

## GnRH, neurodéveloppement et cognition

### VINCENT PREVOT

*Laboratoire de développement et de plasticité du cerveau neuroendocrine, Centre de Recherche Lille Neuroscience & Cognition, UMR\_S1172, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille*



\*\*\*\*\*

La Lecture Alfred Fessard 2023 a été donnée le jeudi 25 mai 2023 au Centre de congrès de Lyon.

*Vincent Prévot a toujours été passionné par des questions naturalistes concernant l'effet de l'environnement, de l'accès à la nourriture et de l'état énergétique d'un individu sur son histoire naturelle et sa capacité à se reproduire. Ces problématiques l'ont conduit à engager sa recherche dans le domaine de la neuroendocrinologie où il a apporté des contributions exceptionnelles.*

*Après un parcours universitaire à l'université d'Orsay et de Lille et un séjour postdoctoral dans le laboratoire du Dr. Sergio Ojeda à Portland (USA), il a été recruté par l'INSERM en 2002 au centre de recherche Neuroscience & Cognition à Lille où il est aujourd'hui Directeur de Recherche en Neurosciences. L'équipe Développement et plasticité du cerveau neuroendocrine, qu'il dirige depuis 2007, est devenue un centre de recherche en neuroendocrinologie internationalement reconnu, composé de plus de 40 scientifiques.*

*Les travaux de Vincent Prévot dans le domaine de la Neuroendocrinologie et des Neurosciences ont non*

*seulement apporté des contributions majeures dans notre compréhension du dialogue entre le cerveau et le corps, mais ont indéniablement fait entrer la neuroendocrinologie dans la science du XXIème siècle. Vincent Prévot a notamment établi que les tanycytes, qui sont des épendymocytes particuliers bordant le plancher du troisième ventricule et qui, par leurs prolongements, forment un pont entre le liquide céphalorachidien et la circulation porte hypophysaire, jouent un rôle fondamental dans les processus neuroendocriniens. Ses travaux ont notamment montré que les tanycytes sont impliqués dans le contrôle de la neurosécrétion du GnRH et dans le transport à travers la barrière hématoencéphalique d'hormones peptidiques, telles que la leptine qui informe le cerveau de l'état métabolique de l'individu et contrôle l'appétit. Ses travaux ont également montré que le transport tanycytaire est altéré dans des conditions d'obésité et que cette dégradation est à l'origine d'une rupture de communication entre le cerveau et le reste de l'organisme pouvant prédisposer le cerveau à un*

vieillesse pathologique. Parce que les extrémités du spectre métabolique sont associés à une infertilité, il a analysé l'interaction entre le métabolisme et la reproduction, et montré qu'elle implique les tanocytes et les neurones NOS, deux populations exprimant les récepteurs aux hormones stéroïdes et métaboliques. Ses derniers travaux portent sur le rôle des neurones à GnRH dans le contrôle de la maturation postnatale du cerveau, la croissance pré-pubertaire et la cognition adulte, ainsi que sur le rôle des tanocytes dans la clairance de la protéine Tau. Ses résultats ont permis de proposer des bases de recherche clinique sur la prise en charge des enfants nés prématurément et la mobilisation de la réserve cognitive chez les individus porteurs de trisomie 21 ou développant une démence de type maladie d'Alzheimer.

L'excellence des travaux de Vincent Prévot s'illustre par plusieurs prix scientifiques, dont récemment les grands

prix de la Fondation pour la Recherche Médicale (2023) et de la Fondation NRJ pour les Neurosciences-Institut de France (2023) et le Edwin B. Astwood Award for Outstanding Research in Basic Science de l'Endocrine Society, USA (2024).

A ce parcours scientifique, il est important d'ajouter que Vincent Prévot porte un enthousiasme contagieux pour la recherche et son management qui lui a permis de participer au fonctionnement des organismes et des sociétés savantes (notamment à la présidence des sociétés française et internationale de neuroendocrinologie), de former une nouvelle génération de neuroendocrinologistes brillants, et aussi d'encourager ses collègues dans leurs divers parcours scientifiques.

Valérie Simonneaux  
(INCI, CNRS UPR-3212, Strasbourg)

Simonneaux@inci-cnrs.unistra.fr

\*\*\*\*\*

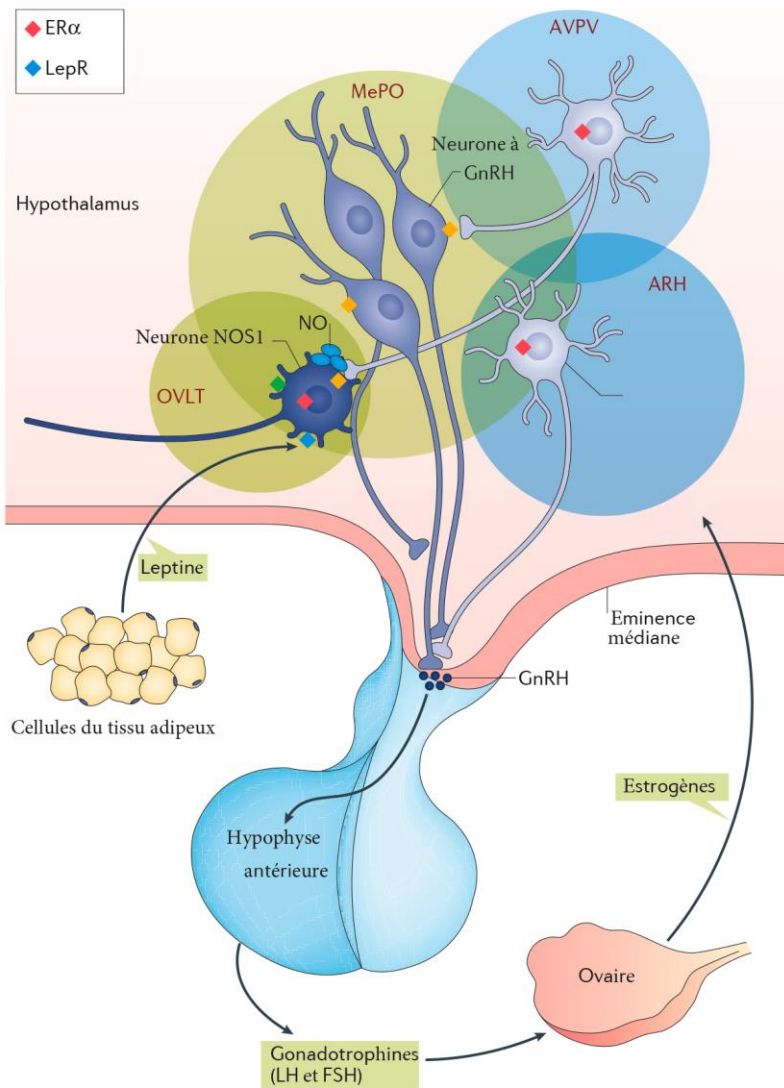
**Les 1000 premiers jours de l'enfant jouent un rôle particulièrement critique pour le développement du cerveau et du reste de l'organisme.**

Une grande partie du développement morphologique et de la différenciation des tissus a lieu pendant cette période par le biais de processus dynamiques modulés par les stimuli de l'environnement. Dans l'hypothalamus, une région cérébrale qui régule les grandes fonctions du vivant (appétit, croissance, sommeil, reproduction...), l'activation des neurones à gonadolibérine (GnRH), va conduire dès la deuxième semaine de vie, et ce chez tous les mammifères, à la première activation de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique (HPG), phénomène que l'on appelle minipuberté (1). Cette petite population de neurones cérébraux est unique chez les vertébrés : elle assure la survie de l'espèce, naît dans le nez pendant l'embryogenèse et migre vers le cerveau pendant la vie fœtale.

### L'axe gonadotrope

La GnRH est une neurohormone peptidique synthétisée et libérée par une poignée de neurones (2000 neurones chez l'humain sur la centaine de milliards de neurones que comptent notre cerveau, 700 chez la souris), dont les corps cellulaires sont distribués respectivement sur plusieurs millimètres ou centimètres dans l'aire préoptique de l'hypothalamus chez la souris et entre

l'aire préoptique et la région tubérale de l'hypothalamus chez l'humain (2). Ces neurones qui assurent la survie de l'espèce en contrôlant la capacité des individus à se reproduire se projettent tous vers l'éminence médiane de l'hypothalamus où ils sécrètent la GnRH dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire reliant l'hypothalamus neuroendocrine à l'antéhypophyse (3). Sa sécrétion va y être finement régulée par une communication entre les neurones à GnRH, les cellules endothéliales et des cellules gliales spécialisées qui bordent le planché du 3<sup>ème</sup> ventricule que l'on appelle les tanocytes (4). Une fois libérée dans la circulation porte hypothalamo-hypophysaire, la GnRH est véhiculée par le sang vers l'hypophyse antérieure où elle module l'activité des cellules gonadotropes produisant l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) en agissant sur son récepteur : le GnRHR. La LH et la FSH sont ensuite libérées dans la circulation générale pour favoriser la croissance des gonades, la gamétogenèse et la production de stéroïdes gonadiques, tels que la testostérone dans le sexe masculin et les œstrogènes dans le sexe féminin. Ces stéroïdes gonadiques forment à leur tour une boucle de rétroaction positive ou négative aux différents niveaux de l'axe HPG qui va moduler la sécrétion pulsatile de GnRH/LH dans les deux sexes et contrôler la survenue du pic préovulatoire de GnRH/LH dans le sexe féminin (Figure 1) (5).



**Figure 1. L'axe endocrinien hypothalamo-hypophysaire-gonadique.** Les corps cellulaires des neurones produisant la neurohormone GnRH sont distribués dans la région préoptique et tubérale de l'hypothalamus, à la surface ventrale du cerveau, et envoient leurs axones dans l'eminence médiane, où la GnRH est libérée dans les vaisseaux sanguins du système porte hypothalamo-hypophysaire pour être acheminée vers l'hypophyse antérieure. La GnRH y stimule la sécrétion des gonadotrophines : l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). La LH et la FSH sont à leur tour libérées dans la circulation sanguine et agissent dans les gonades (ovaire ou testicule) pour stimuler la production de gamètes, ainsi que la sécrétion d'hormones stéroïdiennes (œstrogènes chez la femme, testostérone chez l'homme). Dans le cerveau, les stéroïdes gonadiques influencent la sécrétion de GnRH par le biais de boucles de rétroaction neuroendocriniennes. Ces hormones ainsi que d'autres véhiculant des signaux métaboliques, telles que la leptine, sont perçues par un réseau de neurones transmettant l'information aux neurones produisant la GnRH (qui n'expriment pas les récepteurs de ces hormones). NOS1 : enzyme neuronale synthétisant le monoxyde d'azote (NO) ; LepR : récepteur de la leptine ; ERα : récepteur à des œstrogènes ; OVLT : organum vasculosum laminae terminalis ; MePO : noyau préoptique médian ; AVPV : noyau antéro-ventral périventriculaire ; ARH : noyau arqué de l'hypothalamus. Figure adaptée avec permission de (16).

### La minipuberté est une période critique pour le développement de l'axe gonadotrope

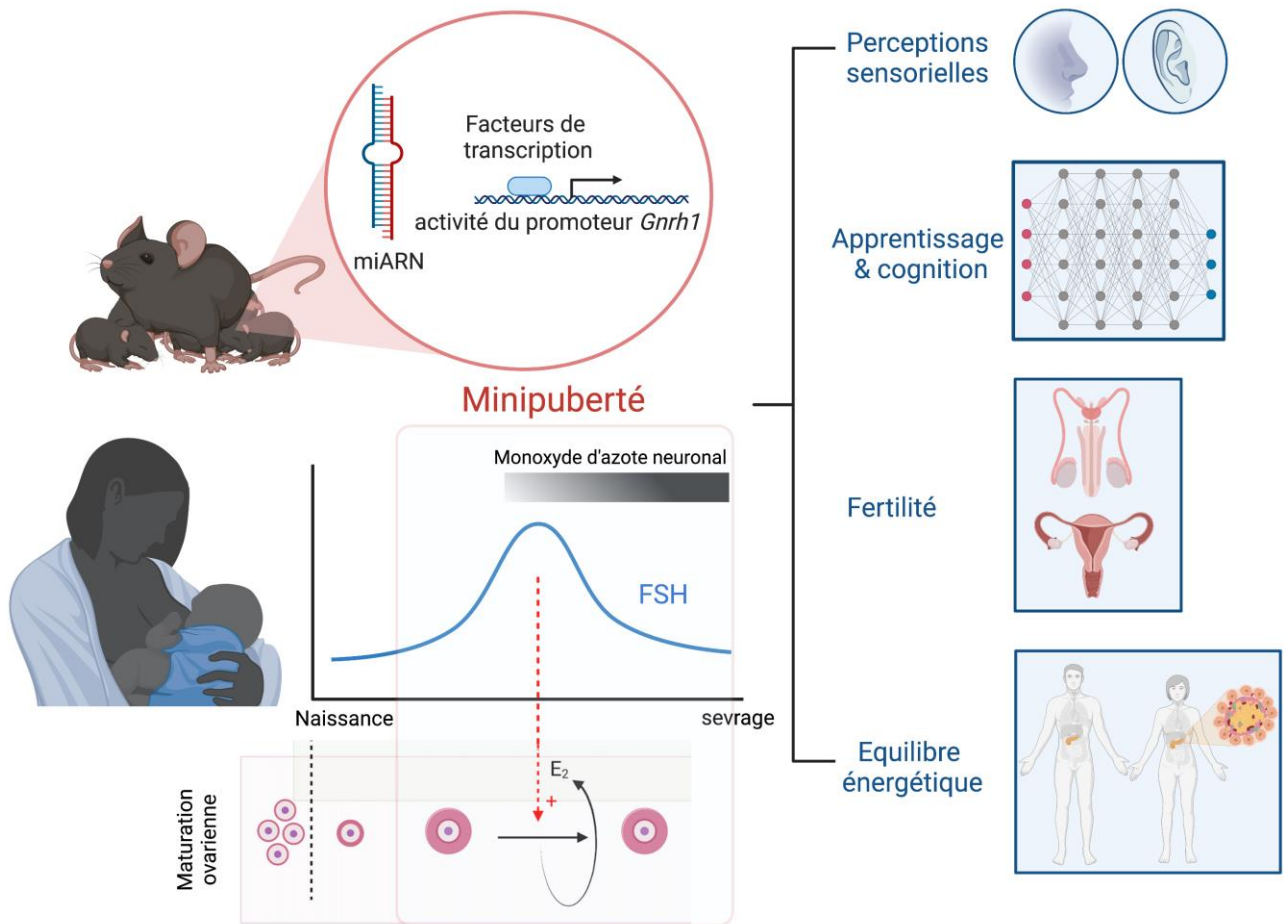
Dans le sexe féminin les niveaux de FSH circulante atteignent des valeurs maximales à la minipuberté, c'est-à-dire à l'âge de 1 à 3 mois de vie extra-utérine (1). Chez la souris et la ratte celle-ci atteint son apogée au jour postnatal 12 pour se terminer avant le sevrage (6). Ce pic de gonadotrophine postnatale active la stéroïdogénèse gonadique via l'augmentation de l'activité de l'aromatase dans l'ovaire immature et ainsi la synthèse d'œstradiol (7). Cette première activation de l'axe gonadotrope semble jouer un rôle important pour le développement de la fonction de reproduction chez la femme (1) et les rongeurs (8) (Figure 2).

Alors que le déclenchement de la minipuberté semble être lié au câblage des neurones à GnRH post migratoires au réseau de neurones régulateurs leur permettant de percevoir à chaque instant les informations à propos des conditions du milieu intérieur et de l'environnement (9), la régulation de son amplitude et sa durée semblent être liées au réveil d'une

population de neurones sécrétant un neurotransmetteur hautement diffusible, le monoxyde d'azote ou NO, par la première boucle de rétroaction exercée par les œstrogènes gonadiques sur l'hypothalamus (8). Des études précliniques montrent qu'en absence de l'enzyme qui produit ce NO dans le cerveau (NOS1), les individus montrent une minipuberté exacerbée, un phénomène qui est observé naturellement chez les petites filles nées prématurément (1) et qui augmente le risque de retard pubertaire et d'altération de la cyclicité œstrale à l'âge adulte (8). En revanche les modèles précliniques ont montré que la supplémentation en NO pendant la période infantile par traitement inhalé corrige les niveaux anormalement élevés de FSH à la minipuberté et prévient ces conséquences délétères d'une minipuberté exacerbée (8).

Chez le garçon les gonadotrophines circulantes atteignent elles aussi leur maximum entre 1 et 3 mois d'âge, mais contrairement aux filles les niveaux de LH prédominent (1). Chez le mâle, l'amplitude et la durée de la minipuberté semblent aussi être contrôlées par





**Figure 2. La minipuberté est une période critique pour le développement du cerveau et de l'organisme.** Pendant la minipuberté, une période critique du développement infantile qui ne dure que quelques jours chez les rongeurs et quelques mois chez l'humain, un changement majeur dans le contrôle de la sécrétion de la GnRH permet une production soutenue de cette neurohormone et la mise en place de la fonction de reproduction. La minipuberté se traduit par l'activation des neurones synthétisant la GnRH et l'induction d'un pic de FSH, qui déclenche une stéroïdogenèse dans les gonades infantiles. Il en résulte une augmentation des stéroïdes gonadiques circulants, qui activent les neurones cérébraux exprimant leurs récepteurs et, en particulier, les neurones hypothalamiques produisant le monoxyde d'azote (NO), qui contrôlent à la fois l'amplitude et la complétion de la minipuberté. L'échec de l'activation infantile des neurones synthétisant le NO entraîne une altération de la minipuberté et des comorbidités reproductives, métaboliques, sensorielles et cognitives plus tard dans la vie. Celles-ci peuvent être prévenues par une exposition infantile au NO inhalé. Figure créée avec BioRender.com.

l'activation des neurones hypothalamiques exprimant *NOS1* sous l'effet des stéroïdes sexuels (8, 10). Cependant, comme dans le sexe féminin ce sont les estrogènes et non pas la testostérone qui seraient responsables de cette activation (10).

Au niveau moléculaire, un changement clé s'opère à la minipuberté dans le contrôle de l'expression de la GnRH par les neurones hypothalamiques qui produisent ce peptide. Ce switch implique des microARN (miARN) qui vont moduler l'expression des facteurs de transcriptions jouant le rôle d'activateurs ou de répresseurs du promoteur du gène *Gnrh1* qui code pour l'expression de GnRH (11). Une altération de l'activation de ces micro-réseaux de gènes miARN/facteurs-de-transcription impliqués dans le contrôle de l'activité du promoteur *Gnrh1* à la minipuberté peut conduire à l'extinction de l'expression de ce gène et donc à la perte de la

production de GnRH plus tard dans la vie (Figure 2) (11, 12).

Deux espèces de miARN sont particulièrement impliquées dans ce processus : la famille des miR-200/429, dont l'expression est enrichie dans les neurones à GnRH et augmente pendant cette période critique, et le miR-155, dont l'expression augmente aussi dans cette population de neurones hypothalamiques à la minipuberté. Interférer avec la fonction de ces deux espèces clés de miARN réduit l'augmentation infantile de l'expression de la GnRH et peut même conduire, comme mentionné ci-dessus, à son extinction. Parmi les facteurs de transcription ciblés directement par miR-155 et miR-200/429 figurent, respectivement, *Cebpb* et *Zeb1*, qui sont des répresseurs du promoteur *Gnrh1* mais aussi d'autres facteurs de transcription activateurs de ce promoteur

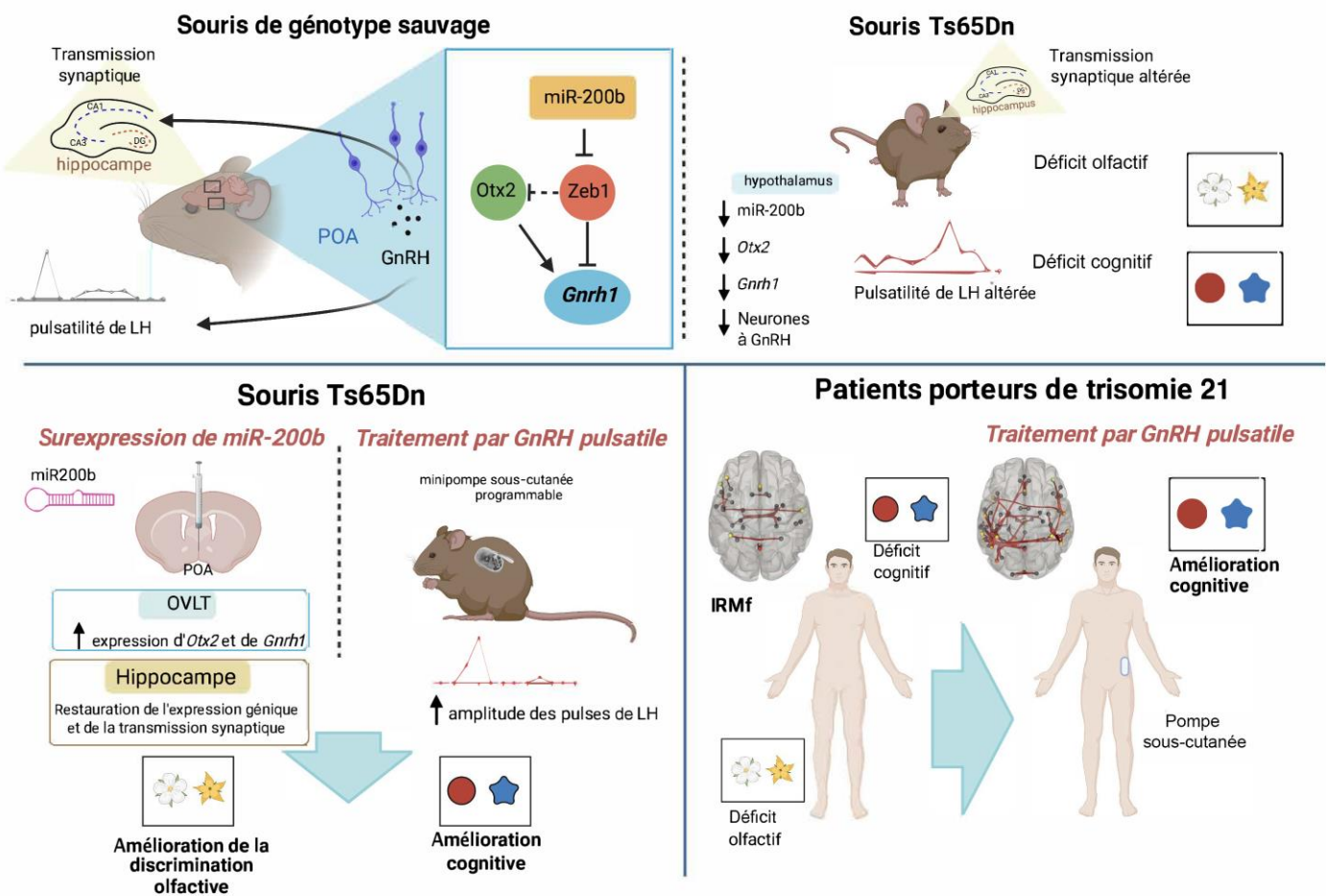
tels qu'Otx2. Fait notable, Cebpb code pour la protéine de liaison CAAT/enhancer (C/EBPβ) qui nécessite la présence de NO pour exercer son effet répressur sur le promoteur de la GnRH (11).

**Minipuberté, troubles neurodéveloppementaux et trisomie 21**

La présence du gène codant pour le miR155 sur le chromosome 21 humain et sur le chromosome 16 de souris (qui porte la plupart des gènes du chromosome 21 humain) nous a conduit à explorer la possibilité d'une altération de l'expression de GnRH dans la trisomie 21 et les modèles murins de cette anomalie chromosomique telle que la lignée de souris Ts65Dn. Nous avons constaté que les souris Ts65Dn

présentaient non seulement une infertilité ou une subfertilité sexuellement dimorphique, similaire à celle retrouvée chez les hommes et les femmes porteurs de trisomie 21, mais aussi l'apparition progressive de déficiences olfactives et cognitives avec l'âge. Ces symptômes neurologiques indépendants de la fonction de reproduction sont étroitement associés à une perte de la production du décapeptide dans les neurones hypothalamiques à GnRH et de son transport dans les fibres neuronales, et particulièrement celles qui se projettent dans les régions extra-hypothalamiques. La perte de production de GnRH par le cerveau se traduit par des modifications des taux et du mode de libération de l'hormone lutéinisante (LH) dans le sang (12).

Il est intéressant de noter que chez la souris Ts65Dn la diminution de l'expression de GnRH à l'âge adulte est



**Figure 3. La supplémentation en GnRH améliore la cognition chez les souris Ts65Dn, modèle de la trisomie 21, et chez des personnes porteuses de cette trisomie.** Les personnes porteuses d'une trisomie 21 présentent une déficience olfactive et des troubles cognitifs en plus de la déficience intellectuelle et d'une altération de la maturation de la fonction de reproduction. Parmi les neurones hypothalamiques synthétisant la GnRH, l'hormone qui contrôle l'axe endocrinien de la reproduction, certains projettent leurs axones vers des zones du cerveau impliquées dans la cognition, comme l'hippocampe. Chez les souris Ts65Dn, dont le phénotype pathologique est semblable à celui des patients porteurs d'une trisomie 21, l'expression de la GnRH par les neurones hypothalamiques diminue progressivement au cours du développement postnatal. L'implantation sous-cutanée d'une minipompe programmable permettant une administration pulsatile de GnRH chez les souris Ts65Dn adultes ou chez des patients porteurs d'une trisomie 21 améliore la connectivité fonctionnelle du cerveau ainsi que la cognition. LH : hormone lutéinisante ; POA : aire préoptique ; OVLT : organe vasculaire de la lame terminale. Figure créée en partie avec BioRender.com.

accompagnée d'un déséquilibre dans le réseau complexe de microARN et de facteurs de transcriptions qui contrôle l'expression de la GnRH. De manière tout à fait inattendue, nous avons observé que l'expression de miR155 n'était pas augmentée dans la région préoptique de l'hypothalamus des souris Ts65Dn, mais qu'elle avait plutôt tendance à être abaissée et que l'ensemble des membres de la famille des miR200 (qui n'est pas présente sur le chromosome 16 de souris) avaient leur expression fortement diminuée et que cela se traduisait par une augmentation de l'expression de Zeb1 et une chute de celle d'Otx2 dans le neurone à GnRH dès la période minipubertaire, bien avant l'apparition des déficits cognitifs ou olfactifs (12) (Figure 3). L'altération hypothalamique des miR200 semble entraîner une modification de la communication entre la région préoptique de l'hypothalamus et l'hippocampe. Ceci a pour conséquence de modifier l'expression d'un certain nombre de gènes dans l'hippocampe, dont ceux impliqués dans les processus de myélinisation et la transmission synaptique, ainsi qu'une modification de la conduction neuronale entre l'hippocampe gauche et l'hippocampe droit *in vivo* (12). La surexpression dans la région préoptique de l'hypothalamus adulte de miR-200b par thérapie génique, a permis de restaurer à la fois les modifications de l'expression géniques et les déficits de transmission neuronale dans l'hippocampe et de corriger les troubles de l'olfaction et de la cognition chez les souris Ts65Dn (Figure 3). Cette thérapie a été montrée capable de réactiver l'expression de GnRH au niveau transcriptionnel à l'âge adulte, mais aussi d'augmenter la proportion de neurones exprimant l'un des activateurs transcriptionnels de son gène, Otx2, connu pour contrôler par ailleurs l'ouverture et la fermeture d'autres périodes critiques de la maturation du cerveau (13). Pour vérifier que ces améliorations étaient bien dues à la restauration d'un rythme physiologique de sécrétion de GnRH, nous avons eu recours à la thérapie cellulaire avec des neurones hypothalamiques sauvages ainsi qu'à des interventions chimio génétiques et pharmacologiques pour produire de la GnRH à des niveaux et selon un pattern physiologique (c'est-à-dire une sécrétion pulsatile de la neurohormone) chez les souris Ts65Dn adultes, et nous avons constaté que ces traitements abolissaient également les déficits olfactifs et cognitifs des souris (12). Enfin, étant donné que l'administration pulsatile de GnRH est déjà utilisée comme traitement pour restaurer la fertilité chez les patients humains (14), une étude clinique pilote a été réalisée chez des hommes adultes porteurs de trisomie 21. Le traitement de 6 mois avec une pompe à GnRH a été bien toléré et a amélioré à la fois les performances intellectuelles, mais aussi la connectivité fonctionnelle

au repos, visualisée par IRM fonctionnelle, de certains circuits connus pour être altérés dans ce syndrome et (12). Notamment la thérapie à la GnRH pulsatile a diminué la connectivité neuronale au repos du réseau reliant l'hippocampe et l'amygdale, connue pour être exacerbée chez les personnes porteuses de trisomie 21 et pour être impliquée dans les phénomènes d'anxiété, alors qu'elle a augmenté la connectivité fonctionnelle au repos de larges régions du cortex cérébral comprenant les réseaux reliant les aires visuelles et sensorimotrices qui sont connus pour être peu actifs dans le contexte de la trisomie 21, à des niveaux proches de ceux observés dans la population générale (12) (Figure 3).

En conclusion, le contrôle et le maintien de la production de GnRH par l'hypothalamus semble jouer un rôle critique dans le développement et la maturation du cerveau et dans le développement des fonctions cognitives. Même s'il est important d'attendre les résultats des futurs essais randomisés, contrôlés contre placebo, en double aveugle et multicentrique avant d'en tirer des conclusions définitives, l'administration thérapeutique de GnRH pulsatile paraît être prometteuse pour améliorer les déficits cognitifs dans le cadre de ce syndrome, mais pourrait aussi être utilisée pour mobiliser la réserve cognitive dans le cadre de certaines démences, telles que celles de type Alzheimer ou Parkinson (15).

Vincent.prevot@inserm.fr

## Références

- (1) Kuirri-Hanninen T, Sankilampi U, & Dunkel L. (2014) *Horm Res Paediatr* 82, 73-80.
- (2) Casoni F & al. (2016) *Development* 143: 3969-3981.
- (3) Boehm U & al. (2015) *Nat Rev Endocrinol* 11: 547-564.
- (4) Prevot V & al. (2018) *Endocr Rev.* 39:333-368.
- (5) Herbison AE. (2020) *Front Neuroendocrinol* 57, 100837.
- (6) Prevot V. In: Plant TM, and Zeleznik J eds. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. New York: Elsevier; 2015:pp 1395-439.
- (7) Francois CM & al. (2017) *Sci Rep* 7, 46222.
- (8) Chachlaki K & al. (2022) *Sci Transl Med.* 14, eabh2369.
- (9) Pellegrino G & al. (2021) *Nat Neurosci.* 24,1660-1672.
- (10) Delli V & al. (2023) *Free Radic Biol Med.* 194, 199-208.
- (11) Messina A & al. (2016) *Nat Neurosci* 19, 835-844.
- (12) Manfredi-Lozano M & al. (2022) *Science* 377, eabq4515.
- (13) Spatzza J & al. (2013) *Pharmacol Rev* 65, 90-104.
- (14) Hoffman AR, & Crowley WF, Jr. I (1982) *N Engl J Med* 307,1237-1241.
- (15) Prevot V, Tena-Sempere M, & Pitteloud N (2023) *J Clin Endocrinol Metab.* 108, 2747-2758.
- (16) Chachlaki K, Garthwaite J, & Prevot V. (2017) *Nat Rev Endocrinol* 13, 521-535.