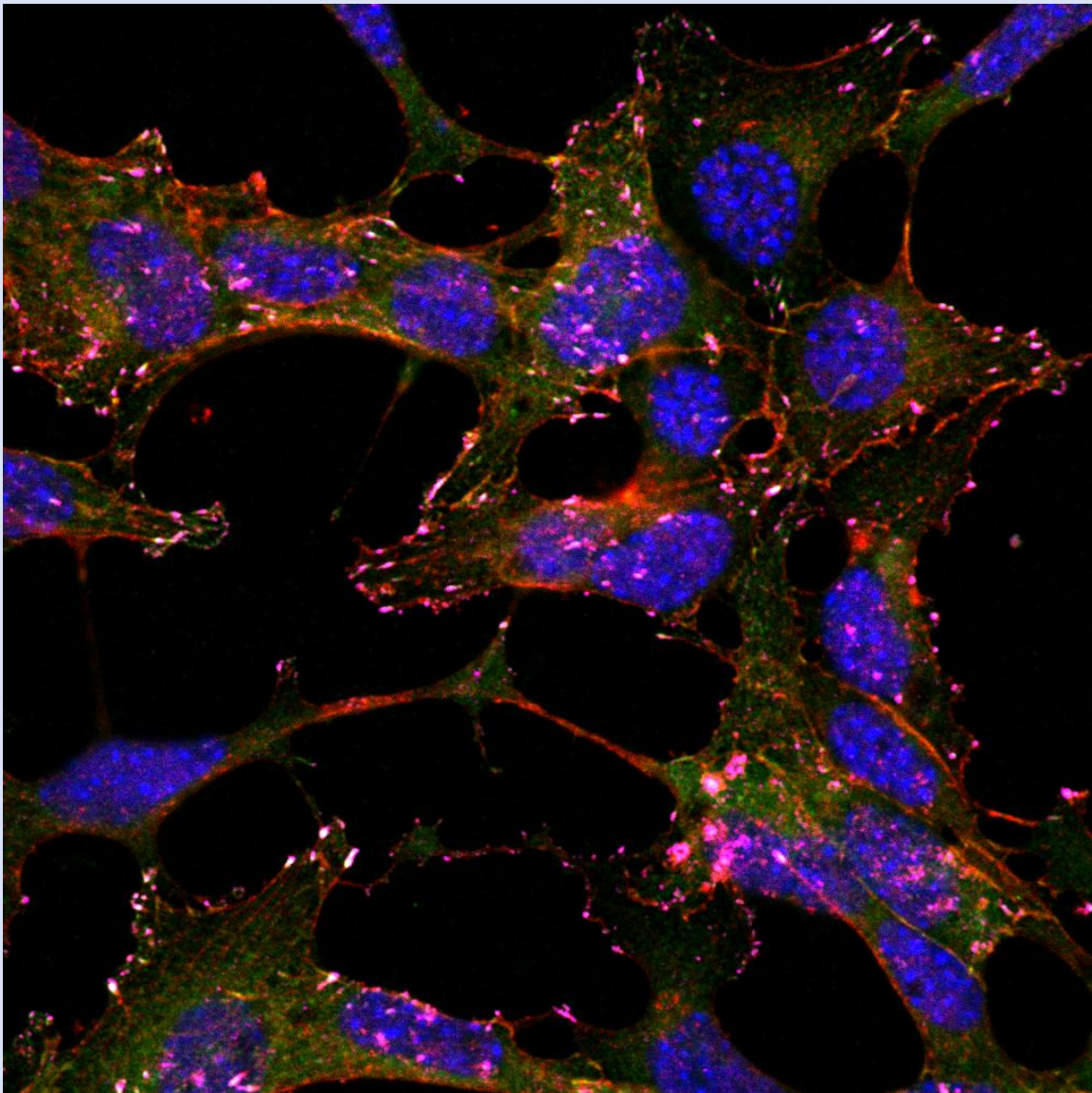


# Société de Neuroendocrinologie

## Bulletin 2024



*Modèle de cellules gonadotropes immatures invalidées pour les facteurs de transcription NEUROD1 et 4.*  
D'après Le Cicolé et al. (2023) **Cell Death Discov.**

## Sommaire

<b>Le mot du Président</b>	<b>3</b>
<b>Composition du Bureau Exécutif</b>	<b>5</b>
<b>Membres du Conseil Scientifique 2024</b>	<b>6</b>
<b>Fiche de candidature renouvellement du Conseil scientifique</b>	<b>7</b>
<b>Bulletin d'adhésion à la SNE</b>	<b>8</b>
<b>5 bonnes raisons d'adhérer à la SNE</b>	<b>9</b>
<b>Liste des nouveaux membres 2023</b>	<b>10</b>
<b>Cellule de Communication de la SNE</b>	<b>11</b>
<b>Inventaire des chercheurs en neuroendocrinologie des pays voisins</b>	<b>12</b>
<b>Bilan du Colloque de la SNE Rouen 2024</b>	<b>15</b>
<b>Prix de la SNE 2023</b>	<b>17</b>
<b>Prix de thèse de la SNE 2023</b>	<b>19</b>
<b>Lecture Jacques Benoît 2023</b>	<b>21</b>
<b>Bourses d'échanges entre laboratoire 2023</b>	<b>29</b>
<b>Webinaires Jeunes chercheurs</b>	<b>30</b>
<b>Tables rondes Jeunes chercheurs</b>	<b>32</b>
<b>Ateliers techniques</b>	<b>33</b>
<b>Bourses accordées pour le colloque de la SNE Rouen 2023</b>	<b>34</b>
<b>Prochain colloque de la SNE Nice 2024</b>	<b>35</b>
<b>Appel à candidature pour le prix de la SNE 2024</b>	<b>36</b>
<b>Appel à candidature prix de thèse SNE 2024</b>	<b>37</b>
<b>Appel à candidature pour Bourses d'échanges entre laboratoire</b>	<b>38</b>
<b>Appel à candidature pour Bourses de voyage pour Nice 2024</b>	<b>39</b>
<b>Appel à candidature pour Bourses de voyages pour autres congrès</b>	<b>40</b>
<b>Appel à candidature pour Bourses de voyages pour concours ou entretiens d'embauche</b>	<b>41</b>
<b>Un membre de la SNE à l'honneur : Vincent Prévot</b>	<b>42</b>
<b>Centenaire de Roger Guillemin</b>	<b>43</b>
<b>In memoriam Denis Richard</b>	<b>49</b>
<b>SNE impact 2023</b>	<b>53</b>



- Des bourses pour les étudiants grâce à la Fondation Obélisque
- La SNE ne vit que grâce à vos cotisations. Pensez à régler la vôtre auprès de notre trésorière, Ariane Sharif



**Colloque SNE 2024**  
**Nice**  
**16-19 septembre 2024**

## Le mot du Président



Cher(e)s Collègues, Cher(e)s Ami(e)s,

Fier d'avoir été désigné Président de notre Société, c'est avec enthousiasme que j'aborde cette dernière année de mon mandat qui a été très stimulant et valorisant aux côtés de merveilleux collègues membres de notre Conseil scientifique. Les forces présentes dans ce conseil nous rassurent tous sur l'avenir florissant de notre Société. Je tenais à les remercier tous ici pour leur investissement et leur dynamisme. Un grand merci à Hervé Tostivint et Ariane Sharif notamment, notre secrétaire général et notre trésorière qui font un travail remarquable au service de tous.

L'activité des membres de notre Conseil s'est concrétisée cette année par une présence et une visibilité sans précédent de notre Société sur le web. Notre Société s'est dotée maintenant d'un site internet moderne et de correspondants très efficaces sur les réseaux sociaux, dont vous trouverez les noms dans ce bulletin. Grâce à notre nouvelle cellule de communication, l'animation de la Société est de plus en plus suivie dans le milieu de la Neuroendocrinologie au niveau mondial.

La visibilité de la Société s'appuie aussi sur une riche activité scientifique qui a retrouvé son rythme de croisière avec de nombreux événements témoignant là encore de la vitalité de ses membres. Cette vitalité s'est traduite par la participation importante de chercheurs jeunes et moins jeunes au 45ème Colloque de la Société de Neuroendocrinologie qui s'est tenu à Rouen du 27 au 29 septembre 2023. Nous avons été tous ravis de nous retrouver physiquement après le dernier colloque en distanciel à Bordeaux. La présence massive des participants à tous les symposia et communications, et le foisonnement de questions et de discussions laissent penser que ce colloque a répondu aux différentes attentes scientifiques et sociales. La conférence Grand Public présentée par William Rostène et la lecture Jacques Benoit présentée par Nicolas De Roux ont été à mon avis, mais aussi celui d'autres participants, exceptionnelles et nous tenons à remercier les conférenciers pour la qualité de leur intervention qui a rendu ce colloque encore plus attrayant.

Lors de ce colloque et grâce au soutien généreux de la Fondation Obélisque, de Karger pour le journal *Neuroendocrinology* et de la Société Méditerranéenne de Neurosciences, nous avons pu offrir 21 bourses de voyage mais également le prix de la SNE qui a été attribué à Pieter Vancamp, le prix de thèse attribué à Nolwenn Adam et de nombreux autres prix pour les communications orales et affichées.

La Société a aussi organisé d'autres événements d'animation par ses adhérents cette année et

## Société de Neuroendocrinologie 2024

notamment pour et par les jeunes chercheurs qui continuent à animer des webinaires et des tables rondes régulièrement sous la coordination de Christina Miralpeix et Clara Sanchez au sein du Conseil. Les présentations scientifiques par les jeunes chercheurs sont excellentes et méritent d'être soutenues et suivies par tous. L'atelier technique sur la transparisation et l'imagerie tridimensionnelle a connu un grand succès et a permis à tous de découvrir les possibilités et les avantages offerts par cette technique, en particulier en Neuroendocrinologie.

Vous pourriez interagir avec les différents conférenciers et présentateurs de ces événements à l'occasion du 46<sup>ème</sup> Colloque de la SNE organisé par Carole Rovère et ses collègues du 16 au 19 septembre prochains à Nice. Le Conseil Scientifique a sélectionné 4 symposia en rupture avec les thématiques présentées précédemment dans les colloques de la SNE que je vous laisse découvrir dans ce bulletin et qui je suis certain attireront le plus grand nombre. S'agissant d'un Colloque franco-canadien, la lecture Jacques Benoit sera présentée par Denise Belsham (Toronto, Canada), Présidente de l'INF et la lecture Claude Fortier sera donnée par Serge Luquet (Paris). Nous aurons certainement aussi l'occasion de suivre de nombreuses communications sur les travaux forts intéressants qui ont été sélectionnés pour le SNE Impact que vous trouverez aussi dans ce bulletin.

En plus des bourses de voyage pour le colloque de la SNE, le Conseil a récemment proposé d'ouvrir de nouveaux appels à candidatures pour des bourses de voyage en vue de participer à des congrès nationaux et internationaux mais également en vue de se présenter à un entretien ou un concours pour les post-doctorants se trouvant à l'étranger. Ces autres actions envers les jeunes visent à renforcer leurs connaissances et à augmenter le potentiel humain dans les laboratoires membres de la SNE.

Enfin, je voudrais finir ce mot par souligner l'esprit d'ouverture vers l'extérieur qui règne toujours dans la Société depuis que je la connais. Grâce au travail de Sakina Mhaouty-Kodja et Sébastien Bouret, le Conseil a réalisé un recensement des équipes œuvrant dans le champ de la Neuroendocrinologie en Europe et au Canada que vous trouverez aussi dans ce bulletin. La liste est longue et vous pouvez y trouver des collaborations et des partenariats pour vos projets actuels ou futurs.

Au nom de tous les membres du Conseil, je vous souhaite à tous une très belle année 2024 dans laquelle nous essaierons d'interagir encore pour davantage de vitalité et de visibilité de la SNE.

Youssef Anouar

## Composition du bureau exécutif de la SNE (Janvier 2024)

<p><b>PRESIDENT d'HONNEUR</b>  Jean-Didier VINCENT  Institut Alfred Fessard  CNRS UPR 2212 Bat. 33 - Avenue de la Terrasse  91198 Gif sur Yvette  Tél : 01.69.82.34.34  <a href="mailto:vincent@iaf.cnrs.fr">vincent@iaf.cnrs.fr</a></p>	
<p style="text-align: center;"><b>PRESIDENT</b></p> <p>Youssef ANOUAR  INSERM U1239  Institut de Recherche et d'Innovation  Biomédicale  Faculté des Sciences et Techniques  Université de Rouen Normandie  76821 Mont Saint Aignan  Tél : 02 35 14 66 41  <a href="mailto:youssef.anouar@univ-rouen.fr">youssef.anouar@univ-rouen.fr</a></p>	<p style="text-align: center;"><b>VICE-PRESIDENT</b></p> <p>Sébastien BOURET  Centre de Recherche Lille Neurosciences &amp;  Cognition  Inserm U1172  Université de Lille  1 place de Verdun  59045 Lille Cedex  Tel : 03 20 62 20 75  <a href="mailto:sebastien.bouret@inserm.fr">sebastien.bouret@inserm.fr</a></p>
<p style="text-align: center;"><b>TRESORIERE</b></p> <p>Ariane SHARIF  Centre de Recherche Lille Neurosciences &amp;  Cognition  INSERM U1172  Université de Lille  1 place de Verdun  59045 Lille Cedex  Tél : 03 20 62 20 65  <a href="mailto:ariane.sharif@inserm.fr">ariane.sharif@inserm.fr</a></p>	<p style="text-align: center;"><b>TRESORIER-ADJOINT</b></p> <p>Laurent GIVALOIS  INSERM U1198, EPHE  Université de Montpellier  Place Eugène Bataillon  34095 Montpellier, France  Tel : 04 67 14 38 14  <a href="mailto:laurent.givalois@umontpellier.fr">laurent.givalois@umontpellier.fr</a></p>
<p style="text-align: center;"><b>SECRETAIRE</b></p> <p>Hervé TOSTIVINT  CNRS UMR 7221, MNHN  7 rue Cuvier  75231 Paris Cedex 05  Tel : 01 40 79 36 19  <a href="mailto:herve.tostivint@mnhn.fr">herve.tostivint@mnhn.fr</a></p>	<p style="text-align: center;"><b>SECRETAIRE-ADJOINTE</b></p> <p>Sakina MHAOUTY-KODJA  Neurosciences Paris-Seine – IBPS  CNRS UMR 8246 / INSERM U1130  Sorbonne Université  7 quai Saint Bernard  75005 Paris  Tel : 01 44 27 91 38  <a href="mailto:sakina.mhaouty-kodja@upmc.fr">sakina.mhaouty-kodja@upmc.fr</a></p>

## Conseil Scientifique de la Société de Neuroendocrinologie 2024

Youssef Anouar	Rouen	(sortant 2024) président
Sébastien Bouret	Lille	(sortant 2024) vice-président
Vincent Hellier	Tours	(sortant 2024)
Laurent Givalois	Montpellier	(sortant 2024) trésorier-adjoint
Agnès Martin	Montpellier	(sortante 2024)
Sakina Mhaouty-Kodja	Paris	(sortante 2024) secrétaire-adjointe
Patricia Parnet	Nantes	(sortante 2024)
Ariane Sharif	Lille	(sortante 2024) trésorière
Hervé Tostivint	Paris	(sortant 2024) secrétaire
Nicolas Vitale	Strasbourg	(sortant 2024)
Daniela Cota	Bordeaux	(sortante 2025)
Cristina Miralpeix	Bordeaux	(sortante 2025) représentante JC
Carole Rovère	Nice	(sortante 2025)
Alexandre Caron	Québec	(sortant 2026)
Elodie Desrozières	Paris	(sortante 2026)
Giuseppe Gangarossa	Paris	(sortante 2026)
Freddy Jeanneteau	Montpellier	(sortant 2026)
Marie Picot	Rouen	(sortante 2026)
Clara Sanchez	Nice	(sortante 2026) représentante JC
Virginie Tolle	Paris	(sortante 2026)



## Renouvellement du Conseil Scientifique

Le conseil scientifique se renouvelle par tiers chaque année. Un appel à candidature est lancé en vue de renouveler les membres sortants du Conseil Scientifique de la SNE.

La liste des candidats sera soumise à vos suffrages lors de l'Assemblée Générale 2024. Chaque membre de la SNE peut proposer, dès à présent, et jusqu'au 31 août 2024 au maximum 3 candidats dont lui-même, en utilisant le coupon ci-dessous.



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

**Nom** :

**Prénom** :

Accepteriez-vous d'être candidat lors de l'élection du tiers sortant 2024 des membres de la SNE ?

Oui

Non

<b>Nom, prénom des autres candidats proposés</b>	<b>Justification (éventuellement)</b>
1.	
2.	
3.	

Adresser le coupon-réponse au Secrétaire de la SNE ([herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr))



## Bulletin d'adhésion à la Société de Neuroendocrinologie

Nom :

Année de naissance :

Prénoms :

Intitulé équipe (épeler entièrement et rajouter éventuellement un acronyme) :

Intitulé structure\* (unité, institut, centre, entreprise, épeler entièrement et rajouter éventuellement acronyme):

Affiliations avec leur numéro\*\* (INSERM, CNRS, Université ville, Museum, Collège, Ecole...):

Adresse professionnelle complète (+tel et email) :

Situation actuelle :

Pour les statutaires :

Chercheur     Enseignant-chercheur     Ingénieur/technicien     Autre

➤ Pour les stagiaires :

Master     Doctorant     Post-doctorant     Autre

Nom et email du chercheur référent dans l'équipe :

Email privé (pour ceux qui souhaiteraient continuer de recevoir des infos de la SNE après leur départ)

Souhaiterait adhérer à la Société de Neuroendocrinologie.

A..... le

Signature de l'adhérent

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

Nom :

Nom :

Prénoms :

Prénoms :

Signature :

Signature :

Le montant de la cotisation annuelle est de 50 euros pour les statutaires chercheurs et de 35 euros pour les étudiants, post-doctorants et ITA. Pour rappel, 66 % de cette somme est déductible de vos impôts.

***Les nouvelles candidatures sont à envoyer avec le chèque correspondant, à la trésorière:***

***Un paiement par virement bancaire ou par bon de commande est possible sur demande à la trésorière,***

Ariane SHARIF

Centre de Recherche Lille Neurosciences & Cognition

INSERM U1172

Université de Lille

1 place de Verdun

59045 Lille Cedex

Tél : 03 20 62 20 65

[ariane.sharif@inserm.fr](mailto:ariane.sharif@inserm.fr)

Merci d'envoyer une copie de votre demande au secrétaire, Hervé TOSTIVINT, [herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr) pour que votre email soit ajouté à la liste de diffusion.



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

5 good reasons to join the French Neuroendocrinology Society



www.societe-neuroendocrinologie.fr

**Un réseau dynamique et interactif de laboratoires de recherche**

*An interactive and dynamic network of research laboratories*

**Une interface entre recherche fondamentale, clinique et agronomique**

*An interface between academic, clinical and agronomic research*

**Des bourses d'échange et de voyage**

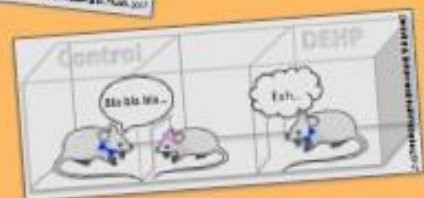
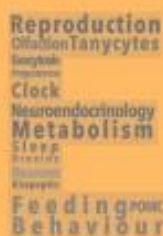
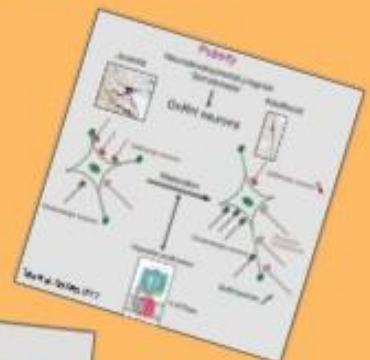
*Scientific exchange and Travel grants*

**Des Prix Jeunes Chercheurs**

*Prizes for Young Investigators*

**Un Colloque annuel et des Journées Thématiques**

*An annual Meeting and Thematic Days*



## Liste des nouveaux membres 2023

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Ville</b>
<b><i>Séniors</i></b>		
Caron	Alexandre	Québec
Douard	Véronique	Jouy-en-Josas
Guillot-Cloarec	Laetitia	Rennes
Leprince	Jérôme	Rouen
<b><i>Juniors</i></b>		
Abgrall	Azénor	Rouen
Benlakehal	Ryma	Lille
Benoit	Simon	Bordeaux
Dadillon	Tristan	Paris-Saclay
Dlimi	Omayma	Rouen
Drissa	Inès	Rouen
Duraisamy	Karthi	Rouen
Essaidi	Omaïma	Béni Mellal, Maroc
Gaetano	Alessandra	Lille
Ginies	Rachel	Bordeaux
Glachet	Chloé	Liège
Godefroy	David	Rouen
Grosjean	Emma	Strasbourg
Jasinski	Claire	Lille
Karmann	Sixtine	Lille
Khlar	Fayrouz	Rouen
Lahaye	Emilie	Rouen
Lee	Ho Yin Thomas	Bordeaux
Leyrolle	Quentin	Bordeaux
Mahiddine	Lina	Paris
Malleret	Cassandra	Rennes
Mallouki	Ben Yamine	Rouen
Pinson	Anneline	Liège
Rodriguez-Cortes	Beatriz	Lille
Sicot	Louise	Strasbourg
Siopi	Eleni	Paris
Spence	Rachel	Lille
Takhlidjt	Saloua	Rouen
Thomas	Benjamin	Rouen
Torres	Thomas	Paris
Vancamp	Pieter	Nantes



## Cellule de communication de la SNE

Afin d'assurer une meilleure visibilité de la SNE sur les réseaux sociaux, une cellule de communication a été mise en place. Elle est constituée des membres suivants (avec le réseau social qu'ils gèrent) :

**Sébastien Bouret** : LinkedIn (société-de-neuroendocrinologie)

**Elodie Desroziers** : X (ex. Twitter) (@sneuroendo)

**Giuseppe Gangarossa** : Bluesky (@sneuroendo.bsky.social)

**Clara Sanchez** : Facebook (societe.de.neuroendocrinologie), Instagram (@sneuroendo)

N'hésitez pas à nous suivre et également à taguer la société de neuroendocrinologie dans vos publications sur les différents réseaux sociaux

Si vous souhaitez communiquer des informations en lien avec la neuroendocrinologie, votre interlocuteur privilégié reste néanmoins le secrétaire de la SNE ([herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr)) qui fera le lien avec la cellule.

## Inventaire des chercheurs en neuroendocrinologie exerçant dans les pays voisins



Sébastien Bouret et Sakina Mhaouty-Kodja ont recensé près de 80 équipes œuvrant dans le champ de la neuroendocrinologie dans les pays limitrophes de la France (Belgique, Suisse, Allemagne, Espagne et Italie) et au Canada (voir liste ci-dessous).

Cette liste, qui n'est évidemment pas exhaustive (et que vous pourrez compléter auprès du secrétaire de la SNE ; [herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr)), devrait permettre de renforcer les liens avec les chercheurs de ces pays qui, à l'exception de la Belgique et de la Suisse, historiquement associées à la SNE, n'ont pas de société propre de neuroendocrinologie.

### **Allemagne**

Sophie Steculorum (métabolisme)  
Rachel Lipert (métabolisme)  
Ulrich Boehm (reproduction)  
Jens Brüning (métabolisme)  
Gabriele Rune (neurostéroïdes)  
Oliver Bosch (neuroendocrinologie du comportement)  
Christian Schaaf (neuroendocrinologie du comportement)  
Ferdinand Althammer (neuroendocrinologie du comportement)  
Cristina García Cáceres (métabolisme)  
Stephan Herzig (métabolisme)  
Paul Pfluger (métabolisme)  
Mathias Tschöp (métabolisme)  
Markus Schwaninger (tanocytes, axe thyroïdien)

### **Belgique**

Charlotte Cornil (reproduction)  
Anne-Simone Parent (reproduction, métabolisme)  
Julie Bakker (reproduction)

## **Canada :**

David Chatenet (ingénierie des peptides et de leurs récepteurs)  
Vance Trudeau (perturbateurs endocriniens, reproduction)  
Denise Belsham (reproduction, métabolisme)  
Liisa Galea (hormones sexuelles, comportement)  
Elizabeth Hampson (hormones sexuelles)  
Alexandre Caron (métabolisme)  
Thierry Alquier (métabolisme)  
Stéphanie Fulton (métabolisme)  
Natalie Michael (métabolisme)  
Andréanne Michaud (métabolisme)  
Alfonso Abizaid (métabolisme, récompense, comportement maternel)  
Melissa Chee (métabolisme)  
Maia Kokoeva (métabolisme)  
Dana Small (métabolisme, neuroimagerie)  
Paul Sabatini (métabolisme)  
Tony Lam (métabolisme)  
Alexandre Fissette (neurométabolisme)  
William Colmers (neurophysiologie, métabolisme)  
Claire-Dominique Walker (développement, stress, comportement maternel)  
Deborah Kurrasch (neuroimmunologie, développement)  
Quentin Pittman (neuroimmunologie, développement)  
Keith Sharkey (neuroimmunologie, métabolisme)

## **Espagne**

Manuel Tena-Sempere (reproduction, métabolisme)  
Marc Claret (métabolisme)  
Roberta Haddad-Tovoli (métabolisme)  
Ruben Nogueiras (métabolisme)  
Julie Chowen (métabolisme)  
Maria Angeles Arevalo (reproduction, neurostéroïdes)  
Miguel Lopez (métabolisme)  
Olga Barca (métabolisme)  
Ismael Gonzalez Garcia (métabolisme)  
Juan Pedro Bolaños Hernández (métabolisme)  
Nuria Casals (métabolisme)  
Raúl M. Luque (métabolisme, cancer)  
Ignacio Torres-Aleman (Actions cérébrales de l'insuline et de l'IGF)  
Mariano Ruiz-Gayo (métabolisme, nutrition)  
Juan Roa (reproduction, métabolisme)  
Juan M. Castellano (reproduction, puberté)  
Luis Varela (métabolisme)

## **Italie**

Silvana Gaetani (stress, métabolisme)  
Ferdinando Nicoletti (stress, comportement)  
Ana Cariboni (reproduction)  
Roberto Melcangi (neurostéroïdes)  
Stefano Gotti (neurostéroïdes)  
Carlo Cifani (métabolisme)  
Maria Beatrice Passani (métabolisme, comportement)

Livio Casarini (métabolisme)  
Manuela Simoni (reproduction)  
Luca Persani (maladies neuroendocriniennes)

**Suisse**

Sophie Croizier (métabolisme)  
Fanny Langlet (métabolisme)  
Nelly Pittelou (reproduction)  
Andrea Messina (reproduction)  
Thomas Lutz (métabolisme)  
Christelle LeFoll (métabolisme)  
Virginie Mansuy-Aubert (métabolisme)  
Yann Ravussin (métabolisme)  
Roberto Coppari (métabolisme)  
Sarah Geller (reproduction, métabolisme)  
Carmen Sandi (stress)  
Sevasti Gaspari (métabolisme)

## Bilan du 45ème Colloque de la SNE



Ce congrès s'est tenu à Rouen du 27 au 29 septembre 2023, organisé par Youssef Anouar et Maïté Montero-Hadjadje. Il a rassemblé 130 participants, dont 122 venaient de France.



Lors de ce colloque ont été proposés une conférence Grand Public, donnée par **William Rostène** sur l'histoire de la découverte de l'insuline, 4 symposia, couvrant plusieurs thèmes de la neuroendocrinologie particulièrement d'actualité (le métabolisme, la fertilité, les rythmes et le microbiote) et un symposium jeunes chercheurs, centré sur la recherche translationnelle.



William Rostène

Au total, le colloque a donné lieu à 26 communications orales et 42 posters.

Deux prix de la meilleure communication orale ont été attribués à **Laurine Decoster** (Lille) et **Chloé Tezenas du Montcel** (Paris) et quatre prix du meilleur poster à Karthi Duraisamy (Rouen), Clara Sanchez (Nice), Marialetizia Rastelli (Lille) et Thomas Ferrand (Rouen). Ces prix étaient financés par les éditions Karger.



Ce colloque a été également l'occasion d'écouter la Lecture Jacques Benoit donnée par **Nicolas De Roux** et de remettre à **Pieter Vancamp** le prix de la SNE et à **Nolwenn Adam** le prix de Thèse de la SNE (voir pages suivantes pour plus de détails).



Photo de gauche : Youssef Anouar, Hervé Tostivint, Pieter Vancamp, Nolwenn Adam et Sébastien Bouret ;  
photo de droite : Nicolas de Roux





## Prix de la SNE 2023

L'attribution du prix de la SNE par le conseil scientifique de la SNE s'est faite, comme lors des éditions précédentes, sur des critères de qualité des travaux et des publications. En 2023, le Prix de la SNE a été attribué à **Pieter Vancamp**.



**Pieter Vancamp** a soutenu sa Thèse en 2018 à l'**Université Catholique de Louvain** (Belgique) sous la direction du **Pr V. Darras**. Il a ensuite enchaîné plusieurs stages post-doctoraux, d'abord au **Muséum National d'Histoire Naturelle** à **Paris** sous la direction du **Pr B. Demeneix** et du **Dr S. Remaud** (2018-2022), puis à l'**Université d'Essen**, sous la direction du **Pr H. Heuer** (2022) et enfin à l'**INRAE de Nantes**, sous la direction des **Dr V. Amarger et P. Parnet** où il se trouve actuellement depuis le mois de mars 2023. Ses travaux ont porté principalement sur le rôle de la signalisation des hormones thyroïdiennes et de la perturbation endocrinienne sur le cerveau adulte et en cours de développement.

Le lauréat a exposé ses travaux le 29 septembre 2023 lors du 45<sup>e</sup> Colloque de la SNE qui s'est tenu à Rouen.

Ce prix était accompagné d'une récompense de 1000 € financée par les éditions **Karger**.





## **Building a brain: The need for thyroid hormone and protein during foetal development**

**Pieter Vancamp, Patricia Parnet, Valérie Amarger**

NU, INRAE, UMR 1280, PhAN, IMAD, 44000 Nantes, France

Thyroid hormone is a multifaceted hormone with a key role in neurodevelopment. The discovery of the thyroid hormone transporter MCT8, whose mutations are linked to a rare psychomotor disability syndrome, raised questions on how its functional absence contributes to the physiopathology in patients. In Leuven, Belgium, we used the chicken embryo to knock down MCT8 and reduce thyroid hormone action in neural stem cells that give rise to specific neuronal populations such as the Purkinje cells and GABAergic cells, and observed cell cycle perturbations, hampered migration and impaired differentiation. Building forth on these data in Germany, we applied proteomics together with conditional knockout mouse models, and identified the striatal enzyme PDE10A as a novel target underlying locomotor problems in patients. At the Natural History Museum in Paris, we showed how perinatal exposure to the endocrine disruptors such as Bisphenol F and pyriproxyfen dysregulated gene expression and neurogliogenesis in the mouse brain, resulting in altered olfactory behaviour. In our current project at the INRAE in Nantes, we found that protein restriction interferes with neurogenesis during foetal development of the rat hypothalamus, the neuroendocrine control centre of metabolism. Single-cell RNA-Seq on cultured cells grown from dissected foetal hypothalami at G15 following protein deficiency will help to identify which cell types are the most vulnerable, and which associated molecular pathways are dysregulated.



## Prix de thèse de la SNE 2023

Ce prix d'une valeur de 500 € est décerné depuis 2020 par le Conseil Scientifique de la SNE pour récompenser le travail exceptionnel réalisé au cours d'une thèse soutenue au cours des 12 derniers mois.

La lauréate de l'édition 2023 de ce prix est **Nolwenn Adam** dont la thèse a été encadrée par le Dr **S. Mhaouty-Kodja** à **Sorbonne Université**. Au cours de sa thèse, Nolwenn s'est intéressée aux effets de l'exposition aux phtalates sur le comportement de reproduction de la souris.



La lauréate, actuellement en stage post-doctoral **au Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA**, a exposé ses travaux le 29 septembre 2023 lors du 45e Colloque de la SNE qui s'est tenu à Rouen.

## **Exposure to environmental plasticizers disturbs reproductive behaviors of female mice and their descendants**

**Nolwenn Adam, Marie-Amélie Lachayze, Linda Brusamonti, Rita Hanine, Caroline Parmentier, Hélène Hardin-Pouzet, Elodie Desroziers, Lydie Naulé, Sakina Mhaouty-Kodja**

Sorbonne Université, CNRS UMR 8246, INSERM U1130, Neuroscience Paris Seine – Institut de Biologie Paris Seine, 75005 Paris, France

The increasing environmental contamination with endocrine disruptors represents a major reproductive health concern. Among these substances, phthalates are pervasive organic pollutants massively used in plastic production. While di-2-ethylexyl phthalate (DEHP) and other phthalates were associated with peripheral reproductive dysfunctions, their impact on reproductive behaviors remained unknown. Yet, sexual and maternal behaviors are crucial for reproductive success and offspring survival. To address this knowledge gap, we exposed adult female mice to environmentally relevant doses of DEHP alone or in a phthalate mixture.

Our results revealed profound disruptions in sexual behavior of phthalate-exposed females, evidenced by altered olfactory preference, reduced ability to attract males, and lower lordosis quotient. These impairments likely arise from reduced number of progesterone receptor-immunoreactive neurons in the sexual behavior neural network. Moreover, our proteomic study of the ventromedial hypothalamus – key region for sexual behavior – revealed perturbations in several processes including neuroplasticity and neuroprotection.

Phthalate-exposed females presented disrupted maternal behavior, including fewer pup-directed behaviors than control females. This was associated with reduced oxytocin-immunoreactive neurons in the paraventricular and anterior commissural nuclei; oxytocin being crucial for maternal care. We also observed reduced number of estrogen receptor  $\alpha$ -immunoreactive neurons and reduced dendritic spine density in the preoptic area, key region for maternal behavior.

Finally, male and female offspring born from phthalate-exposed dams presented delayed pubertal onset and extensive sexual behavior dysfunctions. At the neural level, this was associated with a downregulation of the androgen receptor in males, and the progesterone receptor in females. These effects were observed at adulthood, indicating the long-term effects of the developmental phthalate exposure.

These findings highlight the vulnerability of the neural network underlying reproductive behaviors to phthalate exposure, even at doses equivalent or below the reference doses established by regulatory agencies. This underscores the necessity for re-evaluating these reference doses to better protect human and animal health.



## Lecture Jacques Benoît 2023

**Nicolas de Roux** a présenté cette année la Lecture Jacques Benoit (fondateur de la SNE) le 28 septembre 2023 lors du 45<sup>e</sup> Colloque de la SNE qui s'est tenu à Rouen.



Nicolas de Roux est Médecin-Biologiste, chef du service de Biochimie-Hormonologie à l'hôpital pédiatrique Robert Debré (Paris), professeur de Biochimie-Biologie Moléculaire à l'université Paris Cité et responsable d'une équipe INSERM (PUB-NeD ; Puberty and Neuroendocrine network Development, U1141). Après des études de médecine à Paris, et une spécialisation en biologie médicale, Nicolas de Roux a rejoint en 1991, le laboratoire de Biochimie/Biologie Moléculaire et l'unité INSERM du Professeur Milgrom pour prendre des fonctions hospitalières et faire une thèse d'université sur la génétique moléculaire des maladies de la Thyroïde. A l'issue de cette thèse, Nicolas de Roux a progressivement abordé les maladies de la puberté. L'objectif était déjà double : mieux comprendre la génétique des maladies endocriniennes rares et proposer de nouveaux mécanismes physiopathologiques. Cette approche très innovante lui a permis de montrer le lien entre le système des Kisspeptin et le déficit gonadotrope ce qui a ouvert un nouveau champ d'investigation en physiologie neuroendocrinienne de l'axe gonadotrope, décrire un nouveau syndrome et participer à la description d'autres gènes du déficit gonadotrope. Nicolas de Roux a poursuivi ce projet via une équipe Avenir qui a été transformée en équipe INSERM (U1141). Il a donc rejoint la Neuroendocrinologie via la génétique humaine ce qui lui a permis de confronter les résultats de son équipe aux modèles de physiologie développés chez les rongeurs notamment. Ces interactions avec des équipes de Neurosciences lui ont permis de nourrir sa réflexion et d'orienter ses recherches vers des phénotypes plus neurodéveloppementaux et d'aborder la problématique complexe des mécanismes de la puberté précoce centrale. Les travaux récents de l'équipe de Nicolas de Roux sont orientés sur le lien « Hormones et Neurodéveloppement » du développement in-utero jusqu'à la puberté.

Au-delà de son activité clinique et de recherche, Nicolas de Roux enseigne à la faculté de Médecine Paris Cité et participe à de nombreux enseignements de deuxième et troisième cycle. Il participe également à diverses instances universitaires et hospitalière.



## La génétique des maladies de l'initiation de la puberté : Où nous en sommes en 2024 ?

Nicolas de Roux.

Laboratoire de Biochimie-Hormonologie. INSERM U1141. Hôpital Robert Debré. 75019 Paris. Université Paris-Cité. nicolas.deroux@inserm.fr

### Introduction.

Les maladies de l'initiation de la puberté sont des maladies définies par une absence de puberté associée à un déficit gonadotrope ou une puberté survenant trop tôt suite à la réactivation précoce de l'axe gonadotrope. Le déficit gonadotrope congénital est une maladie rare alors la puberté précoce centrale est considérée comme une pathologie rare lorsqu'elle est familiale ou bien syndromique. De nombreux gènes ont été décrits depuis la description en 1991 des mutations perte de fonction du gène *ANOS1 (KALI)* (1) dans le syndrome de Kallmann qui associe déficit gonadotrope et une anosmie, suivi par les premières mutations du gène du récepteur de la GnRH en 1997 dans une famille avec déficit gonadotrope isolé sans anosmie (2). La classification clinique initiale basée sur la présence d'anosmie a depuis été revue en une classification basée sur l'ensemble des signes associés au déficit gonadotrope ce qui a permis de mieux comprendre les modes de transmission, la variabilité de l'expression phénotypique et de proposer de nouveaux mécanismes physiopathologiques (3). Au-delà de la description de ces mécanismes moléculaires, la génétique moléculaire du déficit gonadotrope a permis des avancées majeures dans la compréhension de la physiologie de l'axe gonadotrope et plus largement du contrôle neuroendocrinien de la reproduction. L'ensemble de ces travaux a montré que le déficit gonadotrope congénital est un défaut de l'activité du réseau de neurones qui contrôle la sécrétion de la GnRH ou son action sur l'hypophyse. Ils ont également démontré que les mécanismes de l'hypogonadisme hypogonadotrope sont globalement différents des mécanismes du retard pubertaire simple.

A l'autre opposé du spectre des maladies de l'initiation de la puberté, la puberté précoce centrale (PPC) est clairement une maladie du timing de l'initiation de la puberté. Contrairement au déficit gonadotrope, il s'agit d'une maladie temporaire définie par une puberté survenant trop tôt, par ailleurs normale dans son déroulement dans la majorité des cas et sans conséquence évidente sur la fonction de reproduction à l'âge adulte, la PPC est alors dite idiopathique (PPCi). La majorité des cas de PPCi sont sporadiques, les formes familiales représentent environ 25% (4). La PPC peut être syndromique ou bien associée à une tumeur ou un hamarhome (5). Contrairement, au déficit gonadotrope congénital, les gènes associés à la PPCi sont pour l'instant limités à 2 gènes majeurs (*MKRN3, DLK1*) (6-8) qui expliquent la majorité des PPC transmises par le père. Le mécanisme actuellement proposé est une levée trop précoce du mécanisme physiologique qui restreint la maturation post-natale du réseau GnRH durant l'enfance. Dix ans après la description des mutations perte de fonction de *MKRN3*, aucun autre gène majeur de la PPCi n'a été décrit notamment dans les formes familiales transmises par la mère. Globalement, il apparaît que la PPCi familiale est une pathologie génétique qui semble plus complexe que le déficit gonadotrope isolée.

Mise à part des situations exceptionnelles, les gènes du déficit gonadotrope ne sont pas ceux de la PPCi. Il s'agit de deux pathologies dont les mécanismes moléculaires sont différents. Au cours de cette présentation, il sera présenté plusieurs exemples qui illustrent l'apport de la génétique dans la compréhension des maladies de l'initiation de la puberté et leur prise en charge.

### **Le récepteur de la GnRHR : un gène candidat logique**

Quelques années après la description des premières mutations du gène *KALI* et la démonstration que le déficit gonadotrope était dû à un défaut de migration des neurones GnRH de la placode olfactive vers l'hypothalamus(1), il était logique de considérer le récepteur de la GnRH comme le gène candidat le plus probable d'autant que le gène codant pour la GnRH avait été exclu. Les premières mutations perte de fonction de ce récepteur ont été décrites dans une famille présentant un déficit gonadotrope partiel (2). Bien qu'il n'y ait aucun doute sur le caractère pathogène des 2 mutations décrites dans cet article initial, il est intéressant de noter qu'elles sont relativement fréquentes dans la population générale. La fréquence de la substitution Gln106Arg est de 0,35% avec des individus homozygotes pour cette substitution dans les bases de données de population générale. Cette fréquence est en partie expliquée par le déficit gonadotrope partiel et parfois réversible que l'on peut observer chez certains patients (3). Cette fréquence relativement élevée pour un variant impliqué dans une pathologie rare et la présence d'homozygotes sont souvent deux critères utilisés pour rejeter l'hypothèse d'un variant candidat dans les analyses d'exome et de génome. Les critères appliqués pour des maladies génétiques avec un phénotype marqué dès l'enfance ne sont pas obligatoirement adaptés pour une pathologie qui peut être méconnue tel qu'un déficit gonadotrope partiel. Les mutations bi-alléliques du *GnRHR* représentent le mécanisme génétique le plus fréquent de déficit gonadotrope isolé sans anosmie notamment dans les familles consanguines. Une mutation hétérozygote du *GnRHR* est fréquemment détectée dans les formes avec transmission oligogénique (9).

### **Le récepteur des kisspeptin et les kisspeptin : la description d'un couple ligand/récepteur qui a permis de mieux comprendre la physiologie de l'axe gonadotrope.**

Le screening du gène *GNRHR* dans le CHH a rapidement démontré qu'il existait au moins un autre gène majeur associé au CHH dans les familles avec possible transmission récessive. L'analyse d'une famille très informative a confirmé cette hypothèse en décrivant la première inactivation du récepteur des Kisspeptin codé par le gène *KISS1R* (*GPR54*) (10). Ce résultat était inattendu puisque les kisspeptin étaient connus pour une possible activité anti-métastatique (11). Rapidement, ce résultat a été confirmé par la description de mutations dans une autre famille aux USA (12) puis par la description d'autres mutations perte de fonction de *KISS1R* (13-15) mais également dans le gène *KISS1* qui code pour les kisspeptin (16). A partir de ces résultats de génétique humaine qui suggéraient un effet majeur de ce couple ligand-récepteur dans la physiologie de l'axe gonadotrope, de nombreuses équipes ont participé à la description de la fonction des kisspeptin dans l'axe gonadotrope.

En résumé, les principaux points sont les suivants :

- Les kisspeptin stimulent la sécrétion de la GnRH par les neurones GnRH via le récepteur *KISS1R*. Il n'existe pas d'argument en faveur d'un autre récepteur.
- Ils sont responsables de la sécrétion pulsatile de la GnRH.
- Ils sont le relais du rétro-contrôle négatif des stéroïdes sexuels mais également positif de l'estradiol sur l'axe gonadotrope.
- Chez les rongeurs, les kisspeptin sont exprimés dans le noyau arqué et dans le noyau antéro-ventro-périvericulaire de l'hypothalamus, deux régions connues pour participer au contrôle de l'axe gonadotrope.
- Chez la souris, ils sont impliqués dans le contrôle du pic ovulatoire de LH via le contrôle du pic de GnRH. Cet effet est moins évident chez la femme (17).
- L'activité du couple Kisspeptin/*KISS1R* augmente au début de la puberté.
- Les kisspeptin ont un effet pharmacologique sur le comportement sexuel (18).
- Les kisspeptin sont également impliquées dans le contrôle du métabolisme énergétique bien que cette fonction soit moins importante que le contrôle de l'axe gonadotrope.

En dehors de cette fonction neuroendocrine, les kisspeptin possèdent également une activité antimétastatique. Il est important de noter que le phénotype de l'inactivation de KISS1R in-vivo aussi bien dans l'espèce humaine que chez la souris est limitée à un déficit gonadotrope. La réexpression de *Kiss1R* dans les neurones GnRH suffit aux souris *Kiss1R*<sup>-/-</sup> pour retrouver une fertilité normale.

Malgré le nombre considérable d'articles publiés depuis 2003 sur les Kisspeptin/KISS1R, il reste des inconnus ou du moins des incertitudes sur la structure et la fonction de ce neuropeptide. Ainsi, la structure peptidique exacte des kisspeptin synthétisés dans l'hypothalamus n'a jamais été décrite. La majorité des travaux de physiologie ont été réalisés par l'administration du peptide de 10 acides aminés qui est le peptide minimum pour stimuler KISS1R alors que le peptide placentaire est composé de 54 acides aminés. La structure d'un peptide peut largement déterminer la spécificité de l'activation des voies de signalisation intracellulaire. Celles-ci ont été peu caractérisées jusqu'à ce jour. Le récepteur peut être désensibilisé à très court terme mais également lors de stimulation chronique. Tous ces points nécessitent des travaux supplémentaires de recherche fondamentale mais également clinique pour apporter des réponses claires qui pourraient aider à mieux comprendre la physiologie du contrôle central de l'axe gonadotrope.

Ces travaux de génétique moléculaire ont également permis de reprendre des travaux anciens sur le contrôle de l'activité de l'axe gonadotrope in-utero dont notamment le dimorphisme sexuel de cette activité qui apparaît à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de développement.

**La neurokinine B : un modulateur du contrôle hypothalamique de l'axe gonadotrope.** De nouveau, l'implication de la neurokinine B et de son récepteur dans le contrôle central de l'axe gonadotrope a été démontrée par une approche de génétique humaine (19). Le lien entre les mutations perte de fonction de ce couple ligand-récepteur est moins évident que pour le couple kisspeptin-KISS1R. Il existe clairement une association entre le CHH et des variants du récepteur TACR3 mais l'expressivité, voir la pénétrance de ces variants n'est pas complète. Le mode de transmission est également mal défini et dépend probablement de chaque variant. Sur le plan de la physiologie, l'administration d'un agoniste du récepteur TACR3 n'a pas un effet majeur sur la concentration plasmatique de la LH et cet effet est variable en fonction des espèces. Chez le rongeur et le mouton, les neurones du noyau arqué dits « Kisspeptines » synthétisent également la neurokinine B ainsi que la dynorphine qui a un effet inhibiteur sur les le réseau GnRH. Ces neurones KNDy pour Kisspeptin, Neurokinin et Dynorphin, participent au contrôle de la sécrétion de la GnRH par un double effet activateur et inhibiteur.

Les variants de TACR3 semblent plus fréquents dans les formes avec transmission oligogénique (3).

Globalement, les mutations de ces trois couples ligand-récepteurs expliquent la majorité des CHH familiaux avec transmission récessive notamment en cas de consanguinité des parents. Le phénotype est similaire bien que la sévérité du déficit gonadotrope soit moins marquée pour les mutations du couple Neurokinine B/TACR3. La prise en charge thérapeutique pourrait dépendre de l'étiologie moléculaire puisque les mutations de *KISS1/KISS1R* et *TAC3/TACR3* justifient plus logiquement d'un traitement par pompe LHRH contrairement aux mutations de *GnRHR*.

**Mutations perte de fonction dans des gènes codants pour des protéines participants à la migration des neurones GnRH.**

Plusieurs gènes sont décrits dans ce groupe. Ces gènes codent majoritairement pour des protéines impliquées dans le développement des bulbes olfactifs. Elles ont donc été principalement décrites chez des patients atteints de syndrome de Kallmann. Le mode de transmission est variable. Récessif lié à l'X pour *ANOS1* (*KALI*), dominant pour le *FGFR1* ou *CHD7*, majoritairement autosomal récessif pour les autres gènes (3). La sévérité du déficit gonadotrope est plus marquée pour les mutations d'*ANOS1* qui ne concernent que les garçons.



Les mutations du *FGFR1* sont hétérozygotes, transmises par le père ou la mère et rarement de-novo. Cette transmission dominante est expliquée par une variabilité importante de la sévérité du déficit gonadotrope qui permet parfois une fertilité subnormale, élément bien-sûr indispensable pour une transmission dominante. Les gènes modificateurs de l'expressivité du phénotype ne sont pas bien connus. Il s'agit parfois de variants rares dans les autres gènes candidat du CHH. Le *FGFR1* participe au développement des neurones du bulbe olfactif via une probable interaction avec l'Anosmine codée par le gène *ANOS1* et les heparan sulfate.

Des mutations sont également décrites dans les gènes *PROK2* et *PROKR2* qui sont indispensables au développement du bulbe olfactif. Le rôle exact de ces protéines n'est pas bien compris. Le mode de transmission peut être récessif ou dominant avec expressivité variable. Globalement, les mutations perte de fonction de *PROKR2* et *PROK2* avec effet majeur sur la structure de la protéine ou sa fonction ne sont pas moins présentes dans la population générale par rapport à ce qui est attendu en fonction du contexte nucléotidique et du statut de méthylation de l'ADN. Cela contraste avec les mutations non-sens ou avec décalage du cadre de lecture du *FGFR1* significativement moins fréquentes dans la population générale que ce qui est attendu. Ces observations indiquent que la perte de fonction de *PROKR2* peut être compensée par d'autres protéines contrairement à la perte de fonction de *FGFR1*.

Les mutations du *CHD7* représentent une particularité. Ce gène est celui du syndrome CHARGE qui comprend notamment une agénésie des bulbes olfactifs et par conséquent un déficit gonadotrope. Dans le syndrome CHARGE, les mutations sont de novo. Elles sont supposées avoir un effet délétère fort sur la fonction de la protéine. Dans le syndrome de Kallmann par mutation de *CHD7*, les variants sont majoritairement transmis par un des 2 parents ce qui indique une fertilité conservée bien qu'altérée. Les autres signes du syndrome CHARGE sont rarement présents chez ces enfants ayant un syndrome de Kallmann par mutation de *CHD7*. Comme *FGFR1*, *CHD7* est peu tolérant aux mutations perte de fonction avec effet fort.

D'autres gènes du CHH codent pour des protéines participant à la migration des neurones GnRH sans être impliqués dans le développement des bulbes olfactifs (3). Ces gènes étaient parfois connus pour leur fonction dans le neurodéveloppement tels que *SEMA3A*, d'autres non tel que *IGSF10* (20). Il apparaît que le nombre de cas pour chaque gène peut-être très limité dans un modèle de transmission monogénique.

### **Le déficit gonadotrope syndromique : un ensemble de gènes codant pour des protéines ayant des fonctions diverses.**

Pendant de nombreuses années, l'attention était centrée sur le déficit gonadotrope isolé associé ou non à une agénésie des bulbes olfactifs. Le déficit gonadotrope combiné à un autre déficit hypophysaire était considéré comme une pathologie du développement de l'hypophyse. Il était connu depuis de nombreuses années que le déficit gonadotrope peut également être associé à des maladies neurodéveloppementales graves. Dans ces formes syndromiques le déficit gonadotrope n'est pas la priorité dans la prise en charge clinique d'où un certain manque d'intérêt. Les gènes de ces syndromes ont progressivement été caractérisés ce qui a donné des résultats inattendus. Ainsi, des mutations perte de fonction du gène *PNPLA6* ont été décrites dans quatre syndromes, le syndrome de Boucher-Neuhäuser, le syndrome de Laurence-Moon, le syndrome Oliver McFarlane et le syndrome de Gordon-Holmes (21). Un déficit gonadotrope est décrit dans tous ces syndromes dont l'hétérogénéité phénotypique n'est pas comprise. Le gène *PNPLA6* code pour une enzyme, la « Patatin-like phospholipase domain-containing protein 6 » ou également connue comme « Neuropathy Target Esterase ». Cet enzyme participe au métabolisme des phospholipides membranaires. Elle est impliquée dans la croissance des neurites durant la différenciation des neurones. Le mécanisme du déficit gonadotrope dans ces syndromes est inconnu.

Le 4H syndrome associe une maladie de la substance blanche (hypomyélination), des agénésie dentaires (hypodontie) et un hypogonadisme hypogonadotrope. Les gènes du 4H-syndrome codent pour des sous-unités de l'ARN polymérase de type 3 (POLR3A, POLR3B) indispensables à la synthèse d'ARN non codants dont les ARN de transfert. Le mécanisme du déficit gonadotrope est inconnu. Exceptionnellement, le déficit gonadotrope est le signe évocateur de la maladie notamment lorsqu'il est associé à une scoliose importante et à une myopie.

Au-delà de ces syndromes bien caractérisées, certains phénotypes qui associent déficit gonadotrope et anomalies du neurodéveloppement ne sont pas typiques et suggèrent que de nouveaux mécanismes devaient être recherchés. Ce fut le cas pour un phénotype très spécifique décrit par les équipes hospitalières et INSERM de l'hôpital Robert Debré à Paris. Le tableau clinique observé dans cette famille associait une hypoglycémie dans les premiers mois de vie, le développement d'une ataxie d'origine cérébelleuse dans l'enfance associée à un retard mental, un diabète sucré puis un déficit gonadotrope révélé par un retard pubertaire. Ce syndrome est maintenant connu sous le nom « Polyendocrine Polyneuropathy Syndrome »(22). Ce phénotype était identique chez 3 frères nés de parents consanguins. L'analyse génétique a montré que les trois frères étaient homozygotes pour une délétion de 15 nucléotides sans décalage du cadre de lecture dans le gène *DMXL2* qui code pour la rabconnectin-3 $\alpha$  (22). Un long travail chez la souris a permis de confirmer que la perte de fonction de *Dmxl2* était bien responsable d'un déficit gonadotrope par un mécanisme d'haploinsuffisance. De plus, il a été montré que le déficit gonadotrope était lié à un défaut de maturation des neurones GnRH tout en sachant que la perte de fonction de *Dmxl2* dans les neurones GnRH ne suffit pas à reproduire le phénotype (23).

Une perte de fonction totale de la protéine codée par *DMXL2* est responsable d'une épilepsie sévère résistante au traitement (Syndrome d'Ohtahara) (24). L'analyse moléculaire dans les fibroblastes de ces patients a montré une altération importante de l'autophagie avec une anomalie de la structure des autolysosomes ce qui pourrait être expliquée par une anomalie du contrôle du pH intralysosomal. En effet, rabconnectin-3 $\alpha$  interagit avec des sous-unités de la V-ATPase qui contrôle l'entrée des protons dans les organelles intra-cellulaires et par conséquent le pH intravésiculaire.

Le PNPS est très similaire au syndrome micro de Warburg, il diffère principalement par la présence d'une cataracte congénitale chez les enfants ayant un syndrome micro de Warburg qui par ailleurs ne développent pas de diabète insulino-dépendant. Le syndrome de Warburg est dû à une perte de fonction totale des protéines RAB3GAP1 ou RAB3GAP2 qui sont des partenaires de rabconnectin-3 $\alpha$ . Il est donc probable que le syndrome micro de Warburg soit également dû à une altération de l'autophagie.

### **La puberté précoce centrale : une maladie génétique plus complexe que prévu.**

Le caractère familial de la puberté précoce centrale est bien établi. Environ, 25% des enfants ayant une PPC rapportent un apparenté au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>ème</sup> degré avec une PPC ou un début précoce de la puberté (4). L'analyse des arbres généalogiques de forme familiale de PPC indique des modes de transmission variables, majoritairement dominant mère-filles, parfois récessif ou bien suggérant un gène soumis à empreinte. En 2013, le groupe d'Anna Claudia Latronico a rapporté les premières mutations du gène *MKRN3* chez plusieurs enfants PPC non apparentés (6). Ces mutations sont supposées perte de fonction. Nous avons caractérisé de nombreuses mutations de *MKRN3* chez environ 20% des formes familiales de PPC (8). La fréquence des mutations de *MKRN3* est par contre très faible dans les formes sporadiques. Le phénotype pubertaire des enfants mutés *MKRN3* ne diffère pas du phénotype observé chez les enfants non mutés (8). L'âge de l'initiation puberté est très homogène chez les enfants *MKRN3* mutés, autour de 6 ans chez les filles. Il est intéressant de noter que la puberté est plus précoce chez les filles *MKRN3* mutées comparées aux garçons mutés ce qui indique que la perte de fonction de *MKRN3* respecte le dimorphisme sexuel de l'âge de l'initiation de la puberté.

La PPC par perte de fonction de *MKRN3* est donc une accélération de la maturation post-natale du réseau GnRH sans conséquence connue sur la fonction de reproduction à l'âge adulte. Plusieurs hypothèses sont actuellement proposées pour expliquer cette accélération.

Des mutations perte de fonction de *DLK1* ont été caractérisées dans un petit nombre de cas familiaux de PPC (7). Le phénotype comprend également un surpoids ou une obésité. Le mécanisme de cette PPC est inconnu. Il est certain que ce gène est un candidat intéressant (25) car il est localisé dans le locus du syndrome de Temple qui est dû à une unidisomie maternelle du chromosome 14.

La recherche de nouveaux gènes associés à la PPC a été poursuivie par plusieurs équipes dont notre équipe. La stratégie suivie par plusieurs équipes consiste à analyser l'exome voir le génome selon un modèle monogénique.

### Conclusion

La génétique des maladies de l'initiation de la puberté a fait des progrès considérables en 25 ans. De nombreux gènes ont été caractérisés ce qui permis une meilleure prise en charge des patients. Le conseil génétique a été amélioré notamment en cas de transmission dominante. Au-delà de la prise en charge clinique, ces travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies. Une nouvelle classification peut être proposée en fonction du mécanisme moléculaire et cellulaire. Les travaux sur les formes syndromiques de retard pubertaire ont confirmé le lien étroit entre puberté et neurodéveloppement. Des avancées majeures dans la compréhension de la physiologie de l'initiation de la puberté ainsi que du contrôle hypothalamo-hypophysaire de la reproduction ont été découlées de ces travaux. La PPC est une accélération d'un processus neurodéveloppemental normal ce qui représente un mécanisme inédit en pathologie neurodéveloppementale. La description des mutations de *MKRN3* a été une avancée majeure pour comprendre la génétique de la PPC. Les travaux récents de notre équipe montrent que la PPC est une maladie génétique complexe ce qui nécessite probablement de revoir la stratégie de l'étude du déterminisme génétique de la PPC.

Il apparait clairement que les cas sporadiques de déficit gonadotrope congénital ou de puberté précoce centrale reste largement inconnu et qu'on peut légitimement poser la question du modèle génétique voir s'il s'agit réellement d'une maladie génétique. Ces questions nécessitent de renforcer les interactions entre la recherche clinique et fondamentale en Neuroendocrinologie.

### Références

1. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, Carrozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon-Miller P, Brown CJ, Willard HF, Lawrence C, Graziella Persico M, Camerino G, Ballabio A A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature*. 1991;**353**(6344):529-536
2. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, Milgrom E A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med*. 1997;**337**(22):1597-1602
3. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dode C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;**11**(9):547-564
4. Harbulot C, Lessim S, Simon D, Martinerie L, Storey C, Ecosse E, De Roux N, Carel JC, Leger J Prevalence and clinical characteristics of isolated forms of central precocious puberty: a cohort study at a single academic center. *Eur J Endocrinol*. 2021;**184**(2):243-251
5. Wannes S, Elmaleh-Berges M, Simon D, Zenaty D, Martinerie L, Storey C, Gelwane G, Paulsen A, Ecosse E, De Roux N, Carel JC, Leger J High prevalence of syndromic disorders in patients with non-isolated central precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2018;**179**(6):373-380
6. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, Cukier P, Thompson IR, Navarro VM, Gagliardi PC, Rodrigues T, Kochi C, Longui CA, Beckers D, de Zegher F, Montenegro LR, Mendonca BB, Carroll RS, Hirschhorn JN, Latronico AC, Kaiser UB Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *N Engl J Med*. 2013;**368**(26):2467-2475
7. Dauber A, Cunha-Silva M, Macedo DB, Brito VN, Abreu AP, Roberts SA, Montenegro LR, Andrew M, Kirby A, Weirauch MT, Labilloy G, Bessa DS, Carroll RS, Jacobs DC, Chappell PE, Mendonca BB, Haig D, Kaiser UB, Latronico AC Paternally Inherited *DLK1* Deletion Associated With Familial Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;**102**(5):1557-1567

8. Simon D, Ba I, Mekhail N, Ecosse E, Paulsen A, Zenaty D, Houang M, Jesuran Perelroizen M, de Filippo GP, Salerno M, Simonin G, Reynaud R, Carel JC, Leger J, de Roux N Mutations in the maternally imprinted gene MKRN3 are common in familial central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016;**174**(1):1-8
9. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, Plummer L, Hughes V, Seminara S, Cheng YZ, Li WP, Maccoll G, Eliseenkova AV, Olsen SK, Ibrahim OA, Hayes FJ, Boepple P, Hall JE, Bouloux P, Mohammadi M, Crowley W Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest.* 2007;**117**(2):457-463
10. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;**100**(19):10972-10976
11. Kotani M, Dethoux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brezillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem.* 2001;**276**(37):34631-34636
12. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwino KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF, Jr., Aparicio SA, Colledge WH The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med.* 2003;**349**(17):1614-1627
13. Tenenbaum-Rakover Y, Commenges-Ducos M, Iovane A, Aumas C, Admoni O, de Roux N Neuroendocrine phenotype analysis in five patients with isolated hypogonadotropic hypogonadism due to a L102P inactivating mutation of GPR54. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;**92**(3):1137-1144
14. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L, Chevrier L, Phillip M, Bar M, Hernandez-Mora E, de Roux N, Gat-Yablonski G A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;**96**(3):E536-545
15. Francou B, Paul C, Amazit L, Cartes A, Bouvattier C, Albarel F, Maiter D, Chanson P, Trabado S, Brailly-Tabard S, Brue T, Guiochon-Mantel A, Young J, Bouligand J Prevalence of KISS1 Receptor mutations in a series of 603 patients with normosmic congenital hypogonadotropic hypogonadism and characterization of novel mutations: a single-centre study. *Hum Reprod.* 2016;**31**(6):1363-1374
16. Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, Ozbek MN, Yilmaz MB, Erdogan S, Gurbuz F, Temiz F, Millar RP, Yuksel B Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med.* 2012;**366**(7):629-635
17. Hugon-Rodin J, Yoshii K, Lahlou N, Flandrin J, Gompel A, de Roux N Complete Kisspeptin Receptor Inactivation Does Not Impede Exogenous GnRH-Induced LH Surge in Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;**103**(12):4482-4490
18. Comninos AN, Demetriou L, Wall MB, Shah AJ, Clarke SA, Narayanaswamy S, Nesbitt A, Izzi-Engbeaya C, Prague JK, Abbara A, Ratnasabapathy R, Yang L, Salem V, Nijher GM, Jayasena CN, Tanner M, Bassett P, Mehta A, McGonigle J, Rabiner EA, Bloom SR, Dhillon WS Modulations of human resting brain connectivity by kisspeptin enhance sexual and emotional functions. *JCI Insight.* 2018;**3**(20):
19. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, Serin A, Mungan NO, Cook JR, Imamoglu S, Akalin NS, Yuksel B, O'Rahilly S, Semple RK TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet.* 2009;**41**(3):354-358
20. Howard SR, Guasti L, Ruiz-Babot G, Mancini A, David A, Storr HL, Metherell LA, Sternberg MJ, Cabrera CP, Warren HR, Barnes MR, Quinton R, de Roux N, Young J, Guiochon-Mantel A, Wehkalampi K, Andre V, Gothif Y, Cariboni A, Dunkel L IGSF10 mutations dysregulate gonadotropin-releasing hormone neuronal migration resulting in delayed puberty. *EMBO Mol Med.* 2016;**8**(6):626-642
21. Kretzschmar D PNPLA6/NTE, an Evolutionary Conserved Phospholipase Linked to a Group of Complex Human Diseases. *Metabolites.* 2022;**12**(4):
22. Tata B, Huijbregts L, Jacquier S, Csaba Z, Genin E, Meyer V, Leka S, Dupont J, Charles P, Chevenne D, Carel JC, Leger J, de Roux N Haploinsufficiency of dmxl2, encoding a synaptic protein, causes infertility associated with a loss of GnRH neurons in mouse. *PLoS Biol.* 2014;**12**(9):e1001952
23. Tata BK, Harbulot C, Csaba Z, Peineau S, Jacquier S, de Roux N Rabconnectin-3alpha is required for the morphological maturation of GnRH neurons and kisspeptin responsiveness. *Sci Rep.* 2017;**7**:42463
24. Esposito A, Falace A, Wagner M, Gal M, Mei D, Conti V, Pisano T, Aprile D, Cerullo MS, De Fusco A, Giovedi S, Seibt A, Magen D, Polster T, Eran A, Stenton SL, Fiorillo C, Ravid S, Mayatepek E, Hafner H, Wortmann S, Levanon EY, Marini C, Mandel H, Benfenati F, Distelmaier F, Fassio A, Guerrini R Biallelic DMXL2 mutations impair autophagy and cause Ohtahara syndrome with progressive course. *Brain.* 2019;**142**(12):3876-3891
25. Villanueva C, Jacquier S, de Roux N DLK1 is a somato-dendritic protein expressed in hypothalamic arginine-vasopressin and oxytocin neurons. *PLoS One.* 2012;**7**(4):e36134



## **Bourses d'échanges entre laboratoires 2023** *avec le soutien de la Fondation Obélisque*

Pour l'année 2023, le Conseil Scientifique de la SNE a reçu une seule demande de bourse d'échanges inter-laboratoires.

Cette demande émanait de **Juliette Salvi**, doctorante au sein du Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation de Dijon sous la direction du Dr A. **Benani**, pour un séjour au sein de l'Institut de Génétique Fonctionnelle de Montpellier du 5 au 9 juin 2023.

Les expériences réalisées par Juliette sous la supervision de Vincent Compan, François Rassendren, Hélène Hirbec et Valentin Garcia avaient pour objectif de caractériser le phénotype inflammatoire de la microglie à l'échelle postprandiale chez la souris

## Webinaires Jeunes Chercheurs

A l'initiative des représentants de ses jeunes chercheurs, la SNE organise depuis 2022 des **Webinaires Jeunes Chercheurs**.

L'objectif de ces webinaires est de donner aux jeunes chercheurs évoluant dans le champ de la neuroendocrinologie l'opportunité de présenter leurs résultats, de favoriser leurs interactions et de motiver leur adhésion à la SNE.

Au cours de l'année 2023, trois webinaires ont été organisés :

- Le 6 février :



**Oriane Onimus, PhD student**  
*The gut-brain vagal axis as a regulator of the dopamine system: when interoception scales natural and recreational rewards.*

PI: Giuseppe Gangarossa  
Equipe 5 Unité BFA, Université Paris Cité, CNRS UMR8251



**Simon J. Guillot, PhD student**  
*Orexin-dependent impairment in amyotrophic lateral sclerosis.*

PI: Luc Dupuis & Matei Bolborea  
INSERM UMR-S 1118

- Le 5 juin :



**Maya Faour, PhD student**  
*Role of the hypothalamus in odor processing.*

PI: Claire Martin  
Equipe 5 Unité BFA, Université Paris Cité, CNRS UMR8251



**Amine Belfoul, PhD student**  
*Perinatal exposure to artificial sweeteners and microbiota-host derived metabolite.*

PI: Sebastien G. Bouret  
Lille Neuroscience & Cognition, Inserm UMR-S1172

et le 20 novembre :



**Oumaima Essaidi, PhD student**  
*Sex-dependent effect of prenatal restraint stress on behavior in adolescence stage.*

PI: CHIGR Fatiha  
Biological engineering laboratory, Sultan Moulay Slimane University, Beni Mellal, Morocco



**Prabahan Chakraborty, Post-doc**  
*Fear, aggression and autism: exploring septal somatostatin neurons in a mouse model of Prader-Willi syndrome.*

PI: Freddy Jeanneteau  
Institut de Genomique Fonctionnelle, Inserm, CNRS, University of Montpellier, France

Ces Webinaires se poursuivront à la même fréquence de trois par an en 2024.

Le premier webinaire de cette année 2024 a eu lieu le **12 février 2024** à 14h.

Un appel à candidatures est lancé par mail quelques semaines avant la date prévue pour chaque webinaire par les deux représentantes des jeunes chercheurs au Conseil Scientifique, Cristina Miralpeix et Clara Sanchez.

Pour que le succès de ces webinaires perdure, **l'implication des encadrants** auprès de leurs jeunes chercheurs est impératif.



## Tables rondes Jeunes Chercheurs

A l'initiative des représentants de ses jeunes chercheurs, la SNE a également décidé en 2022 de mettre en place des **tables rondes** impliquant des professionnels d'horizons divers mais toujours en lien avec la Biologie afin de faire connaître aux jeunes chercheurs de la SNE leurs parcours et de partager leurs expériences.

La deuxième de ces tables rondes a eu lieu le 13 avril 2023.



### Deuxième table ronde SNE

13 avril 2023 à 14h en ligne

**Savez-vous quoi faire après votre doctorat ?**

L'université face à l'industrie



**Agnès Nadjar**  
Professeure à  
l'Université de Bordeaux



**Claire Regard**  
Scientifique senior  
chez Nestlé



**Juliane Calvez**  
Chargé de recherche  
INRAE à Paris

Cette table ronde n'a malheureusement réuni qu'un très petit nombre de participants. Il a été décidé en conséquence de ne pas reconduire l'expérience.





## Atelier Technique

Le Conseil Scientifique de la SNE a décidé de mettre en place des Ateliers Techniques à raison d'un atelier par an organisé en visioconférence.

La première édition de ces Ateliers, organisée par Céline Cansell et Patricia Parnet a été consacrée aux **techniques de transparisation**. Elle s'est tenue le **13 mars 2023 de 9h à 12h**. Elle a rencontré un grand succès puisqu'elle a réuni une centaine de participants.

Les intervenants étaient les suivants :

**David Godefroy** (Université de Rouen, INSERM U1239, Lab. NorDic)  
"Transparisation" d'échantillon pour une imagerie tridimensionnelle

**Fédéric Brau** (CNRS, IPMC, Valbonne)  
Modalités d'imagerie et prototype pour la macroscopie

**Gaëtan Ternier** (INSERM, LIINCoG, Lille)  
Applications de la transparisation dans le domaine de la neuroendocrinologie

**Nicolas Renier** (INSERM, ICM, Paris)  
Stratégies d'analyses d'image appliquées au cerveau de la souris

L'atelier prévu pour 2024 portera sur la **Transcriptomique spatiale**. Des détails sur son déroulement seront communiqués dès que possible.



**Bourses de voyage 2023 pour  
le 45<sup>ème</sup> Colloque de la SNE de Rouen  
avec le soutien de la Fondation Obélisque**

La SNE a accordé 21 bourses de voyage à des étudiants en thèse ou post-docs âgés de moins de 35 ans, membres de la SNE, pour leur permettre de participer au 45<sup>ème</sup> colloque de la SNE qui s'est déroulé à Rouen. Ces bourses **d'une valeur unitaire de 300€** ont été rendues possibles grâce au soutien que la **Fondation Obélisque France** apporte à la SNE.

Les bénéficiaires de ces bourses étaient :

Prénom	Nom	Ville
Nolwenn	Adam	Paris
Rafik	Dali	Lausanne
Thomas	Torres	Paris
Laurine	Decoster	Lille
Rachel	Ginieis	Bordeaux
Juliette	Salvi	Dijon
Gaëtan	Ternier	Lille
Charlotte	Jacquinet	Liège
Louise	Sicot	Strasbourg
Mélanie	Chester	Paris
Chloé	Glachet	Liège
Ryma	Benlakehal	Lille
Claire	Jasinski	Lille
Emma	Grosjean	Strasbourg
Clara	Sanchez	Nice
Marie-Anne	Le Sollic	Nice
Clémentine	Pajot	Lausanne
Marialetizia	Rastelli	Lille
Ludovica	Cotellessa	Lille
Tristan	Dadillon	Partis Saclay
Jasmine	Videlo	Lyon

A noter que 9 de ces bourses ont été également partiellement financées par la *Mediterranean Neurosciences Society* (surlignés en bleu dans le tableau ci-dessus).

## Prochain Colloque de la SNE

Nice 16-19 septembre 2024



Le 46<sup>ème</sup> Colloque de la SNE, Franco-Canadien, se tiendra à Nice du 16 au 19 septembre 2024.

Les Symposia qui ont été sélectionnés pour ce colloque sont les suivants :

- **Neuromodulator systems regulating metabolism** (A. Caron)
- **New insights in the central action of thyroid hormones** (M.P. Moisan et X. Bonnefont)
- **Therapeutic neuroendocrine strategies in Alzheimer's disease** (L. Givalois et E. Planel)
- **Sexual dimorphism in neuroendocrinology** (C. Quarta et A. Nadjar)

A cette occasion seront données deux Lectures :

- La Lecture Jacques Benoit, par **Denise Belsham** (Toronto, Canada)
- La Lecture Claude Fortier, par **Serge Luquet** (Paris)

Toutes les informations disponibles sur ce colloque, pour lequel les inscriptions sont d'ores-et-déjà ouvertes, sont accessibles à l'adresse suivante : <https://www.sne2024nice.com/>

Un appel à candidatures pour des bourses de voyage est disponible (voir p 39)



## Appel à candidature pour le Prix de la SNE 2024

Le Conseil Scientifique de la SNE décerne chaque année un prix (d'une valeur de **1000€**) à un jeune chercheur non statutaire en neuroendocrinologie.

### Conditions de candidature :

- ◆ Avoir soutenu sa thèse au cours des 6 dernières années (pas avant le 30 mai 2018)
- ◆ Être membre de la SNE ou faire acte de candidature à la date de dépôt du dossier
- ◆ Préparer un résumé et accepter de présenter une communication orale (en présentiel ou visioconférence) lors du prochain Colloque de la SNE qui se tiendra du **16 au 19 septembre à Nice** si votre candidature est retenue
- ◆ Envoyer par courrier électronique au Secrétaire un document **PDF unique** contenant :
  - le formulaire de candidature, signé par le candidat
  - le CV du candidat
  - une lettre de motivation justifiant la candidature (**intérêt du sujet, originalité, innovation, projet professionnel, etc...**)
  - une lettre de recommandation d'un membre de la SNE, si possible différent du directeur de laboratoire actuel
  - une liste de publications
  - la copie du résumé soumis pour le colloque.

**Les dossiers de candidature sont à adresser au plus tard le 30 mai 2024 au secrétariat de la SNE à [herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr) sous la forme d'un fichier PDF unique.**

**La candidature retenue sera annoncée fin juin/début juillet 2024.**



## Appel à candidatures pour le Prix de thèse SNE 2024

Le Conseil Scientifique de la SNE décerne chaque année un prix (d'une valeur de 500€) à un jeune docteur ayant soutenu sa thèse en neuroendocrinologie dans les 12 derniers mois.

### Conditions de candidature :

- ◆ Avoir soutenu sa thèse au cours des 12 derniers mois (pas avant le 30 mai 2023)
- ◆ Être membre de la SNE ou faire acte de candidature à la date de dépôt du dossier
- ◆ Préparer un résumé et accepter de présenter une communication orale (en présentiel ou visioconférence) lors du prochain Colloque de la SNE qui se tiendra du **16 au 19 septembre à Nice** si votre candidature est retenue
- ◆ Envoyer par courrier électronique au Secrétaire un document **PDF unique** contenant :
  - le formulaire de candidature, signé par le candidat et le Directeur de thèse, ou le Directeur du laboratoire si le docteur est en post-doctorat
  - le CV du candidat
  - une lettre de motivation justifiant la candidature (**intérêt du sujet, originalité, innovation, projet professionnel, etc...**)
  - une liste de publications
  - la copie du résumé soumis.

**Les dossiers de candidature sont à adresser au plus tard le 30 mai 2024 au secrétariat de la SNE à [herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr) sous la forme d'un fichier PDF unique.**

**La candidature retenue sera annoncée fin juin/début juillet 2024.**



## **Appel à candidatures pour bourses d'échanges entre laboratoires 2024**

Le conseil scientifique lance un appel d'offre en 2024 pour promouvoir les séjours de doctorants, post-doctorants ou personnels techniques de la SNE au sein d'autres laboratoires (laboratoires associés ou non à la SNE en France et en Europe). Ces séjours pourront avoir comme finalité :

L'apprentissage d'une nouvelle technique, la complétion d'un projet de recherche ou le développement d'une nouvelle collaboration.

Le montant accordé, d'un **maximum de 1000€**, sera remboursé sur présentation des frais de séjour (transport, logement...).

Le responsable du candidat doit être à jour de ses cotisations depuis au moins deux ans et le candidat doit être membre de la SNE.

Le candidat s'engage à faire un compte-rendu une fois le projet fini (1 page max).

Le dossier devra comporter :

- Un CV
- Une lettre de motivation justifiant la fonction du candidat pendant son séjour
- Une lettre de soutien du chef d'équipe
- L'accord du laboratoire d'accueil
- Un budget prévisionnel des frais de séjour

Les projets devront être réalisés au plus tard **le 10 décembre 2024**.

**Pour plus de flexibilité, les dossiers peuvent être envoyés tout au long de l'année 2024 au secrétaire de la SNE à [herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr) sous la forme d'un fichier PDF unique.**

La décision concernant le financement de la bourse sera annoncée au cours des deux semaines qui suivent le dépôt du dossier.



## **Appel à candidatures pour des Bourses de voyage pour le prochain Colloque de la SNE (Nice 2024)**

La SNE proposera des bourses de voyage à des étudiants en thèse ou post-docs âgés de moins de 35 ans, membres de la SNE, pour leur permettre de participer au prochain Colloque de la SNE qui se tiendra du 16 au 19 septembre à Nice. Le financement de ces bourses sera assuré grâce au soutien financier que la **Fondation Obélisque** France apporte à la SNE. Les bourses seront accordées après sélection par les membres du Conseil Scientifique de la SNE.

Les candidatures sont à adresser au plus tard **le 30 mai 2024** au secrétariat de la SNE ([herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr)) sous la forme d'un fichier PDF unique de 3 pages maximum.

Les candidatures comprendront :

- un curriculum vitae
- une attestation du chef de laboratoire certifiant le statut du candidat et son autorisation à participer au congrès
- un engagement à présenter une communication (orale ou affichée, donner le titre provisoire ou définitif)
- une inscription à la SNE si cela n'est pas déjà fait.

Les candidatures retenues seront annoncées après la réunion du Conseil Scientifique qui se tiendra en juin 2024. Par ailleurs, le référent encadrant le/la candidat(e) devra être à jour de sa cotisation annuelle à la SNE.



## **Appel à candidatures pour des Bourses de voyage en vue de participer à des congrès nationaux et internationaux**

A partir de cette année, le Conseil Scientifique de la SNE a décidé de proposer des bourses de voyage à des étudiants en thèse ou post-docs membres de la SNE pour leur permettre de participer à des congrès nationaux ou internationaux en lien avec la Neuroendocrinologie, autres que le colloque annuel de la SNE pour lequel un appel à candidatures spécifique est déjà proposé (voir p 39).

Le financement de ces bourses sera assuré grâce au soutien financier que la Fondation Obélisque France apporte à la SNE. Les bourses seront accordées après sélection par les membres du Conseil Scientifique de la SNE.

L'aide apportée pourra atteindre un maximum de 250 € pour les congrès nationaux et 500 € pour les congrès internationaux. En échange, les bénéficiaires de la bourse s'engageront à ce que le logo de la SNE figure sur leur support de communication (poster, communication orale, etc).

Les candidatures comprendront :

- un curriculum vitae du candidat
- une attestation du chef de laboratoire certifiant le statut du candidat et son autorisation à participer au congrès
- un engagement à présenter une communication (orale ou affichée, donner le titre provisoire ou définitif)
- Le programme scientifique du congrès
- L'adhésion à la SNE si cela n'est pas déjà fait.

Les candidatures sont à adresser au secrétariat de la SNE, ([herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr)) sous la forme d'un fichier PDF unique de 3 pages maximum.

Le Conseil Scientifique de la SNE organisera **deux sessions de sélection par an**. La première au mois de juin et la seconde au mois de décembre

Pour cette année, la date limite de dépôt des candidatures est fixée **au 30 mai 2024 pour la première session, et au 10 décembre 2024 pour la seconde.**



## **Appel à candidature pour des Bourses de voyage en vue d'une présentation à un concours de recrutement ou un entretien d'embauche**

A partir de cette année, le Conseil Scientifique de la SNE a décidé de proposer 2 à 3 bourses de voyage à des chercheurs membres de la SNE en postdoc à l'étranger pour les aider à financer une participation à un concours de recrutement (en France) ou un entretien d'embauche, en vue de rejoindre une équipe ou un laboratoire académique dont le responsable est membre de la SNE.

Le financement de ces bourses sera assuré grâce au soutien financier que la Fondation Obélisque France apporte à la SNE. Les bourses seront accordées après sélection par les membres du Conseil Scientifique de la SNE.

L'aide apportée ne pourra excéder le montant de 500 €. Elle sera versée a posteriori sur justificatif des frais occasionnés par le déplacement.

Les candidatures comprendront :

- un curriculum vitae du candidat
- une lettre de motivation du candidat précisant les objectifs de son déplacement
- une lettre de soutien du responsable du laboratoire d'accueil
- un justificatif de convocation à un entretien ou un concours
- l'adhésion à la SNE si cela n'est pas déjà fait.

Les candidatures sont à adresser au secrétariat de la SNE, ([herve.tostivint@mnhn.fr](mailto:herve.tostivint@mnhn.fr)) sous la forme d'un fichier PDF unique de 3 pages maximum.

Le Conseil Scientifique de la SNE organisera **trois sessions de sélection par an**. La première au mois de mars, la deuxième au mois de juin-juillet et la troisième au mois de décembre  
Pour cette année, la date limite de dépôt des candidatures est fixée **au 29 février 2024** pour la première session, **au 30 mai 2024** pour la deuxième et **au 10 décembre 2024** pour la troisième.

***Un membre de la SNE à l'honneur :  
Vincent Prévot***



**Vincent Prévot** est directeur de recherche à l'Inserm, responsable de l'équipe « **Développement et Plasticité du Cerveau Neuroendocrine** » au **Centre de Recherche Lille Neurosciences & Cognition** (Inserm – Université de Lille – CHRU Lille).

Il est actuellement président de ***l'International Neuroendocrine Federation*** depuis 2020 et a présidé notre Société de 2013 à 2015.

Ces derniers mois, plusieurs récompenses prestigieuses lui ont été décernées, soulignant une nouvelle fois le caractère exceptionnel des recherches menées dans son équipe.

- ***Edwin B. Astwood Award 2024*** de l'***Endocrine Society***
- Grand Prix 2023 de la **Fondation pour la Recherche Médicale**
- Grand Prix 2023 de la **Fondation NRJ** de l'**Institut de France**
- Lecture **Alfred Fessard 2023** de la **Société des Neurosciences**



Vincent Prévot recevant le Grand Prix 2023 de la Fondation NRJ de l'Institut de France des mains du Pr Yves Agid, membre de l'Académie des Sciences



***Hommage à Roger Guillemin***  
*à l'occasion de son centième anniversaire*

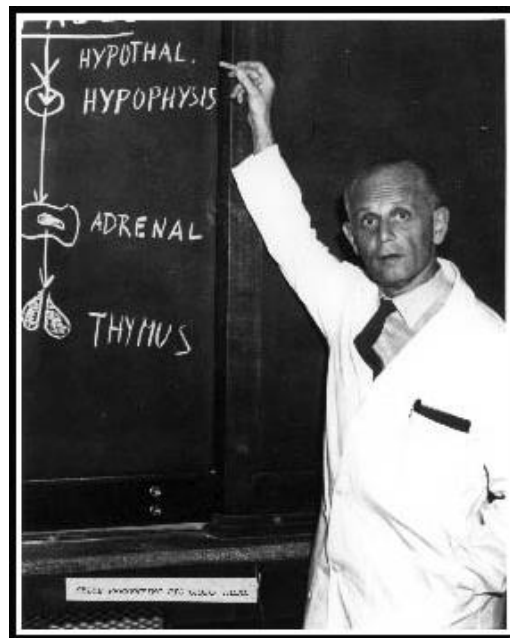
par Hubert Vaudry, Université de Rouen

Le plus célèbre des neuroendocrinologues, Roger Guillemin, qui est né à Dijon le 11 janvier 1924, coule aujourd'hui des jours paisibles dans sa retraite en Californie.

Après des études classiques au lycée Carnot, où il apprend notamment l'Allemand, le Latin et le Grec, il entreprend en 1942 des études de médecine à l'Université de Bourgogne. Réquisitionné en 1943 au titre du Travail Obligatoire, il entre avec quelques-uns de ses camarades dans la clandestinité et se cache dans la forêt jurassienne. A la libération, il reprend ses études de médecine et obtient son diplôme en 1949 à la Faculté de Médecine de Lyon. Il exerce quelque temps comme médecin de campagne dans le village de Saint-Seine l'Abbaye. Il gardera de cette expérience professionnelle de très beaux souvenirs humains, et il aime à rappeler que, près de 30 ans plus tard, quand lui sera décerné le Prix Nobel, trois de ses anciennes patientes lui adresseront des messages de félicitation très touchants.

**De la Côte-d'Or à la Belle Province**

Toutefois, le médecin généraliste perçoit rapidement les limites de sa pratique. «A l'époque, se souvient-il, je ne disposais que de trois types de prescriptions, parmi lesquelles l'aspirine ». Par la lecture des magazines spécialisés, il avait pris connaissance des travaux de Hans Selye, à Montréal, sur le « Syndrome Général d'Adaptation » que l'on désigne aujourd'hui couramment par la réaction endocrinienne de l'organisme au stress. Aussi, quand il apprend que le professeur canadien vient donner une série de conférences à l'Hôpital de la Pitié, il décide d'aller l'écouter.



**Hans Selye expose sa théorie de la réponse de l'organisme au stress**

Heureusement, Hans Selye présente ses conférences en Français car Roger Guillemin n'avait jamais appris l'Anglais. A la fin de la troisième conférence, il s'est présenté à Selye et lui a demandé s'il accepterait de l'accueillir dans son laboratoire pendant un an pour préparer son doctorat en médecine. Après un entretien de deux heures dans le bureau de Robert Courrier, Selye lui donne son accord et, trois mois plus tard, Guillemin quitte sa Bourgogne natale et s'envole pour Montréal. Dans le laboratoire de Selye, il préparera d'abord une thèse d'exercice, puis enchaînera un PhD de Physiologie, spécialité Endocrinologie Expérimentale, qu'il obtiendra en 1953.

Dans l'Institut de Médecine Expérimentale et Chirurgie qu'il dirigeait, Hans Selye avait instauré un cycle de conférences, The Claude Bernard Lectures, où étaient invités des chercheurs de renommée internationale. C'est de cette manière que Roger Guillemin rencontra Geoffrey Harris qui est considéré à juste titre comme le véritable fondateur de la neuroendocrinologie. Par diverses approches de stimulations électriques, de ligatures ou sections de la tige pituitaire et de transplantation de l'hypophyse, Harris avait réussi à démontrer le rôle clé du système porte dans les relations entre l'hypothalamus et l'adénohypophyse. Les travaux de Harris permettaient donc de comprendre comment les "premiers médiateurs" (selon la terminologie de Selye), qui seront par la suite désignés "releasing factors", parvenaient jusqu'aux cellules hypophysaires. Pour Roger Guillemin, l'objectif devenait parfaitement clair: il fallait identifier chimiquement ces facteurs hypothalamiques qui gouvernent le fonctionnement de l'anté-hypophyse, à commencer par celui qui obsédait Hans Selye, le médiateur nerveux contrôlant l'axe hypophyso-surrénalien.

Dans l'équipe de Selye, Guillemin fit également la connaissance d'un jeune post-doctorant franco-canadien, Claude Fortier, qui allait par la suite devenir le mentor de plusieurs neuroendocrinologues québécois comme Fernand Labrie et Georges Pelletier. C'est aussi à cette époque que Roger Guillemin rencontra sa future épouse, dans des circonstances pour le moins romanesques. Trois jeunes chercheurs du laboratoire contractèrent une tuberculose foudroyante. L'un d'eux en mourut, le second dut subir une lobectomie, et Guillemin développa une méningite. Grâce à l'intervention de Selye, il bénéficia d'un traitement par la streptomycine, récemment découverte par Albert Chatz dans le laboratoire de Selman Waksman au Rutgers College. Or, parmi le personnel soignant de l'Hôpital Notre-Dame de Montréal, se trouvait une jeune infirmière française, Lucienne Billard, qui allait bientôt devenir l'épouse de Roger Guillemin.

### **De Montréal à Houston**

Le laboratoire de Hans Selye ne disposait ni des équipements ni du savoir-faire permettant à Roger Guillemin de relever le formidable challenge qu'il s'était fixé. C'est pourquoi le couple décida de migrer au Baylor College de Houston. Le Département de Physiologie était alors dirigé par Hebbel Hoff qui avait lui-même travaillé avec Ernest Starling à Londres. Guillemin se souvient : « *il y avait là beaucoup d'espace, beaucoup d'argent et plein de bonne volonté* ».

Toutefois, Roger Guillemin n'a pas l'expertise pour purifier les facteurs hypothalamiques qu'il recherche. Aussi décide-t-il de s'associer avec des (bio)chimistes talentueux comme ce jeune Walter Hearn avec qui il commence à chromatographier sur papier des extraits bruts de quelques dizaines d'hypothalamus de mouton dans l'espoir d'isoler le fameux « premier médiateur » cher à Selye. Mais à cette époque, la quantification des hormones hypophysaires ne pouvait s'effectuer que par des tests biologiques peu sensibles. Il va devoir changer radicalement d'échelle et s'organiser pour collecter une grande quantité de tissus. Il se tourne aussi vers la chromatographie liquide sur gel que Viktor Mutt utilise déjà avec succès au Karolinska Institute pour purifier les peptides du tractus digestif de porc.

C'est à ce moment que lui est offert un poste de directeur associé au laboratoire d'Endocrinologie Expérimentale dirigé par Robert Courrier au Collège de France. Il revient donc à Paris avec Lucienne et leurs six enfants (l'aîné a 8 ans et le dernier 1 mois). Toutefois, Hebbel avait insisté pour qu'il maintienne en activité son laboratoire à Houston. C'est ainsi que Guillemin va faire la navette entre les Etats-Unis et la France pendant trois ans. Au Baylor College, il peut compter sur Andrew Schally pour mener à bien les étapes analytiques et sur Harry Lipscomb pour les tests biologiques. Au Collège de France, il s'associe avec un chimiste d'origine polonaise, Marian Jutisz, qui jouera par la suite un rôle éminent dans la Société de Neuroendocrinologie, et Edouard Sakiz, le futur patron de la société Roussel-Uclaf. Guillemin fait appel à une société privée parisienne pour collecter plusieurs centaines de milliers d'hypothalami de mouton. Il décide aussi d'abandonner provisoirement la recherche du corticotropin-releasing factor (CRF) et de se focaliser sur celle du thyrotropin-releasing factor (TRF) pour lequel il a développé un test biologique beaucoup plus simple, basé sur l'incorporation d'iode radioactif dans des co-cultures d'hypophyse et de thyroïde.

## Société de Neuroendocrinologie 2024

Après cette parenthèse de trois ans à Paris, Guillemin repart avec sa famille pour Houston, emportant dans ses bagages les extraits lyophilisés d'environ un demi-million d'hypothalami. Wylie Vale intègre le laboratoire avec, pour première mission, de collecter des milliers d'hypothalami supplémentaires dans les abattoirs de San Antonio. Puis il met au point une méthode révolutionnaire de culture primaire de cellules hypophysaires qui, combinée à la technique de dosage radioimmunologique développée par Solomon Berson et Rosalyn Yalow, allait rendre obsolètes les tests biologiques utilisés antérieurement. En 1965, Guillemin recrute le chimiste Roger Burgus, élève de Walter Hearn, qui maîtrisait parfaitement les nouvelles techniques de spectrométrie de masse. Passée une période de doute sur la nature même du facteur stimulant la libération de TSH (était-ce réellement un peptide ?), après 14 ans de travail acharné, Guillemin et son équipe voient enfin l'aboutissement de leurs efforts avec la purification et l'élucidation de la séquence du TRF de mouton.



**Roger Guillemin (à droite) et son collègue Wylie Vale, au Salk Institute en 2006**

Pour la petite histoire, l'article rapportant cette découverte fondamentale fut refusé par la revue Science en février 1969 et les résultats finalement publiés le 21 avril 1969 dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris puis le 24 avril 1970 dans la revue Nature.

### **Du Baylor College au Salk Institute**

Cette découverte eut un écho considérable dans le milieu académique et Guillemin se vit immédiatement offrir plusieurs propositions à installer son laboratoire dans divers campus américains. C'est finalement Jonas Salk, découvreur du premier vaccin sûr et efficace contre la poliomyélite, qui réussit personnellement à le convaincre de quitter Houston pour s'installer à La Jolla, dans le célèbre bâtiment édifié quelques années plus tôt face à l'Océan Pacifique par l'architecte Louis Kahn. Guillemin est séduit autant par l'élégance de l'édifice que par le lancement annoncé, au sein de l'Institut, de deux nouveaux programmes de recherche, l'un en neurosciences et l'autre sur la biologie du contrôle des naissances. Aussi, en juin 1970, lui et toute son équipe migrent dans le laboratoire de Neuroendocrinologie créé spécialement pour eux au Salk Institute.

Plusieurs nouveaux collaborateurs vont les y rejoindre : Catherine Rivier, qui terminait sa thèse en physiologie, son mari Jean Rivier, expert de la RMN à haut champ, Nicholas Ling, chimiste des peptides, et quelques autres chercheurs enthousiastes. L'équipe ainsi constituée décide d'entreprendre la caractérisation du facteur de libération des gonadotrophines, le LH-releasing factor ou LRF.

Tous les outils sont en place - culture de cellules hypophysaires et dosage radioimmunologique de la LH - pour cribler les fractions épargnées lors de la purification du TRF. En juillet 1971 paraît un premier article dans BBRC décrivant la composition globale en acides aminés d'un nonapeptide, dans laquelle il manque le résidu tryptophane. En janvier 1972, la séquence du LRF ovin est enfin décrite dans les PNAS, quelques mois seulement après celle du TRF porcin publiée par l'équipe de Schally.

Il était établi qu'une lésion de la région ventro-médiane de l'hypothalamus du rat entraîne un arrêt de croissance, indiquant l'existence d'un facteur nerveux stimulateur de la libération de l'hormone de croissance. La purification de cette nouvelle neurohormone à partir d'extraits hypothalamiques semblait à portée de main grâce à la technique bien maîtrisée des cultures primaires de cellules hypophysaires de Wylie Vale, combinée au dosage radioimmunologique de la GH mis au point par un post-doctorant québécois, Paul Brazeau. Mais à la grande surprise de Guillemin et de ses collaborateurs, les seules fractions actives avaient pour effet de bloquer la libération de GH. Après une analyse minutieuse des résultats, ils durent se rendre à l'évidence : les extraits contenaient un facteur inhibiteur de la sécrétion de GH. En quelques semaines, Roger Burgus détermine la séquence du peptide et Jean Rivier en réalise la synthèse. La structure primaire de ce tétradécapeptide cyclique, dénommé somatostatine, est publiée dans les PNAS en janvier 1973.

En plus de son effet inhibiteur sur la libération de GH, il est rapidement apparu que la somatostatine bloque la sécrétion d'insuline et de glucagon chez les primates. Roger Guillemin en discute avec l'un des meilleurs morphologistes français de l'époque, Maurice Dubois, de Nouzilly, qui montrera par immunohistochimie la présence de la somatostatine dans les cellules delta des îlots de Langerhans. Cette simple observation marquera le point de départ d'un nouveau champ de recherche très fructueux sur l'expression et le rôle des neuropeptides hypothalamiques en dehors du cerveau.

Mais Guillemin était toujours en quête du facteur stimulateur de la libération de GH. Aussi, comme il sait que l'injection de morphine provoque chez l'homme une augmentation de la GH circulante, est-il très intrigué quand il apprend que John Hughes et Hans Kosterlitz ont identifié deux pentapeptides à activité morphinomimétique. Ces enképhalines ne seraient-elles pas de bons candidats ? Dans la publication, parue en décembre 1975 dans la revue Nature, Hughes et Kosterlitz soulignent que la séquence de la Met-enképhaline correspond précisément à celle de la région 61-65 de la  $\beta$ -LPH caractérisée 10 ans plus tôt par Michel Chrétien et Choh Hao Li. Guillemin décide donc de rechercher dans ses échantillons lyophilisés des peptides aux propriétés opioïdes, et parvient à isoler plusieurs fractions actives qu'il nomme  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -endorphines, toutes arborant la séquence de la Met-enképhaline en position N-terminale. En septembre 1976, Ling et Guillemin publient dans les PNAS la séquence de la  $\beta$ -endorphine, un peptide de 31 acides aminés dont l'activité morphinomimétique est 5 fois plus importante que celle de la Met-enképhaline. En revanche, alors que la  $\beta$ -endorphine stimule la libération de GH *in vivo*, elle est sans effet sur la sécrétion de GH par les cellules hypophysaires en culture. La nature de la GHRH restait donc une énigme.

En 1977, Roger Guillemin reçoit le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine, qu'il partage avec Andrew Schally, pour « leurs découvertes concernant la production d'hormones peptidiques par le cerveau », et avec Rosalyn Yalow pour « le développement de dosages radioimmunologiques d'hormones peptidiques ». Guillemin se souvient : « *Un mois avant la cérémonie officielle, je reçois des instructions à propos de la conférence d'une heure que je devrai présenter. Puis, trois semaines plus tard, on m'informe que la durée sera réduite à 45 min. Enfin, la veille de la cérémonie, alors que j'étais déjà à Stockholm, on m'annonce que, Rosalyn Yalow et Andrew Schally intervenant le même jour, mon temps de parole n'était plus que de 30 min. Ce fut une expérience unique pour appréhender les mécanismes de la réponse neuroendocrinienne au stress !* »

### **Toujours plus de neurohormones hypothalamiques...et bien d'autres peptides encore**

La caractérisation du CRF, dont l'existence avait été mise en évidence dès 1955 par Roger Guillemin, sera finalement menée à bien avec maestria par son ancien élève, Wylie Vale, en 1981. Le « premier médiateur » énigmatique de Hans Selye avait enfin un visage ! L'équipe de Vale isolera dans la foulée plusieurs urocortines, peptides paralogues du CRF et orthologues de l'urotensine I extraite par Karl Lederis de l'urophyse des poissons téléostéens.

## Société de Neuroendocrinologie 2024

L'isolement de la GHRH, tant recherchée par Guillemin depuis 1971, passera par un chemin bien différent de celui emprunté pour les quatre autres neuropeptides hypophysiotropes, puisque son identification sera menée directement chez l'homme à partir de la tumeur pancréatique détectée par Geneviève Sassolas sur un patient atteint d'acromégalie. La séquence des différentes formes moléculaires de GHRH sera publiée, à quelques jours d'intervalle, en novembre 1982, par l'équipe de Guillemin dans *Science* et par celle de Vale dans *Nature*. Ainsi s'achève l'identification des principales neurohormones hypophysiotropes commencée près de 40 ans plus tôt dans le laboratoire du Baylor College.

Guillemin et son équipe se tournent alors vers deux autres familles de médiateurs polypeptidiques, le fibroblast growth factor (FGF) et l'inhibine. Ces nouveaux programmes de recherche se concrétiseront par la publication concomitante de deux articles fondateurs décrivant la structure primaire du basic FGF, un polypeptide de 146 acides aminés (PNAS, mai 1986), et la caractérisation de l'inhibine et de l'activine, deux hétérodimères de la famille du TGF- $\beta$  (*Nature*, juin 1986).

### **Le plus français des scientifiques américains**

Tout au long de sa carrière, Roger Guillemin aura gardé des liens très forts avec le monde de la recherche français. Lui et ses élèves ont accueilli dans leurs laboratoires un grand nombre de chercheurs talentueux comme Bertrand Bloch, David Chatenet, Pierre Mormède, Jean-Louis Nahon, Françoise Presse, Jean Rossier et Edouard Sakiz, pour n'en citer que quelques-uns. Il a assuré la présidence de la Société Française d'Endocrinologie de 1982 à 1983, et décerné le premier Prix annuel de la SFE lors du congrès de Marseille. Il a été élu membre étranger de l'Académie des Sciences en 1984. Il a été l'invité d'honneur de l'International Congress of Neuroendocrinology qui s'est déroulé à Rouen en juillet 2010 et y a présenté la conférence inaugurale.



**Roger Guillemin tout souriant à l'issue de sa conférence plénière, à Rouen en 2010**

## Société de Neuroendocrinologie 2024

Il a été fait Docteur Honoris Causa de plusieurs universités françaises dont celles de Bourgogne et de Franche Comté. En 2015, il a été élevé au grade de Commandeur de la Légion d'Honneur.

Roger Guillemin était non seulement un visionnaire mais aussi un remarquable révélateur de talents qui a su s'entourer des scientifiques les plus brillants dont plusieurs sont devenus à leur tour des leaders de la neuroendocrinologie. Lui et ses collaborateurs ont fourni généreusement les réactifs - peptides et anticorps - à tous les chercheurs qui leur en faisaient la demande, sans aucune contrepartie. Fred Gage, ancien Directeur du Salk Institute, témoigne : « *Roger a été très solidaire et généreux par ses encouragements et ses conseils envers moi et de nombreux scientifiques qu'il a aidés* ».

Médecin humaniste, chercheur éminent, brillant orateur, Roger Guillemin est aussi un amateur d'art éclairé, lui-même artiste reconnu pour ses peintures numériques flamboyantes. Lucienne, musicienne de talent, décédée en 2021 à l'âge de 100 ans, et Roger Guillemin ont été mariés pendant 69 ans. Cinq de leurs enfants sont aussi engagés dans des parcours artistiques. Pendant toute sa carrière, Roger Guillemin aura su conserver un juste équilibre entre ses deux passions : la science et sa famille. Laissons le dernier mot à Gerald Joyce, actuel Président du Salk Institute : « *Roger est l'un des esprits les plus éminents au monde et en même temps l'une des personnes les plus gentilles que vous ayez jamais rencontrées* ».

*Remerciements au Dr Yvette Taché (UCLA), amie de longue date de Roger Guillemin, pour la relecture critique de ce texte et pour l'octroi de plusieurs photos, ainsi qu'à Mme Catherine Beau pour la mise en forme de cet article.*





*In memoriam*

*Denis Richard (1953-2023)*



par Alexandre Caron, Université Laval  
et André Carpentier, Université de Sherbrooke

Dr. Denis Richard nous a quitté le 9 décembre 2023 à l'âge de 70 ans, laissant dans le deuil son épouse, madame Hélène Ménard, sa fille Sandrine, ainsi que l'ensemble de la communauté scientifique. Né dans la petite municipalité de Sainte-Perpétue (L'Islet), Denis a obtenu son doctorat en Physiologie à l'Université Laval en 1982. Il a ensuite effectué un stage postdoctoral dans le laboratoire du Dr Paul Trayhurn, à l'Université de Cambridge (Angleterre) avant d'être recruté à l'Université Laval comme professeur adjoint de physiologie en 1984. Il est devenu professeur de médecine à l'Université Laval en 1993 et a dirigé la prestigieuse Chaire de recherche en obésité de 2000 jusqu'à son décès. Il a également assumé le rôle de directeur du centre de recherche de l'Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec (IUCPQ) pendant plus de 23 ans. À travers ses rôles de chercheur, directeur de centre, mentor, collègue et ami, Denis nous a appris **plusieurs grandes leçons**. Une première grande leçon est que « *la magie n'est pas dans la baguette, mais dans le magicien* ». L'intelligence, la créativité et l'expertise sont essentielles; les infrastructures et technologies sont secondaires.

Avec plus de 313 publications en carrière, Denis fut un pionnier de la neurobiologie de l'obésité. Il a rapidement compris que le cerveau jouait un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme et a été parmi les premiers à orienter ses recherches vers la compréhension du rôle du système nerveux dans la physiopathologie de l'obésité. Dès la fondation de son laboratoire en 1984, il s'intéresse à la balance énergétique sous tous ses angles en étudiant à la fois l'activité physique, la thermogenèse induite par la diète et l'exposition au froid, ainsi que la prise alimentaire. Il s'intéresse également au contrôle hypothalamique de la prise alimentaire ainsi qu'à l'importance des hormones sexuelles dans la régulation du bilan d'énergie, positionnant le laboratoire comme un chef de file en neuroendocrinologie. Les journaux de ses nombreuses publications, souvent de sociétés savantes, étaient stratégiquement déterminés en fonction de l'auditoire et de la portée du message que Denis voulait véhiculer. « *On ne bâtit pas une carrière avec seulement des Nature* » aura été une de ses grandes leçons.

Au cours des années 90, le laboratoire de Denis publie près de 60 articles s'articulant autour de cette thématique. Plusieurs de ces découvertes ont servi à la fondation des connaissances actuelles en lien avec l'impact de différentes molécules (*corticotropin-releasing factor*, fenfluramine, caféine, sérotonine, leptine, glucocorticoïdes) sur la balance énergétique. Parmi celles-ci, une collaboration avec Jean-Louis Nahon démontre des liens étroits entre la leptine et la *melanin-concentrating hormone* (MCH). Au même moment, Denis travaille étroitement avec Daniel Riquier dans une course contre la montre visant à caractériser la protéine découplante 2 (UCP2) dans le système nerveux central. Ces collaborations marquent le début d'une grande amitié entre le Québec et la France, marquée par le respect et le désir de faire avancer la neuroendocrinologie.

Bien que Denis prenne les rênes de la direction du Centre de recherche de l'IUCPQ (alors Hôpital Laval) en 2000, sa productivité scientifique ne ralentit pas pour autant. La prochaine décennie sera marquée par plus de 100 publications scientifiques dans lesquelles Denis continue sa mission d'élucider les liens étroits entre le système nerveux et le métabolisme énergétique.

À son palmarès de molécules d'intérêt, il ajoute les agonistes adrénérgiques, le topiramate, les antipsychotiques, les œstrogènes, les endocannabinoïdes, et les mélanocortines, pour ne nommer que celles-ci. Ses collaborations avec Tim Bartness auront permis de démontrer pour la première fois l'influence du système mélanocortine sur le contrôle sympathique du tissu adipeux. Il développe également un intérêt marqué pour l'axe cerveau-intestin et devient l'un des premiers à réaliser la dérivation biliopancréatique chez le rongeur, démontrant par ailleurs l'impact de la chirurgie bariatrique sur l'expression de neuropeptides orexigènes.

De 2010 à 2023, Denis continue de préciser ses intérêts en métabolisme énergétique avec près de 120 publications. Il démontre l'importance du complexe dorso-vagal dans les effets métaboliques des premiers agonistes du récepteur GLP-1. Il démontre également le rôle clé des organes circumventriculaires dans les effets anorexigènes du peptide YY. « **Le rôle essentiel du cerveau dans le contrôle du bilan d'énergie et l'obésité** » est une autre grande leçon que nous retenons de Denis.

Une grande leçon additionnelle de Denis est que « **la graisse brune est un tissu extraordinaire** ». C'est d'ailleurs Denis qui a amené l'un de nous (André) à faire de la recherche sur la graisse brune. Durant ces années, Denis a initié cette collaboration qui aura un effet électrochoc dans le domaine de la graisse brune. Denis et André publient la première démonstration de la thermogénèse au froid de la graisse brune chez l'humain, suivie d'une série d'études précisant les sources d'énergies utilisées par ce tissu et son rôle dans le métabolisme du glucose et des acides gras en circulation. Les travaux de Denis sur le rôle du brunissement des tissus blancs dans la thermogénèse *in vivo* chez le rongeur demeurent encore à ce jour les plus définitifs de la question. Son expertise dans ce domaine, particulièrement sur la régulation de ce tissu par le système nerveux, était parmi les meilleures au monde. Il a été le catalyseur de travaux qui sont aujourd'hui devenus des réalisations scientifiques clés.

Émerge de cette leçon une autre très importante, à savoir qu'« **il vaut mieux avoir des muscles que des tissus adipeux bruns** ». Denis avait bien réalisé que de faire de l'exercice au froid développe la masse et la performance musculaire, mais pas la capacité thermogène de la graisse brune. On n'a pas besoin de graisse brune lorsqu'on fait de l'exercice. Denis a d'ailleurs été un grand adepte et promoteur de l'activité physique jusqu'à la fin de sa vie.

Denis savait où devait aller la science, comme en témoignent les 23 symposiums internationaux qu'il a organisés sur des thèmes émergents tels que « La neurobiologie de l'obésité » en 2005, « L'obésité dans un monde moderne : quand le plaisir rencontre l'homéostasie » en 2008, « Redécouvrir le tissu adipeux brun » en 2009, et « Cibler l'intestin pour traiter l'obésité et ses comorbidités métaboliques » en 2014. « **Il faut être curieux et ouvert d'esprit** » représente une quatrième grande leçon de Denis.

Il nous aura appris qu'il faut écouter le point de vue des meilleurs, confronter ses idées, les débattre. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle il invitait à ses symposiums des chercheurs de tous les domaines, incluant ceux qui soutenaient des points de vue envers lesquels il était lui-même sceptique. Ceci l'a caractérisé jusqu'à la fin : son désir d'aller à la maison Michel-Sarrazin pour ses derniers moments illustre bien sa recherche constante d'être entouré et d'apprendre des meilleurs experts, à tous les stades de sa vie.

« *Il faut reconnaître ses grands chercheurs, les soutenir et orienter leur énergie vers le développement institutionnel* ». Denis a canalisé les efforts des meilleurs éléments de son centre de recherche vers une vision commune et intégrée. Il a su regrouper l'excellence en cardiologie, en pneumologie et en chirurgie bariatrique de l'IUCPQ autour d'une vision commune de la recherche sur l'obésité et ses conséquences les plus importantes. Il a toujours investi dans la relève et savait que de donner aux jeunes chercheurs émergents ramènerait un gain sur l'investissement. C'est d'ailleurs en 2010 que le jeune finissant en biologie médicale qu'était l'un de nous (Alexandre) effectue une entrevue avec Denis, une rencontre inoubliable, et toujours bien ancrée dans ma mémoire.

Alexandre était loin de se douter que ce stage de trois mois mènerait aux cinq années les plus importantes de sa vie, forgeant la personne et le scientifique que je suis aujourd'hui. Il a ainsi eu le grand privilège de faire ses études graduées sous la direction de Denis et de découvrir l'être incroyable qu'il était au cours des treize années suivantes. Nous pourrions raconter ici d'innombrables anecdotes pour souligner son envergure mais nous nous limiterons à mentionner que Denis aura toujours offert le même respect et la même écoute à travers l'évolution de nos relations de directeur-étudiant ou collaborateur à collègues/amis. En plus de nous enseigner tant de concepts avancés de neuroendocrinologie, Denis nous aura appris l'importance du respect et de l'écoute, nous aidant à devenir de meilleurs mentors qui prônent le succès de nos étudiants avant tout. « *Après avoir écouté et réfléchi, il faut décider et s'assumer* » aura été une autre grande leçon de Denis. Il affirmait clairement ses positions et ses allégeances, que ce soit au niveau scientifique, institutionnel, personnel ou politique. Pour lui, son centre de recherche et les vins français sont les meilleurs, même s'il existe d'autres bons centres de recherche et de bons vins d'ailleurs.

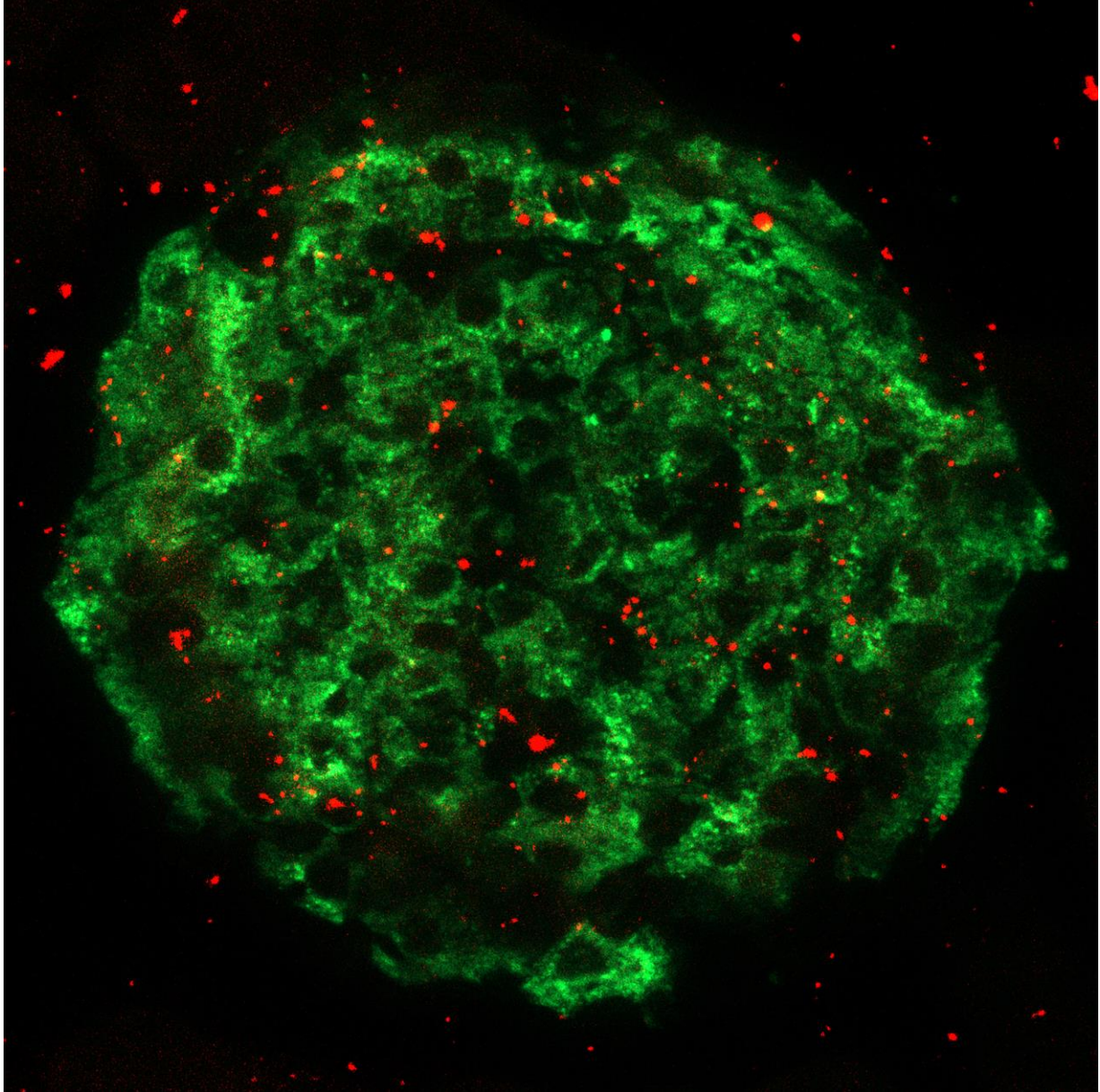
Denis était membre de l'Académie canadienne des sciences de la santé et a reçu plusieurs honneurs. Il s'est vu décerner le Prix des fondateurs Jean-Davignon & Paul-Lupien de la Société Québécoise de lipidologie, de nutrition et de métabolisme (SQLNM, 2008), la médaille Gloire de l'Escolle (2012), et le Prix Armand-Frappier (Prix du Québec, 2016), la plus haute distinction décernée par le gouvernement du Québec en science et technologie. Il a également reçu le prix Jonas Salk (2016), a fait son entrée à l'Académie des Grands Québécois (2017), et a été lauréat du prix des Pythagore (2017). À travers toute cette excellence, Denis nous aura également appris qu'« *on peut être un excellent scientifique et être un excellent cuisinier, et aussi un grand mélomane* ». À chacun des soupers auxquels nous avons été conviés chez Denis, nous avons eu la certitude d'être à la meilleure table de Québec. L'excellence d'un individu peut s'exprimer dans plusieurs sphères d'activités. La cuisine est l'un de ces autres domaines où Denis excellait. Sa connaissance des vins et de la musique était aussi très vaste.

Denis était un grand ami de la Société de Neuroendocrinologie. Il a fait partie du comité organisateur du 37<sup>e</sup> colloque qui s'est tenu à Québec en 2011. Il était également très fier d'avoir donné la lecture Jacques Benoit lors du 41<sup>e</sup> colloque de Corte. « *On peut être fier de notre propre culture et de notre société, tout en saluant la fierté des autres cultures et sociétés* ». C'est à travers cette leçon que Denis prônait la fierté de la langue de Molière dans un Canada de plus en plus anglophone. Il était émerveillé par l'affirmation culturelle croissante des peuples des Premières Nations. Malgré son nationalisme québécois, il a par ailleurs toujours eu un très grand respect pour la culture britannique. La fierté des peuples n'est pas à somme nulle.

Malgré la maladie qui l'aura affecté au cours des trois dernières années de sa vie, Denis a su garder le moral tout en faisant une grande confiance aux connaissances scientifiques et aux experts qui encadraient son traitement. Il tenait mordicus à organiser un grand, dernier, symposium en novembre 2023. À quelques jours du moment sacré, il aura cependant eu des complications importantes. Il n'aura pas pour autant manqué l'occasion de nous rappeler, de sa chambre d'hôpital, de bien lancer la journée et de bien remercier les commanditaires. « ***Il ne faut pas manquer sa sortie*** ». Denis est resté lui-même jusqu'à la fin : droit, intègre, fier, généreux, vif d'esprit et plein d'humour. La veille de son décès, il riait encore avec nous. Jusqu'à la fin, il nous a montré à demeurer fidèle à ses convictions et tourné vers les autres. Denis nous manquera énormément, mais son héritage pour la science et la société perdurera et continuera de croître, grâce à ses grandes leçons.



# SNE Currents 2023



*Innervation parasymphatique sur un ilot de Langerhans de souris (insuline, en vert ; VChAT, en rouge).  
D'après Park et al., doi: 10.1172/jci.insight.156397*

A summary of breakthroughs in  
Neuroendocrinology in 2023

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



## List of selected papers

- Barbotin AL, Mimouni NEH, Kuchcinski G, Lopes R, Viard R, Rasika S, Mazur D, Silva MSB, Simon V, Boursier A, Pruvo JP, Yu Q, Candlish M, Boehm U, Bello FD, Medana C, Pigny P, Dewailly D, Prevot V, Catteau-Jonard S, Giacobini P. Hypothalamic neuroglial plasticity is regulated by anti-Müllerian hormone and disrupted in polycystic ovary syndrome. **EBioMedicine**. 2023 90:104535. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104535.
- Brossaud J, Bosch-Bouju C, Marissal-Arvy N, Campas-Lebecque MN, Helbling JC, Webster SP, Walker BR, Fioramonti X, Ferreira G, Barat P, Corcuff JB, Moisan MP. Memory deficits in a juvenile rat model of type 1 diabetes are due to excess 11 $\beta$ -HSD1 activity, which is upregulated by high glucose concentrations rather than insulin deficiency. **Diabetologia**. 2023 66:1735-1747. doi: 10.1007/s00125-023-05942-3.
- Delli V, Dehame J, Franssen D, Rasika S, Parent AS, Prevot V, Chachlaki K. Male minipuberty involves the gonad-independent activation of preoptic nNOS neurons. **Free Radic Biol Med**. 2023 194:199-208. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.040.
- Dromard Y, Borie AM, Chakraborty P, Muscatelli F, Guillon G, Desarménien MG, Jeanneteau F. Disengagement of somatostatin neurons from lateral septum circuitry by oxytocin and vasopressin restores social-fear extinction and suppresses aggression outbursts in Prader-Willi syndrome model. **Biological Psychiatry** (pre-proof online) <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.016>
- Ducroq S, Duplus E, Penalva-Mousset L, Trivelloni F, L'honoré A, Chabat-Courrède C, Nemazanyy I, Grange-Messent V, Petropoulos I, Mhaouty-Kodja S. Behavior, Neural Structure, and Metabolism in Adult Male Mice Exposed to Environmentally Relevant Doses of Di(2-ethylhexyl) Phthalate Alone or in a Phthalate Mixture. **Environ Health Perspect**. 2023 131:77008. doi: 10.1289/EHP11514.
- Ducroq S, Duplus E, Grange-Messent V, Francesca T, Penalva-Mousset L, Petropoulos I, Mhaouty-Kodja S. Cognitive and hippocampal effects of adult male mice exposure to environmentally relevant doses of phthalates. **Environ Pollut**. 2023 323:121341. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121341.
- Gaillard AL, Mohamad T, Quan FB, de Cian A, Mosimann C, Tostivint H, Pézerson G. Urp1 and Urp2 act redundantly to maintain spine shape in zebrafish larvae. **Dev Biol**. 2023 496:36-51. doi: 10.1016/j.ydbio.2023.01.010.
- Iwasaki M, Lefevre A, Althammer F, Clauss Creusot E, Łapięś O, Petitjean H, Hilfiger L, Kerspern D, Melchior M, Küppers S, Krabichler Q, Patwell R, Kania A, Gruber T, Kirchner MK, Wimmer M, Fröhlich H, Dötsch L, Schimmer J, Herpertz SC, Ditzgen B, Schaaf CP, Schönig K, Bartsch D, Gugula A, Trenk A, Blasiak A, Stern JE, Darbon P, Grinevich V, Charlet A. An analgesic pathway from parvocellular oxytocin neurons to the periaqueductal gray in rats. **Nat Commun**. 2023 14:1066. doi: 10.1038/s41467-023-36641-7.
- Le Cicolé C, Pacini V, Rama N, Tauszig-Delamasure S, Airaud E, Petit F, de Beco S, Cohen-Tannoudji J, L'hôte D. The Neurod1/4-Ntrk3-Src pathway regulates gonadotrope cell adhesion and motility. **Cell Death Discov**. 2023 9:327. doi: 10.1038/s41420-023-01615-7.
- Morel C, Martinez Sanchez I, Cherifi Y, Chartrel N, Diaz Heijtz R. Perturbation of maternal gut microbiota in mice during a critical perinatal window influences early neurobehavioral outcomes in offspring. **Neuropharmacology**. 2023 229:109479. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109479.
- Naulé L, Mancini A, Pereira SA, Gassaway BM, Lydeard JR, Magnotto JC, Kim HK, Liang J, Matos C, Gygi SP, Merkle FT, Carroll RS, Abreu AP, Kaiser UB. KRN3 inhibits puberty onset via interaction with IGF2BP1 and regulation of hypothalamic plasticity. **JCI Insight**. 2023 8:e164178. doi: 10.1172/jci.insight.164178.
- Park S, Belfoul AM, Rastelli M, Jang A, Monnoye M, Bae H, Kamitakahara A, Giavalisco P, Sun S, Barelle PY, Plows J, Jang C, Fodor A, Goran MI, Bouret SG. Maternal low-calorie sweetener consumption rewires hypothalamic melanocortin circuits via a gut microbial co-metabolite pathway. **JCI Insight**. 8:e156397. doi: 10.1172/jci.insight.156397.
- Sauve F, Nampoothiri S, Clarke SA, Fernandois D, Ferreira Coêlho CF, Dewisme J, Mills EG, Ternier G, Cotellessa L, Iglesias-Garcia C, Mueller-Fielitz H, Lebouvier T, Perbet R, Florent V, Baroncini M, Sharif A, Ereño-Orbea J, Mercado-Gómez M, Palazon A, Mattot V, Pasquier F, Catteau-Jonard S, Martinez-Chantar M, Hrabovszky E, Jourdain M, Deplanque D, Morelli A, Guarnieri G, Storme L, Robil C, Trottein F, Nogueiras R, Schwaninger M, Pigny P, Poissy J, Chachlaki K, Maurage CA, Giacobini P, Dhillon W, Rasika S, Prevot V. Long-COVID cognitive impairments and reproductive hormone deficits in men may stem from GnRH neuronal death. **EBioMedicine**. 2023 96:104784. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104784.
- Silva MSB, Decoster L, Delpouve G, Lhomme T, Ternier G, Prevot V, Giacobini P. Overactivation of GnRH neurons is sufficient to trigger polycystic ovary syndrome-like traits in female mice. **EBioMedicine**. 2023 97:104850. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104850.