

## Lettre de la Société Francophone de Chronobiologie

## RYTHMES

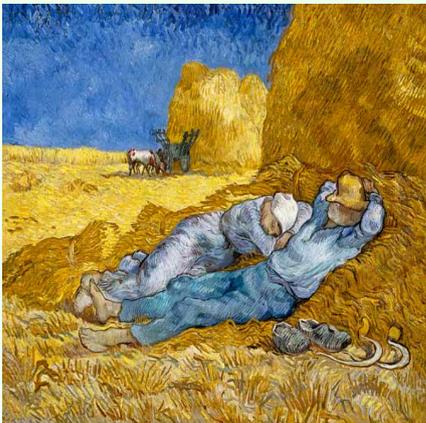
Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 42 - Numéro 3

Septembre 2011

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

<b>Éditorial</b>	37
<b>Compte-rendu de l'assemblée générale de la SFC</b>	40
<b>Article</b>	
L. Ansel : Un Kiss1 pour la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH	44
<b>Annonces de congrès</b>	38, 43, 55, 56
<b>Rubriques</b>	
Mise à jour de l'annuaire électronique	38
Notre site Web	39
Chronobiologistes	57

**Éditorial**

Le Congrès du Sommeil, organisé annuellement sous l'égide de la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil (SFRMS) et la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), s'est tenu à Strasbourg du 26 au 28 novembre 2012. Cette manifestation a réuni plus de 2300 participants. Comme c'est devenu l'habitude, la SFC était associée à cette importante manifestation dont le succès n'est plus à souligner lors d'une session consacrée à « Travail posté, horloges biologiques et cancer » coparrainée avec la SFRMS et une conférence « privation de sommeil et vulnérabilité » prononcée par notre collègue suisse H.P.Landolt, en coparrainage avec la Société Française de Physiologie. Par ailleurs, un atelier de Chronobiologie Clinique d'une journée s'est tenu sous la responsabilité de Claude Gronfier. Nous ne saurions trop remercier les responsables de la SFRMS pour cette collaboration. La lisibilité de notre Société pourrait être renforcée à cette occasion par la tenue d'un stand dans le village Sommeil, comme cela nous est proposé.

Par ailleurs, notre Société a été sollicitée avec d'autres Sociétés Savantes pour participer à un certain nombre d'actions d'initiative gouvernementale dans le domaine de la santé publique. C'est ainsi que nous avons participé à l'élaboration des recommandations chez les travailleurs postés dans le cadre des activités de la Haute Autorité de Santé. Dans ce document sont clairement mentionnées des notions hautement d'actualité comme la possibilité de siestes sur le lieu de travail ou l'augmentation de l'incidence des cancers chez les travailleurs postés. Francis Lévi et Claude Gronfier ont été les relecteurs très appréciés du document bibliographique.

D'autres actions collectives seront menées début 2012. Ainsi, dans le cadre du Plan Obésité, Jean-Louis Pépin, vice-président de la SFRMS est chargé de coordonner l'élaboration des recommandations professionnelles pratiques sur l'évaluation du sommeil et de l'état respiratoire chez les personnes obèses. Enfin, le Ministère de l'Ecologie a été sollicité par l'Association Nationale de Protection du Ciel et de l'Environnement Nocturne dans le cadre de la mise en œuvre de la réglementation visant à prévenir, réduire et limiter les nuisances lumineuses. Ces objectifs sont contenus dans la loi Grenelle 2 au chapitre III « Prévention des nuisances lumineuses ».

Au total, le concept que nous défendons est désormais largement perçu par nos concitoyens et repris par les instances officielles. De plus, nous ne pouvons qu'être satisfaits de l'implication de la SFC dans les différentes actions entreprises. Restons cependant lucides; les vieilles habitudes sont difficiles à remettre en question et des intérêts contradictoires peuvent se télescoper à un moment donné. J'en veux pour preuve la mise en application différée pour des raisons de calendrier électoral des conclusions de la commission sur les rythmes scolaires, alors qu'elles avaient reçu un large consensus.

**Bruno Claustrat**  
Président

# GRC Gordon Research Conferences

## Pineal Cell Biology: Links to Circadian Clocks, Sleep and Metabolism

January 29 - February 3, 2012, Hotel Galvez, Galveston, TX

Chair: Debra J. Skene

<http://www.grc.org/programs.aspx?year=2012&program=pineal>

A list of preliminary session topics and speakers is displayed below (discussion leaders, where known, are noted in *italics*). The detailed program is currently being developed by the Conference Chair and will be available by **September 29, 2011**. Please check back for updates.

- **Clocks and Metabolism** (*Carla Green* / Joseph Bass / Alan Gerber / Paolo Sassone-Corsi / Mukesh Jain)
- **Linking Clocks, Sleep, Metabolic and Cardiovascular Processes** (*Eve van Cauter* / Radhika Basheer / Martin Young / Steven Shea / Tarja Porkka-Heiskanen)
- **Sleep, Clocks and Feeding** (*Jim Horne* / Ralph Mistlberger / Denis Burdakov / Ken Wright)
- **Metabolic Clocks** (*Michael Hastings* / Akhilesh Reddy / John Hogenesch / Joseph Takahashi)
- **Effects of Light on Sleep, Clocks and Metabolism** (*Ignacio Provencio* / Steven Lockley / Marijke Gordijn)
- **Melatonin, Peripheral Clocks and Metabolism** (*Michael Menaker* / Jeff Gimble / Andries Kalsbeek)
- **Effects of Melatonin on Sleep, Clocks and Metabolism** (*Drew Dawson* / Philippe Murrain / José Cippolla-Neto / Phyllis Zee)
- **Seasonality, Melatonin and Metabolism** (*Peter Morgan* / Brian Prendergast / Craig Heller)
- **Shift work, Sleep Restriction, Metabolic and Cardiovascular Function** (*Josephine Arendt* / Till Roenneberg / Naomi Rogers / Sampsa Puttonen)
- **Hot Topic Sessions** (*David Weaver, Joerg Stehle, Vincent Cassone, Elizabeth Maywood*)

**Application Deadline.** Applications for this meeting must be submitted by January 1, 2012.

## Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel

Fax

Titres, fonction

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 39).

Ouria Dkhissi-Benyahya, secrétaire générale de la SFC

INSERM U846, Institut Cellule Souche et Cerveau  
Département de Chronobiologie  
18 avenue du Doyen Lépine, 69500 BRON  
Tel : 04.72.91.34.87  
Fax : 04.72.91.34.61

# 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 website interface for the Société Francophone de Chronobiologie. It includes a top navigation bar with links like 'Accueil', 'La SFC', 'Actualités', 'Annonces', 'Bibliographie', 'Espace membre', 'Services', and 'Liens'. A search bar is prominently displayed. The main content area is divided into several sections: 'Recherche', 'Histoire de la SFC', 'Actualités', 'Annonces', 'Bibliographie', 'Espace membres', 'Forums', and 'L'annuaire des membres'. On the right side, there are sections for 'Nous écrire' (contact information for Doria Dkhissi-Benyahya) and 'A voir' (activities and membership information).

## Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

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

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

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

## Compte-rendu de l'assemblée générale de la SFC

(Conseil d'administration du 20 juin 2011, Lyon)

Membres excusés pour la réunion du conseil d'administration du 20/06/11 : René CLARISSE, Franck DELAUNAY (trésorier adjoint), Albert GOLDBETER, André KLARSFELD, Francis LÉVI, Benoît MALPAUX et Sophie LUMINEAU (secrétaire adjointe).

Membres présents à la réunion du conseil d'administration du 20/06/11 : Fabienne AUJARD (trésorière), Xavier BONNEFONT, Olivier BOSLER, Etienne CHALLET, Bruno CLAUSTRAT (président), Howard COOPER (vice-président), Olivier COSTE, Ouria DKHISSI-BENYAHYA (secrétaire générale).

Ouverture de séance à 13h par Bruno CLAUSTRAT, président, en présence de 8 membres du CA.

En premier lieu, le CA approuve à l'unanimité le compte-rendu de l'assemblée générale de la SFC tenue à la Colle sur Loup du le 24 août 2009.

Le compte-rendu de la réunion du conseil d'administration de la SFC qui s'est tenu le 20 juin 2011 à Lyon, a été soumis par courrier électronique aux membres de la SFC. Les membres de la SFC ont ensuite approuvé le compte-rendu du conseil d'administration de la SFC par vote électronique (date limite de validation 22 octobre 2011).

### 1. Compte-rendu moral du président

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

En particulier, des relations avec d'autres sociétés se sont développées, notamment avec la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS) et la mise en place depuis 3 ans de sessions communes, lors des congrès du Sommeil, co-parrainées par la SFC et la SFRMS (19-21 novembre 2009 à Marseille, 18-20 novembre 2010 à Poitiers-Tours, 20-26 novembre 2011 à Strasbourg), ainsi que d'ateliers de chronobiologie, dont Claude Gronfier assume la responsabilité. En outre, un lien sur les prochains congrès de la SFC sera mis en ligne sur le site internet de la SFRMS.

Le développement avec d'autres sociétés est envisagé, notamment avec la Société Française d'Endocrinologie (X. Bonfond), Société de Neuroendocrinologie (V. Simonneaux et O. Bosler). Ceci passerait par la proposition de sessions communes entre la SFC et ces différentes sociétés.

Par ailleurs, la SFC est impliquée es qualité, ainsi que 9 sociétés savantes, dans un groupe de travail sous l'autorité de la Haute Autorité de Santé (HAS) ayant pour objectif d'établir des recommandations à destination des travailleurs postés et leur surveillance médicales ; projet dirigé par le Professeur Damien Léger (responsable du Centre du Sommeil et de la Vigilance de l'Hôtel Dieu de Paris). F. Lévi et C. Gronfier sont membres du groupe de travail.

#### Congrès de la SFC 2010, Colle sur Loup

Bruno Claustrat félicite Franck Delaunay sur l'organisation du congrès avec un programme scientifique de haute qualité, de nombreux participants notamment de jeunes scientifiques. Bruno Claustrat déplore le peu de participants impliqués dans la recherche clinique. Au cours de ce congrès de la SFC, s'est tenu un symposium clinique satellite avec de nombreux participants, organisé par F. Lévi.

Les membres du CA ont discuté de la possibilité d'inclure au prochain congrès de la SFC une session de formation, de niveau doctoral.

### 2. Bilan financier

Au cours de l'année écoulée, les dépenses se sont élevées à 3 264,86 € alors que les crédits ont été de 2 725,52 €.

A la date du 20 juin 2011, le CCP est crédité de la somme de 4 040,51 € et le livret de caisse d'Épargne de 12 874,42 €. La société a donc un avoir total de **16 914,93 €**. [Erratum : suite à une erreur de transcription l'an passé, le montant indiqué pour la caisse d'épargne a été rectifié et mis à jour dans le bilan actuel.]

L'assemblée générale accorde le quitus à l'unanimité.

Il a été décidé que pour les prochains congrès, la gestion et prise en charge financière du congrès seraient à la charge complète des organisateurs.

### 3. Bilan des adhérents et cotisations 2011

La Société compte 103 adhérents à jour de leur cotisation comprenant 64 adhérents au tarif normal, 26 retraités, 6 exemptés et 7 étudiants. 43 adhérents sont en retard de leur cotisation d'un an.

Pour l'année 2011-2012, la cotisation annuelle passe de 25 € à 30 € par adhérent, à 15 € pour les retraités. La cotisation est toujours gratuite pour les étudiants sous réserve qu'ils publient un article dans RYTHMES. Le supplément de 10 € pour l'envoi papier du bulletin RYTHMES reste inchangé, donc une cotisation totale de 40 €. A ce jour, les adresses électroniques fournies représentent 89 % des adhérents

10 nouveaux membres souhaitent adhérer à la SFC dont 8 étudiants ci-dessous

EL KEROUMI Abdelrahim : Université de Marrakech

SAINT-CHARLES Alexandra : Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, Gif Sur Yvette

ANDREAZZA Simonetta : Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, Gif Sur Yvette

CASTANHO Amélie : INCI, Strasbourg

LAHOUAOUI Hasna : INSERM U846, Bron

TEIKARI Petteri : INSERM U846, Bron

FIFEL Karim : INSERM U846, Bron

GABEL Virginie : Clinique Psychiatrique Universitaire, Bâle, Suisse

et

MILLO Jean-François : médecin somnologue, Lyon

MICHEL Fabrice : diététicien, micronutrition, Paris

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

### 4. Informations sur les prochains congrès SFC

Le prochain congrès de la SFC en 2012 sera organisé par Martine MIGAUD et ses collègues de Nouzilly. La date reste à déterminer (fin septembre 2012).

Il a été également décidé de modifier la tenue annuelle du congrès de la SFC pour une organisation tous les 2 ans, compte tenu de la multiplicité des congrès internationaux traitants de Chronobiologie (EBRS; Gordon Conférence, SRBR, World Congress of Chronobiology). Le congrès suivant aura lieu donc en 2014, en alternance avec l'EBRS et avec une date modulée en fonction de l'EBRS. Le site de Paris a été proposé avec pour organisateurs A. Klarsfeld et F. Lévi (en attente de leur accord).

### 5. Bulletin RYTHMES

J.-F. Vibert et J. Beau ont décidé de laisser la main concernant la mise en page de la revue Rythme. Fabienne Aujard, éditeur en chef cherche également un successeur (e). Nous les remercions pour le travail qu'ils ont réalisé durant toutes ces années. Le bulletin RYTHMES a maintenu sa fréquence de parution trimestrielle. Le chargement électronique des bulletins par les membres est possible par le site web de la SFC (<http://www.sf-chronobiologie.org/revue.php>)

Le choix de la version électronique / version papier reste majoritaire (116 envois soit 80 %) contre la version papier (30 envois dont 19 en France, 7 en EU et 4 dans le monde).

Pour les nouveaux adhérents, seul l'envoi de la version électronique est proposé.

Le problème récurrent de l'approvisionnement en articles pour la revue Rythme a été rappelé. Les doctorants, membres à titre gracieux de la SFC, ainsi que les récipiendaires du prix SFC se sont en effet, engagés à soumettre un article dans RYTHMES. La version papier de RYTHMES est maintenue et continuera à être agrafée au lieu d'être reliée.

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

Sophie LUMINEAU, secrétaire adjointe, s'occupe de la maintenance du site de la SFC. Le site visible aux membres de la SFC et au grand public assure notre visibilité nationale et internationale. Il est rappelé à chacun qu'il peut participer à sa dynamique en y postant des annonces d'évènements, d'offres car il est encore peu exploité. Ce site est néanmoins peu flexible (par exemple pas de possibilité d'inclure des annonces ou événements au format pdf). Notre président se charge d'établir des devis pour la création d'un nouveau site.

## 7. Relations internationales

L'adhésion à la SFC, permettait jusqu'à ce jour d'être également membre de l'EBRS sans cotisation supplémentaire. Cette prérogative est annulée, rendant obligatoire l'adhésion séparée aux 2 sociétés.

## 8. Renouvellement d'une partie du Conseil d'Administration

En ce qui concerne le renouvellement du Conseil d'Administration, voici quelles sont les échéances pour l'année 2011 :

- Trois membres sont en fin de 2<sup>e</sup> mandat (non renouvelable): Fabienne AUJARD (trésorière), René CLARISSE et Etienne CHALLET.
- Trois membres sont en fin de 1<sup>er</sup> mandat (renouvelable) : Franck DELAUNAY (trésorier adjoint), Albert GOLDBETER et Francis LEVI. Ils ont tous les trois fait part de leur souhait de se maintenir pour un second mandat.
- Benoît MALPAUX, accaparé par d'autres fonctions souhaite démissionner du CA (notre président en a été informé après le congrès de la SFC).

Un appel a été lancé d'une part durant l'assemblée générale du congrès de la SFC 2010 à la Colle-sur-Loup et d'autre part par e-mail à tous les membres de la SFC souhaitant faire acte de candidature au conseil d'administration de la SFC. Le CA a reçu 4 candidatures : celles de Frédéric GACHON, Martine MIGAUD, Valérie SIMONNEAUX et Patrick VUILLEZ. Devant la difficulté à recruter des nouveaux membres, le CA propose de réduire de 15 à 12 membres le CA de la SFC, ce qui nécessite un changement des statuts de la SFC.

Pour l'année 2012 :

- Trois membres arrivent en fin de mandat (non renouvelable) : Bruno CLAUSTRAT (président), Howard COOPER (vice-président) et Sophie LUMINEAU (secrétaire adjointe).
- Deux membres sont en fin de 1<sup>er</sup> mandat (renouvelable) : Olivier BOSLER, Ouria DKHISSI-BENYAHYA (secrétaire générale).

## 9. Renouvellement de la trésorière

Lors du conseil d'administration qui s'est tenu cette année à Lyon, Franck DELAUNAY (trésorier-adjoint) a été élu trésorier général de la SFC. Xavier BONNEFONT est élu trésorier-adjoint.

Merci encore à Fabienne AUJARD pour ton excellent travail durant toutes ses années.

## 10. Bourse de voyage 2011

Cette année, les bourses de voyage de la SFC étaient ouvertes aux doctorants, ce qui a conduit à l'augmentation du nombre de candidatures (8 au total). Un jury composé de 3 membres du CA n'ayant pas co-publié

avec les candidats (Fabienne Aujard, Franck Delaunay, Xavier Bonnefond) a attribué 3 bourses de voyage d'un montant de 300 euros aux doctorants Caroline Ancel (Département de Neurobiologie des Rythmes, Strasbourg), Raymond Najjar (INSERM U846) et Karim Fifel (INSERM U846). Cette bourse a couvert les frais de voyage pour assister et présenter leurs travaux au congrès l'EBRS qui s'est tenu à Oxford (20-26 août 2011).

### 11. Prix Jeune chercheur/jeune chercheuse 2011

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

Un jury composé de 3 personnes du CA, n'ayant pas co-publié avec les candidats (Fabienne Aujard, Franck Delaunay, Xavier Bonnefond), sous la direction de Bruno Claustrat a été attribué cette année à ANSEL Laura, chercheuse Post-doctorante à l'Institut des Sciences Médicales (Aberdeen, Ecosse).

La lauréate du prix Jeune chercheur/jeune chercheuse a été sélectionnée avant le congrès de l'EBRS (juin 2011) afin de prévoir une présentation orale lors du congrès.

### 12. Points divers

Cette année, le congrès de la SFC n'ayant pas lieu, le compte-rendu de la réunion du CA (20 juin 2011) sera soumis par voie de courrier électronique aux membres de la SFC pour validation.

Le siège social de la SFC a été transféré de l'Université de Saint-Etienne à l'unité INSERM U846 situé à Bron. Cela devenait primordial car plus aucun membre de la SFC n'est présent à Saint-Etienne.

Ouria Dkhissi-Benyahya, secrétaire générale.

## Society for Research on Biological Rhythms

### 13<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Society of Research on Biological Rhythms

May 19-23, 2012, Florida

The 2012 Meeting of the Society for Research on Biological Rhythms will be held at the Sandestin Golf and Beach Resort in Destin, Florida from May 19-23, 2012. This promises to be an exciting meeting, showcasing the most recent scientific advancements in the field of biological rhythms research.

Post-doctoral fellows, graduate students, and undergraduate students are encouraged to attend Trainee Professional Development Day before the meeting (May 19th). This will be an entire day dedicated to scientific and career development activities for trainees.

Conference Contact Information:

Michelle Chappell  
Office of Continuing Education  
University of Illinois at Urbana-Champaign  
Phone: 217-244-7662, Fax: 217-333-9561



<http://www.srbr.org>



## Un Kiss1 pour la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH

Laura Ansel ([l.ansel@abdn.ac.uk](mailto:l.ansel@abdn.ac.uk)) - Prix Jeune Chercheur SFC 2011

Université de Strasbourg

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives,

Département "Neurobiologie des Rythmes"

5 rue Blaise Pascal 67084 Strasbourg, France

Affiliation actuelle:

University of Aberdeen

Institute of Medical Sciences

AB25 2ZD, Aberdeen, Scotland

### Résumé

La fonction de reproduction chez l'individu femelle est caractérisée par son caractère cyclique. Chez les rongeurs, le cycle œstrien dure environ 4 jours et constitue un exemple de rythme infradien (dont la période est supérieure à 24 h). L'ovulation (libération de l'ovocyte mature par l'ovaire) constitue le point d'orgue du cycle œstrien et elle est déclenchée par un pic important d'hormone lutéinisante (LH) qui résulte lui-même de la mise en place d'un rétrocontrôle positif par l'estradiol (E2). Le pic pré-ovulatoire de LH survient durant une fenêtre temporelle très précise (fin d'après-midi le jour du pro-œstrus) définie par un signal délivré par les noyaux supra-chiasmatiques (SCN), siège de l'horloge biologique. La survenue du pic pré-ovulatoire dépend donc de la coïncidence entre deux signaux, l'un délivré par l'horloge biologique, l'autre consistant en une concentration élevée d'E2. Pendant longtemps, l'identité des neurones responsables de l'intégration de ces deux signaux est restée inconnue. Récemment, plusieurs études ont suggéré qu'une population de neurones exprimant le gène *Kiss1* et localisée dans le noyau antéro-ventral périventriculaire (AVPV) intégrerait ces deux signaux et induirait la libération massive de LH caractéristique du pic pré-ovulatoire.

**Abréviations** : ARC: noyau arqué ; AVPV: noyau antéro-ventral périventriculaire ; E2: estradiol ; FSH: hormone folliculo-stimulante ; GnRH: Gonatropin-releasing hormone ; Kp: kisspeptines ; LH: hormone lutéinisante ; SCN: noyaux supra-chiasmatiques ; VIP: peptide vasoactif intestinal ; VP: arginine vasopressine

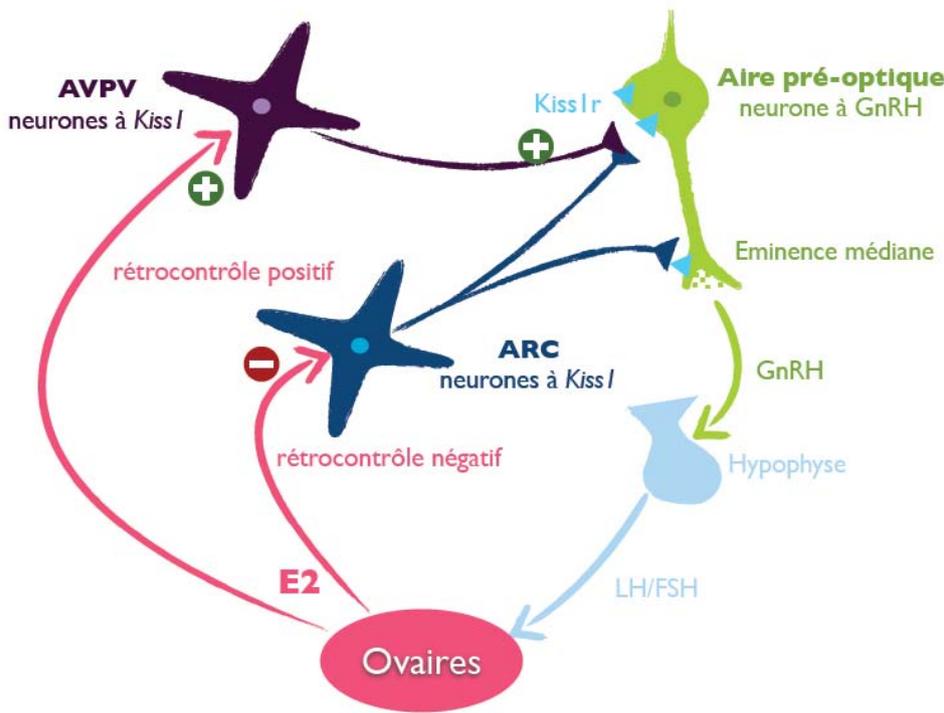
### Fonctionnement de l'axe reproducteur chez les rongeurs

Le fonctionnement de l'axe reproducteur repose sur la libération pulsatile du décapeptide GnRH (Gonadotrophin-releasing hormone). Celui-ci est libéré par un nombre très restreint de neurones (environ 1000 chez la souris) dont les corps cellulaires sont dispersés dans l'aire pré-optique, la bande diagonale de Broca et l'organe vasculaire de la lamina terminalis (Witkin et al., 1982; Merchenthaler et al., 1984; Wray and Hoffman, 1986). La libération du GnRH a lieu dans les capillaires du système porte hypothalamo-hypophysaire situé dans la partie externe de l'éminence médiane (Hahn and Coen, 2006). Le GnRH active les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure en se liant à un récepteur couplé à une protéine G. En réponse, les cellules gonadotropes sécrètent l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Chez l'individu mâle, la LH active la synthèse et la libération de testostérone par les cellules de Leydig. La FSH agit, quant à elle, sur les cellules de Sertoli responsables de la spermatogenèse.

Chez les rongeurs femelles, la fonction de reproduction est caractérisée par son caractère cyclique. Le cycle œstrien dure entre 4 et 5 jours se décomposant en phases de pro-œstrus, œstrus, metœstrus (ou diœstrus 1) et diœstrus (ou diœstrus 2). Pendant la première moitié du cycle, la FSH sti-

mule la maturation du follicule ovarien et active la conversion des androgènes en estradiol (E2) par l'aromatase exprimée dans les cellules de la granulosa de l'ovaire. Pendant cette phase, comme durant la majeure partie du cycle, les concentrations basses d'E2 exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre synthèse (Figure 1). Ce rétrocontrôle négatif est caractérisé par une réduction de l'amplitude des pulses de GnRH (Sarkar and Fink, 1980; Caraty et al., 1989; Chongthammakun and Terasawa, 1993; Evans et al., 1994) et une diminution de la libération de LH/FSH par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure, elles-mêmes directement sensibles à l'E2 (Shupnik, 1996, pour revue). Cependant, le jour du pro-œstrus un rétrocontrôle positif se met en place (Figure 1). Il s'exerce à la fois sur l'hypophyse antérieure et en amont des neurones à GnRH. Il aboutit à une augmentation importante de la libération de GnRH puis de LH en fin d'après-midi du pro-œstrus (Sarkar et al., 1976; Moenter et al., 1990; Moenter et al., 1992). Le pic de LH est responsable de la rupture du follicule ovarien et de la libération de l'ovocyte prêt à être fécondé (ovulation). Les mécanismes impliqués dans le passage d'un rétrocontrôle négatif à un rétrocontrôle positif exercé par l'E2 le jour du pro-œstrus demeurent mal connus. Cependant, il est établi qu'une concentration d'E2 élevée joue un rôle permissif (Moenter et al., 2009, pour revue).

L'E2 exerce ses rétrocontrôles soit en agis-



**Figure 1 :** Fonctionnement de l'axe reproducteur chez le rongeur femelle. Le fonctionnement de l'axe reproducteur repose sur la libération pulsatile de GnRH (gonadotropin-releasing hormone) dans les capillaires de l'éminence médiane. Le GnRH induit la sécrétion de LH (hormone lutéinisante) et de FSH (hormone folliculo-stimulante) par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure. Ces deux hormones contrôlent le fonctionnement de l'ovaire, en particulier la synthèse et la libération d'estradiol (E2). L'E2 exerce deux types de rétrocontrôles sur sa synthèse/libération: 1) lorsque les concentrations d'E2 sont basses, l'E2 diminue la sécrétion de GnRH probablement par l'intermédiaire des neurones à Kiss1 du noyau arcué (ARC), 2) le jour du pro-œstrus, les concentrations élevées d'E2 induisent un rétrocontrôle positif aboutissant à une augmentation massive de la libération de LH. Ce rétrocontrôle positif fait probablement intervenir les neurones à Kiss1 de l'AVPV (noyau antérovéntral péri-ventriculaire). Abréviations : Kiss1r, récepteur des kisspeptines

ministration d'anti-œstrogènes dans l'AVPV (Petersen and Barraclough, 1989) empêche la survenue du pic de LH. Ces deux expériences démontrent le rôle crucial de cette structure dans la genèse du pic pré-ovulatoire de LH. Ensuite, l'AVPV contient une population de neurones exprimant l'ER $\alpha$  indispensable à la mise en place du rétrocontrôle positif (Wintermantel et al., 2006). Ces neurones sont activés au moment du pic de LH (Le et al., 1999) et se projettent directement sur les neurones à GnRH (Horvath et al., 1993; Gu and Simerly, 1997; Simonian et al., 1999; Wintermantel et al., 2006). Malgré les nombreuses données suggérant l'AVPV comme centre d'intégration du rétrocontrôle positif, l'identité des neurones cibles de l'E2 est longtemps restée incon-

sante sur ses récepteurs classiques (ER)  $\alpha$  et  $\beta$  fonctionnant comme facteurs de transcription, soit en activant une cascade de signalisation en se liant à des récepteurs membranaires encore mal caractérisés (Toran-Allerand et al., 2002; Qiu et al., 2003; Revankar et al., 2005). Il apparaît que l'ER $\alpha$  joue un rôle prépondérant dans le rétrocontrôle positif exercé par l'E2 (Wintermantel et al., 2006). Cependant, les neurones à GnRH n'expriment pas ce récepteur (Shivers et al., 1983; Fox et al., 1990; Leranath et al., 1992; Huang and Harlan, 1993; Herbison et al., 1996; Skinner et al., 2001).

Parmi les nombreuses régions cérébrales exprimant l'ER $\alpha$  (Simerly et al., 1990), il apparaît que l'AVPV (noyau antérovéntral péri-ventriculaire) soit un site d'action crucial du rétrocontrôle positif exercé par l'E2. L'AVPV est un noyau hypothalamique sexuellement dimorphique, plus étendu chez la femelle. Cette observation est compatible avec le rôle particulier de l'AVPV dans le déclenchement du pic pré-ovulatoire de LH caractéristique du fonctionnement de l'axe reproducteur chez la femelle. La lésion de ce noyau (Wiegand and Terasawa, 1982) ou l'ad-

ministration d'anti-œstrogènes dans l'AVPV (Petersen and Barraclough, 1989) empêche la survenue du pic de LH. Ces deux expériences démontrent le rôle crucial de cette structure dans la genèse du pic pré-ovulatoire de LH. Ensuite, l'AVPV contient une population de neurones exprimant l'ER $\alpha$  indispensable à la mise en place du rétrocontrôle positif (Wintermantel et al., 2006). Ces neurones sont activés au moment du pic de LH (Le et al., 1999) et se projettent directement sur les neurones à GnRH (Horvath et al., 1993; Gu and Simerly, 1997; Simonian et al., 1999; Wintermantel et al., 2006). Malgré les nombreuses données suggérant l'AVPV comme centre d'intégration du rétrocontrôle positif, l'identité des neurones cibles de l'E2 est longtemps restée incon-

### Rôle des neurones à Kiss dans le pic pré-ovulatoire de LH

L'identité des neurones cible des rétrocontrôles des stéroïdes sexuels sur la libération du GnRH est restée inconnue jusqu'en 2003 lorsque plusieurs équipes ont simultanément découvert le rôle central joué par un récepteur couplé à une protéine G orphelin (GPR54) dans l'activation de l'axe reproducteur. En effet, lorsque ce récepteur n'est pas fonctionnel, la maturation pubertaire de l'axe reproducteur est absente aussi bien chez l'humain (de Roux et al., 2003) que chez la souris (Seminara et al., 2003). Deux ans plus tard, le ligand du GPR54 (désormais connu sous le nom de Kiss1r) a été identifié comme étant le produit du gène Kiss1 (Kotani et al., 2001; Muir et al., 2001; Ohtaki et al., 2001). Ce gène code pour une pré-protéine clivée en frag-

ments de tailles variables appelés Kisspeptines (Kp) (Kotani et al., 2001; Ohtaki et al., 2001; Bilban et al., 2004). Hormis le GnRH, les Kp sont les plus puissants stimulateurs de l'axe gonadotrope connus à ce jour (Gottsch et al., 2004; Matsui et al., 2004; Thompson et al., 2004; Navarro et al., 2005; Mikkelsen et al., 2009; Ansel et al., 2011). Les neurones à GnRH sont directement activés par les Kp. En effet, 80% d'entre eux expriment cFos après l'administration de Kp exogènes et l'ARNm de *Kiss1r* est présent dans ces neurones (Herbison et al.; Irwig et al., 2004; Han et al., 2005; Messenger et al., 2005). En outre, l'application de Kp induit la dépolarisation de plus de 90% des neurones à GnRH (Han et al., 2005) et des fibres contenant des Kp sont observées autour de leur corps cellulaire (Kinoshita et al., 2005; Clarkson and Herbison, 2006). Des fibres immuno-réactives pour les Kp ont également été observées dans l'éminence médiane (Franceschini et al., 2006; Desrozières et al., 2010), laissant penser que les neurones à Kp cibleraient non seulement les corps cellulaires des neurones à GnRH mais également leurs terminaisons. Cette hypothèse a été renforcée par l'observation de l'activité de la  $\beta$ -galactosidase dans l'éminence médiane de souris exprimant cette enzyme sous le contrôle du promoteur du gène *Kiss1r* (d'Anglemont de Tassigny et al., 2008), et par la capacité des Kp d'induire la libération de GnRH à partir d'explants d'hypothalamus médio-basal contenant uniquement les terminaisons des neurones à GnRH sans leur soma (d'Anglemont de Tassigny et al., 2008).

Dans le système nerveux, le gène *Kiss1* est exprimé principalement dans deux noyaux hypothalamiques : l'AVPV et le noyau arqué (ARC) (Gottsch et al., 2004; Smith et al., 2005a; Smith et al., 2005b; Revel et al., 2006; Mason et al., 2007; Ansel et al., 2010). L'expression de *Kiss1* dans ces deux noyaux dépend fortement du taux d'hormone sexuelle circulant. Des études d'hybridation *in situ* ont démontré que les stéroïdes sexuels inhibent l'expression de *Kiss1* dans l'ARC (Irwig et al., 2004; Smith et al., 2005a; Smith et al., 2005b; Revel et al., 2006; Adachi et al., 2007; Rometo et al., 2007; Smith et al., 2007; Ansel et al., 2010) (Figure 1). Chez le mâle, l'effet inhibiteur de la testostérone met largement en jeu la conversion de cette hormone en E2 qui agit en activant le récepteur ER $\alpha$  (Smith et al., 2005b). Cependant, une partie de l'effet inhibiteur de la testostérone implique directement le récepteur des androgènes, les neurones à *Kiss1* de l'ARC exprimant à la fois ER $\alpha$  et le récepteur des androgènes (Smith et al., 2005b). Dans l'AVPV, au contraire, les stéroïdes sexuels exercent un effet stimulateur sur l'expression de *Kiss1* chez le mâle comme chez la femelle (Smith et al., 2005a; Smith et al., 2005b; Ansel et al., 2010) (Figure 1). Alors que chez la femelle un tel effet stimulateur est nécessaire au pic pré-ovulatoire de LH, le rôle d'un tel effet chez le mâle demeure inconnu.

Il a été proposé que la capacité de l'E2 d'inhiber l'expression de *Kiss1* dans l'ARC et de la stimuler dans l'AVPV reflète des rôles différents pour ces deux populations de neurones. En effet, les neurones à *Kiss1* de l'ARC projetteraient principalement vers l'éminence médiane et les terminaisons des neurones à GnRH (Wintermantel et al., 2006; d'Anglemont de Tassigny et al., 2008; Ramaswamy et al., 2008) et la dense innervation kisspeptinergique du complexe ARC/éminence médiane (Franceschini et al., 2006; Clarkson et al., 2009) assurerait le caractère pulsatile de la libération de GnRH (Keen et al., 2008; Constantin et al., 2009; Ohkura et al., 2009). En revanche, les neurones à *Kiss1* de l'AVPV semblent projeter principalement vers les corps cellulaires des neurones à GnRH et seraient essentiellement impliqués dans le pic pré-ovulatoire de LH.

Plusieurs observations, en plus de l'effet stimulateur de l'E2 sur l'expression de *Kiss1* dans l'AVPV, suggèrent que ces neurones sont la cible du rétrocontrôle positif que l'E2 exerce le jour du proœstrus. Tout d'abord, l'expression de *Kiss1* dans ce noyau est fortement sexuellement dimorphique, les femelles possédant un nombre de neurones à *Kiss1* supérieur à celui des mâles (Smith et al., 2005a; Smith et al., 2005b; Clarkson and Herbison, 2006; Gottsch et al., 2006; Adachi et al., 2007; Kauffman et al., 2007; Ansel et al., 2010). Ensuite, les neurones à *Kiss1* de l'AVPV expriment l'ER $\alpha$  (Smith et al., 2005a; Smith et al., 2005b; Smith et al., 2006), récepteur impliqué dans le pic pré-ovulatoire de LH. Troisièmement, l'administration centrale d'anticorps anti-Kp ou d'antagoniste du *Kiss1r* empêche le pic pré-ovulatoire de LH (Kinoshita et al., 2005; Pineda et al., 2010) et l'expression de *Kiss1* (ainsi que cFos) dans l'AVPV est augmentée en fin de matinée (ZT11), au moment du pic pré-ovulatoire de LH (Smith et al., 2006; Robertson et al., 2009; Williams et al., 2010). Enfin, l'incapacité d'induire un pic pré-ovulatoire de LH par l'administration d'E2 exogène chez les souris dont le gène *Kiss1r* a été invalidé (Clarkson et al., 2008) confirme le rôle central des Kp de l'AVPV dans le processus d'ovulation.

## L'horloge circadienne contrôle le pic pré-ovulatoire de LH

L'observation selon laquelle la supplémentation en E2 chez des femelles ovariectomisées restaure un pic de LH survenant chaque jour durant une fenêtre temporelle très précise (Caligaris et al., 1971; Norman and Spies, 1974; Legan et al., 1975) (Stetson and Watson-Whitmyre, 1976; Brown-Grant and Raisman, 1977; Wiegand et al., 1980; Ronnekleiv and Kelly, 1988) a rapidement laissé supposer que l'horloge circadienne intervient dans la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH.

L'horloge circadienne principale est contenue dans les noyaux supra-chiasmatisques de l'hypothalamus (SCN) comme l'ont attesté des études de lésion (Stephan and Zucker, 1972) (Moore and Eichler, 1972). Les SCN sont situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus, de part et d'autre du troisième ventricule, juste au-dessus du chiasma optique. Chaque noyau contient entre 8000 et 10000 neurones (Abrahamson and Moore, 2001; Moore et al., 2002) dont la plupart synthétisent le neurotransmetteur GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid; Moore and Speh, 1993). Les SCN sont classiquement sub-divisés en une partie dorso-médiane contenant les neurones exprimant l'arginine-vasopressine (VP), et une partie ventro-latérale exprimant

principalement le neuropeptide vasoactif intestinal (VIP). L'expression de la VP présente des variations circadiennes avec un maximum durant la phase lumineuse (Tominaga et al., 1992; Abrahamson and Moore, 2001; Moore et al., 2002). L'expression du VIP présente des variations journalières non

circadiennes avec un pic d'expression durant la phase d'obscurité (Abrahamson and Moore, 2001). Lorsqu'ils sont mis en culture dissociée, chaque neurone des SCN présente un rythme circadien d'activité électrique même après plusieurs semaines de culture (Welsh et al., 1995). En conditions constantes, la période endogène de l'horloge est d'environ 24 heures et elle est synchronisée à 24 heures précises par divers synchroniseurs ou donneurs de temps (zeitgeber, ZT) dont le plus puissant est l'alternance jour/nuit. Les SCN distribuent ensuite l'information temporelle de deux manières. Premièrement via des facteurs diffusibles tels que le TGF $\alpha$  (Silver et al., 1996). Deuxièmement, via leurs projections sur de nombreuses régions cérébrales. La plupart des projections efférentes des SCN ciblent des noyaux hypothalamiques (Leak and Moore, 2001; Kalsbeek and Buijs, 2002) impliqués dans diverses fonctions neuro-endocrines. Parmi les zones de projections impliquées dans le contrôle de la fonction de reproduction, on peut citer l'aire pré-optique mé-

diane, les noyaux para-ventriculaires de l'hypothalamus, l'AVPV, l'ARC, l'hypothalamus dorso-médian, l'hypothalamus ventro-médian, les noyaux para-ventriculaires du thalamus, le septum latéral et les noyaux du lit de la strie terminale (Abrahamson and Moore, 2001; Leak and Moore, 2001; Kalsbeek and Buijs, 2002).

Le fonctionnement de l'horloge circadienne repose sur l'expression rythmique d'un nombre limité de gènes dit "gènes horloge". Ces gènes codent pour des protéines interagissant entre elles pour former une boucle dite positive et une boucle dite négative oscillant avec une période d'environ 24 heures. Aujourd'hui, environ 10 gènes horloge sont connus

chez les mammifères: *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Rev-erba*, *Dec1* et *Dec2*. Les protéines CLOCK et BMAL1 sont des facteurs de transcription formant la boucle positive. Ces deux protéines forment un hétérodimère pénétrant dans le noyau et se liant à une séquence spécifique du promoteur, nommée EBOX (CACGTG).

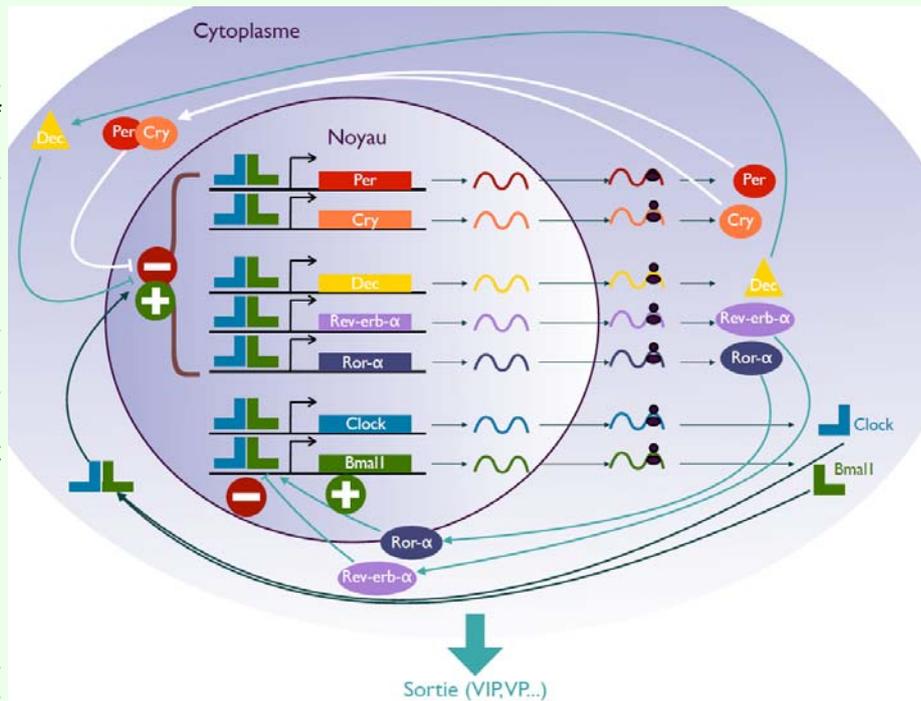


Figure 2 : Mécanismes moléculaires de l'horloge biologique

De nombreux gènes possèdent une EBOX dans leur régions promotrices, dont les gènes codant pour les protéines de la boucle négative PER et CRY. Ces deux protéines forment plusieurs types d'hétérodimères pénétrant dans le noyau et interagissant avec CLOCK/BMAL1, ce qui bloque la transcription des gènes contenant une EBOX (y compris les gènes *Per* et *Cry*) (Lee et al., 1999; Bae et al., 2000) (Figure 2).

Le rôle des SCN dans la régulation temporelle et le contrôle du pic pré-ovulatoire de LH en général été établi à partir de plusieurs types d'expériences :

-Expériences de lésion des SCN: la lésion des SCN entraîne la disparition du cycle œstrien ainsi que celle du pic pré-ovulatoire de LH (Stetson and Watson-Whitmyre, 1976; Brown-Grant and Raisman, 1977; Wiegand et al., 1980; Ronnekleiv and Kelly,

1988).

-Analyse de marqueurs d'activité cellulaire: les SCN sont activés juste avant et pendant le pic de LH comme l'atteste l'augmentation de l'expression de la protéine cFos (de la Iglesia et al., 2003; Tsukahara, 2006).

-Etude de l'axe reproducteur chez des mutants des gènes horloge: l'effet de l'inactivation de plusieurs gènes horloge sur la fonction de reproduction a été étudié. Cependant, aucun déficit majeur n'a été décrit, y compris chez les doubles mutants *cry1/cry2* qui présentent pourtant une activité locomotrice arythmique lorsqu'ils sont maintenus en obscurité constante (van der Horst et al., 1999). En revanche la fertilité des mutants *clock* a été mise en question par plusieurs équipes ayant constaté une fertilité réduite (Herzog et al., 2000)(Chappell et al., 2003) causée par une irrégularité du cycle œstrien, un allongement de celui-ci et une absence de pic pré-ovulatoire de LH (Miller et al., 2004).

Le modèle actuel pour le contrôle du pic pré-ovulatoire de LH stipule que la concentration élevée d'E2 constitue le signal activant le rétrocontrôle positif permettant le pic de LH. La restriction de la survenue du pic de LH à la fin d'après midi, c'est-à-dire, peu avant la période d'activité des rongeurs nocturnes, serait assurée par les SCN qui délivreraient un signal permissif chaque jour. Le pic de LH ne surviendrait que lorsque ces deux signaux coïncident, tous les 4 jours environ selon les espèces. L'intégration de ces deux signaux se ferait par une population de neurones exprimant l'ER $\alpha$  (signal hormonal) et innervés par les SCN (signal circadien).

## Sorties de l'horloge pour le contrôle du pic de LH

Plusieurs hypothèses, non-exclusives les unes des autres, existent quant à la nature de la sortie de l'horloge des SCN pour le contrôle du pic de LH. Puisque la destruction localisée des fibres efférentes des SCN dorsaux abolit le cycle œstrien et le pic de LH (Watts et al., 1989; Hakim et al., 1991; Meyer-Bernstein et al., 1999), il est admis que les SCN contrôlent le cycle œstrien principalement via des projections nerveuses. L'impossibilité de rétablir, après lésion des SCN, une rythmicité du pic de LH par des greffes de SCN confirme cette hypothèse (Meyer-Bernstein et al., 1999).

### 1. Le VIP

Tout d'abord, les SCN ventro-latéraux expriment le neuropeptide VIP et, chez le rat, se projettent vers l'aire pré-optique directement sur des neurones à GnRH (van der Beek et al., 1993; van der Beek et al., 1994; Horvath et al., 1998) exprimant

cFos au moment du pic pré-ovulatoire de LH (Lee et al., 1990; van der Beek et al., 1994; Harney et al., 1996). Cette projection est sexuellement dimorphique, les femelles présentant un nombre de synapses à VIP par neurone à GnRH supérieur (Horvath et al., 1998). Environ 40 % des neurones à GnRH expriment le récepteur du VIP VPAC2 au moment du pro-œstrus (Smith et al., 2000) et l'administration d'ARNm anti-sens (Harney et al., 1996) ou d'anticorps anti-VIP (van der Beek et al., 1999) retarde et réduit l'amplitude du pic pré-ovulatoire de LH. Ces études semblent suggérer que la projection VIPergique entre les SCN et les neurones à GnRH joue un rôle dans la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH. Cependant, seule une faible proportion de neurones à GnRH (5 à 20 % selon les espèces) présentent une innervation VIPergique (Van der Beek et al., 1997; Kriegsfeld et al., 2002), ce qui est bien inférieur au pourcentage de neurones à GnRH actifs au moment du pic de LH (Lee et al., 1990). L'intégration du signal circadien et du signal délivré par l'E2 ne se faisant pas au niveau des neurones à GnRH (ceux-ci n'expriment pas l'ER $\alpha$ ), la projection VIPergique des SCN vers ces neurones ne permet pas à elle seule d'intégrer les deux signaux et il semble donc que le VIP ne constitue pas une sortie unique des SCN pour le contrôle du pic de LH. En outre, une telle voie mono-synaptique entre les neurones à VIP des SCN des les neurones à GnRH n'a pas été mise en évidence chez la souris. L'utilisation de traceurs rétrogrades viraux n'ont en effet pas permis d'identifier de connexion directe entre les SCN et les neurones à GnRH chez cette espèce (Wintermantel et al., 2006). Contrairement au rat chez qui l'effet inhibiteur du VIP sur l'activité des neurones à GnRH est bien établie, l'application de VIP sur des tranches d'aire pré-optique/hypothalamus augmente l'activité électrique spontanée des neurones à GnRH chez la souris, effet dépendant de la présence d'E2 (Christian and Moenter, 2008). Etant donné que les SCN projettent vers l'AVPV et que le récepteur VPAC2 y est exprimé (Kallo et al., 2004), il est possible que le VIP libéré par les SCN intervienne dans la régulation du pic de LH par une voie indirecte faisant intervenir l'AVPV. En conclusion, bien que le VIP apparaisse comme un régulateur impliqué dans le pic pré-ovulatoire de LH, il semble peu probable qu'il permette à lui seul de restreindre la survenue du pic de LH dans la fenêtre temporelle adéquate.

### 2. La VP

Un autre neuropeptide présent dans les SCN et susceptible d'intervenir dans la régulation du pic de LH est la VP. Tout d'abord, dans des co-cultures de SCN et d'aire pré-optique, la libération de GnRH présente un rythme circadien dont la phase et la période sont identiques à celles de la VP (Funabashi et al., 2000a), indiquant que la VP syn-

thétisée dans les SCN est impliquée dans la régulation circadienne de la libération de GnRH/LH. Cette hypothèse est étayée par le fait que les neurones à VP des SCN se projettent vers l'AVPV (Hoorneman and Buijs, 1982; DeVries et al., 1985; Kalsbeek and Buijs, 2002), région impliquée dans la genèse du pic de LH. Chez le rongeur, l'ARNm du récepteur de la VP V1a est présent dans l'AVPV (Kalamatianos et al., 2004) et est régulé par l'E2 (Funabashi et al., 2000b; Kalamatianos et al., 2004). L'administration de VP à proximité de l'AVPV induit un pic de LH (Palm et al., 1999; Palm et al., 2001). De même, l'administration centrale de VP chez des souris dont le gène *clock* a été invalidé stimule la libération de LH en fin d'après midi (Miller et al., 2006). Inversement, l'administration centrale d'antagoniste du récepteur V1a le jour du pro-œstrus empêche la survenue du pic de LH (Funabashi et al., 1999). Ces observations indiquent que de la VP est libérée dans l'AVPV et qu'elle y exerce un effet stimulateur sur la libération de LH. Enfin, la synthèse et la libération de VP par les SCN présente un rythme circadien avec un maximum en milieu de phase lumineuse (Schwartz et al., 1983; Shinohara et al., 1994; Krajnak et al., 1998), ce qui correspond à la fenêtre de sensibilité pendant laquelle la survenue du pic de LH est possible (Everett and Sawyer, 1950).

Finalement, les neurones dorso-médians des SCN se projettent vers les neurones de l'AVPV exprimant l'ER $\alpha$  (de la Iglesia et al., 1995; Watson et al., 1995). Cette projection se fait sur une population capable d'intégrer à la fois le signal délivré par l'E2 et le signal circadien. Plusieurs observations suggèrent que cette population de neurones innervés par les SCN et exprimant l'ER $\alpha$  co-exprime le gène *Kiss1*.

### Rôle des neurones à *Kiss1* dans le contrôle circadien de la reproduction

Les neurones à *Kiss1* de l'AVPV jouent un rôle crucial dans la genèse du pic de LH. Ces neurones expriment l'ER $\alpha$  et les stéroïdes sexuels stimulent l'expression de *Kiss1* dans ce noyau. Il est donc tentant d'envisager que ces neurones intègrent le signal circadien des SCN et le signal constitué par la concentration élevée en E2. Plusieurs études publiées récemment le suggèrent. Tout d'abord, il a été démontré que l'ARNm de *Kiss1* ainsi que l'expression de cFos dans les neurones à *Kiss1* de l'AVPV présentent des variations circadiennes, persistant en obscurité constante, avec un maximum en fin d'après-midi (ZT11), et ceci uniquement en présence d'E2 (Robertson et al., 2009). Des résultats similaires ont été obtenus chez le hamster syrien (Williams et al., 2010). Ces observations démontrent que les neurones à *Kiss1* de l'AVPV peuvent intégrer un signal circadien en présence de concentra-

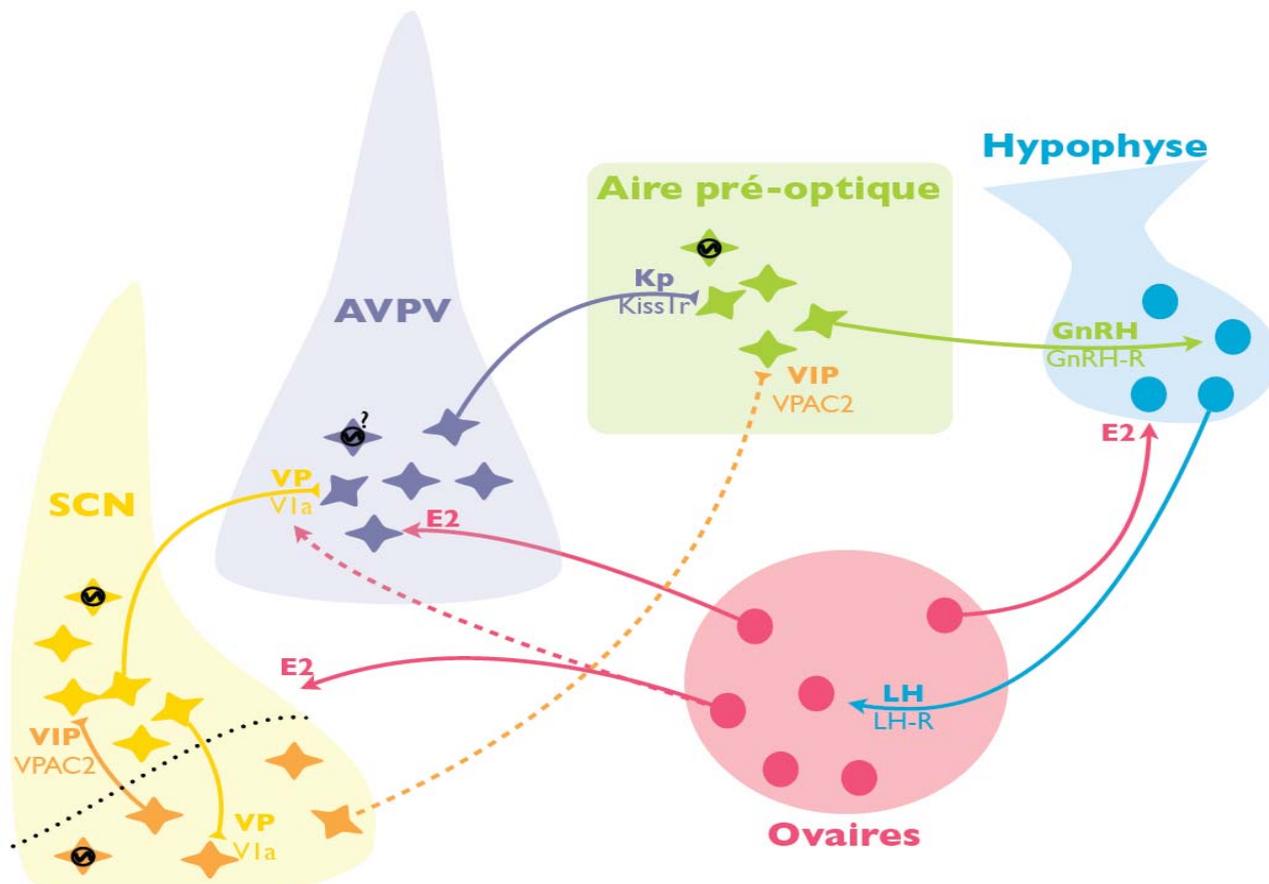
tions élevées d'E2. Il est intéressant de noter que chez la souris, 30 % des neurones à *Kiss1* de l'AVPV sont directement contactés par des terminaisons VPergiques (Vida et al., 2010) et que chez le hamster syrien, 40 % des neurones à *Kiss1* de l'AVPV expriment le récepteur V1a (Williams et al., 2010). L'innervation VPergique des neurones à *Kiss1* de l'AVPV provient exclusivement des SCN car 100 % des fibres VPergiques contactant les neurones à *Kiss1* sont dépourvues de galanine (Vida et al., 2010), caractéristique unique des neurones à VP des SCN chez la souris. Chez le hamster syrien, la lésion des SCN élimine l'innervation VPergiques des neurones à *Kiss1* (Williams et al., 2010), confirmant l'origine de ces fibres VPergiques. Il est intéressant de noter que l'E2 augmente la proportion de neurones à *Kiss1* de l'AVPV contactés par des fibres VPergiques ainsi que le nombre de fibres VPergiques contactant chaque neurones (Vida et al., 2010). Ces observations indiquent que les SCN délivrent un signal circadien aux neurones à *Kiss1* de l'AVPV via les neurones VPergiques dorso-médians et que l'E2 pourrait induire une plasticité structurale permettant la délivrance de ce signal uniquement lorsque les concentrations en E2 sont suffisamment élevées. Cependant, il a été démontré que la concentration en AMP cyclique dans l'AVPV présente des variations journalières avec un maximum à ZT8 quel que soit le jour du cycle, chez des souris ovariectomisées supplémentées ou non en E2 (Chappell et al., 2000). Ceci indique qu'un signal délivré par les SCN est intégré dans l'AVPV indépendamment de la présence d'E2 et que la plasticité structurale observée au niveau des fibres VPergiques est insuffisante pour expliquer à elle seule le "gating" exercé par l'E2. Des mécanismes intracellulaires semblent donc également impliqués en plus d'une éventuelle plasticité structurale induite par l'E2.

La relative absence de fibres VIPergiques à proximité des neurones à *Kiss1* (Vida et al., 2010) suggère que l'information circadienne délivrée par les SCN aux neurones à *Kiss1* ne fait pas intervenir les neurones ventro-latéraux à VIP. Le récepteur VPAC2 étant abondamment exprimé dans l'AVPV, la possibilité que le VIP cible une population différente des neurones à *Kiss1* ne peut être exclue (Figure 3).

Chez le hamster Syrien, il a été démontré que la sensibilité des neurones à GnRH à l'administration de Kp exogènes présente des variations journalières (Williams et al., 2010). Alors que l'administration centrale de VP induit l'expression de cFos dans les neurones à *Kiss1* de l'AVPV avec un effet relativement indépendant du moment de la journée (Williams et al., 2010), l'administration de VP exogène n'induit l'expression de cFos dans les neurones à GnRH qu'en fin d'après midi (ZT11) (Williams et al., 2010). Etant donné que les neurones à GnRH expriment plusieurs gènes horloge selon un rythme

circadien (Hickok and Tischkau, 2010) et que les cellules GT1-7 (une lignée immortalisée de neurones à GnRH) présentent des variations journalières de leur sensibilité aux Kp (Zhao and Kriegsfeld, 2009), il est possible que les neurones à GnRH génèrent eux-mêmes un mécanisme restreignant leur sensibilité aux Kp en fin d'après midi. Il est également possible que l'innervation VIPergique des neurones à GnRH par les SCN (chez les espèces où cette projection existe) participe à une telle régulation. Il est intéressant de noter que les SCN expriment les deux types de récepteurs nucléaires de l'E2 (Gundlah et al., 2000; Kruijver et al., 2002) indiquant que les neurones à VP et les neurones à VIP des SCN seraient directement sensibles aux variations du taux d'E2 circulant.

En conclusion, il apparaît que les neurones à *Kiss1* de l'AVPV sont idéalement placés dans le circuit neuronal responsable de la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH (Figure 3). Ces neurones peuvent intégrer à la fois le signal circadien délivré par les SCN (potentiellement via une projection VPergique vers l'AVPV) et la concentration élevée en E2 caractéristique du pro-œstrus. Ces concentrations élevées jouent un rôle permissif via des mécanismes restant encore largement inconnus, mais pouvant mettre en jeu une plasticité structurelle en particulier au niveau des terminaisons VPergiques innervant les neurones à *Kiss1* de l'AVPV. Lorsque les deux signaux (SCN et E2) coïncident, ces neurones à *Kiss1* stimulent la libération de GnRH et de LH permettant l'ovulation. Bien que la position idéale des neurones à *Kiss1* de l'AVPV pour intégrer les signaux circadiens et hormonaux soit bien établie, les mécanismes impli-



**Figure 3 :** Modèle de la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH chez le rongeur. Selon ce modèle simplifié, deux signaux contrôlent la survenue du pic pré-ovulatoire de LH (hormone lutéinisante). D'une part, les SCN (noyaux supra-chiasmatiques) délivreraient chaque jour un signal stimulateur. D'autre part, les concentrations élevées d'E2 (estradiol) survenant tous les 4 jours joueraient un rôle permissif. Le pic pré-ovulatoire de LH ne surviendrait que lorsque les deux signaux coïncident, le jour du pro-œstrus. L'intégration de ces deux signaux se ferait par les neurones à *Kiss1* de l'AVPV (noyau antéro-ventral péri-ventriculaire) qui expriment l' $ER\alpha$  et qui sont innervés par les neurones à vasopressine (VP) des SCN. Lorsque les deux signaux coïncident, les neurones à *Kiss1* libéreraient davantage de kisspeptines (Kp) agissant directement sur les neurones à GnRH (gonadotropin-releasing hormone). Sous le contrôle du GnRH, les cellules gonadotropes de l'hypophyse sécrètent une quantité importante de LH permettant la rupture du follicule ovarien, en fin d'après-midi du pro-œstrus, peu avant le début de la période d'activité des rongeurs nocturnes. Abreviations : LH-R : récepteur de la LH ; GnRH-R : récepteur du GnRH ; *Kiss1r* : récepteur des kisspeptines ; V1a : récepteur de la vasopressine de type 1a ; VIP : peptide vasoactif intestinal ; VPAC2 : récepteur du VIP de type 2.

qués dans cette intégration demeurent inconnus. Il convient également de se souvenir que le modèle simplifié proposé ici néglige d'autres sorties potentielles des SCN pour le contrôle de la fonction de reproduction chez la femelle telles que la prokinectine-2 (Zhang et al., 2009; Martin et al., 2011), la neuroméline-S (Vigo et al., 2007) ou d'autres neurotransmetteurs classiques (GABA et glutamate). De même, alors que le rôle des neurones à *Kiss1* de l'AVPV semble crucial, d'autres populations neuronales peuvent elles aussi relayer l'information circadienne aux neurones à GnRH (par exemple, les neurones exprimant le RF-amide related peptide-3 (Kriegsfeld et al., 2010). L'anatomie complète et le fonctionnement du circuit responsable de la régulation temporelle du pic pré-ovulatoire de LH demeurent donc à être décrits.

#### Remerciements:

Je tiens à exprimer ma gratitude à la Société Francophone de Chronobiologie pour le prix jeune chercheur qu'elle m'a récemment attribué ainsi que le corps éditorial de la revue Rythme de me permettre de publier ce manuscrit. Je remercie Valérie Simonneaux et Matei Bolborea pour la re-lecture critique de ce manuscrit. Je souhaite également remercier Valérie et Jens Mikkelsen pour leur soutien au cours de ma thèse ainsi que l'ensemble des membres du département "Neurobiologie des Rythmes" de l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI) de Strasbourg.

#### Bibliographie

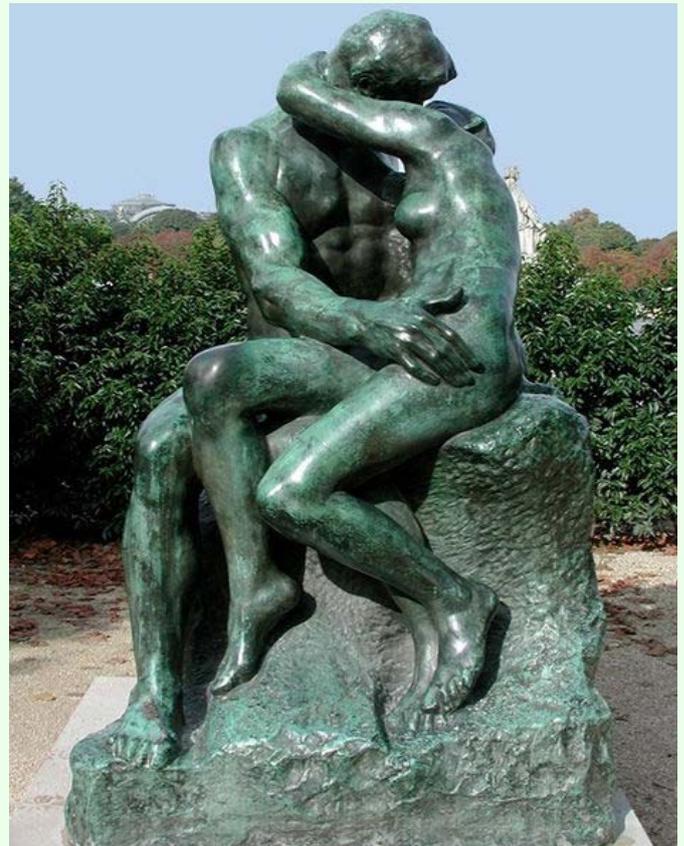
- Abrahamson EE, Moore RY (2001) Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res* 916:172-191.
- Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, Matsui H, Kinoshita M, Takase K, Sugiura H, Ohtaki T, Matsumoto H, Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue K, Maeda K (2007) Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Dev* 53:367-378.
- Ansel L, Bolborea M, Bentsen AH, Klosen P, Mikkelsen JD, Simonneaux V (2010) Differential regulation of kiss1 expression by melatonin and gonadal hormones in male and female Syrian hamsters. *J Biol Rhythms* 25:81-91.
- Ansel L, Bentsen AH, Ansel C, Bolborea M, Klosen P, Mikkelsen JD, Simonneaux V (2011) Peripheral kisspeptin reverses short photoperiod-induced gonadal regression in Syrian hamsters by promoting GnRH release. *Reproduction* 142:417-425.
- Bae K, Lee C, Hardin PE, Edery I (2000) dCLOCK is present in limiting amounts and likely mediates daily interactions between the dCLOCK-CYC transcription factor and the PER-TIM complex. *J Neurosci* 20:1746-1753.
- Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, Malli R, Sharabi A, Hiden U, Graier W, Knofler M, Andreae F, Wagner O, Quaranta V, Desoye G (2004) Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci* 117:1319-1328.
- Brown-Grant K, Raisman G (1977) Abnormalities in reproductive function associated with the destruction of the suprachiasmatic nuclei in female rats. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 198:279-296.
- Caligaris L, Astrada JJ, Taleisnik S (1971) Release of luteinizing hormone induced by estrogen injection into ovariectomized rats. *Endocrinology* 88:810-815.
- Caraty A, Locatelli A, Martin GB (1989) Biphasic response in the secretion of gonadotrophin-releasing hormone in ovariectomized ewes injected with oestradiol. *J Endocrinol* 123:375-382.
- Chappell PE, Lee J, Levine JE (2000) Stimulation of gonadotropin-releasing hormone surges by estrogen. II. Role of cyclic adenosine 3'5'-monophosphate. *Endocrinology* 141:1486-1492.
- Chongthammakun S, Terasawa E (1993) Negative feedback effects of estrogen on luteinizing hormone-releasing hormone release occur in pubertal, but not prepubertal, ovariectomized female rhesus monkeys. *Endocrinology* 132:735-743.
- Christian CA, Moenter SM (2008) Vasoactive intestinal polypeptide can excite gonadotropin-releasing hormone neurons in a manner dependent on estradiol and gated by time of day. *Endocrinology* 149:3130-3136.
- Clarkson J, Herbison AE (2006) Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 147:5817-5825.
- Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Moreno AS, Colledge WH, Herbison AE (2008) Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci* 28:8691-8697.
- Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH, Caraty A, Herbison AE (2009) Distribution of kisspeptin neurons in the adult female mouse brain. *J Neuroendocrinol* 21:673-682.
- Constantin S, Caligioni CS, Stojilkovic S, Wray S (2009) Kisspeptin-10 facilitates a plasma membrane-driven calcium oscillator in gonadotropin-releasing hormone-1 neurons. *Endocrinology* 150:1400-1412.
- d'Anglemont de Tassigny X, Fagg LA, Carlton MB, Colledge WH (2008) Kisspeptin can stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) release by a direct action at GnRH nerve terminals. *Endocrinology* 149:3926-3932.
- de la Iglesia HO, Blaustein JD, Bittman EL (1995) The suprachiasmatic area in the female hamster projects to neurons containing estrogen receptors and GnRH. *Neuroreport* 6:1715-1722.
- de la Iglesia HO, Meyer J, Schwartz WJ (2003) Lateralization of circadian pacemaker output: Activation of left- and right-sided luteinizing hormone-releasing hormone neurons involves a neural rather than a humoral pathway. *J Neurosci* 23:7412-7414.
- de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E (2003) Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:10972-10976.
- Desrozières E, Mikkelsen J, Simonneaux V, Keller M, Tillet Y, Caraty A, Franceschini I (2010) Mapping of kisspeptin fibres in the brain of the pro-oestrous rat. *J Neuroendocrinol* 22:1101-1112.

- DeVries GJ, Buijs RM, Van Leeuwen FW, Caffe AR, Swaab DF (1985) The vasopressinergic innervation of the brain in normal and castrated rats. *J Comp Neurol* 233:236-254.
- Evans NP, Dahl GE, Glover BH, Karsch FJ (1994) Central regulation of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion by estradiol during the period leading up to the preovulatory GnRH surge in the ewe. *Endocrinology* 134:1806-1811.
- Everett JW, Sawyer CH (1950) A 24-hour periodicity in the "LH-release apparatus" of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology* 47:198-218.
- Fox SR, Harlan RE, Shivers BD, Pfaff DW (1990) Chemical characterization of neuroendocrine targets for progesterone in the female rat brain and pituitary. *Neuroendocrinology* 51:276-283.
- Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A (2006) Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett* 401:225-230.
- Funabashi T, Shinohara K, Mitsushima D, Kimura F (2000a) Gonadotropin-releasing hormone exhibits circadian rhythm in phase with arginine-vasopressin in co-cultures of the female rat preoptic area and suprachiasmatic nucleus. *J Neuroendocrinol* 12:521-528.
- Funabashi T, Shinohara K, Mitsushima D, Kimura F (2000b) Estrogen increases arginine-vasopressin V1a receptor mRNA in the preoptic area of young but not of middle-aged female rats. *Neurosci Lett* 285:205-208.
- Funabashi T, Aiba S, Sano A, Shinohara K, Kimura F (1999) Intracerebroventricular injection of arginine-vasopressin V1 receptor antagonist attenuates the surge of luteinizing hormone and prolactin secretion in proestrous rats. *Neurosci Lett* 260:37-40.
- Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA (2006) Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol* 254-255:91-96.
- Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA (2004) A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 145:4073-4077.
- Gu GB, Simerly RB (1997) Projections of the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus in the female rat. *J Comp Neurol* 384:142-164.
- Gundlach C, Kohama SG, Mirkes SJ, Garyfallou VT, Urbanski HF, Bethea CL (2000) Distribution of estrogen receptor beta (ERbeta) mRNA in hypothalamus, midbrain and temporal lobe of spayed macaque: continued expression with hormone replacement. *Brain Res Mol Brain Res* 76:191-204.
- Hahn JD, Coen CW (2006) Comparative study of the sources of neuronal projections to the site of gonadotropin-releasing hormone perikarya and to the anteroventral periventricular nucleus in female rats. *J Comp Neurol* 494:190-214.
- Hakim H, DeBernardo AP, Silver R (1991) Circadian locomotor rhythms, but not photoperiodic responses, survive surgical isolation of the SCN in hamsters. *J Biol Rhythms* 6:97-113.
- Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner RA, Herbison AE (2005) Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci* 25:11349-11356.
- Harney JP, Scarbrough K, Rosewell KL, Wise PM (1996) In vivo antisense antagonism of vasoactive intestinal peptide in the suprachiasmatic nuclei causes aging-like changes in the estradiol-induced luteinizing hormone and prolactin surges. *Endocrinology* 137:3696-3701.
- Herbison AE, de Tassigny X, Doran J, Colledge WH Distribution and postnatal development of Gpr54 gene expression in mouse brain and gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 151:312-321.
- Herbison AE, Skinner DC, Robinson JE, King IS (1996) Androgen receptor-immunoreactive cells in ram hypothalamus: distribution and co-localization patterns with gonadotropin-releasing hormone, somatostatin and tyrosine hydroxylase. *Neuroendocrinology* 63:120-131.
- Hickok JR, Tischkau SA (2010) In vivo circadian rhythms in gonadotropin-releasing hormone neurons. *Neuroendocrinology* 91:110-120.
- Hoorneman EM, Buijs RM (1982) Vasopressin fiber pathways in the rat brain following suprachiasmatic nucleus lesioning. *Brain Res* 243:235-241.
- Horvath TL, Naftolin F, Leranth C (1993) Luteinizing hormone-releasing hormone and gamma-aminobutyric acid neurons in the medial preoptic area are synaptic targets of dopamine axons originating in anterior periventricular areas. *J Neuroendocrinol* 5:71-79.
- Horvath TL, Cela V, van der Beek EM (1998) Gender-specific apposition between vasoactive intestinal peptide-containing axons and gonadotropin-releasing hormone-producing neurons in the rat. *Brain Res* 795:277-281.
- Huang X, Harlan RE (1993) Absence of androgen receptors in LHRH immunoreactive neurons. *Brain Res* 624:309-311.
- Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popa SM, Cunningham MJ, Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA (2004) Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KISS-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology* 80:264-272.
- Kalamatianos T, Kallo I, Goubillon ML, Coen CW (2004) Cellular expression of V1a vasopressin receptor mRNA in the female rat preoptic area: effects of oestrogen. *J Neuroendocrinol* 16:525-533.
- Kallo I, Kalamatianos T, Wiltshire N, Shen S, Sheward WJ, Harmar AJ, Coen CW (2004) Transgenic approach reveals expression of the VPAC2 receptor in phenotypically defined neurons in the mouse suprachiasmatic nucleus and in its efferent target sites. *Eur J Neurosci* 19:2201-2211.
- Kalsbeek A, Buijs RM (2002) Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res* 309:109-118.
- Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA, Tena-Sempere M (2007) Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology* 148:1774-1783.
- Keen KL, Wegner FH, Bloom SR, Ghatei MA, Terasawa E (2008) An increase in kisspeptin-54 release occurs with the pubertal increase in luteinizing hormone-releasing hormone-1 release in the stalk-median eminence of female rhesus monkeys in vivo. *Endocrinology* 149:4151-4157.
- Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, Yamada S, Inoue K, Ohtaki T, Matsumoto H, Maeda K (2005) Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology* 146:4431-4436.

- Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brezillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M (2001) The metastasis suppressor gene *KISS-1* encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 276:34631-34636.
- Krajnak K, Kashon ML, Rosewell KL, Wise PM (1998) Sex differences in the daily rhythm of vasoactive intestinal polypeptide but not arginine vasopressin messenger ribonucleic acid in the suprachiasmatic nuclei. *Endocrinology* 139:4189-4196.
- Kriegsfeld LJ, Silver R, Gore AC, Crews D (2002) Vasoactive intestinal polypeptide contacts on gonadotropin-releasing hormone neurons increase following puberty in female rats. *J Neuroendocrinol* 14:685-690.
- Kriegsfeld LJ, Gibson EM, Williams WP, 3rd, Zhao S, Mason AO, Bentley GE, Tsutsui K (2010) The roles of RFamide-related peptide-3 in mammalian reproductive function and behaviour. *J Neuroendocrinol* 22:692-700.
- Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF (2002) Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. *J Comp Neurol* 454:115-139.
- Le WW, Berghorn KA, Rassnick S, Hoffman GE (1999) Periventricular preoptic area neurons coactivated with luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) neurons at the time of the LH surge are LHRH afferents. *Endocrinology* 140:510-519.
- Leak RK, Moore RY (2001) Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *J Comp Neurol* 433:312-334.
- Lee C, Bae K, Edery I (1999) PER and TIM inhibit the DNA binding activity of a *Drosophila* CLOCK-CYC/DBMAL1 heterodimer without disrupting formation of the heterodimer: a basis for circadian transcription. *Mol Cell Biol* 19:5316-5325.
- Lee WS, Smith MS, Hoffman GE (1990) Luteinizing hormone-releasing hormone neurons express Fos protein during the proestrous surge of luteinizing hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:5163-5167.
- Legan SJ, Coon GA, Karsch FJ (1975) Role of estrogen as initiator of daily LH surges in the ovariectomized rat. *Endocrinology* 96:50-56.
- Leranth C, MacLusky NJ, Brown TJ, Chen EC, Redmond DE, Jr., Naftolin F (1992) Transmitter content and afferent connections of estrogen-sensitive progesterone receptor-containing neurons in the primate hypothalamus. *Neuroendocrinology* 55:667-682.
- Martin C, Balasubramanian R, Dwyer AA, Au MG, Sidis Y, Kaiser UB, Seminara SB, Pitteloud N, Zhou QY, Crowley WF, Jr. The role of the prokineticin 2 pathway in human reproduction: evidence from the study of human and murine gene mutations. *Endocr Rev* 32:225-246.
- Martin C, Balasubramanian R, Dwyer AA, Au MG, Sidis Y, Kaiser UB, Seminara SB, Pitteloud N, Zhou QY, Crowley WF, Jr. (2011) The role of the prokineticin 2 pathway in human reproduction: evidence from the study of human and murine gene mutations. *Endocr Rev* 32:225-246.
- Mason AO, Greives TJ, Scotti MA, Levine J, Frommeyer S, Ketterson ED, Demas GE, Kriegsfeld LJ (2007) Suppression of kisspeptin expression and gonadotropic axis sensitivity following exposure to inhibitory day lengths in female Siberian hamsters. *Horm Behav* 52:492-498.
- Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T (2004) Peripheral administration of metastatin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 320:383-388.
- Merchenthaler I, Gorcs T, Setalo G, Petrusz P, Flerko B (1984) Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons and pathways in the rat brain. *Cell Tissue Res* 237:15-29.
- Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA (2005) Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:1761-1766.
- Meyer-Bernstein EL, Jetton AE, Matsumoto SI, Markuns JF, Lehman MN, Bittman EL (1999) Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters. *Endocrinology* 140:207-218.
- Mikkelsen JD, Bentsen AH, Ansel L, Simonneau V, Juul A (2009) Comparison of the effects of peripherally administered kisspeptins. *Regul Pept* 152:95-100.
- Miller BH, Olson SL, Levine JE, Turek FW, Horton TH, Takahashi JS (2006) Vasopressin regulation of the proestrous luteinizing hormone surge in wild-type and Clock mutant mice. *Biol Reprod* 75:778-784.
- Moenter SM, Caraty A, Karsch FJ (1990) The estradiol-induced surge of gonadotropin-releasing hormone in the ewe. *Endocrinology* 127:1375-1384.
- Moenter SM, Brand RC, Karsch FJ (1992) Dynamics of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion during the GnRH surge: insights into the mechanism of GnRH surge induction. *Endocrinology* 130:2978-2984.
- Moenter SM, Chu Z, Christian CA (2009) Neurobiological mechanisms underlying oestradial negative and positive feedback regulation of gonadotrophin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol* 21:327-333.
- Moore RY, Eichler VB (1972) Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 42:201-206.
- Moore RY, Speh JC (1993) GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci Lett* 150:112-116.
- Moore RY, Speh JC, Leak RK (2002) Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res* 309:89-98.
- Muir AI et al. (2001) AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide *KISS-1*. *J Biol Chem* 276:28969-28975.
- Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Roa J, Mayen A, Nogueiras R, Vazquez MJ, Barreiro ML, Magni P, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M (2005) Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of *KISS-1* peptide, the natural ligand of GPR54. *Endocrinology* 146:156-163.
- Norman RL, Spies HG (1974) Neural control of the estrogen-dependent twenty-four-hour periodicity of LH release in the golden hamster. *Endocrinology* 95:1367-1372.
- Ohkura S, Takase K, Matsuyama S, Mogi K, Ichimaru T, Wakabayashi Y, Uenoyama Y, Mori Y, Steiner RA, Tsukamura H, Maeda KI, Okamura H (2009) Gonadotrophin-releasing hormone pulse generator activity in the hypothalamus of the goat. *J Neuroendocrinol* 21:813-821.
- Ohtaki T et al. (2001) Metastasis suppressor gene *KISS-1* encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 411:613-617.
- Palm IF, Van Der Beek EM, Wiegant VM, Buijs RM, Kalsbeek A (1999) Vasopressin induces a luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 93:659-666.

- Palm IF, van der Beek EM, Wiegant VM, Buijs RM, Kalsbeek A (2001) The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent. *Brain Res* 901:109-116.
- Petersen SL, Barraclough CA (1989) Suppression of spontaneous LH surges in estrogen-treated ovariectomized rats by microimplants of antiestrogens into the preoptic brain. *Brain Res* 484:279-289.
- Pineda R, Garcia-Galiano D, Roseweir A, Romero M, Sanchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Morgan K, Pinilla L, Millar RP, Tena-Sempere M (2010) Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist. *Endocrinology* 151:722-730.
- Qiu J, Bosch MA, Tobias SC, Grandy DK, Scanlan TS, Ronnekleiv OK, Kelly MJ (2003) Rapid signaling of estrogen in hypothalamic neurons involves a novel G-protein-coupled estrogen receptor that activates protein kinase C. *J Neurosci* 23:9529-9540.
- Ramaswamy S, Guerriero KA, Gibbs RB, Plant TM (2008) Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy. *Endocrinology* 149:4387-4395.
- Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER (2005) A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 307:1625-1630.
- Revel FG, Saboureaux M, Masson-Pevet M, Pevet P, Mikkelsen JD, Simonneaux V (2006) Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr Biol* 16:1730-1735.
- Robertson JL, Clifton DK, de la Iglesia HO, Steiner RA, Kauffman AS (2009) Circadian regulation of Kiss1 neurons: implications for timing the preovulatory gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 150:3664-3671.
- Romero AM, Krajewski SJ, Voytko ML, Rance NE (2007) Hypertrophy and increased kisspeptin gene expression in the hypothalamic infundibular nucleus of postmenopausal women and ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2744-2750.
- Ronnekleiv OK, Kelly MJ (1988) Plasma prolactin and luteinizing hormone profiles during the estrous cycle of the female rat: effects of surgically induced persistent estrus. *Neuroendocrinology* 47:133-141.
- Sarkar DK, Fink G (1980) Luteinizing hormone releasing factor in pituitary stalk plasma from long-term ovariectomized rats: effects of steroids. *J Endocrinol* 86:511-524.
- Sarkar DK, Chiappa SA, Fink G, Sherwood NM (1976) Gonadotropin-releasing hormone surge in pro-estrous rats. *Nature* 264:461-463.
- Schwartz WJ, Coleman RJ, Reppert SM (1983) A daily vasopressin rhythm in rat cerebrospinal fluid. *Brain Res* 263:105-112.
- Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF, Jr., Aparicio SA, Colledge WH (2003) The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 349:1614-1627.
- Shinohara K, Honma S, Katsuno Y, Abe H, Honma K (1994) Circadian rhythms in the release of vasoactive intestinal polypeptide and arginine-vasopressin in organotypic slice culture of rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 170:183-186.
- Shivers BD, Harlan RE, Morrell JI, Pfaff DW (1983) Absence of oestradiol concentration in cell nuclei of LHRH-immunoreactive neurones. *Nature* 304:345-347.
- Shupnik MA (1996) Gonadal hormone feedback on pituitary gonadotropin genes. *Trends Endocrinol Metab* 7:272-276.
- Silver R, LeSauter J, Tresco PA, Lehman MN (1996) A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature* 382:810-813.
- Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW (1990) Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 294:76-95.
- Simonian SX, Spratt DP, Herbison AE (1999) Identification and characterization of estrogen receptor alpha-containing neurons projecting to the vicinity of the gonadotropin-releasing hormone perikarya in the rostral preoptic area of the rat. *J Comp Neurol* 411:346-358.
- Skinner DC, Caraty A, Allingham R (2001) Unmasking the progesterone receptor in the preoptic area and hypothalamus of the ewe: no colocalization with gonadotropin-releasing neurons. *Endocrinology* 142:573-579.
- Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ (2007) KiSS-1 messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology* 148:1150-1157.
- Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA (2005a) Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology* 146:3686-3692.
- Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA (2006) Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci* 26:6687-6694.
- Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, Clifton DK, Steiner RA (2005b) Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 146:2976-2984.
- Smith MJ, Jiennes L, Wise PM (2000) Localization of the VIP2 receptor protein on GnRH neurons in the female rat. *Endocrinology* 141:4317-4320.
- Stephan FK, Zucker I (1972) Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 69:1583-1586.
- Stetson MH, Watson-Whitmyre M (1976) Nucleus suprachiasmaticus: the biological clock in the hamster? *Science* 191:197-199.
- Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillon WS, Todd JF, Ghatei MA, Bloom SR (2004) Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Neuroendocrinol* 16:850-858.
- Tominaga K, Shinohara K, Otori Y, Fukuhara C, Inouye ST (1992) Circadian rhythms of vasopressin content in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neuroreport* 3:809-812.

- Toran-Allerand CD, Guan X, MacLusky NJ, Horvath TL, Diano S, Singh M, Connolly ES, Jr., Nathrapalli IS, Tinnikov AA (2002) ER-X: a novel, plasma membrane-associated, putative estrogen receptor that is regulated during development and after ischemic brain injury. *J Neurosci* 22:8391-8401.
- Tsukahara S (2006) Increased Fos immunoreactivity in suprachiasmatic nucleus before luteinizing hormone surge in estrogen-treated ovariectomized female rats. *Neuroendocrinology* 83:303-312.
- van der Beek EM, Swarts HJ, Wiegant VM (1999) Central administration of antiserum to vasoactive intestinal peptide delays and reduces luteinizing hormone and prolactin surges in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Neuroendocrinology* 69:227-237.
- van der Beek EM, Wiegant VM, van der Donk HA, van den Hurk R, Buijs RM (1993) Lesions of the suprachiasmatic nucleus indicate the presence of a direct vasoactive intestinal polypeptide-containing projection to gonadotrophin-releasing hormone neurons in the female rat. *J Neuroendocrinol* 5:137-144.
- Van der Beek EM, Horvath TL, Wiegant VM, Van den Hurk R, Buijs RM (1997) Evidence for a direct neuronal pathway from the suprachiasmatic nucleus to the gonadotropin-releasing hormone system: combined tracing and light and electron microscopic immunocytochemical studies. *J Comp Neurol* 384:569-579.
- van der Beek EM, van Oudheusden HJ, Buijs RM, van der Donk HA, van den Hurk R, Wiegant VM (1994) Preferential induction of c-fos immunoreactivity in vasoactive intestinal polypeptide-innervated gonadotropin-releasing hormone neurons during a steroid-induced luteinizing hormone surge in the female rat. *Endocrinology* 134:2636-2644.
- Vida B, Deli L, Hrabovszky E, Kalamatianos T, Caraty A, Coen CW, Liposits Z, Kallo I (2010) Evidence for suprachiasmatic vasopressin neurones innervating kisspeptin neurones in the rostral periventricular area of the mouse brain: regulation by oestrogen. *J Neuroendocrinol* 22:1032-1039.
- Vigo E, Roa J, Lopez M, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Navarro VM, Pineda R, Aguilar E, Dieguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M (2007) Neuromedin s as novel putative regulator of luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 148:813-823.
- Watson RE, Jr., Langub MC, Jr., Engle MG, Maley BE (1995) Estrogen-receptive neurons in the anteroventral periventricular nucleus are synaptic targets of the suprachiasmatic nucleus and peri-suprachiasmatic region. *Brain Res* 689:254-264.
- Watts AG, Sheward WJ, Whale D, Fink G (1989) The effects of knife cuts in the sub-paraventricular zone of the female rat hypothalamus on oestrogen-induced diurnal surges of plasma prolactin and LH, and circadian wheel-running activity. *J Endocrinol* 122:593-604.
- Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM (1995) Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 14:697-706.
- Wiegand SJ, Terasawa E (1982) Discrete lesions reveal functional heterogeneity of suprachiasmatic structures in regulation of gonadotropin secretion in the female rat. *Neuroendocrinology* 34:395-404.
- Wiegand SJ, Terasawa E, Bridson WE, Goy RW (1980) Effects of discrete lesions of preoptic and suprachiasmatic structures in the female rat. Alterations in the feedback regulation of gonadotropin secretion. *Neuroendocrinology* 31:147-157.
- Williams WP, 3rd, Jarjisian SG, Mikkelsen JD, Kriegsfeld LJ (2010) Circadian control of kisspeptin and a gated GnRH response mediate the preovulatory luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 152:595-606.
- Wintermantel TM, Campbell RE, Porteous R, Bock D, Grone HJ, Todman MG, Korach KS, Greiner E, Perez CA, Schutz G, Herbi-son AE (2006) Definition of estrogen receptor pathway critical for estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons and fertility. *Neuron* 52:271-280.
- Witkin JW, Paden CM, Silverman AJ (1982) The luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) systems in the rat brain. *Neuroendocrinology* 35:429-438.
- Wray S, Hoffman G (1986) A developmental study of the quantitative distribution of LHRH neurons within the central nervous system of postnatal male and female rats. *J Comp Neurol* 252:522-531.
- Zhang C, Truong KK, Zhou QY (2009) Efferent projections of prokineticin 2 expressing neurons in the mouse suprachiasmatic nucleus. *PLoS One* 4:e7151.
- Zhao S, Kriegsfeld LJ (2009) Daily changes in GT1-7 cell sensitivity to GnRH secretagogues that trigger ovulation. *Neuroendocrinology* 89:448-457.





# Aging & Sleep 2012

INTERNATIONAL MEETING

June 28-29, 2012 Paris, France

<http://www.aging-sleep.com>



## Bienvenue

Selon les Nations Unies, le vieillissement de la population mondiale est sans précédent et ce processus n'a pas son égal dans l'histoire de l'humanité. Naturellement, ce phénomène a des répercussions sur les pratiques médicales et les systèmes de santé à travers le monde.

Le sommeil est une fonction physiologique fondamentale nécessaire à un vieillissement réussi. L'accroissement du nombre des sujets âgés s'accompagne d'une augmentation des problèmes de sommeil.

La qualité du sommeil est étroitement liée à la qualité de vie et à la genèse de certaines maladies. Les troubles du sommeil contribuent à l'augmentation de la vulnérabilité face aux maladies et aux handicaps. L'évaluation et la prise en charge des troubles du sommeil chez le sujet âgé doivent être une priorité.

Aging and Sleep 2012 se fixe plusieurs objectifs :

- Analyser les travaux de recherche récents en médecine du sommeil gériatrique et comprendre leurs implications cliniques.
- Comprendre et synthétiser les informations sur la prévention, le diagnostic et le traitement des troubles du sommeil chez le sujet âgé.
- Décrire les liens entre les troubles du sommeil, le vieillissement normal, la fragilité, le handicap et les comorbidités.
- Enseigner la médecine du sommeil gériatrique aux professionnels de santé dans un contexte interdisciplinaire.
- Avoir les bases d'une approche éthique dans les choix thérapeutiques et la dispensation des soins en pratique gériatrique.

Je vous invite à joindre les gériatres, gérontologues, médecins du sommeil, pneumologues, chercheurs et autres professionnels de santé de nombreux pays qui se réuniront à l'Institut Pasteur de Paris les 28-29 juin 2011 pour la deuxième édition de Aging and Sleep.

Cordialement

Fannie Onen, M.D., Ph.D.  
IASRG President (Paris, France)



### Me préinscrire

#### Bienvenue

Description  
Comités  
Programme scientifique  
Frais d'inscription  
Dates importantes  
Abstract  
Symposium  
Hébergement  
Lieu - Accès  
Contact

Si vous vous êtes déjà pré-inscrit à ce congrès, vous pouvez vous connecter ici

Adresse e-mail

Mot de passe

Me connecter

Mot de passe oublié ?



# Aging & Sleep 2012

INTERNATIONAL MEETING

June 28-29, 2012 Paris, France

## Chronobiologistes...

*encore un effort pour vos contributions à Rythmes.*

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

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

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

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

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

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à [aujard@mnhn.fr](mailto:aujard@mnhn.fr) avec copie à [pifferi@mnhn.fr](mailto:pifferi@mnhn.fr).

*Fabienne Aujard  
Fabien Pifferi*

### Société Francophone de Chronobiologie

<b>Président</b>	Bruno Claustrat <a href="mailto:bruno.claustrat@chu-lyon.fr">bruno.claustrat@chu-lyon.fr</a>
<b>Vice président</b>	Howard Cooper <a href="mailto:howard.cooper@inserm.fr">howard.cooper@inserm.fr</a>
<b>Secrétaire générale</b>	Ouria Dkhissi-Benyahya <a href="mailto:ouria.benyahya@inserm.fr">ouria.benyahya@inserm.fr</a>
<b>Secrétaire adjointe</b>	Sophie Lumineau <a href="mailto:Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr">Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr</a>
<b>Trésorière</b>	Fabienne Aujard <a href="mailto:aujard@mnhn.fr">aujard@mnhn.fr</a>
<b>Trésorier adjoint</b>	Franck Delaunay <a href="mailto:franck.delaunay@unice.fr">franck.delaunay@unice.fr</a>

### Ont contribué à ce numéro

*L. Ansel  
F. Aujard  
B. Claustrat  
O. Dkhissi-Benyahya  
S. Lumineau  
F. Pifferi*

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

Rythmes est édité par la **Société Francophone de Chronobiologie**, Siège Social : Institut Cellule Souche et Cerveau Département de Chronobiologie 18 avenue du Doyen Lépine 69500 BRON.  
 Directeur de la publication : Bruno Claustrat. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard.  
 Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Fabien Pifferi . Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

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