

Lettre de la Société Francophone de Chronobiologie

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 43 - Numéro 2-3

Juin- Septembre 2012

<http://www.sf-chronobiologie.org>**Sommaire**

Éditorial	1
Compte-rendu de l'assemblée générale de la SFC	4
Résumés du 43^{ème} congrès de la SFC	8
Annonces de congrès	22
Recommandation professionnelles sur le thème "Sommeil et Obésité"	24
Rubriques	
<i>Mise à jour de l'annuaire électronique</i>	3
<i>Notre site Web</i>	3
<i>Chronobiologistes</i>	30

**Éditorial**

Chers collègues et amis,

Vous m'avez confié la Présidence de notre Société savante au moment où la Société civile débat des implications de la chronobiologie pour la Santé et pour l'organisation des activités humaines. C'est un défi pour nous, collectivement, que d'ancrer désormais très officiellement notre discipline scientifique dans les programmes d'enseignement et de recherche. J'en ferai l'objectif principal de mon mandat, en étroite liaison avec les membres de notre conseil et ceux qui voudront s'associer aux initiatives que nous proposerons.

Les avancées scientifiques et technologiques extraordinaires de la chronobiologie, largement reconnues dans les journaux scientifiques des plus bas aux plus hauts facteurs d'impact, en illustrent la nature multidisciplinaire. Notre science fait appel à un socle commun de connaissances, de méthodes et de problématiques qui questionnent les Sciences de la Vie et de la Santé, celles de l'Homme et de la Société, mais aussi les sciences dures – mathématique, physique, chimie,.... Le système circadien n'est qu'un des multiples systèmes oscillant des êtres vivants, constatation qui rend la modélisation mathématique encore plus indispensable pour intégrer la complexité des systèmes biologiques en interaction dynamique, de la cellule aux populations cellulaires, à l'organisme entier et aux populations d'organismes.

La Chronobiologie a ainsi le privilège d'avoir développé une vision scientifique unifiée et moderne de la Vie en intégrant les dimensions temporelles. Il nous « reste » à faire valoir ensemble nos atouts auprès des autorités scientifiques, médicales et éducatives nationales, en travaillant étroitement avec les autres Sociétés savantes françaises et européennes.

Mes prédécesseurs ont fait évoluer avec votre appui la Société Francophone de Chronobiologie. Celle-ci s'est ainsi forgé une réputation de sérieux, attestée par la participation de plusieurs de ses membres et présidents passés ou présent aux expertises collectives sur les rythmes scolaires et le travail en horaires décalés. Notre discipline a été ainsi mise au centre de plusieurs interrogations de la société. L'expertise collective de l'INSERM sur les Rythmes Scolaires et les actions qui ont suivi ont mis en exergue la nécessité que les synchroniseurs de l'environnement respectent les propriétés des horloges biologiques pour favoriser l'acquisition des connaissances des enfants scolarisés. Ainsi la chronobiologie est-elle en train d'acquiescer droit de cité dans la réflexion des autorités nationales d'Enseignement.

(Suite page 2)

Reconnaissons à l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer, émanation de l'Organisation Mondiale de la Santé, d'avoir su identifier la disruption circadienne provoquée par le travail en horaires décalés comme probable facteur cancérigène chez l'Homme¹. Le Danemark est ensuite devenu le premier Etat à considérer le cancer du sein comme une maladie professionnelle après travail posté prolongé. Le débat instauré dans la société civile française a conduit la Société de Française de Médecine du Travail à publier cette année les premières recommandations aux travailleurs en horaires décalés, après une expertise impliquant plusieurs membres de la SFC, sous l'égide de la Haute Autorité de Santé^{2,3}. La problématique de la disruption circadienne pour la Santé et l'Environnement sera élargie et approfondie dans le cadre d'un groupe de travail que vient de créer l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), auquel contribuent plusieurs membres de la SFC⁴. Enfin le Ministère de l'Environnement a témoigné son intérêt pour la problématique des implications de la pollution lumineuse pour l'environnement, et en particulier les horloges biologiques des êtres vivant, lors d'une réunion récente à Paris⁵.

Nul doute que ces avancées dans la perception de la chronobiologie ne soient le résultat du travail de chacun d'entre nous, et, plus globalement des recherches en chronobiologie qui se développent de façon convaincante dans le monde. Cette évolution récente valide le rapprochement de la SFC avec la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil (SFRMS), auquel ont œuvré Bruno Claustrat et Damien Léger. Notre Société cherchera à développer ce modèle de partenariat afin de remplir au mieux ses missions d'échanges scientifiques dans les communautés francophone, et internationale.

Francis Lévi

Président de la Société Francophone de Chronobiologie

¹ <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/mono98.pdf>

² <http://www.chu-rouen.fr/sfmt/pages/Recommandations.php>

³ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/c_2012_0076_label_travailleurs_postes.pdf

⁴ <http://www.anses.fr/>

⁵ http://rbc.vjf.inserm.fr/images/stories/actualite/Programme%20Pollution%20lum%20et%20som_04.12.2012.pdf



Congrès SFC Loches 2012

Visitez régulièrement le site Web de la SFC

Le site de la Société Francophone de Chronobiologie est consultable à l'adresse

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Tout comme l'ancien site, il comporte une présentation de la société et de ses activités ainsi qu'un annuaire de ses membres. Chaque membre recevra un courrier avec un nom de login et un mot de passe personnel qui lui donnera un accès personnel pour notamment modifier sa fiche. Le site constitue aussi une riche source d'informations sur la recherche et l'enseignement qui portent sur la chronobiologie, ainsi que sur l'actualité de cette discipline. Je vous laisse explorer le site de manière plus approfondie et compte sur vous tous pour l'alimenter régulièrement et le faire vivre longtemps !

Sophie LUMINEAU

Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :	Tel	<input type="text"/>
<input type="text"/>	Fax	<input type="text"/>
Titres, fonction	Courriel :	<input type="text"/>
Adresse	Mots clefs :	<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>

Pensez à actualiser vos données

Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;

Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir ci-dessous).

Ouria Dkhissi-Benyahya, secrétaire générale de la SFC
 INSERM U846, Institut Cellule Souche et Cerveau
 Département de Chronobiologie
 18 avenue du Doyen Lépine, 69500 BRON
 Tel : 04.72.91.34.87
 Fax : 04.72.91.34.61

Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

Si vous connaissez votre identifiant et votre mot de passe, aller dans **Espace membres** et entrer l'identifiant et votre mot de passe, puis suivre les instructions.

Si vous n'avez pas encore votre identifiant et votre mot de passe, vérifier d'abord que vous êtes bien enregistré dans l'annuaire **Annuaire des membres** et cliquer sur la lettre initiale du nom. Noter le mail sous lequel vous êtes enregistré.

Aller dans **Espace membres** et cliquer sur **Login/Mot de passe oublié?** ; on vous demande alors le mail sous lequel vous êtes enregistré, et vous recevrez alors votre identifiant et votre mot de passe.

Compte-rendu de l'assemblée générale de la SFC

Loches - 26 septembre 2012

Membres excusés pour la réunion du conseil d'administration du 26/09/12 : Olivier BOSLER, Albert GOLD-BETER, Valérie SIMONNEAUX

Membres présents à la réunion du conseil d'administration du 26/09/12: Xavier BONNEFONT (trésorier adjoint), Bruno CLAUSTRAT (président), Howard COOPER (vice-président), Olivier COSTE, Franck DELAUNAY (trésorier), Ouria DKHISSI-BENYAHYA (secrétaire générale), Frédéric GACHON, André KLARSFELD, Francis LÉVI, Sophie LUMINEAU (secrétaire adjointe), Martine MIGAUD et Patrick VUILLEZ.

Ouverture de séance à 17h30 par Bruno CLAUSTRAT, président, en présence de 33 membres de la SFC.

1. Compte-rendu moral du président

Bruno CLAUSTRAT évoque la bonne visibilité nationale et internationale de notre société, suite aux efforts menés pour la faire connaître.

En particulier, des relations avec d'autres sociétés se sont développées, notamment avec la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) et la mise en place depuis plusieurs années de sessions communes, lors des congrès du Sommeil, co-parrainées par la SFC et la SFRMS. Bruno Claustrat propose qu'une session parrainée par la SFRMS soit proposée au sein du prochain congrès de la SFC (2014).

Visibilité accrue du domaine de la chronobiologie notamment avec les discussions sur les rythmes scolaires, le travail posté.

La SFC a été impliquée Es-qualités, ainsi que 9 sociétés savantes, dans un groupe de travail sous l'autorité de la Haute Autorité de Santé (HAS) avec pour objectif d'établir des recommandations à destination des travailleurs postés et leur surveillance médicales. Ces recommandations sur le travail posté ont été publiées dans le numéro de RYTHMES (Mars 2012).

La SFC a été contacté en qualité Es qualité sous l'égide du ministère de l'environnement pour participer à une journée « Pollution Lumineuse et Sommeil » avec pour représentants de la SFC, B. Claustrat et F. Lévi, représentant SFRMS C Gronfier.

Bruno Claustrat suggère une participation plus active à la journée nationale du sommeil afin augmenter la visibilité de la chronobiologie.

2. Bilan financier

En raison de problèmes de transfert de la trésorerie (changement du trésorier), un bilan financier complet n'a pu être présenté lors de l'assemblée générale. Ce transfert est en cours et un bilan sera bientôt disponible

L'assemblée générale ne peut accorder pour l'instant le quitus.

Suite au déficit de trésorerie lors de l'organisation du congrès de la SFC 2010 (Colle sur Loup), il a été décidé que pour les prochains congrès, la gestion et prise en charge financière du congrès seraient à la charge complète des organisateurs.

Le conseil d'administration a donc décidé que pour les prochains congrès de la SFC

- L'hébergement sera pris en charge par les participants
- L'inscription sera prise sur une ligne budgétaire de la SFC
- Les organisateurs devront présenter un budget prévisionnel au CA (6 mois avant la date du congrès)

3. Bilan des adhérents et cotisations 2012

Pour l'année 2012-2013, la cotisation annuelle est de 30 € par adhérent, 15 € pour les retraités. La cotisation

est toujours gratuite pour les étudiants sous réserve qu'ils publient un article dans RYTHMES. Le supplément de 10€ pour l'envoi papier du bulletin RYTHMES reste inchangé, donc une cotisation totale de 40 €.

Cinq nouveaux membres souhaitent adhérer à la SFC dont 4 étudiants ci-dessous

ANCEL Caroline, doctorante, Strasbourg

LE TALLEC Thomas, doctorant, Brunoy

SAENZ DE MIERA Cristina, doctorante, Strasbourg

VACCARO, Alexandra, doctorante, Paris

et

FRANC Jean-Louis, DR2 CNRS, Marseille

Leur adhésion est approuvée à l'unanimité par l'assemblée.

4. Informations sur les prochains congrès SFC

Le prochain congrès de la SFC en 2014 sera organisé par Francis Lévi et André Klarsfeld à Paris.

Pour 2016, Patrick Vuillez s'est proposé comme organisateur (Strasbourg).

Il a été proposé de modifier le format du congrès (2 jours) avec des conférences principalement par les chercheurs juniors et la mise en place d'ateliers thématiques. Le format final restant bien sûr à la décision des organisateurs.

5. Bulletin RYTHMES

Nous remercions Fabienne Aujard pour le travail réalisé en tant qu'éditeur en chef de la revue RYTHMES. Depuis janvier 2012, Fabien PIFFERI pris la relève et a participé à la mise en place du bulletin RYTHMES. Cette succession n'a pas permis de maintenir en 2012 une fréquence de parution trimestrielle.

Fabien PIFFERI est donc nommé rédacteur en chef de la revue RYTHMES. Afin de l'aider dans sa tâche Patrick VUILLEZ s'est proposé pour réaliser les impressions de la version papier via l'université de Strasbourg et d'assurer leur envoi postal. Un devis va être demandé au service d'impression de l'université et le coût réel d'impression et d'envoi seront répercutés sur les membres souhaitant la version papier. Pour les nouveaux adhérents, seul l'envoi de la version électronique est proposé.

Le problème récurrent de l'approvisionnement en articles pour la revue RYTHMES a été rappelé. Les doctorants, membres à titre gracieux de la SFC, ainsi que les récipiendaires du prix SFC se sont en effet, engagés à soumettre un article dans RYTHMES.

La version papier de RYTHMES est maintenue et continuera à être agrafée au lieu d'être reliée.

B. Claustrat continue à se charger de l'approvisionnement d'articles jusqu'à fin 2012.

6. Site internet de la SFC (<http://www.sf-chronobiologie.org/>)

Sophie LUMINEAU, ainsi que son époux, se sont occupés pendant plusieurs années de la maintenance du site de la SFC. Nous les remercions pour leur travail et leur participation.

Le site de la SFC, visible aux membres et au grand public assure notre visibilité nationale et internationale. Il est rappelé à chacun qu'il peut participer à sa dynamique en y postant des annonces d'événements, d'offres car il est encore peu exploité. Ce site est néanmoins peu flexible (par exemple pas de possibilité d'inclure des annonces ou événements au format pdf).

Il a été proposé de renouveler le site de la SFC et d'y inclure un lien avec la base de données des membres de la SFC. Nous sommes actuellement en attente d'un devis. La société Biocodex propose d'attribuer 1000 euros à la SFC pour 2012. Cette somme sera allouée au renouvellement du site de la SFC

7. Relations internationales

L'adhésion à la SFC, permettait jusqu'à 2011 d'être également membre de l'EBRS sans cotisation supplémentaire. Cette prérogative a été annulée, rendant obligatoire l'adhésion séparée aux 2 sociétés. Francis LEVI propose que les sociétés nationales se fédèrent et appartiennent à l'EBRS. Le prochain président de la SFC (F Lévi) en discutera avec le président actuel de l'EBRS.

8. Renouvellement du président et du vice-président de la SFC

Bruno CLAUSTRAT, président de la SFC et Howard COOPER, vice-président arrivent en fin de mandat, non renouvelables.

Francis LEVI a fait acte de candidature à la présidence de la SFC. Bruno CLAUSTRAT, président de la SFC et Howard COOPER, vice-président arrivent en fin de mandat, non renouvelables.

Présidence :

Francis LEVI a fait acte de candidature à la présidence de la SFC

14 votes pour F. Lévi

1 vote blanc

Francis Lévi est élu président de la SFC

Vice –présidence :

Candidature de M. Migaud

15 votes pour M. Migaud

Martine Migaud est élue vice-présidente de la SFC

9. Renouvellement d'une partie du Conseil d'Administration

- Un membre est en fin de 2^e mandat :

Sophie LUMINEAUX, également secrétaire adjointe

- Deux membres sont en fin de 1^{er} mandat (renouvelable) :

Olivier BOSLER et Ouria DKHISSI-BENYAHYA .Olivier BOSLER ne souhaite pas renouveler son mandat. Ouria DKHISSI-BENYAHYA a exprimé le souhait de renouveler son mandat.

2 candidatures reçues (lettre de motivation + CV) : Anne-Marie FRANCOIS- BELLAN et Claude GRONFIER.

Résultat du vote par l'AG:33 membres sont présents

13 votes pour C. Gronfier

12 votes pour A.M Francois-Bellan

4 votes « blanc »

C. Gronfier est donc élu membre du CA de la SFC pour 4 ans

10. Renouvellement du secrétaire-adjoint

Lors du conseil d'administration, Patrick Vuilleza été élu secrétaire-adjoint de la SFC (15 votes/15).

Merci encore à Sophie Lumineau pour ton travail durant toutes ses années.

11. Bourse de voyage 2012

Un jury composé de 4 membres du CA n'ayant pas co-publié avec les candidats (Olivier Bosler, Olivier Coste, André Klarsfeld, Martine Migaud) sous la direction de Bruno Claustrat a attribué 6 bourses de voyage. Cette bourse a couvert les frais de voyage pour assister et présenter leurs travaux au congrès de la SFC2012.

Les lauréats sont

Ancel Caroline : PhD, INCI, Strasbourg

CasthanoAmélie ,PhD , INCI, Strasbourg

Jelassi Raja, PhD, Tunisie

LahouaouiHasna, PhD, INSERM U846, Bron

Roche Véronique, PhD, INSERM 776, Villejuif

Saenz de Mira Cristina, PhD, INCI, Strasbourg

La lauréate Jelassi Raja n'a pu finalement assister au congrès suite à des problèmes d'obtention d'un visa.

12. Prix Jeune chercheur/jeune chercheuse 2012

Pour rappel, le prix Jeune chercheur/jeune chercheuse, d'un montant de 1500 €, récompense un chercheur chronobiologiste de moins de 35 ans.

Un jury composé de 4 membres du CA n'ayant pas co-publié avec les candidats (Olivier Bosler, Olivier Coste, André Klarsfeld, Martine Migaud) sous la direction de Bruno Claustrat a été attribué cette année à PIFFE-RI Fabien, chercheur au M.N.H.N. (Brunoy)

Le lauréat du prix Jeune chercheur/jeune chercheuse a été sélectionné avant le congrès de la SFC (juin 2012) afin de prévoir une présentation orale lors du congrès de la SFC.

13. Points divers

1. Secrétaire et trésorier adjoints

Le rôle du secrétaire et trésorier adjoint a été discuté et sera à définir entre les parties concernées (secrétaire général et trésorier).

2. Wikipedia : Article "HorlogeCircadienne"

A. Klarsfeld amis en ligne sur le site de Wikipédia un article sur « Horloge Circadienne ». Vous pouvez contribuer pour enrichir le site en vous connectant et en rajoutant des paragraphes, images ou articles. Vous pouvez également envoyer vos contributions à A. Klarsfeld qui se chargera de les mettre en ligne.

3. French MCTQ-MELABETE :

Objectif : étudier le phénotype circadien de patients diabétiques en France

Le lien électronique permettant de participer à cette enquête a été envoyé aux membres de la SFC avec la consigne de diffuser le plus largement cette information

4. Décès de la Pr. Thérèse Vanden Driessche.

Un hommage a été rédigé par Albert Godlbeter et a été publié dans RYTHMES (Mars 2012).

OuriaDkhissi-Benyahya, secrétaire générale



Résumés du 43ème Congrès de la SFC

Loches, 26-28 Septembre 2012

Sex-related differences in the effect of RFRP-3 on the gonadotrophic axis in the Syrian hamster.

Ancel Caroline^{*1}, Tena-Sempere Manuel², Mikkelsen Jens Damsgaard³, Simonneaux Valérie¹

¹Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UPR CNRS 3212, Université de Strasbourg, Département de Neurobiologie des Rythmes, 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg, France ²Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, University of Córdoba, and CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, 14004 Córdoba, Spain ³Neurobiology Research Unit, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark

In 2000, gonadotrophin-inhibitory hormone (GnIH) was identified in the quail and shown to inhibit gonadotrophin release. Soon after, novel RFamide peptides structurally similar to GnIH were identified in mammals, and the mammalian orthologue of avian *gnih* was termed *RFamide-related peptide (rfrp)*. A large body of evidence now indicates that RFRP-3, a peptide encoded by the *rfrp* gene, plays a role as a negative regulator of reproduction in various species. However, we have recently demonstrated that the administration of RFRP-3 in the male Syrian hamster produces a strong stimulatory effect on the reproductive axis, when administered both acutely and chronically. This effect is mediated via central targets, namely the GnRH neurons in the preoptic area and the Kiss1 neurons in the arcuate nucleus. Because this result is in contradiction with a study demonstrating an inhibitory effect of GnIH on the female Syrian hamster reproductive axis, we sought to identify possible sex-related differences in the effect of RFRP-3 on the reproductive axis in the Syrian hamster. Moreover, the observations that RFRP-ir cell numbers and their activation state are reduced during the LH surge, suggest that the effect of RFRP-3 on the reproductive axis in the female Syrian hamster might vary according to the stage of the cycle at which it is administered. We therefore carried out a study in which we analysed the effect of RFRP-3 injections on LH secretion during diestrus or proestrus. Our results indicate that on top of likely species-dependent differences in the effect of RFRP peptides on the reproductive function, there are also sex-related differences within a species. Overall, our work challenges the current theory according to which RFRP-3 exerts inhibitory effects regarding the control of mammalian reproduction.

Restitution de la saisonnalité et la saison de naissance chez les caprinés, bovins et porcins domestiques du passé, par l'analyse biogéochimique des dents archéologiques.

Balasse¹ Marie, Frémondeau¹ Delphine, Tornero¹ Carlos.

¹UMR 7209 « Archéozoologie, archéobotanique : sociétés, pratiques, environnements », CNRS, Muséum national d'Histoire naturelle, 55 rue Buffon, 75005 Paris

Les systèmes d'élevage traditionnels sont rythmés annuellement par la saisonnalité des naissances des animaux domestiques. Il en était probablement de même pour les élevages préhistoriques. S'il est probable que les premiers bovins, ovins et porcins domestiques d'Europe tempérée étaient saisonnés, il reste à définir plus précisément l'étendue de la période des naissances et son calage dans le cycle annuel. Par ailleurs celle-ci fait peser des contraintes que l'éleveur peut chercher à moduler, pour regrouper ou au contraire étendre cette période, en fonction de facteurs incluant la taille du cheptel, la gestion de son alimentation, le choix des reproducteurs, ou encore une mobilité résidentielle. Dans les contextes archéologiques, elle ne peut pas être estimée *a priori*, elle doit être définie à partir des restes squelettiques retrouvés sur les sites. L'archéozoologue trouve un intérêt particulier dans cette question quand il s'agit d'interpréter des courbes de mortalité en terme de gestion démographique du cheptel, et/ou de saison d'occupation des sites ; d'estimer la disponibilité saisonnière des ressources (viande tendre, lait) ou d'étudier la complémentarité des espèces.

La biogéochimie isotopique offre la possibilité d'aborder la saisonnalité des naissances des animaux à partir de leurs dents. L'émail dentaire détient une archive chronologique de l'histoire isotopique de l'individu, sur la période de formation de la dent. Sa composition isotopique en oxygène ($\delta^{18}\text{O}$), liée indirectement à celle des précipitations, fixe au moment de la croissance dentaire des variations saisonnières. Un échantillonnage sérié suivant l'axe de croissance de la dent permet de reconstituer ces variations saisonnières (Figure 1). Pour une espèce donnée et dans une même dent, mesurer la variabilité inter-individuelle dans l'enregistrement des séquences de $\delta^{18}\text{O}$ revient ainsi à estimer l'étalement des naissances. Cet exposé détaillera la méthodologie et présen-

tera des applications sur des assemblages archéologiques néolithiques et de l'Age du Fer d'Europe.

Implication de la gélatinase A (MMP-2) dans le remodelage tissulaire saisonnier de la glande coagulante du Mérion de Libye (*Meriones libycus*) au cours du cycle saisonnier reproducteur et après castration

*^{1,2}Belhocine Mansouria, ²Gernigon-Spychalowicz Thérèse, ³Benazzoug Yasmina, ⁴Exbrayat Jean-Marie

1 : Département des Sciences Agronomiques, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (FSNV), Laboratoire des Micro-organismes Bénéfiques, des Aliments Fonctionnels et de la Santé (LMBAFS), Université de Mostaganem Abdelhamid ben Badis (UMAB). **2** : Equipe reproduction des petits vertébrés, LRZA, FSB, USTHB, BP 32, 16111 EL ALIA, Alger. **3** : Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire (BCM), Matrice Extracellulaire, FSB, USTHB, BP 32, 16111 El Alia, Alger. **4** : Laboratoire de Biologie Générale/ EPHE/UMRS 449, Université Catholique de Lyon. 25 rue du plat, 69288 Lyon cedex 02 France.

Une étude histologique avec une étude immunohistochimique de la gélatinase A (MMP-2) selon la méthode indirecte à la streptavidine biotine peroxydase ont été effectuées sur les glandes coagulantes du Mérion de Libye (*Meriones libycus*) collecté de son biotope naturel (Béni-Abbès, Sahara algérien) en période de reproduction (printemps et début de l'été) et en phase de repos (fin de l'été, automne, fin de l'hiver). Les effets de la castration sur l'immunoexpression de la MMP-2 ont été étudiés chez des Mériens castrés depuis un mois au printemps. Cette étude a été conduite afin de démontrer la rythmicité saisonnière de la fonction de cette glande et de vérifier l'implication de la MMP-2 dans cette saisonnalité. En période active, la glande coagulante du Mérion est le siège d'un remodelage tissulaire saisonnier caractérisé par une croissance épithéliale importante et une sécrétion abondante ; la MMP-2 est fortement exprimée dans les cellules épithéliales et dans la sécrétion avec une légère immunoexpression dans les cellules musculaires lisses (CMLs). En phase de repos et après castration, la glande coagulante se distingue par une accumulation de la matrice extracellulaire associée à une prolifération fibromusculaire et une atrophie épithéliale ; l'immunomarquage de la MMP-2 diminue de manière non significative dans les cellules épithéliales et s'intensifie dans les CMLs. Dans la matrice extracellulaire, l'immunoréaction de la MMP-2 est absente. L'immunoexpression de cette enzyme montre une fluctuation saisonnière en corrélation avec des variations saisonnières hormonales caractérisées par des taux d'androgène testiculaire et plasmatique faibles en saison de repos et des valeurs

élevées en période active (Boufermes, 1997 ; Ma-taoui, 1999). Ce résultat illustre l'implication de la MMP-2 dans le remodelage tissulaire saisonnier des glandes coagulantes, elle interviendrait dans la recrudescence de la glande en période active et dans sa régression en saison de repos et serait un composant enzymatique du plasma séminal en raison de sa présence dans la sécrétion.

Explorations des troubles du sommeil dans l'autisme : entre recherche et pratique.

Pr F Bonnet-Brilhault, Chef de service du Centre Universitaire de Pédo-psychiatrie, Responsable Equipe Autisme de l'Unité INSERM 930.

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les personnes avec autisme avec une prévalence allant de 43 à 88% chez les enfants d'âge scolaire. Ces troubles du sommeil débutent dès 18-24 mois, persistent plusieurs années dans la plupart des cas et sont associés à une sévérité des comportements autistiques. Le retentissement familial est également important puisque 70% des parents ayant un enfant avec autisme ont eux-mêmes des troubles du sommeil. Les explorations fonctionnelles et biologiques ont permis de mettre en évidence des particularités de l'organisation du sommeil ainsi que des rythmes de sécrétion de la mélatonine. L'ensemble de ces particularités rend compte de la complexité des interactions entre les troubles du sommeil et la sémiologie autistique tant sur le plan clinique que sur la prise en charge thérapeutique.

Genome-wide analyses of transcriptional regulation downstream of the plant circadian clock.

¹Adams Sally, ²Veflingstad Siren, ¹Davies Sian, ³Finkenstadt Barbel, ²Ott Sascha, ²Rand David and ^{*1}Carré Isabelle (¹School of Life Sciences, ²Centre for Systems Biology and ³Department of Statistics, University of Warwick, Coventry, England)

Current work in my laboratory aims to unravel the regulatory code that determines the timing of rhythmic gene expression in plants. The circadian clock makes an important contribution to plant fitness and survival in the natural environment, and these analyses will ultimately provide us with the tools to generate better crops by optimizing the timing of rhythmic changes in gene expression downstream of the oscillator. We have focused our efforts on transcriptional regulation downstream of LHY, which is one of the core components of the clock. We are using statistical and mathematical modeling approaches to predict aspects of gene architecture and promoter motifs that contribute to the timing of transcription of LHY target genes. Evidence in support of these predictions is obtained through comparative genomic analyses,

analysis of luciferase reporter constructs in transgenic plants and identification of cofactors through yeast one-hybrid screens. A particularly interesting outcome of these studies is the finding that LHY binding regions are enriched for abscisic acid (ABA) responsive elements (ABRES). Furthermore we show that LHY regulates multiple steps of ABA biosynthesis and signal transduction pathway. Abscisic acid is a plant hormone that plays a role in the establishment of seed dormancy and control of germination. It also plays a role to mediate responses to environmental stress conditions such as drought, high salinity or cold temperatures. The tight interplay between the ABA signaling pathway and the oscillator mechanism suggests that the clock plays a role to maximize plant survival under environmental stress conditions.

Effets de l'administration de l'agomélatine sur deux sorties de l'Horloge, chez le rat

Castanho¹ Amélie*, Bothorel¹ Béatrice, Seguin² Laure, Mocaër² Elisabeth, Pévet¹ Paul

¹Département de Neurobiologie des Rythmes, Institut des Neurosciences et Intégratives Cellulaires (INCI), 5 rue Blaise Pascal, 67084 - Strasbourg

²Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS), 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex

La mélatonine est connue pour agir directement sur les noyaux suprachiasmatiques (NSC). L'agomélatine est un antidépresseur présentant des propriétés agonistes MT1-MT2 et antagonistes 5-HT_{2C}. Nos travaux ont pour but de déterminer et comparer les effets d'une injection aiguë d'agomélatine ou de mélatonine sur deux sorties essentielles de l'Horloge: le rythme de mélatonine endogène et celui de la température corporelle. L'étude a été réalisée sur des rats Wistar mâles adultes maintenus en cycle de lumière-obscurité (12h-12h). Les profils journaliers de sécrétion de mélatonine endogène ont été mesurés en utilisant la technique de microdialyse intrapinéale durant 4 jours consécutifs. Simultanément, la température corporelle a été enregistrée à l'aide d'I-Buttons. Le premier jour de l'expérience correspond au jour contrôle. Le deuxième jour, soit l'agomélatine soit la mélatonine est injectée en sous-cutané (2,5 mg/kg) à la transition jour-nuit. Les rythmes circadiens de la mélatonine endogène et de la température ont été suivis pendant les 2 jours suivant l'injection. La mélatonine est mesurée par radio-immunologie, directement dans les dialysats collectés. Une régression non linéaire appliquée sur les rythmes individuels de sécrétion de mélatonine permet de déterminer l'amplitude, le temps de demi-descente et de demi-montée du rythme hormonal. Le rythme de température corporelle est analysé en utilisant une fonction cosinor. Nos résultats montrent qu'à la dose de 2,5 mg/kg, l'agomélatine et la mélatonine induisent une augmentation

de l'amplitude du pic de sécrétion de la mélatonine ainsi qu'une avance de phase de son rythme et ceci pendant 2 jours après l'injection. Simultanément, on observe une augmentation de l'amplitude de la température corporelle. L'agomélatine et la mélatonine augmentent donc l'amplitude de deux sorties des NSC. Ces résultats suggèrent que l'agomélatine et la mélatonine augmentent l'amplitude des oscillations de l'Horloge en agissant directement sur les NSC. Une éventuelle implication des propriétés antagonistes 5HT_{2C} de l'agomélatine est en cours d'étude.

Interaction entre horloges circadiennes, prise alimentaire et lumière

Challet Etienne

CNRS, UPR3212, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Université de Strasbourg

Les animaux présentent une alternance quotidienne d'activité/repos, corrélée à des périodes d'alimentation/jeûne. Cette organisation temporelle journalière est sous le contrôle d'une horloge principale localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Les oscillations circadiennes de cette horloge neuronale résultent de boucles d'autorégulation impliquant plusieurs gènes spécifiques dont *Per1-2*, *Cry1-2*, *Bmal1*, *Clock*, *Rora-β-γ* et *Rev-erba-β*. Le principal synchroniseur de l'horloge suprachiasmatique est la lumière ambiante perçue par la rétine. De nombreuses horloges secondaires, présentes dans des régions cérébrales hors noyaux suprachiasmatiques, ainsi que dans la majorité des tissus périphériques, sont sensibles à l'effet synchroniseur des repas.

Les situations de déséquilibres métaboliques chroniques sont associées à des anomalies circadiennes chez les rongeurs nocturnes. Notamment une avance de phase du cycle veille-sommeil est induite par un régime hypocalorique chronique. Le fait que les conditions hypo- et hyper-caloriques modifient la synchronisation photique des noyaux suprachiasmatiques confortel'existence d'une modulation métabolique de la synchronisation photique.

Les *PeroxisomeProliferator-ActivatedReceptors* (PPARs) sont des facteurs de transcription activés par des ligands. PPARβ/δ est exprimé de manière rythmique dans les noyaux suprachiasmatiques, avec un maximum en milieu de jour. De plus, l'expression de PPARβ/δ est augmentée par un créneau lumineux seulement pendant la nuit subjective et non pendant le jour subjectif. Un agoniste de PPARβ/δ amplifie les retards de phase induits par la lumière alors qu'un antagoniste est sans effet. Autrement dit, l'activation de PPARβ/δ pourrait moduler positivement la synchronisation circadienne à la lumière.

Dans la mesure où un traitement chronique au

bezafibrate, un activateur des PPAR α - β/δ - γ provoque une avance de phase du cycle veille-sommeil (Shirai et al., 2007 BBRC), comparable à celle induite par un régime hypocalorique chronique, notre hypothèse de travail stipule que PPAR β/δ dans les noyaux suprachiasmatiques est impliqué dans la modulation métabolique de la synchronisation photique.

Rythmicités journalières de l'attention et de la lecture/compréhension d'enfants de 8-9 ans présentant ou non des troubles du langage écrit

Clarisse^{1*} René, Le Floch¹ Nadine, Thibault² Amélie

Cette étude vise à évaluer les niveaux et les variations journalières des performances attentionnelles et de la lecture-compréhension selon les conditions psychosociologiques de passation (individuel versus collectif) chez des enfants de 8-9 ans scolarisés en CE2 présentant ou non des troubles du langage écrit.

L'expérience a été réalisée auprès de 23 enfants (12 filles et 11 garçons) répartis en deux groupes :

- Groupe d'enfants bons lecteurs (BL) : 9 filles et 8 garçons ; (Age moyen : 8, 3 \pm 0,53)

- Groupe d'enfants présentant des troubles du langage écrit (TLE) : 3 filles et 3 garçons ; (Age moyen : 9 \pm 0,22)

L'attention a été mesurée par un test de barrage administré collectivement et individuellement à quatre moments différents (9h00, 11h30, 13h30, 16h00). Le test de lecture et de compréhension a été proposé aux mêmes horaires en passation individuelle. Les données ont été soumises à des analyses de variance à mesures répétées au seuil .05.

Les principaux résultats indiquent que les niveaux moyens des scores de l'attention des enfants BL et TLE ne se différencient pas qu'il s'agisse de la situation individuelle ou de la situation collective. Les conditions de passation ont cependant des effets différenciés sur les niveaux moyens de performances attentionnelles des deux groupes d'enfants. Pour les variations journalières des performances attentionnelles une interaction (moment de la journée x niveau de langage écrit) est relevée en situation collective quand les profils des enfants BL et TLE sont comparables en situation individuelle. A l'épreuve de lecture-compréhension, les scores moyens des enfants BL sont significativement plus élevés que ceux des TLE et l'analyse de l'interaction (moment de la journée x niveau de langage écrit) indique que les variabilités des performances ne se différencient pas. L'intervention des conditions psychosociologiques de passation déjà retenue dans la littérature serait à considérer dans l'étude des rythmicités des enfants en situation de handicap.

Les troubles du rythme veille-sommeil (RVS) dans la Classification Internationale des Troubles du Sommeil (CITS)

Bruno Claustrat

Service d'Hormonologie, Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon 59 bd Pinel 69677, Bron

INSERM, U846, 18 avenue du Doyen Lépine, 69500, Bron

Les troubles du rythme circadien du sommeil font partie des dyssomnies dans la CITS établie par l'American Academy of Sleep Medicine. Cette classification s'est enrichie de nouveaux items dans sa dernière édition, ce qui montre l'intérêt croissant des cliniciens pour ces aspects de la physiopathologie du sommeil. Le diagnostic repose en première intention sur l'agenda de sommeil couplé à l'actimétrie. L'enregistrement de marqueurs de l'activité de l'horloge circadienne (rythmes de température, de mélatonine et de cortisol) peut compléter l'exploration. Les syndromes de retard et d'avance de phase sont les plus documentés, en particulier sur le plan génétique. Les mutations mises en évidence ont permis de préciser la contribution de certains gènes dans le fonctionnement de l'horloge circadienne chez l'homme. Ces troubles sont justiciables d'un traitement à la lumière et/ou à la mélatonine administrées à une heure optimum. La compliance au traitement peut être faible, liée en partie à la superposition de troubles psychiatriques (dépression le plus souvent). L'incidence du syndrome de retard de phase a augmenté au cours des dernières années, en relation avec le « surf » vespéral des adolescents sur les réseaux sociaux, qui peut conduire à une véritable addiction. Le respect de règles d'hygiène du sommeil constitue le traitement de première intention. Le syndrome hypernyctéméral ou plus exactement en libre-cours, qui touche des sujets présentant un système visuel normal, est très peu fréquent et très difficile à corriger. Les troubles du RVS accompagnent des pathologies, en particulier des atteintes neurologiques, des anomalies génétiques, ou une dépendance aux drogues.... Nous présenterons des exemples tirés de l'expérience des spécialistes du sommeil du CHU de Lyon. Ces observations cliniques contribuent à la connaissance du fonctionnement du système circadien chez l'homme et à une meilleure prise en charge des patients

Evaluation du sommeil au cours d'une expédition polaire arctique

Guillaume Chaumet¹, Clément Infante², Pascal Van Beers³, Olivier Coste^{* 1,3,4}

¹ Université de la Méditerranée (UMR-MD2), Marseille, France ² Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie, Grenoble, France ³ Institut de recherche

biomédicale des armées (IRBA/FH/ENOP), Brétigny-sur-Orge, France ⁴Hôpital d'instruction des armées Desgenettes, Lyon, France

Introduction : Les études du sommeil en milieu polaire sont plutôt rares. Récemment, une expédition polaire (DEEPSEA UNDER THE POLE BY ROLEX) a été menée par une équipe française. Le but de cette expédition était de mesurer l'épaisseur de la glace et de plonger sous la glace en différents points de la banquise entre le pôle nord et le camp de soutien logistique situé à Resolute Bay (Canada). Les membres de l'expédition ont également accepté de réaliser amicalement une évaluation de leur sommeil pendant l'expédition qui s'est déroulée au printemps 2010 durant le jour polaire, c'est-à-dire en condition d'éclairage constant. **Méthodes :** 6 membres de l'expédition (5 hommes et 1 femme dont l'âge moyen était de 30 ± 3 ans) ont participé à cette évaluation. Le sommeil a été étudié par actimétrie de poignet, croisée avec des agendas imprimés sur support plastique, renseignés quotidiennement au feutre effaçable et photographiés. Ces agendas ont permis de préciser le rythme d'activité et de sommeil ainsi que le niveau de fatigue et de somnolence perçu par les membres de l'équipe. **Résultats :** Des variations journalières significatives du sommeil et des paramètres subjectifs étudiés ont été observées, reflétant une variabilité importante de composantes physiques et psychologiques. Néanmoins, un retard progressif dans l'heure moyenne de demi-sommeil a pu être mis en évidence à l'aide d'une analyse de la tendance linéaire. **Conclusion :** Ces résultats suggèrent l'existence d'une désynchronisation du rythme veille-sommeil résultant de l'éclairage constant. En d'autres termes, les activités physiques programmées (progression à skis, plongées) et les interactions sociales dans un petit groupe ne semblent pas avoir été des synchroniseurs suffisamment forts pour prévenir un retard de phase induit l'illumination constante.

Déclaration de conflit d'intérêt : Rolex a sponsorisé cette expédition, sans bénéfice financier pour les chercheurs et praticiens du service de santé des armées

Endogenous variations in circannual rhythms of reproduction in European Hamster

Sáenz de Miera Cristina^{1,2}, Monecke Stéphanie¹, Barten-Sprauer Julien¹, Pévet Paul¹, Hazlerigg David², Simonneaux Valerie¹.

¹Département de Neurobiologie des Rythmes, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Université de Strasbourg, 67084-Strasbourg Cedex, France ; ²Department of Integrative Physiology, School of Biological Sciences, University of Aberdeen, AB24 2TZ-Aberdeen, United Kingdom.

In the wild, seasonal cycles of reproduction in the

European Hamster (*Cricetus cricetus*) are controlled by an endogenous circannual clock and synchronized to external conditions by day length variations or photoperiod. The internal relay for this environmental signal is the pineal hormone melatonin. Central regulation of seasonal reproduction takes place in the basal hypothalamus. Here, the deiodinase enzymes involved in the control of local thyroid metabolism and two neuropeptides of the RF-amide family have been shown to affect reproduction and to be modulated by photoperiodic changes as well as melatonin infusions in other seasonal species^{1,2,3}.

European hamsters kept in constant photoperiodic conditions express rhythms in reproductive activity and other seasonal parameters as body weight⁴ and body temperature. We have studied the expression of these rhythms in animals kept in natural (48° 35' N) or constant photoperiodic conditions. Outdoor animals were sampled in June and in November. Indoor animals were maintained under long photoperiodic (LP) conditions, summer-like light duration; and under short photoperiod (SP), winter-like conditions. These were compared to a group of animals maintained indoors under constant photoperiod, which were pinealectomized to remove the melatonin influence and observe the endogenous component of the rhythm. A subset was castrated to remove testosterone feedback on the reproductive axis. In this group, animals were sampled when they expressed either an endogenous summer- or winter-state of the body weight rhythm. Brains were fixed with paraformaldehyde 4% and

mRNA and protein expression were studied using *In situ* hybridization and immunohistochemistry techniques. RF-amides and deiodinases show different levels of expression under different photoperiod, as shown for other species.

These studies in European Hamster distinguish between the photoperiodic response and the endogenous component of the central rhythm for control of seasonal reproduction in a "circannual" species.

Intégration hypothalamique du message photopériodique.

Hugues Dardente^{1,2,3,4}

1) INRA, UMR85 Physiologie de la Reproduction et des Comportements, F-37380 Nouzilly, France 2) CNRS, UMR7247, F-37380 Nouzilly, France 3) Université François Rabelais de Tours, F-37041 Tours, France 4) IFCE, F-37380 Nouzilly, France

En dehors des zones équatoriales, les êtres vivants sont soumis à d'importantes variations trophiques annuelles dans leur environnement. Pour faire face à ces variations et organiser leur physiologie au mieux, en particulier la fonction de reproduction, l'é-

volution a donc pourvu les êtres vivants d'un robuste système de mesure du temps. Celui-ci est basé sur la lecture et l'interprétation de la durée du jour (photopériode), seul critère environnemental à valeur prédictive absolue. Chez les mammifères, la durée du jour est inversement proportionnelle à la production de mélatonine; cette hormone fournit ainsi une information temporelle journalière aux tissus qui en expriment les récepteurs. Dans ce cadre, la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse apparaît comme un tissu endocrinologue majeur. Les données récentes chez le mouton démontrent que la mélatonine agit via l'horloge circadienne de la *pars tuberalis* pour piloter la sécrétion saisonnière différentielle de l'hormone TSH. Cette hormone agit ensuite localement dans l'éminence médiane et sur les tanocytes qui bordent la base du 3^e ventricule pour contrôler (via la déiodinase 2) l'augmentation de la production de l'hormone thyroïdienne T3, typique des jours longs. Un mécanisme similaire semble également présent chez divers rongeurs, oiseaux et poissons ce qui indique que son origine remonte à > 400 Millions d'années. Les données de ces 30-40 dernières années démontrant l'importance des jours longs et des hormones thyroïdiennes dans l'organisation du photopériodisme chez les ovins seront présentées à la lumière de ces résultats récents afin de définir un modèle intégré - mais encore incomplet - de la saisonnalité.

Effets de l'activité physique sur la vigilance à différentes heures du nyctémère

Davenne¹ Damien, Gorhy¹ Flora, Lericollais¹ Romain, Taillard² Jacques, Denise¹ Pierre, Gauthier¹ Antoine

¹Université de Caen- Basse Normandie, U1075 COMETE, 14032 Caen, cedex ²CNRS, USR 3413 SANPSY, CHU Pellegrin, 33076 Bordeaux

Le risque de contre performance, voire d'accident, augmente considérablement au moment où la rythmicité circadienne et la durée de l'éveil se conjuguent pour diminuer les capacités neurocognitives. Par exemple, à l'instar du temps de réaction, en début de nuit au bout de 16 heures d'éveil, de nombreuses performances psychomotrices se dégradent, elles chutent à la tombée du jour pour atteindre des valeurs très basses après le pic de sécrétion nocturne de la mélatonine (Cajochen 1999). Pendant cette période du rythme circadien, la somnolence est considérablement augmentée, ainsi que le risque d'accident dû à une erreur humaine (Akerstedt, 2001). Pour stimuler la vigilance dans ses périodes de creux il a été proposé d'avoir recours à l'activité physique (pour revue, Tomporowski 2003). Au cours d'études différentes, nous avons évalué les effets d'un exercice physique lors d'un test de simulation de conduite monotone. Les tests ont été réalisés dans le même environnement. L'activité physique a été contrôlée grâce à l'uti-

lisation d'un ergomètre et le simulateur à permis une quantification temporelle de la performance. Plusieurs types d'exercice physique aérobie ou anaérobie ont été imposés immédiatement avant le test de conduite le matin, l'après-midi ou pendant la nuit à des sujets d'âge différents. Bien que préliminaires, les résultats montrent que l'effet de l'exercice physique anaérobie serait plus efficace que l'exercice aérobie. Ils montrent aussi que les effets sont dépendants de l'heure à laquelle l'exercice est pratiqué. L'activité physique stimulerait la vigilance seulement quand celle-ci est basse et pourrait avoir des effets délétères quand celle-ci est élevée. Enfin, il est possible que l'effet observé soit dépendant de l'âge des sujets.

Remerciements : une partie de ces travaux a été financé par un contrat ERANET transport ENT15 (Sleepiness at the wheel).

Horloges, lumière et cortisol : le poisson-zèbre comme modèle en endocrinologie et chronobiologie

WEGER^{1*} Meltem, WEGER^{1*} Benjamin D., NUSSER² Michael, BRENNER-WEISS² Gerald, DICKMEIS¹ Thomas

¹Institut für Toxikologie und Genetik, Karlsruher Institut für Technologie, Campus Nord, Postfach 3640, D-76021 Karlsruhe, Allemagne ²Institut für Funktionelle Grenzflächen, Karlsruher Institut für Technologie, Campus Nord, Postfach 3640, D-76021 Karlsruhe, Allemagne *contribution égale

De par son développement rapide, le poisson-zèbre est un modèle standard en biologie du développement. Plus récemment, il a aussi démontré son intérêt en endocrinologie et chronobiologie [1, 2]. Plusieurs systèmes hormonaux sont déjà présents chez les larves, qui mettent en place une horloge circadienne tôt lors du développement. Leur petite taille les rend particulièrement utiles pour les criblages chimiques *in vivo* [3]. Ainsi, il est possible de maintenir des larves dans des plaques à 96 puits pendant plusieurs jours, tout en les exposant à des substances chimiques. Pour exploiter ce potentiel de criblage chimique *in vivo* en endocrinologie et en chronobiologie, nous avons généré des lignées de poissons transgéniques rapporteurs de la fonction de l'horloge circadienne et de la voie de signalisation des glucocorticoïdes (hormones du stress). Ces lignées exploitent des éléments enhancers simples pour diriger la transcription du gène rapporteur luciférase. Ainsi, la lignée 4xE-box:LUC récapitule l'activité de la boucle majeure de rétrocontrôle négatif de l'horloge circadienne tôt lors du développement. Elle permet également la détection d'effets de composés chimiques sur l'horloge avec une grande sensibilité (de l'ordre d'une heure de prolongation de période circadienne). Une autre lignée, 4xGRE:LUC, détecte l'activité de la voie de

signalisation des glucocorticoïdes engendrée par un stress osmotique, et ce chez une seule larve[4]. Ce système est également capable de détecter des effets endocrines des étains organiques, un groupe de polluants environnementaux. Ces effets nécessitent une métabolisation dans l'organisme et ne peuvent être détectés en culture cellulaire. Un criblage test avec une librairie de 640 substances montre que la lignée identifie les glucocorticoïdes présents dans la librairie avec une grande spécificité. Le criblage détecte aussi la prégénolone, qui stimule *in vivo* la production du cortisol, le glucocorticoïde endogène majeur. Nos lignées peuvent être utilisées en chronobiologie, endocrinologie, écotoxicologie et pour des criblages pharmaceutiques.

Impact de l'absence de la mélanopsine sur le fonctionnement endogène de l'horloge rétinienne de mammifères

Dkhissi-Benyahya O^{1,2*}, Coutanson C^{1,2}, Knoblauch K^{1,2}, Lahouaoui H^{1,2,3}, Bennis M³, Cooper HM^{1,2}

¹ INSERM U846, Institut Cellule Souche et Cerveau, 69500, Bron, France. ² Université Lyon I, 69000, Lyon, France. ³: Laboratoire de Pharmacologie, Neurobiologie et Comportement, Faculté des Sciences Semlalia, Marrakech, Maroc.

La rétine des mammifères contient une horloge endogène qui contrôle et régule de nombreux processus moléculaires, cellulaires et physiologiques rythmiques. En plus de sa fonction d'horloge, la rétine joue un rôle de synchronisateur de l'horloge centrale du SCN au cycle lumineux environnemental. Cet entraînement photique met en jeu les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) et les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine. Cependant, la localisation cellulaire de l'horloge rétinienne des mammifères est controversée et les conséquences de l'absence d'un photorécepteur spécifique, la mélanopsine sur le fonctionnement endogène et l'entraînement par la lumière de l'horloge rétinienne ne sont pas élucidés.

Notre stratégie a consisté à isoler par microdissection au laser, les 2 compartiments, externe (cônes et bâtonnets) et interne (couche nucléaire interne et cellules ganglionnaires) des rétines de souris sauvages et knockout pour la mélanopsine (*Opn4*^{-/-}). L'expression des gènes de l'horloge (*mPer1-2-3*, *mClock*, *mBmal1*, *mCry1-2*, *mReverba*) et des gènes contrôlés par les gènes de l'horloge (*mDbp*, *mE4bp4*) a été réalisé par RT-PCR en temps réel, à 6 temps circadiens dans les compartiments interne et externe.

Nos résultats mettent en évidence chez la souris sauvage que 1) les gènes de l'horloge et les gènes contrôlés par les gènes de l'horloge sont exprimés au sein des 2 compartiments rétinien, 2) l'expression de ces gènes présente un rythme circadien dans le com-

partiment externe alors que dans la rétine interne, seuls les gènes *Per1-2*, *Clock* et *Rorb* présentent une expression rythmique et 3) pour un même gène présentant un rythme circadien dans les rétines interne et externe, son expression n'est pas en phase au sein de ces 2 compartiments. Chez la souris *Opn4*^{-/-}, une perte totale du rythme d'expression des gènes de l'horloge et des gènes contrôlés par les gènes de l'horloge est observée dans la rétine externe.

En conclusion, nos résultats suggèrent que l'horloge rétinienne des mammifères est localisée au sein des photorécepteurs.

Soutiens financiers: RETINA-France, Rhône-Alpes CMIRA, GDRI Neuroscience, Egide Volubilis.

Visualisation individuelle de la progression du cycle cellulaire : Système rapporteur FUCCI 2.0

Feillet Céline^{*1}, Martin Patrick¹, Krusche Peter², Rand David² and Delaunay Franck¹.

¹ Institut de Biologie de Valrose, Université de Nice -Sophia Antipolis, CNRS UMR7277/ INSERM U1091 Parc Valrose, 06108 Nice cedex 2, France. ² Warwick Systems Biology, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, United Kingdom.

Le suivi de la dynamique du cycle cellulaire en cellule unique a été un défi pour les biologistes depuis plusieurs décennies. Ce problème a été élégamment résolu par Sakaue-Sawano et al. (2008) qui ont développé un système FUCCI (Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator). Le fonctionnement du FUCCI repose sur les complexes ubiquitine ligase E3, APC_Cdh1 et SCF_Skp2. Parmi les cibles de ces complexes comptent notamment la Geminin et Cdt1, qui s'accumulent en G1 et S/G2/M respectivement, en réponse à la protéolyse cycle cellulaire-dépendante.

Nous avons modifié le système FUCCI original en incluant les rapporteurs mKO2::Cdt1 et eGFP::Geminin séparés par un peptide 2A, dans une seule et unique cassette de transcription. Lors de la traduction, le C- ou N- terminal du peptide 2A est clivé et les protéines de fusion mKO2::Cdt1 et eGFP::Geminin sont séparées. L'utilisation de cette cassette dans un construit lentiviral nous a permis d'insérer de manière stable ces marqueurs dans des cellules NIH3T3 et Hepa 1-6. Nous avons ainsi visualisé la progression de leur cycle cellulaire en imagerie « timelapse », en cellule unique, sans aucun traitement pharmacologique. Conformément à nos attentes, le cycle cellulaire ralentissait ou accélérail lorsque la concentration en facteurs de croissance était basse ou élevée respectivement. L'allongement / raccourcissement de la phase G1 était principalement responsable des changements de durée du cycle cellulaire, la durée de S/G2/M restant plus stable.

Ce système FUCCI "2 en 1" ne nécessite qu'une seule infection et il est donc compatible avec des stratégies rétrovirales. Il permet une expression stoichiométrique de 2 marqueurs spécifiques des phases du cycle cellulaire et pourra être appliqué *in vivo*. Cette approche facilitera la combinaison à d'autres systèmes rapporteur en cellule unique et permettra d'investiguer les interactions complexes qui existent entre le cycle cellulaire et d'autres systèmes dynamiques tels que l'horloge circadienne.

Organisation des horloges circadiennes de la rétine

Felder-Schmittbuhl Marie-Paule, Jaeger Catherine, Vo Nguyen-Vy, Sandu Cristina, Hicks David

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives – UPR 3212 du CNRS, 5 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg

La rétine a un comportement rythmique parfaitement adapté à l'alternance du jour et de la nuit et orchestré par une horloge ou un réseau d'horloges endogène à la rétine. Bien que l'expression de gènes horloge ait été décrite dans toutes les couches cellulaires, l'organisation fonctionnelle de l'horloge dans l'ensemble de la rétine reste controversée. Nous avons utilisé des explants rétinien de souris *mPer2^{Luc}* et de rats transgéniques *Per1-Luciférase*, pour caractériser cette organisation et comprendre les mécanismes de synchronisation de l'horloge rétinienne. A l'aide de coupes horizontales de rétine, réalisées au vibratome et dont nous avons suivi la bioluminescence en temps réel, nous montrons que des oscillateurs circadiens sont présents dans chaque couche nucléaire de la rétine et qu'ils sont couplés entre eux pour conférer à l'ensemble de la rétine ses propriétés rythmiques. L'AMP cyclique est un second messager dont les taux varient selon un rythme circadien dans la rétine. La modulation pharmacologique de sa concentration dans les explants, nous a permis de montrer que l'AMPc joue un rôle dans les mécanismes de synchronisation de l'horloge rétinienne.

Mécanismes moléculaires de la rythmicité circadienne dans l'oscillateur hypophysaire

JANNOT Mélanie, BECQUET Denis, BOYER Bénédicte, GUILLEN Séverine, MORENO Mathias, FRANC Jean-Louis & FRANCOIS-BELLAN Anne-Marie*

Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille, CNRS UMR7286, Marseille, France

Les cellules hypophysaires peuvent fonctionner comme des oscillateurs circadiens puisque nous avons montré que, dans les cellules somatolactotro-

pes GH4C1, l'expression de la prolactine est rythmique par transcription rythmique du gène (Guillaumond et al., FASEB J, 2011, 25, 2740-56). Le mécanisme moléculaire qui permet cette transcription rythmique implique la rythmicité d'expression de deux protéines, NONO et SFPQ. Ces protéines qui agissent ici comme des régulateurs transcriptionnels, ont été identifiées par spectrométrie de masse. Au cours de cette analyse protéomique, deux autres protéines apparentées à NONO et SFPQ, RBM14 et PSCP1 ont également été identifiées, et nous avons montré que leur expression est également circadienne dans les GH4C1. Ces quatre protéines sont multifonctionnelles et outre leur rôle dans la régulation de la transcription, elles ont été identifiées comme des constituants protéiques d'un sous-domaine nucléaire, les paraspeckles impliqués dans la rétention nucléaire d'ARN « hyper-édités ». Avec pour objectif de déterminer si des mécanismes post-transcriptionnels rythmiques tels que la rythmicité de la rétention nucléaire des ARNm par les paraspeckles permet le contrôle rythmique de l'expression de gènes dans l'oscillateur hypophysaire, nous avons caractérisé dans la lignée GH4C1 l'existence de paraspeckles et recherché une possible expression rythmique de ces corps nucléaires. Pour caractériser les paraspeckles dans les GH4C1, nous avons montré 1/ par immunofluorescence en microscopie confocale, la localisation intranucléaire des quatre protéines sous forme d'agrégats caractéristiques de ces corps nucléaires 2/ par des expériences d'immunoprécipitation des ARN, la liaison des quatre protéines à l'ARN qui sert de matrice aux paraspeckles, l'ARN non-codant *Neat1*. Nous avons montré que *Neat1* présente lui-même un profil circadien d'expression et que la liaison des quatre protéines à *Neat1* se fait de manière rythmique. Il apparaît que les paraspeckles dans les cellules GH4C1 présentent une expression circadienne qui pourrait être à la base d'une rétention nucléaire rythmique d'ARNm.

Modifications post-traductionnelles orchestrées par l'horloge circadienne : impact sur la physiologie animale

Frédéric Gachon

Département de Pharmacologie et Toxicologie, Université de Lausanne, CH-1005 Lausanne, Suisse

L'horloge circadienne joue un rôle fondamental dans le foie de souris en régulant simultanément les métabolismes des lipides, du glucose et des xénobiotiques. Jusqu'à présent, il était considéré que l'horloge circadienne régule ces métabolismes principalement en contrôlant au niveau transcriptionnel l'expression rythmique des enzymes impliquées. Nos travaux récents ont montré que des régulations post-traductionnelles pouvaient également jouer un rôle dans la régulation du métabolisme hépatique par

l'horloge circadienne. Parmi celles-ci, il semble que l'horloge circadienne puisse synchroniser la traduction des ARNm. A partir de cette observation, nous avons identifiés les ARNm traduits de manière rythmique dans le foie de souris par l'analyse par puce à ADN des ARN présents dans les polysomes. Cette étude a permis l'identification de centaines de gènes traduits de manière rythmique malgré l'expression constante de leurs ARNm. Parmi ces ARNm, nous trouvons une proportion importante de gènes codants pour les protéines ribosomiques dont la traduction commence en fin de jour, avant la période d'alimentation des souris. Il semble donc que l'horloge circadienne organise la synthèse de ces protéines de manière à ce qu'elle ait lieu lorsque les nutriments sont abondants.

Synchronisation circadienne à la lumière chez les souris obèses ob/ob et db/db

Grosbellet Edith^{1*}, Dumont Stéphanie¹, Schuster-Klein Carole², Guardiola-Lemaitre Béatrice², Pévet Paul¹, Challet Etienne¹.

¹Institut de Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UMR7168, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Louis Pasteur, 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg, ²Institut de Recherches Internationales Servier, 29-31, rue du Pont, 92578 Neuilly Sur Seine Cedex

Maladies métaboliques et perturbations circadiennes sont fortement liées. Chez la souris, l'obésité alimentaire augmente la période endogène et atténue les effets synchroniseurs de la lumière (Mendoza et al. 2008). Cette obésité s'accompagne d'une libération accrue d'hormones métaboliques (leptine et insuline) qui pourraient médier la chronomodulation des réponses circadiennes à la lumière. Pour mesurer l'implication de la leptine, nous avons étudié la synchronisation photique des souris ob/ob (obèses, déficientes en leptine) et db/db (obèses, diabétiques, récepteur à la leptine non fonctionnel) aux niveaux comportemental (perturbations du cycle jour-nuit (LD) et décalages de phase induits par signal lumineux) et moléculaire (induction par la lumière des protéines précoces C-FOS et P-ERK dans les noyaux suprachiasmatiques). Des souris ob/ob ont reçu une injection de leptine recombinante avant le signal lumineux pour vérifier si ce traitement peut normaliser leur réponse à la lumière. La polydipsie ayant un effet masquant chez les db/db, celles-ci sont totalement arythmiques. Un signal lumineux en fin de nuit active plus fortement C-FOS et P-ERK révélant une sensibilité accrue aux avances de phase, probablement due au diabète. Chez les ob/ob, la resynchronisation après une avance de phase du cycle LD est ralentie et les avances de phase dues au signal lumineux sont diminuées, comme dans l'obésité alimentaire. Ce phéno-

mène est probablement indépendant de la leptine. Cependant, contrairement aux souris soumises à un régime gras, les ob/ob se resynchronisent plus vite après un retard de phase du cycle LD et le retard de phase induit par signal lumineux est augmenté. L'injection aiguë de leptine normalise cette réponse à la lumière. Les souris db/db et ob/ob montrent donc des perturbations différentielles de la synchronisation photique aux niveaux comportementaux et moléculaires. La leptine exogène peut agir comme chronomodulateur chez les ob/ob en normalisant leur réponse retardée à la lumière.

Daily and seasonal expression of clock genes in the pituitary of European sea bass (*Dicentrarchus labrax*): effects of photoperiod, temperature and melatonin

Herrero¹ María Jesús*, Besseau¹ Laurence, Fuentès¹ Michäel, Sánchez-Vázquez² Francisco Javier, Del Pozo Cano² Ana, Isorna³ Esther, Nisembaum³ Laura, Falcon¹ Jack

¹Observatoire Océanologique de Banyuls sur Mer, CNRS-UPMC, UMR 7232, Avenue du Fontaule, 66650 – Banyuls sur Mer (France)

²Dep. Animal Physiology, Faculty of Biology, University of Murcia, 30100 – Murcia (Spain)

³Dep. Animal Physiology, Faculty of Biology, University Complutense of Madrid, 28040 – Madrid (Spain)

Expression of a suite of clock genes (*Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2*) was investigated in the pituitary of adult sea bass (*D. labrax*) over a 2 years period. Tissues were collected at solstices and equinoxes every 4 hours of a complete 24 hours cycle. Open circuit in the rearing tanks guaranteed natural sea water temperature along the year. The photoperiod was 12L/12D in spring and autumn, 14L/10D in summer and 10L/14D in winter. We also investigated the *in vivo* and *in vitro* effects of melatonin on clock gene expression. Our results showed the existence of daily rhythms of expression in all the investigated clock genes, as occurred in some central and peripheral tissues of several teleost species (for ref. Feliciano *et al.*, 2011). Generally, *Clock* and *Bmal1* were expressed at higher levels around lights-off and nighttime, while isoforms of *Per* and *Cry* displayed higher expression during lights-on and photophase (e.g. Figure 1). The seasonal variations were reported mainly on amplitude which was strong in summer and autumn of both years (temperature at 18.5-20°C) and also in the warmest winter (16°C), and low or even undetectable in both springs and in the coldest winter, coinciding with cold water temperatures (12.3-13.2°C). Melatonin may also play a role in the synchronization

of gene expression (Dardente *et al.*, 2003; Falcón *et al.*, 2011) in seabass pituitary because it modified the expression of *Cry1* and *Cry2* when added to the culture medium of glands kept *in vitro* or when added to the fish diet *in vivo*. This is the first report describing seasonal variations in the daily rhythms of clock genes expression in fish. The seasonal variations in amplitude might be due to variations in temperature, which is known to affect key aspects of the biological clock especially in ectotherms (Lahiri *et al.*, 2005).

variation saisonnière du rythme locomoteur de deux espèces sympatriques issues des berges de la lagune de BIZERTE (Nord de la TUNISIE).

RAJA JELASSI¹ et KARIMA NASRI AMMAR¹.

Unité de recherche de Bio-écologie et Systématique Evolutive », Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire de Tunis El Manar II 2092, Tunis, Tunisie.

Orchestia montagui et *Orchestia gammarellus* sont deux espèces d'Amphipode vivant en sympatrie au niveau des berges de la lagune de Bizerte du côté de Menzel Jmil. Les caractéristiques du rythme de l'activité locomotrice de ces deux espèces (périodes circadienne et ultradienne; indice de stabilité du rythme SNR ; pourcentage de rythmicité, rapport temps d'activité / temps de repos, déphasage) ont été enregistrées chez des individus collectés à la main au printemps et en automne. Trente spécimens de chaque espèce ont été maintenus individuellement, sous une température constante ($18 \pm 0.5^\circ\text{C}$) en présence d'un synchroniseur à savoir le cycle naturel lumière/obscurité (nLD) durant la première semaine et en obscurité constante durant la deuxième semaine (DD). L'étude des actogrammes ainsi que les courbes d'activité moyenne par heure et par jour montrent qu'*Orchestia montagui* et *Orchestia gammarellus* présentent deux comportements différents, la première est caractérisée par un comportement diurne alors que la deuxième espèce présente un comportement nocturne. D'autre part, L'analyse des données brutes par la méthode du périodogramme a montré que quelle que soit la saison et quel que soit le régime imposé, deux composantes circadienne et ultradienne ont été déterminées chez les deux espèces. En présence du synchroniseur, quelle que soit l'espèce étudiée, la période circadienne est proche de 24h. Cependant, en obscurité constante et quelle que soit la saison, les individus d'*Orchestia gammarellus* présentent une période circadienne plus longue que celle déterminée chez *Orchestia montagui*; cette période est respectivement égale à $T_{DD} = 26\text{h} \pm 1\text{h}25$ et $T_{DD} = 24\text{h}26 \pm 1\text{h}51$ au printemps et à $T_{DD} = 25\text{h}38 \pm 0\text{h}54$ et $T_{DD} = 23\text{h}49 \pm 1\text{h}57$ en automne. Par ailleurs, les spécimens d'*Orchestia montagui* maintenus en obscurité constante sont beaucoup plus actifs que ceux d'*Or-*

chestia gammarellus. Le temps d'activité est respectivement égale à $\alpha_{DD} = 9\text{h}03 \pm 6\text{h}23$ et à $\alpha_{DD} = 7\text{h}22 \pm 3\text{h}36$ au printemps et à $\alpha_{DD} = 14\text{h}15 \pm 10\text{h}13$ et à $\alpha_{DD} = 13\text{h}25 \pm 2\text{h}30$ en automne. La présence de ces deux comportements, diurne et nocturne, est une stratégie adoptée par ces deux espèces pour éviter la compétition.

Exploring new signaling pathways and diseases linked to melatonin receptors

Jockers Ralf¹

¹Institut COCHIN, Inserm U1016, CNRS UMR-8104, Université Paris Descartes 22 rue Méchain, 75014 Paris

The superfamily of 7-transmembrane-spanning G protein-coupled receptors (GPCRs) constitutes the largest family of membrane receptors with approximately 800 members, which are major drug targets. Melatonin receptors constitute a small GPCR subfamily composed of an orphan receptor, GPR50, and MT_1 and MT_2 receptors that respond to the melatonin. Receptor activation cannot only be regulated by orthosteric ligands (binding to the natural binding site) but also by various allosteric mechanisms including allosteric ligands or proteins allosterically regulating receptor activity by directly binding to the latter providing new therapeutic options. Several melatonin receptor interacting proteins and their impact on receptor function will be discussed in this talk.

Genome-wide association studies provide an unbiased means to identify new disease-associated gene variants. Such an unexpected association has been found between an intronic single nucleotide polymorphism of the *MTNR1B* gene coding for the MT_2 receptor, and the risk to develop type 2 diabetes (T2D). Exon sequencing of the *MTNR1B* gene of multiple individuals revealed an unexpected high number of rare gene variants. Those with impaired receptor function associated with T2D risk. These results provide new insights in the potential relationship between metabolism and circadian rhythms. Furthermore, future therapies will have to deal with the high degree of individual variability of MT_2 receptors, to eventually propose personalized treatments.

Photoperiodic and age-related plasticity of the SCN neuronal network.

Johanna H. Meijer, Lab Neurophysiology, Dept. MolCellbiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands. Email: J.H.Meijer@LUMC.nl

The suprachiasmatic nuclei function as a major circadian pacemaker for physiology and behavior. *In vitro* recordings have revealed that the individual neurons of the SCN show oscillations in gene expression and electrical activity. The neurons are mutually syn-

chronized, resulting in a coherent circadian pattern at the ensemble level which is signaled to other brain areas. Under the influence of light, the rhythm of the SCN is entrained to the external 24-h cycle. In mice, both visible and uv light contribute to photoentrainment.

The degree of synchrony among SCN neurons shows plasticity. Exposure to short days enhances the synchrony among SCN neurons, leading to high amplitude rhythms of the population as a whole, while exposure to long days induces a desynchronization. In vivo recordings from the SCN show that the changes in the ensemble waveform correspond with the changes in the duration of behavioral activity under short and long days.

Aging has major effects on circadian rhythms in behavioral and physiological functions. Aged humans show a decrease in behavioral activity and alertness during the day, and a decrease in sleep quality during the night. We investigated whether changes in neuronal synchrony within the SCN contribute to the aging phenotype. With aging we observed a decrease in phase synchrony; while in young mice, most SCN neurons show a peak in their activity during the day, a subgroup of neurons appears active in antiphase in old mice. The antiphase population can explain the reduction in the amplitude of the overall SCN signal.

The findings indicate the importance of the network organization of the SCN, and of communication and coupling among SCN neurons. The SCN itself is part of a larger network, in which afferent and efferent pathways are active and signal information to and from the SCN. Brain centers involved in the regulation of sleep and behavioral activity project to the SCN and result in acute changes in the level of neuronal activity of SCN neurons. In vivo recordings in freely moving animals show that behavioral activity lowers the levels of SCN activity, and that already mild levels of activity have this effect. As behavioral activity in mice takes place during the night, at a phase of the cycle in which the SCN activity is already low, behavioral activity will cause a further reduction, leading to an enhancement of the SCN amplitude. The results indicate that the SCN itself is part of a feedback loop in which the SCN pacemaker drives behavioral activity, which in turns promotes a high amplitude output signal of the SCN.

L'expression de la mélanopsine est altérée chez un modèle murin de rétinopathie diabétique

Lahouaoui H^{1,2,3,*}, Coutanson C^{1,2}, Cooper HM^{1,2}, Bennis M³ et Dkhissi-Benyahya O^{1,2}

¹: INSERM U-846, Institut Cellule Souche et Cerveau, département de chronobiologie, Bron, France.

²: UCBL-Lyon1, France.

³: Laboratoire de Pharmacologie, Neurobiologie et Comportement, Faculté des Sciences Semlalia, Marrakech, Maroc.

La rétine des mammifères contient une horloge endogène qui contrôle et régule de nombreux processus moléculaires, cellulaires et physiologiques rythmiques. De plus, elle permet la synchronisation de l'horloge centrale du SCN au cycle lumineux environnemental, via les photorécepteurs classiques (cônes et bâtonnets) et les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine. La rétinopathie diabétique affecte jusqu'à 90% des patients atteints de diabète. Bien que les atteintes vasculaires soient considérées comme les premiers signes cliniques de la rétinopathie, de plus en plus d'études suggèrent que les altérations neuronales de la rétine précèdent ces signes vasculaires. L'objectif de ce travail a été d'évaluer, au cours de cette pathologie, si l'atteinte des photorécepteurs impliqués dans l'entraînement photique de l'horloge centrale (cônes/bâtonnets et/ou cellules ganglionnaires à mélanopsine) affecte 1) le fonctionnement moléculaire de l'horloge rétinienne (gènes de l'horloge) et 2) l'expression des gènes des opsines (mélanopsine, MW, SW et rhodopsine). Le diabète est induit expérimentalement chez des souris âgées de 3 semaines par l'injection de 3 doses successives de streptozotocine (SZT), toxique pour les cellules β des îlots de Langerhans. Les animaux témoins et traités à la SZT ont été euthanasiés au stade 12 semaines post-injection à différents temps circadiens (CT0, CT4, CT8, CT12, CT16 et CT20) et l'expression circadienne des gènes a été quantifiée par RT-PCR en temps réel au niveau rétinien. Chez les souris traitées à la SZT, nous observons 1) une perte de rythme circadien des gènes de l'horloge *mClock* et *mBmal1* et 2) une surexpression de l'ARNm de la mélanopsine. En conclusion, nos résultats montrent que la rétinopathie diabétique affecte le rythme circadien de deux gènes d'horloge majeurs, impliqués dans la machinerie moléculaire de l'horloge rétinienne. La surexpression de la mélanopsine suggère une altération de l'entraînement du système circadien et de l'horloge rétinienne par la lumière.

Soutiens financiers : RETINA-FRANCE, GDRI-Neuro, Rhône-Alpes-CMIRA, Egide Volubilis.

Approche différentielle des rythmicités journalières de l'attention de l'adulte en milieu de formation

Le Floc'h¹ Nadine, Clarisse¹ René, Faget-Martin¹ Emily

¹EA 2114 Psychologie des âges de la vie, Université de Tours, 3 rue des Tanneurs, 37 041 – Tours Cedex 1, France

Les variations journalières des processus cognitifs

en situation d'apprentissage ont fait l'objet de nombreux travaux chez l'enfant scolarisé. Parmi ces processus, l'attention a souvent été étudiée pour son implication majeure depuis la perception jusqu'à l'action. Concernant les rythmicités cognitives de l'adulte en formation, peu de travaux sont repérables dans la littérature. Le but poursuivi ici était d'étudier les niveaux et les variations de l'attention de l'adulte en situation de formation. Trois perspectives ont été retenues :

Approche différentielle et typologique des profils journaliers, Etude des performances attentionnelles et autoévaluation de la vigilance et de la fatigue, Investigation de la synchronisation/désynchronisation selon le jour de passation. 166 adultes volontaires inscrits en école d'Ostéopathie ou en Institut de Formation de cadres de Santé ont participé à cette étude (130 femmes et 36 hommes ; âge moyen : $30,3 \pm 10$). Ils disposaient du même aménagement du temps journalier et hebdomadaire. Les passations se sont déroulées à 8h45, 12h15, 14h00 et 16h45 en situation collective. Les épreuves étaient composées de tests de barrage et d'échelles visuelles analogiques. Les données ont été traitées par ANOVA à mesures répétées, régressions multiples et analyses en clusters au seuil .05. Les résultats suggèrent un profil journalier de l'attention dominant avec élévation des performances du début de la journée jusqu'en fin d'après-midi. L'analyse en cluster indique une typologie principalement contrastée par le niveau d'attention sans différenciation de profil. Si la mesure subjective de la vigilance n'est pas prédictive des performances attentionnelles et de leurs variations, elle est en lien avec l'autoévaluation de la fatigue suggérant l'effort fourni et ressenti pour maintenir les performances. Aucun effet du genre n'est relevé. Les effets contrastés de l'âge des participants seront discutés ainsi que les phénomènes de désynchronisation habituellement observés le lundi et confirmés ici.

Impact of light pollution on daily rhythms, behaviours and physiological functions of a non-human primate, *Microcebus murinus*

**LE TALLEC^{1*} Thomas, PERRET¹ Martine, THE-
RY¹ Marc**

¹ UMR7179 – Mécanismes adaptatifs : des organismes aux communautés – CNRS/ Muséum National d'Histoire Naturelle – 1 Avenue du Petit Château, 91800, Brunoy, France

Light pollution is a growing phenomenon to which wildlife is exposed, especially in urban/suburban areas. Its influence on biological rhythms, behaviours and physiology of small nocturnal mammals has been described, but not exhaustively quantified. The effect of light pollution has been studied in a non-human primate, the Grey mouse lemur *Microcebus murinus*, representative of small nocturnal mammals, hetero-

thermic and strictly dependent of photoperiod (active reproductive state during the summer season ; inactive reproductive state during the winter season). In a first experiment, 8 animals were exposed for 14 nights to light pollution characteristic of urban areas (high pressure sodium) and compared to 8 control animals exposed to near darkness (nocturnal luminosity) at natural photoperiod (winter season). Animals were kept in individual cages under controlled conditions and fed *ad-libitum*. We continuously recorded body temperature and locomotor activity by telemetry to study the daily rhythms. Locomotor and feeding behaviours were studied by video recording at the end of the experiment. Our results show that light pollution causes a phase shift in onset/offset of locomotor activity and in onset of daily heterothermia. In addition, it significantly affects minimal body temperature and locomotor behaviour. In a second experiment, 6 animals were exposed for 5 weeks to light pollution (high pressure sodium) and compared to 6 control animals exposed to near darkness (lunar luminosity) at the transition between their inactive/active reproductive state (winter-like photoperiod : light/dark 10h/14h during 2 weeks ; summer-like photoperiod : light/dark 14h/10h during 3 weeks). The daily rhythms, hormonal secretions (melatonin, cortisol, testosterone) and metabolism were studied respectively by telemetry, ELISA assays and respirometry. Overall results demonstrate that light pollution affects daily rhythms, behaviours and physiological functions in an integrative pathway. This suggests that light pollution in urban/suburban areas could be disadvantageous for small nocturnal mammals and could negatively affect populations.

Rythmicité et vie sociale chez les oiseaux : des influences aux interactions sociales

LUMINEAU Sophie^{1*}, FORMANEK Laureline¹, de
MARGERIE Emmanuel¹ et HOUDELIER Cécilia¹

UMR 6552 Ethologie Animale et Humaine, CNRS-
Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042
Rennes Cedex,

Depuis plusieurs années, nous avons entrepris des travaux pour établir les liens entre rythmicité comportementale et vie sociale chez les oiseaux. En effet, la littérature fait état d'une forte diversité d'influences sociales sur les rythmes comportementaux (pour revue : Favreau et al., 2009). Notre approche originale d'éthologiste nous a permis de montrer pour la première fois des liens entre rythme endogène et compétence sociale. En effet, des cailles sélectionnées pour un rythme endogène marqué ont montré une plus forte motivation sociale que des animaux arythmiques (Formanek et al., 2011b). De plus, les cailles sélectionnées pour une faible motivation sociale ont montré des rythmes ultradiens plus nets (Formanek et al., 2009b). Enfin, nous avons démon-

tré qu'une rythmicité individuelle marquée favorisait l'intégration sociale au sein d'un groupe étranger (Formanek et al., 2011a). Ce lien établit entre vie sociale et rythmicité pourrait trouver son origine lors de la vie précoce des animaux. Nous avons en effet montré que l'ontogénèse des rythmes circadiens et ultradiens était sous l'influence de la présence ou le rythme de la mère au cours des premiers stades postnataux, (Formanek et al., 2009a). Nous poursuivons actuellement nos travaux pour comprendre comment la mère modifie durablement la mise en place des rythmes endogènes chez les oiseaux.

Neurogenèse hypothalamique et reproduction saisonnière chez le mouton

Migaud M.^(1,2,3,4), Batailler M.^(1,2,3,4), Chesneau D.^(1,2,3,4), Malpoux B.^(1,2,3,4), Pillon D.^(1,2,3,4), Segura S.^(1,2,3,4), Franceschi I.^(1,2,3,4), Dupont Joëlle^(1,2,3,4)

1) INRA, UMR85 Physiologie de la Reproduction et des Comportements, F-37380 Nouzilly, France 2) CNRS, UMR7247, F-37380 Nouzilly, France 3) Université François Rabelais de Tours, F-37041 Tours, France 4) IFCE, F-37380 Nouzilly, France

Pour faire face aux changements saisonniers de l'environnement, les organismes ont développé des stratégies d'adaptation qui reposent sur l'instauration de rythmes saisonniers de leurs fonctions physiologiques et des comportements associés. Ainsi, chez les ovins, la saisonnalité de la reproduction se traduit par l'alternance d'activité sexuelle en automne et en hiver, suivie d'une période de repos sexuel au printemps et en été. Les mécanismes centraux sous-jacents à l'expression de ces rythmes sont encore mal connus. Nous avons récemment montré que la production de nouvelles cellules dans l'hypothalamus de brebis variait en fonction du moment de l'année : robuste en automne pendant les jours courts (JC) et plus faible en Juillet, pendant les jours longs (JL). Nous avons réalisé une nouvelle expérience qui vient confirmer ces résultats et qui nous permet de situer le pic de prolifération cellulaire dans l'hypothalamus autour de 55 jours après le début de la période d'activité sexuelle. Nous montrons également que cette augmentation de prolifération cellulaire pendant les JC aboutit à une augmentation de la neurogenèse et de gliogenèse dans cette structure. Enfin nous montrons que ce pic de neurogenèse est dépendant de la présence de la glande pinéale, suggérant un rôle régulateur de la mélatonine.

Thoracic surface temperature rhythm as a relevant circadian biomarker for cancer chronotherapy

*Roche V^{1,2,3}, Djafari A⁵, Karaboué A¹, Innominato P^{1,3,4}, Scully C², Li XM^{1,3}, Gorbach A², Lévi

F^{1,3,4}

¹INSERM, UMRS776, Rythmes Biologiques et Cancers, Villejuif 94807, France ²NIBIB, Infrared Imaging and Thermometry Unit, Bioengineering & Physical Science, NIH, Bethesda, USA ³Université Paris-Sud, UMR-S776, Orsay 91405, France ⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Unité de Chronothérapie, Département de Cancérologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif 94807, France ⁵Laboratoire des signaux et systèmes (I2s), UMR 8506 CNRS-SUPELEC-UNIV PARIS SUD Supélec, plateau de Moulon, 3 rue Joliot-Curie, 91192 GIF-SUR-YVETTE Cedex (France)

Body temperature is a circadian system robust biomarker that effectively coordinates peripheral molecular clocks. Temperature circadian amplitude could determine cancer progression through imprinting circadian programming into the tumor transcriptome. A negative correlation was found between temperature circadian amplitude and cancer progression, involving tumor transcriptome circadian reprogramming. 23 digestive cancer patients' skin temperature and activity were monitored before, during and after one chemotherapy cycle. We measured skin surface temperature with patches (PhilipsRespironics, USA), with set sampling rates of 1 min, temperature resolution of 0.01°C and battery life of 240 h. We used 4 patches on the front chest distributed on two upper chest areas (warm areas) and two lower ones (cold areas). Actimetry was monitored using a Mini-Motionlogger wristwatch accelerometer (Ambulatory Monitoring Inc., USA) attached to the nondominant wrist. Data were analysed using *Matlab*® software. Comparative studies intra and inter time series, Fourier domain and parametric domain were performed to show differences among patients and between the monitoring periods. Digestive cancer patients displayed different circadian system at baseline with a temperature amplitude ranging from 0.03°C to 2.06°C, a phase between 3:00pm and 3:00am. During chemotherapy, for 40% of patients, chemotherapy induced time series correlation loss, for 10% chemotherapy induced correlation gain and for 50%, no changes were detected. Temperature amplitude was decreased ranging from 0.09°C to 1.15°C and a phase shift between 9:00pm and 9:00am. After chemotherapy, temperature amplitude ranged from 0.02°C and 2.64°C and the acrophase advanced between 6:00pm and 6:00am. Before/after chemotherapy, temperature amplitude data were generally correlated ($r > 0.55$, $p = 0.05$) but before/during and during/after were not correlated ($r < 0.44$, $p = 0.05$). Temperature is a potent marker to study circadian system disturbances and chemotherapy certainly induces desynchronization of cancer patient's circadian rhythms hence our goal to adjust the chemotherapy to personal rhythms in order to decrease this substantial effect.

Les horloges circadiennes dans la peau humaine

Sandu¹ Cristina, Malan¹ André, Sambakhe^{1,3} Diariétou, Nizard² Carine, Schnebert² Sylvianne, Perrier² Eric, Dumas² Marc, Pévet¹ Paul, Felder-Schmittbuhl¹ Marie-Paule

¹ Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Département Neurobiologie des Rythmes, CNRS UPR 3212, 5 rue Blaise Pascal, F 67084 Strasbourg, France ² LVMH Recherche, 185 avenue de Verdun, 45804 Saint Jean de Braye Cedex, France ³ UFR de Mathématique et d'Informatique, Université de Strasbourg, 7 rue René Descartes, F 67084 Strasbourg, France

La physiologie et le comportement des organismes s'adaptent aux changements environnementaux grâce à un réseau d'horloges qui génère, au niveau cellulaire, les rythmes circadiens. Du point de vue moléculaire, les rythmes circadiens sont générés dans l'horloge centrale et dans les oscillateurs périphériques selon un même mécanisme mettant en jeu des boucles de rétroaction transcriptionnelle et traductionnelle impliquant plusieurs gènes horloge. Des oscillations de gènes horloge ont été rapportées dans des fibroblastes humains isolés, suggérant que ces cellules, et peut-être aussi les kératinocytes et les mélanocytes, seraient impliquées dans la genèse de fonctions rythmiques de la peau tel que le renouvellement cellulaire. Nous avons investigué la présence d'oscillateurs autonomes dans les différents types cellulaires de la peau humaine : les fibroblastes dermiques et les kératinocytes et mélanocytes issus de l'épiderme. Des cultures primaires ont été établies à partir d'une biopsie de peau abdominale (donneur : femme âgée de 36 ans). Après une synchronisation avec la dexaméthasone, les cellules ont été récoltées toutes les quatre heures. La présence de transcrits des gènes horloge *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Reverb-alpha*, *Ror-alpha* et *Ror-bêta* ainsi que leur profil d'expression sur 3 jours ont été évalués par PCR en temps réel. Notre analyse montre que tous les gènes horloge sont exprimés dans les trois types cellulaires (à l'exception de *Ror-bêta* dans les kératinocytes). L'analyse cinétique indique la présence d'une horloge moléculaire circadienne dans chaque type cellulaire, avec, comme dans l'horloge centrale, l'expression en antiphase des transcrits de *Bmal1* et *Per*. Cependant les périodes et les relations de phase sont spécifiques à chaque type cellulaire, indiquant des mécanismes régulateurs distincts. Ces oscillateurs coexistant dans la peau sont susceptibles d'agir en coordination pour en assurer les fonctions rythmiques mais leur importance dans la physiologie de la peau reste à être déterminée.

Les peptides RF-amides : un relai essentiel pour le contrôle saisonnier de la reproduction par

la mélatonine

Valérie Simonneaux,

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS/UdS, 5 rue Blaise Pascal 67084 Strasbourg

L'adaptation de la fonction reproductive aux variations saisonnières de l'environnement est essentielle à la survie des espèces. Les mammifères utilisent les modifications annuelles de la durée du jour, traduite en un rythme saisonnier de production de mélatonine, pour synchroniser l'activité de reproduction avec les saisons. A l'heure actuelle, les voies neuroendocrines impliquées dans cet effet de la mélatonine sont encore mal identifiées. Des travaux récents ont démontré que deux neuropeptides de la famille des RF-amides sont impliqués dans le contrôle de l'axe reproducteur. Le kisspeptine (Kp), exprimé dans des neurones du noyau arqué, est un puissant stimulateur de la libération de GnRH et en aval de la sécrétion de LH/FSH et de l'activité des gonades. Le peptide lié aux RF-amides (RFRP3), exprimé dans des neurones de l'hypothalamus dorsomédian, régule également l'activité des neurones à GnRH mais a été décrit comme inhibiteur ou stimulateur selon les espèces. Récemment, nous avons observé chez le hamster syrien mâle que l'expression des deux Kp et RFRP3 est fortement diminuée en photopériode courte quand les animaux sont sexuellement quiescents. Nous avons établi que cette inhibition est due à la sécrétion plus importante de mélatonine en photopériode courte. Finalement, nous avons démontré qu'une infusion centrale chronique de Kp ou de RFRP3 chez des hamsters en photopériode courte est capable de réactiver l'axe reproducteur en dépit des conditions photoinhibitrices. Nous avons observé que la réactivation de la fonction de reproduction par le RFRP3 est associée à une augmentation de l'expression de Kp dans le noyau arqué, suggérant que les neurones à Kp seraient un relai entre le RFRP3 et l'activation des neurones à GnRH. En conclusion, nos résultats ont mis en évidence le rôle majeur des peptides hypothalamiques Kp et RFRP3 dans le système neuroendocrine qui transmet l'effet synchroniseur de la mélatonine sur l'activité de reproduction.

Le système vestibulaire, vers une nouvelle voie de resynchronisation des rythmes biologiques ?

Martin T¹ *, Mauvieux B¹, Philoxène B¹, Machado ML¹, Quarck G¹, Davenne D¹, Denise P¹, Besnard S¹

¹U1075 COMETE UCBN/INSERM, Université de Caen Basse Normandie, 14032 – Caen

Depuis le début de la vie, tous les êtres vivants, végétaux ou animaux ont évolué en fonction de la gravité, de la composition atmosphérique et du rayonnement solaire existant sur la Terre. Le rôle du systè-

me vestibulaire a été « réduit » à la coordination oculomotrice et posturale à partir des informations des canaux semi-circulaires vestibulaires alors que ses organes otolithiques sont le principal encodeur de l'information gravitaire. Les signaux otolithiques, sous stimulation continue à 2G, semblent impliqués dans la synchronisation des rythmes circadiens chez la souris (Fuller et al. 2002). Notre objectif était d'étudier l'effet de la perte de l'information vestibulaire sur le rythme circadien de la température centrale chez le rat. Dix rats Long-Evans ont été implantés avec un dispositif télémétrique qui enregistrait en permanence la température centrale. La moitié d'entre eux ont été labyrinthectomisés (Vignaux et al. 2012). En post lésion, nous avons observé la perte du rythme circadien de 24H de la température corporelle pendant une période de 3 à 5 jours et un retour progressif (entre 3 et 7 jours) dans le groupe vestibulo-lésés (VL) comparativement au groupe contrôle (1 jour). Ce nouveau rythme instauré après lésion dans le groupe VL serait alors plus proche d'un rythme en libre court et ne dépendrait plus de l'alternance lumière / obscurité. En conclusion, ces travaux préliminaires nous permettent de suggérer que le système vestibulaire aurait un rôle majeur de synchroniseur de l'horloge biologique.

Construction de messages saisonniers par l'horloge journalière

CHAKIR I.^{1,2}, Tournier B.B.¹, Poirel V.J.¹, Challet E.¹, Pévet P.¹, Ouarour A.², Vuillez P.¹

¹Institut Cellulaire et Intégrative des Neurosciences, Département des Neurobiologie des Rythmes, Strasbourg. ²Université Abdelmalek Essaadi, Faculté des Sciences, Laboratoire de Physiologie et Physiopathologie, Tétouan.

Chez les hamsters syriens, la transition d'une photopériode longue (PL) à une photopériode courte (PC) induit l'allongement de la durée de sécrétion nocturne de la mélatonine, ce qui déclenche en environ 8 semaines la physiologie hivernale telle que la régression des gonades. Après 6-7 mois en PC, alors que la sécrétion nocturne de la mélatonine reste longue, un phénomène de recrudescence spontanée des gonades se produit. Cette partie du cycle annuel, appelée phase photoréfractaire (PR), présente un intérêt physiologique important en ce qui concerne la survie des espèces, notamment la reproduction au printemps chez les hamsters. Nous avons montré que les noyaux suprachiasmatiques (SCN) sont sensibles à la photopériode. Les profils journaliers d'expressions des ARNm de la plupart des gènes horloge sont corrélés à la photopériode. Parmi les gènes étudiés, *Clock*, se singularise par des profils d'expression uniques: le niveau d'expression des ARNm est haut et constant dans tout le cycle jour/nuit en PL, devient rythmique en PC, et demeure bas et constant

lorsque les animaux sont en état physiologique PR. Notre hypothèse de travail est que les SCN, en plus de leur fonction circadienne, orchestrent les rythmes saisonniers en amont de la glande pinéale. La première approche a été de caractériser les profils journaliers dans les SCN de l'expression des ARNm du gène *Clock*, chez des hamsters en PL, pinéalectomisés ou pseudo-opérés, puis transférés en PC pour 8-10 semaines (régression des testicules chez les animaux pseudo-opérés) ou 28 semaines (recrudescence des testicules, état PR chez les animaux pseudo-opérés) ou maintenu en PL (groupe contrôle). Nous observons, dans ces 3 conditions photopériodiques, que les profils d'expressions journaliers de *Clock* sont similaires entre les groupes pinéalectomisés et pseudo-opérés. En conclusion, l'horloge journalière construit, indépendamment de la mélatonine, des messages saisonniers.

Pour ce travail, Ibtissam Chakir a été soutenue par GDRI-Neuro et Neuromed.

SFC 2012

Moulin des Cordeliers
LOCHES

43ème Congrès
de la Société
Francophone de
Chronobiologie

26/27/28 sept. 2012

XIII EBRS Congress in Munich, Germany, 18-22 August 2013



in association with The Japanese Society for Chronobiology

**XIII EBRS Congress
Munich, 18-22 August 2013**

Join the society: www.ebrs-online.org



<http://www.ebrs-online.org/ebrs2013.html>



De 5 heures ...

**Conférence expérimentale
Sommeil et travail à horaires atypiques
École des Mines d'Albi-Carmaux**

Vendredi 13 décembre 2013



... à 13 heures

Avez-vous envie de savoir ce que représente de se lever à 4 heures du matin pour aller travailler ?



Parrainage



Partenaires



<http://eric.mullens.free.fr/confexpalbi.htm>

Recommandations professionnelles sur le thème Sommeil & Obésité

Document rédigé par : Dr Philip Böhme (AFERO), Dr Bruno Claustrat (SFC),
Dr Yves Grillet (FFP), Pr Bernard Guy-Grand (SFN),
Dr Elisabeth Orvoen-Frija (SPLF), Pr Jean-Louis Pépin (SFRMS)

l'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité, la Société Francophone de Chronobiologie, la
Fédération Française de Pneumologie, la Société Française de Nutrition, la Société de Pneumologie de Langue
Française, la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil



Les rapports entre sommeil et obésité se font dans deux directions. Une réduction de la quantité ou de la qualité du sommeil peut contribuer de manière causale à la constitution ou au maintien d'un excès de poids. L'obésité peut à son tour être à l'origine ou être un facteur aggravant de pathologies du sommeil, en particulier respiratoires. L'alimentation enfin influence probablement la qualité du sommeil.

Evaluer le sommeil, ses éventuelles perturbations et son impact sur la santé fait partie du bilan de toute situation d'obésité. Rechercher un excès de poids ou une obésité fait partie du bilan d'une pathologie du sommeil.

Sommeil, prise de poids et obésité

En France, 45% des personnes âgées de 25 à 45 ans estiment ne pas dormir suffisamment et 17% accumulent une dette chronique de sommeil¹.

Ces dernières années, de nombreuses études épidémiologiques soulignent un rapport entre courte durée de sommeil et élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant². Ces études ne distinguent pas les courts dormeurs constitutionnels et les personnes présentant une dette chronique de sommeil.

La réduction de la durée du sommeil et/ou un sommeil de mauvaise qualité ont pour conséquence la diminution de la leptine, hormone qui entraîne la satiété et augmente la dépense énergétique, et l'augmentation de la ghréline, hormone sécrétée par l'estomac qui stimule l'appétit et réduit la dépense locomotrice.

Ces variations engendrent une stimulation de la faim et de l'appétit avec une prédilection pour des aliments sucrés³. De la même façon, la dette de sommeil pourrait nuire au métabolisme du glucose, favoriser l'insulinorésistance et ainsi augmenter le risque de diabète, indépendamment d'un changement de l'IMC⁴.

D'un point de vue comportemental, la dette de sommeil favorise la somnolence, le grignotage et devient un frein pour l'activité physique et facilite donc la prise de poids.

Recommandation 1 : Il existe une relation inverse entre durée de sommeil et prise de poids. La notion de durée de sommeil doit faire partie intégrante de l'interrogatoire du médecin avec une attention particulière chez les enfants, les adolescents et jeunes adultes mais aussi chez les travailleurs postés.

Recommandation 2 : Chez l'enfant, une courbe des quantités normales de sommeil normales à respecter en fonction des âges pourrait être intégrée comme document annexe dans le carnet de santé des enfants, disponible pour les médecins et les parents.

Recommandation 3 : Chez les enfants, les adolescents et jeunes adultes, un environnement calme et apaisant ainsi que le maintien d'horaires réguliers favorisent un meilleur sommeil ainsi que le maintien d'horaires réguliers. Les activités trop stimulantes avant le coucher (ordinateur, jeux vidéo...) sont à éviter, ainsi que la consommation d'excitants au-delà de 17h.

Lien entre alimentation et sommeil

Chez le sujet obèse ou en surpoids, des études incluant de faibles effectifs (10 à 20) montrent une tendance à une moindre prise de poids (ou une légère perte de poids) si le repas du soir est moins « calorique » que celui du midi. Des repas plus riches en glucides pourraient accélérer l'endormissement (réduire le temps d'endormissement) chez le sujet normal.

Un article de 1999⁵ montre que chez le sujet sain l'apport énergétique élevé du repas du soir influence la température corporelle mais altère peu l'architecture du sommeil si celui-ci est initié au moins 2h après le repas.

Les aliments entraînant plus de satiété et pris le matin (plutôt que le soir) sont plus souvent associés à une moindre prise de poids.

La répartition en plusieurs repas (et donc indirectement un apport calorique plus faible le soir) et la régularité des repas semblent plus avantageuses sur le plan du contrôle pondéral⁶.

Les données sont ainsi souvent contradictoires, et surtout les facteurs de confusion difficiles à écarter (rythme des repas, apport calorique total, influence de la vidange gastrique des matières grasses, de l'alcool, etc.)

Les données ne sont pas assez robustes pour faire une recommandation « manger léger le soir ».

Lors des programmes de réduction pondérale la durée de sommeil est à prendre en compte. Une étude⁷ a montré qu'une durée de sommeil de 8.5 h par comparaison à 5.5h permettait une réduction plus significative de la masse grasse pour le même niveau d'entrées caloriques. Il existe aux USA et en France, chez l'enfant et chez l'adulte, des protocoles en cours impliquant une extension du sommeil pour juger de son efficacité en termes de réduction pondérale ou de limitation de la prise de poids.

Recommandation 4 : Pour optimiser la prise en charge nutritionnelle du surpoids ou de l'obésité, il est recommandé de préserver une durée de sommeil nocturne suffisante.

Pathologies respiratoires du sommeil respiratoires et obésité

Les pathologies du sommeil, en particulier respiratoires, sont fréquentes au cours de l'obésité et doivent être systématiquement recherchées car surpoids et obésité agissent sur la ventilation.

Recommandation 5 : Les symptômes associés au syndrome d'apnées du sommeil (SAS) (ronflement, arrêts respiratoires nocturnes décrits par l'entourage, somnolence diurne, nycturie, fatigue...) devront être recherchés systématiquement à l'interrogatoire d'un sujet obèse.

Les graisses accumulées au niveau du cou, du pharynx et de la ceinture abdominale favorisent l'apparition d'un SAS. La prévalence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est proportionnelle à l'IMC; 58% des obèses ont un SAOS et au moins 50% des patients atteints de SAOS sont obèses en France⁸.

Les risques qui découlent d'un SAOS, tels qu'une somnolence diurne (accidents de la route et du travail), le risque d'hypertension, d'événements cardiovasculaires et de diabète de type 2 sont accrus si le sujet apnéique présente une obésité associée⁹.

Recommandation 6 : Le syndrome d'apnées du sommeil (SAOS) chez l'obèse (IMC \geq 30 kg/m²) doit être recherché lorsqu'il existe des symptômes évocateurs (cf recommandation 5) et dans l'obésité sévère (IMC > 35kg/m²) en proposant systématiquement une polygraphie ventilatoire ou une polysomnographie pour une prise en charge thérapeutique adéquate.

Recommandation 7 : Lors du diagnostic, il est recommandé de délivrer aux patients une information écrite sur le risque accidentel chez les conducteurs souffrant de SAHOS (syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil), en particulier s'ils rapportent une somnolence au volant et/ou s'ils ont un index apnées hypopnées élevé. Il est recommandé de confirmer l'efficacité du traitement au minimum par une évaluation clinique avant d'envisager la reprise de la conduite.

L'obésité est un facteur de risque de développement d'un asthme chez l'adulte. On remarque que l'asthme est plus sévère chez les patients obèses.

Recommandation 8 : En cas de symptomatologie évocatrice d'asthme associé, il est recommandé de pratiquer une exploration fonctionnelle respiratoire pour confirmer le diagnostic avec un test de bronchodilatation et/ou une exploration de la réactivité bronchique.

L'obésité expose aussi à un risque d'insuffisance respiratoire chronique hypercapnique. Le syndrome obésité hypoventilation se définit par une PaCO₂ supérieure à 45 mmHg en situation diurne.

Recommandation 9 : Il est recommandé de proposer une exploration fonctionnelle respiratoire à tout patient obèse dyspnéique au repos ou pour des efforts légers ou souffrant d'un SAHOS (IMC \geq 35 kg/m²)

La prévalence du syndrome d'obésité-hypoventilation (SOH) augmente avec le degré de sévérité de l'obésité¹⁰. On estime généralement que la prévalence oscille entre 10 et 20% en fonction des principales études de cohorte.

Il faut noter également que chez un patient avec un SOH, la probabilité d'un SAHOS s'élève à 80%¹¹.

Recommandation 10 : Il est recommandé de réaliser au moins une fois des gaz du sang artériel à tout patient présentant une obésité sévère (IMC \geq 35 kg/m²) et/ou une SaO₂d'éveil < 94% et/ou un trouble ventilatoire restrictif (CPT < 85%).


Recommandation 11 : Le bilan respiratoire et la recherche d'un SAS sont systématiques avant chirurgie bariatrique. La sévérité du SAS et la fonction respiratoire sont à réévaluer dans le cadre du suivi post-chirurgical.

Références

- 1 Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Les Français et leur sommeil. 2008
 - 2 Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol* 2009 ;5 :253-61
 - 3 Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004 ;141 :846-50
 - 4 Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999 ;354 :1435-39
 - 5 Driver HS, Shulman I, Baker FC, Buffenstein R. Energy content of the evening meal alters nocturnal body temperature but not sleep. *Physiol Behav* 1999 Dec 1-15 ; 68 (1-2) :17-23
 - 6 Ekmekcioglu C, Touitou Y. Chronobiological aspects of food intake and metabolism and their relevance on energy balance and weight regulation. *Obes Rev* 2011 Janv ; 12(1) :14-25
 - 7 Elder CR, Gullion CM, Funk KL, Debar LL, Lindberg NM, Stevens VJ. Impact of sleep, screen time, depression and stress on weight change in the intensive weight loss phase of the LIFE study. *Int J Obes* 2012 Janv ; 36(1) :86-92
 - 8 Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. State of the art. *Am J Respir Care Med.* 2003 ;165 :1217-39
 - 9 Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009 ;34 :243-60
 - 10 Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010 Oct ;55(10):1347-62; discussion 1363-5 review
 - 11 Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, Faller M, Casel S, Krieger J, Weitzenblum E : The obesity-hypoventilation syndrome revisited : a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001 ; 120 :369-76
- Dauvilliers Y, Arnulf I, d'Ortho M-P, Coste A, Ducluzeau P, Grillet Y, Jondeau G, Kessler R, Moncely L, Philip P, Philippe C, Weitzenblum E, Pépin JL : Quelle évaluation préthérapeutique d'un patient avec SAHOS nouvellement diagnostiqué ? *Rev Mal Respir* 2010 Oct ;27 Suppl 3:S124-36 (SFRMS, SFC, SPLF, SFORL)
- Société de Pneumologie de Langue Française : Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires. *Rev Mal Respir* 2011 Nov ; 28(9) :1183-92

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

Vous devez participer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à Fabienne Aujard, rédactrice en chef de 

Seules sont acceptées les contributions sous forme informatique, textes et figures, noir et blanc et couleurs. Cela assure la qualité de ce qui est produit, d'autant plus appréciable si vous optez pour la lecture électronique, qui, elle, est en couleurs !

Vous devez envoyer vos contributions en document attaché. Les fichiers seront préférentiellement sauvegardés au format *.doc, *.rtf, ou *.txt après avoir été produits par un traitement de texte standard. Pour tout autre format que ces formats répandus, nous consulter.

Il est impératif de nous faire parvenir un fichier texte sans retours à la ligne multiples, tout en conservant l'accentuation. De même, ne mettez pas de lignes blanches pour marquer les paragraphes ni mises en page complexes, que nous devons de toutes façons changer pour rester dans le style du journal.

Les images pourront être en tiff, bmp, gif, jpeg, jpg ou png. Rythmes est mis en page sur un PC, donc les formats PC sont préférés, car cela évite des manipulations.

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à aujard@mnhn.fr avec copie à pifferi@mnhn.fr.

Fabienne Aujard
Fabien Pifferi

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Bruno Claustrat bruno.claustrat@chu-lyon.fr
Vice président	Howard Cooper howard.cooper@inserm.fr
Secrétaire générale	Ouria Dkhissi-Benyahya ouria.benyahya@inserm.fr
Secrétaire adjointe	Sophie Lumineau Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr
Trésorier	Franck Delaunay franck.delaunay@unice.fr
Trésorier adjoint	Xavier Bonnefont xavier.bonnefont@igf.cnrs.fr

Ont contribué à ce numéro

F. Aujard
L. Dufourny
B. Claustrat
O. Dkhissi-Benyahya
M. Migaud
F. Pifferi

Les articles publiés dans ce bulletin reflètent l'opinion de leurs auteurs, et en aucun cas celle de la Société Francophone de Chronobiologie.

Rythmes est édité par la **Société Francophone de Chronobiologie**, Siège Social : Institut Cellule Souche et Cerveau Département de Chronobiologie 18 avenue du Doyen Lépine 69500 BRON.

Directeur de la publication : Bruno Claustrat. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard.

Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Fabien Pifferi . Réalisation : Fabien Pifferi . Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

Site Web : <http://www.sf-chronobiologie.org> **Numéro ISSN** 0154-0238.