux neuronaux impliqués dans ce contrôle. Essentiel à la survie de l'individu, l'apport alimentaire des substrats énergétiques et autres éléments nécessaires au métabolisme cellulaire, est finement régulé par de nombreux réseaux neuronaux. De façon simplifiée, ces réseaux sont regroupés dans 3 grands systèmes contrôlant respectivement l'aspect homéostatique, hédonique et cognitif du comportement alimentaire. C'est ce que nous explique Luc Pénicaud qui, dans le premier article, rend hommage à Jacques Le Magnen, dont les travaux pionniers ont très fortement contribué à la compréhension du comportement alimentaire. Ensuite, l'article de Marie Barbier et Pierre-Yves Risold permet d'associer chacun de ces 3 systèmes à différents noyaux et réseaux neuronaux, dont l'intercommunication permet de mettre en lien les différents aspects du contrôle alimentaire.

La deuxième partie de ce dossier est consacrée au développement des réseaux contrôlant la prise alimentaire et en particulier à l'influence du statut énergétique de la mère et du père sur le développement des réseaux contrôlant la nutrition de leur descendance. Valérie Amarger, Morgane Frapin et Patricia Parnet nous décrivent les mécanismes moléculaires qui influencent la morphogenèse cellulaire et tissulaire des noyaux neuronaux tandis que Sébastien Bouret se focalise ensuite sur la mise en réseau de ces noyaux.

La troisième partie de ce dossier est consacrée aux facteurs et aux mécanismes de régulation du comportement alimentaire, et nous aborderons successivement en premier la régulation humorale, hormonale et nerveuse de l'appétit. En effet de nombreux signaux périphériques vont contrôler

l'activité neuronale et la stimulation des différents réseaux neuronaux. Xavier Fioramonti nous explique comment le glucose en tant que message humoral est capable de réguler le comportement alimentaire. Il étaye l'importance de la capacité du cerveau à entendre ces messages périphériques en décrivant des neurones capables de détecter précisément le taux de glucose d'origine sanguine au niveau cérébral et de rétablir l'homéostasie glucidique en partie *via* la régulation de la prise alimentaire. Concernant les signaux hormonaux, Christophe Magnan nous rappelle, événement majeur, la découverte de la leptine en 1995, hormone et adipokine anorexigène, impliquée dans le contrôle du tissu adipeux. Les études rapportées par Gilles Mithieux illustrent le rôle des signaux nerveux périphériques dans le comportement alimentaire, en nous décrivant le rôle du glucose synthétisé par l'intestin dans la stimulation du système nerveux autonome gastrointestinal. Ces études font le lien entre la régulation centrale de la durée des repas et le contenu de nos assiettes. Pour compléter, Alexandre Bénani, nous explique plus spécifiquement comment les mécanismes moléculaires de régulation de la prise alimentaire participent à la plasticité des circuits neuronaux contrôlant l'appétit. Des remodelages synaptiques et la modulation d'épines dendritiques, observés en fonction du statut énergétique de l'organisme, modifient finement la transmission synaptique entre les neurones de ces réseaux.

Pour ne pas rester sur votre faim, la suite de ce dossier sera à retrouver dans le numéro 61 de la *Lettre des Neurosciences* dans lequel seront abordés d'autres facteurs de régulation ainsi que les aspects comportementaux et leurs troubles.

CONTRÔLE CENTRAL DE LA PRISE ALIMENTAIRE : JACQUES LE MAGNEN ET L'ÉCOLE FRANÇAISE

LUC PÉNICAUD (CNR-RESTORE, UMR 1301-Inserm 5070-CNRS EFS Univ. P. Sabatier, Toulouse)

Introduction

La principale fonction physiologique du comportement alimentaire est d'assurer l'apport des substrats énergétiques et des composés biochimiques nécessaires à l'ensemble des cellules de l'organisme. Il s'agit d'un comportement dont la régulation entre dans le cadre plus général de la régulation de l'homéostasie énergétique qui vise à assurer une situation d'équilibre énergétique et permet de maintenir constant un niveau donné de masse grasse (1). Il existe également une régulation qualitative du choix des nutriments. Comme tous les comportements, le comportement alimentaire est contrôlé par le système nerveux central dont les principaux centres impliqués se trouvent au niveau du tronc cérébral, de l'hypothalamus et des circuits dits « de la récompense » (2). Les notions classiques opposant un centre de la faim et un centre de la satiété ont été remises en question par les découvertes progressives d'un grand nombre de neuromédiateurs et leurs récepteurs, et de réseaux neuronaux complexes (3). On parle maintenant de trois grands systèmes

impliqués dans le contrôle du comportement alimentaire : les systèmes homéostatiques, hédonique et cognitif (Figure 1). Chacun d'entre eux met en jeu des circuits neuronaux spécifiques qui reçoivent par voies nerveuse et hormonale, des informations sur le statut énergétique de l'organisme permettant d'adapter avec une grande précision les apports aux besoins. Cette régulation physiologique est modulée par des facteurs psychologiques, sociaux et environnementaux qui peuvent la perturber, aboutissant à des désordres métaboliques telles que l'obésité, l'anorexie, le diabète (4).

Contrôle homéostatique

En France, la neurophysiologie de la prise alimentaire doit beaucoup à Jacques Le Magnen qui, à partir de 1950, propose une série de concepts novateurs (1). Ses concepts originaux viennent j'en suis persuadé, de la double formation qu'il avait suivie : psychologie et biologie. Ses idées ont inspiré et inspirent encore des générations de scientifiques non seulement dans l'hexagone mais aussi à l'international. Il a été le premier à développer des instruments qui ont permis d'enregistrer la consommation de nourriture et d'eau chez le rat tout au long des 24 heures, et de montrer comment le comportement et ses déterminants changent sous l'influence des cycles circadiens. Pendant la phase d'activité (le jour chez l'homme et la nuit chez le rat), la prise alimentaire permet l'accumulation de réserves corporelles qui seront utilisées dans la phase de repos, pendant laquelle la consommation est réduite au minimum. Cette alternance jour/nuit est l'une des pierres angulaires de la régulation énergétique mais

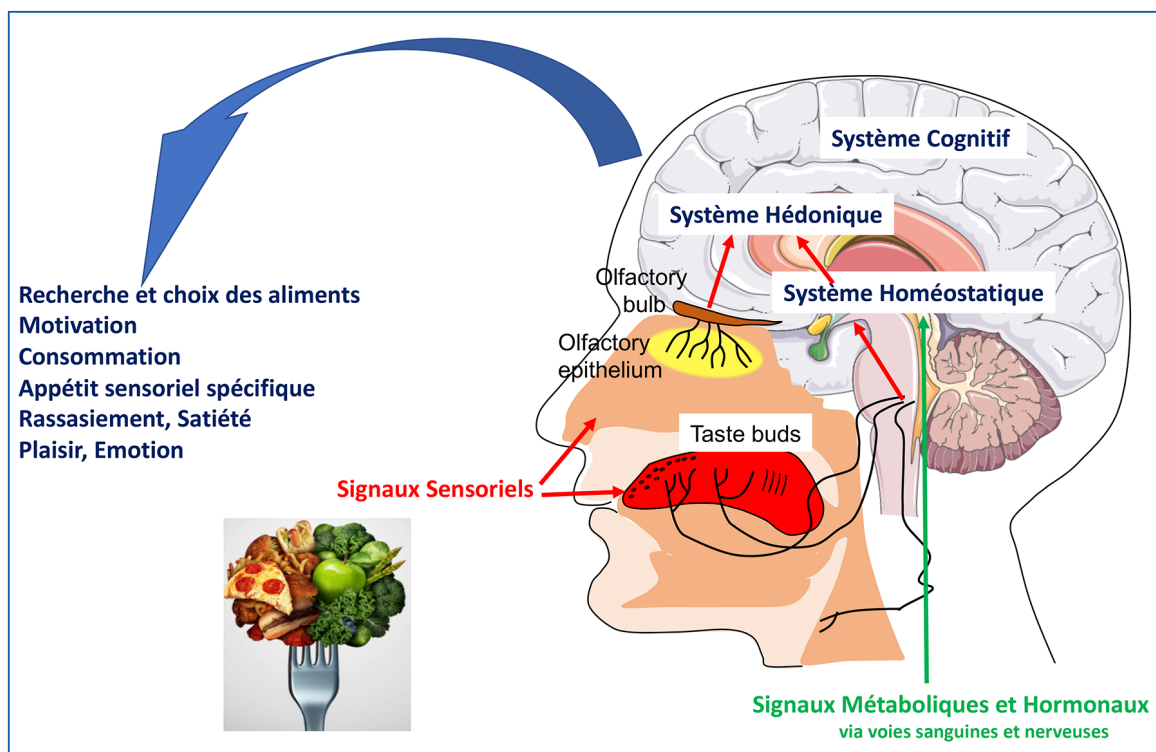


Figure 1 - Le contrôle de la prise alimentaire met en jeu trois grands systèmes : homéostatique, hédonique et cognitif. Les centres nerveux impliqués sont sous l'influence de signaux de différents ordres qui vont soit induire soit freiner la prise alimentaire et ses différentes composantes.

aussi hydrominérale. Pendant la période active quotidienne, les repas alternent avec le jeûne en réponse aux signaux métaboliques générés par l'acquisition de l'*ingesta* et par la composition des réserves corporelles. C'est ce que l'on nomme actuellement le contrôle homéostatique de la prise alimentaire.

Ainsi les travaux poursuivis par Le Magnen et ses collaborateurs au Collège de France, ont permis de démontrer le rôle important d'une légère chute de la glycémie dans le déclenchement des repas (1). Ces études, en complément de celles menées par Jean Mayer et Gordon Kennedy, ont mené à l'ensemble des travaux portant sur le rôle du glucose et de l'insuline mais aussi d'autres signaux métaboliques au niveau central. C'est la base des théories « glucostatique » et « lipostatique » formulées à la fin des années 1950 (5,7) puis « aminostatique » et « ischymétrique ». Cette dernière ayant été développée par S. Nicolaidis, un des élèves de Le Magnen, se fonde sur le stock d'énergie immédiatement disponible au travers du rapport ADP/ATP (8). Ces théories ont donné lieu à de nombreux travaux au cours des dernières décennies et grâce aux nouvelles avancées en génétique, biologie moléculaire et cellulaire ainsi qu'en imagerie, les mécanismes sous-jacents ainsi que les populations neuronales impliquées et les circuits mis en jeu sont de mieux en mieux compris. Les signaux circulants sont non seulement d'ordre métabolique (glucose, acides gras) mais aussi endocrine (leptine, insuline, ghreline, CCK...).

Contrôle hédonique

C'est également Le Magnen à la suite de nombreuses études réalisées sur les systèmes gustatifs et olfactifs et initiées lorsqu'il travaillait dans le laboratoire d'H. Piéron, qui a souligné le rôle des caractéristiques sensorielles des aliments, olfactives bien sûr, mais aussi gustatives et visuelles (1). C'est lui qui a introduit la notion d'aliments palatables. Il a ainsi montré comment les caractéristiques sensorielles de la nourriture se transforment en un stimulus conditionné complexe qui guide le comportement, permet la formation de préférences alimentaires et d'aversion, et détermine la taille d'un repas en fonction des conséquences métaboliques prévues de l'ingestion. Son laboratoire a confirmé que les mêmes facteurs sensoriels et métaboliques fonctionnent également chez l'être humain. C'est ce que l'on appelle aujourd'hui le contrôle hédonique du comportement alimentaire, la deuxième composante principale impliquée dans la prise d'aliments (9). Les circuits de la récompense alimentaire sont également de mieux en mieux appréhendés grâce aux nouvelles technologies citées précédemment. Ces circuits sont répartis en deux composantes distinctes (10). D'une part, le goût (plaisir, appétence, « liking ») pour l'aliment dont le substratum neurologique repose sur des régions spécialisées du cerveau (noyau accumbens, pallidum ventral, cortex orbito-frontal, insula et tronc cérébral) et est médié par des neurotransmetteurs spécifiques GABA/benzodiazépine et opioïdes. D'autre part, le désir ou vouloir (motivation incitative, « wanting ») qui met en jeu des circuits méso-limbiques (noyau accumbens, amygdale) et la dopamine.

	DÉFINITION	RÉFÉRENCES
La faim	Etat de besoin d'énergie associé à un déficit des apports par rapport aux dépenses.	(1)
La satiété	Absence de faim, absence de désir de manger qui suit un repas.	(1)
Le rassasiement	Développement, en cours de repas, d'une inhibition progressive de l'appétit par la consommation d'aliments. Le rassasiement et la satiété sont des processus différents. Le premier est relatif à ce qui se passe en cours de repas, le second est lié aux événements qui se produisent à la fin d'un repas, jusqu'au début du suivant.	(1)
Le rassasiement sensoriel spécifique	Diminution du plaisir provoquée par un aliment spécifique qui vient d'être consommé, contrairement à d'autres aliments non consommés sa spécificité est liée aux propriétés sensorielles de l'aliment ingéré.	(1,9)
L'alliesthésie	Partie affective de la sensation d'un stimulus alimentaire qui peut être perçu de manière agréable ou désagréable en fonction de l'état interne de l'individu. La sensation déclenchée n'est donc pas seulement dépendante de la qualité ou de l'intensité du stimulus, mais aussi de l'état physiopathologique de l'individu.	(1,11)

Table 1 - Différentes composantes de la prise alimentaire, définition et référence principale.

Malgré cette distinction, le chevauchement fonctionnel et anatomique de ces deux systèmes physiologiques (homéostatique et hédonique) implique une interaction importante. Ceci explique par exemple que les états physiologiques de la faim et de la satiété modulent le « goût » et le « désir » de récompenses alimentaires. Les circuits neuronaux contrôlant l'alimentation homéostatique et l'alimentation hédonique ne sont pas dissociables.

Contrôle cognitif

Il ne faut pas sous-estimer, particulièrement chez l'être humain, le contrôle cognitif de la prise alimentaire. Celui-ci regroupe des aspects purement cognitifs tels que l'apprentissage et la mémoire mais aussi des aspects psychosociaux comme le contexte dans lequel s'effectuent la prise alimentaire et le rôle des attitudes et habitudes culturelles (4). Selon des données actuelles, il paraît indispensable d'évaluer les comportements en allant au-delà de l'apport alimentaire dans les recherches sur le contrôle neuronal de l'alimentation.

Conclusion

L'ensemble des travaux menés depuis de nombreuses années a abouti à une meilleure définition des termes employés pour caractériser les différentes phases du comportement alimentaire, phases qu'il est important de prendre en compte dans le déroulé des études, car chacune est sous-tendue par des mécanismes et voies nerveuses différentes (Table 1). La recherche française sur la prise alimentaire et le contrôle de l'homéostasie énergétique par le système nerveux central est extrêmement active et dynamique comme le montre la diversité des auteurs et des manuscrits rassemblés dans ce dossier de la *Lettre des Neurosciences*. Ce champ de recherche qui est à la frontière de différentes disciplines (neurosciences et neurobiologie, sciences cognitives et comportementales, endocrinologie, nutrition, etc...) doit beaucoup à Jacques Le Magnen que ce soit par filiation directe comme c'est mon cas, ayant été son dernier étudiant en thèse, ou tel « Mr Jourdain », sans le savoir par l'intermédiaire de ses idées et de celles développées par ses élèves ainsi qu'à travers son rôle dans de nombreuses sociétés savantes.

luc.penicaud@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Le Magnen J. (2001) *Neurosc. Biobehav. Rev.* 25 : 365-394.
- (2) Schwartz M.W. et al. (2000) *Nature* 404: 661-671.
- (3) Williams G. et al. (2001) *Physiol Behav.* 74: 683-701.
- (4) Pénicaud L. et al. (2016). In *Flavor: from food to behaviors, wellbeing and health* Eds P. Etiévant, E. Guichard, C. Salles, A. Voilley. Elsevier Publ. 229-250.
- (5) Kennedy G.C. (1953) *Proc. R. Soc. Lond.* 140: 587-592.
- (6) Mayer J. (1955) *Ann. NY Acad. Sci.* 63: 15-24.
- (7) Pénicaud L. (2006) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 9: 458-462.
- (8) Nicolaidis S. (2011) *Physiol Behav.* 104: 8-14.
- (9) Rolls ET. (2012) *Proc Nutr Soc.* 71: 488-501.
- (10) Morales I. & Berridge K.C. (2020) *Physiol. Behav.* 227: 113-152
- (11) Cabanac M. (1971) *Science* 173: 1103-1107.

ORGANISATION DES RÉSEAUX NEURONAUX IMPLIQUÉS DANS LE COMPORTEMENT D'INGESTION

MARIE BARBIER (Department of Psychiatry, Seaver Autism Center for Research and Treatment, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029)
PIERRE-YVES RISOLD (EA481 Neurosciences Intégratives et Cliniques UFR Santé, Université de Bourgogne-Franche-Comté, Besançon)

Le comportement alimentaire répond prioritairement au besoin de l'organisme en nutriments afin de maintenir les grands équilibres hydrominéreaux et énergétiques. Cependant, il est aussi influencé par de nombreux processus cognitifs (préférences alimentaires et habitudes, stratégie de recherche et de stockage de la nourriture, ...). Il est ainsi parfois fait référence dans la littérature aux comportements homéostatiques et non-homéostatiques de la prise alimentaire (PA). Les premiers dépendent des interactions entre organes périphériques et cerveau. Les seconds concernent la modulation de l'ingestion d'aliments chez les êtres complexes imposés par de nombreux facteurs engageant de multiples aires cérébrales. Les sens, notamment gustatif et olfactif, sont alors déterminants et impliquent des réseaux conservés chez les vertébrés.

Control homéostatique de la prise alimentaire

Deux populations de neurones du noyau arqué (ARH) ont été identifiées comme des acteurs essentiels du contrôle homéostatique de la PA : les populations de neurones à NPY/AGRP/GABA et ceux à POMC/CART1 (Figure 1A). Une troisième population de neurones glutamatergiques a plus récemment été mise en évidence et complète l'action des deux premières (2). Les neurones à NPY/AGRP sont orexigènes alors que ceux à POMC et à glutamate sont anorexigènes. Ces neurones sont stimulés ou inhibés de façon différentielle par des hormones ou produits circulants du métabolisme (par exemple, la leptine inhibe les neurones à NPY/AGRP mais stimule ceux à POMC ; à l'inverse la ghréline stimule les neurones à NPY/AGRP mais inhibe ceux à POMC). L'intégration de ces signaux s'effectue localement par la mise en jeu d'interactions complexes entre neurones et cellules gliales. Cette intégration s'effectue aussi à travers des projections sur le noyau paraventriculaire (PVH) de l'hypothalamus. L'importance et la structure du réseau entre l'ARH et le PVH ont été comprises récemment grâce aux approches d'opto- et de chémogénétique (1,2). La stimulation par ces méthodes des neurones à NPY/AGRP/GABA induit la libération synaptique de GABA et de NPY conduisant à une augmentation rapide de la PA chez des animaux rassasiés. Le peptide AGRP induit une réponse beaucoup plus lente sur la PA en interférant avec la signalisation entre un peptide dérivé de la POMC, l'alpha-mélanotropine (α MSH, ou « alpha-melanocyte stimulating hormone ») et son récepteur MC4R

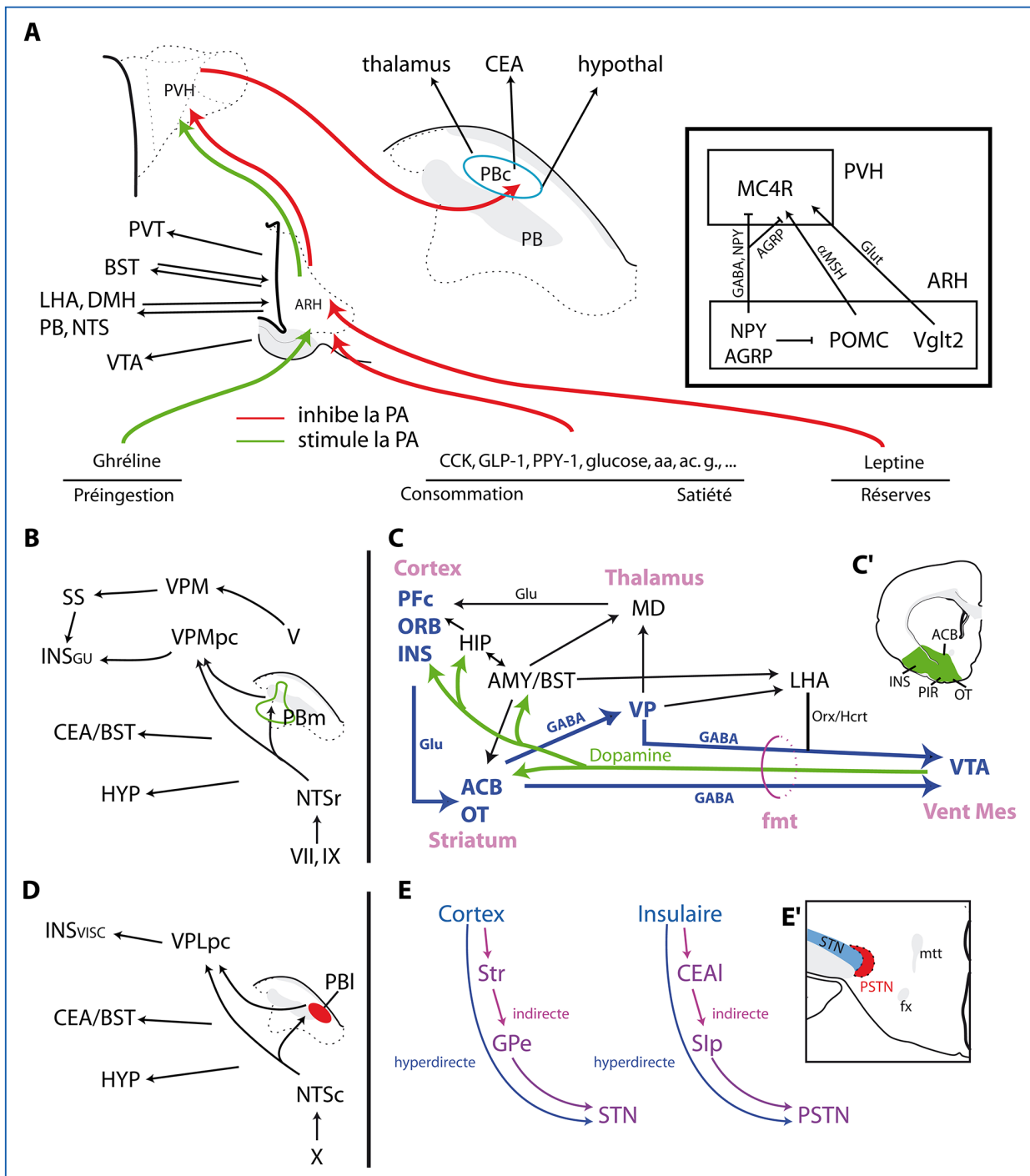


Figure 1 -

A : Organisation du circuit homéostatique de la PA.

B : Circuit des afférences gustatives et orosensorielles vers le cortex insulaire.

C et C' : Circuit de la récompense. C' illustre la localisation des aires du télencéphale concernées par le rétablissement de l'activité dopaminergique dans l'expérience de Szcypka et al. (8)

D : Circuit des afférences viscérales au cortex insulaire.

E et E' : Organisation des voies hyperdirectes et indirectes au STN et PSTN. E' illustre la position du PSTN adjacente au STN.

Pour les abréviations voir à la fin du Dossier page 35.

(« melanocortin 4 receptor ») exprimé par des neurones du PVH. En effet, la stimulation des neurones à POMC entraîne un contrôle tardif de la PA, et AGRP agit en antagonisant le récepteur MC4R des neurones cibles. Les neurones glutamatergiques exercent quant à eux un contrôle rapide de la PA et complètent l'action des deux précédentes populations (2). Si l'on s'en tient au comportement de PA *stricto sensu* et à des travaux menés essentiellement chez la souris, la cible des projections sur le PVH concerne des populations de neurones glutamatergiques dont une exprimant le récepteur MC4R (2-3). Leur inhibition par NPY/GABA stimule la PA mais leur excitation par le glutamate et α MSH l'inhibe. Ces neurones ont donc un effet anorexigène ou « rassasiant ». Par optogénétique, il a été montré que parmi les cibles des neurones MC4R, l'effet sur la PA était dû aux projections dans une petite région dorsale et centrale du noyau parabrachial (PB) dans le Pons. Ce dernier territoire contient des neurones également glutamatergiques et qui inhibent la PA lorsqu'ils sont activés (2). Ainsi, un circuit modulant l'activité de neurones aux effets « rassasiants » est essentiel au contrôle homéostatique de la PA, tel que montré chez les rongeurs. Il implique l'ARH, le PVH et le PB (3). Cependant, il est évident que ce schéma n'est pas exhaustif. Par exemple, les neurones du ARH projettent sur d'autres sites hypothalamiques et extra-hypothalamiques par lesquels ils peuvent aussi moduler la PA ou certains de ces aspects. Ainsi, des projections AGRP sur l'hypothalamus latéral (LHA) et le noyau du lit de la strie terminale (BST) semblent impliquées dans le renforcement de la PA. Inversement, des projections de ces noyaux ou structures modulent aussi l'activité des neurones de l'ARH. Par exemple, le BST (4) est susceptible d'exercer un contrôle émotionnel des neurones à AGRP ou à POMC.

Contrôle non-homéostatique de la prise alimentaire – Système de la récompense

Si un déséquilibre de la balance énergétique constitue un puissant stimulant de l'appétit, des signaux appétants asso-

ciés à l'odeur, au goût et à la saveur des aliments induisent l'ingestion de nourriture en dehors de toute considération homéostatique. L'olfaction met en jeu les bulbes olfactifs et le cortex piriforme. Les informations oro-sensorielles et gustatives sont intégrées par les aires gustatives du cortex insulaire qu'elles atteignent respectivement par le cortex somato-sensoriel ou par la voie du noyau du tractus solitaire (NTS), du PB (sauf chez les grands primates et l'homme) et de la partie parvicellulaire du noyau ventro postéromédian (VPMpc) du thalamus (Figure 1B). Ces informations sont combinées dans des aires insulaires antérieures pour générer la sensation de saveur. Chez l'homme, le cortex insulaire (INS) est confirmé dans son rôle d'aire primaire pour le traitement de l'information gustative (5), mais des résultats IRM montrent aussi que ces aires corticales sont impliquées dans des réponses cognitives complexes qui mettent en jeu des processus de récompense (6). En effet, depuis l'INS la sensation 'saveur' est transmise à d'autres sites corticaux (orbital (ORB) et préfrontal médian (PFC)) ou sous-corticaux (striatum ventral, amygdale, hypothalamus latéral (LHA), aire tegmentale ventrale (VTA)) qui va collectivement former un réseau dont l'importance a été reconnue depuis longtemps dans les phénomènes de récompense et de renforcement des comportements d'ingestion (7). Chez des souris aphagiques parce que déficientes en dopamine, une stratégie virale rétablissant l'expression neuronale de la tyrosine hydroxylase (enzyme de synthèse de la dopamine) suffit à rétablir un comportement de PA lorsqu'elle entraîne la restauration de l'activité dopaminergique dans une vaste région comprenant des aires du striatum ventral (accumbens (ACB) et tubercule olfactif (OT)), certaines aires insulaires et du cortex piriforme (8). Cette expérience illustre l'importance de ce que l'on appelle communément le circuit de la récompense (Figures 1C et 1C'). Ce circuit a été énormément complexifié au fil des travaux de recherche pour lui adjoindre de multiples composants servant des processus connexes tels que la médiation des émotions avec le PFC et l'amygdale

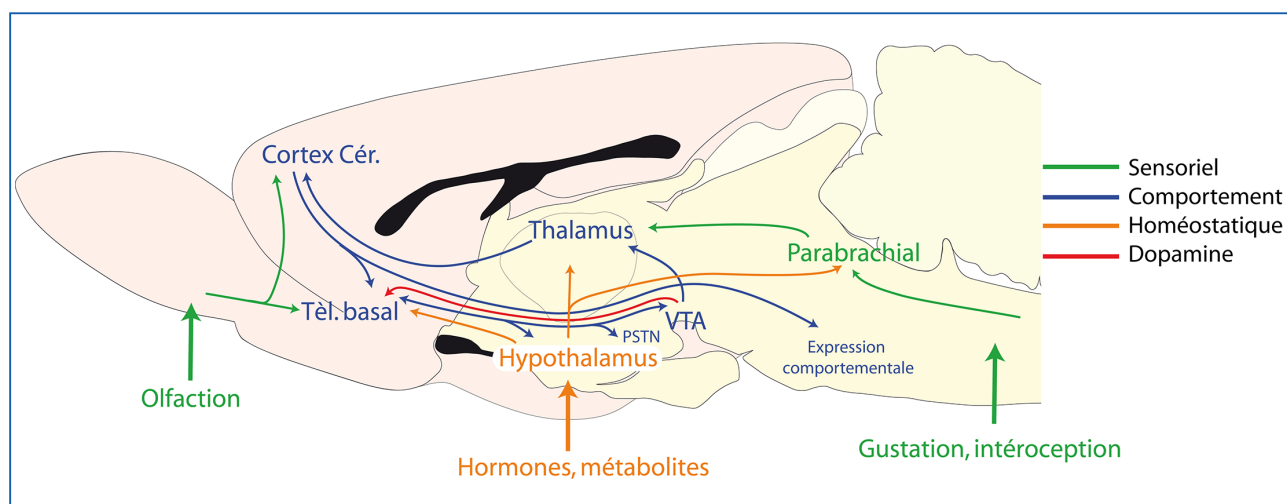


Figure 2 - Schéma illustrant l'organisation très générale de réseaux impliqués dans le contrôle de la PA.

(AMY), la mémoire avec l'hippocampe (HIP), les processus d'éveil et d'excitation générale (« arousal » en anglais) avec le LHA (Figure 1C) (7). Par exemple, de nombreux travaux, par des approches ciblées modernes chez la souris, montrent l'influence des projections de neurones du LHA sur la VTA dans la motivation associée à la PA (1). Cependant, les points essentiels concernant ce circuit, sont :

- Les projections dopaminergiques issues de la VTA sont essentielles. Sans elles, il n'y a pas de circuit de la récompense fonctionnel.

- Le cœur de ce réseau implique des aires corticales, le striatum et pallidum ventral et la VTA. Il est donc construit sur le modèle du circuit des noyaux de la base, notamment sa voie directe, avec un retour par le noyau médiodorsal (MD) du thalamus. La voie directe des noyaux de la base joue un rôle dans le contrôle de la motricité volontaire. Le circuit de la récompense est impliqué dans les aspects motivationnels (7,8).

- Enfin, l'ensemble des projections entre télencéphale et mésencéphale transite par le faisceau médian du télencéphale (fmt), un tractus volumineux dans le LHA adjacent au pédoncule cérébral.

Il existe des liens anatomiques entre le réseau de la récompense et les structures impliquées dans le contrôle homéostatique. D'ailleurs, la représentation de goûts agréables dans le cortex insulaire est influencée par des informations post-ingestives et homéostatiques, conduisant à une modulation de l'effet récompense associé aux aliments à valence hédonique élevée correspondants (9).

Communication entre appareil digestif et système nerveux central

Pendant l'ingestion d'un repas, le tractus gastro-intestinal détecte les propriétés chimiques, osmotiques et volumétriques des aliments ingérés ainsi que les métabolites nutritifs qui en résultent par un système de communication complexe qui implique des interactions entre les cellules entéroendocrines et les voies afférentes vagues. Le premier relais central de ces informations est le NTS caudal (NTSc) puis ce circuit connecte des divisions latérales du PB (PBI), la partie parvicellulaire du noyau ventro postérolatéral (VPLpc) du thalamus et l'aire viscérosensorielle du cortex insulaire, mais aussi le noyau central de l'amygdale (CEA) (Figure 1D). Des projections du NTS peuvent directement interférer avec le circuit homéostatique (2). Notamment des projections de neurones produisant le peptide cholécystokinine du NTS innervent directement les neurones à MC4R du PVH. D'autres projections sont décrites dans l'ARH. Ces dernières années, l'attention a aussi été portée sur un circuit faisant intervenir spécifiquement un groupe de neurones producteurs du peptide relié au gène calcitonine (CGRP, « calcitonin gene-related peptide ») dans le PBI (PB^{CGRP}). Ces neurones reçoivent des informations aversives et nociceptives de la périphérie et sont impliqués chez le rongeur dans un circuit avec les neurones à protéine kinase C-delta (PKC δ) des divisions latérales du noyau central de l'amygdale (CEA) afin d'inhiber l'appétit (2). Ce circuit n'est probablement pas responsable

de l'état de satiété due à un repas, puisque celle-ci n'est pas aversive, mais il intervient dans les aversions conditionnées ou l'anorexie associée aux états de malaise et de maladie. Le réseau à partir de ces neurones implique l'INS et le CEA, mais aussi un petit noyau du LHA postérieur, adjacent au noyau sous-thalamique (STN) et appelé noyau para-sous-thalamique (PSTN)(10) (Figures 1E, 1E'). Ce petit noyau glutamatergique reçoit des afférences PB^{CGRP}, de l'INS et indirectement des régions latérales du CEA par les régions postérieures de la substance innominée (Slp). Nous avons décrit le circuit descendant sur ce noyau comme parallèle et construit sur le même plan que les voies hyperdirectes du cortex cérébral sur le STN voisin et indirect par le biais du striatum/pallidum également sur le STN. Il reste encore beaucoup à découvrir sur ce noyau et le circuit dans lequel il intervient, mais il participe aux phénomènes d'inhibition de l'appétit associés à des processus cognitifs (néophobie) ou physiopathologiques (états de malaise, inflammation périphérique par injection intrapéritonéale de lipopolysaccharide).

Conclusions

Pour conclure, les réseaux responsables de l'ingestion des aliments sont complexes et font intervenir de nombreux territoires (Figure 2). À ceux décrits précédemment il faudrait en ajouter d'autres et, notamment, nous n'avons pas évoqué les aspects sensorimoteurs associés à la mastication et à la déglutition. Le comportement de PA est néanmoins contrôlé par plusieurs 'centres' : l'ARH est indispensable au contrôle homéostatique de la PA, mais nous constatons que le PB dans le Pons contient de nombreuses divisions concernées par les processus gustatifs, viscéraux mais aussi homéostatiques. Il retransmet ensuite ces informations de manière topographiquement organisée à l'hypothalamus, au thalamus et à l'amygdale/BST. Dans le cerveau antérieur, les réseaux de la PA impliqués dans les modalités olfactives et gustatives, s'organisent suivant le plan du circuit des noyaux de la base afin de renforcer ou contrôler l'ingestion d'aliments, partiellement indépendamment mais aussi en coopération avec la composante homéostatique.

marie.barbier@mssm.edu
pierre-yves.risold@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Sternson S. M. & Eiselt A.-K. (2017) *Annu. Rev. Physiol.* 79: 401–423.
- (2) Andermann M. L. & Lowell B. B. (2017) *Neuron* 95: 757–778.
- (3) Garfield A. S. et al. (2015) *Nat. Neurosci.* 18: 863–871.
- (4) Barbier M. et al. (2021) *J. Comp. Neurol.* 529: 929–956.
- (5) Dalenberg J. R., et al. (2015) *Neuroimage* 119: 210–220.
- (6) Davidenko O. et al. (2018) *Neuroimage* 183: 37–46.
- (7) Morales M. & Margolis E. B. (2017) *Nat. Rev. Neurosci.* 18: 73–85.
- (8) Szczypka M. S. et al. (1999) *Neuron* 22: 167–178.
- (9) de Araujo I. E. et al. (2012) *Chemosens Percept.* 5: 64–79.
- (10) Barbier M. et al. (2020) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117: 15967–15976.

NUTRITION PÉRINATALE ET DÉVELOPPEMENT DE L'HYPOTHALAMUS : MÉCANISMES ÉPIGÉNÉTIQUES ET ÉPITRANSCRIPTOMIQUES

VALÉRIE AMARGER, MORGANE FRAPIN, PATRICIA PARNET (UN, INRAE, UMR 1280, PhAN, IMAD, Nantes)

Introduction

La nutrition et l'état métabolique de la mère influencent fortement le développement cérébral du fœtus et du nouveau-né. Ainsi, un apport insuffisant en protéines ou en vitamines ou au contraire un excès en graisse ou en calories pendant la période périnatale aura des conséquences sur l'organisation et le fonctionnement des systèmes qui régulent l'appétit et l'homéostasie énergétique tels que l'hypothalamus, le tronc cérébral et les circuits de la motivation et de la récompense. Ces structures intègrent les signaux nutritionnels, les hormones circulantes comme la leptine, l'insuline, la ghréline, les peptides gastrointestinaux, et les signaux émis par le nerf vague activés par les organes gastro-intestinaux. La morphogenèse cellulaire et tissulaire ainsi que la mise en place des réseaux neuronaux des circuits neuroendocrines de l'hypothalamus dépendent de l'environnement nutritionnel et hormonal au cours de la période périnatale. Dans ce chapitre nous décrivons les mécanismes moléculaires précoces, et plus spécifiquement les mécanismes épigénétiques et épitranscriptomiques, qui sous-tendent les effets de la nutrition périnatale sur les dysfonctionnements de l'hypothalamus, lesquels se maintiennent sur le long terme et impactent la régulation de la prise alimentaire. Un second chapitre traitera plus spécifiquement de l'influence des hormones maternelles et du nouveau-né sur l'organisation et le fonctionnement de ces réseaux neuronaux hypothalamiques (Voir l'article de SG Bouret dans ce dossier).

Les mécanismes épigénétiques et épitranscriptomiques sont des éléments majeurs de la régulation de l'expression des gènes au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel (Figure 1). L'épigénétique regroupe un ensemble de modifications chimiques de la chromatine (ADN et histones), sans modification du code génétique, qui conditionnent la transcription des gènes. L'épitranscriptomique et les micro-ARNs régulent le métabolisme des ARNm (transport, épissage, dégradation) ainsi que leur traduction. Les modifications de l'ADN et des ARNm sont assurées par un grand nombre d'enzymes dont la fonction est dépendante de la disponibilité en certains nutriments, tels que l'acide folique, la vitamine B12, le zinc, et certains acides aminés. Leur activité est également étroitement liée à l'état énergétique des cellules, ce qui la rend très sensible aux apports nutritionnels.

La morphogenèse de l'hypothalamus : un processus complexe, programmé et strictement régulé en période périnatale

Dans l'espèce humaine comme chez les rongeurs, l'hypothalamus se forme très tôt durant la vie embryonnaire à partir de cellules souches/progénitrices neurales qui composent le tube neural. Après une phase de prolifération, ces cellules vont progressivement se différencier et se spécialiser en un type cellulaire déterminé, selon une chronologie précise, la neurogenèse précédant la gliogenèse. Chez l'homme, ces étapes se déroulent majoritairement en période prénatale et se poursuivent après la naissance par l'établissement des connexions neuronales entre les différents noyaux hypothalamiques (Voir l'article de SG Bouret dans ce dossier). En comparaison chez le rongeur, rat et souris, la gliogenèse est tardive et se déroule majoritairement autour de la naissance et la connectivité entre les noyaux hypothalamiques n'est fonctionnelle qu'en milieu et fin de lactation.

L'alimentation maternelle influence la quantité et la proportion des différents types de neurones de l'hypothalamus. Pour exemple, chez le rat, une restriction protéique maternelle pendant la gestation altère la capacité de prolifération des cellules progénitrices neurales et la chronologie de la différenciation neuronale (1,2) (Figure 2). Au contraire, un régime riche en graisses augmente la prolifération cellulaire dans l'hypothalamus, aboutissant à une augmentation du nombre des neurones à galanine, enképhaline et dynorphine dans le noyau paraventriculaire, et des neurones à orexine et à MCH dans l'hypothalamus latéral (3).

Les causes de ces altérations ne sont pas clairement identifiées et sont probablement multiples. Les cellules progénitrices neurales dans l'hypothalamus de fœtus soumis à une restriction calorique montrent des capacités de prolifération moindres et sont en particulier moins sensibles à l'effet de la leptine et de l'insuline (4). Cet effet est médié par la voie de signalisation Notch1, elle-même impliquée dans l'activation de l'expression du facteur de transcription HES1. Ce facteur de transcription est en particulier impliqué dans le maintien de l'état indifférencié des cellules progénitrices, indispensable pendant la phase de prolifération. D'autres facteurs de transcription comme MASH1 et NGN3 stimulent respectivement la différenciation et la spécification des neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) et neuropeptide Y (NPY). L'expression de ces facteurs de transcription est elle-même sous le contrôle de marques épigénétiques qui sont en lien direct avec des senseurs nutritionnels. C'est le cas de SIRT1, une histone désacétylase dépendante du NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide), dont l'activité est corrélée à l'état énergétique. En cas de carence énergétique, une augmentation de l'activité de SIRT1 se traduit par une réduction de la prolifération cellulaire dans le noyau arqué et une différenciation neuronale prématurée.

Le destin des cellules progénitrices est également étroitement lié au contrôle post-transcriptionnel des ARNm qui permet aux cellules de répondre rapidement aux signaux extérieurs. Un régime maternel carencé en composés du cycle des monocarbones, comme les folates, la vitamine

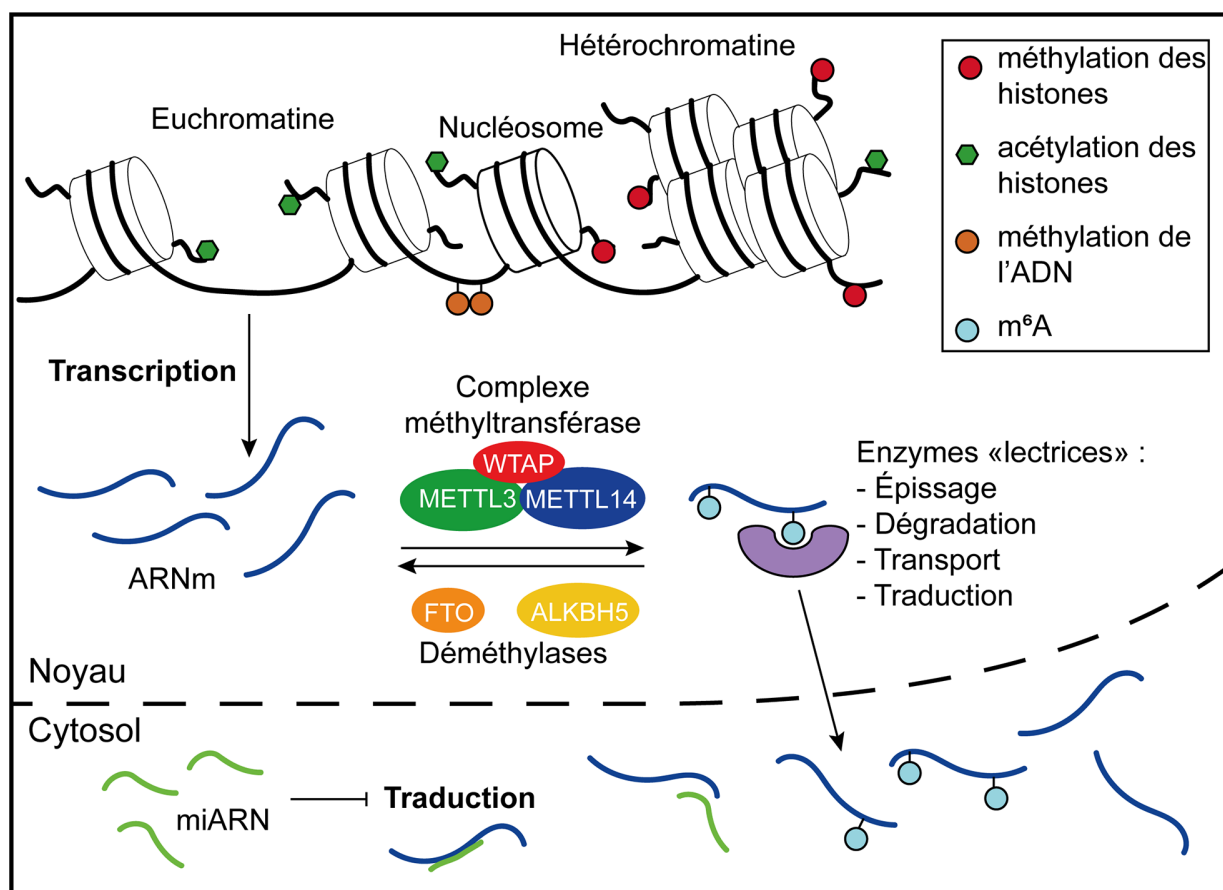


Figure 1 - Régulation de l'expression des gènes au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel par les modifications épigénétiques et épitranscriptomiques.

Les modifications épigénétiques (modifications post-traductionnelles des histones et méthylation de l'ADN) contrôlent le niveau de compaction de la chromatine et l'accessibilité aux protéines nécessaires à la transcription. La marque épitranscriptomique m⁶A est apposée/retirée au niveau de certains ARNm et conditionne, par l'intermédiaire de nombreuses protéines « lectrices », le métabolisme et la traduction des ARNm. Les micro-ARN contrôlent également la dégradation et la traduction des ARNm.

B12 et la choline est associé à une baisse de l'expression des micro-ARN let7a et miR-34 sur l'ensemble du cerveau fœtal. Or, ces deux micro-ARNs régulent eux-mêmes au niveau post-transcriptionnel l'expression de nombreux gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (Trim71) et de la différenciation neuronale (plusieurs gènes de la voie NOTCH1, Hes1) (5). Par ailleurs, des travaux récents montrent que le niveau global de la marque épitranscriptomique m⁶A, très présente dans le cerveau en développement, diminue dans l'hypothalamus fœtal en réponse à une restriction protéique (1). La protéine FTO (FaT mass and Obesity-associated protein), connue pour son implication dans l'obésité chez l'homme, correspond à une déméthylase des marques m⁶A. Cette protéine est étroitement liée à l'état nutritionnel. Elle contribue, en lien avec la voie mTOR, à la réduction de la synthèse protéique quand les apports en acides aminés sont insuffisants.

Les gènes de régulation de la prise alimentaire des neurones de l'hypothalamus gardent-ils une mémoire épigénétique de l'environnement nutritionnel ?

Dans plusieurs modèles animaux de programmation nutritionnelle périnatale, la régulation épigénétique de l'expression de gènes codant pour les neuropeptides hypothalamiques

régulateurs de la prise alimentaire est modifiée. Le gène POMC en particulier, serait une cible clé de la régulation épigénétique (6). Une surnutrition périnatale est associée à une hyperméthylation de son promoteur qui peut persister jusqu'à l'âge adulte (7) alors qu'une dénutrition ou une restriction protéique entraînent au contraire une baisse de son niveau de méthylation et une hausse de son niveau d'expression (8). Le niveau d'expression de POMC est étroitement lié au niveau de méthylation de son promoteur et repose sur une interaction complexe entre la protéine de fixation à l'ADN MeCP2 (Methyl-CpG binding protein 2) et le facteur de transcription CREB1. Par ailleurs, la protéine MeCP2, dont l'action est directement liée au niveau de méthylation de l'ADN, est également essentielle au contrôle de la voie de signalisation du récepteur de la mélanocortine (MC4R) et de l'expression du BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) dans l'hypothalamus. Le gène Agrp (codant pour le peptide Agouti Related Peptide) présente également de faibles altérations du niveau de méthylation de son promoteur et de régions introniques dans un modèle de surnutrition périnatale. Plusieurs gènes (Dat, Mor, Penk) impliqués dans le dialogue entre les circuits de la motivation et l'hypothalamus sont également hypométhylés dans l'hypothalamus d'animaux exposés à un régime riche en graisses en période périnatale ce qui est encore

visible chez la souris à l'âge de 20 semaines et influencent ses choix alimentaires (9).

Lors d'un régime périnatal hyper calorique, le gène codant pour le récepteur à l'insuline présente, dans l'hypothalamus à l'âge adulte, un gain faible de méthylation au niveau du site de fixation du facteur de transcription IRNF1, associé à une diminution significative de son expression (10). Une carence périnatale en composés du cycle des monocoarbons est également associée à des altérations durables du fonctionnement de différentes régions cérébrales. On corrèle cette carence à un défaut de croissance, des perturbations hormonales, une production de ghréline, d'insuline et de leptine diminuée au moment du sevrage et au niveau hypothalamique à une modification des niveaux d'expression des neuropeptides POMC et NPY. De façon intéressante, la

plupart des altérations observées dans le cas de ce régime peuvent être corrigées par une supplémentation en acide folique. Un lien précis avec des perturbations de la régulation épigénétique de gènes n'est pas clairement établi, mais la carence en donneurs de méthyl est toujours associée à une baisse globale de la méthylation de l'ADN.

Si ces travaux représentent des preuves de concept d'un fort impact de la nutrition périnatale sur les processus épigénétiques régulant le devenir et le fonctionnement des neurones de l'hypothalamus, il est difficile de les valider chez l'humain puisque les profils épigénétiques et transcriptionnels sont spécifiques d'un type cellulaire et ne peuvent être étudiés que *post mortem*. Pour contourner ce problème, certaines études épidémiologiques ont recherché des altérations de la régulation épigénétique dans les cellules sanguines et ont

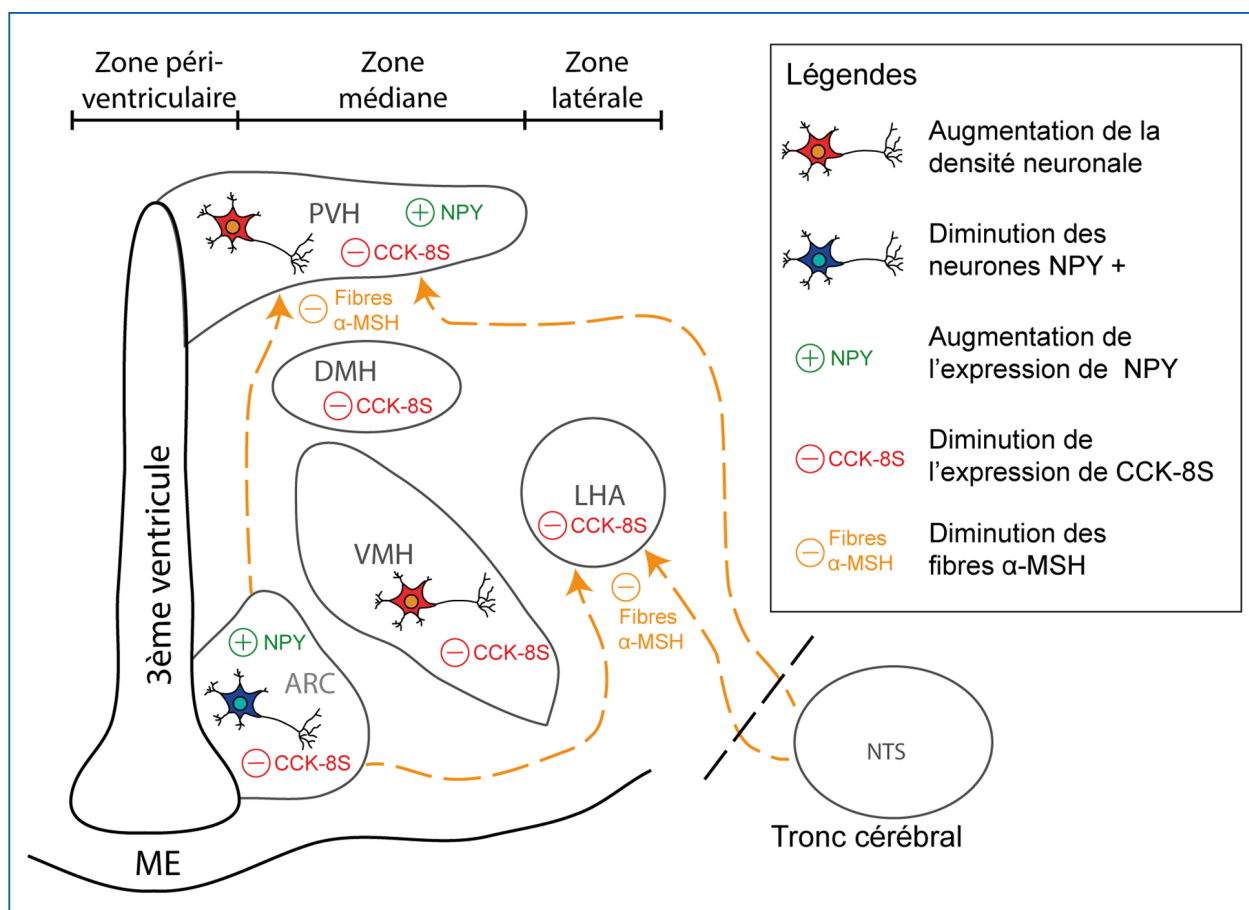


Figure 2 - Schéma de synthèse des conséquences d'une restriction protéique périnatale observées sur l'hypothalamus de rongeur. La restriction protéique au cours de la gestation et/ou de la lactation impacte de manière hétérogène les différents noyaux hypothalamiques au cours de la période néo-natale. Une augmentation de la densité neuronale est présente au niveau du PVH et du VMH. Au niveau du noyau arqué, la proportion de neurones exprimant NPY diminue. Le niveau de CCK-8S est diminué dans plusieurs noyaux hypothalamiques tandis que le niveau de NPY augmente au niveau du noyau arqué et du PVH. La densité en fibres exprimant l'α-MSH est diminuée au niveau du PVH et du LHA. La réalisation d'analyses supplémentaires est nécessaire afin de déterminer si cette diminution de la densité en α-MSH est liée aux projections en provenance du noyau arqué ou du NTS (8).

Pour les abréviations voir à la fin du Dossier page 35.

pu mettre en évidence une corrélation de la méthylation de l'ADN avec une malnutrition périnatale (11), ce qui suggère l'implication de ce mécanisme également dans l'espèce humaine.

Conclusion

L'impact d'une alimentation déséquilibrée en période périnatale sur le fonctionnement de l'hypothalamus à court et moyen terme est maintenant clairement établi. Cependant, les mécanismes impliqués sont encore loin d'être élucidés. Les effets observés sont la résultante d'une interaction complexe entre des facteurs métaboliques et hormonaux qui régulent le fonctionnement des noyaux hypothalamiques mais aussi des processus épigénétiques et épitranscriptomiques qui requièrent un grand nombre de facteurs biologiques dépendant de l'alimentation et du métabolisme de l'individu. L'identification et la caractérisation des altérations au niveau épigénétique constituent un véritable défi du fait de la double complexité d'une part des mécanismes épigénétiques et d'autre part du tissu cérébral. Chaque type cellulaire présent dans l'hypothalamus a un profil épigénétique et un répertoire d'expression de gènes qui lui sont propres et qui s'établissent progressivement au cours de la différenciation et de la spécialisation. Les analyses réalisées sur l'hypothalamus entier ou même au niveau de noyaux de neurones ne donnent qu'une vision globale des mécanismes en jeu. Le recours à des techniques de tri cellulaire ou à des analyses sur cellule unique est nécessaire pour une caractérisation fine des altérations épigénétiques induites par la nutrition en période périnatale avant d'envisager des suppléments nutritionnelles favorisant le développement de l'hypothalamus et des centres régulateurs de la prise alimentaire.

valerie.amarger@univ-nantes.fr
morgane.frapin@univ-nantes.fr
patricia.parnet@univ-nantes.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Frapin M. et al. (2020) *Nutrients* 12(5)
- (2) Gould JM. et al. (2018) *Proc. Natl. Acad. Sci. U SA* 115(31): E7398-E7407
- (3) Chang GQ. et al. (2008) *J Neurosci.* 28(46): 12107-19
- (4) Desai M. et al. (2011) *Brain Res.* 1378: 29-42
- (5) Geoffroy A. et al. (2017) *Mol. Neurobiol.* 54(7): 5017-5033
- (6) Wang X. et al. (2014) *Diabetologia* 57(1): 236-45
- (7) Plagemann A., et al. (2009) *J. Physiol.* 587: 4963-76
- (8) Coupé B. et al. (2010) *Endocrinology* 151(2): 702-13
- (9) Vucetic Z. et al. (2010) *Endocrinology* 151(10): 4756-64
- (10) Schellong K et al. (2019) *J Nutr Biochem.* 67: 28-35
- (11) Tobi EW. et al. (2014) *Nat. Commun.* 5: 5592

DÉVELOPPEMENT DES CIRCUITS NEUROENDOCRINES CONTRÔLANT LA PRISE ALIMENTAIRE : RÔLE « ORGANISATIONNEL » DES HORMONES MÉTABOLIQUES

SÉBASTIEN G. BOURET (Inserm UMR-S 1172, Lille Neuroscience & Cognition, Laboratoire Développement et Plasticité du Cerveau Neuroendocrine, Lille)

Introduction

Le rôle des parents est de subvenir aux besoins alimentaires du nouveau-né et de l'enfant et de lui prodiguer les soins et l'environnement affectif qui lui permettront un développement harmonieux et équilibré. Si les parents sont bien conscients de cela et s'efforcent, pour la plupart, d'y parvenir, ils ignorent souvent que les apports nutritionnels de la mère, du père, voire des grands-parents peuvent avoir un impact sur le métabolisme et le développement neurobiologique de leur enfant et ceci, à très long terme. En effet, de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques ont établi un lien étroit entre hormones métaboliques et apports nutritionnels précoces et la mise en place des circuits neuronaux contrôlant le comportement et les préférences alimentaires (pour revue, voir 1).

Concept des origines développementales des maladies métaboliques

Dans un environnement où les ressources nutritionnelles sont suffisantes, le poids d'un individu adulte reste quasi-constant. Il dépend d'un équilibre strict entre consommation et dépenses énergétiques. *In utero*, le développement et la croissance du fœtus dépendent des ressources, des choix et des rythmes alimentaires maternels. À la naissance, les besoins énergétiques de l'enfant vont dicter le rythme et le volume de ses tétées. Par la suite, lors de l'exposition progressive à la palette alimentaire proposée, l'enfant va affiner ses choix pour finir par acquérir ses propres habitudes et rythmes de consommation. Des études épidémiologiques ont révélé un lien entre nutrition précoce et déterminant du comportement alimentaire. Par exemple, on peut mentionner deux études réalisées sur des personnes nées pendant la famine aux Pays-Bas au cours de l'hiver de 1944-1945. Celles-ci ont mis en lumière un lien entre une restriction alimentaire pendant la grossesse et une préférence accrue pour les aliments gras à l'âge adulte ainsi qu'une moindre activité physique par rapport à des personnes nées à la même période mais n'ayant pas souffert de la famine (pour revue voir 1). Plus tard, un lien entre un régime « obésogène » (c'est-à-dire riche en graisses et/ou en sucres) pendant la grossesse et les prédispositions à l'obésité et au diabète de type 2 chez la descendance a été mis en évidence. Depuis, un grand nombre de travaux sur modèles animaux a tenté de comprendre les mécanismes sous-jacents à ce lien entre nutrition périnatale et comportement alimentaire (pour revue voir 1).

L'hypothalamus : une région jouant un rôle-clé dans la régulation du métabolisme et dont le développement est soumis à l'action de la leptine

La régulation de la prise alimentaire est la résultante de processus complexes entre les activités sécrétoires et électriques de différentes structures cérébrales dont l'hypothalamus, où sont intégrés les signaux circulants de faim et de satiété (voir 1 pour revue). Par ses afférences et efférences, l'hypothalamus est considéré comme une région-clé dans l'intégration et la transmission des fonctions homéostatiques et endocrines. Des lésions physiques ou des manipulations génétiques de certains noyaux ou neurones hypothalamiques (tels que le noyau arqué) chez diverses espèces dont les rongeurs entraînent une obésité ainsi qu'un diabète de type 2, révélant leur rôle prépondérant dans la régulation du métabolisme énergétique et glucidique. Des lésions de l'hypothalamus chez l'homme, telles que celles observées lors de l'apparition d'hamartomes hypothalamiques, engendre également une obésité morbide montrant la conservation phylogénique de la fonction de cette structure cérébrale. De plus, l'hypothalamus est un centre intégrateur majeur des signaux hormonaux périphériques dont la leptine, une hormone libérée par le tissu adipeux et ayant, en plus de ses propriétés anorexigènes, des effets neurotrophiques (Figure 1). Des études de traçage axonal chez des animaux génétiquement déficients en leptine (souris *ob/ob*) ont en effet démontré que la leptine favorise la croissance des axones du noyau arqué vers le noyau paraventriculaire (2). Cet effet neurotrophique de la leptine, démontré *in vivo* par des injections quotidiennes de l'hormone, est limité à la période postnatale précoce car ce même traitement chez

la souris adulte ne parvient pas à restaurer une innervation normale des noyaux cibles du noyau arqué dont le noyau paraventriculaire (2). Ces résultats sont à rapprocher des observations indiquant que le pic de sécrétion périphérique de leptine dépend du statut métabolique de la mère et joue un rôle central dans le développement de l'hypothalamus. Alors que l'obésité maternelle induit une augmentation du pic de leptine néonatal (3), la malnutrition pendant la gestation et/ou la vie post-natale conduit à une diminution, voire à une absence de ce pic modifiant la densité des projections axonales entre le noyau arqué et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (4, 5) (Figure 1). De plus, l'obésité paternelle semble prédisposer la descendance au diabète de type 2. Une exposition chronique de rats mâles à une nourriture riche en graisse affecte la densité d'îlots de Langerhans dans le pancréas chez leur descendance (6). Bien qu'un lien direct entre l'obésité paternelle, la survenue du pic de leptine néonatal et des modifications hypothalamiques n'ait pas été établi, des modifications épigénétiques semblent être impliquées dans cette transmission paternelle du diabète de type 2 à long-terme. L'importance des mécanismes épigénétiques dans la programmation périnatale du métabolisme est détaillée dans l'article d'Amarger et collaborateurs dans ce dossier.

Rôle neurotrophique de l'insuline dans l'hypothalamus

Alors que 2021 marque le centenaire de la découverte de l'insuline, cette hormone est connue, depuis les travaux pionniers de Dominique Toran-Allerand dans les années 1980, pour exercer également des effets neurotrophiques sur l'hypothalamus (7). Le récepteur à l'insuline est plus

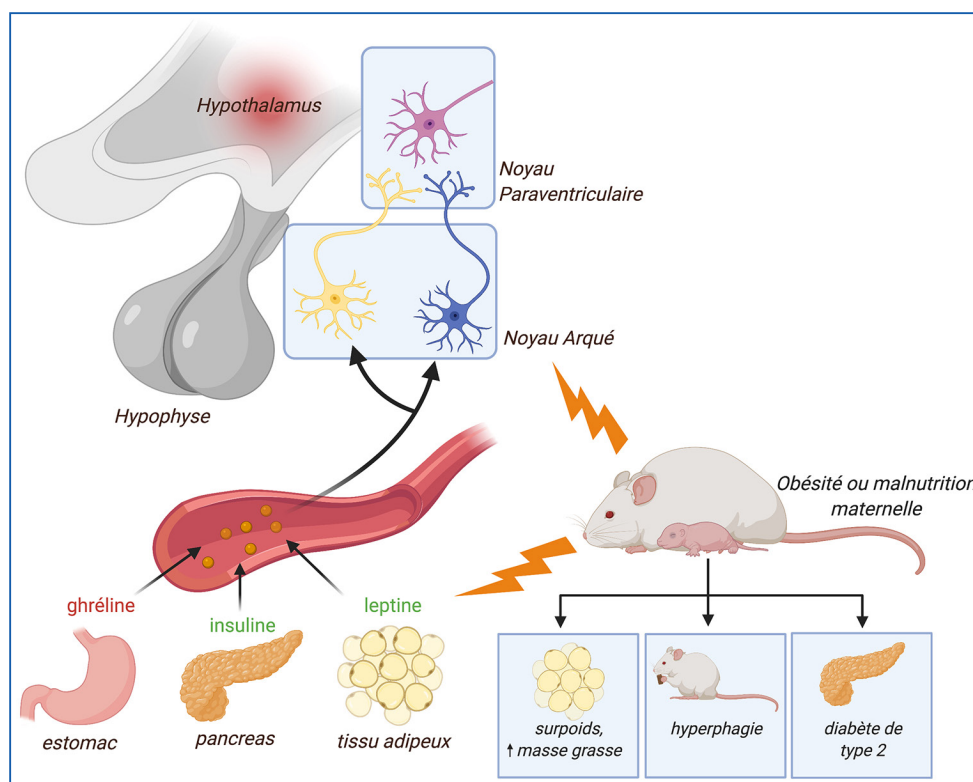


Figure 1
Schéma de synthèse des facteurs hormonaux et nutritionnels influençant le développement de l'hypothalamus. Les facteurs promouvant le développement hypothalamique sont indiqués en vert et ceux l'inhibant en rouge. Figure réalisée sur BioRender.com

fortement exprimé dans l'hypothalamus, et ceci de façon ubiquitaire lors de son développement et l'exposition d'explants hypothalamiques *ex vivo* avec de l'insuline promeut la pousse axonale (7) (Figure1). L'insuline induit également une prolifération cellulaire et une neurogenèse sur un modèle de neurophères issues d'hypothalami foetaux (8). Par ailleurs, l'infusion intra-hypothalamique d'insuline chez des rats de 8 jours prédispose les animaux à des pathologies métaboliques dont le surpoids et l'hyperinsulinémie (9). De plus, un déficit en insuline maternelle comme celui observé lors d'un diabète de type 1 est délétère sur la mise en place des réseaux neuronaux entre le noyau arqué et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (10). Enfin, l'absence de récepteurs à l'insuline dans les neurones hypothalamiques corrige les effets délétères de l'obésité maternelle sur le développement hypothalamique ainsi que les prédispositions à l'obésité et au diabète de type 2 de la descendance (11).

La ghréline : hormone inhibant le développement de l'hypothalamus et pouvant être à l'origine des troubles neuroendocriniens du Syndrome de Prader-Willi

À l'inverse, la ghréline qui est une hormone orexigène puissante sécrétée par l'estomac, semble inhiber le développement hypothalamique (Figure 1). Des souris issues de mères injectées pendant la gestation avec une molécule bloquant l'action de ghréline (le Spiegelmer NOX-B11-2) présentent une densité plus importante d'axones émanant du noyau arqué et innervant le noyau paraventriculaire (12). En revanche, des injections de Spiegelmer NOX-B11-2 à l'âge adulte n'induisent pas de changements morphologiques au niveau de l'hypothalamus, suggérant que les effets neurodéveloppementaux de la ghréline sont restreints à une période d'action critique limitée à la période néonatale. À l'opposé, l'augmentation anormale des taux de ghréline avant le sevrage engendre une diminution du nombre d'axones au niveau de l'hypothalamus, notamment au niveau du noyau paraventriculaire de ce dernier. De plus, les souris dont l'action de la ghréline a été bloquée présentent un surpoids, une augmentation de la masse grasse et une hyperglycémie, et ces dysfonctionnements métaboliques persistent tout au long de la vie. Ces résultats sont d'un intérêt particulier pour le Syndrome de Prader-Willi. En effet, les patients atteints de cette maladie rare présentent un dysfonctionnement de la fonction hypothalamique (trouble de la satiété, retard de croissance, hypogonadisme central, troubles du comportement, trouble de la régulation thermique) associé à une ghrélinémie anormalement élevée dès la naissance (13). De plus, une étude pré-clinique de notre laboratoire a montré un défaut de mise en place des circuits hypothalamiques anorexigènes chez un modèle murin de Syndrome de Prader-Willi (souris *Magel2* null) (14) (Voir l'article de M Tauber dans le prochain numéro de la Lettre).

Conclusion

L'ensemble de ces travaux met en exergue l'importance d'un environnement hormonal périnatal adéquat, qui dépend de l'état nutritionnel maternel, pour optimiser le développement

et la fonction des réseaux neuronaux hypothalamiques impliqués dans les régulations métaboliques de la descendance. Ces résultats associés à certains travaux montrant l'importance de l'obésité paternelle sur le devenir métabolique de la descendance (6) et la dimension transgénérationnelle de l'obésité soulèvent l'importance de mettre en place des programmes de prévention précoce pour assurer un développement hypothalamique et un avenir métabolique optimal.

sebastien.bouret@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Bouret S. et al. (2015) *Physiol Rev.* 95(1):47-82.
- (2) Bouret SG. et al. (2004) *Science* 304: 108-10
- (3) Park S. et al. (2020) *PLoS Biol.* 18(3): e3000296
- (4) Delahaye F. et al. (2008) *Endocrinology* 149: 470-5
- (5) Coupe B. et al. (2010) *Endocrinology* 151: 702-13
- (6) Ng SF. et al. (2010) *Nature* 467: 963-6
- (7) Toran-Allerand CD. et al. (1988) *Dev. Brain. Res.* 41: 87-100
- (8) Desai M. et al. (2011) *Brain Res* 1378: 29-42
- (9) Plagemann A. et al. (1992) *Exp. Clin. Endocrinol.* 99: 91-5
- (10) Steculorum SM. et al. (2011) *Endocrinology* 152: 4171-9
- (11) Vogt MC. et al. (2014) *Cell.* 156(3): 495-509
- (12) Steculorum SM. et al. (2015) *J. Clin. Invest.* 125(2): 846-58
- (13) Feigerlová E. et al. (2008) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(7): 2800-5
- (14) Maillard J. et al. (2016) *Hum. Mol. Genet.* 25(15): 3208-3215

LEPTINE ET CONTRÔLE DU COMPORTEMENT ALIMENTAIRE CHEZ L'ADULTE

CHRISTOPHE MAGNAN (Université de Paris, CNRS UMR 8251, Paris)

Il était une fois... la découverte de la leptine

La leptine (du grec « leptos » qui signifie mince) a été découverte par l'équipe de Jeffrey Friedman en 1995 (1) mais le début de son histoire remonte dans les années 1950... En 1959, R.G. Hervey a utilisé la technique de la parabiose entre deux rats -« association » chirurgicale de deux animaux qui produit une circulation croisée entre les deux partenaires- démontrant ainsi l'existence d'un signal circulant, à réaction négative, lipostatique, c'est-à-dire tendant à maintenir stable la masse adipeuse (2). Dans cette expérience, Hervey a induit une obésité par destruction de l'hypothalamus ventro-médian (VMH) chez l'un des 2 partenaires de la parabiose et cela a conduit à une importante hypophagie chez le partenaire mince n'ayant pas subi de lésion du VMH (2). Hervey a donc proposé qu'un facteur circulant satiétogène fût produit en excès par le rat obèse et que ce facteur agit chez le partenaire mince le rendant ainsi hypophagique. Le rat obèse était lui-même insensible à ce facteur circulant ce qui suggérait que ce facteur agissait directement ou indirectement *via* l'hypothalamus. En 1959, F.X. Hausberger a également mis en évidence que la parabiose entre une souris obèse *Ob/Ob* (ainsi nommée à partir du phénotype obèse dû à une mutation récessive portée par le gène *Ob*

pour « obesity ») et une souris mince diminuent le gain de poids et la prise alimentaire de la souris Ob/Ob (3). L'interprétation des expériences était qu'un facteur circulant était absent chez la souris Ob/Ob et que la souris mince lui transmettait ce facteur par la circulation croisée consécutive à la parabiose (3). Ainsi Hervey et Hauberger avaient identifié la leptine... Viendront ensuite les expériences de Coleman et Hummel montrant qu'une parabiose entre une souris mince et une souris obèse et diabétique (db/db) provoque une hypophagie sévère chez la souris mince (4). Coleman et Hummel concluaient à l'absence d'un récepteur à un signal satiétogène chez la souris db/db qui produisait en retour ce signal en quantité excessive expliquant ainsi l'hypophagie des souris minces (4). C'est donc en 1995 que l'équipe de Friedman montrera que le gène Ob codait pour la leptine, principalement sécrétée par les adipocytes (1), et que le gène Db codait pour son récepteur (5). De plus l'injection de leptine recombinée induisait chez la souris Ob/Ob une diminution du poids corporel due à une baisse de la prise alimentaire et une augmentation des dépenses énergétiques (1). Deux récepteurs à la leptine ont été décrits, une forme courte (Ob-Ra ou LepRa) principalement localisée à la périphérie et une forme longue (Ob-Rb ou LepRb) principalement localisée dans le système nerveux central.

Leptine et contrôle de la prise alimentaire

Depuis les travaux princeps de 1995, il est maintenant bien établi qu'un traitement à la leptine a pour effet de réduire la prise alimentaire (Figure 1). Les récepteurs à la leptine ont d'abord été identifiés dans l'hypothalamus à la surface de neurones du noyau arqué (6), les neurones NPY/AgRP/GABA d'une part et les neurones POMC/CART d'autre part. La leptine diminue l'activité électrique des neurones NPY/AgRP/GABA et active celle des neurones POMC/CART ce qui contribue à l'effet global anorexigène de l'hormone. Les récepteurs à la leptine sont aussi exprimés dans le VMH

et l'hypothalamus dorso-médian notamment (6). Au-delà de l'hypothalamus, qui participe au contrôle « homéostatique » de la prise alimentaire (c'est-à-dire directement lié au niveau d'énergie, déficitaire ou excédentaire, détecté par un organisme), la leptine est également capable d'agir dans des régions responsables du contrôle « hédonique » de la prise alimentaire, liées à la nature des aliments (palatabilité, texture) et au plaisir associé à leur consommation (7). Ces régions, comme l'aire tegmentale ventrale par exemple, possèdent effectivement des neurones exprimant le récepteur à la leptine LepRb (6). Une question non encore élucidée à ce jour est celle de comprendre comment la leptine circulante peut d'ailleurs atteindre ces régions cérébrales. En ce qui concerne le transport de la leptine vers le noyau arqué, des données suggèrent un rôle important des tanyocytes qui pourraient véhiculer la leptine depuis le courant sanguin vers le liquide céphalorachidien par un mécanisme impliquant la voie ERK (8).

Les expériences montrant un effet de la leptine sur la prise alimentaire ont été réalisées par des approches pharmacologiques, mais il faut cependant noter que, dans des conditions physiologiques, la variation circadienne de leptine chez les rongeurs et dans l'espèce humaine (9) n'a rien à voir avec celle de l'insuline qui varie de façon concomitante à la glycémie et aux prises de repas. La leptine atteint un nadir en fin de matinée et un zénith aux petites heures du matin sans relation avec la consommation alimentaire mais, de façon intéressante, avec un profil proche de celui de la thyroestimuline, TSH (9). L'élévation de la leptine durant la nuit pourrait maintenir l'individu dans un état de rassasiement lui permettant de ne pas éprouver de sensation de faim. À l'inverse, la baisse de leptinémie en fin de matinée pourrait alors favoriser la sensation de faim en étant associée à l'augmentation concomitante de la ghréline (hormone oréxigène). À l'appui de cette hypothèse, on peut citer les travaux de Kettner et collaborateurs en 2015 montrant qu'un dysfonc-

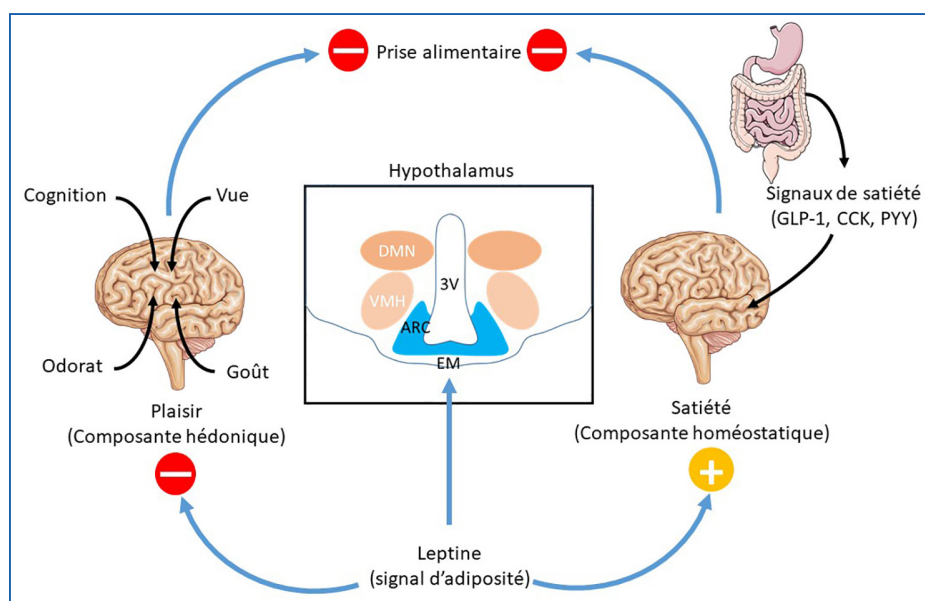


Figure 1 - Modèle de régulation de la consommation alimentaire par la leptine via son action dans le système nerveux central. La leptine, signal d'adiposité, circule proportionnellement à la masse adipeuse, et agit sur les circuits neuronaux qui contrôlent l'apport alimentaire. La leptine diminue la perception de la récompense alimentaire et augmente la réponse aux signaux de satiété sécrétés pendant la prise alimentaire (GLP-1, CCK, PYY). L'effet d'une perte de poids diminue la leptinémie et son action, ceci augmente les propriétés de récompense des aliments tout en diminuant la satiété, augmentant ainsi la prise alimentaire.

Pour les abréviations, voir à la fin du Dossier page 35.

tionnement des gènes de l'horloge dans le tissu adipeux induit une dérégulation des rythmes circadiens de leptine ainsi qu'une leptino-résistance causant une obésité chez la souris (10). Ainsi l'effet de la leptine dans le contrôle de la prise alimentaire, et plus largement de la balance énergétique, est à envisager comme étant complémentaire de celui d'autres signaux satiétogènes comme le GLP-1 ou l'insuline dont la sécrétion est intimement liée au rythme des repas. La leptine, signal d'adiposité, semble être plutôt impliquée dans un contrôle à long terme de la balance énergétique, de la masse adipeuse et finalement du poids corporel. La leptine contribuerait finalement à maintenir la masse adipeuse, principale réserve énergétique des mammifères, compatible avec la survie d'un individu, tout au long de l'année et quelles que soient les variations saisonnières de température et de disponibilité de nourriture. Ainsi, Rousseau et collaborateurs en 2003 ont montré que l'administration de leptine induit une perte significative de tissu adipeux chez des hamsters exposés à des faibles périodes lumineuses mimant des journées d'hiver et chez lesquels les concentrations de tissu adipeux et de leptine sont déjà faibles (11). En revanche, les hamsters exposés à de longues périodes lumineuses et disposant de grandes réserves de tissu adipeux sont réfractaires aux effets de la leptine. Ce phénomène de résistance saisonnière à la leptine semble être une caractéristique générale des autres mammifères qui se reproduisent de façon saisonnière, et peut refléter le fonctionnement d'une horloge annuelle contrôlant le transport de la leptine et/ou son action dans le système nerveux central (SNC).

En conclusion, la leptine est un acteur clef du contrôle nerveux de la prise alimentaire et de la balance énergétique. En plus de son action centrale, la leptine a de nombreux effets périphériques, par exemple elle augmente la sensibilité à l'insuline dans le foie et les muscles squelettiques, par une activation de l'AMP activated protein kinase (AMPK) ce qui favorise l'oxydation des acides gras. Ces effets sur le métabolisme lipidique rendent compte de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. De plus, la large distribution de ses récepteurs dans de nombreuses régions du SNC suggère qu'elle participe à plusieurs niveaux du comportement alimentaire. Il faut également noter qu'au-delà du contrôle de la balance énergétique, la leptine est également impliquée dans la régulation de la fonction de reproduction dont on sait qu'elle est étroitement liée à l'homéostasie énergétique (voir l'article d'Alicia Sicardi et Vincent Prévot, à paraître dans le second volet de ce dossier dans le n° 61 de la Lettre des Neurosciences).

christophe.magnan@univ-paris-diderot.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Halaas JL. et al. (1995) *Science* 269: 543–546. doi:10.1126/science.7624777
- (2) Hervey GR. (1959) *J. Physiol.* 145: 336–352. doi:10.1113/jphysiol.1959.sp006145
- (3) Hausberger FX. (1959) *Anat. Rec.* 135: 109–113. doi:10.1002/ar.1091350205
- (4) Coleman DL. et al. (1969) *Am. J. Physiol.* 217: 1298–1304. doi:10.1152/ajplegacy.1969.217.5.1298
- (5) Maffei M. et al. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 6957–6960. doi:10.1073/pnas.92.15.6957
- (6) Scott MM. et al. (2009) *J. Comp. Neurol.* 514: 518–532. doi:10.1002/cne.22025
- (7) Figlewicz DP. et al. (2009) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 296: R9–R19. doi:10.1152/ajpregu.90725.2008
- (8) Balland E. & Prévot V. (2014) *Med. Sci. (Paris)* 30: 624–627. doi:10.1051/medsci/20143006009
- (9) Mantzoros CS. et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 3284–3291. doi:10.1210/jcem.86.7.7644
- (10) Kettner NM. et al. (2015) *Cell. Metab.* 22: 448–459. doi:10.1016/j.cmet.2015.06.005
- (11) Rousseau K. et al. (2003) *J. Neuroendocrinol.* 15: 409–414. doi:10.1046/j.1365-2826.2003.01007.

LA DETECTION CEREBRALE DU GLUCOSE DANS LE CONTROLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE

XAVIER FIORAMONTI (NutriNeuro, UMR 1286 INRAE, Bordeaux University, Bordeaux INP, Bordeaux)

Chez l'Homme, même si le cerveau ne représente que 2 % du poids corporel total, il consomme près de 20 % de l'énergie. Étant donné que le cerveau des mammifères dépend essentiellement du glucose pour ses besoins énergétiques, cela fait de lui le principal consommateur de glucose de l'organisme. Les neurones ayant la plus forte demande d'énergie dans le cerveau adulte, cela nécessite une délivrance continue de glucose à partir de la circulation sanguine. En conséquence, une régulation fine du métabolisme du glucose est essentielle pour la physiologie cérébrale. Le cerveau scanne en continu les taux de glucose dans le sang et initie des boucles de régulation avec divers organes et tissus périphériques pour maintenir la glycémie constante autour de 1 g/L (5-6 mM). Ainsi, l'augmentation du niveau de glucose cérébral provoque la sécrétion d'insuline et diminue la production hépatique de glucose *via* une modulation du système nerveux autonome. Par opposition, une diminution du glucose cérébral augmente la sécrétion de glucagon et d'épinéphrine et augmente la production hépatique de glucose. L'homéostasie du glucose n'est pas la seule fonction contrôlée par les changements du taux de glucose cérébral. Notre équipe et d'autres avons montré que les changements de la glycémie, une fois détectés par le cerveau, modulent la prise alimentaire. Une augmentation du niveau de glucose cérébral diminue la prise alimentaire, tandis qu'une diminution du glucose l'augmente (1). La capacité du cerveau à surveiller le niveau de glucose et à contrôler la prise alimentaire et l'homéostasie du glucose est assurée par des neurones spécialisés, appelés neurones sensibles au glucose.

Qu'est-ce qu'un neurone sensible au glucose ?

Définition des neurones sensibles au glucose

L'idée que des cellules spécialisées pourraient détecter les changements de taux de glucose est née des groupes d'Oomura et d'Anand en 1964. Plus tard, Oomura a réellement démontré la présence de neurones spécialisés capables de

détecter le glucose en montrant que l'application électro-osmotique directe du glucose altérait l'activité électrique de neurones hypothalamiques. Ces neurones sont désormais définis comme des cellules capables d'adapter leur activité électrique en réponse à des changements de la concentration de glucose extracellulaire. Par définition, les neurones gluco-excités (GE) augmentent leur activité électrique lorsque le niveau de glucose augmente. Par opposition, les neurones gluco-inhibés (GI) augmentent leur activité lorsque la concentration de glucose diminue (2). Il est important de noter que les neurones sensibles au glucose utilisent le glucose, non seulement comme carburant, mais aussi comme molécule signal qui module leur activité électrique. De plus, il faut mentionner que les neurones sensibles au glucose détectent celui-ci directement et non pas indirectement *via* des inputs présynaptiques. Enfin, une notion fondamentale à prendre en compte est que les neurones sensibles au glucose répondent à des changements physiologiques de la concentration en glucose cérébral.

Niveau de glucose cérébral physiologique

Le niveau de glucose cérébral est un processus finement régulé par GLUT1, le transporteur de glucose exprimé au niveau de la barrière hémato-encéphalique. La forte affinité de ce transporteur ($K_m = 2-3$ mM) pour le glucose justifie le niveau trouvé dans le cerveau qui est d'environ 30 % de celui du taux sanguin. Ainsi, plusieurs études utilisant des méthodes d'électrochimie ou de microdialyse indiquent systématiquement que les niveaux physiologiques de glucose dans le cerveau varient dans une plage assez étroite de 0,7 à 2,5 mM. D'autre part, des niveaux de glucose cérébral extracellulaire inférieurs à 0,7 mM et supérieurs à 2,5 mM ont été mesurés uniquement dans des états pathologiques comme l'hypoglycémie iatrogène et l'hyperglycémie associée à un diabète non traité. Il est à noter que ces niveaux physiologiques de glucose « faibles » ont été mesurés dans toutes les zones cérébrales étudiées, y compris l'hypothalamus, l'hippocampe ou le striatum par exemple (3) (Figure 1).

Localisation des neurones sensibles au glucose

Les neurones gluco-sensibles ont été essentiellement étudiés dans l'hypothalamus où ils ont été identifiés dans tous les noyaux : noyau arqué, ventromédian, dorsomédian et paraventriculaire ainsi que dans l'aire hypothalamique latérale. Par ailleurs, ils ont également été mis en évidence dans l'hippocampe, le cortex préfrontal, la zone tegmentale ventrale, l'amygdale, le noyau parabrachial, le locus coeruleus ou les bulbes olfactifs (Figure 1). Alors que les neurones gluco-sensibles de l'hypothalamus semblent être essentiellement impliqués dans le contrôle de l'homéostasie énergétique et de la prise alimentaire, les rôles de ceux de ces zones extra-hypothalamiques demeurent encore inconnus. On pourrait suggérer qu'ils sont impliqués dans les fonctions cérébrales comme le contrôle des émotions, de la mémoire, de l'olfaction, etc., mais cela doit encore être démontré. Il est important de noter que dans une zone cérébrale définie, les neurones gluco-sensibles représentent environ 10 à 20 % de l'ensemble des neurones d'une aire donnée. Le fait que seuls certains neurones répondent et pas d'autres n'est pas spécifique au glucose. Il en est de même pour les neurones sensibles à la leptine, à l'insuline, à la gréline ou aux acides gras par exemple. Dans le reste de l'article, nous nous concentrerons sur les neurones sensibles au glucose du noyau arqué (ARC) de l'hypothalamus et discuterons de leur rôle dans le comportement alimentaire.

Les neurones gluco-sensibles du noyau arqué dans le contrôle du comportement alimentaire.

Les quatre populations de neurones sensibles au glucose de l'ARC.

Dans l'hypothalamus, la plupart des neurones gluco-sensibles ont été décrits en réponse à des changements physiologiques dans la fenêtre entre 0,1 et 2,5 mM. Néanmoins, notre groupe a constaté que dans l'ARC, quatre populations de neurones gluco-sensibles sont présentes. Nous avons montré que les neurones GE et GI « classiques » détectent des changements inférieurs à 2,5 mM alors que des neurones dits HGE ou HGI (pour high-glucose-excited ou high

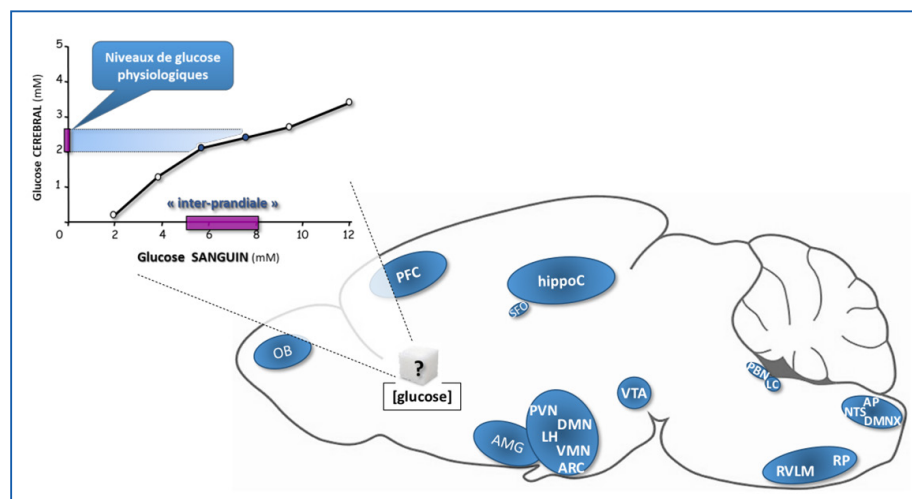


Figure 1

Localisation des neurones gluco-sensibles et taux de glucose mesurés dans le cerveau. Représentation schématique d'une tranche sagittale d'un cerveau de rongeur avec différentes zones où des neurones capteurs de glucose ont été trouvés. L'encart en haut à gauche représente la concentration de glucose dans le cerveau en fonction de la glycémie systémique (adapté de (4)).

Pour les abréviations, voir à la fin du Dossier page 35.

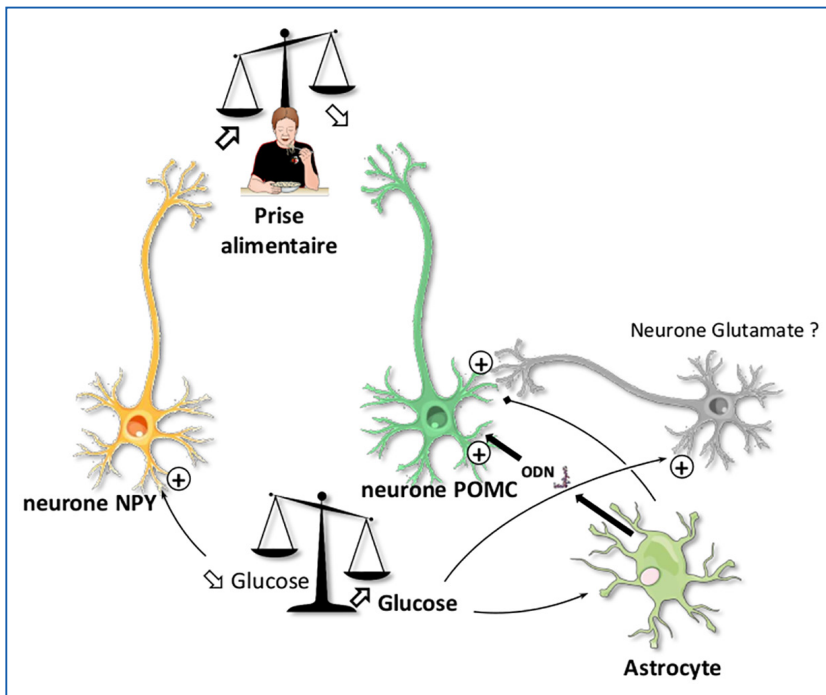


Figure 2

Réponses au glucose des neurones NPY et POMC du noyau arcué.

La diminution des taux de glucose active directement les neurones NPY pour stimuler la prise alimentaire. L'augmentation du niveau de glucose active indirectement les neurones POMC via l'excitation de neurones suggérés comme glutamatergiques, via la libération du gliotransmetteur ODN et/ou via une régulation de la plasticité synaptique dépendante de la couverture gliale.

glucose-inhibited) sont respectivement activés ou inhibés par des changements supérieurs à 5 mM (4, 5). De manière intéressante, l'activité électrique des neurones HGE et HGI n'est modifiée qu'en réponse à un changement de glucose inférieurs à 2,5 mM et n'est pas modifiée par des changements de taux de glucose supérieurs à 2,5 mM. De même, nous avons montré que les neurones GE et GI ne modifient leur activité électrique qu'en réponse à des changements de glucose au-dessus de 5 mM mais pas en dessous (4). La découverte de ces différentes sous-populations de neurones gluco-sensibles a soulevé la question du niveau de glucose réel présent dans le noyau arcué de l'hypothalamus dans lequel la barrière hémato-encéphalique est fenêtrée (6) et a suggéré que, dans des zones confinées, la concentration de glucose pourrait être plus élevée et proche des niveaux sanguins.

Nature des neurones gluco-sensibles du noyau arcué

Afin de pouvoir apprécier le rôle physiologique des neurones gluco-sensibles dans l'hypothalamus, plusieurs groupes dont le nôtre ont entrepris d'étudier la nature de ces cellules, déterminer les neuropeptides/neurotransmetteurs qu'ils expriment et libèrent. Nous aborderons ici uniquement les neurones de l'ARC. La nature des neurones sensibles au glucose des autres noyaux hypothalamiques a été discutée (2). Notre groupe et d'autres montrons que la grande majorité des neurones GI du noyau arcué expriment le neuropeptide orexigène Y (NPY) (7). L'idée que les neurones GI expriment le NPY a un sens physiologique étant donné que la diminution de la concentration en glucose cérébral stimule la prise alimentaire (Figure 2). La nature des neurones GE et HGE est débattue. La « logique physiologique » voudrait que le glucose active les neurones POMC qui sont anorexigènes étant donné qu'une augmentation de la concentration

en glucose diminue la prise alimentaire. Ainsi, certaines études suggèrent effectivement que les neurones POMC seraient des neurones de type GE ou HGE car leur activité est augmentée par le glucose (8). D'autres études, y compris celles de notre laboratoire, ont montré que les neurones POMC ne sont pas activés par le glucose (2, 7). Néanmoins, dans leur étude, Parton *et al.* montrent que la libération d' α -MSH (neuropeptide issu du clivage du pre-propeptide POMC) est augmentée en réponse à l'augmentation de la concentration en glucose (8). Cela suggère que les neurones POMC peuvent en effet être effectivement activés par le glucose. Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude n'a montré que le glucose module directement l'activité des neurones POMC. Ainsi, on pourrait émettre l'hypothèse que la modulation de l'activité POMC par le glucose est indirecte et due à une modulation des inputs synaptiques au lieu d'une détection directe par les neurones POMC eux-mêmes. En support de cette hypothèse, il a été montré que la fréquence des courants postsynaptiques excitateurs sur les neurones POMC est augmentée par le glucose, suggérant que le glucose activerait directement des neurones glutamatergiques qui activeraient à leur tour les neurones POMC (Figure 2). L'ensemble de ces données suggère que les neurones POMC ne sont pas gluco-sensibles *per se* car ils ne détecteraient pas directement les variations de la concentration en glucose. Un autre mécanisme qui pourrait expliquer l'action indirecte du glucose sur les neurones POMC impliquerait les astrocytes.

Les astrocytes sont également capables de détecter le glucose

Plusieurs études ont montré que les astrocytes sont capables de détecter le glucose (9). Notre groupe a montré que l'augmentation du niveau cérébral de glucose aug-

mente l'expression du marqueur d'activité cellulaire c-fos dans les astrocytes hypothalamiques. D'autres équipes ont montré que l'augmentation du taux de glucose augmente la concentration cytosolique de calcium dans les astrocytes hypothalamiques en culture, ce qui suggère que ces cellules sont activées par le glucose, comme les neurones. Même si ces études et d'autres montrent que les astrocytes peuvent détecter le glucose, les neurones sont les effecteurs du cerveau et une communication entre astrocytes et neurones est donc nécessaire. Il a été démontré que les astrocytes libèrent plusieurs gliotransmetteurs en réponse au glucose, y compris l'ATP, le lactate ou le peptide ODN (octadécaneuropeptide) (voir article de JM Troadec dans la seconde partie de ce dossier dans la Lettre 61). Dans une étude récente pilotée par Thierry Alquier (Université de Montréal), nous avons montré que l'ODN active les neurones POMC au sein de l'ARC (10). Ainsi, nous émettons l'hypothèse que la libération de l'ODN par les astrocytes participe à l'activation des neurones POMC en réponse au glucose (Figure 2). La libération de lactate ou d'ATP pourrait également être envisagée mais, à notre connaissance, aucune étude n'a encore montré que les neurones POMC peuvent être activés par ces facteurs. Enfin, la plasticité synaptique dépendante de la couverture gliale autour des neurones POMC pourrait également être impliquée dans la modulation de leur activité en réponse au glucose (voir l'article d'A Benani dans ce dossier). De manière intéressante, l'article de Nuzzaci *et al.* montre que le glucose altère la couverture gliale autour des neurones POMC et module leur activité électrique, ce qui a pour conséquence de diminuer la prise alimentaire (11).

En conclusion, de nombreux travaux montrent l'impact significatif du glucose sur le cerveau, non seulement en tant que molécule énergétique, mais également en tant que molécule signal participant au contrôle de plusieurs fonctions dont la prise alimentaire. Nous n'avons pas décrit ici les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'activité électrique des neurones gluco-sensibles. Certains de ces mécanismes ont été caractérisés mais des travaux supplémentaires sont nécessaires pour apprécier pleinement l'impact du glucose sur divers réseaux neuronaux et en particulier dans les zones extra-hypothalamiques participant au contrôle dit non-homéostatique du comportement alimentaire.

xavier.fioramonti@inrae.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Penicaud L. et al. (2006) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 9: 458-62
- (2) Fioramonti X. et al. (2017) *Front Physiol.* 8: 875
- (3) Routh VH. (2002) *Physiol. Behav.* 76: 403-13
- (4) Fioramonti X. et al. (2004) *Diabetes* 53: 2767-75
- (5) Chretien C. et al. (2017) *Diabetes* 66: 314-24
- (6) Langlet F. et al. (2013) *Cell. Metab.* 17: 607-17
- (7) Fioramonti X. et al. (2007) *Diabetes* 56: 1219-27
- (8) Parton LE. et al. (2007) *Nature* 449: 228-32
- (9) Leloup C. et al. (2016) *Neuroscience* 323: 110-20
- (10) Bouyakdan K. et al. (2019) *J. Clin. Invest.* 129(6): 2417-2430 doi: 10.1172/JCI123454
- (11) Nuzzaci D. et al. (2020) *Cell. Rep.* 30: 3067-78 e5

LA NEOGLUCOGENESE INTESTINALE : UN SIGNAL INTESTIN-CERVEAU ANTI-OBESITE ET ANTI-DIABETE

GILLES MITHIEUX (UMR-S Inserm 1213-UCB Lyon 1 « Nutrition, Diabète et cerveau » Faculté Laennec-Lyon-Est, Lyon)

La régulation de la glycémie est une fonction physiologique cruciale pour la survie. Une hypoglycémie profonde peut provoquer la mort en quelques minutes seulement. À l'inverse, l'hyperglycémie prolongée est à l'origine du diabète et de complications graves. Le glucose alimentaire est la source principale du glucose sanguin. Le paradoxe est que l'on peut survivre plusieurs semaines au cours du jeûne, en absence de cette source d'origine alimentaire. C'est la production endogène de glucose (PEG) qui permet dans cette situation le maintien de la glycémie autour de 1g/L. Une enzyme est essentielle à cette fonction : la glucose-6 phosphatase (G6Pase), qui catalyse l'hydrolyse du glucose 6 phosphate en glucose et permet aux organes qui l'expriment de produire du glucose dans le sang. Au début des années 1990, il était admis que seul le foie et le rein possédaient cette enzyme. C'est à la fin des années 90 qu'a été découvert le troisième organe exprimant la G6Pase, l'intestin grêle, chez le rat et chez l'homme. L'expression du gène de la G6Pase intestinale est régulée par le jeûne et au cours du diabète expérimental chez le rat et par le traitement à l'insuline, comme dans le foie et le rein. À la suite de ces données, la détermination des différences glycémiques artérioveineuses combinée aux approches de dilution de traceurs du métabolisme du glucose a permis de quantifier la production intestinale spécifique de glucose, à hauteur de 20-25 % de la PEG globale au cours du jeûne et du diabète chez le rat (1).

La preuve de concept de l'effet de satiété induit par la néoglucogénèse intestinale apportée par les protéines alimentaires

Il avait été suggéré plusieurs années auparavant que le glucose libéré dans le sang portal pouvait être détecté par le système nerveux péri-portal et activer un signal nerveux au niveau des régions de l'hypothalamus régulant la prise alimentaire. Nous avons alors fait l'hypothèse que la néoglucogénèse intestinale (NGI), en libérant le glucose dans la veine porte, pourrait activer dans certaines situations cette signalisation centrale et contribuer à réguler les sensations de faim et de satiété. C'est en étudiant l'effet des régimes enrichis en protéines que la preuve de ce concept a été apportée. Ces régimes en effet activent l'expression des gènes régulateurs de la NGI, la G6Pase et la phospho-énol carboxykinase-cytosolique form (PEPCK-c), induisant la production de glucose par l'intestin à hauteur de 25 % de la PEG. Ils diminuent ainsi la prise alimentaire chez le rat, la présence d'un système nerveux gastro-intestinal péri-portal intact étant requise pour la mise en place de cet effet coupe-faim (2).

Le mécanisme par lequel les protéines alimentaires induisent l'expression des gènes de la NGI a ensuite été décrypté, en s'appuyant notamment sur un modèle de souris original présentant une suppression de la NGI (par délétion spécifique du gène de la G6Pase intestinale). Cette expression met en jeu un premier signal au niveau du système nerveux gastro-intestinal, promu par les oligopeptides qui échappent à la digestion complète jusqu'au stade d'acide aminé lorsque les protéines sont en excès dans la ration alimentaire. Ces oligopeptides se lient (en antagonistes) aux récepteurs des opiacées présents dans le système gastro-intestinal, ce qui active l'expression des gènes de la NGI par un arc-réflexe nerveux (3). Ceci s'accompagne de l'activation des principaux noyaux hypothalamiques, mais aussi du noyau parabrachial, localisé dans le tronc cérébral, bien connu lui aussi pour réguler la prise alimentaire (3). L'activation du noyau parabrachial a permis de mettre en lumière l'im-

portance de la voie spinale dans les régulations de la faim et de la satiété dépendant de la NGI en relation avec les nutriments, alors que la voie vagale est souvent considérée comme prépondérante dans le contrôle gastro-intestinal de la satiété. En parallèle, la glutamine, un acide aminé majeur pour le métabolisme intestinal, est un précurseur essentiel du glucose produit. Ces travaux ont permis d'expliquer le mécanisme de l'effet de satiété induit par les régimes enrichis en protéines - bien connu chez l'animal et chez l'homme, mais resté jusqu'alors inexpliqué (Figure 1).

Rôle de la néoglucogenèse intestinale dans les bénéfices métaboliques des fibres alimentaires et des acides gras à chaîne courte

Nous avons ensuite fait l'hypothèse d'un rôle de la NGI dans les effets métaboliques bénéfiques des fibres alimentaires fermentescibles (par le microbiote intestinal), démontrés

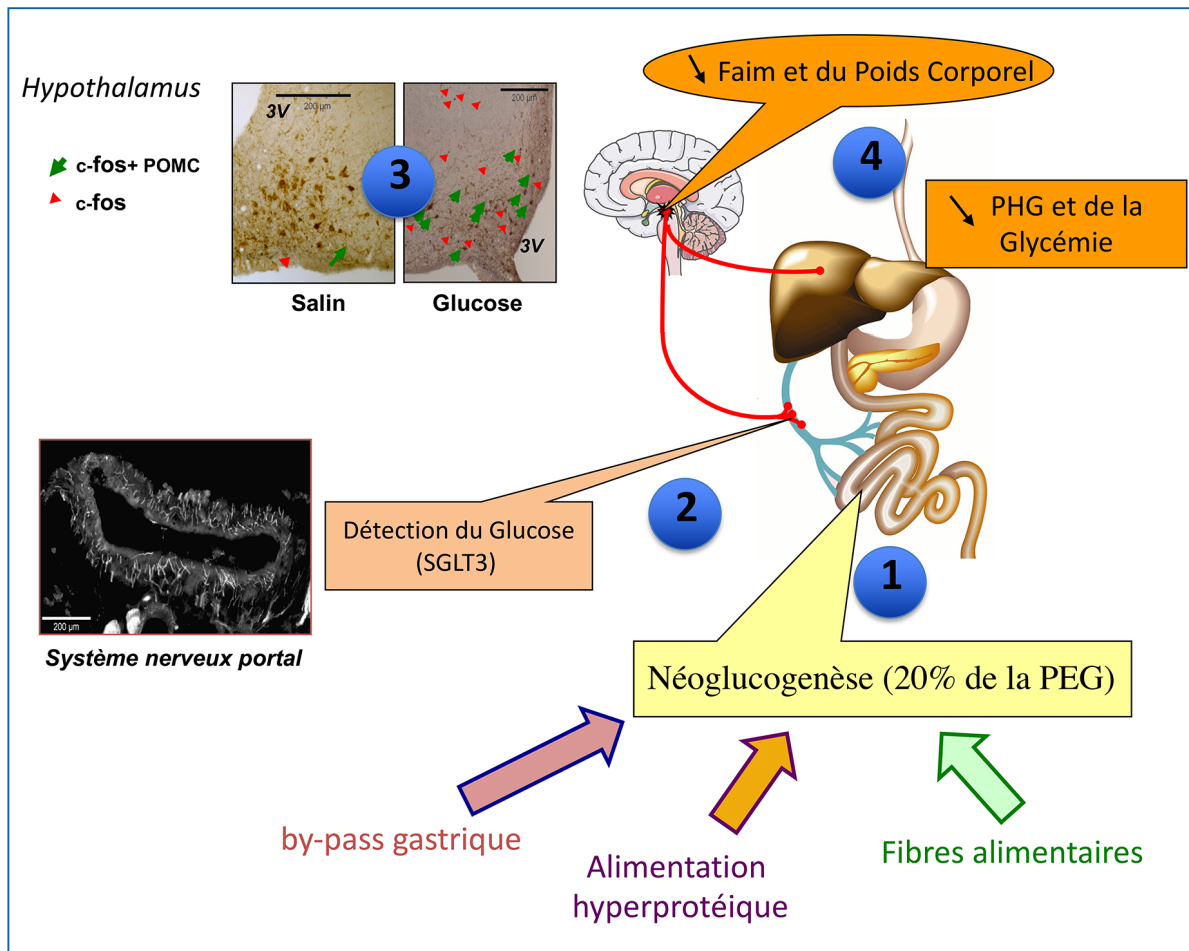


Figure 1 - Séquence des processus biologiques initiés par les transitions nutritionnelles en relation avec l'activation de la NGI

1 : la NGI est activée à hauteur de 20-25 % de la PEG au cours de la période post-absorptive dans certaines situations nutritionnelles. **2** : le glucose produit dans le secteur circulant est détecté par le sodium-glucose co-transporteur 3 (SGLT3) dans les neurones de la paroi de la veine porte (8). **3** : le signal intestin-cerveau ainsi relayé par les nerfs vagues et splanchniques se traduit par l'activation des noyaux hypothalamiques régulant l'homéostasie énergétique, notamment des neurones POMC dans le noyau arqué. **4** : mise en place des réponses centrales et périphériques, incluant la diminution de la faim (2) et du stockage lipidique (4), la diminution de la production hépatique de glucose (PHG) qui se traduit par une baisse de la glycémie périphérique (10,11). Ceci s'accompagne d'autres bénéfices métaboliques tels que l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (10).

depuis longtemps eux aussi chez l'animal et chez l'homme, mais restés inexpliqués également au niveau des mécanismes. Il a été démontré que le propionate et le butyrate, les deux acides gras à courte chaîne (AGCC) majeurs produits lors de la fermentation bactérienne des fibres, activent la NGI dans l'intestin distal par des mécanismes complémentaires et synergiques. Le butyrate, à travers son oxydation intestinale très intense et la production d'ATP qu'il promeut, contribue à l'induction de l'expression des gènes de la NGI, car l'ATP active l'adénylate cyclase par un effet « substrat », et la production d'AMP cyclique, lequel est le régulateur majeur de l'expression des gènes de la NGI (4). Le propionate se lie à un récepteur couplé aux protéines G (GPR41) présent dans le système nerveux gastro-intestinal et l'active (4). Ceci se traduit par un arc-réflexe nerveux impliquant la libération d'un neuromédiateur intestinal, le peptide vasoactif (VIP – Vasoactive Intestinal Peptide), qui active l'expression des gènes de la NGI dans l'intestin aussi bien distal que proximal, *via* l'AMPc également (5). Il faut noter que les mêmes noyaux centraux sont activés par les régimes riches en fibres comme par les protéines (4). Le propionate enfin est incorporé dans le glucose intestinal comme substrat de la NGI (4). De plus, le succinate, considéré jusqu'alors seulement comme le précurseur du propionate dans le métabolisme microbien, joue un rôle bien plus important que prévu dans les effets des fibres, puisqu'il active la NGI en tant que substrat en étant incorporé dans le glucose synthétisé par l'intestin (6).

Ces travaux ont permis de comprendre les mécanismes des effets anti-obésité et anti-diabète des fibres fermentescibles (Figure 1). Dans le contexte de l'intérêt croissant pour le rôle possible du microbiote intestinal sur la santé de l'homme, ils sont considérés comme la première preuve permettant de faire le lien « mécanistique » entre la qualité de l'alimentation, le microbiote intestinal et la santé métabolique contrôlée par le système nerveux gastro-intestinal et central. Comme pour l'effet des protéines, aucun effet métabolique des fibres ou des AGCC, ni d'activation hypothalamique ne prend place après dénervation de la veine porte (4). Il est intéressant de remarquer que, contrairement à une idée de plus en plus répandue, la composition du microbiote intestinal (en ce qui concerne les différentes espèces représentées), bien que très modifiée par les fibres, n'a aucun rôle à jouer dans leurs bénéfices métaboliques.

Activation de la néoglucogénèse intestinale associée aux effets bénéfiques de la chirurgie métabolique

L'étude des effets anti-obésité et anti-diabète des chirurgies de l'obésité de type by-pass gastrique (BPG) a mis en lumière l'intérêt de la NGI dans la physiopathologie humaine et la médecine. À l'aide du premier modèle mis au point de BPG chez la souris (par Fabrizio Andreelli, Paris), il a pu être montré que l'induction de la NGI post-BPG était impliquée dans l'effet correcteur rapide de la faim et de l'insulino-résistance chez la souris préalablement rendue obèse et diabétique par une alimentation hypercalorique (7) (Figure 1). Il faut souligner que l'induction de la NGI post-BPG, associée à

l'amélioration spectaculaire de la sensibilité à l'insuline, a été depuis confirmée par plusieurs études internationales indépendantes chez l'animal, mais surtout chez l'homme (8). Les données publiées ont permis d'estimer que la production intestinale de glucose dans cette situation représente 25 % au moins de la PEG globale du patient opéré, à l'état post-absorptif (7). Récemment, une autre étude chez l'homme a montré que l'amélioration du statut métabolique du patient opéré par BPG était d'autant meilleure que les gènes de la NGI étaient fortement exprimés au moment de l'intervention (8).

Bénéfices spécifiques de la néoglucogénèse intestinale indépendamment des régulations nutritionnelles

La question a été ensuite de savoir si l'induction de la NGI *per se*, c'est-à-dire en absence de toute manipulation nutritionnelle ou chirurgicale, pourrait produire les mêmes bénéfices, ouvrant ainsi la voie à la recherche de molécules à vocation préventive ou thérapeutique. C'est un nouveau modèle génétique de souris qui a permis de documenter cette question. Il s'agit d'une souris qui exprime la G6Pase spécifiquement dans l'intestin (I-G6Paseoverexp), à un niveau comparable à ce que l'on obtient par manipulation nutritionnelle (environ trois fois). Cette souris, lorsqu'elle est alimentée avec un régime hypercalorique, résiste de façon spectaculaire au développement de l'obésité et de l'insulino-résistance. De plus, alors que le développement de la stéatose hépatique - qui fait le lit de la fibrose, puis de la cirrhose et éventuellement du cancer du foie - est une complication majeure de l'obésité chez l'homme, la souris I-G6Paseoverexp résiste au développement de la stéatose, mais aussi de l'inflammation et de la fibrose hépatiques. Il est intéressant de mentionner que ces améliorations sont associées à une augmentation d'environ 3 fois du nombre de neurones du système nerveux sympathique innervant le foie (9). En ce qui concerne la protection vis-à-vis de l'obésité, l'effet le plus marquant observé est une activation de la thermogénèse dans le tissu adipeux brun, laquelle est connue pour être dépendante du système nerveux sympathique également, mais aussi une oxydation lipidique augmentée dans plusieurs dépôts de tissus adipeux blanc, qui se traduit par un brunissement des adipocytes et un moindre stockage des lipides (Vily-Petit *et al.* en préparation). Ces données apportent la preuve qu'une simple activation de la G6Pase dans l'intestin est suffisante pour induire la NGI et les bénéfices anti-obésité et anti-diabète majeurs qui y sont associés, vraisemblablement à la suite d'une activation sympathique.

Mécanismes hypothalamiques activés par le signal glucose portal et la NGI

La compréhension des mécanismes centraux initiés par la NGI a été documentée à partir de l'observation inattendue du fait que les souris dépourvues de NGI sont résistantes à l'action de la leptine, ce qui était la première observation de ce genre chez un animal dépourvu d'obésité (10). Ceci se traduit par une déficience de la phosphorylation de STAT3 dans l'hypothalamus et a conduit à penser que le signal glu-

cose portal pourrait agir *via* la leptine, l'hormone anorexigène majeure produite par le tissu adipeux. En fait, le glucose portal active parfaitement la phosphorylation de STAT3 dans l'hypothalamus des souris Ob/Ob, qui sont déficientes en leptine, lesquelles sont toujours sensibles au glucose portal pour ce qui concerne son effet hypophagique (11). Le neuropeptide CGRP (calcitonine gene-related peptide) étant fortement exprimé dans le système nerveux gastrointestinal et dans plusieurs noyaux centraux régulant la prise alimentaire, et exerçant de plus de puissants effets coupe-faim au niveau de l'hypothalamus, nous avons fait l'hypothèse qu'il pourrait être le relais de l'effet central du signal glucose portal. En accord avec cette hypothèse, l'injection intracérébroventriculaire de CGRP active rapidement la phosphorylation de STAT3 dans l'hypothalamus et supprime la prise alimentaire chez des souris sauvages (11). Nous avons également précisé par des études d'immunomarquage que la principale cible du glucose portal pour la phosphorylation de STAT3 est le noyau arqué, et notamment les neurones exprimant le gène de la proopiomélanocortine (11). L'observation que les souris CGRP-KO sont insensibles à l'effet du glucose portal et/ou des fibres fermentescibles (aussi bien pour la prise alimentaire que pour la phosphorylation hypothalamique de STAT3) a permis de confirmer le rôle clé de CGRP et de la phosphorylation de STAT3 dans les effets centraux de la NGI (11).

Remarques et conclusions

L'ensemble de ces résultats a mis en lumière tout l'intérêt de la NGI dans la compréhension de la physiopathologie humaine en relation avec l'homéostasie énergétique et son contrôle central. Ils ont été analysés dans une revue de synthèse situant la NGI dans le contexte des connaissances actuelles de l'homéostasie énergétique (8). En particulier, il y est mis en exergue que la NGI peut exercer son effet préventif et même correcteur (par l'alimentation et/ou la chirurgie) dans les situations d'obésité et d'insulino-résistance installées. Ceci signifie qu'il n'existe pas de « résistance » aux effets bénéfiques de la NGI, comme il existe une résistance à l'insuline et à la leptine dans ces situations chez l'homme. Ces résistances sont des freins puissants dans la prévention et/ou le traitement de l'obésité et du diabète de type 2. La NGI constitue ainsi un espoir réel de prévention et/ou de traitement de ces désordres métaboliques chez l'homme.

gilles.mithieux@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Mithieux G et al. (2004) *J. Biol. Chem.* 279: 44231-44234
- (2) Mithieux G. et al. (2005) *Cell. Metab.* 2: 321-329
- (3) Duraffourd C. et al. (2012) *Cell* 150: 377-388
- (4) De Vadder F. et al. (2014) *Cell* 156: 84-96
- (5) De Vadder F. et al. (2015) *Neurogastroenterol. Motil.* 27: 443-448
- (6) De Vadder F. et al. (2016) *Cell Metab.* 24: 151-157
- (7) Troys S. et al. (2008) *Cell Metab.* 8: 201-211
- (8) Soty M. et al. (2017) *Cell Metab.* 25: 1231-1242
- (9) Vily-Petit J. et al. (2020) *Gut* 69: 2193-2202
- (10) Soty M. et al. (2015) *Mol. Metab.* 26: 106-117
- (11) Soty M. et al. (2020) *Neuroendocrinology* doi: 10.1159/000509230

PLASTICITÉ DES CIRCUITS NEURONAUX CONTRÔLANT L'APPÉTIT : QUEL IMPACT SUR LA RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE ?

ALEXANDRE BENANI (Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, UMR CNRS-INRA-Université de Bourgogne, Dijon)

Les circuits neuronaux qui contrôlent la prise alimentaire sont capables de remanier transitoirement ou durablement leur configuration synaptique, c'est-à-dire qu'ils peuvent modifier physiquement les connexions entre les différents neurones qui les composent. Cette plasticité synaptique morphologique qui implique une réorganisation structurale visible en microscopie se produit lors d'une évolution importante, positive ou négative, du niveau des réserves énergétiques de l'organisme, et lors de fluctuations hormonales importantes. Cette capacité étonnante a été découverte récemment et constitue une donnée importante dans le domaine des Neurosciences et dans celui de la Physiologie. Ce type de remodelage synaptique a été mis en évidence chez la souris au sein du système à mélanocortines de l'hypothalamus et a été retrouvé dans d'autres systèmes neuronaux agissant sur l'appétit, comme celui des neurones à orexines.

Une découverte dans la continuité

Dans les années 1980-90, différents laboratoires ont mis en évidence l'influence des hormones sur les interactions cellulaires dans le cerveau des rongeurs. Il a ainsi été montré que l'ablation chirurgicale des ovaires, le traitement substitutif à base d'œstrogènes, l'avancée dans le cycle sexuel, la gestation, la lactation, ou la déshydratation, pouvaient modifier significativement les interactions neuro-neurales, neuro-gliales ou neuro-hémales au sein de différentes structures hypothalamo-hypophysaires régulant le développement sexuel, la fonction reproductive et l'équilibre hydrominéral. À la lumière de ces premières observations, Tamas Horvath et ses collaborateurs ont émis une hypothèse selon laquelle les signaux endocriniens pouvaient aussi agir sur l'organisation synaptique des circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire. C'est en 2004 que son équipe associée à celle de Jeffrey Friedman a publié la première étude révélant les capacités de plasticité du système à mélanocortines chez l'animal adulte (1). Au niveau de l'hypothalamus, ce système contient des neurones POMC anorexigènes et des neurones NPY/AgRP oréxigènes. Ces deux populations antagonistes situées dans le noyau arqué hypothalamique se projettent conjointement vers des neurones situés dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Cette cible commune exprime le récepteur MC4R, qui est activé par l' α MSH libérée par des neurones POMC, et antagonisé par l'AgRP provenant des neurones NPY. Pour démontrer la plasticité de ce système, les chercheurs ont comparé l'organisation synaptique et l'activité intrinsèque des neurones POMC et NPY en fonction des taux de leptine circulante. L'étude s'est appuyée

sur le cas des souris mutantes ob/ob qui n'expriment pas la leptine. L'administration de l'hormone manquante chez l'animal déficient a permis d'étudier les effets aigus de la leptine sur l'organisation synaptique du système à mélanocortines. Afin de caractériser finement l'organisation synaptique des neurones d'intérêt, il était crucial de pouvoir détecter spécifiquement ces neurones au sein de tranches cérébrales *ex vivo*. Cette condition a été permise en introduisant la green fluorescent protein (GFP) dans les neurones POMC et NPY. La connectivité et l'activité des neurones NPY et POMC ont été examinées dans un contexte normal (souris sauvage, WT), ou dépourvu de leptine endogène (souris ob/ob), ou en réponse à une injection intrapéritonéale de leptine recombinante humaine (souris ob/ob, supplémentée en leptine). Les analyses par microscopie électronique et par électrophysiologie ont montré que la mutation ob/ob était associée à une altération de l'organisation synaptique des neurones POMC et NPY : il y a notamment davantage d'afférences excitatrices sur les neurones NPY et moins d'afférences excitatrices sur les neurones POMC chez la souris ob/ob, ce qui génère un tonus orexigène plus important. Ces résultats indiquent que l'organisation synaptique du système à mélanocortine dépend de la leptine et que l'hyperphagie des souris ob/ob pourrait être liée à cette organisation synaptique aberrante. La dépendance à la leptine concernant la maturation de ce système s'exerce dès l'embryogenèse, car son déficit provoque une malformation sévère des projections NPY et POMC (2). Ce qui est particulièrement remarquable ici est le fait que l'apport de leptine recombinante humaine chez la souris ob/ob adulte a provoqué un remodelage synaptique considérable du système, et cela en six heures seulement ! La supplémentation en leptine a complètement restauré la distribution des afférences sur les neurones POMC et NPY (Figure 1A). Ces résultats montrent que la leptine exerce des effets neurotrophiques aigus sur le système à mélanocortine chez l'adulte. La leptine pourrait donc agir sur le comportement alimentaire en modifiant les contacts synaptiques entre les neurones et en ajustant les tonus excitateur et inhibiteur appliqués sur les neurones POMC et NPY. La découverte de ce mode d'action de la leptine, supplémentaire par rapport à son effet « classique » direct et quasi-immédiat sur l'activité électrique des neurones POMC (3), constitue une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques contrôlant la prise alimentaire et il est concevable que des altérations dans ce mode d'action puissent participer à l'installation de l'obésité.

Une propriété générique en réponse à différents signaux hormonaux

Dans les années qui ont suivi cette découverte, l'équipe de Tamas Horvath a étendu la liste des signaux hormonaux aux effets neurotrophiques aigus sur le système à mélanocortines adulte. Dans une étude publiée en 2007, son équipe a caractérisé les effets des œstrogènes sur l'organisation synaptique des neurones à POMC du noyau arqué (4). Les chercheurs ont comparé l'organisation de ce système chez la rate ovariectomisée, condition expérimentale pro-

voquant une déplétion totale en œstradiol circulant, et chez la rate ovariectomisée mais supplémentée en œstradiol. L'administration d'œstradiol, connu par ailleurs pour réduire l'appétit, chez les rates ovariectomisées a provoqué une augmentation du nombre de synapses excitatrices sur les neurones POMC du noyau arqué (Figure 1B). Ce remodelage synaptique sur les neurones POMC induit par l'œstradiol est retrouvé chez la souris ob/ob et chez la souris db/db (déficiente pour le récepteur à la leptine), indiquant que les effets neurotrophiques de l'œstradiol sont indépendants de la voie de signalisation de la leptine. Ils surviennent 4 heures après administration d'œstradiol. Inversement, la ghréline réduit le nombre de synapses excitatrices sur les neurones POMC (5). Cela a également été détecté 4 heures après administration. Par ailleurs, l'application de ghréline sur des tranches de cerveaux *ex vivo* favorise l'apparition de courants miniatures post-synaptiques inhibiteurs sur les neurones POMC, ce qui conforte les données *in vivo*. Enfin, la corticostérone, hormone orexigène, est également capable de générer des processus de plasticité synaptique au sein du système à mélanocortines chez l'animal adulte (6). L'ablation des glandes surrénales chez la souris, qui conduit à l'absence de corticostéroïdes circulants, entraîne une baisse du nombre de synapses inhibitrices sur les neurones POMC et du nombre de synapses excitatrices sur les neurones NPY (Figure 1C). La supplémentation en corticostérone restaure la déstructuration synaptique provoquée par la surrénalectomie.

Une réponse aux déviations sévères de l'équilibre énergétique

Ces expériences mettent en évidence la plasticité des circuits neuronaux hypothalamiques contrôlant la prise alimentaire. Celle-ci est subordonnée aux taux d'hormones plasmatiques. Toutefois, la plasticité synaptique observée dans les différents modèles expérimentaux cités précédemment n'est que la conséquence de défauts génétiques (mutation sur le gène de la leptine), de manipulations chirurgicales (ablation de glandes endocrines), ou de traitements pharmacologiques (supplémentation hormonale palliant la carence). Plus récemment, les observations faites par les équipes de Bradford Lowell et de Scott Sternson ont montré que les réarrangements synaptiques sur les neurones POMC et NPY pouvaient aussi se produire naturellement en fonction de l'état métabolique des animaux. Scott Sternson a été le premier à décrire chez la souris une augmentation de la fréquence des courants miniatures excitateurs post-synaptiques (mEPSCs) générés dans les neurones AgRP après un jeûne forcé (7). Ceci suggère l'apposition de nouveaux contacts excitateurs sur ces neurones en condition énergétique minimale. L'identité peptidergique des neurones glutamatergiques qui forment des contacts synaptiques avec les neurones AgRP lors du jeûne n'a pas été établie. En revanche, l'étude a montré le rôle primordial de la ghréline dans l'induction du phénomène, et a permis d'identifier les acteurs moléculaires impliqués dans les voies de signalisation intracellulaires recrutées (dépendance vis-à-vis du calcium et de l'activation de l'AMPK). Afin d'étudier le rôle des afférences glutamater-

giques dans le système à mélanocortines, Bradford Lowell a généré des souris dépourvues de la sous-unité NR1 des récepteurs NMDA au glutamate dans les neurones AgRP ou POMC, ce qui rend ce récepteur non fonctionnel dans les neurones ciblés (8). L'invalidation du récepteur NMDA dans les neurones POMC ne provoque pas de troubles métaboliques particuliers. En revanche, cette invalidation dans les neurones AgRP entraîne une hypophagie. L'examen microscopique révèle que les neurones AgRP présentent naturellement une profusion d'épines dendritiques, contrairement aux neurones POMC qui en sont largement dépourvus. Cette abondance est dépendante du récepteur NMDA car l'invalidation de ce récepteur provoque une chute de 50 % du nombre d'épines dendritiques ainsi qu'une diminution de leur taille. Il est intéressant de noter que la mise à jeun déclenche la genèse d'épines dendritiques sur les neurones AgRP. De plus, comme ce qui a été observé par Sternson, cela induit une augmentation de la fréquence des mEPSCs dans les neurones AgRP, traduisant une augmentation du nombre de synapses sur ces neurones lors du jeûne. Ces événements ne sont pas observés lorsque le récepteur NMDA est invalidé dans ces neurones. L'ensemble de ces résultats indique que l'état métabolique des animaux est intégré dans le système à mélanocortines sous la forme d'une modification des contacts excitateurs sur les neurones AgRP/NPY. Le modèle actuel fait intervenir plusieurs populations de cellules dans cette intégration (Figure 1D). À l'état nourri, les niveaux de leptine élevés activent les neurones POMC. Cela provoque non seulement la libération d' α MSH anorexigène vers les neurones MC4R-positifs supérieurs, mais cela provoque aussi et plus localement la libération de β -endorphine qui inhibe les neurones glutamatergiques du noyau arqué. Cette inhibition réduit le tonus excitateur exercé sur les neurones AgRP/NPY. Les neurones AgRP/NPY sont alors hyperpolarisés et leur fréquence de décharge est basse. À l'état à jeun, la chute de la leptine circulante ne permet plus l'activation des neurones POMC, ce qui lève alors le frein de la β -endorphine sur les neurones glutamatergiques. En revanche, ces neurones glutamatergiques sont stimulés par les taux élevés de ghréline, ce qui excite massivement les neurones AgRP/NPY. Les effets de l'excitation des neurones AgRP/NPY sont au moins triples, incluant la signalisation du NPY orexigène, l'antagonisme de l'AgRP sur l' α MSH, et l'inhibition GABAergique directe sur les neurones POMC. La signalisation calcique mise en jeu dans les neurones glutamatergiques sous l'influence de la ghréline aboutit aussi à une augmentation du nombre de synapses entre les neurones glutamatergiques et les neurones AgRP/NPY, renforçant de ce fait le tonus excitateur imposé sur les neurones AgRP/NPY. Il faut rajouter dans ce modèle, l'existence de neurones GABAergiques supplémentaires, non identifiés à ce jour, sensibles à la leptine, qui viennent contacter les neurones POMC pour parfaire l'inhibition de ces derniers lors du jeûne (9).

La plasticité synaptique du système à mélanocortines est également déclenchée lors d'une balance énergétique positive. Notre équipe a observé des modifications synaptiques sur les neurones POMC induites par la suralimentation forcée

avec un régime gras pendant 3 jours (10). Dans cette situation caractérisée par des taux élevés de leptine circulante, le tonus excitateur (mEPSCs) appliqué sur les neurones POMC augmente fortement. Nous avons montré que cette plasticité synaptique induite par la suralimentation était dépendante de l'expression de PSA-NCAM, molécule située à la surface des cellules qui contrôle les interactions cellulaires. Les travaux princeps de Dionysia Theodosis, Dominique Poulain et Geneviève Rougon avaient déjà permis d'identifier le rôle de PSA-NCAM dans les processus de plasticité neurogliale hypothalamo-hypophysaire. Nos travaux récents étendent le rôle de cette molécule au contrôle de la prise alimentaire. En effet, la perte de PSA-NCAM dans l'hypothalamus, obtenue après dégradation enzymatique induite par l'administration intracrâniale d'endoneuraminidase, ou par invalidation du gène codant la polysialyltransferase 1 impliquée dans la biosynthèse de PSA-NCAM, empêche le remodelage synaptique des neurones POMC déclenché lors de la suralimentation, et altère la normalisation progressive de la prise énergétique associée à cette suralimentation. Cela se traduit par une hyperphagie inhabituelle et à la mise en place précoce d'une obésité (10, 11). Les investigations moléculaires ont permis d'identifier les mécanismes épigénétiques impliqués dans la régulation de PSA-NCAM hypothalamique (11), et une étude corrélative suggère que la variabilité inter-individuelle concernant les taux intrahypothalamiques en PSA-NCAM représente un facteur de risque d'obésité (12).

Ces données montrent que la plasticité synaptique du système à mélanocortines se produit aussi bien lors de déséquilibres positifs ou négatifs de la balance énergétique. De manière intéressante, les modifications synaptiques sont toujours cohérentes avec l'effet attendu de l'hormone étudiée et avec le comportement alimentaire associé, ce qui laisse penser que ces processus synaptiques constituent des réponses adaptées ayant des conséquences physiologiques et comportementales.

Une réponse face aux situations extrêmes uniquement ?

La plasticité synaptique du système à mélanocortines est détectée lors de modifications très fortes de l'état métabolique telles que celle induite par l'ablation de glandes endocrines ou lors d'une rupture de l'homéostasie énergétique (jeûne ou suralimentation forcée). Avec l'équipe de Jean-Louis Nahon et Carole Rovère, nous avons montré récemment chez la souris que des processus de plasticité structurale dans l'hypothalamus pouvaient être déclenchés à l'échelle d'un repas. Ainsi, les cellules microgliales situées dans le noyau arqué de l'hypothalamus changent d'aspect après un repas et ces modifications morphologiques sont exacerbées avec la consommation de nourriture grasse (13). De plus, la couverture gliale entourant les neurones POMC se rétracte après un repas équilibré (14). La rétraction gliale postprandiale est associée à l'augmentation de l'activité électrique des neurones POMC (Figure 1E). La rétraction gliale provoquée artificiellement à l'aide d'outils pharmacogénétiques (injection intrahypothalamique de particules

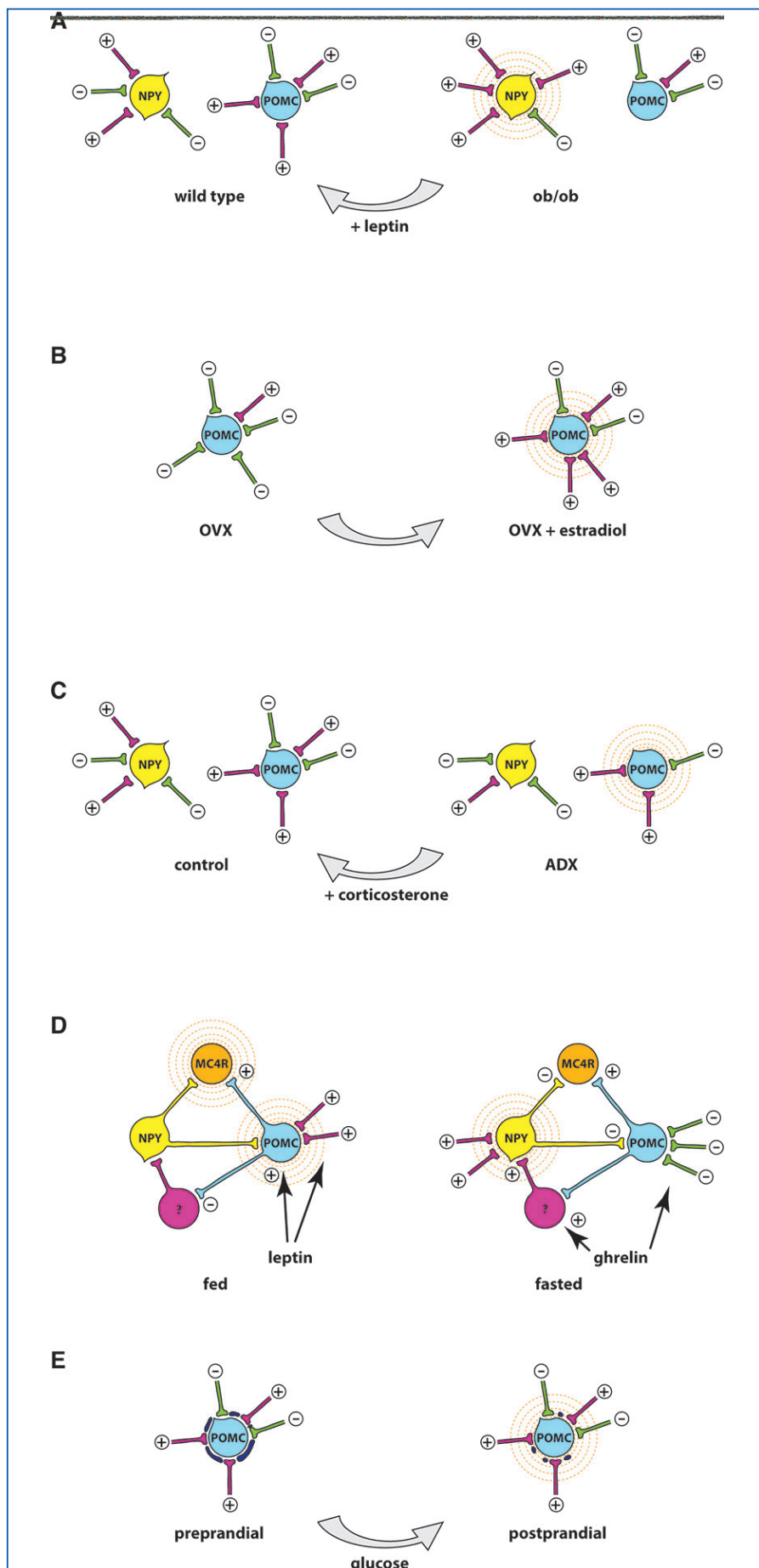


Figure 1 - Plasticité structurale du système à mélanocortines observée chez la souris ou le rat adulte.

A. Effet de la leptine. Chez la souris *ob/ob*, les influences excitatrices sont plus nombreuses sur les neurones NPY et diminuées sur les neurones POMC hypothalamiques. La supplémentation en leptine (ip, 1 mg/kg) induit une réorganisation synaptique du système à mélanocortine chez la souris *ob/ob* adulte en quelques heures aboutissant à une situation anatomique et fonctionnelle semblable à celle observée chez la souris sauvage.

B. Effet de l'œstradiol. L'ablation des ovaires chez la souris provoque une réduction du nombre d'afférences excitatrices sur les neurones POMC du noyau arqué de l'hypothalamus. La supplémentation en œstradiol induit l'apparition de nouvelles connexions excitatrices sur ces neurones. (OVX : ovariectomie)

C. Effet de la corticostérone. L'ablation des glandes surrénales chez la souris provoque une réduction du nombre d'afférences inhibitrices sur les neurones POMC du noyau arqué de l'hypothalamus et du nombre des afférences excitatrices sur les neurones NPY. La supplémentation en corticostérone restaure l'organisation synaptique de ce système. (ADX : surrénalectomie)

D. Effet du jeûne. Ce modèle intègre les neurones AgRP/NPY, POMC, et deux autres populations neuronales glutamatergiques et GABAergiques non identifiées. À l'état nourri, la leptine active les neurones POMC, ce qui favorise le tonus anorexigène directement par libération d'αMSH, et indirectement via l'inhibition secondaire des neurones NPY. À l'état à jeun, la ghréline stimule fortement l'excitation des neurones NPY à travers un remodelage présynaptique glutamatergique. L'activation des neurones NPY bloque l'activité des neurones POMC par l'antagonisme de l'AgRP et par une activité GABAergique directe. Ce blocage est complété par l'apposition de synapses GABAergiques non AgRP sur les neurones POMC, qui se produit lorsque la leptinémie chute.

E. Effet postprandial. La consommation d'un aliment standard provoque une rétraction de la couverture gliale enveloppant les neurones POMC hypothalamiques 1 heure après l'introduction de cet aliment. La rétraction gliale postprandiale est associée à une augmentation de l'activité électrique des neurones POMC, qui ne repose pas sur un remodelage physique des afférences présynaptiques sur les neurones POMC hypothalamiques. La rétraction gliale autour des neurones POMC hypothalamiques est stimulée par le pic hyperglycémique postprandial.

virales DREADD hM4D(Gi) couplée à l'administration intrapéritonéale de CNO) stimule l'activité des neurones POMC et agit sur le comportement alimentaire des animaux. Cette relation suggère que le mouvement astrocytaire postprandial contribue à la régulation de la prise alimentaire. De manière intéressante, cette plasticité neurogliale postprandiale est dépendante de l'élévation de la glycémie, et ne semble pas liée aux fluctuations hormonales qui restent modérées à l'échelle d'un repas. De plus, il n'y a pas de remodelage structural des afférences pré-synaptiques après un repas équilibré. L'ensemble de ces données supporte le concept selon lequel le remodelage des synapses dans le système à mélanocortines est un mécanisme adaptatif déclenché lors de situations physiologiques extrêmes et lors de fluctuations hormonales intenses, et que cette réponse ne serait pas récapitulée à l'échelle d'un repas. Les mouvements gliaux qui se produisent à cette échelle de temps pourraient, quant

à eux, participer au contrôle quotidien du comportement alimentaire.

alexandre.benani@u-bourgogne.fr

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS UTILISÉES DANS LE DOSSIER :

<i>3V</i>	<i>3e ventricule</i>
<i>ACB</i>	<i>striatum ventral accumbens</i>
<i>AgRP</i>	<i>protéine Agouti (Agouti-related protein)</i>
<i>AMG/AMY</i>	<i>amygdale</i>
<i>αMSH/α-MSH/MSH</i>	<i>hormone stimulant les mélanocytes (α-Melanocyte-stimulating hormone)</i>
<i>AP</i>	<i>area postrema</i>
<i>ARC/ARH</i>	<i>noyau arqué</i>
<i>BPG</i>	<i>dérivation gastrique (by-pass gastrique)</i>
<i>BST</i>	<i>noyau du lit de la strie terminale (Bed Nucleus of the Stria Terminalis)</i>
<i>CART</i>	<i>transcrit régulé par la cocaïne et l'amphétamine (cocaïne amphetamine-regulated transcript)</i>
<i>CCK</i>	<i>cholécystokinine</i>
<i>CCK-8S</i>	<i>cholécystokinine-8S</i>
<i>CEA</i>	<i>noyau central de l'amygdale</i>
<i>CGRP</i>	<i>peptide du gène de la calcitonine (calcitonine gene-related peptide)</i>
<i>CNO</i>	<i>n-oxide clozapine</i>
<i>CREB1</i>	<i>cAMP Responsive Element Binding Protein 1</i>
<i>DMH/DMN</i>	<i>noyau dorsomédian de l'hypothalamus</i>
<i>DMNX</i>	<i>noyau dorsal moteur du vague</i>
<i>DREADD</i>	<i>Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs</i>
<i>EM/ME</i>	<i>éminence médiane</i>
<i>Fmt</i>	<i>faisceau médian du télencéphale</i>
<i>Fx</i>	<i>fornix</i>
<i>G6Pase</i>	<i>glucose-6 phosphatase</i>
<i>GABA</i>	<i>acide γ-aminobutyrique</i>
<i>GE</i>	<i>neurone gluco-excité</i>
<i>GFP</i>	<i>protéine fluorescente verte (green fluorescent protein)</i>
<i>GI</i>	<i>neurone gluco-inhibé</i>
<i>GLP-1</i>	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
<i>GPe</i>	<i>globus pallidus, partie externe</i>
<i>GU</i>	<i>aire gustative, cortex insulaire</i>
<i>HGE</i>	<i>neurone excité par un haut taux de glucose (high-glucose excited neurone)</i>
<i>HGI</i>	<i>neurone inhibé par un haut taux de glucose (high glucose inhibited neurone)</i>
<i>HIP/Hippoc</i>	<i>hippocampe</i>
<i>INS</i>	<i>cortex insulaire</i>
<i>IRNF1</i>	<i>insulin receptor nuclear factor-1</i>
<i>LC</i>	<i>locus coeruleus</i>
<i>LH/LHA</i>	<i>hypothalamus latéral</i>
<i>MASH1</i>	<i>mammalian achaete scute homolog-1</i>
<i>MC4R</i>	<i>récepteur à mélanocortine 4 (Melanocortin 4 receptor)</i>

RÉFÉRENCES

- (1) Pinto S. et al. (2004) *Science* 304 (5667): 110-5
 - (2) Bouret SG. et al. (2004) *Science* 304 (5667): 108-10
 - (3) Cowley MA. et al. (2001) *Nature* 411 (6836): 480-4
 - (4) Gao Q. et al. (2007) *Nat. Med.* 13 (1): 89-94
 - (5) Andrews ZB. et al. (2008) *Nature* 454(7206): 846-51
 - (6) Gyengesi E. et al. (2010) *Endocrinology* 151(11): 5395-402
 - (7) Yang Y. et al. (2011) *Cell* 146(6): 992-1003
 - (8) Liu T. et al. (2012) *Neuron* 73(3): 511-22
 - (9) Vong L. et al. (2011) *Neuron* 71(1): 142-54
 - (10) Benani A. et al. J. (2012) *Neurosci.* 32(35): 11970-9
 - (11) Brenachot X. et al. (2014) *Mol. Metab.* 3(6): 619-29
 - (12) Brenachot X. et al. (2018) *Front. Nutr.* 5: 125
 - (13) Cansell C. et al. (2021) *Glia* 69(1): 42-60
 - (14) Nuzzaci D. et al. (2020) *Cell Rep.* 30(9): 3067-3078 e5
- | | |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>MD</i> | <i>noyau médiodorsal du thalamus</i> |
| <i>MeCP2</i> | <i>protéine de liaison méthyl CpG (methyl CpG binding protein 2)</i> |
| <i>mEPSCs</i> | <i>courants post synaptiques excitateurs miniatures</i> |
| <i>mtt</i> | <i>tractus mammillo-thalamique</i> |
| <i>NGI</i> | <i>néoglucogénèse intestinale</i> |
| <i>NGN3</i> | <i>neurogenin 3</i> |
| <i>NMDA</i> | <i>N-methyl-D-aspartate</i> |
| <i>NPY</i> | <i>neuropeptide Y</i> |
| <i>NTS</i> | <i>noyau du tractus solitaire</i> |
| <i>NTSc</i> | <i>noyau du tractus solitaire caudal</i> |
| <i>NTSr</i> | <i>noyau du tractus solitaire, partie rostrale</i> |
| <i>OB</i> | <i>bulbe olfactif</i> |
| <i>ODN</i> | <i>octadécaneuropeptide</i> |
| <i>ORB</i> | <i>cortex orbitofrontal</i> |
| <i>OT</i> | <i>tubercule olfactif</i> |
| <i>PB (PBN)/PBl</i> | <i>noyau parabrachial / noyau parabrachial latéral</i> |
| <i>PEG</i> | <i>production endogène de glucose</i> |
| <i>PEPCK-c</i> | <i>phosphoenolpyruvate carboxykinase-cytosolique</i> |
| <i>FCF</i> | <i>cortex préfrontal médian</i> |
| <i>PIR</i> | <i>cortex piriforme</i> |
| <i>PKCδ</i> | <i>neurones à protéine kinase C</i> |
| <i>PO</i> | <i>zone préoptique</i> |
| <i>POMC</i> | <i>proopiomélanocortine</i> |
| <i>Protéine FTO</i> | <i>protéine associée à la masse grasse et l'obésité (Fat mass and obesity-associated protein)</i> |
| <i>PSA-NCAM</i> | <i>Forme polysialylée de la molécule d'adhésion des cellules neurales (polysialylated form of Neural Cell Adhesion Molecule)</i> |
| <i>PSTN</i> | <i>noyau para-sous-thalamique</i> |
| <i>PVH/PVN/PVT</i> | <i>noyau hypothalamique paraventriculaire</i> |
| <i>PYY</i> | <i>polypeptide Y</i> |
| <i>RP</i> | <i>Raphe palidus</i> |
| <i>SFO</i> | <i>organe subfornical</i> |
| <i>Slp</i> | <i>substance innominée</i> |
| <i>SIRT1</i> | <i>sirtuine 1 (histone désacétylase)</i> |
| <i>SS</i> | <i>aire corticale somatosensorielle</i> |
| <i>STN</i> | <i>noyau sous-thalamique</i> |
| <i>Str</i> | <i>striatum</i> |
| <i>V, VII, IX, X</i> | <i>nerfs crâniens</i> |
| <i>Vglut2</i> | <i>transporteur vésiculaire de glutamate 2 (vesicular glutamate transporter 2)</i> |
| <i>VIP</i> | <i>peptide intestinal vasoactif (Vasoactive Intestinal Peptide)</i> |
| <i>VMH/VMN</i> | <i>noyau ventromédian.</i> |
| <i>VP</i> | <i>pallidum ventral</i> |

La souris TRAP : un couteau Suisse pour caractériser les neurones activés ?

| SEBASTIEN CABRERA, PIERRE-HERVE LUPPI

Team « SLEEP », Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), UMR 5292 CNRS/U1028 INSERM and Université de Lyon, Lyon I, Neurocampus, 95 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France



Introduction

L'une des problématiques majeures de la compréhension du fonctionnement cérébral est d'établir un lien causal entre activité neuronale et fonction. Dans cette optique, des approches couplant l'étude de l'activité unitaire avec des lésions ou inactivations pharmacologiques ont été traditionnellement utilisées. Il a ensuite été possible d'évaluer l'activation neuronale en analysant l'expression de certains gènes. En effet, quand un neurone est dépolarisé, suite à un stimulus, une élévation transitoire de calcium intracellulaire induit l'expression, dans une limite de 2 h environ, de gènes précoces (ou IEG pour Immediate Early-Gene). Les IEG les plus communément utilisés sont le C-fos, ZIF-268 et Arc. L'expression d'Arc et de ZIF-268 est limitée à certaines structures en particulier corticales et semble assez spécifiquement impliquée dans la plasticité synaptique. Au contraire, l'expression de C-fos est *a priori* ubiquitaire et indique une activation neuronale soutenue liée ou non à une plasticité synaptique (1). Depuis sa découverte, la méthode C-fos a été utilisée avec succès dans d'innombrables études pour identifier les neurones responsables de fonctions aussi variées que la genèse du sommeil ou la régulation de la prise alimentaire en passant par la mémorisation. La combinaison du marquage C-fos avec celles de protéines, d'ARNm ou de traceurs rétrogrades a permis de définir la nature neurochimique et les projections des neurones activés (2). L'utilisation de souris transgéniques avec un gène invalidé (knockout) ou exprimant la Cre (enzyme de recombinaison spécifique) dans les neurones identifiés couplés à l'optogénétique ou à la chémogénétique a permis de démontrer le rôle des neurones activés dans un grand nombre de cas (voir la Lettre des Neurosciences n°40). Cette approche présente néanmoins plusieurs limitations. D'une part, il n'est pas possible de déterminer si le même neurone s'active en réponse à deux stimuli différents et d'autre part la démonstration de la fonction des neurones activés n'est possible que si un marqueur spécifique a été découvert dans ces neurones ce qui est rare, la majorité des neurones utilisant seulement deux neurotransmetteurs différents, le GABA ou le glutamate.

Deux nouvelles méthodes qui ont vu le jour au cours de ces

10 dernières années et sont basées sur l'expression de la protéine C-fos permettent de s'affranchir de ces limitations (3). La première méthode est basée sur l'utilisation de la souris transgénique TetTag chez laquelle un premier transgène utilise le promoteur C-fos pour induire l'expression de la protéine trans-activatrice de tétracycline (tTA). Ces animaux sont depuis la naissance traités par une administration de tétracycline ou de son dérivé la doxycycline (DOX). Quand ce traitement est interrompu, la protéine tTA peut activer le promoteur du tetO, séquence opératrice spécifique élément de réponse à la tétracycline, présent sur le second transgène et ainsi induire l'expression d'une protéine tTA, non sensible à la DOX, et celle du gène rapporteur de la β -galactosidase couplée à la protéine Tau (4). D'autres gènes inductibles peuvent être introduits comme ceux permettant un traçage rétrograde spécifique, l'imagerie calcique, l'optogénétique ou la chémogénétique. La réintroduction de DOX juste après le stimulus est nécessaire pour limiter l'expression du gène rapporteur aux neurones stimulés pendant l'expérience. Cette méthodologie a été largement utilisée pour étudier la fonction de neurones activés par un stimulus en particulier pour les engrammes qui se forment dans le gyrus dentelé lors de l'apprentissage. Ce modèle présente néanmoins plusieurs inconvénients qui peuvent être rédhibitoires notamment si on veut restreindre la fenêtre temporelle pendant laquelle les neurones activés sont tagués (3). En effet, le fait que la DOX soit éliminée lentement oblige à arrêter le traitement au minimum 24 h avant d'appliquer un stimulus, ce qui induit un marquage non spécifique dans les régions cérébrales où l'activité C-fos est très importante. De plus, l'expression du gène rapporteur ne persiste que quelques jours après l'expérience, réduisant ainsi les possibilités d'observer et de manipuler l'activité de ces neurones pendant une longue durée. L'ensemble de ces limitations a amené les chercheurs à élaborer un nouvel outil génétique avec une fenêtre temporelle plus courte et un marquage permanent des neurones. Cette approche, utilisée dans notre laboratoire, est la recombinaison ciblée d'une population active (TRAP - Targeted Recombination in Active Populations).

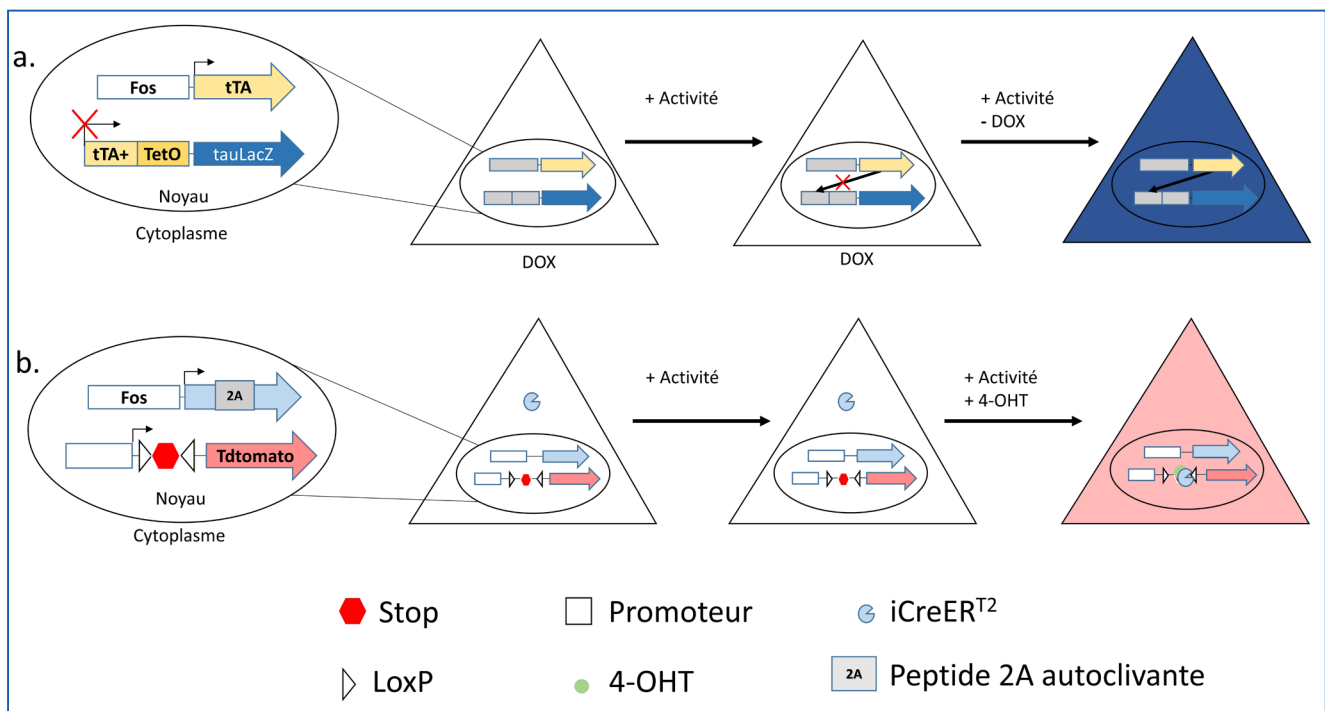


Figure 1 - Trap, un outil basé sur l'expression de l'IEG C-fos permettant d'étudier la réactivation neuronale

Construction génétique utilisée dans les modèles C-fos-tTa et TRAP. (a.) Lors de l'activation d'un neurone, l'expression de c-fos va induire l'expression de la protéine tTA. C'est seulement en absence de DOX que la tTA va pouvoir interagir avec le promoteur tetO (possédant une affinité au tTA, Tta +) et permettre l'expression du gène rapporteur de la β -galactosidase couplée à la protéine Tau. (b.) La Cre-recombinase produite simultanément à C-fos va induire après l'injection de 4-OHT l'expression de Tdtomato de façon définitive.

L'outil TRAP : ses caractéristiques

L'outil TRAP, basé sur l'expression des IEG, permet de tagger les neurones activés lors d'un stimulus (5). Elle est basée sur l'expression chez la souris d'un premier transgène, la Cre-recombinase, CreER^{T2} sous le promoteur du gène C-fos (Figure 1a). La Cre est liée à un récepteur œstrogène muté, ER^{T2}, ce qui limite son expression au cytoplasme en l'absence de son ligand, le tamoxifène qui est un antagoniste de l'estradiol. Après injection intrapéritonéale de tamoxifène, le complexe CreER^{T2}/tamoxifène se forme et rentre dans le noyau où il peut enlever le codon Stop du second transgène qui a été introduit. Le second transgène peut être constitutif si la souris CreER^{T2} a été croisée avec une souris le portant, ou il peut être transfecté à l'aide d'un vecteur viral. Les auteurs ont jusqu'à maintenant croisé la souris CreER^{T2} avec une autre souris transgénique portant le gène TdTomato sous la dépendance d'un codon Stop. D'autres transgènes peuvent également être introduits tout comme pour le modèle TetTag afin de réaliser un traçage rétrograde spécifique, de l'imagerie calcique, de l'optogénétique ou de la chémogénétique (3). L'expression du gène inducible est déclenchée par l'injection du tamoxifène qui a une durée d'action de 24h. Toutefois, la plupart des études utilisent le métabolite du tamoxifène, l'hydroxytamoxifène (4-OHT) qui a une durée d'action inférieure à 6 heures et se lie plus rapidement à CreER^{T2} (6,7). À noter qu'une deuxième version

de la souris TRAP a été introduite récemment (6). En effet, dans la construction présente chez les souris TRAP1, CreER^{T2} était localisé juste après le promoteur C-fos. Bien qu'efficace, cela perturbait l'expression endogène de l'IEG et l'expression de CreER^{T2} était limitée aux structures corticales. L'avantage de cette technique par rapport aux souris TetTag est d'obtenir une expression permanente de Tdtomato et des autres transgènes éventuellement transfectés. De plus, l'utilisation de 4-OHT limite la fenêtre pendant laquelle les neurones activés sont tagués à moins de 6 heures (5). Il est ainsi possible de déterminer, en combinant les marquages tdtomato et C-fos, si les mêmes neurones s'activent au cours de deux événements séparés de plusieurs semaines ou mois (Figure 2), ce qui est très intéressant pour étudier les fonctions mnésiques par exemple. Il a été de plus montré que l'injection de 4-OHT sur des souris témoins non soumises à un stimulus n'induit pas de marquage tdtomato dans des neurones non immunoréactifs au C-fos indiquant que la stimulation des récepteurs à œstrogène n'induit pas d'expression du gène rapporteur. L'outil TRAP est adapté à un grand nombre de questions. Ainsi, si plusieurs études se sont concentrées sur la mémoire et l'apprentissage (6) (8), la méthode TRAP a également été utilisée pour de nombreuses autres applications telles que le rôle de la région préoptique dans la régulation hydrique (9), l'étude de la plasticité du cortex auditif (10), de la fonction du striatum dans la dyskinésie (11) ou du rôle de la voie cortico-striatale dans l'addiction (12).

Utilisation de la technique TRAP dans notre laboratoire

Notre laboratoire a pour thème l'étude des réseaux responsables du sommeil paradoxal (SP) et l'identification de la fonction de cet état. Le sommeil est défini comme un état naturel et réversible de repos. Essentiel à l'équilibre de la plupart des organismes, il est séparé en deux phases distinctes, le sommeil lent et le SP, se différenciant par une activité corticale distincte (Voir La Lettre des Neurosciences n°44). Ainsi le SP, fortement associé à l'apparition des rêves est induit par un réseau neuronal spécifique responsable d'une activation corticale similaire à ce que l'on observe à l'état d'éveil, et paradoxalement associé à une atonie musculaire. De nombreuses études ont montré que cet état de vigilance jouait un rôle important dans la consolidation mnésique notamment procédurale et émotionnelle mais aussi dans le développement. Néanmoins, les processus neuronaux sous-tendant ces fonctions restent encore débattus.

La souris TRAP a déjà été utilisée avec succès récemment pour identifier une nouvelle population de neurones responsables du sommeil lent (13). En revanche, nous sommes la première équipe à avoir utilisé cet outil afin de mieux caractériser le SP. Nous avons tout d'abord entrepris de valider le modèle TRAP en comparant le marquage obtenu par *tdtomato* et *C-fos* après induction d'éveil ou d'une hypersomnie en SP. Le maintien de l'éveil est permis par la mise en place d'un openfield contenant plusieurs objets changés

régulièrement pour maintenir le comportement exploratoire de l'animal.

L'hypersomnie, quant à elle, est induite par une privation spécifique de SP pendant 48 h permettant, une fois terminée, d'obtenir un rebond important de sommeil paradoxal chez l'animal. Trois groupes de souris ont été créés. Un premier groupe a été exposé à deux périodes d'éveil, un second groupe à deux périodes d'hypersomnie de SP et un troisième groupe à une période d'éveil suivie d'une période d'hypersomnie en SP. Les souris ont reçu le 4-OHT après la première exposition et ont été perfusées après la seconde. Une semaine d'intervalle est mise en place entre ces deux expositions afin de permettre une expression optimale de *Tdtomato*. La privation de SP a été réalisée par la nouvelle méthode automatique développée au laboratoire qui consiste à induire des mouvements de bas en haut du plancher du baril, dans lequel la souris séjourne, quand le SP est identifié automatiquement par le logiciel que nous avons développé (14), réveillant succinctement l'animal et le privant de fait de SP. Ce protocole induit une privation spécifique non stressante et est suivi sans latence par une profonde hypersomnie de SP. Un double marquage *tdtomato/C-fos* a été réalisé. Notre première étude (15) nous a permis de montrer un pourcentage élevé de neurones doublement marqués (*tdtomato/C-fos*) dans l'aire hypothalamique latérale des souris soumises à deux périodes successives d'éveil ou de SP mais pas chez les animaux soumis à une période

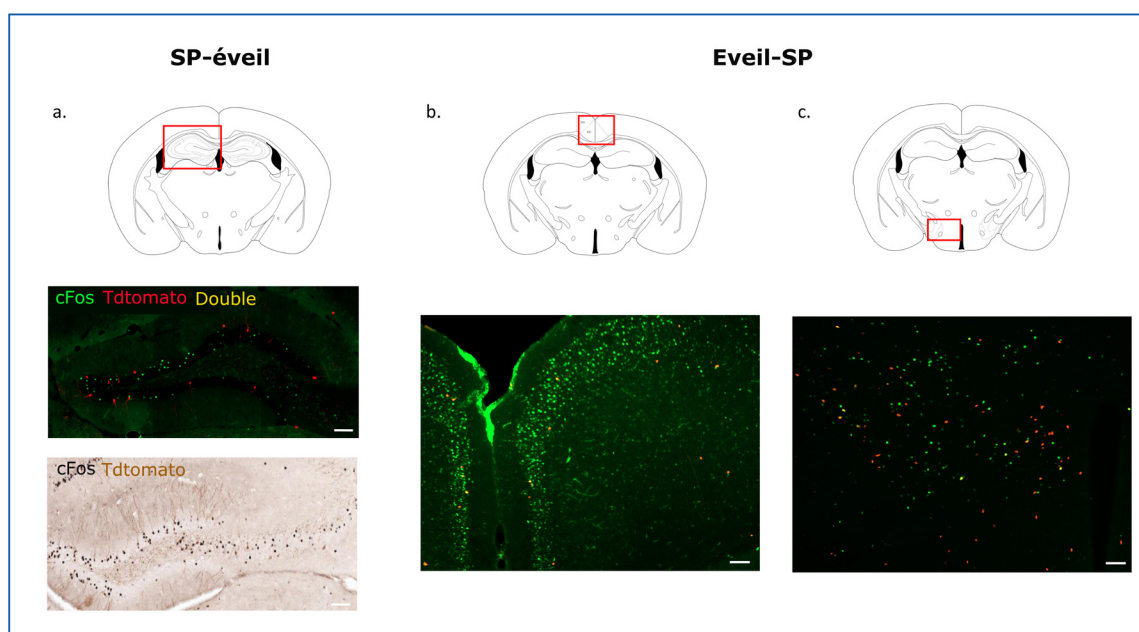


Figure 2 - Neurones *Tdtomato* (rouge) et *C-fos* (vert) dans l'hippocampe, le cortex rétrosplénial et l'hypothalamus latéral.

Exemple de marquages obtenus à l'aide de l'outil TRAP. (a) Illustration de l'activation neuronale dans le gyrus dentelé au cours de deux périodes distinctes : une période d'hypersomnie de sommeil paradoxal (marquage *Tdtomato* en rouge), et une phase d'éveil (marquage *c-fos* en vert). Aucun neurone ne montre de réactivation. Il est possible de visualiser les deux marqueurs en immunofluorescence mais aussi à l'aide d'une révélation DAB/DAB nickel (marquage bleu noir/marron). L'activation neuronale est différente entre deux états de vigilances distincts (PS et éveil) aussi bien au niveau néocortical, avec l'exemple du cortex rétrosplénial (b), qu'en sous-cortical (exemple de l'hypothalamus latéral (c)). Barre d'échelle : 100 μ m (a), 50 μ m (b,c).

d'éveil puis de SP (Figure 2b) ; confirmant ainsi l'efficacité de la méthode. De plus, nous avons montré que les neurones exprimant *tdtomato* après un éveil correspondaient aux neurones à orexine connus pour être exclusivement actifs pendant cet état. Inversement, les neurones exprimant *tdtomato* pendant le SP contenaient en partie l'hormone de mélanocortine (MCH) qui s'exprime dans des neurones préalablement identifiés comme étant actifs exclusivement pendant le SP. Enfin, nous avons montré pour la première fois qu'une population de neurones GABAergiques située dans la *zona incerta* et exprimant la protéine Lim Homebox 6 était exclusivement active durant le SP. Ces neurones pourraient potentiellement jouer un rôle clef dans la mise en place et le maintien du SP. En résumé, nos résultats montrent que la méthode TRAP est un excellent outil pour étudier l'activation neuronale au cours du SP.

À la suite de ce travail, nous avons étendu notre étude à l'activation neuronale dans l'hippocampe et le néocortex. En effet, nous avons montré en utilisant l'outil *C-fos* que l'activation du néocortex et de l'hippocampe était très différente au cours du SP et de l'éveil (2) (Figure 2a). En revanche, il ne nous avait pas été possible de déterminer si les neurones corticaux actifs durant le SP étaient différents de ceux activés pendant l'état d'éveil. De plus, nos résultats avaient été obtenus uniquement chez le rat et avec une méthode de privation spécifique de SP connue pour être stressante (méthode de la piscine). Il était donc important de déterminer si l'activation corticale au cours du SP était la même chez d'autres espèces et en utilisant un protocole différent et moins stressant. Nous abordons ces différentes questions dans une étude récemment publiée et une en cours de publication. Nous avons comparé l'activation corticale pendant le SP et l'éveil chez la souris TRAP en utilisant le même protocole que celui utilisé dans l'étude précédente (15).

Nos résultats montrent une forte activation des cellules granulaires du gyrus dentelé, en particulier dans la lame infrapyramidale, au cours du SP par rapport à l'éveil pendant lequel de façon opposée les neurones de CA1 et CA3 sont plus actifs, confirmant que l'activation hippocampique est radicalement différente dans ces deux états (article soumis). En parallèle, nous avons montré que des neurones différents s'activent au cours du SP et de l'éveil dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex rétrosplénial (Figure 2c) ou encore le claustrum. De même la répartition des neurones dans le cortex rétrosplénial se limite aux couches superficielles pendant le SP alors qu'ils occupent l'ensemble des couches pendant l'éveil (16).

En résumé, nos résultats indiquent que les neurones corticaux activés pendant le SP sont différents de ceux activés au cours de l'éveil et qu'ils se localisent dans un groupe restreint de structures limbiques. De plus, il est étonnant d'observer que la distribution des neurones activés au cours du SP est identique chez le rat et la souris alors que deux protocoles très différents de privation de SP ont été utilisés. Ces structures limbiques sont toutes connues pour être impliquées dans la consolidation mnésique émotionnelle et spatiale

ce qui suggère que les neurones mis en évidence pourraient correspondre à des engrammes cellulaires stockant de multiples mémoires. Notre objectif est maintenant de déterminer la fonction de telles réactivations en utilisant la possibilité offerte par la méthode TRAP de transférer dans les neurones activés les outils permettant d'utiliser l'optogénétique, la chémogénétique, l'imagerie calcique et le traçage rétrograde. Nous avons ainsi bon espoir de résoudre enfin l'énigme de la fonction du sommeil paradoxal découvert par Michel Jouvet à Lyon il y a plus de soixante ans.

sebastien-75@wanadoo.fr
pierreherve.luppi@gmail.com

RÉFÉRENCES

- (1) Sheng, M & Greenberg, M.E. (1990). The regulation and function of *c-fos* and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 4, 477–485
- (2) Renouard, L. et al. (2015). The supramammillary nucleus and the claustrum activate the cortex during REM sleep. *Science Advances*, 1, e1400177. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1400177>
- (3) DeNardo, L. A., & Luo, L. (2017). Genetic strategies to access activated neurons. *Current Opinion in Neurobiology*, 45, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.05.014>
- (4) Reijmers, L. G. et al. (2007). Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*; 317(5842):1230–3. <https://doi.org/10.1126/science.1143839>
- (5) Guenther, C. J. et al. (2013). Permanent genetic access to transiently active neurons via TRAP: targeted recombination in active populations. *Neuron* 78, 773–784. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.025>
- (6) DeNardo, L. A. et al. (2019). Temporal evolution of cortical ensembles promoting remote memory retrieval. *Nature Neuroscience* 22, 460–469. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0318-7>
- (7) Valny, M. et al. (2016). Tamoxifen in the Mouse Brain: Implications for Fate-Mapping Studies Using the Tamoxifen-Inducible Cre-loxP System. *Front. Cell. Neurosci.* 10:243. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00243>
- (8) Marco, A. et al. (2020). Mapping the epigenomic and transcriptomic interplay during memory formation and recall in the hippocampal engram ensemble. *Nature Neuroscience* 23, 1606–1617. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00717-0>
- (9) Allen, W. E. et al. (2017). Thirst-associated preoptic neurons encode an aversive motivational drive. *Science*, 357, 1149–1155. <https://doi.org/10.1126/science.aan6747>
- (10) Tasaka, G. et al. (2018). Genetic tagging of active neurons in auditory cortex reveals maternal plasticity of coding ultrasonic vocalizations. *Nature Communications*, 9, 871–884. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03183-2>
- (11) Girasole, A. E. et al. (2018). A subpopulation of striatal neurons mediates levodopa-induced dyskinesia. *Neuron*, 97, 787–795. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.017>
- (12) Wall, N. R. et al. (2019). Complementary Genetic Targeting and Monosynaptic Input Mapping Reveal Recruitment and Refinement of Distributed Corticostriatal Ensembles by Cocaine. *Neuron* 104, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.032>
- (13) Zhang, Z. et al. (2019). An excitatory circuit in the pericolumotor midbrain for non-REM sleep control. *Cell*, 177, 1293–1307. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.041>
- (14) Arthaud S et al. (2020). Insights into paradoxical (REM) sleep homeostatic regulation in mice using an innovative automated sleep deprivation method. *Sleep* 43:zsaa003. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa003>
- (15) Lee, H-S et al. (2020) Targeted recombination in active populations as a new mouse genetic model to study sleep-active neuronal populations: Demonstration that *Lhx6*+ neurons in the ventral *zona incerta* are activated during paradoxical sleep hypersomnia. *J Sleep Res.* ;00:e12976. <https://doi.org/10.1111/jsr.12976>
- (16) Maciel, R et al. (2021). Is REM sleep a paradoxical state ? : Different neurons are activated in the cingulate cortices and the claustrum during wakefulness and paradoxical sleep hypersomnia. *Biochem Pharmacol.*,114514. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114514>

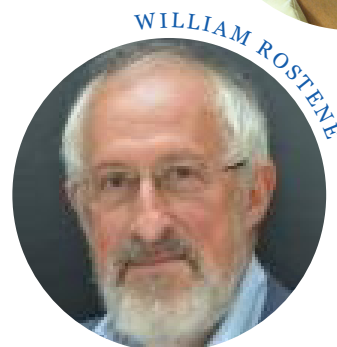
La recherche publique : l'oubliée de la crise sanitaire

| PAR WILLIAM ROSTÈNE¹, JEAN-LOUIS NAHON²

¹Institut de la Vision, Paris et Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire,

²Valbonne-Sophia-Antipolis

Incompréhension : ce mot résume à lui seul le sentiment général face à la crise sanitaire due à la Covid-19. Incompréhension entre le pouvoir politique et la société, entre le Conseil scientifique et les citoyens, entre les professionnels de santé eux-mêmes, entre les membres du gouvernement, les acteurs des médias, tant au plan économique qu'au plan culturel. Cette incompréhension vient naturellement d'un manque de dialogue évident entre les différentes sphères de notre société.



Si, avant cette crise, l'image de la recherche française était assez bien appréciée par la population, les interventions de certains dans les médias, et le manque de réactivité des autorités gouvernementales, ont eu un effet extrêmement négatif sur notre capacité à faire face aux défis qui se présentaient. Le rapport récent de l'Institut Sapiens montre que la confiance en la recherche a perdu 12 points par rapport à 2013. Pire encore est la méfiance qui se généralise à l'égard de la parole des scientifiques, même si l'on accorde encore quelque crédit à celle des chercheurs qui travaillent dans des organismes publics (65 %) ou à ceux qui sont affiliés à des ONG (62 %) par rapport au secteur privé. Le mouvement d'érosion de la confiance en la Science n'épargne pas non plus les neurosciences (51% d'avis favorables qui perdent 6 points par rapport à 2013) (1).

La France a déjà reculé de plusieurs places dans le classement des Nations au niveau de sa recherche et développement (5^e à 8-9^e place) et ce n'est pas la loi de programmation de la recherche (LPR), comme nous allons l'évoquer, qui va améliorer la situation, bien au contraire.

Les médias ont un rôle important dans la perte de confiance vis-à-vis de la Science et des scientifiques. N'est-ce pas lié à la faible présence de la Science dans les programmes radios ou télévisés de notre pays ? Comment, dans ce cas, imaginer que Monsieur Tout le Monde puisse avoir une idée assez éclairée pour se forger une opinion et décider de ce qu'il doit faire face à cette pandémie ? Se faire tester,

se faire vacciner, se faire un jour éventuellement traiter ? La parole des chercheurs, des vrais, n'a été que peu entendue. Dommage que l'on ait donné le nom de « Conseil scientifique » à l'instance qui se préoccupe, et ce, à juste titre, de l'impact de la pandémie sur l'aspect médical plus qu'à son aspect spécifiquement scientifique, faisant accroître la méfiance de la population quant aux décisions prises *in fine* par les politiques. Pourtant, sans la recherche, la possibilité d'avoir un vaccin aussi rapidement n'aurait pas pu être réalisée : la France n'est pas présente hélas dans cette première phase de la course aux vaccins. Et pourtant, ce n'est pas la qualité de sa recherche fondamentale en virologie et dans d'autres thématiques comme l'immunologie et même les neurosciences (voir la Lettre des Neurosciences 59) qui font défaut.

Mais, comme bien souvent, les compétences de la recherche scientifique publique n'ont eu d'écho ni au niveau des agences, ni auprès de ceux qui mènent la politique de santé dans notre pays.

Quelques exemples qui ne peuvent que provoquer notre colère.

Le 16 mars 2020, le Président de la République demande un effort à tous les Français, un « effort de guerre ». Pendant la seconde guerre mondiale, cet effort a rapidement abouti : les laboratoires universitaires –en particulier anglo-saxons- ont dû s'adapter en modifiant leurs programmes de

recherche- aboutissant à d'importantes découvertes sur les acquis desquelles nous vivons encore aujourd'hui. En avril 2020, un décret (le fameux décret 2020-400) et une liste de laboratoires « *de recherche affiliés à un établissement public à caractère scientifique, culturel et professionnel, à un établissement public à caractère scientifique et technologique, à un groupement d'intérêt public ou à une fondation de coopération scientifique, prévue au 3° du I de l'article 10-2 de l'arrêté modifié du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire* » sont publiés, sans précision sur la façon dont peuvent être pratiqués les tests diagnostics. D'autres laboratoires, sans attendre des décisions ministérielles, ont tenté de mettre en place des actions précises comme à Montpellier pour des tests salivaires ou à Sophia Antipolis pour la mise au point d'un test diagnostic grâce à une nouvelle technique de dépistage du Covid-19 par PCR, rapide et économe (2,3) « *pour diagnostiquer non seulement des individus sur le plan épidémiologique, mais aussi pour surveiller la circulation du virus dans des lieux comme les transports publics ou les écoles* ». Hélas, comme le rappelle un article de Nice-Matin du 3 mai 2020, les chercheurs se sont heurtés au mille-feuille administratif comme détaillé ci-après (4), entraînant l'impossibilité d'atteindre les objectifs du gouvernement de 700000 tests par semaine en pleine période de pénurie.

Pour permettre d'utiliser en clinique le test PCR mis au point à l'institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire de Valbonne-Sophia-Antipolis, les chercheurs devaient passer différentes instances telles que l'Inserm (EPST coordinateur de l'opération au niveau national), l'Agence Régionale de Santé (ARS), les Centres Nationaux de Référence (CNR)-Institut Pasteur et le service de virologie du CHRU de Nice et/ou des laboratoires d'analyse médicale (LAM). L'Inserm avertit d'emblée « *c'est l'ARS PACA qui est habilitée pour réquisitionner les unités de recherche* » et ajouta « *À ce stade, le CHU de Nice peut prendre l'attache de l'ARS PACA, et initier la rédaction d'une convention en précisant l'urgence* ». Au départ, le passage initiatique dans les services de l'ARS fut un sujet de perplexité avec des allers-retours de mails au jargon novlanguais pour finalement trouver un interlocuteur qui accorda un « *feu orange clignotant* » le 15 avril. Malheureusement, l'envoi le jour même des protocoles au CNR attendent toujours leur validation. Le service de virologie du CHRU de Nice aurait pu signer une convention avec les EPST impliqués et l'ARS PACA. Le malheur étant récurrent dans cette triste histoire, le message fut très clair « *nous ne pouvons prendre en charge votre process biologique trop éloigné des standards du diagnostic* » (sic). Fin de non-recevoir, si vous voulez être validé faites du « *standard* ».

Un autre exemple, assez ubuesque : les laboratoires publics ont été fermés pendant la première phase de confinement, rendant impossible l'utilisation de nombreux appareils PCR. À nouveau, les agences de Santé ont refusé l'offre faite de fournir éventuellement ces appareils à des personnes accréditées, les appareils PCR des laboratoires concernés étant

bien plus performants, mais non reconnus par les agences. (5 et voir au-dessus).

Quand on connaît le prix d'un simple test PCR pour la Sécurité Sociale, les dépenses occasionnées par les analyses dans des laboratoires privés auraient pu revenir à la recherche publique, qui aurait pu bénéficier de ces retombées financières. Hélas, la situation n'a pas évolué depuis le début de l'année avec l'apparition de variants du Sars-Cov-19. Des séquenceurs performants sont présents dans de nombreux laboratoires des Etablissements Publics de Recherche et qui pourraient être d'une grande utilité. Le virus change plus vite que les mentalités.

Ainsi, alors que la recherche publique de notre pays aurait pu apporter son aide et ses compétences, si les pouvoirs publics en avaient donné l'impulsion, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche était occupé à finaliser durant cette crise sanitaire une loi de programmation pour la recherche passiste qui a été ratifiée le 17 novembre 2020 par l'Assemblée par 188 voix pour et 83 voix contre (47% de votants), montrant le peu d'intérêt de la classe politique pour la recherche et l'innovation dont notre pays aurait grand besoin, et actant le décalage entre le monde politique et scientifique.

En effet, alors que nous sommes en pleine crise, et que des priorités comme le devenir des étudiants doivent faire l'objet d'attentions particulières, on fait promulguer une loi que les gouvernements antérieurs auraient bien voulu faire passer plus tôt, et contre laquelle la grande majorité des chercheurs est vent debout. Les raisons en sont évidentes: sous prétexte d'accroître le budget de la recherche de 1 milliard d'euros par an sur 10 ans, sachant que nous avons à combler un retard considérable par rapport à d'autres pays où la recherche fait partie de la culture nationale (rappelons que seulement 1/3 de cette somme revient à la recherche publique et représente la moitié du budget annuel d'un organisme de recherche comme l'INSERM), on ajoute dans la loi des articles dangereux pour l'avenir de la recherche et qui n'ont rien à voir avec une véritable loi de programmation. Aucun des points essentiels des recommandations des Sociétés Savantes auxquelles a participé notre Société au travers de ses membres, ni l'avis négatif du Conseil économique, social et environnemental (CESE) lors de sa séance du 22 septembre 2020 n'ont eu d'écho dans cette loi (6). Pire encore, cette loi permet l'ouverture à un recrutement sur projet, forcément limité dans le temps, qui pourtant porte le nom de CDI, et qui ne risque pas d'encourager des jeunes à se lancer dans cette voie périlleuse. On sait que l'un des aspects qui nuit à la compétitivité de la recherche française, pourtant excellente dans de nombreux domaines, est la difficulté d'offrir non seulement un salaire décent mais également un « *package attrayant* » comme des postes et des locaux. Il est à craindre que ce qui pouvait encore attirer de jeunes chercheurs français et étrangers de qualité ne soit remis en question par un poste non pérenne. On ne peut enfin que regretter que les laboratoires ne puissent obtenir de financements récurrents de leur organisme de tutelle, seul moyen de développer des recherches innovantes.

Tribune libre - Question d'actualité

Et enfin que dire d'un article qui s'est inséré dans le texte de loi interdisant les manifestations au sein des universités dont on a peu parlé par rapport aux articles sur le rôle des journalistes lors de manifestations de rue dans la loi dite « de sécurité globale ».

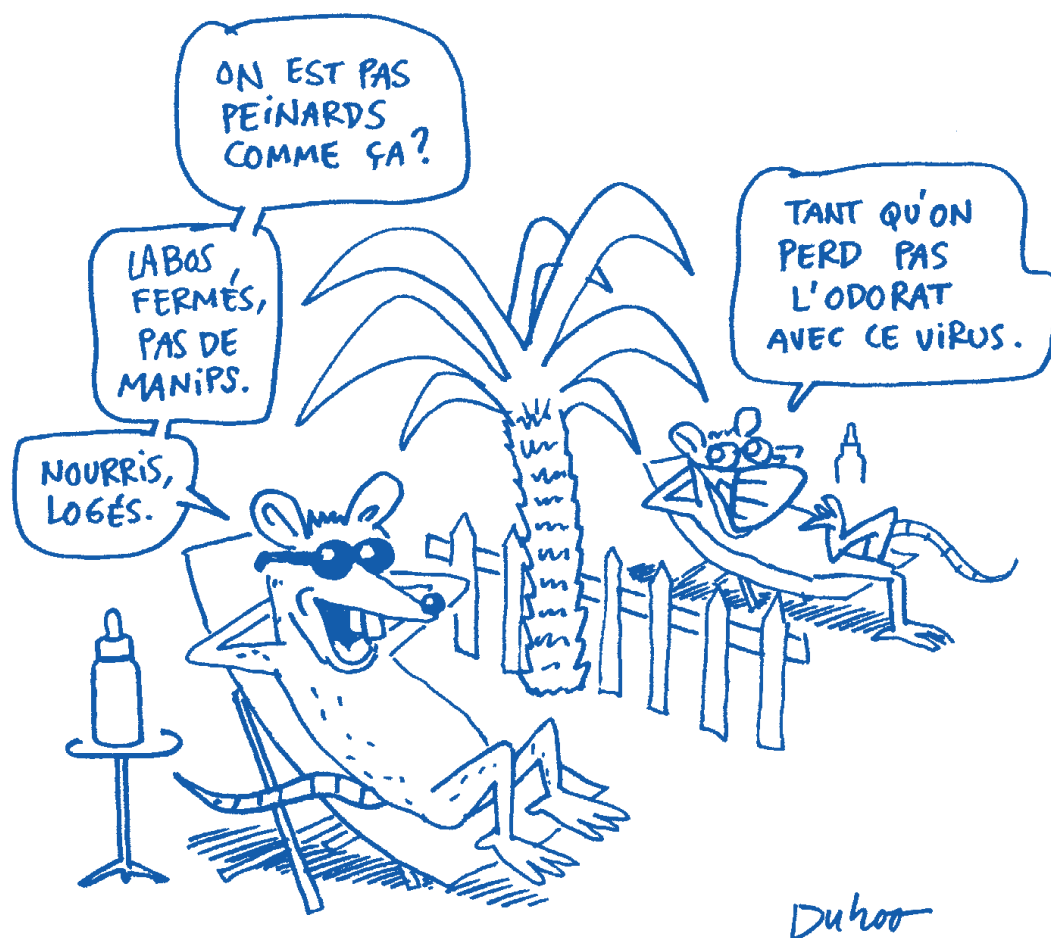
Il est vraiment édifiant que notre communauté ne se soit pas plus manifestée face à ce qui va être dramatique, la dégringolade progressive de la recherche française dans le contexte international. On a bien remarqué le faible nombre de participants au vote de cette loi dans nos deux assemblées. La recherche fait peur à la population. C'est parfaitement compréhensible lorsque la Science tient si peu de place dans la vie économique et surtout politique de notre pays. Terminons cette période morose avec une note d'humour d'un ami dessinateur qui va prochainement publier une BD sur le cerveau.

nahonjl@ipmc.cnrs.fr
william.rostene@inserm.fr

RÉFÉRENCES

- (1) Institut Sapiens-IPSOS. Enquête sur la défiance des Français envers la Science ? Décembre 2020
- (2) S.D. Pettit, K.R. Jerome, D. Rouquié, B. Mari, P. Barbry, Y. Kanda, M. Matsumoto, S. Hester, L. Wehmas, J.W. Botten, E.A. Bruce. 'All In': a pragmatic framework for COVID-19 testing and action on a global scale. *EMBO Mol Med.* 12;(6); e.12634, Juin 2020
- (3) J. Fassy, C. Lacoux, S. Leroy, L. Noussair, S. Hubac, A. Degoutte, G. Vassaux, V. Leclercq, D. Rouquié, C.H. Marquette, M. Rottman, P.Touron, A. Lemoine Corbel, J.L. Herrmann, P. Barbry, J.L. Nahon, L.E. Zaragosi, B. Mari. Versatile and flexible mic 1 rofluidic qPCR test for high-throughput SARS-CoV-2 and cellular response detection in nasopharyngeal swab samples. medRxiv preprint. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228437>, Novembre 2020.
- (4) N. Cattan. Des azuréens mettent au point un test de dépistage. *Nice-matin* 3/5/2020
- (5) W. Rostène. Allez chercheurs à vos éprouvettes ! Réflexions d'un chercheur en colère. *Mediapart* 30/4/2020
- (6) Recommandations Sociétés Savantes Académiques de France <https://societes-savantes.fr/sondages/>. Avis du CESE 22/9/2020 www.lecese.fr

La vie dans les labos confinés



Création du Fonds de dotation « NeuroCitoyen » de la Société des Neurosciences

| PAR ANDRÉ NIEOULLON ET JOCELYNE CABOCHÉ

Le Fonds de dotation « NeuroCitoyen » a été officiellement créé en janvier 2021 sous l'égide de la Société des Neurosciences, qui en est le promoteur. Le fonds de dotation a aussi le soutien d'AVIESAN au travers de l'ITMO Neurosciences, Sciences cognitives, Neurologie, Psychiatrie, réunissant tous les acteurs de la recherche y compris les Universités.



Ce fonds a pour objectif de renforcer et étendre le champ des actions de la Société des Neurosciences, répondant à l'intérêt sociétal croissant pour les recherches sur le cerveau. Il permettra de promouvoir les neurosciences dans un esprit de diversité, d'équité et d'intégrité, auprès d'un large public, pour aborder des questions fondamentales sur la complexité de l'organisation cérébrale, de son fonctionnement et de ses pathologies. Il sera un lieu d'échanges sur le développement croissant des « neuro-technologies » et de ce que peuvent nous apporter les immenses progrès de l'imagerie cérébrale, notamment aux progrès thérapeutiques de la neurologie et de la psychiatrie. Les missions du Fonds NeuroCitoyen visent également à promouvoir la dimension éthique et déontologique des recherches en neurosciences et d'en être en quelque sorte les garants. Ceci a son importance dans un contexte de communication galopante et des retombées de la recherche en neurosciences dans de nouveaux domaines de recherche avec de fortes implications sociétales comme la neuro-économie, la neuro-justice, l'intelligence artificielle, etc., où la vigilance est de mise.

La feuille de route du fonds de dotation, au moment de sa mise en place, se décline selon 3 axes principaux :

- Promouvoir le partage des connaissances les plus actuelles avec nos concitoyens, en favorisant et en soutenant matériellement les manifestations à visée grand public. Il s'agit en premier lieu des activités liées à la Semaine du Cerveau, mais aussi comme promoteur de rapports d'expertise sur des thématiques à forte connotation sociétale telles que celles liées aux enjeux stratégiques, à l'éducation, et aux dimensions éthiques et thérapeutiques de nos recherches ;
- Contribuer à valoriser la recherche en neurosciences parfois mal comprise dans ses enjeux les plus fondamentaux mais aussi à connecter la recherche et la formation en neurosciences des jeunes chercheurs avec le monde socio-économique en les aidant à découvrir le secteur privé au-delà du monde académique et en créant un espace de rencontre entre ces deux mondes.

- Accroître les interactions avec la clinique en favorisant la recherche translationnelle et en connectant plus directement les découvertes des neurosciences avec la recherche clinique, au moyen de rencontres et d'événements interdisciplinaires.

Le Fonds de dotation NeuroCitoyen a ainsi l'ambition de rapprocher plus encore les chercheurs en neurosciences de la Société civile, en engageant nos concitoyens se sentant concernés par nos recherches à soutenir nos actions au travers de dons et/ou d'actions de mécénat, qu'il s'agisse d'initiatives individuelles ou d'actions d'entreprises. En l'état de la réglementation en vigueur, toute action en faveur du Fonds NeuroCitoyen fait bénéficier d'avantages fiscaux, de telle manière que, pour les particuliers, la réduction d'impôts est à hauteur de 66 % des sommes versées dans la limite de 20 % du revenu imposable, et jusqu'à 75 % pour les personnes sujettes à l'IFI (ex ISF) dans la limite de 50.000 euros annuels. Pour ce qui concerne les entreprises, la réduction d'impôt liée à une contribution au fonds de dotation est de 60 % du montant des versements, dans la limite de 0,5 % du chiffre d'affaires.

Au moment de son amorçage, les actions du Fonds NeuroCitoyen seront en priorité tournées vers le soutien à La Semaine du Cerveau afin d'amplifier son action et sa coordination nationale. Un appel à projet sera prochainement proposé en ce sens.

Nous incitons dès à présent tous ceux susceptibles d'être intéressés par cette initiative à nous contacter et nous rejoindre.

Conseil d'administration :

André Nieoullon (Président), Jocelyne Caboche (Trésorière), Bernard Bioulac, Patricia Gaspar, Etienne Hirsch/Bernard Poulain, représentants de l'ITMO.

Contacts pour le Conseil d'administration du Fonds NeuroCitoyen :

andre.nieoullon@univ-amu.fr

jocelyne.caboche@upmc.fr




la Lettre

LA LETTRE DES NEUROSCIENCES / PRINTEMPS - ÉTÉ 2021

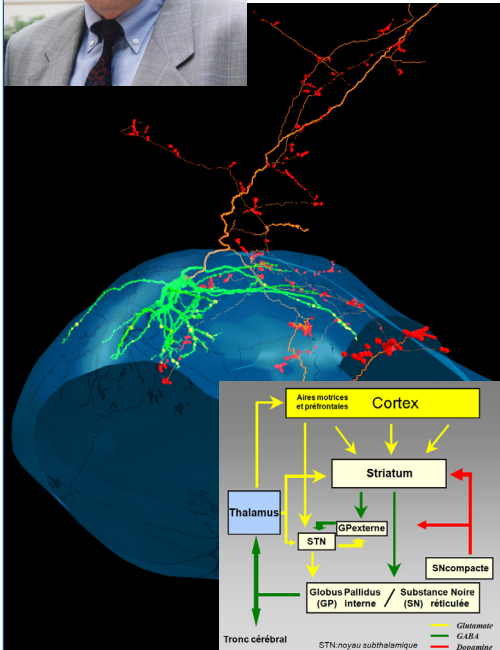
SUPPLÉMENT

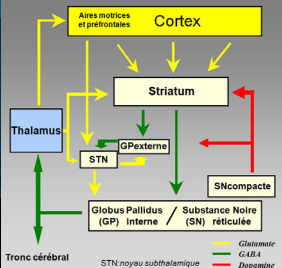
NUMÉRO
60



Jacques Glowinski

1936-2020





— Glutamate
— GABA
— Dopamine

Introduction	5
Michel Hamon, André Nieoullon	
Jacques Glowinski : un chercheur talentueux,...	6
Joël Bockaert, Hervé Chneiweiss, Jean-Antoine Girault	
La vie au labo GLO 1966-2006 ...	7
Anne-Marie Thierry, France Agid, Marie-Jo Besson, Marie-Lou Kemel	
Introduction de la sérotonine ...	9
Francis Héry	
Le charisme irrésistible de Glo	10
Michel Hamon	
Hommage à Jacques Glowinski	11
André Nieoullon	
Où une rencontre change une vie...	12
Yves Agid	
Jacques Glowinski, promoteur de la collaboration entre recherche...	13
Bernard Scatton	
Jacques, ce grand frère venu sur le tard ...	13
Alain Prochiantz	
Hommage des amis qui ont créé leur labo à l'étranger...	14
Barbara E. Jones Patrice Guyenet Marie-Françoise Chesselet	
«Let's do it»	15
Marie-Hélène Lévy	
Aux côtés de Jacques Glowinski...	16
Andrée Tixier-Vidal	
Avec Jacques Glowinski : naissance d'une amitié...	16
Jean-Charles Schwartz	
Jacques Glowinski, inoubliable membre du Collège de Direction Scientifique...	17
Philippe Lazar	

