

Lettre de la Société Francophone de Chronobiologie

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 44 - Numéro 3-4

Septembre-Décembre 2013

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

Éditorial du président	27
Article :	
<i>Aux aurores de la Chronobiologie</i> (A. Klarsfeld)	29
Résumés EBRS	34
Annonce du 44^{ème} congrès de la SFC	38
Annonces de congrès	40
Rubriques	
<i>Notre site Web</i>	28
<i>Chronobiologistes</i>	40



Mimosa pudica © Filippo1930

Éditorial

Chers collègues et amis,

L'année 2014 sera celle du Congrès que notre société organise tous les deux ans, afin que les chronobiologistes francophones fassent état et discutent des dernières avancées de leurs travaux de recherche. André Klarsfeld et moi-même avons l'honneur d'organiser cette manifestation scientifique du 29 au 31 Octobre 2014 dans la prestigieuse École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI).

J'ai le vif plaisir ici de vous faire part de l'accueil et de l'implication enthousiastes de l'ESPCI et des membres de notre société dans les comités scientifique et d'organisation de ce congrès. Cet événement doit permettre non seulement à notre Société de promouvoir la vision multidisciplinaire de la Chronobiologie qu'elle porte auprès des autorités scientifiques, médicales et éducatives nationales et internationales, mais aussi à davantage intégrer la SFC et ses membres dans le contexte scientifique international.

C'est dans cette perspective que nous avons associé l'European Biological Rhythms Society (EBRS), la Société Française de Recherche sur la Médecine du Sommeil (SFRMS), et l'Action coordonnée Européenne de Médecine des Systèmes (CaSYM, FP7) à notre Congrès, et invité des orateurs de réputation internationale pour introduire le congrès et chacune des 7 sessions et clore notre manifestation.

Comme lors de précédents congrès de la SFC, la langue anglaise pourra être utilisée pour les présentations orales ou affichées (et cela sera encouragé pour les sessions 1 et 2, organisées en partenariat avec l'EBRS), et dans les discussions. Nous tenterons de faciliter de façon professionnelle la communication Français-Anglais, en fonction du budget dont nous disposerons. En outre, pour la première fois, nous organisons juste avant le congrès une session de Formation. Elle sera particulièrement destinée aux étudiants, post-doctorants et médecins, avec une approche « système » de la chronobiologie, impliquant biologistes, médecins et mathématiciens. Nous aurons également une soirée festive « Grand Public » concoctée par André Klarsfeld, en partenariat avec l'Espace des Sciences Pierre-Gilles de Gennes de l'ESPCI, sans oublier le dîner de gala, occasion d'échanger entre nous de façon privilégiée.

Deux bonnes nouvelles confortent la dynamique de notre Société, qu'accompagne efficacement notre secrétaire Ouria Dkhissi-Benyahya. Les efforts de notre trésorier, Franck Delaunay, ont payé ! Il a enfin réussi à obtenir tous les éléments nécessaires à la transparence et la traçabilité de la trésorerie de la SFC. Je l'en remercie chaleureusement car cette étape était indispensable. Enfin notre Société a vu éclore un nouveau site attrayant, moderne et convivial, que nous enrichirons au cours des mois à venir. Celui-ci donnera à notre Congrès et à la SFC la visibilité attendue.

Prévoyez de soumettre vos derniers résultats scientifiques au prochain congrès de la SFC, et réservez dès à présent les dates du 29 au 31 Octobre dans vos agendas.

A très bientôt !

Francis Lévi, Président de la SFC

Septembre – Décembre 2013



Visitez le nouveau site Web de la SFC

Le nouveau 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. Vous serez bientôt contactés pour mettre à jour vos coordonnées sur le site. Ce dernier 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 !

Franck Delaunay



Société Francophone de Chronobiologie
L'étude des rythmes du monde vivant

Adhésion / Cotisation

Se connecter

Rechercher...

Accueil

+ La SFC

Actualité

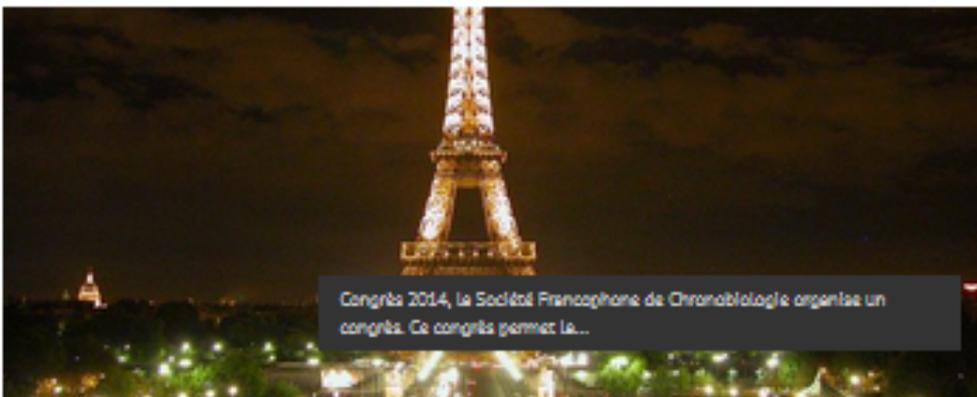
International

+ Congrès

Revue Rythmes

Contact

Espace membres



Vous êtes :

Chercheurs

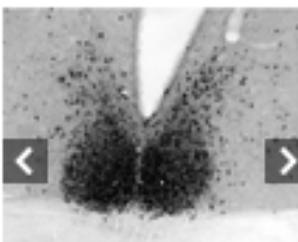
Professionnels de santé

Etudiants

Grand public

Bienvenue sur le site de la Société Francophone de Chronobiologie.

Que vous soyez chercheur, médecin, enseignant, étudiant, ou simple curieux, nous espérons que vous trouverez quelques informations utiles dans ce site encore en construction.



Actualité

10
FÉV
2014

rearc
rs

10
FÉV
2014



10
FÉV
2014



Pineal Cell
Biology –
Gordon
Research

Pineal Cell Biology
Pineal Melatonin:
Comparative Approaches
to Human Health and
Disease...

Congrès du
sommeil

Retrouvez toutes les
Informations relatives au
congrès du somme...

SRBR 2014
Meeting

The 2014 Meeting of the
Society for Research on
Biological Rhythms will
be held at Big Sky...

Aux aurores de la chronobiologie

André Klarsfeld

Laboratoire "Plasticité du Cerveau", ESPCI ParisTech, CNRS UMR 8249

Une première version de cet article a été publiée dans la bibliothèque numérique d'histoire des sciences BibNum (bibnum.education.fr) en septembre 2013.

"Jean-Jacques d'Ortous, Ecuyer, sieur de Mairan" (1678-1771), alors membre de l'Académie Royale des Sciences avec rang de "Pensionnaire-géomètre", n'a pas présenté lui-même son "*Observation botanique*" de 1729 à la dite Académie¹. Est-ce à dire qu'il se désintéressait de sa propre découverte ? Non, sans doute, car cette pratique académique a toujours été très courante, surtout à des époques où les voyages étaient longs et difficiles. La communication a d'ailleurs été jugée digne de figurer dans son éloge funèbre², fût-ce en passant (j'y reviendrai), parmi ses contributions de "Physique expérimentale et d'Histoire Naturelle". Ce qui est beaucoup moins courant, c'est que cette découverte, qui date de bientôt trois siècles, est encore mentionnée dans des textes scientifiques, y compris des articles spécialisés. La plupart des spécialistes la voient même comme la toute première véritable publication, sinon la publication fondatrice, de leur domaine, qui s'est pourtant constitué bien plus tard : la chronobiologie³. J'imagine que M. de Mairan serait fort surpris du succès posthume qu'a connu ce travail d'apparence somme toute modeste.



ment, de restituer le contexte dans lequel il s'inscrit, eu égard notamment aux principaux sujets de réflexion de M. de Mairan, tels qu'ils apparaissent dans son éloge funèbre, et dans la partie la plus facilement accessible de sa volumineuse correspondance avec le monde savant de son temps.

On sait que la Sensitive est héliotrope, c'est-à-dire que les rameaux & les feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière...

Il est difficile de savoir sur quelle espèce végétale M. de Mairan a effectué ses observations, car il n'était pas en mesure de la nommer précisément, avant la première publication du *Système de la Nature* par le célèbre naturaliste suédois Carl von Linné (1707-1778), en 1735. Voici en tout cas la définition qu'en donnait alors le dictionnaire de l'Académie française, dans son édition de 1694 :

"Espèce de plante, qu'on appelle ainsi, parce qu'elle semble avoir du sentiment, & s'éloigner de celui qui la veut toucher." Lorsque le botaniste d'origine genevoise Augustin-Pyramus de Candolle (1778-1841) décrira ses propres expériences, menées au jardin des Plantes de Paris au tout début du 19^{ème} siècle, il prendra soin d'identifier sa *Sensitive* selon la classification latine issue des travaux de Linné : elle porte le nom évocateur de *Mimosa pudica*...

Cette propriété "*plus particulière*" décrite dans le

¹c'est vraisemblablement Jean Marchant (~1650-1738), l'Académicien qui a lu les descriptions de trois plantes mentionnées à la page suivante.

²prononcé par Jean-Paul Grandjean de Fouchy, successeur de M. de Mairan au poste de Secrétaire perpétuel (Hist. de l'Acad. Royale des Sciences, 1771, 89-104). cf p.100. Les citations non référencées, autres que celles du texte analysé, sont toutes tirées de cet éloge.

³dans la base de donnée bibliographiques PubMed, la première référence qui inclue le mot "chronobiology", pour décrire ce champ scientifique, remonte à 1967.

texte de 1729, c'est d'être "Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, les feuilles & leurs pédicules se replient & se contractent vers le coucher du Soleil, de la même manière dont cela se fait quand on touche la Plante, ou qu'on l'agite." (ce qui lui valait son nom, comme nous venons de le voir).

En réalité, des mouvements quotidiens réguliers de cette sorte, à heures pratiquement fixes, sont assez répandus dans le monde des plantes. Le début du second paragraphe le reconnaît, qui parle "d'autres Plantes, dont les feuilles ou les fleurs s'ouvrent le jour, & se ferment la nuit". de Candolle aura d'ailleurs l'heureuse idée de voir dans ce phénomène un "sommeil des plantes", ce qui captera l'attention du public savant, en suggérant un lien, plus justifié qu'il ne l'imaginait peut-être, avec les cycles quotidiens des animaux. Ce "sommeil" sera étudié par la suite sur de nombreuses espèces végétales, notamment par le botaniste et physiologiste allemand Wilhelm Pfeffer (1845-1920)⁴. Linné lui-même avait remarqué que les fleurs de différentes espèces s'ouvrent (puis se ferment) à des heures différentes de la journée, et pas nécessairement au lever (et au coucher) du soleil. Il en avait conçu une horloge florale : un parterre circulaire où les différentes espèces seraient disposées selon les moments de la journée où elles écartent leurs pétales, de manière à y lire directement l'heure.

Mais M. de Mairan a observé qu'il n'est point nécessaire pour ce phénomène qu'elle soit au Soleil ou au grand air, il est seulement un peu moins marqué lorsqu'on la tient toujours enfermée dans un lieu obscur, elle s'épanouit encore très sensiblement pendant le jour, & se replie ou se resserre régulièrement le soir pour toute la nuit. L'expérience a été faite sur la fin de l'été, & bien répétée.

Le scientifique moderne reconnaîtra l'importance de la reproductibilité de l'expérience, exigence qui n'allait pas forcément de soi à l'époque de M. de Mairan. L'ordre d'exposition risque en revanche de le surprendre, car la conclusion de l'expérience précède sa description, qui reste assez elliptique ! Mais en une phrase tout est dit, ou presque : le rythme (mot qui n'est pas prononcé...) des feuilles persiste en absence de perception du jour et de la nuit. Cette persistance est LA marque de fabrique des rythmes que l'on qualifiera à partir de 1960 de circadiens, du latin *circa diem* "environ un jour". On les opposera ainsi aux rythmes nyctéméraux, mot d'origine grecque cette fois, signifiant que ces rythmes-là ne sont observés qu'en présence d'une alternance nuit-jour, et cessent en même temps qu'elle. L'héliotropisme mentionné par M. de Mairan en donne un

exemple. Dans ce cas, il s'agit d'un effet direct de la lumière solaire, effet qui cesse bien sûr en obscurité constante.

C'est de Candolle qui montrera le premier que la période des rythmes de "sommeil des plantes" – que nous appellerons rythmes foliaires, pour simplifier – n'est pas, lorsqu'elles sont coupées du jour extérieur, de 24 heures exactement. De plus, quand il éclairera sans interruption ses *Mimosa pudica*, plutôt que de les laisser tranquillement à une constante obscurité, il observera que leur rythme foliaire persiste aussi, mais avec une période plus courte d'une heure et demie à deux heures. Quant à Pfeffer, à qui l'on doit sans doute la somme la plus considérable sur le "sommeil des plantes"⁵, il expérimentera sur de nombreuses espèces, confirmant sans l'ombre d'un doute que ces rythmes foliaires ne pouvaient être de simples reflets de la rotation terrestre : non seulement leur période n'était pas exactement de 24 heures, mais en plus elle était propre à chaque espèce.

M. de Mairan concède cependant que le rythme foliaire de sa Sensitive est un peu moins marqué quand il la place en obscurité (ou pénombre ?) constante. Les chronobiologistes du 20^{ème} siècle qualifieront ces conditions de DD, pour Dark-Dark, par opposition à des cycles de lumière-obscurité, LD, pour Light-Dark. Un rythme circadien persiste certes (par définition) en DD, mais il n'y a généralement pas les mêmes caractéristiques qu'en LD. Son amplitude peut y être plus marquée qu'en DD, mais l'essentiel est ailleurs. Les variations cycliques de lumière déterminent en effet la phase du rythme biologique considéré. En d'autres termes, elles synchronisent le rythme, en lui imposant non seulement leur période, mais aussi l'heure à laquelle il passera par ses valeurs extrêmes (de fermeture et d'ouverture maximales des feuilles, dans le cas des rythmes foliaires). C'est exactement ce que propose de faire M. de Mairan dans le passage qui suit :

Il serait curieux d'éprouver (...) si on pourrait faire par art, par des fourneaux plus ou moins chauds, un jour & une nuit qu'elles sentissent; si l'on pourrait renverser par là l'ordre des phénomènes du vrai jour & de la vraie nuit.

Aux 20^{ème} et 21^{ème} siècles, l'avènement de l'électricité permettra aux chronobiologistes d'imposer à leurs sujets d'expériences les cycles de lumière-obscurité ou de chaud-froid les plus variés, voire de combiner les deux types de cycles à leur guise. Ainsi a-t-on pu montrer que la plupart des organismes vivants, animaux comme végétaux, sui-

⁴La langue allemande parle pour les plantes de "Schlafbewegungen", littéralement "mouvements de sommeil", repris par l'anglais "sleep movements".

⁵154 pages, intitulées sobrement *Contributions à la connaissance de la formation des mouvements foliaires*, parues en 1915 dans *Les mémoires de la section de mathématiques-physique de l'Académie Royale des Sciences de Saxe* (en allemand).

vent le passage des saisons en mesurant la longueur relative du jour⁶, ou de la nuit, au cours des cycles journaliers de 24 h. La discussion de ces expériences nous entraînerait trop loin, mais elles ont des conséquences pratiques considérables, car elles permettent aux agriculteurs et éleveurs d'obtenir la floraison ou la reproduction d'une espèce presque en toute saison, simplement par exposition à des cycles jour-nuit artificiels qui imitent la saison favorable.

Si M. de Mairan propose d'utiliser des cycles chaud-froid inversés, plutôt que jour-nuit inversés, c'est sans doute qu'il craint ne pas pouvoir maintenir un niveau d'éclairement artificiel suffisant pendant toute une nuit. La très grande sensibilité à la lumière des rythmes circadiens, qui ne sera pleinement démontrée qu'au début du 21^{ème} siècle, laisse penser qu'il était inutilement pessimiste, et que la lumière d'une seule bougie pouvait suffire.

Mais son pessimisme lui suggère l'idée intéressante que les variations nyctémérales de température pourraient, comme celle de lumière, synchroniser les rythmes circadiens. Sur ce point, il avait raison : bien que les voies d'action de la température restent beaucoup moins bien comprises que celle de la lumière, ces deux facteurs cycliques de l'environnement sont considérés comme les principaux "donneurs de temps"⁷ des rythmes circadiens. La sensibilité des rythmes circadiens à des cycles de température, même de faible amplitude, conduit d'ailleurs à la critique potentiellement la plus gênante pour M. de Mairan, à savoir que sa Sensitive, aussi bien protégée du jour qu'elle fût, était peut-être exposée à des variations thermiques entre le jour et la nuit. Celles-ci auraient alors été responsables de la poursuite des rythmes foliaires. A moins que l'épaisseur des murs du château seigneurial l'ait suffisamment climatisé... Il est surprenant que M. de Mairan n'ait pas discuté ce point, alors même qu'il suggérait d'utiliser des cycles de température pour synchroniser les rythmes foliaires.

C'est entre autre pour répondre à cette objection que Henri-Louis Duhamel du Monceau (1700-1782) répêtera, en 1758, les expériences de M. de Mairan. Il ira donc jusqu'à installer ses plantes dans une profonde cave à vin, où la température est très stable et la lumière du soleil ne peut absolument pas pénétrer, ou encore dans de grandes malles de cuir enveloppées d'épaisses couvertures. Les plantes persévéreront dans leurs rythmes foliaires⁸, bien qu'elles soient beaucoup plus efficacement coupées du jour

extérieur.

Qu'en est-il chez les organismes endothermes – oiseaux et mammifères, dits "à sang chaud" – dont la température centrale, contrairement à celle des plantes ou des autres animaux, est pratiquement indépendante de la température ambiante ? Indépendante, mais pas constante pour autant : notre température interne suit elle-même un rythme circadien⁹, avec un minimum en milieu de nuit, et donc des valeurs un peu plus élevées le soir qu'au réveil, de quelques dixièmes de degré Celsius. Il se trouve que ces petites variations sont capables de synchroniser d'autres rythmes circadiens au sein de l'organisme ! Ce qui nous amène à un dernier concept de la chronobiologie, crucial mais totalement absent du texte pourtant si important de M. de Mairan, celui d'horloge circadienne.

La Sensitive sent donc le Soleil sans le voir en aucune manière

Cette interprétation de l'étude de M. de Mairan semble aller de soi. Elle est reprise dans son éloge funèbre, qui mentionne, au détour d'une longue liste de travaux, "son observation sur la Sensitive qui paroît sentir l'action du Soleil & du jour, lors même qu'elle n'y est pas exposée". Et c'est ainsi que de nombreux chercheurs continueront à raisonner pendant les deux siècles suivants, en s'obstinant à poursuivre un hypothétique "Facteur X", lié à la rotation terrestre, auquel seraient sensibles les organismes vivants même quand ils ne semblent "voir (le Soleil) en aucune manière". Les observations de MM. de Candolle et Pfeffer, évoquées ci-dessus, et de bien d'autres, ne montraient-elles pourtant pas que les rythmes étudiés étaient difficilement attribuables à "l'action du Soleil", puisqu'ils battaient une tout autre mesure ?

Sans entrer dans le détail de cette controverse, qui ne s'éteindra vraiment que dans les années 1970¹⁰, suggérons un obstacle épistémologique possible vers sa résolution : l'impossibilité de seulement concevoir un mécanisme biologique qui entretienne des rythmes aussi réguliers, et d'une période aussi longue (relativement aux processus biochimiques courants), pendant des jours, des semaines, voire des mois. Ce sera finalement la découverte de tels mécanismes, au coeur des cellules végétales, animales, ou même bactériennes, qui clôturera définitivement le débat. Ils y font tourner de véritables horloges biologiques, qui rythment la vie des cellules, le

⁶appelée photophase, ou photopériode, d'où le terme de photopériodisme pour décrire ce contrôle saisonnier de la physiologie par les changements de durée du jour.

⁷le terme d'origine, en allemand, est "Zeitgeber".

⁸des cycles de température d'une amplitude d'un ou deux degrés suffisent à synchroniser les rythmes circadiens de la plupart des espèces.

⁹considéré comme le 1^{er} décrit chez l'Homme. "Cette malheureuse délicatesse d'un grand nombre de Malades, qui s'aperçoivent dans leurs Lits de la différence du jour & de la nuit" pourrait suggérer l'influence de rythmes internes sur le cours d'une maladie, mais ici M. de Mairan parle seulement d'influences externes subtiles, qui ne seraient mises en évidence que par l'alitement des patients à l'écart de la lumière du jour, ou par leur sensibilité exacerbée à ces influences.

¹⁰cf "La controverse des horloges biologiques", A. Klarsfeld, La Recherche, n° 351, 44-47 (2002).

fonctionnement des tissus et le comportement des organismes. Ces horloges, réparties dans tous les organes, sont à la fois douées d'une certaine autonomie, et inter-reliées les unes aux autres pour assurer une bonne orchestration générale de la physiologie, en harmonie avec les cycles jour-nuit. C'est de leur cacophonie que nous souffrons transitoirement, avec le syndrome du décalage horaire, ou jet-lag, lorsque nous franchissons rapidement plusieurs fuseaux horaires lors de voyages transméridiens.

Mais les occupations ordinaires de M. Mairan ne lui ont pas permis de pousser les expériences jusqu'à-là, & il se contente d'une simple invitation aux Botanistes & aux Physiciens, qui pourront eux-mêmes avoir d'autres choses à suivre. La marche de la véritable Physique, qui est l'Expérimentale, ne peut être que fort lente.

La chute de l'article est d'une sobriété étonnante, mais parfaitement justifiée¹¹. Il faudra en effet attendre le milieu du 20^{ème} siècle pour que l'"Observation botanique" de 1729 soit comprise comme indice d'un mécanisme biologique endogène de mesure du temps, et encore quelques décennies supplémentaires avant d'en identifier et d'en localiser les rouages. Quant à l'"invitation aux Botanistes & aux Physiciens", elle est également prémonitoire. Comme s'il voulait en fêter le bicentenaire, l'Institut pour l'étude des bases physiques de la médecine, à l'Université de Francfort, recrutera en 1928 deux jeunes botanistes allemands (Erwin Bünning et Kurt Stern), afin d'élucider la nature du fameux "Facteur X". Leurs expériences sont devenues des classiques. En résumé, elles démontrent une sensibilité des plantes, jusque-là inconnue, à la lumière rouge utilisée dans les laboratoires... pour justement, croyait-on à tort, éviter toute perturbation des rythmes ! De fait, la chronobiologie est aujourd'hui un domaine de recherche fondamentalement pluridisciplinaire, réunissant généticiens et biochimistes, botanistes et zoologistes, neurobiologistes, agronomes, physiciens, mathématiciens, psychologues, médecins...

Je voudrais profiter des quelques paragraphes qui suivent pour évoquer "*les occupations ordinaires*" de M. de Mairan, car leur nombre et leur variété me

semblent en réalité peu ordinaires. Celui que Voltaire considérait déjà en 1736 comme l'un des cinq savants les plus remarquables du 18^{ème} siècle¹² écrivit de très nombreux articles et traités. Certains eurent un grand retentissement, comme son *Traité physique et historique de l'aurore boréale*¹³, sur lequel il travaillait justement à l'époque de son *Observation botanique*. Il est l'un des premiers à voir dans ces impressionnantes débauches de couleurs un phénomène d'origine cosmique, lié au soleil (tâches solaires), plutôt qu'atmosphérique. Auparavant, il est récompensé trois années de suite, de 1715 à 1717, par l'Académie Royale des Sciences de Bordeaux, pour ses dissertations "*sur les variations du baromètre*", "*sur la glace*", réimprimé à Paris en 1730 et 1749, et sur "*la cause de la lumière des phosphores et des noctiluques*". L'Académie de Bordeaux le prie alors de ne plus concourir "*mais ce ne fut qu'en le mettant au nombre de ces mêmes Académiciens qui l'avoient déjà trois fois couronné. Cet honneur & la façon dont il lui fut déferé valaient bien une quatrième couronne.*"

Il envoit aussi chacune de ces mêmes années un mémoire distinct à l'Académie Royale des Sciences de Paris. Ajoutés aux trois "triumphes" bordelais, ils inspirent "à l'Académie (de Paris) le désir de se l'acquiescer". "L'occasion s'en présente en 1718, presque aussitôt après son arrivée à Paris", et il obtient "la place d'Associé-Géomètre (...), sans avoir auparavant passé par le grade d'Adjoint ; preuve bien évidente de l'estime que l'Académie avoit conçue pour lui."¹⁴ En 1743, c'est au tour de l'Académie française de l'accueillir.

M. de Mairan a entretenu une correspondance importante, notamment avec Malebranche¹⁵ et d'autres illustres contemporains, dont Voltaire et Mme du Châtelet. L'une des études¹⁶ consacrées aux échanges de M. de Mairan avec plusieurs savants genevois, sur plus d'un demi-siècle, y dénombre pas moins de 11 thèmes majeurs : forme de la Terre, aurores boréales, lumière et son, chaud et froid, *vis viva* (forces vives), électricité, machines animales, monstres, affinités chimiques, mathématiques, philosophie naturelle newtonienne. On peut en déceler quelques-uns dans son intérêt pour les

¹¹L'un des pionniers de la chronobiologie moderne, Colin Pittendrigh (1918-1996), se serait exclamé, lors d'un séminaire en février 1970 : "How right he was!" ("Combien il avait raison!"), cf R.R. Ward (1971). Cette lenteur échappe au grand public, d'une part parce que l'histoire des sciences est souvent présentée comme un progrès ininterrompu, où les découvertes succèdent aux découvertes, d'autre part parce que la rhétorique des médias ("L'immortalité est pour demain") et des décideurs politiques ("Gagner la guerre contre le cancer") est forcément court-termiste.

¹²Au point de le comparer très favorablement à M. de Fontenelle (1657-1757), auquel M. de Mairan succède d'ailleurs en 1740 comme Secrétaire perpétuel de l'Académie : "il me semble", écrit Voltaire en 1769, "que M. de Mairan possède en profondeur ce que M. de Fontenelle avait en superficie".

¹³traité paru initialement en 1731, et réimprimé à Paris en 1754 avec de nombreux ajouts.

¹⁴Il en reçut, peu de mois après, une nouvelle marque. M. Rolle, accablé d'années & d'infirmités, demanda sa retraite & l'obtint. M. de Mairan qui comptait pour lors à peine sept mois de réception, fut préféré à tous ses rivaux, & choisi pour le remplacer le 8 Juillet 1718. L'Académie crut qu'une très grande capacité pouvoit bien compenser la brièveté du temps pendant lequel il avoit été à portée d'en faire usage."

¹⁵publiée pour la première fois en 1841, rééditée en 1947 (Librairie philosophique J. Vrin).

¹⁶Jean-Jacques Dortous de Mairan and the Geneva connection: scientific networking in the 18th century", Ellen McNiven Hine, Voltaire Foundation, Oxford (1996).

mouvements foliaires : distinguer entre simple influence de la lumière solaire, et influence à distance d'une autre nature (pourquoi pas électrique : ce sera en tout cas l'hypothèse de travail initiale de Bünning et Stern, qui ne donnera rien) ; utiliser les variations de température pour mimer l'alternance du jour et de la nuit ; élucider les rouages des machines animales (même s'il s'agit ici de plantes, leurs mouvements sont ce qui les rapproche en apparence le plus des animaux) ; voire même rechercher d'autres effets

méconnus du soleil, plus quotidiens, que les aurores boréales. Celle qui semble l'avoir poussé à rédiger son *Traité physique et historique de l'aurore boréale* date justement d'octobre 1726. Elle fut "admirable, mais (...) pénétra d'un tel effroi une grande partie des habitants de ce Royaume" que l'Académie est chargée d'en "donner dès la St-Martin, une explication qui pût rassurer les esprits". Bel exemple d'esprit des Lumières...

OBSERVATION BOTANIQUE.

ON sçait que la Sensitive est *heliotrope*, c'est-à-dire que les rameaux & ses feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sçait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière, elle est Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, ses feuilles & leurs pédicules se replient & se contractent vers le coucher du Soleil, de la même manière dont cela se fait quand on touche la Plante, ou qu'on l'agite. Mais M. de Mairan a observé qu'il n'est point nécessaire pour ce phénomène qu'elle soit au Soleil ou au grand air, il est seulement un peu moins marqué lorsqu'on la tient toujours enfermée dans un lieu obscur, elle s'épanouit encore très-sensiblement pendant le jour, & se replie ou se resserre régulièrement le soir pour toute la nuit. L'expérience a été faite sur la fin de l'Été, & bien répétée. La Sensitive sent donc le Soleil sans le voir en aucune manière ; & cela paroît avoir rapport à cette malheureuse délicatesse d'un grand nombre de Malades, qui s'aperçoivent dans leurs Lits de la différence du jour & de la nuit.

Il seroit curieux d'éprouver si d'autres Plantes, dont les feuilles ou les fleurs s'ouvrent le jour, & se ferment la nuit, conserveroient comme la Sensitive cette propriété dans des lieux obscurs ; si on pourroit faire par art, par des fourneaux plus ou moins chauds, un jour & une nuit qu'elles sentissent ; si on pourroit renverser par là l'ordre des phénomènes du vrai jour & de la vraie nuit, &c. Mais les occupations ordinaires de M. Mairan ne lui ont pas permis de pousser les expériences jusque-là, & il se contente d'une simple invitation aux Botanistes & aux Physiciens, qui pourront eux-mêmes avoir d'autres choses à suivre. La marche de la véritable Physique, qui est l'Expérimentale, ne peut être que fort lente.

E ij

« Observation botanique », *Histoire de l'Académie royale des sciences avec les mémoires de mathématique et de physique tirés des registres de cette Académie*, 1729, p. 35.

M. Marchant a lu la Description De l'*Althoea* Diosc. & Plin. C. B. Pin. 315. *Guimauve*, avec la Critique des Auteurs Botanistes sur cette Plante.

De la *Mitella Americana*, *florum foliis fimbriatis*. Inst. Raii Herb. 242.

Et de la *Sanicula*, seu *Cortusa Americana*, *altera*, *flore minuto*, *fimbriato*. Hort. Reg. Par.



Résumés des membres de la SFC au 13ème Congrès EBRIS Munich, 18-22 Août 2013

Circadian gene expression through RNA nuclear retention by paraspeckle bodies in the somatolactotrope GH4C1 cell line

Denis Becquet, Marie-Pierre Blanchard, Bénédicte Boyer, Séverine Guillen, Mathias Moreno, Jean-Louis Franc and Anne-Marie François-Bellan

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

Paraspeckles are nuclear bodies built on a long non-coding RNA, *Neat1*, which assembles various protein components including the RNA-binding proteins NONO, SFPQ, PSPC1 and RBM14. Paraspeckles are believed to control gene expression through retention of A-to-I edited RNAs in the nucleus.

In GH4C1 cells, we previously showed that two protein components of paraspeckles, SFPQ and NONO, involved in the circadian prolactin transcription (Guillaumond et al, FASEB J. 2011) displayed a circadian pattern. The goal of the present study was to determine whether (1) the paraspeckles are rhythmically expressed in GH4C1 cells and (2) some mRNAs display a circadian expression pattern linked to their rhythmic nuclear retention by paraspeckle bodies.

The presence of paraspeckles in GH4C1 cells was first anatomically evidenced by confocal microscopy using antibodies directed against PSPC1, RBM14, SFPQ and NONO. The different proteins were found to localize in the nucleus and to overlap with each other in punctate subnuclear structures reminiscent of paraspeckles. To determine whether the expression of PSPC1, RBM14 (mRNA and protein) and *Neat1* (RNA) displayed a circadian pattern, GH4C1 cells were synchronized by a medium change and harvested every 4 h for 36 h. As previously shown for NONO and SFPQ, the proteins PSPC1 and RBM14 analyzed by western-blot displayed a circadian pattern which was synchronous with that of *Neat1* RNA determined by qPCR. Using RNA-immunoprecipitation experiments, the four protein components of paraspeckles were further shown to rhythmically bind *Neat1* RNA.

To determine whether the rhythmic expression of paraspeckles can lead to a rhythmic nuclear retention and cytoplasmic export of A-to-I edited RNAs, we selected four genes, among them *Calr*, on the basis of their described A-to-I editing in human and mouse on the one hand, and on their circadian expression we determined in GH4C1 cells on the other hand. We showed that knock-down of *Neat1* RNA by RNAi known to cause paraspeckles to disappear also led to the loss of the rhythmic mRNA expression pattern of these genes. Through the codetection of *Neat1* RNA and *Calr* mRNA by fluorescent in situ hybridization (FISH), we further showed the association of *Calr* mRNA with paraspeckle nuclear bodies.

Our results highlight that rhythmic posttranscriptional

mechanisms such as nuclear retention by paraspeckle bodies and cytoplasmic export of mature mRNA may account for rhythmic gene expression in GH4C1 cells.

Impaired circadian synchronization to light in obese mice with dysfunctional leptin signaling

E. Grosbellet¹, S. Dumont¹, C. Schuster-Klein², B. Guardiola-Lemaitre², P. Pevet¹ and E. Challet¹

¹ Institute of Cellular and Integrative Neurosciences, 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg

² Servier Monde, 22 rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine

Growing evidence postulates a link between metabolic diseases (e.g. obesity and diabetes) and disturbances in circadian rhythmicity. Diet-induced obesity in mice leads to circadian disturbances like lengthening of the endogenous period and lower responsiveness to the synchronizing effects of ambient light (Mendoza et al. 2008). Since diet-induced obesity causes increased release of metabolic hormones such as insulin and leptin, these hormones could mediate the chronomodulation of photic resetting.

To test the involvement of leptin, we investigated photic synchronization in obese *ob/ob* (i.e., leptin-deficient) and obese and diabetic *db/db* (i.e., with mutated leptin receptor) mice at behavioural (shifts in light-dark (LD) cycle and light-induced phase-shifts) and molecular levels (light-induced expression of immediate early protein c-FOS in the master circadian clock in the suprachiasmatic nuclei). To investigate whether treatment with leptin could normalize the response to light, *ob/ob* mice were injected with recombinant leptin before light pulse.

Actimetry analysis indicates that *db/db* mice are totally arrhythmic even in DD, likely due to a masking effect of polydipsia. After a light pulse in late night, *db/db* mice showed stronger activation of c-FOS indicating higher sensitivity to light-induced phase-advances maybe due to diabetes. Moreover this induction is not stronger for light-induced phase-delays indicating differential responses to light in *db/db* mice. *Ob/ob* mice showed slower resynchronization after a phase-advanced LD cycle and smaller light-induced phase-advances, as observed in diet-induced obesity. Thus this modulatory effect is likely independent of leptin. In contrast to high-fat fed mice, *ob/ob* mice were more quickly resynchronized after a phase-delayed LD cycle and displayed larger light-induced phase-delays, suggesting a modulatory role of leptin. Accordingly, acute injection of exogenous leptin normalizes this delaying response to light and decreases the induction of c-FOS in the master clock.

Collectively these results demonstrate that *db/db* and *ob/ob* mice have differential alterations of photic resetting at behavioural and/or molecular levels. Exogenous leptin can act as a chronomodulator in *ob/ob* mice by normaliz-

ing their delaying response to light.

Photoperiod is able to entrain circannual rhythms of European hamsters even in the absence of melatonin

Stefanie Monecke¹, Dominique Sage-Ciocca², Franziska Wollnik³ and Paul Pévet¹

¹ INCI, Department Neurobiology of Rhythms, CNRS-UPR 3212, University of Strasbourg, 5 Rue Blaise Pascal, Strasbourg, France

² Chronobiotron, CNRS-UMS3415, University of Strasbourg, 5 Rue Blaise Pascal, Strasbourg France

³ Biological Institute, Department of Animal Physiology, University of Stuttgart, Pfaffenwaldring 57, Stuttgart, Germany

stefanie.monecke@inci-cnrs.unistra.fr

In mammals, the pineal hormone melatonin is thought to be essential to process environmental photoperiodic information. In this study we demonstrate in a circannual species, the European hamster *Cricetus cricetus*, the existence of a melatonin-independent second pathway. In four physiological parameters (reproduction, body-weight, activity pattern, body temperature) a large majority of pinealectomized European hamsters were entrained to an accelerated photoperiodic regime. It compressed the natural variations in photoperiod to a 6-months cycle, which allowed to record up to 6 complete physiological cycles during the life span of individuals. We show further that whether or not a pinealectomized animal is able to entrain to changes in photoperiod is influenced by age and season of pinealectomy. The results do not disprove that melatonin is capable of entraining a circannual rhythm, but they show clearly that melatonin is not necessary, demonstrating another, melatonin-independent pathway for circannual entrainment by photoperiod. In view of these new insights, a revision of original literature revealed that probably the melatonin-independent pathway plays an important role in most circannual mammals, but only a minor role in photoperiodic species. Thus, the present work provides also the first evidence for different synchronization mechanisms in photoperiodic and circannual species.

Clock gene *Per2* as a controller of liver carcinogenesis hallmarks

Mteyrek A.¹, Filipinski E.¹, Guettier C.², Lévi F.¹

¹ INSERM, UMRS 776 Rythmes Biologiques et Cancres et Université Paris 11, Hôpital Paul Brousse, Villejuif F-94807, France

² Laboratory of Anatomy and Pathologic Cytology, Hôpital. P. Brousse, Villejuif F-94800, France

Genomic instability, cell cycle deregulation, and inflammation have been proposed as hallmarks of cancer (Hanahan & Weinberg, Cell 2011). These pathways are controlled by the Circadian Timing System (CTS). Molecular or environmental CTS disruption down regulated *P53* expression and upregulated *c-Myc*, resulting in genomic

instability, increased cell divisions and accelerated carcinogenesis (Fu et al., Cell 2002; Filipinski et al., Mut Res, 2009). **Purpose:** To investigate the relevance of clock gene *Per2* for diethylnitrosamine (DEN)-induced liver carcinogenesis in mice. **Methods:** DEN (15 mg/kg, ip) was injected daily at Zeitgeber Time (ZT) 11 to light-dark synchronized male *WT* or *Per2^{mm}* mice (C57Bl6/129). In experiment (exp) 1, 13 *WT* and 13 *Per2^{mm}* received DEN (402 mg/kg over 7 weeks). Microscopic tumor nodules were counted in 3 slides per liver obtained 6 months after DEN exposure onset. In exp 2, 60 *WT* and 72 *Per2^{mm}* received a 17-day treatment with vehicle as control (30 mice per genotype) or with DEN (30 *WT* and 42 *Per2^{mm}*). 24-h patterns were determined for plasma corticosterone, cell cycle/apoptosis genes (*C-myc*, *P53*, and *Ccnb1*) and liver IL-6 and TNF- α proteins.

Results: The mean number of microscopic hepatocarcinomas or cholangiocarcinomas per mouse was 3.6-fold as large in *Per2^{mm}* mice as compared to *WT* ($p = 0.01$). The rate of mice with 2 or more cancer nodules ranged from 15% in *WT* to 80% in *Per2^{mm}* ($p = 0.003$). A circadian rhythm in plasma corticosterone was found in *WT* mice ($p < 0.001$), but not in *Per2^{mm}* irrespective of DEN exposure. The 24-h mean corticosterone was reduced 4.3-fold in *Per2^{mm}* as compared to *WT* ($p < 0.001$). A circadian rhythm was found for the mRNA expression of *c-Myc* in *WT* and *Per2^{mm}* controls ($p < 0.05$). DEN exposure for 3 weeks doubled the 24-h mean expressions of liver *c-Myc* and *Ccnb1* relative to their respective controls ($p < 0.02$). DEN suppressed *c-Myc* rhythm in both genotypes, yet induced a 24-h rhythmic pattern of *P53* mRNA in *WT* ($p = 0.004$), but not in *Per2^{mm}*. DEN further suppressed the circadian rhythm of *Wee1* selectively in *Per2^{mm}* mice. Liver IL-6 and TNF- α concentrations displayed marked 24-h changes in both genotypes on DEN ($p < 0.001$). Mean IL-6 and TNF- α concentrations were significantly increased in *Per2^{mm}* as compared to *WT* ([IL-6], 9.6 ± 0.6 vs 7.9 ± 0.8 pg/mg, $p = 0.003$; [TNF- α], 15.6 ± 0.8 vs 10 ± 1.4 pg/mg, $p < 0.001$).

Conclusions: The circadian disruption resulting from clock gene *Per2* mutation despite LD synchronization enhanced DEN-induced liver carcinogenesis. Mechanisms combined increased liver inflammation and cell cycling with suppressed circadian control of genomic instability.

Spectral sensitivity and temporal pattern of non-visual responses to light in the older individual

Raymond P. Najjar^{1,2}, Christophe Chiquet^{1,2,3}, Petteri Teikari^{1,2}, Pierre-Loïc Cornut^{1,2,3}, Kenneth Knoblauch^{1,2}, Bruno Claustrat^{1,2}, Philippe Denis^{1,2,4}, Howard M. Cooper^{1,2} and Claude Gronfier^{1,2}

¹Department of Chronobiology, INSERM U846, Stem Cell and Brain Research Institute, 18 avenue du Doyen Lépine, 69675 Bron, France; ²University of Lyon, Lyon 1, 43 boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne, France; ³Department of Ophthalmology, CHU Grenoble, Grenoble, F-38043, France; ⁴Department of Ophthalmology, CHU de Lyon Hôpital Edouard Herriot, 5 Place Arsonval, 69003 Lyon, France

Introduction: Aging is often associated to sleep and circadian rhythm disturbances. These alterations may re-

sult from an inappropriate photic entrainment of the circadian clock. The aim of this study is to investigate the effects of the age related lens yellowing on non-visual sensitivity to light.

Methods: Five young (24-27 y.o) and eight older (55-63 y.o) participants underwent ten experimental night sessions. Nine sessions included a 60-min monochromatic light exposure (LE) to one of nine wavelengths (420-620nm). Plasma melatonin suppression was used to derive individual non-visual sensitivity spectra. Lens density was measured in 18 young and 15 older participants using a validated psychophysical technique.

Results: As expected, lens density measurements showed a significant decrease of short wavelength light transmittance (<500nm) in the older participants. Unexpectedly, non-visual sensitivity remained unchanged in the short wavelength region of the spectrum but was greater in the long region (530-560nm) resulting in a shift of peak sensitivity to longer wavelengths (484nm to 494nm) in the aged. Furthermore, the dynamics of melatonin suppression during the LE was delayed by 15-min in the aged. The amplitude of melatonin suppression was 20% lower at the peak value compared to young after 30-min of LE; and became similar by 45-min. Peak spectral sensitivity shifted from ~490 nm after 15-min of LE to ~480 nm after 30-60min of light in the young. Spectral response was distinguishable only after 30-min of LE in the aged, with a peak around 505 nm. Peak sensitivity remained significantly shifted towards longer wavelengths (~494nm) after 45-60 min.

Conclusion: Overall, our results do not support the hypothesis that increased lens yellowing with age leads to a systematic decrease of non-visual sensitivity to light. Aging of non-visual light responses may involve unknown adaptive/compensatory mechanisms. Changes in melatonin suppression dynamics could result from a modified photoreceptor contribution and input to the central clock with aging.

RP.N. was funded by "Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Français" and "Fédération des Aveugles et Handicapés Visuels de France". This work was supported by grants from FP6-EUCLOCK, ANR, Rhône-Alpes Cluster HVN, and Retina France

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

Roche Véronique P.1,2,3, Mohamad-Djafari Ali⁵, Innominato Pasquale F.1,3,4, Karaboué Abdoulaye¹, Gorbach Alexander M.2, Lévi Francis A. 1,3,4.

¹INSERM, UMRS776, Rythmes Biologiques et Cancérogènes, Villejuif, France

² NIBIB, Infrared Imaging and Thermometry Unit, NIH, Bethesda, USA

³Université Paris-Sud, UMR-S776, Orsay, France

⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Unité de Chronothérapie, Département de Cancérologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

⁵Laboratoire des Signaux et Systèmes, UMR 8506 CNRS-SUPELEC-UNIV PARIS SUD Supelec, Gif-sur-Yvette, France

Background: The 24-h pattern in body temperature is a robust circadian biomarker that coordinates peripheral molecular clocks possibly through heat shock proteins. Furthermore, the largest the circadian temperature amplitude, the slowest the tumor growth in experimental models, a tumor inhibition effect associated with the circadian reprogramming of tumor transcriptome. **Goal:** The current study investigated the relevance of skin surface temperature rhythms as biomarkers of the Circadian Timing System in cancer patients. **Methods:** 16 patients (pts) with metastatic gastro-intestinal cancer were involved in a longitudinal study with every 1-min monitoring of rest-activity (R/A; Ambulatory Monitoring, USA) and telemetric surface temperature (Philips Respironics, USA) at 4 thoracic sites, before, during or after a chronotherapy course. Data were analyzed using Fourier Fast Transform, Cosinor and Spearman correlation (Matlab®). The dichotomy index I<O, defined as the percentage of the activity counts In-bed that was below the median of the activity counts Out-of-bed was calculated using Action4®. Parameters were compared with non-parametric statistics. **Results:** A 24-h rhythm was validated for baseline R/A for 15/16 pts (p<0.05), with amplitudes ranging from 16.6 to 141.1 mvts/min and acrophases ranging over ~3h. A robust rhythm was further confirmed with an I<O ≥ 97.5% for 9 pts. A 24-h rhythm was found at baseline for 49/61 temperature patches (13 pts), with amplitudes ranging from 0.04 to 2.86°C and acrophases ranging over ~17 h. Circadian monitoring was continued for 8 additional days including 4 days on combination chrono-chemotherapy in ten pts. R/A pattern remained circadian in 6 pts, or was altered then recovered in 2 pts, while sustained disruption occurred in 1 pt. Temperature data were adequate for 36/40 patches (9 pts) during and after treatment. The circadian patterns in skin surface temperature remained similar to baseline or improved during and/or after treatment for 7 pts, but displayed severe sustained disruption in 2 pts. Overall survival was nearly twice as long in the pts with baseline I<O above 97.5% and/or highest temperature amplitude value > 0.63°C (median value at baseline). **Conclusions:** Large inter-patient differences in circadian amplitudes and acrophases of skin surface temperature were demonstrated for the first time in cancer patients, despite rather similar R/A patterns. Our data support the concept of timing circadian chemotherapy according to temperature rhythms in order to improve tolerability and efficacy, since temperature 24-h cycles coordinate peripheral clocks and clock-controlled pathways.

Keywords: chrono-chemotherapy, temperature, rest-activity, optimization, circadian

The circannual clock drives expression of hypothalamic genes central for reproduction

Sáenz de Miera Cristina^{*1,2}, Monecke Stéphanie¹, Barten-Sprauer Julien¹, Laran-Chich Marie-Pierre¹, 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, many mammals show internally timed, long-term changes in physiology, synchronised to the seasons by the pineal hormone melatonin. Seasonal changes in melatonin were recently demonstrated to synchronise reproductive activity via an action on a hypothalamic network including thyroid stimulating hormone (TSH), the deiodinase 2 (D2) enzyme involved in the control of local thyroid metabolism and the RF-amides, RFRP and kisspeptin (KISS), controlling GnRH neuron activity. Some seasonal species harbour a circannual clock able to drive annual variation in physiological functions such as reproduction, body weight and temperature, independently of the photoperiodic changes in melatonin production. The objective of this study was to investigate in the male European hamster (*Cricetus cricetus*) how the circannual clock impinges on the reproductive hypothalamic network to drive the endogenous circannual rhythms in reproduction.

For this aim, we used a first "control" group of animals kept in summer-like long photoperiodic (LP: 16h light (L):8h dark (D)) or winter-like short photoperiodic (SP: 10L:14D) conditions in order to investigate the daily expression of circulating hormones and hypothalamic gene involved in reproductive function. These reproductive parameters were compared to a second experimental group of animals pinealectomized and maintained under constant photoperiod (16L:8D) and sampled when they expressed either an endogenous summer- (SubS) or winter- (SubW) state of the body weight rhythm. The SubS group presented summer-like physiologies, like active gonads and high body weight and temperatures. In the SubW group, testes were regressed, body weight was reduced and often torpor bouts were associated to the decreased mean body temperatures.

All genes studied showed photoperiodic variations in the control group. TSH, D2 and RFRP expression were increased in LP compared to SP; whereas KISS expression in the arcuate nucleus was higher in SP than in LP animals. This is in accordance to what has been observed for other photoperiodic species. Under constant conditions, the SubS phenotype was associated to intrinsically high TSH, D2 and RFRP and low KISS expression; reflecting a summer-like profile. On the contrary, SubW animals presented a winter-like spontaneous decline in TSH, D2 and RFRP and increase in arcuate KISS.

This study distinguishes between the photoperiodic response and the intrinsic components that may underlie the natural long term cycling between breeding and non-breeding states seen in long lived "circannual" species, and allow us to trace the effect of the circannual clock upstream of the TSH synthesis in the pars tuberalis.

The seasonal plasticity of kisspeptin in the hypothalamus of the jerboa and its possible involvement in the mechanisms controlling energy balance and reproduction

Talbi R^{1,2}, Janati IA¹, Klosen P², Laran-chich MP², Ansel C², Magoul R¹, Simonneaux V², EL Ouezzani S¹.

¹ Laboratory of Neuroendocrinology and Nutritional and Climatic Environment, University of Sidi Mohammed Ben Abdellah, FSDM, PO Box 1796, ATLAS-FES, Morocco.

² Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UPR CNRS 3212, laboratory of Neurobiology of Rhythms, 5 rue Blaise Pascal, 67034 Strasbourg, France.

Kisspeptin is a hypothalamic RF-amide neuropeptide that was identified as a strong activator of the reproductive system in a large number of mammals. The first aim of this study was to explore the seasonal variation of Kisspeptin in the hypothalamus of the jerboa, a desert hibernator in which the reproductive activity depends on seasons, being sexually active in spring-summer. In a first set of experiment, the content of Kisspeptin was examined by immunohistochemistry using highly specific polyclonal antibodies. In a second set of experiments the *Kiss1* gene expression was examined by in situ hybridization. A higher content of kisspeptin within the arcuate nucleus was reported concurrent with the breeding period of this species. However, the amplitude of the seasonal variation in *Kiss1* mRNA was small when compared to the variation in Kp-ir suggesting that Kisspeptin synthesis may undergo post-translational processes which may be influenced by the season.

The localization of kisspeptin in the arcuate nucleus of the jerboa and the emerging concept of energy homeostasis-reproduction interaction, prompted us to investigate the effect of central injection of kisspeptin on 1) feeding behaviour and 2) expression of hypothalamic peptides involved in feeding regulation in the jerboa.

In the first experiment, male and female jerboa were fasted for 48 hours then they received an acute icv injection of 3 nmol of kisspeptin-10 (the shorter form of the active peptide) or physiological saline solution and put back in their cages with food ad libitum. We observed that kisspeptin administration inhibited the early intake during the 1-3 h period post injection and reduced the food intake during the first 5 hours in fasted animals. In the second experiment, we observed that the central injection of kisspeptin-10 (3 nmol) increased the immunoreactivity of the anti-orexigenic peptide α -MSH and decreased that of the orexigenic peptide NPY within the arcuate nucleus.

These results support an important role of kisspeptin in the neuroendocrine networks that integrate energy balance and reproduction, and point to the involvement of kisspeptin in the central regulation of feeding behavior in jerboa.

Keywords: Kisspeptin, jerboa, food intake, Proopiomelanocortin, Neuropeptide Y

Supported by: Neuromed project and PICS (CNRST Maroc/CNRS France)

Exploring interactions between circadian rhythm and neurodegeneration in a *Drosophila* model of Parkinson's disease

Alexandra Vaccaro^{1,2}, Serge Birman¹ and André Klarsfeld¹

¹ *Genes Circuits Rhythms and Neurodegeneration, CNRS/ESPCI ParisTech Neurobiology Unit, 10 rue Vauquelin, 75005 Paris, FRANCE*

² *Ecole doctorale Cerveau, Comportement, Cognition (ED3C), Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne universités, Paris, FRANCE*

Parkinson's disease (PD) affects 1-2% of the population over the age of 65. It is characterized by a progressive loss of midbrain dopaminergic neurons and the presence of cytoplasmic inclusions composed of α -synuclein (α -syn) aggregates. Although PD is likely a multifactorial disease, evidence suggests α -syn plays a central role in PD pathogenesis. PD most visibly affects locomotor control, but non-motor symptoms are numerous, e.g. sleep and/or circadian rhythm disruptions that may occur before motor deficits. Since such disruptions de-

crease quality of life and may even negatively impact the course of the disease, it is important to understand, and if possible alleviate, them.

PD-like symptoms can be partly reproduced in *Drosophila melanogaster* by transgenic expression of human wild-type or mutant pathogenic α -syn. Recently, mutant α -syn expression in serotonergic and dopaminergic neurons was shown to affect locomotor activity rhythms in old flies and increase sleep latency in young flies long before locomotion is impaired.

The goal of the present study is to look for both anatomical and functional interactions between the circadian system and the PD-like phenotypes observed in α -syn flies. As a first step in examining how clock mutations/disruptions may interact with dopaminergic control of locomotion and α -syn neurotoxicity, we evaluated the impact of circadian clock dysfunction on locomotor ability in young and old flies. An overview of this ongoing work will be presented.



44^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie à l'ESPCI ParisTech du 29 au 31 octobre 2014

Comité d'organisation :

Ouria Dkhissi-Benyahya (Lyon)
Sandrine Dulong (Villejuif)
François Fages (Le Chesnay)
Thierry Gallopin (Paris)
André Klarsfeld (Paris)
Francis Lévi (Villejuif)

Comité scientifique :

Karim Benchenane (Paris)
Franck Delaunay (Nice)
Frédéric Gachon (Lausanne)
Albert Goldbeter (Bruxelles)
Claude Gronfier (Lyon)
André Klarsfeld (Paris)
Francis Lévi (Villejuif)
Martine Migaud (Tours)
Valérie Simonneaux (Strasbourg)

Présentation générale

La SFC organise désormais son congrès tous les 2 ans, en alternance avec le congrès de la European Biological Rhythms Society (EBRS). Il réunit des participants français, mais aussi belges, suisses, tunisiens, algériens, marocains... Des conférenciers d'autres pays y sont régulièrement invités.

Le programme de cette année compte sept sessions de communications orales, de 2h environ chacune, et deux sessions de communications affichées. Il abordera aussi bien les aspects fondamentaux (mécanismes, modèles), que cliniques, technologiques et sociétaux. Des sessions sont co-organisées ou soutenues par d'autres sociétés savantes ou institutions, notamment : l'EBRS, la Société Française de Recherche sur la Médecine du Sommeil (SFRMS) et l'Action Coordonnée Européenne de Médecine des Systèmes (CaSYM). Des orateurs invités présenteront les conférences d'introduction et de clôture du congrès, ainsi qu'une conférence plénière au début de la plupart des sessions.

Une matinée de formation, soutenue par l'Action Coordonnée Européenne de Médecine des Systèmes (CaSYM), précèdera le congrès. Elle sera destinée aux doctorants et post-doctorants désireux d'avoir une formation aux principes et méthodes de la chronobiologie, ainsi qu'aux médecins praticiens, notamment ceux qui souhaiteraient suivre le congrès, en tout ou partie, dans le cadre de la Formation médicale continue (agrément en cours).

Une soirée "grand public" sera organisée le vendredi soir, en partenariat avec l'Espace des Sciences Pierre-Gilles de Gennes de l'ESPCI ParisTech.

L'ESPCI ParisTech (Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles), qui accueille le congrès de la SFC cette année, est à la fois une Grande Ecole d'ingénieurs originale, un centre de recherche réputé et un générateur d'innovation industrielle. L'organisation du congrès implique principalement les laboratoires *Rythmes Biologiques et Cancers* (INSERM/Université Paris Sud, Villejuif) et *Plasticité du Cerveau* (CNRS/ESPCI, Paris).



Programme préliminaire du 44ème congrès de la SFC

Conférence introductive/Introductory lecture: Ueli Schibler (Université de Genève)

Conférenciers invités/Invited talks:

Hughes Dardente (INRA, Tours), Albert Goldbeter (Université Libre de Bruxelles), Bert van der Horst (Université Erasmus, Rotterdam), Pasquale Innominato (INSERM, Villejuif), Damien Léger (Hôtel-Dieu, Paris), Jennifer Morton (University of Cambridge).

Conférence de clôture/Closing lecture: Eus Van Someren (Vrije Universiteit, Amsterdam)

Programme préliminaire du congrès/Preliminary programme

Mercredi 29 octobre/Wednesday, October 29 (partenariat/partnership EBRS)

12h30-13h45 : Accueil/Welcome

13h45-14h00 : Ouverture/Opening (F. Lévi/A. Klarsfeld)

14h00-14h45 : Conférence introductive/Introductory lecture: **U. Schibler**

14h45-15h00 : Discussion générale/General discussion

15h00-16h20 : **Session 1** Horloges circadiennes, des gènes au métabolisme/Circadian clocks, from genes to metabolism (in partnership with the European Biological Rhythms Society - EBRS)

16h20-16h50 : Pause-café/Coffee break

16h50-18h40 : **Session 2** Synchronisation des horloges biologiques/Synchronization of biological clocks (Conférence plénière/Plenary lecture: **H. Dardente**) (in partnership with the European Biological Rhythms Society - EBRS)

19h00 : Cocktail d'accueil/Welcome party

Jeudi 30 octobre/Thursday, October 30

9h-10h50 : **Session 3** Rythmes biologiques, sommeil et qualité de vie/Biological rhythms, sleep and quality of life (Conférence plénière/Plenary lecture: **D. Léger**) (en partenariat avec /in partnership with la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil – SFRMS).

10h50-12h30 : Pause-café/Coffee break - **Communications affichées/Posters I**

12h30-14h : Déjeuner/Lunch

14h-15h50 : **Session 4** Disruption circadienne, rythmes saisonniers et chronothérapies/Circadian disruption, seasonal rhythms and chronotherapies (Conférence plénière/Plenary lecture: **P. Innominato**)

15h50-16h20 : Pause-café/Coffee break

16h20-18h10 : **Session 5** Horloges biologiques, prolifération cellulaire, développement, cancers/Biological clocks, cell proliferation, development, cancers (Conférence plénière/Plenary lecture: **B. van der Horst**)

19h15 : Dîner de gala/Gala dinner

Vendredi 31 octobre/Friday, October 31

9h-10h50 : **Session 6** Modélisation et technologies des rythmes biologiques, valorisation industrielle/Chronomodelling and chronotechnologies, industrial development (Conférence plénière/Plenary lecture: **A. Goldbeter**)

10h50-12h30 : Pause-café/Coffee break - **Communications affichées/Posters II**

12h30-14h : Déjeuner/Lunch

14h-15h50 : **Session 7** Horloges biologiques, vieillissement et pathologies neurodégénératives/Biological clocks, ageing and neurodegenerative diseases (Conférence plénière/Plenary lecture: **J. Morton**)

15h50-16h30 : Conférence de clôture/Closing lecture: **E. J. van Someren**

16h30-16h45 : Remarques de conclusion/Concluding remarks (F. Lévi/A. Klarsfeld)

Les pauses-café auront lieu dans la salle où se tiendront les sessions « communications affichées », qui seront visibles pendant toute la durée du congrès / **Coffee breaks** will be held in the room where the posters will be on display for the whole duration of the meeting.

Date limite de soumission des résumés / Deadline for abstract submission: 14-7-2014

Plus informations sur le site de la SFC : <http://www.sf-chronobiologie.org>



Organisé par



LE CONGRÈS DU SOMMEIL[®] est organisé par la **Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil**, et la **Société de Pneumologie de Langue Française (Groupe Sommeil)** en collaboration avec la **Société Française des Techniciens du Sommeil** et la **Société Française de Médecine Dentaire du Sommeil**.

Il met en avant la nécessaire complémentarité des équipes et la transversalité de cette discipline récente.

Avec plus de **2 480 participants** en 2013 à Marseille, Le Congrès du Sommeil[®] reste l'évènement de référence de cette discipline transversale et confirme sa place incontournable de lieu d'échanges et de rencontres entre professionnels de la santé, chercheurs, décideurs publics, associations de patients, prestataires de soins à domicile, industriels et fournisseurs de matériel...

Le contenu du programme scientifique, pluridisciplinaire, fait une part importante aux troubles respiratoires du sommeil mais consacre également des sessions aux aspects neurologiques, psychiatriques et chronobiologiques du sommeil...

4 conférences plénières, 10 symposia, 1 workshop, 5 séances de communications orales, 10 ateliers de formation, des conférences et ateliers satellites, des réunions thématiques, la remise de plusieurs bourses et prix, plus de 70 exposants, le village Sommeil, la journée de la Société Française des Techniciens du Sommeil, la journée de la Société Française de Médecine Dentaire du Sommeil...

Et le mercredi 19 novembre, la **journée pré-congrès de Formations Médicales de la SFRMS**.

Bourse Le Congrès du Sommeil

<http://www.lecongresdusommeil.com>

Bourse de 5 000 €

Conditions : moins de 35 ans, envoyer un document de 3 pages décrivant la thématique du projet de recherche avec un CV par e-mail à administratif@sfrms.org avant le 30 septembre 2013.

Cette bourse sera remise à l'occasion du Congrès du Sommeil lors de l'Assemblée Générale de la SFRMS.

SRBR 2014 Meeting

The 2014 Meeting of the Society for Research on Biological Rhythms will be held at Big Sky, Montana, near Yellowstone National Park in the Rocky Mountains from June 14-18, 2014. This promises to be an exciting meeting, highlighting the breadth of topics that represent key research areas in chronobiology, and providing a unique forum to unite basic and applied circadian research.

This promises to be an exciting meeting, highlighting the breadth of topics that represent key research areas in chronobiology, and providing a unique forum to unite basic and applied circadian research. *Registration is now open. Abstracts must be submitted by 7PM CST on March 10, 2014.*

Society for Research on Biological Rhythms



<http://www.srbr.org>

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à



Vous devez participer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à Fabien Pifferi, rédacteur 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 pifferi@mnhn.fr.

Fabien Pifferi

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Francis Lévi francis.levi@inserm.fr
Vice présidente	Martine Migaud martine.migaud@tours.inra.fr
Secrétaire générale	Ouria Dkhissi-Benyahya ouria.benyahya@inserm.fr
Secrétaire adjoint	Patrick Vuillez vuillez@neurochem.u-strasbg.fr
Trésorier	Franck Delaunay franck.delaunay@unice.fr
Trésorier adjoint	Xavier Bonnefont xavier.bonnefont@igf.cnrs.fr

Ont contribué à ce numéro

F. Delaunay

O. Dkhissi-Benyahya

A. Klarsfeld

F. Lévi

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 : Francis Lévi. Rédacteur en chef : Fabien Pifferi.

Comité de rédaction : Ouria Dkhissi-Benyahya, Fabien Pifferi. Réalisation : Fabien Pifferi. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

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