

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 39 - Numéro 4

Décembre 2008

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

Sommaire

Éditorial 89

Articles et commentaries

B. Claustrat. Mélatonine et jet-lag : mode d'emploi 93

Y. Touitou. Chronobiology International : état des lieux 105

Annonces de congrès et conférences 92, 103, 105-108, 111

Rubriques

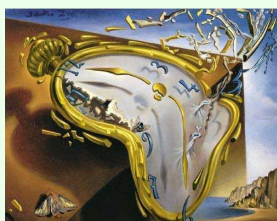
Mise à jour de l'annuaire électronique 90

Notre site Web 91

Prix Jeune chercheur / Jeune chercheuse / Bourse de voyage de la SFC 104

Résumé de thèse 109

Chronobiologistes 112



Éditorial

Le ministre, Sarah et les mouches

Décidemment la chronobiologie française ne laisse pas les politiques indifférents. Il y a un peu plus d'un an, le ministre de l'éducation Xavier Darcos avait ringardisé la chronobiologie « spécialité française » à propos de l'organisation de la semaine scolaire de 4 jours. La réaction de la SFC avait constitué le sujet d'un éditorial de Paul Pévet dans « Rythmes » de décembre 2007.

Il y a quelque temps, notre ami Claude Gronfier, qui suivait au plus près la campagne présidentielle aux Etats-Unis, nous signalait un événement suggérant qu'enfin la chronobiologie française s'internationalisait, en particulier outre Atlantique. Qu'en est-il exactement ?

Dans un discours prononcé le 24 octobre 2008 à Arlington devant des associations de parents d'enfants autistes et trisomiques, la candidate à la vice-présidence des Etats-Unis Sarah Palin insistait sur la nécessité de privilégier l'aide aux familles, et de réorienter les subventions de recherche :

“ You've heard about some of these pet projects they really don't make a whole lot of sense **and sometimes these dollars go to projects that have little or nothing to do with the public good. Things like fruit fly research in Paris, France.** ”

Dans quel contexte se situe cette allusion au modèle si cher à François Rouyer ?

A titre de rappel, Thomas Bourgeron avait présenté à notre Société à Paris en 2007 des résultats publiés depuis dans *Mol Psychiatry* 2008,13 :90-8 sous le titre « Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders ».

Le syndrome de l'X fragile est un désordre neurologique à large spectre, incluant des symptômes allant de l'hyperexcitabilité au retard mental et l'autisme. La perte du produit du gène *fmr* (fragile x mental retardation 1)

(Suite page 90)

(Suite de la page 89)

conduit à des anomalies dans l'élaboration des dendrites et des axones et la plasticité synaptique. Un modèle de drosophile FraX est utilisé pour explorer la fonction dans le développement de FMRP (dFMRP), à l'université Vanderbilt (Tessier et Brodier, Development 2008 ; 135 : 1547-57).

A l'Emory University, le groupe de Warren a développé la drosophile KO pour le gène *fmr1*. L'effet létal du glutamate sur cette lignée *fmr1(-)* est antagonisé par des activateurs du GABA. Ce modèle permet le screening de nouvelles molécules pour le traitement potentiel du syndrome de l'X fragile.

La Science Française ne s'honore pas d'être ainsi présente dans un discours de campagne électorale, malgré l'impact (factor ?) élevé. Le caractère populiste de l'intervention est renforcé par une composante xénophobe. En effet, Mme Palin a choisi de s'appuyer sur une francophobie latente en ces périodes de crise, alors que la Science Américaine, plus directement concernée, aurait pu être ciblée dans un même amalgame. D'ailleurs, Pub Med ne fait référence à aucune publication française récente impliquant le modèle drosophile en relation avec l'autisme.



Nous pouvons trouver une morale à cette fable et dire avec facilité que depuis, « les mouches ont changé d'âne », si l'on en croit les résultats des élections américaines.

Nous préférons retourner aux sources, dans « le Coche et la Mouche » dont la conclusion nous semble opportune :

*« Ainsi certaines gens, faisant les empressés,
S'introduisent dans les affaires :
Ils font partout les nécessaires,
Et, partout importuns, devraient être chassés. »*

Bruno Claustrat
Président

Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel:

Fax:

Titres, fonctions :

Courriel :

Adresse :

Mots clefs :

Pensez à actualiser vos données

Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;

Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 91).

Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7168, Université Louis Pasteur
5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex
Tel: 03.88.45.66.93; Fax: 03.88.45.66.54
e-mail: challet@neurochem.u-strasbg.fr

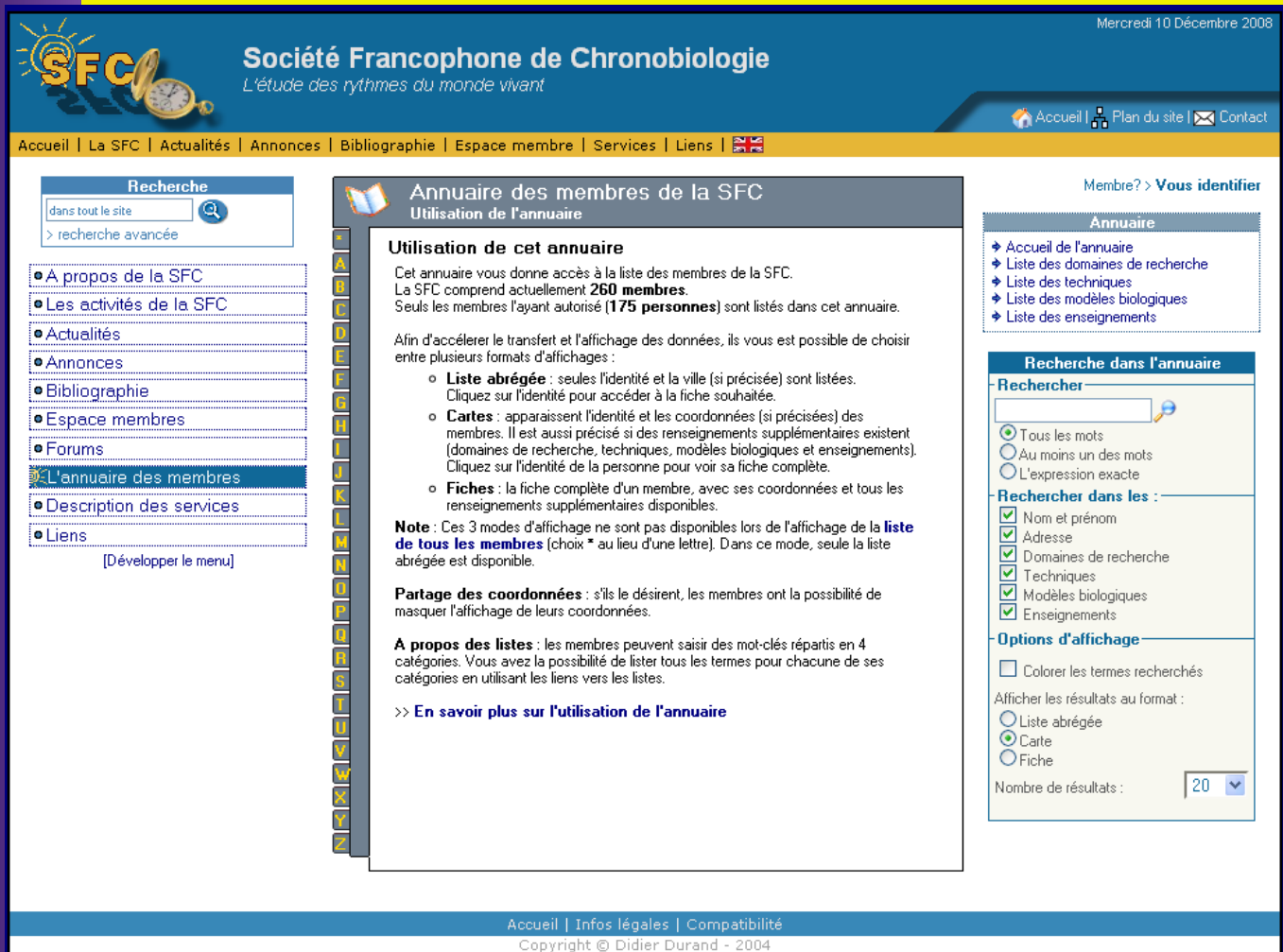
Visitez régulièrement le site Web de la SFC

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



The screenshot shows the homepage of the Société Francophone de Chronobiologie (SFC). The header includes the SFC logo with a pocket watch, the text 'Société Francophone de Chronobiologie' and 'L'étude des rythmes du monde vivant', and the date 'Mercredi 10 Décembre 2008'. A navigation bar contains links for 'Accueil', 'La SFC', 'Actualités', 'Annonces', 'Bibliographie', 'Espace membre', 'Services', 'Liens', and 'Contact'. A search bar is located in the top left. The main content area is titled 'Annuaire des membres de la SFC' and 'Utilisation de l'annuaire'. It explains that the directory provides access to a list of 260 members and offers three display formats: 'Liste abrégée', 'Cartes', and 'Fiches'. A sidebar on the left contains a 'Recherche' section and a list of site categories. A right sidebar contains 'Recherche dans l'annuaire' options and a 'Membre? > Vous identifier' link. The footer contains 'Accueil | Infos légales | Compatibilité' and 'Copyright © Didier Durand - 2004'.

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 listes : les membres peuvent saisir des mot-clés répartis en 4 catégories. Vous avez la possibilité de lister tous les termes pour chacune de ses catégories en utilisant les liens vers les listes.

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.

XI. Congress of the European Biological Rhythms Society

August 22-28, 2009
Strasbourg, France

in association with
the Japanese Society for Chronobiology

Home

What is EBRS?

What is JSC?

Program

Registration

Call for Papers

Accommodation

Location

Travel
Information

Fellowships

Sponsors

Social Events

Important Dates

Contact

Links

Message from the organizers

We are proud to have the opportunity to invite you to Strasbourg in France (August, 22nd –28th, 2009) to participate in the XI Congress of the European Biological Rhythms Society, organized in association with the Japanese Society for Chronobiology (...)

[> read more](#)

International Scientific Committee

Paul Pévet, Chairman (Strasbourg, F)
Shizufumi Ebihara (Nagoya, J)
Carolina Escobar (Mexico DF, M)
Russell Foster (Oxford, UK)
Ken-Ichi Honma (Hokkaido, J)
Andries Kalsbeek (Amsterdam, NL)
David Kennaway (Adelaide, AU)
Horst-Werner Korf (Frankfurt/Main, G)
Hitoshi Okamura (Kobe, J)
François Rouyer (Gif sur Yvette, F)
William Schwartz (Worcester, USA)
Shigenobu Shibata (Tokyo, J)
Rae Silver (New York, USA)
Debra Skene (Guildford, UK)
Jörg H. Stehle (Frankfurt/Main, G)
Alena Sumova (Praha, Czech Republic)

Local Organising Committee

Paul Pévet (Chairman)
Béatrice Bothorel
Patrice Bourgin
Etienne Challet
Marie-Paule Felder-Schmittbuhl
David Hicks
Mireille Masson-Pévet
Valérie Simonneaux

<http://ebrs2009.u-strasbg.fr/>

ebrs



Contact: ebrs2009@neurochem.u-strasbg.fr

EBRS 2009 • Centre de Neurochimie • 5 rue Blaise Pascal • F-67084 Strasbourg cedex • Tel.: +33(0)3 88 45 66 71



Mélatonine et jet lag : mode d'emploi

Bruno Claustrat

Service d'Endocrinologie
Groupement Hospitalier Est
Hospices Civils de Lyon

bruno.claustrat@chu-lyon.fr

Une vingtaine d'années se sont écoulées depuis que Jo Arendt a décrit le premier protocole permettant d'atténuer par l'administration de mélatonine les effets défavorables du décalage horaire sur l'organisme humain (2). Depuis lors, de nombreuses études ont confirmé ce résultat. Cette revue, qui ne se veut pas exhaustive, a pour but de faire le point et de donner quelques conseils pratiques pour les candidats voyageurs qui seront tentés de goûter à la mélatonine dans cette application.

1) Manifestations du décalage horaire

Chez les mammifères, les grandes fonctions physiologiques présentent une organisation circadienne générée par une horloge située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Cette horloge contrôle en particulier les rythmes hormonaux (mélatonine, cortisol), de température centrale, de veille-sommeil... Dans les conditions normales de synchronisation, l'horloge circadienne est ajustée quotidiennement pour être en phase avec l'heure solaire selon un mécanisme d'entraînement. A l'heure actuelle, il est admis que le principal synchroniseur est constitué par le cycle lumière obscurité, y compris chez l'Homme. Les différents rythmes que nous hébergeons présentent une relation de phase

optimum (synchronisation interne) afin de favoriser notre adaptation à notre milieu. Ainsi, le rythme de température module nos capacités physiques et intellectuelles et favorise le positionnement de notre période de repos. La vigilance est maximum au pic de température interne. La baisse vespérale de température ouvre la « porte du sommeil » (13). La sécrétion de mélatonine contribue à amplifier la baisse de température centrale et le nadir de température coïncide avec le pic de mélatonine

A l'issue d'un vol transméri dien, les différentes composantes du système circadien sont décalées par rapport au nouvel environnement et vont se resynchroniser avec des vitesses différentes (dissociation interne), plusieurs semaines étant nécessaires pour l'entraînement complet de certains rythmes (exemple des mitoses de cellules de l'intestin). Ainsi, un sujet souhaitant s'endormir sur le lieu d'arrivée ne va pas bénéficier de la baisse simultanée de température, ou bien un pic de cortisol inopportun sera présent.

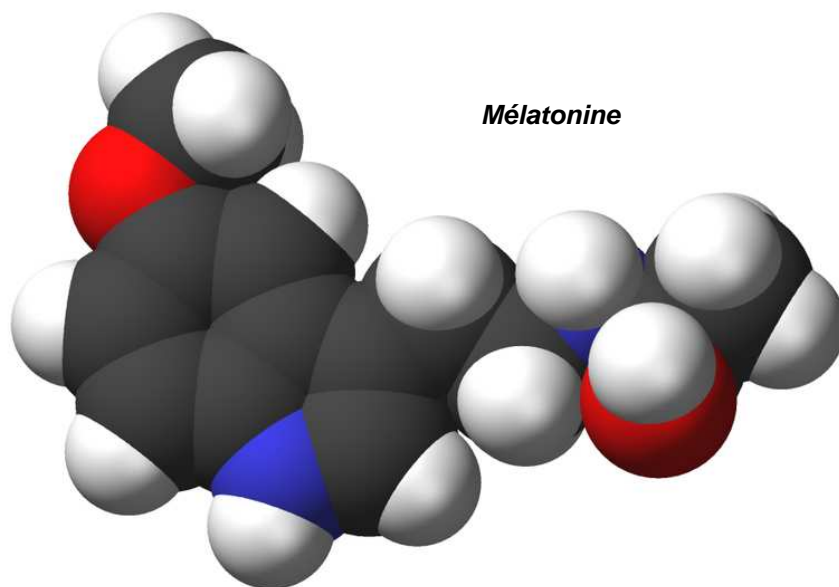
L'inconfort est en général plus marqué lors d'un déplacement vers l'est. En effet, pour une adaptation au nouvel environnement, l'ajustement doit se faire par une réduction de la période des rythmes afin d'en avancer la phase. La symptomatologie liée à cette contraction du temps peut être rapprochée de

celle d'un état dépressif (il existe une théorie de l'avance de phase de la dépression). Au contraire, lors d'un déplacement vers l'ouest, l'organisme ajuste ses rythmes en allongeant leur période pour en retarder la phase. Cet ajustement est facilité dans la mesure où la période endogène est en général supérieure à 24h. L'asymétrie directionnelle de la sévérité des symptômes et de l'ajustement s'observe en particulier pour le rythme de température (19).

a) les effets à court terme

Les symptômes typiques liés au décalage horaire compor-

(Suite page 94)



(Suite de la page 93)

tent une somnolence diurne et une diminution de la vigilance, une sensation de fatigue associée à une insomnie d'endormissement et/ou de maintien du sommeil (29). Ces manifestations peuvent être masquées le premier jour par la fatigue excessive liée au voyage. Les effets propres du décalage horaire peuvent être renforcés par les conditions du vol transméridien, à savoir les déplacements réduits dans la cabine provoquant les jambes lourdes, l'atmosphère desséchée facilitant la survenue de céphalées, de rhinites, d'infections microbiennes. La tentation de consommer de l'alcool et la suralimentation sont des facteurs négatifs qui se surajoutent.

Les conditions de séjour à l'arrivée vont interférer de façon variable. Le décalage horaire peut être plus facile à supporter lorsque l'on débute des vacances dans un lieu paradisiaque que lorsque l'on reprend une activité professionnelle surchargée. Le changement de saison ou les conditions d'hygiène à l'arrivée doivent être pris en considération, d'autant que l'organisation nyctémérale du système immunitaire est perturbée. L'OMS insiste sur le rôle des diarrhées microbiennes comme facteur aggravant, qui peut affecter entre 20 et 50 % des voyageurs.

b) les effets chroniques (30)

A long terme, les phénomènes précédemment décrits vont se renforcer, ils sont particulièrement res-

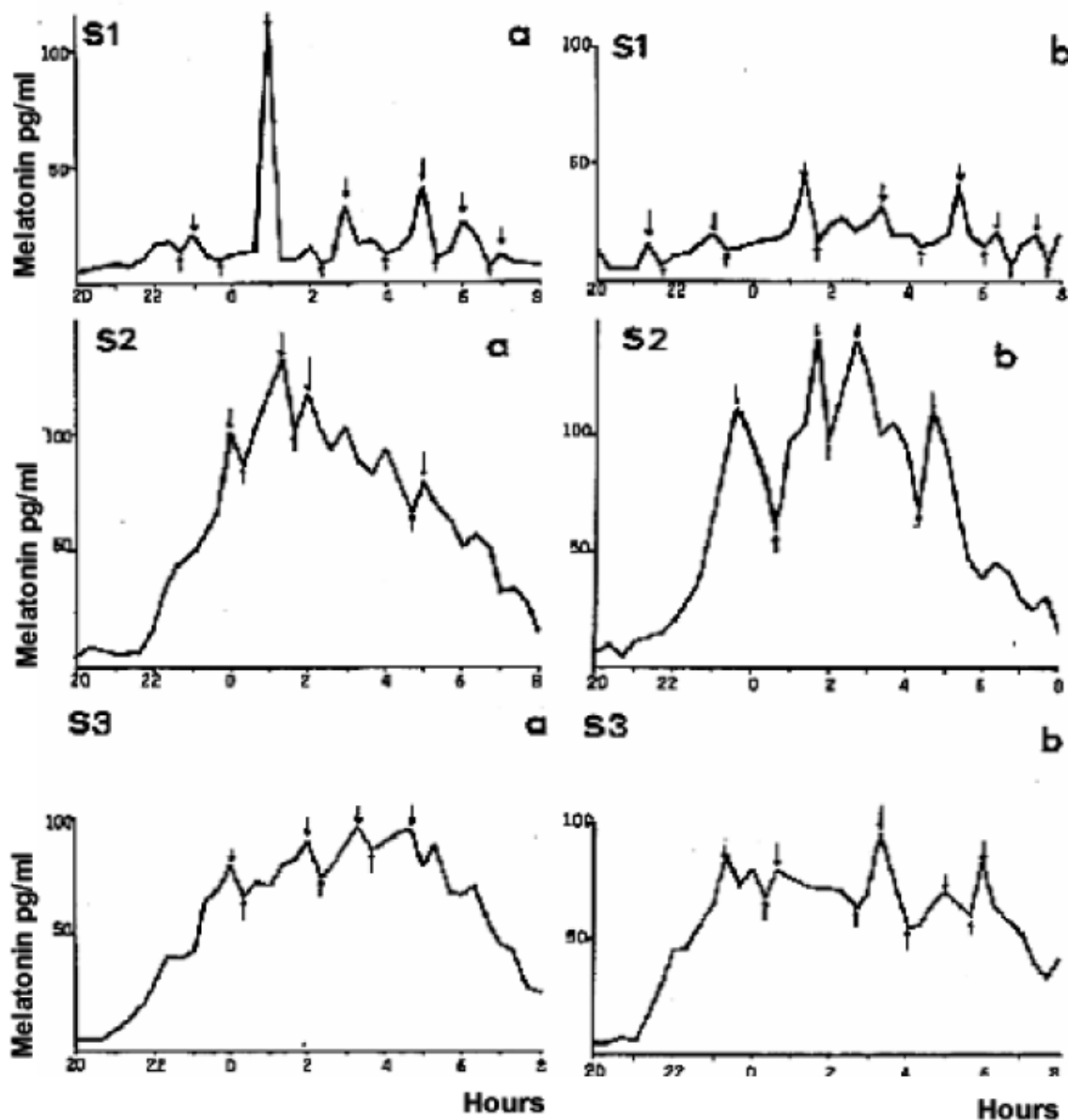


Figure 1. La sécrétion de mélatonine est très hétérogène d'un individu à un autre, (S1, S2, S3,) mais très reproductible chez un même individu (S1a, b, S2a, b, S3a, b).

(Suite de la page 94)

sentis chez les équipages des compagnies aériennes. La fatigue et les difficultés de concentration sont renforcées. Le stress, l'insomnie et la sensation de fatigue chronique peuvent conduire à un état dépressif. Sont aussi décrits des céphalées de tension, une irritabilité, une perte de concentration, des troubles gastro-intestinaux, en particulier un ulcère peptique, et des troubles des règles chez le personnel navigant féminin.

Des troubles fréquents de la régulation tensionnelle sanguine (hyper- ou hypotension) ont été rapportés. Enfin l'incidence du cancer serait augmentée, en particulier celle du cancer du sein chez les hôtesses de l'air (17). Globalement, il n'est pas connu si les effets morbides du jet lag ont une influence sur la longévité, comme suggéré chez l'animal.

2) La sécrétion endogène et la pharmacocinétique de la mélatonine sont hétérogènes

a) La sécrétion endogène

Le profil plasmatique de mélatonine représente fidèlement la sécrétion hormonale. Celle-ci se situe préférentiellement pendant la nuit, s'étalant sur environ 8-10 heures. Les concentrations sanguines atteignent leur maximum (environ 100pg/ml ou 0.5nM vers 3-4 heures du matin), Les taux diurnes sont très faibles (moins de 10 pg/ml), voire indétectables (fig1). La position de cette sécrétion est plus ou moins avancée ou retardée selon que le sujet est du matin ou du soir, en particulier le début de la sécrétion (onset) qui peut être considéré comme un marqueur de phase de l'horloge circadienne.

Le message mélatonine est très reproductible d'un jour à l'autre chez un même sujet, mais très hétérogène d'un sujet à l'autre (6). Chez certains individus (moins de 10% de la population), la sécrétion peut être très discrète ou même exceptionnellement absente, sans conséquence évidente sur la qualité du sommeil ou les capacités d'adaptation à une perturbation des rythmes. La sécrétion s'amortit progressivement avec l'âge, avec une tendance à l'avance, voire une disparition chez le sujet très âgé.

b) L'administration per os de mélatonine

Les profils plasmatiques après administration per os au volontaire sain sont très hétérogènes. Il peut subsister une concentration résiduelle de mélatonine significative, malgré un taux de renouvellement très rapide (figure 2). L'administration d'une dose aussi faible qu'un mg conduit à des taux supra physiologiques. La phase métabolique très courte (demi-vie de 20 à 40 minutes) est la conséquence partielle d'un effet de premier passage hépatique intense, qui contribue à cette cinétique hétérogène. La mélatonine est oxydée en 6-hydroxymélatonine au niveau du foie par le cytochrome CYP1A2, ou

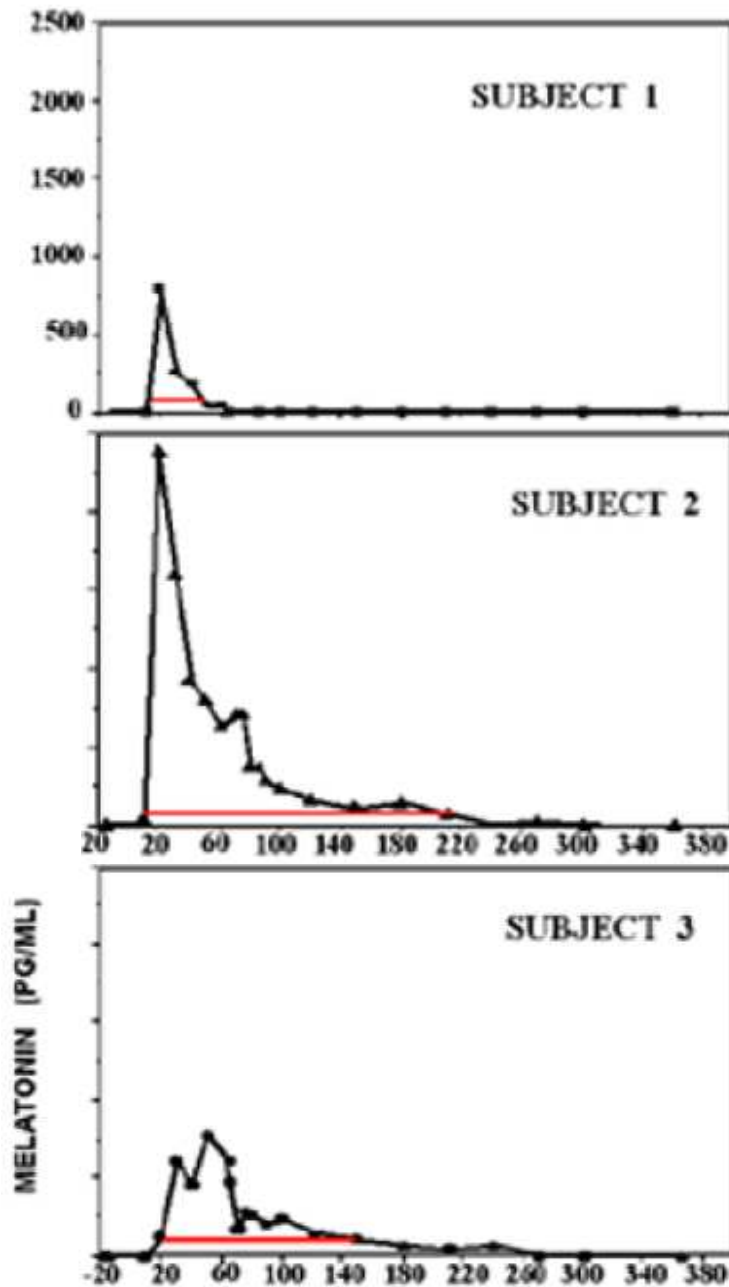


Figure 2. La pharmacocinétique plasmatique est très hétérogène et conduit à des concentrations supraphysiologiques (> 100 pg/ml trait horizontal) après administration per os de 1 mg de mélatonine.

(Suite page 96)

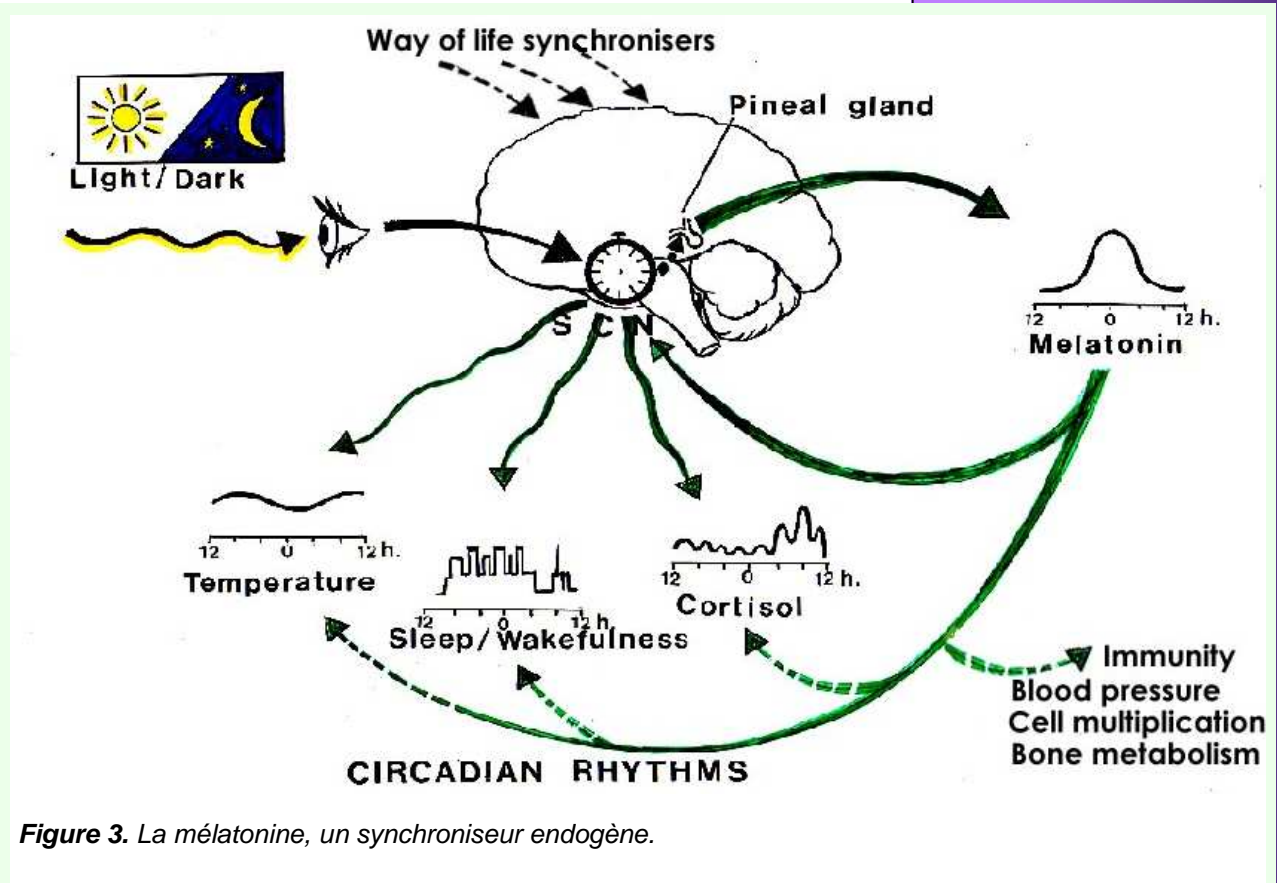


Figure 3. La mélatonine, un synchroniseur endogène.

(Suite de la page 95)

déméthylée par le CYP2C19. Le produit de sulfatation de la 6-hydroxymélatonine ou 6sulfatoxymélatonine (aMT6S) constitue le catabolite majeur éliminé dans les urines (3).

3) Rôle physiologique

Le rôle physiologique de la mélatonine chez l'Homme n'est pas totalement décrypté. Nous rapportons ici les seules données utiles dans le cadre de la prévention du jet lag.

Le modèle du déficit hormonal corrigé par un apport exogène de mélatonine, classique en endocrinologie, n'existe pas dans l'espèce humaine. En effet, les patients dont le rythme de mélatonine est aboli après exérèse d'un pinéalomme ne constituent pas un modèle pur de déficit hormonal, en raison des séquelles consécutives à la chirurgie et/ou de la radiothérapie, en particulier sur les structures nerveuses adjacentes. En outre, l'étude des effets sur le sommeil de la suppression de mélatonine par la lumière est impossible à réaliser puisque l'administration de lumière nécessite de réveiller les sujets (!) et les β -bloquants possèdent une action propre sur le sommeil. Enfin, des antagonistes spécifiques des différents types de récepteurs à la mélatonine ne sont pas disponibles pour des études cliniques.

La sécrétion de mélatonine se positionne en fonction de l'alternance jour/nuit tout en montrant une

relative inertie à l'égard de celle-ci. L'idée générale est que la mélatonine constitue un synchroniseur endogène capable de stabiliser les rythmes circadiens, de les renforcer ou de maintenir leur relation de phase (8) (Fig.3).

L'effet sur le rythme de température répond à cette idée, puisque la sécrétion de mélatonine contribue à renforcer l'amplitude de la baisse nocturne de la température centrale, facilitant ainsi l'installation du sommeil (25). Ce résultat est vraisemblablement la conséquence d'une vasodilatation liée à l'activation de récepteurs vasculaires périphériques et/ou centraux (polygone de Willis, hypothalamus). Les arguments avancés à propos de l'effet de la mélatonine sur les rythmes de cortisol et veille-sommeil sont plus indirects. Ainsi, les rythmes de cortisol et de mélatonine conservent une étroite relation de phase dans les conditions de libre cours ou après décalage horaire. De plus, un effet modulateur direct de la mélatonine sur la sécrétion de cortisol est probable (27).

Il existe une relation entre le **rythme veille/sommeil** et la durée de la sécrétion de mélatonine ou sa position. Les longs dormeurs présentent un allongement de la durée de sécrétion de mélatonine et leur température nocturne reste abaissée plus longtemps (1). Plusieurs études montrent que, lorsque la sécrétion de mélatonine est décalée vers le matin sous l'effet d'un éclairage nocturne intense

(Suite page 97)

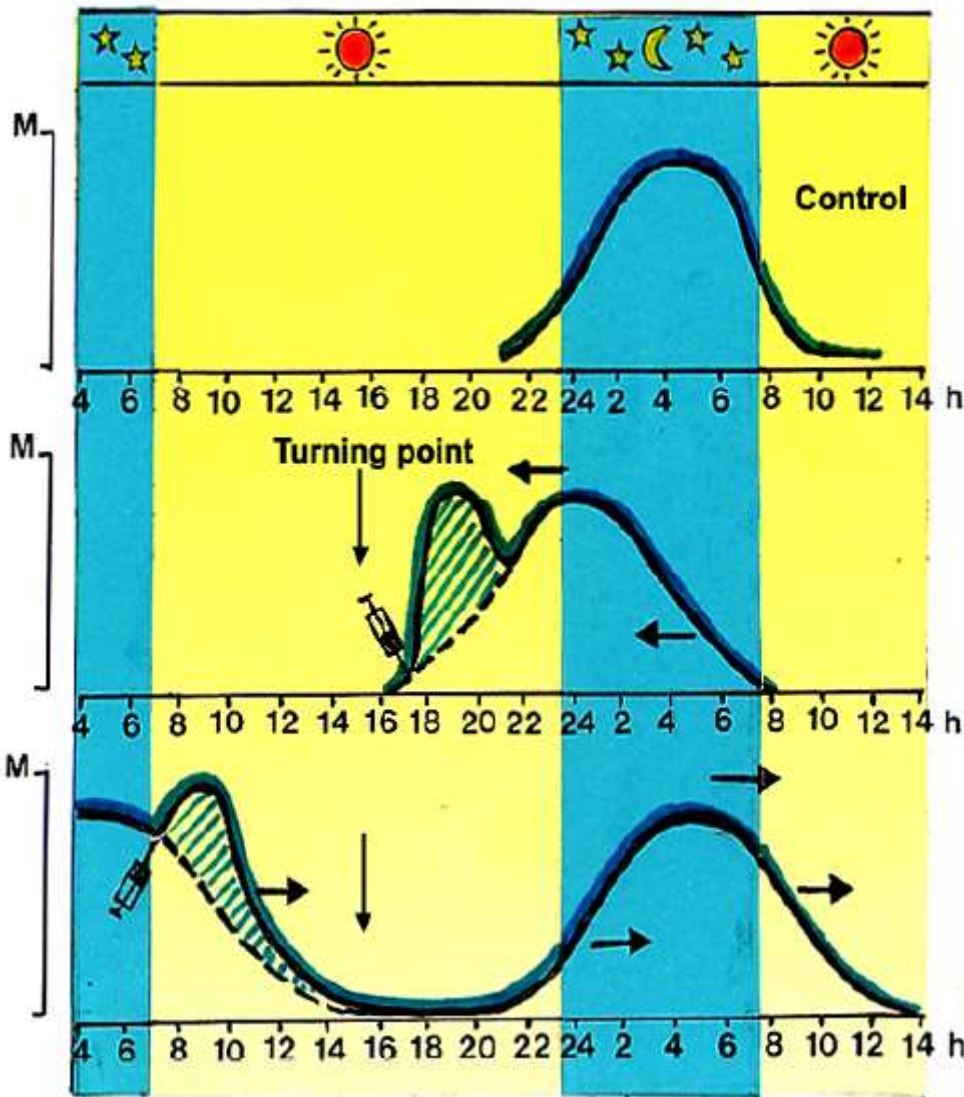


Figure 4. L'administration de mélatonine modifie la sécrétion endogène de mélatonine selon une courbe de réponse de phase. Le point critique (ou turning point) se situe vers 15 h.

(Suite de la page 96)

et répété, le sommeil diurne de récupération présente une architecture plus physiologique s'il est synchrone de la sécrétion de mélatonine. Dans le même temps, la vigilance nocturne est améliorée.

Ce rôle de synchroniseur endogène s'affirme progressivement pour d'autres fonctions ou paramètres physiologiques (régulation de l'immunité ou de la pression artérielle).

4) La mélatonine est-elle un hypnotique ?

De très nombreuses études ont été réalisées en vue de faire de la mélatonine un hypnotique utilisable dans l'insomnie. Les résultats sont très variables en raison de l'hétérogénéité des caractéristiques des études et des patients (type d'insomnie, âge des patients, niveau de mélatonine, chronotype), taille de l'échantillon, méthodologie (placebo vs essai

contrôlé), évaluation de l'efficacité (EEG, échelle visuelle analogique, actographie), heure d'administration de la mélatonine, dose et présentation, durée du traitement, traitements éventuellement associés, etc... La plupart des études ont été réalisées avec des préparations de mélatonine à libération immédiate. Il est indiscutable que la mélatonine diminue la latence d'endormissement et augmente la somnolence et la propension au sommeil, en particulier lors d'une administration dans l'après-midi chez le volontaire (28).

Des études récentes ont contribué à faire d'une préparation orale (2 mg) de mélatonine à libération immédiate et prolongée (Circadin®) un traitement de l'insomnie primaire du patient de plus de 55 ans, indication pour laquelle le Circadin® a reçu une AMM en 2008. Le résultat est d'autant meilleur que la sécrétion de mélatonine est diminuée. En particulier, un essai montre que la qualité du

sommeil et la vigilance du matin sont améliorées après 3 semaines de traitement (14). Il n'existe pas d'effet de sevrage, ni d'insomnie de rebond comme il peut être observé avec les benzodiazépines.

5) La mélatonine est un chronobiotique

La sécrétion endogène de mélatonine est influencée par l'administration exogène de cette hormone, selon une courbe de réponse de phase et non selon un phénomène classique de rétrocontrôle négatif (15, 33). La phase du rythme endogène est modifiée différemment (avance ou retard de phase) selon l'heure d'administration de mélatonine. Lorsque la mélatonine est administrée l'après-midi ou dans la soirée, une avance de phase est observée, alors qu'une administration matinale conduit à un retard de phase, d'amplitude plus faible (fig. 4). L'effet avance de phase s'observe aussi sur le rythme de

(Suite page 98)

USA — melatonin profile in people outward to France

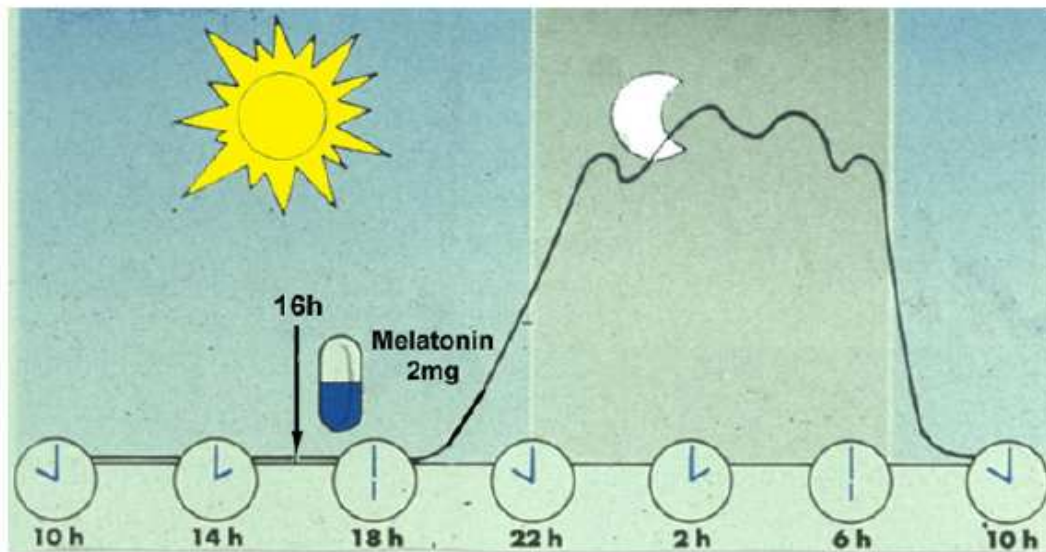


Figure 5 A. L'administration de mélatonine accélère la resynchronisation après un vol trans-méridien à partir de la côte Est des USA (6h de retard par rapport à l'heure française).

(Suite de la page 97)
température (9).

L'impact de la mélatonine se situe au niveau des SCN où des récepteurs ont été localisés (31). L'heure critique d'administration de la mélatonine se situe vers 15 h, puisque c'est à ce moment que se situe le changement de direction de l'effet (effet retard de phase avant 15h, effet avance de phase après 15h). Ce repère horaire est modulé par le chronotype. Il est à noter que l'effet avance de phase est plus marqué que l'effet retard de phase. Etant donnée l'hétérogénéité de la pharmacocinétique, avec la possibilité d'une traînée de mélatonine sur plusieurs heures liée à la clairance incomplète, le maintien de concentrations résiduelles élevées au delà de 15h peut annuler l'effet retard de phase. Certains auteurs contestent même l'effet retard de phase. Ainsi le groupe d'Anna Wirz-Justice ne l'observe pas dans une étude où cependant la pharmacocinétique de mélatonine est mal maîtrisée, (administration *per os*, 32). Par ailleurs, Scheer considère que l'effet retard de phase sur la sécrétion de mélatonine ne correspond pas à un effet sur l'horloge, mais plutôt à une interaction métabolique sur la voie de biosynthèse, en l'absence d'une étude en « constante routine » et d'un effet sur d'autres rythmes circadiens comme celui du cortisol (23). Si pour les puristes, cet effet n'est pas chronobiotique, en pratique il apparaît intéressant de pouvoir retarder la sécrétion de mélatonine, quel qu'en soit le mécanisme.

Globalement, cet effet de la mélatonine sur sa propre sécrétion est l'inverse de celui observé avec la lumière. Cependant, le retard de phase est plus aisément obtenu avec la lumière administrée le soir

qu'avec la prise de mélatonine le matin. Inversement, l'avance de phase est plus facilement obtenue avec l'administration vespérale de mélatonine qu'avec la lumière du matin.

6) Les études cliniques de prévention du jet lag syndrome avec la mélatonine

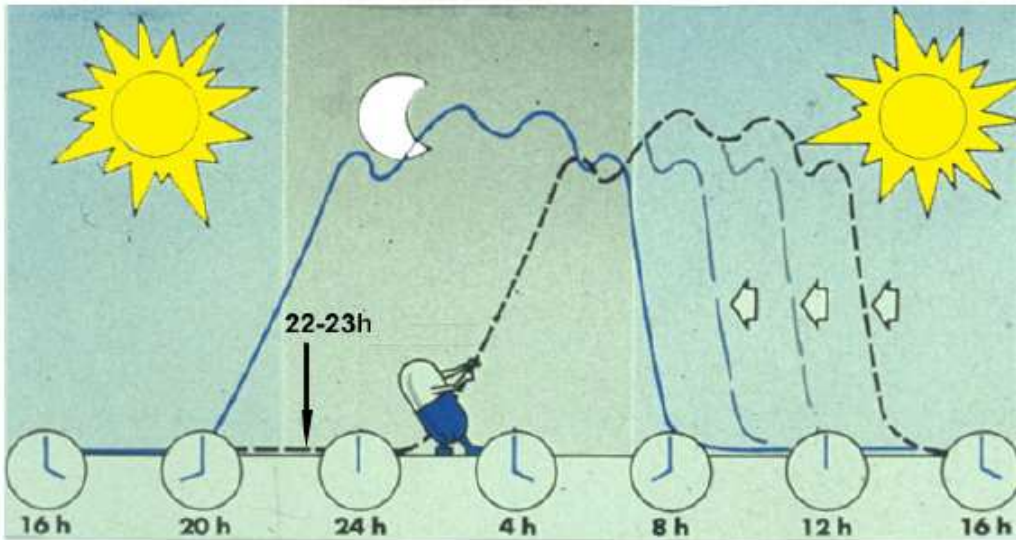
Une douzaine d'études contrôlées en double aveugle versus placebo ont été publiées (22). La majorité d'entre elles décrit une diminution des symptômes du Jetlag avec la mélatonine (3, 7). Ces résultats ont été globalement confirmés par une méta-analyse. L'effet placebo peut être important, jusqu'à 30%, chiffre qui n'est pas surprenant dans la mesure où la composante psychologique est importante dans le ressenti des troubles. Seules 2 études sont défavorables à la mélatonine, dont l'une implique des sujets insuffisamment adaptés à leur lieu de séjour (5 jours à New York avant leur retour en Norvège, 24) et l'autre ne rapporte des effets positifs que dans les 3 premiers jours (10). La quantification des symptômes implique des échelles subjectives d'autoévaluation, la polysomnographie ou l'actigraphie.

La durée de la prise de mélatonine varie de 3 jours de présynchronisation sur le lieu de départ à 5 jours de prise vespérale sur le lieu d'arrivée (20). Pour certains auteurs, la présynchronisation est inutile pour un vol vers l'Est (16), de même qu'elle est discutée pour un vol vers les antipodes (décalage d'environ 12h plus changement de saison, 20).

Les doses de mélatonine impliquées varient entre 0.5 et 10 mg. La demi-vie métabolique très courte de la mélatonine a suggéré de développer des préparations à libération prolongée pour améliorer le résultat, en particulier sur le sommeil. Le bénéfice n'est pas perceptible, vraisemblablement parce que l'effet chronobiotique ne peut se manifester à travers une telle préparation (26). Ceci renforce l'idée que l'effet chronobiotique est prépondérant sur l'ef-

(Suite page 99)

France — melatonin profile in French people
 - - - - melatonin profile in a traveller on his first day of arrival in France



In France, melatonin administration at bedtime speeds up synchronisation

Figure 5 B. L'administration de mélatonine accélère la resynchronisation après un vol trans-méridien à partir de la côte Est des USA (6h de retard par rapport à l'heure française).

L'heure du départ du vol n'est pas à prendre en considération. Cependant, si vous vous trouvez au comptoir d'enregistrement à l'heure optimum d'administration, vous pouvez retarder la prise en attendant d'être confortablement installé dans l'avion. De même, vous pouvez adapter l'heure de la prise à votre chronotype (prise plus tardive chez les sujets du soir).

(Suite de la page 98)

fet hypnotique dans la prévention du jet lag.

7) Utilisation pratique de la mélatonine

a) quel protocole suivre?

Considérant les différents aspects que nous venons de développer, il est possible de définir des règles simples d'utilisation de la mélatonine pour la prévention du jet lag syndrome.

En pratique, il consiste à utiliser l'effet chronobiotique auquel va se superposer l'action hypnotique lors de la prise au moment du coucher sur le lieu d'arrivée.

Lors d'un voyage vers l'est, la resynchronisation doit s'effectuer par une avance de phase.

- première prise, le jour du départ. La mélatonine doit être administrée vers 22h – n. 22h correspond à l'heure de début de la sécrétion endogène et n est le nombre d'heures de fuseaux horaires à franchir. Ainsi un voyageur qui se rend de la côte Est des USA vers la France (6 heures de décalage) absorbe le premier comprimé de mélatonine vers 16h (**fig.5 A**). Cependant, si le nombre de fuseaux est >= à 7 heures, l'heure d'administration du premier comprimé ne doit jamais être antérieure à 15h. Dans le cas contraire, une absence d'effet ou un retard de phase pourrait être observé (zone morte ou retard de phase da la courbe de réponse de phase).

Si le voyage est interrompu par une étape transitoire de courte durée, lors d'un déplacement vers l'Asie par exemple, l'heure de cette première prise devra être ajustée en fonction du nombre d'heures de décalage intermédiaire.

- Ensuite, la mélatonine est absorbée pendant 4 à 5 jours consécutifs vers 22-23h, au moment du coucher (**fig.5 B**). L'effet hypnotique de la mélatonine va se surajouter à l'effet chronobiotique.

Lors d'un voyage aux antipodes, le problème est plus complexe, car la sécrétion de mélatonine de l'arrivant est en opposition de phase (+/- 12h) avec celle de l'autochtone. L'organisme peut choisir de s'adapter au nouvel environnement en avançant ou en retardant la phase de ses rythmes. L'ajustement par un retard de phase semble cependant le plus fréquent (18). Plusieurs options de prévention avec la mélatonine sont possibles :

- quel que soit le sens du voyage, la prise de mélatonine sur le lieu d'arrivée pendant 5 jours au moment du coucher constitue le protocole le plus simple.
- -si le voyage se déroule vers l'est (vers l'Australie par exemple), et dure 2 jours environ, vous pouvez choisir la resynchronisation progressive par une avance de phase (prise de mélatonine pendant le voyage à 16h, puis

(Suite page 100)

(Suite de la page 99)

14h le lendemain, horaire du lieu de départ). Le traitement sera poursuivi pendant 4 à 5 jours sur le lieu d'arrivée par une prise vers 22-23h (heure locale). Sachez néanmoins que l'introduction de tout médicament en Australie est interdite. En l'absence d'ordonnance, le douanier opère une saisie !

- la troisième possibilité consiste à éliminer la sécrétion diurne de mélatonine par la prise matinale d'un β -bloquant (la sécrétion de mélatonine est sous contrôle noradrénergique) sur le lieu d'arrivée. Une prescription médicale de cette classe pharmacologique est indispensable. A ce traitement est associée la prise vespérale de mélatonine au moment du coucher pendant quelques jours. Il serait intéressant de poser la question du ressenti du jet lag aux cardiaques traités par les β -bloquants.

Lors d'un voyage vers l'Ouest, la présynchronisation avec la mélatonine n'est pas indispensable (4) puisque nous avons vu que l'effet retard de phase est inconsistant. Le protocole consiste en la prise de mélatonine au moment du coucher (vers 22-23h, heure locale pendant 5 jours), mais l'individu devra surtout lutter contre le sommeil en différant l'heure du coucher et en s'exposant le plus possible à la lumière le soir (effet retard de phase de la lumière sur la sécrétion de mélatonine). Certains auteurs préconisent une prise épisodique de mélatonine en cas d'éveil précoce (avant 4h du matin, heure locale).

Dans les deux situations, les horaires sont indicatifs et peuvent être modulés en fonction du chronotype de chacun (sujet du soir ou du matin).

b) quelle source de mélatonine?

La mélatonine n'est pas en vente libre en France en tant que médicament. Elle est disponible en Pharmacie sous forme de préparation magistrale à libération immédiate, sur prescription médicale pour des indications bien précises (troubles du rythme veille-sommeil). Le Circadin® (préparation à libération immédiate et prolongée) n'est pas la présentation pharmaceutique optimum pour la prévention du jet lag syndrome. Son indication thérapeutique est l'insomnie primaire des patients âgés de plus de 55 ans.

Le voyageur doit donc se tourner vers la mélatonine, complément nutritionnel, avec les incertitudes que vous connaissez (absence de contrôle, dosage approximatif...). Vous pouvez commander de la mélatonine par Internet, ce que nous vous recommandons. Vous pouvez vous approvisionner aux USA avec les mêmes interrogations. Sachez cependant que la FDA exige à l'heure un contrôle minimum de la pureté chimique du produit. Vous

serez rassurés de savoir que la mélatonine utilisée est un produit de synthèse chimique totale (elle n'est surtout pas extraite d'épiphyse de bœuf !).

c) quelle dose?

Comme nous l'avons vu, la pharmacocinétique de la mélatonine est très hétérogène et il n'y a pas de preuve d'un effet dose-réponse. La prise de 2 à 3 mg de mélatonine sous forme d'une préparation à libération immédiate est un bon compromis.

8) Toxicité à court terme. Interactions médicamenteuses possibles

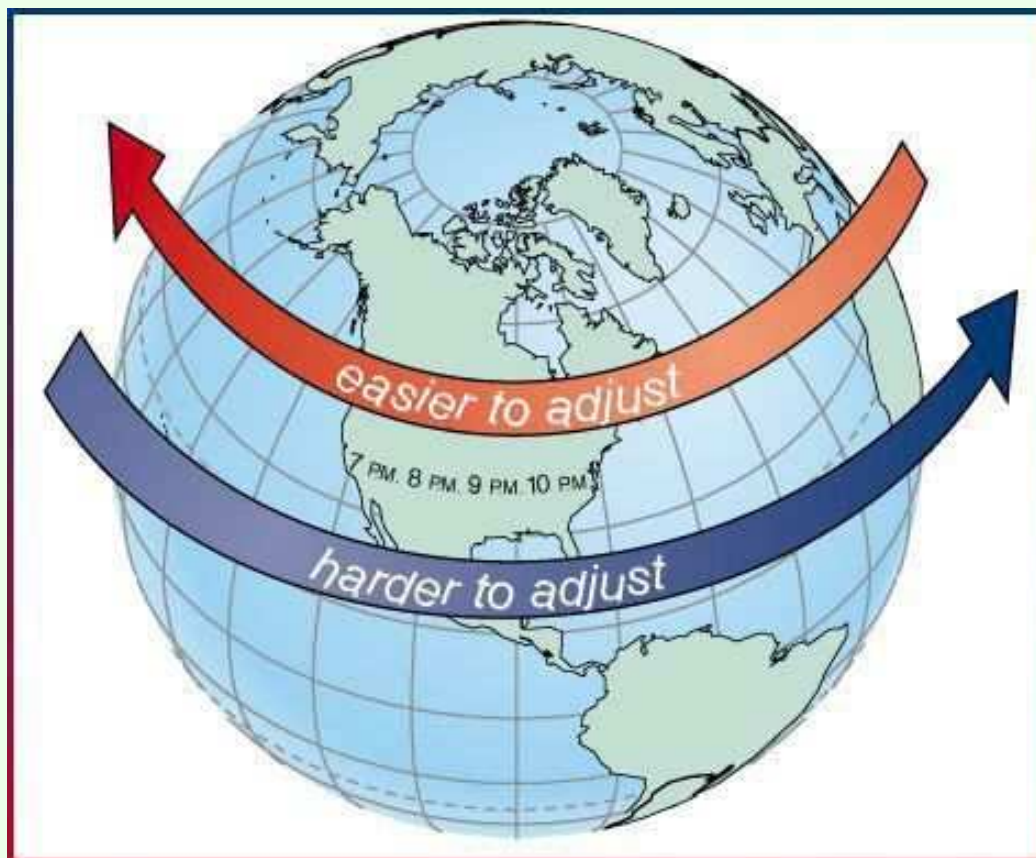
La toxicité à court terme est très faible, même si elle n'a pas été systématiquement rapportée dans les essais. Les effets secondaires les plus classiques sont des troubles gastro-intestinaux et une céphalée. Nous avons pu constater cet effet secondaire, à peine plus fréquent cependant qu'avec le placebo. L'apparition de cet effet secondaire est logique, dans la mesure où la mélatonine est vasodilatatrice aux doses concernées. Les migraineux ne seront donc pas surpris de voir apparaître une crise, d'autant plus facilement que leur système circadien va être mis à rude épreuve.

Dans une étude, 38% des sujets montraient une sensation de « rocking » et un sujet développait des difficultés à respirer et à avaler 20 mn après la prise de mélatonine. Une revue de dermatologie a rapporté l'apparition d'une éruption pénienne chez 2 voyageurs italiens (5). L'anamnèse et les tests cutanés d'allergie ont montré que la mélatonine était bien en cause ! Un cas d'hépatite auto-immune s'est déclaré après prise orale de 3 mg pendant 2 semaines (11). D'ailleurs, les fabricants de compléments nutritionnels sont prudents dans ce domaine en recommandant aux patients présentant une maladie auto-immune de s'abstenir, de même que les sujets ayant des antécédents de troubles psychiatriques et les femmes enceintes.

Un aspect qui apparaît sous-estimé est celui de l'interaction avec les médicaments. En effet, la mélatonine étant métabolisée par les cytochromes hépatiques, les composés inducteurs, substrats ou inhibiteurs de ces cytochromes vont modifier sa biodisponibilité, et inversement.

La mélatonine peut donc amplifier les effets secondaires ou la réponse à de très nombreux médicaments, dont des psychotropes (antidépresseurs et hypnotiques surtout), des antalgiques, des anti-épileptiques et des hormones stéroïdes. Citons aussi l'interaction potentielle avec la warfarine, anticoagulant antivitamine K. A notre avis, il est donc souhaitable de se dispenser d'associer la prise de mélatonine à un médicament à métabolisme hépatique marqué.

(Suite page 101)



(Suite de la page 100)

Conclusion

La prévention des effets néfastes du décalage horaire par la mélatonine est une réalité. Cette substance se révèle efficace lors d'une utilisation ponctuelle. De plus, les risques d'effets secondaires sont minimales dans cette situation. Les interactions médicamenteuses sont à prendre en considération. L'utilisation de la mélatonine n'est pas validée chez les sujets soumis à un jet lag chronique ou même chez les travailleurs postés.

En pratique, les conditions d'utilisation de cette molécule restent complexes. Quel voyageur moyen a suffisamment de connaissances en chronobiologie (en particulier à propos de l'existence et de la signification d'une courbe de réponse de phase) pour optimiser l'heure du traitement?

La prévention des effets du décalage horaire par la mélatonine peut être renforcée :

- par l'exposition ou l'administration de lumière à une heure optimale, en opposition de phase avec l'heure de prise de mélatonine,
- -des mesures diététiques simples, (alléger ou même sauter un repas lors d'un vol vers l'est, s'abstenir de consommer de l'alcool dans l'avion, même pour vaincre le stress).

La qualité de l'approvisionnement en mélatonine

reste toujours un point d'interrogation. En effet, la mélatonine, substance naturelle facile à synthétiser, n'a pas suscité l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques pour cette indication. La situation peut-elle évoluer ?

References

1. Aeschbach D, Sher L, Postolache TT et al. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 26-30.
2. Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J* 1986; 292: 1170.
3. Arendt J, Aldhous M, English J, Marks V, Arendt JH, Marks M, Folkard S. Some effects of jet-lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* 1987; 30: 1379-1393.
4. Arendt J. Jet-lag and shift work: therapeutic use of melatonin. *J R Soc Med* 1999; 92: 402-405.
5. Bardazzi F, Placucci F, Neri I, D'Antuono A, Patrizi A. Fixed drug eruption due to melatonin. *Acta Derm Venereol* 1997; 78: 69-70.
6. Claustrat B, Brun J, Garry P, Roussel B, Sassolas G. A once-repeated study of nocturnal plasma melatonin patterns and sleep recordings in six normal young men. *J Pineal Res* 1986; 3: 301-310.
7. Claustrat B, Brun J, David M, Sassolas G, Chazot G. Melatonin and jet-lag : confirmatory result using a simplified protocol. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 705-711.
8. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
9. Deacon S, English J, Arendt J. Acute phase-

(Suite page 102)

- (Suite de la page 101)
- shifting effects of melatonin associated with suppression of core body temperature in humans. *Neurosci Lett* 1994; 178: 32-34.
10. Edwards BJ, Atkinson G, Waterhouse J, Reilly T, Godfrey R, Budgett R. Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 time-zones. *Ergonomics* 2000; 43: 1501-1513.
 11. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for preventing and treating jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1): CD001520
 12. Hong YG, Riegler JL. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 376-378.
 13. Lavie P. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J Biol Rhythms* 1997; 12: 657-665.
 14. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16: 372-380.
 15. Lewy AJ, Ahmed S, Latham Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992;9:380-392.
 16. Lino A, Silvy S, Condorelli L, Rusconi AC. Melatonin and jet lag: treatment schedule. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 587-588.
 17. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2023-2032.
 18. Mills J, Minors D, Waterhouse J. Adaptation to abrupt time shifts of the oscillator(s) controlling human circadian rhythms. *J Physiol* 1978; 285: 455-470.
 19. Monk TH, Buysse DJ, Carrier J, Kupfer DJ. Inducing jet-lag in older people: directional asymmetry. *J Sleep Res* 2000; 9: 101-116.
 20. Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *Br Med J* 1989; 298: 705-707.
 21. Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 526-530.
 22. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, Zhdanova IV. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep* 2007; 30: 1460-1483.
 23. Scheer FAJL, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 5-9.
 24. Spitzer RL, Terman M, Williams JBW, Terman JS, Malt UF, Singer F, Lewy AJ. jet lag: clinical features, validation of a new syndrome-specific scale, and lack of response to melatonin in a randomized, double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1392-1396.
 25. Strassmann RJ, Qualls CR, Lisansky EJ, Peake GT. Elevated rectal temperature produced by all-night bright light is reversed by melatonin infusion in men. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2178-2182.
 26. Suhner A, Schlagenhaut P, Johnson R, Tschopp A, Steffen R. Comparative study to determine the optimal melatonin dosage form for the alleviation of jet lag. *Chronobiol Int* 1998; 15: 655-666.
 27. Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-Garcia P et al. mt1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by Melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 450-458.
 28. Tzischinsky O, Lavie P. Melatonin possesses time-dependent hypnotic effects. *Sleep* 1994; 17: 638-645.
 29. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G. Jet-lag. *Lancet* 1997; 350: 1611-1616.
 30. Waterhouse J. Jet-lag and shift work: circadian rhythms. *J R Soc Med* 1999; 92: 398-401.
 31. Weaver DR, Reppert SM. The Mel1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nuclei. *Neuroreport* 1996; 8: 109-112.
 32. Wirz-Justice A, Werth E, Renz C, Muller S, Krauchi K. No evidence for a phase delay in human circadian rhythms after a single morning melatonin administration. *J Pineal Res* 2002; 32: 1-5.
 33. Zaidan R, Geoffriau M, Brun J, Taillard J, Bureau C, Chazot G, Claustrat B. Melatonin is able to influence its secretion in humans : description of a phase-response curve. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 105-112.



Annonces de congrès

GRC Gordon Research Conferences



Gordon Conference on Chronobiology

July 19-24, 2009
Salve Regina University
Newport, RI

Chair:
[Joseph S. Takahashi](#)

Vice Chair:
[Martha Merrow](#)

<http://www.grc.org/programs.aspx?year=2009&program=chrono>

Application Deadline: Applications for this meeting must be submitted by **June 28, 2009**.

Please apply early, as some conferences become oversubscribed (full) before this deadline. If the conference is oversubscribed, it will be stated here. You will still be able to submit your application. However, it will only be considered by the Conference Chair if there are cancellations, making more seats available.

The 2009 Gordon Conference on Chronobiology will present cutting-edge research on the molecular, cellular and systems aspects of circadian biology. The Conference will feature a wide range of topics, such as the dynamics of transcription and cell cycles, molecular mechanisms of clocks, genetics of human clocks, metabolism and clocks, novel functions for clock genes, model organism clocks, entrainment mechanisms, and the neurobiology of the suprachiasmatic nucleus. Invited speakers represent a variety of scientific disciplines, including biochemistry, molecular genetics, genetics, genomics, structural biology, cell biology, imaging, modeling, sleep medicine, neuroscience, behavior and human biology. The Conference will bring together a collection of investigators who are at the forefront of their field, and will provide opportunities for junior scientists and graduate students to present their work in poster format and exchange ideas with leaders in the field. Some poster presenters will be selected for short talks. The collegial atmosphere of this Conference, with programmed discussion sessions as well as opportunities for informal gatherings in the afternoons and evenings, provides an avenue for scientists from different disciplines to brainstorm and promotes cross-disciplinary collaborations in the various research areas represented.

TOPICS & SPEAKERS (*discussion leaders in italics*)

- **Dynamics of Transcription and Cell Cycles** (*Joseph Takahashi / James McNally / Sharad Ramanathan*)
- **Molecular Clock Mechanisms** (*Susan Golden / Martha Merrow / Takao Kondo / Carl Johnson / Ueli Schibler / Jay Dunlap / Hot Topics I*)
- **Human Clock Genetics** (*Michael Young / Till Roenneberg / Thomas Bourgeron*)
- **Clocks and Metabolism** (*Joe Bass / Carla Green / Hot Topics II*)
- **Emerging Roles for Clock Genes** (*Paul Frenette / Bogi Anderson / Andrew C. Oates*)
- **Genetics of Drosophila Clocks** (*Amita Sehgal / Ignacio Provencio / Trudy McKay / Paul Taghert / Ravi Allada / Michael Nitabach / Hot Topics III*)
- **Systems Biology of Circadian Clocks** (*Hiroki Ueda / Steve Kay / John Hogenesch / Achim Kramer*)
- **Mammalian Clocks and the SCN** (*Michael Hastings / Samer Hattar / Sato Honma / Hot Topics IV*)
- **Perspectives** (*Martin Zatz / Michael Rosbash / Charalambos Kyriacou*)

Prix "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse"

La Société Francophone de Chronobiologie attribue chaque année un **Prix "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" d'un montant de 1 500 €**. Ce prix est accordé sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques.

Nouvelles conditions d'attribution:

Le prix sera attribué à un chercheur ou une chercheuse de moins de 35 ans révolus, d'expression française et le ou la lauréat(e) s'engage à rédiger un article dans sa spécialité pour le journal RYTHMES et à venir présenter ses travaux au congrès annuel.

Afin de s'assurer de la présence du ou de la lauréat(e) lors du congrès annuel, l'attribution du prix inclut désormais une bourse de voyage.

A titre exceptionnel, le prix 2009 de la SFC sera attribué à l'occasion du XI^e Congrès de la European Biological Rhythms Society (<http://ebrs2009.u-strasbg.fr/>) qui se déroulera à Strasbourg du 22 au 28 août 2009.

Chaque dossier de candidature comprendra :

- un curriculum vitae avec photo;
- une page résumant les travaux principaux;
- une description des résultats et perspectives en un maximum de 10 pages, références comprises;
- une liste des publications scientifiques;
- éventuellement, une lettre de présentation du Directeur du laboratoire.

Bourses de voyage

La Société Francophone de Chronobiologie attribue chaque année des bourses de voyage à **des jeunes chercheurs ou chercheuses francophones en séjour post-doctoral à l'étranger**, pour venir présenter en personne leurs travaux au congrès annuel de la SFC. A titre exceptionnel, la ou les bourse(s) de voyage 2009 de la SFC seront attribuées cette année pour participer au nom de la SFC au XI^e Congrès de la European Biological Rhythms Society (<http://ebrs2009.u-strasbg.fr/>) qui se déroulera à Strasbourg du 22 au 28 août 2009.

Les bourses de voyage n'excéderont pas 1 000 €. Le choix sera fait par une commission d'évaluation sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques.



Chaque dossier de candidature comprendra :

- un *curriculum vitae* avec photo;
- une page présentant les travaux principaux;
- un résumé de la présentation prévue;
- une liste des publications scientifiques;
- éventuellement, une lettre du Directeur du laboratoire d'accueil.

Dossiers de candidature

Les dossiers de candidature au Prix SFC ou à une bourse de voyage seront fournis en 6 exemplaires et adressés à :



Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC

Département de Neurobiologie des Rythmes

CNRS UMR7168/LC2, Université Louis Pasteur

5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex

Tel: 03.88.45.66.93 - Fax: 03.88.45.66.54

e-mail: challet@neurochem.u-strasbg.fr

au plus tard le 31 mars 2009

N. B. : la commission d'évaluation se réserve le droit de ne pas attribuer de prix et/ou de bourse de voyage si aucun dossier n'atteint le niveau escompté.



Chronobiology International : Etat des lieux

Pr YVAN TOUITOU

Editor-in-Chief

Chronobiology International

Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, INSERM U 713

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie

91 boulevard de l'Hôpital

75634 PARIS CEDEX 13

e-mail : yvan.touitou@upmc.fr

I m'est particulièrement agréable d'adresser cette note à Rythmes pour faire connaître à ses lecteurs le nouvel impact factor de Chronobiology International en considérable augmentation depuis l'an dernier puisqu'il atteint actuellement le chiffre de 3.771. Parmi les journaux spécifiquement dédiés à la chronobiologie, Chronobiology International se place désormais au tout début à quelques très proches encablures du Journal of Biological Rhythms dont l'impact est actuellement de 3.868. Chronobiology International est ainsi à la 11^{ème} place de tous les journaux de Biologie et à la 16^{ème} place de tous les journaux de Physiologie. Il s'agit là d'une étape satisfaisante qui devra être consolidée voire améliorée encore. La qualité du journal se matérialise par le fait que Chronobiology International est désormais le journal officiel de la Society for Light Treatment and Biological Rhythms (SLTBR).

Je crois à la pérennisation de cette dynamique (mais je le dis encore, elle doit être consolidée) dans la mesure où des auteurs tout-à-fait nouveaux pour le journal soumettent dorénavant des articles de façon régulière et que le flux de soumission des articles est beaucoup plus important que par le passé. Ainsi, mi-août (date d'envoi de ce texte) les 6 numéros de 2008 et la presque totalité du n° 1 de 2009 de Chronobiology International étaient complets (malgré un taux de rejet de 51 % des articles soumis). En 2009, nous passerons d'une fréquence de 6 numéros par an à une fréquence de 8 numéros annuels avec une augmentation du nombre de pages du journal.

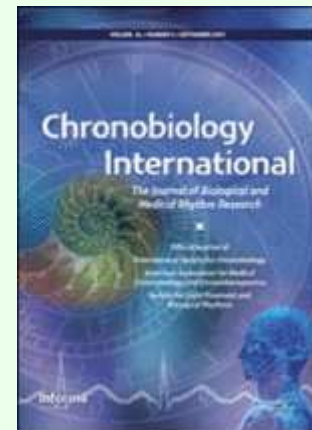
La lecture de cette courte note incitera, j'espère, les chercheurs membres de la SFC qui ne l'ont pas encore fait de soumettre leur prochain article. Ils trouveront sur le site du journal

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713597233>

toutes les informations nécessaires, consignes aux auteurs ou tarif intéressant d'abonnement au journal, soit online soit en version papier, pour les membres de la SLTBR ou de l'International Society of Chronobiology (ISC).

Qu'ils sachent aussi que si les reviewers suivent mes consignes, l'article est expertisé et renvoyé aux auteurs en 3 semaines à un mois. Il est publié en moyenne 4 mois après acceptation.

Je reste à la disposition de chacun pour toute autre information.



Society for
Light Treatment
and Biological
Rhythms

SLTBR Annual Meeting



The 2009, 21st annual meeting will be held in Berlin, Germany from June 24th to 27th, 2009.

<http://www.sltbr.org/>

Satellite of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) meeting, Paris, France, June 28th - July 2nd, 2009

Télécharger le programme sur

http://www.sltbr.org/PROGRAM_SLTBR_Meeting_2009.pdf



9^{ème} Colloque de la Société des Neurosciences



<http://www.neurosciences.asso.fr/Activites/colloques/SN09/>

La Société des Neurosciences tiendra son 9^e colloque du 26 au 29 mai 2009 à Bordeaux au Palais des Congrès.

Le Conseil d'administration est dès maintenant engagé dans la préparation de ce colloque qui se composera de conférences plénières, de 15 à 18 symposiums (à raison de 5 à 6 sessions en parallèle par jour) et de sessions de communications affichées.

Ce colloque se fera en partenariat avec la Société Italienne des Neurosciences (SINS). En raison de ce partenariat, l'inclusion d'orateurs italiens est vivement encouragée.

Pour les symposiums, le Conseil d'administration fera une sélection parmi les propositions des membres de la Société. L'examen des propositions sera fait lors de la réunion du Conseil d'administration réuni en conseil scientifique en mai.

Les propositions devront être enregistrées sur le serveur du colloque. Consulter les instructions pour la composition de vos propositions.

Date limite de soumission : 11 avril 2008

Approches Chronobiologiques des Troubles Circadiens du Sommeil & de la Dépression Saisonnière : Photothérapie & Mélatonine

Public : Médecins généralistes et spécialistes, spécialistes du sommeil, chercheurs, infirmières, techniciens, psychologues impliqués dans le traitement des troubles du sommeil et de la vigilance.

Nombre : entre 10 et de 25 participants par session de formation.

Objectifs généraux : Les troubles circadiens du sommeil et la dépression saisonnière constituent une part non négligeable des consultations des généralistes et des centres de sommeil. Pourtant, leur diagnostic n'est pas toujours facile et les outils diagnostiques et thérapeutiques sont souvent mal connus. A l'heure actuelle aucune formation spécifique n'est donnée durant le cursus médical sur ces pathologies et leurs traitements. Ce stage a pour but d'appréhender les approches chronobiologiques des troubles du rythme circadiens du sommeil et de la dépression saisonnière de manière extrêmement pratique.

Après un rappel de notions indispensables sur la genèse des rythmes circadiens, la photoréception et les mécanismes impliqués dans la synchronisation des rythmes biologiques, des sessions plénières décriront les troubles circadiens du sommeil (ICSD-2) et la dépression saisonnière, les techniques disponibles pour les identifier en pratique et les traiter par photothérapie et/ou mélatonine. Des tracés normaux et pathologiques d'actigraphie et des agendas de sommeil seront présentés.

Approches Chronobiologiques des Troubles Circadiens du Sommeil & de la Dépression Saisonnière : Photothérapie & Mélatonine



Pré-PROGRAMME

Approches Chronobiologiques des Troubles Circadiens du Sommeil & de la Dépression Saisonnière : Photothérapie & Mélatonine

Les 2-3 avril 2009

Lyon

Hospices Civils/Inserm

Lieu de formation :

VILLE : LYON

Adresse : salle à définir

Intervenants (Groupe de travail Chronobiologie)

Dr Bruno Claustrat
Biologiste, Spécialiste de la mélatonine, HCL, Lyon

Dr Claude Gronfier
Neurobiologiste, Spécialiste des rythmes biologiques, Inserm, Lyon

Prof Damien Léger
Clinicien, Spécialiste du sommeil, Hôtel-Dieu, Paris

Dr Alain Nicolas
Clinicien, Psychiatre, Spécialiste du sommeil, HCL, Lyon

Dr Patrick Lemoine
Clinicien, Psychiatre, Spécialiste du sommeil, Lyon

Dr Maria Quera-Salva
Clinicienne, Spécialiste du sommeil, Garches, Paris

Dr Sylvie Royant-Parola
Clinicienne, Psychiatre, Spécialiste du sommeil, Paris

Dr Jacques Taillard
Neurobiologiste, Spécialiste des rythmes biologiques, CNRS, Bordeaux

Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil :

N° SIRET : 494 968 969 00019

N° SIREN : 494 968 969

APE : 913E

Agrément comme organisme de formation professionnelle :
82 69 09438 69

Responsables :

Formation proposée par le Groupe de Travail SFRMS « Chronobiologie » :
Claude Gronfier et Damien Léger

Contact : secretariat@sfrms.org

Tél. 01.48.56.27.87

Fax : 01.48.56.27.87

Jeudi 2 avril 2009

13h30 - 14h00 : **Accueil des participants**

Cours théoriques :

14h00 - 15h15 Les rythmes circadiens Principes de base, entraînement, photoréception, rythmes biologiques

15h15 - 16h00 Les troubles du rythme circadien du sommeil (ICSD-2) Avance et retard de phase, libre-cours, irrégulier

16h00 - 16h30 **Pause Café**

16h30 - 17h15 Les rythmes imposés : Jet-Lag, Travail posté

17h15 - 18h00 La dépression saisonnière

18h00 - 18h30 **Discussion**

Vendredi 3 avril 2009

Ateliers pratiques

9h00 - 9h15 Introduction des ateliers, présentation des techniques

9h15 - 12h15 Ateliers de travail en groupes (études de cas)

1^{er} Atelier (A1, A2, A3 ou A4) – 1h30

2^{ème} Atelier ((A1, A2, A3 ou A4) – 1h30

12h30 - 14h00 **Déjeuner (libre ou organisé)**

14h00 - 17h00 : Ateliers de travail en groupes (études de cas)

3^{ème} Atelier (A1, A2, A3 ou A4) – 1h30

4^{ème} Atelier ((A1, A2, A3 ou A4) – 1h30

17h00 - 18h00 **Discussion générale, évaluation**

Ateliers	
A1	Questionnaires, agenda de sommeil – étude de cas cliniques (1h30)
A2	Actimétrie – comment, pourquoi et étude de cas cliniques (1h30)
A3	Photothérapie - recommandations et étude de cas cliniques (1h30)
A4	Mélatonine – principes, recommandations et étude de cas cliniques (1h30)

Organisation et fonctionnement des ateliers du vendredi :

- o Les 4 ateliers seront organisés en rotation pour que l'ensemble des stagiaires puissent être en contact avec l'ensemble des formateurs.
- o Les groupes seront composés de 5 personnes maximum.
- o Pour que tous les stagiaires soient formés sur des bases communes, une introduction générale aux différentes techniques sera donnée de 9h à 9h15 vendredi avant la séparation en groupes.

Tableau de rotation : (ce tableau est donné à titre indicatif, une évolution peut-être envisagée après définition des groupes en fonction du niveau initial de chacun)

	A1 : Quest. / Agenda	A2 : Actimétrie	A3 : Photothérapie	A4 : Mélatonine
9h15-10h45	G1	G2	G3	G4
10h45-12h15	G2	G3	G4	G1
14h00-15h30	G3	G4	G1	G2
15h30-17h00	G4	G1	G2	G3

Evaluation des participants:

Une évaluation des participants sera réalisée à partir de cas cliniques (patients atteints de troubles du rythme circadien du sommeil ou de dépression saisonnière) sur la base de l'analyse des questionnaires et des tracés d'actigraphie des patients

Evaluation de la Formation:

Un questionnaire d'évaluation de la formation sera remis aux participants en début de stage, il devra être complété et remis en fin de formation



DIFFERENCES SAISONNIERES DES MECANISMES D'ECONOMIE D'ENERGIE D'UN PRIMATE MALGACHE HETEROOTHERME : LE MICROCEBE

Sylvain GIROUD

Introduction. L'évolution a sélectionné des stratégies d'économie d'énergie afin de permettre aux espèces vivantes de survivre au sein des environnements fluctuants. Dans le contexte des changements globaux, la survie de nombreuses espèces dépendra des limites de plasticité de ces stratégies. Les petites espèces, énergétiquement défavorisées et vivant dans des zones aux environnements très contrastés, représentent de bons modèles pour étudier ces limites adaptatives.

Objectifs. Dans ce travail, nous nous sommes attachés à déterminer la nature et les limites des mécanismes physiologiques adaptatifs utilisés par le Microcèbe (*Microcebus murinus*), espèce unique au sein des primates de part sa taille et son hétérothermie saisonnière qui calque la disponibilité des ressources malgaches.

Méthodes. Dans un premier temps, au cours d'une restriction calorique gradée (40 et 80%) chez des microcèbes mâles acclimatés en jours longs (été ;

JL40 et JL80, respectivement) ou en jours courts (hiver ; JC40 et JC80, respectivement), nous avons caractérisé les réponses thermorégulatrices et locomotrices et leurs conséquences sur le bilan éner-

gétique et hydrique. Dans un second temps, nous avons étudié une partie des mécanismes sous-tendant les stratégies observées en étudiant le rôle du turnover protéique dans l'évolution des besoins énergétiques. De plus, nous avons étudié le rôle des hormones de la sphère gastro-intestinale dans la régulation de l'expression de la torpeur et de la prise de poids, le coût de la torpeur en termes de stress oxydatif et sa relation potentielle avec le stockage des acides gras polyinsaturés, sensés maximiser les phases de torpeur et enfin, la réponse au stress.

Résultats. En réponse à une réduction modérée (40%) des besoins énergétiques, les microcèbes de

(Suite page 110)

THESE DE DOCTORAT PRESENTEE DEVANT
L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG



ANNEE 2008

SPECIALITE

PHYSIOLOGIE ET BIOLOGIE DES ORGANISMES

|

Présentée par **Sylvain GIROUD**

Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg

**DIFFERENCES SAISONNIERES DES MECANISMES
D'ECONOMIE D'ENERGIE D'UN PRIMATE MALGACHE
HETEROOTHERME : LE MICROCEBE**

Soutenue le 8 Décembre 2008 devant le Jury composé de

Professeur Jean-Louis GENDRAULT

Docteur Dominique DESPLANCHES

Professeur Patricia WRIGHT

Docteur Yvon LE MAHO

Docteur Martine PERRET

Docteur Stéphane BLANC

Président et Rapporteur

Rapporteur

Rapporteur

Directeur de Thèse

Codirecteur de Thèse

Invité

(Suite de la page 109)

phénotype hivernal équilibrent leur balance énergétique en optimisant leurs épisodes de torpeur journalière. Cet accroissement de la torpeur s'associe à une oxydation différentielle du palmitate (acide gras saturé) et du linoléate (acide gras polyinsaturé), suggérant une épargne des lipides polyinsaturés par l'organisme, au cours d'une pénurie énergétique. Ces animaux ne présentent aucune augmentation de leurs niveaux de stress oxydatif, en association avec leurs épisodes de torpeur accrus, indiquant la réalisation d'un compromis coût-bénéfice. En outre, les microcèbes en JC40 réduisent leur masse grasse et épargnent leur masse protéique tout au long des 5 semaines de régime. Ce maintien de la masse maigre constitue un trait adaptatif chez le Microcèbe en hiver puisque cette masse 1) aurait un rôle thermogène lors de l'émergence journalière des phases de torpeur et 2) permettrait au Microcèbe d'être compétitif durant la période de reproduction, suivant la saison sèche. En contrepartie du maintien à un niveau élevé d'une masse métaboliquement active (masse maigre), les microcèbes en hiver réduisent leurs flux azotés, ce qui contribue à une réduction des coûts énergétiques, au cours d'une restriction calorique chronique modérée. Face à une restriction énergétique modérée (40%), les microcèbes sous phénotype d'été équilibrent leur balance énergétique en réduisant principalement leur masse métaboliquement active. Ceci permet au Microcèbe d'abaisser ses besoins énergétiques pour maintenir un niveau important d'activité physique, afin d'assurer un succès reproducteur élevé au cours de la saison de reproduction. De plus, les animaux en JL40 n'augmentent que légèrement la profondeur de leur épisode de torpeur. Cette faible utilisation de la torpeur est associée à des augmentations du stress oxydatif et de l'oxydation non différentielle du palmitate et du linoléate. Une hypothèse pourrait être que le Microcèbe en été ne recourt pas à la torpeur, afin d'éviter toute génération excessive de stress oxydatif pouvant affecter sa valeur sélective. À l'inverse, les microcèbes en JL80 ne parviennent pas à équilibrer leur balance énergétique, malgré l'augmentation tardive de leur phase de torpeur, dont la profondeur est positivement corrélée avec une hormone gastro-intestinale, le glucagon-like peptide 1. Face à une restriction calorique sévère de 80%, les microcèbes sous phénotype hivernal ne parviennent pas à restaurer une balance énergétique stable. L'augmentation de la torpeur chez ces animaux s'effectue dans les mêmes proportions

que chez les microcèbes en JC40 et JC80 mais est associée à une génération accrue des niveaux de stress oxydatif, sans utilisation différentielle marquée des acides gras. En outre, les microcèbes en JC80 réduisent à la fois leur masse grasse et leur masse maigre, réduisant ainsi leurs coûts métaboliques. Cette perte de masse protéique s'explique par la présence d'une balance azotée fortement négative, conduisant à une situation de stress intense et ce, d'autant plus que ces animaux présentent des taux de catécholamine fortement accrus.

Conclusions. Face à une pénurie alimentaire chronique modérée, le Microcèbe parvient à équilibrer sa balance énergétique et ce, quelle que soit la saison, en utilisant des stratégies d'épargne protéiques ou lipidiques ; l'objectif étant de préserver sa valeur sélective et sa survie quelle que soit la saison. En revanche, ces stratégies sont inefficaces face à une réduction sévère des apports énergétiques, mais le recours à des stratégies complémentaires d'économie d'énergie, comme la thermorégulation sociale restent à évaluer. Ces résultats montrent que de petites espèces saisonnières, énergétiquement défavorisées, disposent de stratégies plastiques pour faire face à des pénuries chroniques en ressources. Ces stratégies ne passent pas nécessairement, comme il est largement accepté pour une espèce hétérotherme par l'optimisation de ses phases de torpeur. Il semblerait plutôt que le coût physiologique associé à l'hypothermie soit pris en compte et puisse conduire à un évitement des phases de torpeur.

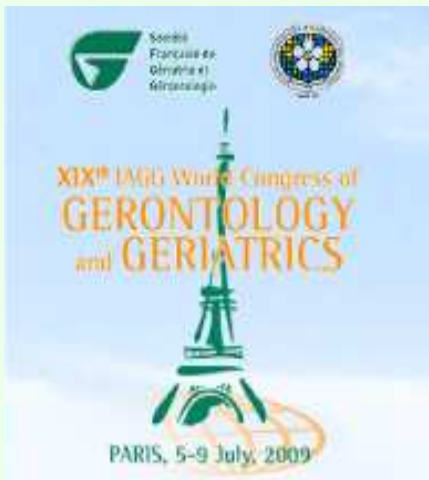


19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics

Du 5 au 9 juillet 2009, Paris

The 19th World Congress of Gerontology and Geriatrics will take place in one of the most attractive

The Scientific Committee invites delegates to submit abstracts (for oral and poster communications) to be presented at the congress.



The deadline for submission is 31/01/2009. Decisions about acceptance will be notified around one month after the submission. The congress programme is primarily organised around four main themes:

- Biological sciences
- Health sciences / Geriatric Medicine
- Behavioural and social sciences
- Social research, policy and practice

<http://www.gerontologyparis2009.com/site/view8.php>

Réunion de chronobiologie et chronomédecine à Aussois

Du 19 mars au soir au 22 mars midi 2009, Aussois

Renseignements :

bruno.claustrat@chu-lyon.fr

levi-f@vjf.inserm.fr

gronfier@lyon.inserm.fr

Fabrice.Kwiatkowski@CJP.fr;

Principaux thèmes traités :

- horloges circadiennes;
- mécanisme de l'entraînement ;
- manipulation des rythmes;
- vieillissement;
- chronopharmacologie du cancer;
- nutrition;
- modélisation des rythmes;
- techniques d'enregistrement des rythmes.....



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 fabienne.aujard@wanadoo.fr avec copie à jean-francois.vibert@upmc.fr et jacques.beau@inserm.fr.

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Jean-François Vibert

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Bruno Claustrat bruno.claustrat@chu-lyon.fr
Vice président	Howard Cooper howard.cooper@inserm.fr
Secrétaire général	Etienne Challet challet@neurochem.u-strasbg.fr
Secrétaire adjointe	Sophie Lumineau Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr
Trésorière	Fabienne Aujard fabienne.aujard@wanadoo.fr
Trésorière adjointe	Berthe Vivien-Roels vivien@neurochem.u-strasbg.fr

Ont contribué à ce numéro

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Etienne Challet
Bruno Claustrat
Sylvain Giroud
Sophie Lumineau
Yvan Touitou
Jean-François Vibert

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 : Faculté des Sciences et Techniques. Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr Paul Michelon, 42023 Saint-Étienne Cedex 2. Directeur de la publication : Bruno Claustrat. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard. Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

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