

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 41 - Numéro 4

Décembre 2010

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

Sommaire

Éditorial 116

In Memoriam : Thomas Reilly 117

Le mot de la Secrétaire Générale de la SFC 134

Articles

I. Bur : Implication des gènes de l'horloge circadienne dans les rythmes des sécrétions neuroendocrines 121

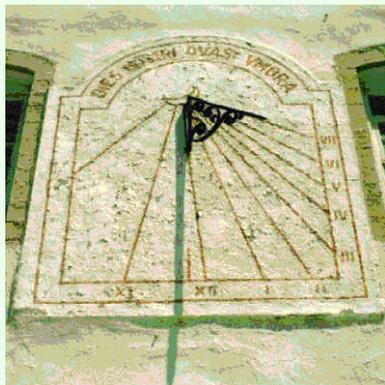
Annonces de formation et congrès 135

Rubriques

Mise à jour de l'annuaire électronique 117

Notre site Web 118

Chronobiologistes 140



Éditorial

Après la mode de la détermination des profils de « biorythmes » qui a nuit à notre image et que nous nous sommes efforcés de chasser des informations grand public, la chronobiologie est invitée à une nouvelle sauce, la chrononutrition. Les membres de notre Société sont interrogés de temps à autre par les médias pour donner leur avis sur sa pratique. Pour ma part, ma bibliographie sur le sujet n'est pas à jour. Au hasard d'informations glanées dans quelques sites visités par l'intermédiaire d'Internet, nous comprenons que le concept attaché à ce terme jette les bases d'un régime amaigrissant.

« Fondée sur le principe de l'horloge biologique du corps, la méthode vous permet de consommer tous les aliments habituellement interdits par les régimes classiques, mais, au bon moment de la journée, les principes essentiels parvenant alors jusqu'à leur site d'action cellulaire alors que le même aliment, consommé à un mauvais moment, s'orientera vers une voie de stockage ».

La chrononutrition fait appel à un chronorégime établi d'après le morphotype. Pour suivre un tel régime, il vous faut manger davantage le matin et moins le soir. Typiquement, vous consommerez au petit-déjeuner des aliments gras, (oeufs, fromage, beurre, charcuterie) et du pain, au déjeuner des protéines et des féculents, au goûter des aliments sucrés (ex. : chocolat, fruits frais ou secs), et vous terminerez sur un dîner très léger (poisson maigre ou légumes frais) ou même absent. Ce régime se justifie par le fait que les nutriments sont absorbés différemment au cours de la journée, les enzymes digestives présentant des pics d'activité variables selon leurs cibles. Ainsi les acides gras saturés seront métabolisés avec profit le matin en raison de l'abondance des lipases à ce moment. Les amylases s'attaqueront plus volontiers aux sucres lents lors du repas de midi. Nul doute qu'une telle pratique doit contribuer à modifier le profil circadien des gènes de l'horloge. Nous ne prendrons pas partie quant à l'efficacité que certain(e)s adeptes sont heureux de rapporter sur leur blog. L'inadéquation de certains de ces régimes, voire leur danger en présence d'une maladie métabolique (diabète, hypercholestérolémie) ou d'une hypertension est perceptible. L'Agence française de sécurité sanitaire, alimentation, environnement et travail vient récemment de donner l'alerte sur les effets néfastes des régimes amaigrissants. Ils engendreraient à peu près tous d'importants déséquilibres et ne seraient donc pas sans risques sur la santé.

Quant à nous, nous restons circonspects au vu des erreurs et des difficultés d'intégration de notions de base de chronobiologie par les spécialistes de chrononutrition, qui contribuent à faire de cette discipline une pâtée difficile à assimiler sur le plan scientifique.

Bruno Claustrat
Président

In Memoriam Thomas Patrick Reilly (16/12/1941-11/06/2009)

Je me sens privilégié d'écrire ces quelques mots en hommage d'un ami bien-aimé Tom. Tout d'abord je suis sûr que Tom voudrait que je remercie sa famille pour son soutien constant au fil des années. Sa femme, Jill et ses filles, Anna et Siobhan, considéraient Tom comme un mari et un père d'un réconfort incroyable, mais il est clair également que la carrière très productive de Tom n'a été rendue possible que par le soutien dévoué et incessant de Jill et leurs filles.

Thomas Patrick Reilly était né en 1941 à Lehinch, près du village de Hollymount dans les plaines du South-Mayo en Irlande. Il avait grandi dans une famille unie, avec ses sœurs Maureen, Bridie et Evelyn, et son frère Sean. Tom partageait son amour du sport avec Sean, et ensemble ils fondèrent en 1966 le « Hollymount Road Race », qui continue avec succès jusqu'à nos jours. Depuis 1976, Tom et plusieurs de ces étudiants ont partici-

pé avec plaisir au voyage annuel vers Mayo en vue de la course.

Au moment où Tom arriva à la Liverpool Polytechnic en 1972 il possédait une riche expérience très diversifiée : il avait été enseignant à Mayo et dans la République du Cameroun, employé de bureau à Dublin, assistant soudeur en Hollande pendant les vacances d'été, travailleur forestier, et plus tard chargé de cours au Southall College. Il avait obtenu plusieurs diplômes : un bac à l' University College de Dublin, un diplôme de spécialisation au St. Mary's à Twickenham, et une maîtrise en Ergonomie de la Royal Free Hospital School of Medicine.

Le premier mandat de Tom à la Liverpool Polytechnic fut un poste de chercheur dans un projet de sciences du sport sur Everton FC. Les résultats de cette recherche donnèrent lieu à sa thèse de doctorat (PhD): « Une évaluation ergonomique du

(Suite page 119)

Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Titres, fonction

Adresse

Tel

Fax

Courriel :

Mots clefs :

Pensez à actualiser vos données

Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;

Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 118).

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

Email : ouria.benyahya@inserm.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



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

Mercredi 19 Janvier 2011

[Accueil](#) | [Plan du site](#) | [Contact](#)

Accueil | La SFC | Actualités | Annonces | Bibliographie | Espace membre | Services | Liens | 

Recherche

dans tout le site

[> recherche avancée](#)

- A propos de la SFC
- Les activités de la SFC
 - Le congrès annuel
 - La revue Rythmes
 - Le prix Jeune chercheur
- Actualités
- Annonces
- Bibliographie
- Espace membres
- Forums
- L'annuaire des membres
- Description des services
- Liens
- Articles sur la Chronobiologie

[Développer le menu]

RYTHMES. la revue de la Société Francophone de Chronobiologie

Présentation

RYTHMES est une revue trimestrielle éditée par la Société Francophone de Chronobiologie (SFC). Elle a pour but de donner des informations sur les activités récentes des membres de la SFC. Le journal RYTHMES contribue à promouvoir la connaissance dans le domaine de la chronobiologie et représente un lien essentiel entre les chronobiologistes francophones qui peuvent à travers ce journal communiquer leurs résultats scientifiques et consulter les diverses annonces relatives aux manifestations scientifiques (congrès, séminaires, enseignements, thèses, etc) ou aux offres d'emploi. RYTHMES existe grâce au concours actif des membres de la SFC. L'abonnement à la revue est inclus dans l'adhésion à la Société. Les différents numéros sont envoyés à tous les membres par courrier électronique ou sous format papier lorsque la demande en a été faite. Un lien sur le site internet de la Société offre un accès libre aux **numéros des années précédentes**, ainsi qu'aux **consignes de rédaction des manuscrits** proposés pour publication dans RYTHMES. Les articles soumis pour publication doivent être envoyés à Fabienne Aujard (fabienne.aujard@wanadoo.fr) rédactrice en chef du Journal. Tout article proposé est soumis à un comité de lecture composé de membres du bureau de la SFC. Toute l'équipe de rédaction de RYTHMES s'engage à proposer une revue de qualité à ses lecteurs et encourage les contributions de toutes sortes qui permettent de promouvoir les liens entre les membres de la SFC.

Consignes de rédaction des manuscrits

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

Seules sont acceptées les contributions sous forme in-formatique, 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 !

Membre? > [Vous identifier](#)

A propos de la revue

- [Présentation de la revue](#)
- [Consignes de rédaction](#)
- [Liste des parutions](#)

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.

In Memoriam Thomas Patrick Reilly (16/12/1941-11/06/2009)

(Suite de la page 117)

stress professionnel dans le football » (An ergonomic evaluation of occupational stress in professional football), thèse qu'il défendait en 1975. Il en sortit avec une passion à vie non seulement pour Everton FC mais pour le football en général et pour l'application des sciences inclus les rythmes chronobiologiques dans le football en particulier.

Avec l'avènement des sciences du sport, Tom avait trouvé son créneau: ses prestations professionnelles ont été immenses, par exemple superviser ou évaluer plus de 100 étudiants de doctorat, avec une grande satisfaction à chaque thèse terminée. Il a obtenu plusieurs subventions importantes, et a une liste de publications phénoménale : à peu près 900 publications, et d'autres sont encore en cours. Pour preuve de sa renommée professionnelle, signalons

les nombreuses invitations à titre de conférencier invité au Royaume-Uni, mais aussi en Europe, en Afrique, l'Extrême Orient et aux Etats-Unis. Elles lui permettaient de tisser non seulement des collaborations scientifiques mais aussi de vraies amitiés partout dans le monde.

Après avoir été le premier professeur en sciences du sport dans le Royaume-Uni en 1988, il a assumé des postes de management importants à partir des années 90 jusqu'à ce jour, sans pour autant négliger sa prodigieuse production de recherche.



De gauche à droite : Jan Clarys, Jill et Tom Reilly.

De tous les honneurs et prix qui lui ont été attribués, Tom était particulièrement fier d'avoir été le premier à obtenir un doctorat supérieur à la Liverpool John Moores University (LJMU) en 1989. Ce doctorat en sciences, le plus haut grade de distinction académique, reconnaît l'excellente qualité de sa recherche aussi bien au niveau du volume de travail accompli que de l'impact des sciences dans

la pratique du sport. Un an après, ce fut la suprême récompense internationale quand il a été élu « doctor honoris causa » à la Vrije Universiteit Brussel (VUB).

Tom était la quintessence du savant avec une intelligence vive, une âme curieuse, l'amour du savoir, une aptitude pour la recherche, une éloquence brillante, et une énorme capacité de travail.

Il avait aussi le goût du détail, autre qualité inestimable aussi bien

pour la préparation des meetings, fournissant un feedback constructif à ses étudiants, que pour écrire et corriger les articles de recherche ou les thèses de doctorat.

A côté du nombre impressionnant de ses publications qui resteront dans la littérature académique, c'est son travail durant des années dans sa famille des sciences du sport qui démontre le mieux son impact massif. Lecteur et écrivain vorace, Tom a utilisé sa capacité sans faille d'acquiescer et de disséminer le savoir dans le but de favori-

(Suite page 120)



Tom Reilly et Jan Clarys lors d'une cérémonie académique à la cathédrale de Liverpool.

(Suite de la page 119)

ser non seulement la carrière des autres, mais aussi leur développement personnel. Son dévouement comme mentor des post-gradués et du personnel a été désintéressé et altruiste dans le vrai sens du terme. Il ne comptait pas son temps pour relire thèses et articles, ce qui donnait lieu à des expériences parfois rudes mais toujours fantastiques.

Il a aussi déployé une énergie foisonnante dans les structures de gestion académique, à l'intérieur et à l'extérieur de son institution. Il aidé à bâtir ce riche héritage qu'est l'étude scientifique du sport et des exercices, d'abord à la Liverpool Polytechnic, puis LJMU et au-delà. Sa réputation d'excellence s'accroissait, son influence s'étendait au niveau national et international, suscitant de nombreuses initiatives qui ont changé la politique et la pratique de beaucoup d'organisations respectables. Son legs peut-être le plus important est d'avoir été le

mentor du personnel et des étudiants post-gradués (sa « Liverpool Mafia » comme il l'appelait lui-même) qui occupent maintenant des postes influents dans toutes les couches de la société, mais particulièrement dans l'éducation supérieure. Il a aussi semé les graines de notre jeune discipline, la chronobiologie (« circadian rhythms »).

Il y a un an, on décida que le nouveau bâtiment dans le campus de la Byron Street serait nommé le « Tom Reilly Building ».

Pour terminer, je voudrais citer Vaughan Lancaster-Thomas, lui qui a engagé Tom à la Liverpool Polytechnic il y a environ 37 ans : Tom est « un gentleman, un savant, un athlète, aimé et respecté par tous ceux qui le connaissaient ». Je suis sûr que chacun de nous peut y souscrire de tout son cœur.

Jan Pieter Clarys
Anatomie Expérimentale
Vrije Universiteit Brussel (VUB)



Implication des gènes de l'horloge circadienne dans les rythmes des sécrétions neuroendocrines

Isabelle BUR

Post-doctorante, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives (INCI)

Département Neurobiologie des Rythmes

5, rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg,

Email: ibur@inci-cnrs.unistra.fr

Résumé

Chez les travailleurs de nuit ainsi que chez des souris transgéniques inactivées pour les gènes de l'horloge, l'altération de l'horloge circadienne aboutit à de nombreux dérèglements des rythmes de sécrétions hormonales, dont celles de l'hypophyse. L'efficacité d'action des hormones étant fortement dépendante de leur profil temporel de libération, il est important de comprendre comment l'horloge circadienne intervient dans les mécanismes de contrôle des rythmicités hormonales. Dans cette revue, nous résumerons les données montrant l'implication des gènes de l'horloge dans les pulsatilités hypophysaires en nous focalisant sur trois sites potentiels d'action des gènes : tout d'abord dans l'horloge principale des noyaux suprachiasmatiques, ensuite au sein des neurones neuroendocrines de l'hypothalamus qui contrôlent en amont les libérations des hormones hypophysaires, et enfin au sein de l'hypophyse elle-même.

Abréviations :

GH : Growth Hormone ; LH : Luteinizing Hormone; ACTH : Adreno-CorticoTropin Hormone; PRL : prolactine ; GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone ; SRIH : somatostatine ; FS : cellules folliculostellaires; NSC : Noyaux Suprachiasmatiques; AVP : Arginine Vasopressine ; VIP : Vasoactive Intestinal Peptide ; AVPV : Région Antéro-Ventrale Périventriculaire; Kp : Kisspeptine

I. Introduction aux Pulsatilités Hypophysaires

L'hypophyse antérieure (ou antéhypophyse ou hypophyse endocrine), qui constitue un relais entre le système nerveux central et les tissus périphériques, est une glande majeure du système endocrine. Elle est formée de cinq types de cellules endocrines libérant toutes, une ou plusieurs hormones : les cellules somatotropes libèrent la GH (Growth Hormone), les cellules corticotropes libèrent l'ACTH (Adreno-CorticoTropin Hormone), les cellules thyrotropes libèrent la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), les cellules lactotropes libèrent la PRL (prolactine) et enfin les cellules gonadotropes libèrent deux types d'hormones : la FSH (Follicle-stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone). La particularité de la glande est qu'elle libère l'ensemble des hormones de façon hautement pulsatile et rythmique dans la circulation générale, c'est-à-dire avec alternance de phases sécrétrices et non sécrétrices, et présence de différentes rythmicités : ultradienne, circadienne, et/ou infradienne. Ces caractéristiques de pulsatilité et de rythmicité sécré-

toires sont déterminantes pour le rôle et l'efficacité d'action des hormones. Par exemple, la pulsatilité ultradienne de l'hormone de croissance (GH) (Figure 1A) est essentielle pour la croissance (Tannenbaum and Martin 1976; Clark et al. 1985) et le métabolisme (Waxman and O'Connor 2006). Lorsque des jeunes rats hypophysectomisés sont soumis à des infusions continues de GH, la prise de poids et la croissance osseuse de ces animaux est beaucoup moins efficace que s'ils avaient été traités par des injections pulsatiles (Clark et al. 1985). De même, dans la fonction de reproduction, la pulsatilité infradienne de la LH (Luteinizing Hormone) (Figure 1 B) est responsable du déclenchement de l'ovulation (Chappel and Howles 1991). Ce pic de LH a suscité un fort intérêt en thérapeutique, puisque le développement de la pilule contraceptive repose sur le maintien artificiel d'un taux constant de LH pour supprimer le déclenchement de l'ovulation. Enfin, chez les espèces à activité nocturne la sécrétion d'ACTH (Adreno-CorticoTropin Hormone) hypophysaire suit un rythme journalier caractérisé par un pic majeur de

(Suite page 122)

(Suite de la page 121)

libération au moment de la transition jour/nuit (Szafarczyk et al. 1979) (Figure 1C). A l'inverse, chez les diurnes comme l'Homme ou l'*Arvicantis ansorgei*, le pic de sécrétion d'ACTH a lieu au moment de la transition nuit/jour (Horrocks et al. 1990 ; Verhagen et al. 2004). Dans les deux cas, la rythmicité circadienne de l'ACTH participe à la réponse anticipatoire sur la période d'activité à venir qui demande une mobilisation accrue des réserves énergétiques (Hamelink et al. 1994; Challet et al. 1995).

Dans cette revue, les différents mécanismes impliqués dans la genèse des rythmicités sécrétoires de l'hypophyse seront explicités en accordant une attention particulière au rôle de l'horloge circadienne.

hypophysaires et ce jeu de contrôle est à la base des rythmes sécrétoires de l'hypophyse avec différentes échelles de temps : ultradiennes, circadiennes et/ou infradiennes.

Le complexe hypothalamo-hypophysaire met en jeu plusieurs mécanismes afin de contrôler les sécrétions épisodiques d'hormones hypophysaires. Par exemple, la sécrétion ultradienne d'hormone de croissance (GH) est contrôlée par deux neurohormones hypothalamiques : le GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) qui active la sécrétion de GH, et la SRIH (Somatostatine) qui l'inhibe (Figure 2A et 2B). Ces deux neurohormones sont libérées de façon pulsatile et antiparallèle dans le système porte hypothalamo-hypophysaire (Tannenbaum and Ling 1984; Plotsky and Vale 1985). Des modèles cellulaires montrent que ces libérations, en opposi-

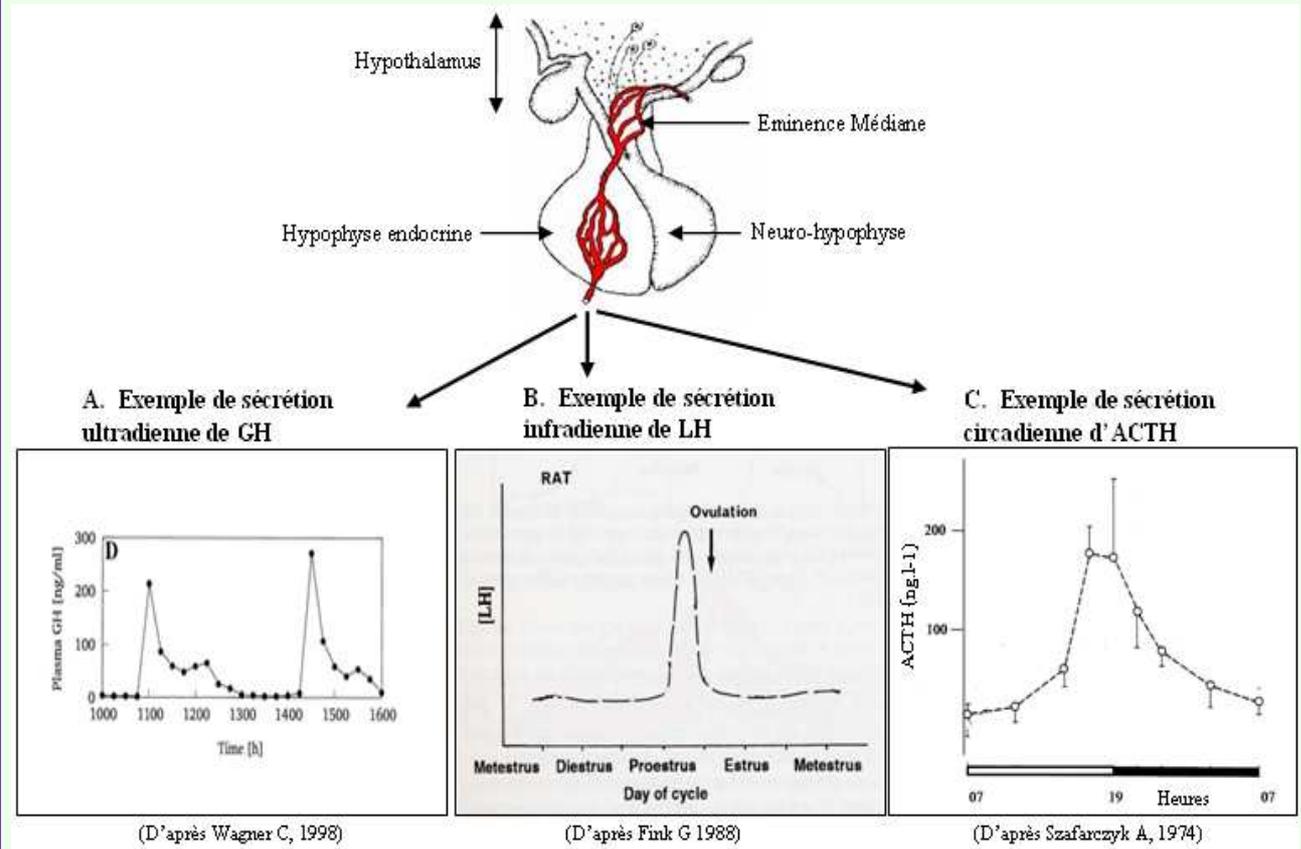


Figure 1 : Illustration du fonctionnement pulsatile et rythmique de l'hypophyse endocrine.

Elle libère plusieurs hormones (GH, ACTH, FSH, LH, PRL, TSH) de façon hautement pulsatile et rythmique dans la circulation générale et contrôle ainsi des fonctions physiologiques telles que le métabolisme ou la reproduction. Ses sécrétions sont pulsatiles, c'est-à-dire avec alternance de phases sécrétrices et non sécrétrices, et présentent différentes rythmicités : ultradienne, circadienne, et/ou infradienne.

1- Implication de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il est décrit depuis de nombreuses années que les sécrétions hypophysaires dépendent d'un contrôle spécifique provenant des neurones neuroendocrines de l'hypothalamus. Les neuro-hormones hypothalamiques activent ou inhibent les sécrétions

de phase, pourraient être dues à un réseau de communications nerveuses dans l'hypothalamus, dans lequel les neurones à SRIH inhiberaient l'activité des neurones GHRH (Bertherat et al. 1995; Lanneau et al. 2000). Ainsi, au départ, la sécrétion de GH pourrait être activée par l'arrivée massive de GHRH, dans le système porte hypothalamo-

(Suite page 123)

(Suite de la page 122)

hypophysaire. Lorsque la GH plasmatique atteint un certain seuil, elle agirait par un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de SRIH qui inhiberait alors l'activité des neurones GHRH et donc la sécrétion de GH, pendant environ 3 heures. La levée de ce frein permettrait à nouveau une libération massive de GH (Wagner et al. 1998) conférant à la sécrétion de GH une rythmicité ultradienne cruciale pour l'efficacité d'action de cette hormone (Clark et al. 1985).

Les jeux de rétrocontrôles positifs ou négatifs exercés par les hormones périphériques sur le complexe hypothalamo-hypophysaire constituent également un mécanisme de contrôle des rythmicités sécrétoires de l'hypophyse. Par exemple, dans l'axe corticotrope ou HPA (*Hypothalamo-Pituitary-Adrenal*) la libération journalière d'ACTH (AdrenoCorticoTropin Hormone) par l'antéhypophyse est induite, en amont, par la libération hypothalamique de CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*) dans le système porte hypothalamo-hypophysaire et provoque, en aval, la libération de glucocorticoïdes par le cortex surrénalien. Les glucocorticoïdes sécrétés exercent alors un rétrocontrôle négatif à la fois sur la sécrétion de CRH et sur celle d'ACTH (Keller-Wood and Dallman 1984) permettant de confiner leur sécrétion à un pic majeur au cours de la journée.

2 - Mécanismes rythmiques intrinsèques à l'hypophyse.

Bien que le contrôle temporel des sécrétions hypophysaires soit imposé par les neurones de l'hypothalamus, un certain nombre d'études montre qu'il existe aussi un fonctionnement rythmique propre à l'hypophyse.

En effet, la persistance de sécrétions hypophysaires alors que l'hypothalamus ne peut plus assurer de contrôle sur la glande, a pu être mise en évidence par des expériences de greffes ectopiques. Plusieurs équipes ont ainsi montré qu'une greffe d'antéhypophyse sous la capsule rénale d'animaux hypophysectomisés restaure la présence des hormones circulantes (Peng et al. 1969; Bridges and Millard 1988; Krieg et al. 1989). Dans le cas de la prolactine (PRL), la sécrétion du greffon isolé du système vasculaire hypothalamo-hypophysaire, est

variable au cours du temps (Shin and Reifel 1981). Le taux plasmatique de PRL chez ces animaux montre clairement un profil pulsatile présentant des phases de sécrétions environ toutes les 20 minutes (Shin and Reifel 1981). Ce système rythmique inhérent à l'antéhypophyse, a été également observé *in vitro* où des fragments d'hypophyses, périfusés en absence de tout facteur hypothalamique, sécrètent de la PRL (Stewart et al. 1985), de l'hormone de croissance (GH) (Stewart et al. 1985), de la LH (Gambacciani et al. 1987a; Gambacciani et al. 1987b; Lewy et al. 1996) et de l'ACTH (Gambacciani et al., 1987b) de façon rythmique au cours du temps. Ces travaux montrent la capacité d'un même explant à sécréter plusieurs hormones différentes avec une rythmicité propre à chacune d'elles (Stewart et al. 1985) suggérant un mécanisme rythmique spécifique à chaque type cellulaire.

A l'échelle cellulaire, il existe également dans l'hypophyse des oscillations spontanées de la con-

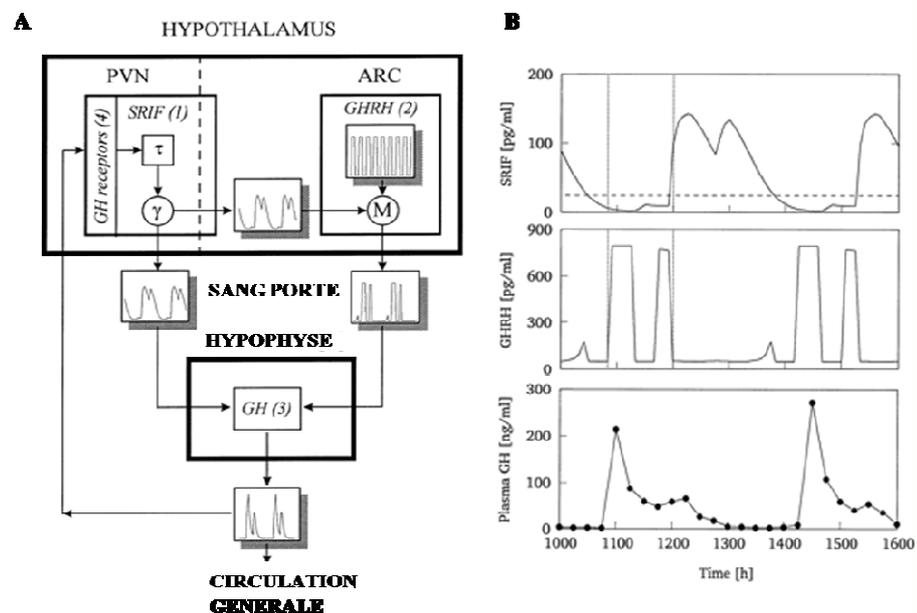


Figure 2 : Modèle de régulation de la pulsativité ultradienne de la GH par les rythmes hypothalamiques.

A. Représentation schématique des voies de signalisation de l'axe somatotrope permettant la sécrétion ultradienne de l'hormone de croissance.

B. La pulsativité ultradienne est imposée par les libérations antiparallèles de SRIH et GHRH dans les systèmes porte hypothalamo-hypophysaires chez un rat mâle. Le GHRH et la SRIH sont mesurés dans le sang porte, et la GH dans la circulation générale (d'après Wagner et al. 1998).

centration intracellulaire de calcium ($[Ca^{2+}]_i$) qui peuvent être corrélées à l'activité électrique de ces cellules (Bonfont et al. 2000; Albus et al. 2002; Bonfont et al. 2003). De plus, certaines paires de cellules GH présentent un couplage total de leur activité, probablement dû à l'ouverture de jonctions communicantes (Guerineau et al. 1998). La synchronisation de l'activité observée pourrait alors permettre d'optimiser le fonctionnement des cellules à

(Suite page 124)

(Suite de la page 123)

l'échelle de la glande entière. D'ailleurs, des réseaux de cellules endocrines (Bonnefont et al. 2000; Albus et al. 2002; Bonnefont et al. 2003) et non-endocrines (Morand et al. 1996; Guerineau et al. 1997; Fauquier et al. 2001) ont été observés à l'échelle de la glande entière. Cette structuration de l'hypophyse pourrait alors être un des supports de l'organisation de la pulsativité hypophysaire qui optimiserait la réponse de la glande aux facteurs hypothalamiques.

génétique montrent que le système circadien repose sur un support moléculaire complexe impliquant l'expression de différents gènes horloges. Ce mécanisme moléculaire, dont le fonctionnement est basé sur une boucle d'autocontrôle, semble être conservé chez l'ensemble des espèces allant d'organismes simples comme la bactérie à des organismes plus complexes comme les mammifères.

De façon simplifiée, l'horloge moléculaire des Mammifères est composée de deux facteurs de

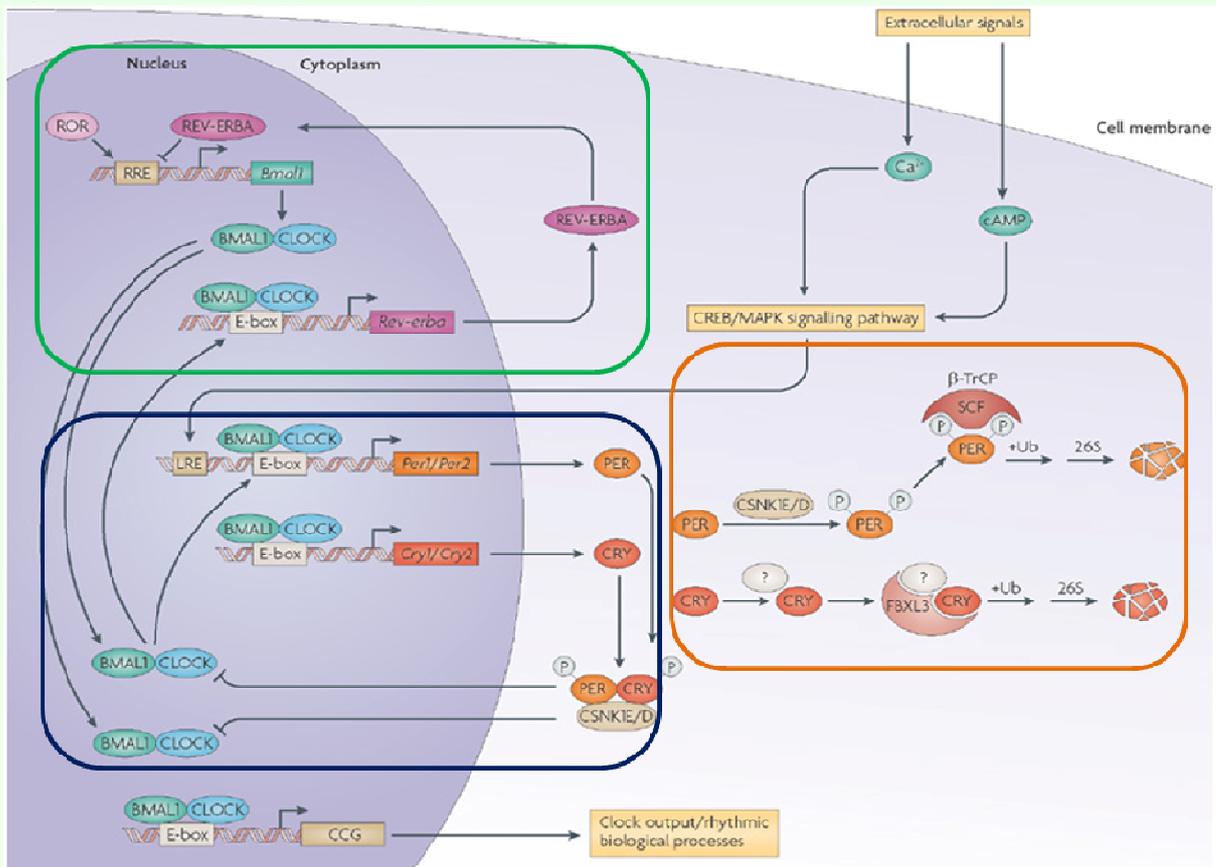


Figure 3: Mécanisme de l'horloge moléculaire : Une boucle de rétrocontrôle moléculaire et des boucles secondaires permettant les régulations transcriptionnelles et traductionnelles.

Représentation des événements moléculaires dans une cellule. La boucle d'autocontrôle est représentée dans le rectangle bleu, les boucles secondaires à la base des mécanismes de régulations transcriptionnelles sont dans le rectangle vert, et les régulations post-traductionnelles sont dans le rectangle orange (d'après Ko and Takahashi 2006).

II- Altération des pulsativités hormonales chez des animaux présentant des mutations des gènes horloges.

Les facteurs hypothalamiques ainsi que les propriétés rythmiques intrinsèques à l'hypophyse contribuent aux mécanismes de la pulsativité hypophysaire. Cependant, de récentes études réalisées sur des animaux ayant une horloge circadienne génétiquement modifiée suggèrent que celle-ci participerait aussi aux mécanismes de pulsativité de la glande.

Mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne

Depuis ces 15 dernières années, les études de

transcription CLOCK et BMAL1 qui s'hétérodimérisent via leur domaine PAS et qui activent alors la transcription des gènes *Period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) et *Cryptochrome* (*Cry1*, *Cry2*) en se liant à l'ADN au niveau d'une E-Box. En retour les protéines PER et CRY s'hétérodimérisent et migrent dans le noyau où elles inhibent l'activité transcriptionnelle du dimère CLOCK/BMAL1 et donc leur propre transcription (Figure 3). D'autres boucles secondaires impliquant des régulations post-transcriptionnelles et post-traductionnelles interviennent en parallèle de la boucle principale d'autocontrôle (Figure 3). Elles assurent le trafic intracellulaire, la fonctionnalité et la

(Suite page 125)

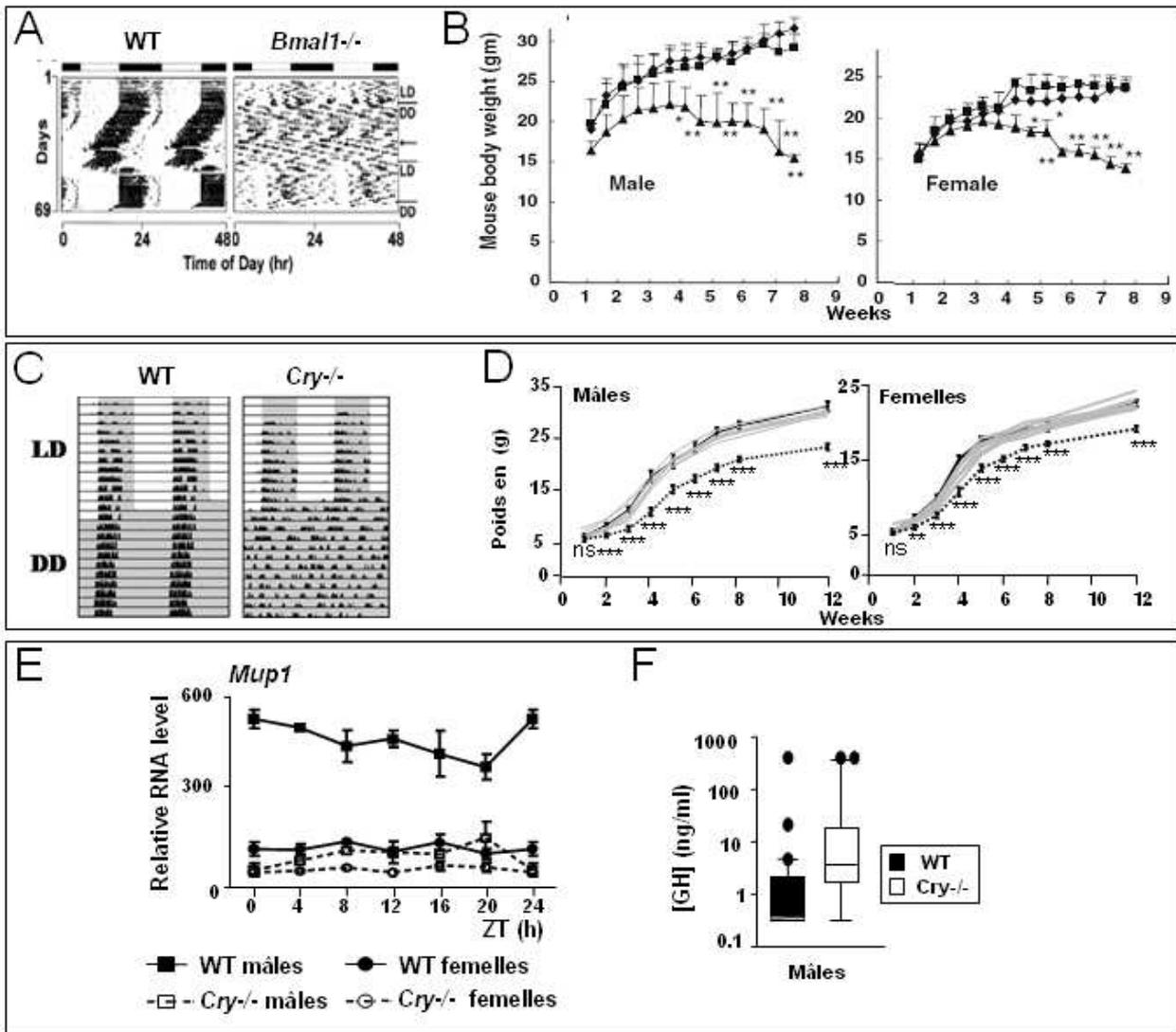


Figure 4 : L'altération de l'horloge circadienne, responsable de l'altération de la pulsativité ultradienne de GH.

A. et C. : Les actogrammes des animaux sauvages (WT), *Cry*^{-/-} et *Bmal1*^{-/-}, montrent que l'altération des gènes de l'horloge entraîne l'absence d'activité locomotrice circadienne en DD (A : d'après (Bunger et al. 2000); B : d'après Van der Horst et al. 1999).

B. et D. : La croissance des animaux *Bmal1*^{-/-} (représentés par les triangles en B) et *Cry*^{-/-} (représentés par les pointillés en D), est altérée en comparaison aux animaux contrôles. Ce défaut de croissance est plus sévère chez les mâles que chez les femelles (B : d'après Sun et al. 2006; D : d'après Bur et al. 2009).

E : Expression du gène *Mup1*, dépendant de la pulsativité GH, dans le foie d'animaux *Cry*^{-/-} et d'animaux contrôles (WT). La forte baisse d'expression observée chez les mâles *Cry*^{-/-} illustre la féminisation des gènes hépatiques, dont l'expression est contrôlée par la pulsativité GH spécifique au mâle sauvage (d'après Bur et al. 2009).

D : Taux plasmatiques de GH chez des mâles sauvages (WT) et *Cry*^{-/-}. La distribution observée chez les animaux *Cry*^{-/-}, en comparaison aux animaux sauvages (WT), suggère que la durée des phases de silence chez ces animaux est altérée (d'après Bur et al. 2009).

(Suite de la page 124)

dégradation des protéines horloges, cruciales pour le fonctionnement de la boucle moléculaire sur une période d'environ 24 heures (Figure 3) (Takahashi et al. 2008).

Horloge circadienne et pulsativités hormonales

Différents modèles d'animaux portant une muta-

tion sur les gènes horloges présentent des anomalies phénotypiques pouvant être reliées à des défauts de pulsativité hormonale. Nous avons vu précédemment (cf. I) que la pulsativité de la GH est directement reliée à l'efficacité de la croissance corporelle de l'individu. Or, les souris *Cry*^{-/-} et *Bmal1*^{-/-} dont l'horloge moléculaire n'est plus fonctionnelle (Figure 4A et 4C) (van der Horst et al. 1999; Bunger

(Suite page 126)

(Suite de la page 125)

et al. 2000), présentent un déficit de croissance qui a la particularité d'être plus sévère chez les mâles que chez les femelles (Figure 4B et 4D) (Sun et al. 2006 ; Bur et al. 2009). Il est intéressant de noter que la pulsativité GH présente un dimorphisme sexuel. Chez les mâles, la sécrétion de GH est caractérisée par des pics de forte amplitude toutes les 2 à 3 heures et des niveaux de GH très faibles entre les pics, appelés périodes de silence (Tannenbaum and Martin 1976). Chez les souris femelles, les périodes de silence sont très courtes (MacLeod et al. 1991), voir absentes, chez les ratte, chez qui la sécrétion de GH se fait de façon plus continue (Clark et al. 1987). Ces différences de profil de sécrétion de la GH entre les animaux des deux sexes sont à l'origine d'un dimorphisme sexuel au sein du métabolisme hépatique. Les longues phases de silence, caractéristiques des mâles, sont responsables de l'expression d'un certain nombre de gènes hépatiques, comme le gène *Mup*, « spécifique des mâles », que l'on retrouve exprimés en très faible quantité chez les femelles. A l'inverse, le profil des femelles inhibe l'expression des gènes « spécifiques des mâles » au profit de gènes « spécifiques des femelles » (Waxman and O'Connor 2006). Chez les souris *Cry*^{-/-} (Bur et al. 2009) et *Bmal1*^{-/-} (Bur unpublished), ayant une horloge circadienne inactivée et un défaut de croissance, les mâles présentent une « féminisation » dans l'expression des gènes hépatiques dépendant de la pulsativité GH, comme le gène *Mup* (Figure 4E). Ceci suggère fortement que l'altération de l'horloge aboutit à l'altération du profil pulsatile caractéristique des mâles pour la GH. Le dosage de la GH réalisé chez ces animaux corrobore cette hypothèse puisque la quantité de mâles *Cry*^{-/-} ayant un fort taux de GH circulante est bien plus élevée que pour les mâles contrôles (Figure 4F). Ce résultat suggère que la durée des phases de silence est altérée chez ces animaux (Bur et al. 2009). Enfin, les injections pulsatiles de GH ou d'Octréotide (un analogue de la SRIH) administrées aux mâles *Cry*^{-/-} dans le but de mimer la pulsativité GH restaurent les niveaux d'expression des gènes « spécifiques des mâles » (Bur et al. 2009) et permettent de conclure que l'inactivation de l'horloge circadienne entraîne l'altération de la pulsativité GH.

Il est intéressant de noter que la « féminisation » de la pulsativité GH chez les souris mâles *Cry*^{-/-}, n'est pas causée par une altération du taux circulant de testostérone (Bur et al. 2009). La sécrétion de GH étant directement régulée par le GHRH et le SRIH hypothalamiques, il est possible que des défauts de sécrétion de ces deux neurohormones puis-

sent être à l'origine de l'altération de la pulsativité GH mais, à l'heure actuelle, aucun élément ne nous permet d'affirmer cette hypothèse.

Comme cela a été expliqué précédemment, la pulsativité hormonale est également cruciale dans la reproduction. Ainsi, les femmes ayant de fortes perturbations de leur horloge interne, à cause du travail de nuit ou en horaires décalés (ex : les hôtesses de l'air, les infirmières) présentent fréquemment des problèmes de fertilité. En effet, ces femmes sont plus sujettes aux cycles menstruels irréguliers, aux troubles de l'ovulation, aux fausses couches, aux accouchements prématurés, autant de causes qui altèrent leur capacité de reproduction (Uehata and Sasakawa 1982; Boden and Kennaway 2006; Lauria et al. 2006; Boivin et al. 2007; Su et al. 2008). L'ensemble des symptômes observés chez ces femmes s'accompagne de changements dans les pulsativités sécrétoires des hormones gonadiques (estrogène et progestérone) et hypophysaires. Par exemple, il a été observé que les perturbations de l'horloge de ces femmes qui travaillent la nuit ou en horaires décalés, sont responsables d'une augmentation de la durée de la phase folliculaire entraînant des modifications de la sécrétion de la FSH par l'hypophyse (Chung et al. 2005 ; Scott 2000 ; Labyak et al. 2002 ; Knutsson 2003).



De tels changements ont également été observés chez des souris sauvages placées dans des conditions où la durée du jour varie (22 ou 26 heures) (Endo and Watanabe 1989) montrant chez ces deux espèces l'importance de l'horloge circadienne dans le contrôle de la fonction de reproduction. De plus, il a également été observé qu'au cours du cycle ovarien, chez les femmes comme chez les rongeurs, un signal temporel permet de confiner le pic préovulatoire de LH à quelques heures en fin de phase folliculaire. Ainsi, ce pic est systématique-

(Suite page 127)

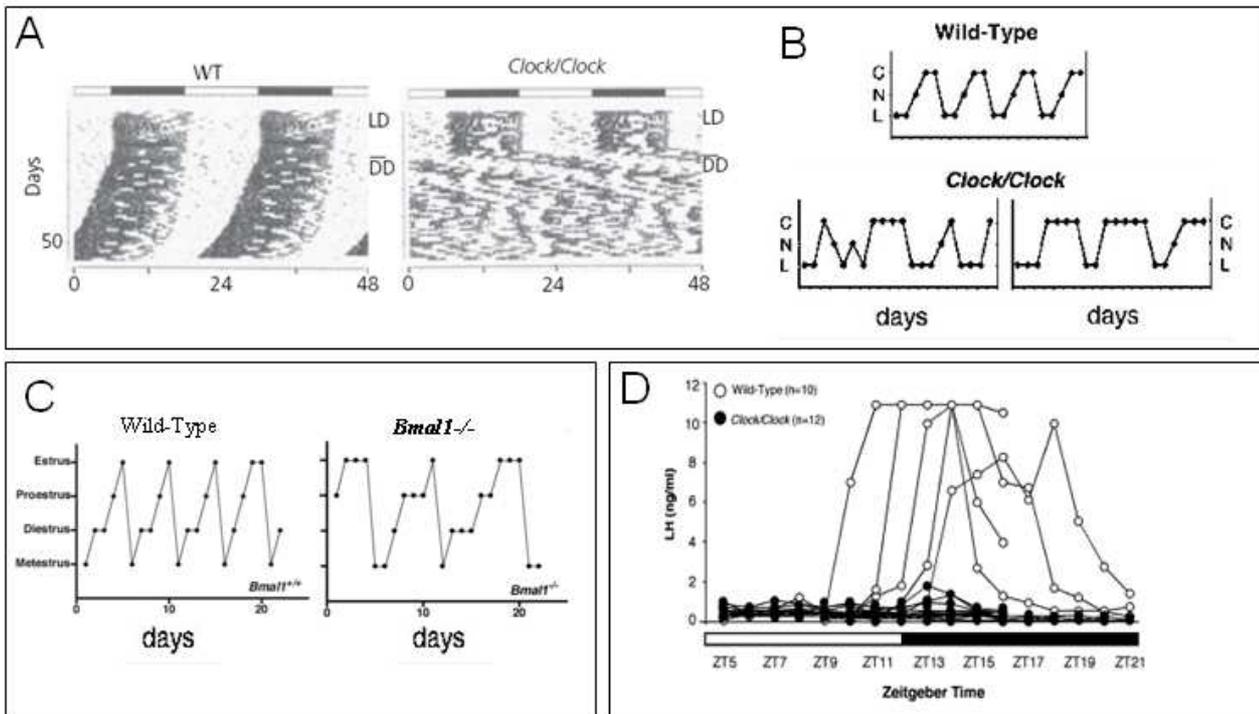


Figure 5 : Altération de l'axe gonadotrope chez les femelles portant une mutation ou une inactivation des gènes de l'horloge.

A. La mutation du gène *Clock* entraîne la perte de la rythmicité circadienne de l'activité locomotrice en DD (d'après Vitaterna et al. 1994).

B. Chez les femelles portant cette mutation à l'état homozygote, la fréquence des cycles oestriens est altérée (d'après Miller et al. 2004).

C. Les femelles *Bmal1*^{-/-} dont le rythme circadien d'activité locomotrice est altéré en DD (cf. figure 4A) présentent également de grosses perturbations dans leurs cycles oestriens (d'après Ratajczak et al. 2009).

D. Les perturbations des cycles observés chez les femelles *Clock/Clock*, sont probablement dues à l'absence de pic pré-ovulatoire de LH (d'après Miller et al. 2004).

(Suite de la page 126)

ment observé entre minuit et 8 heures du matin chez les femmes actives le jour (Kerdelhue et al. 2002), alors qu'il est observé en fin d'après-midi le jour du proestrus chez les souris nocturnes (Chappell 2005; de la Iglesia and Schwartz 2006; Smith et al. 2006). Enfin, des souris femelles ovariectomisées et traitées avec un taux constant en estrogènes, présentent aussi un léger pic de LH qui se répète tous les jours à la même heure (de la Iglesia and Schwartz 2006), suggérant son contrôle par un signal temporel journalier. Plusieurs études réalisées chez différents modèles ont déjà mis en évidence un défaut de la pulsativité LH lorsque l'expression de certains gènes horloges est altérée. Ainsi, la mutation *tau* du gène de la Caseine Kinase Epsilon (CKε), impliqué dans les régulations post-traductionnelles de l'horloge moléculaire, qui est responsable d'une diminution de la période d'activité locomotrice chez les Hamsters (Ralph and Menaker 1988), affecte aussi les rythmes ultradiens de sécrétion de la LH (Loudon et al. 1994). Egalement, les souris portant une mutation dominante négative du gène *Clock* à l'état homozygote (*Clock/*

Clock), qui n'ont plus d'horloge circadienne fonctionnelle (Figure 5A), ne présentent plus de pic préovulatoire de LH (Figure 5D) (Miller et al. 2004). Dans cet article, les auteurs observent des irrégularités des cycles oestriens (Figure 5B) qu'ils expliquent par l'absence de pic préovulatoire de LH chez ces souris (Figure 5D). Ils montrent également que les irrégularités des cycles sont proportionnelles au degré d'altération de l'horloge : les souris homozygotes *Clock/Clock*, ont des perturbations plus marquées que les souris hétérozygotes (*Clock/+*) pour la mutation (Miller et al. 2004). Ces irrégularités des cycles ont également été observées chez les femelles *Bmal1*^{-/-} (Figure 5C) (Ratajczak et al. 2009), ainsi que chez les souris mutantes pour l'un ou l'autre des gènes *Per 1* et *2* (*Per1*^{-/-} ou *Per2*^{-/-}) (Pilorz and Steinlechner 2008) ou encore chez les souris *Cry*^{-/-} (Bur unpublished) suggérant aussi, chez ces animaux, une altération des pulsativités hormonales impliquées dans la fonction de reproduction (Alvarez et al. 2008). Enfin, il est intéressant de noter que de telles perturbations de la fertilité ont également été observées chez des

(Suite page 128)

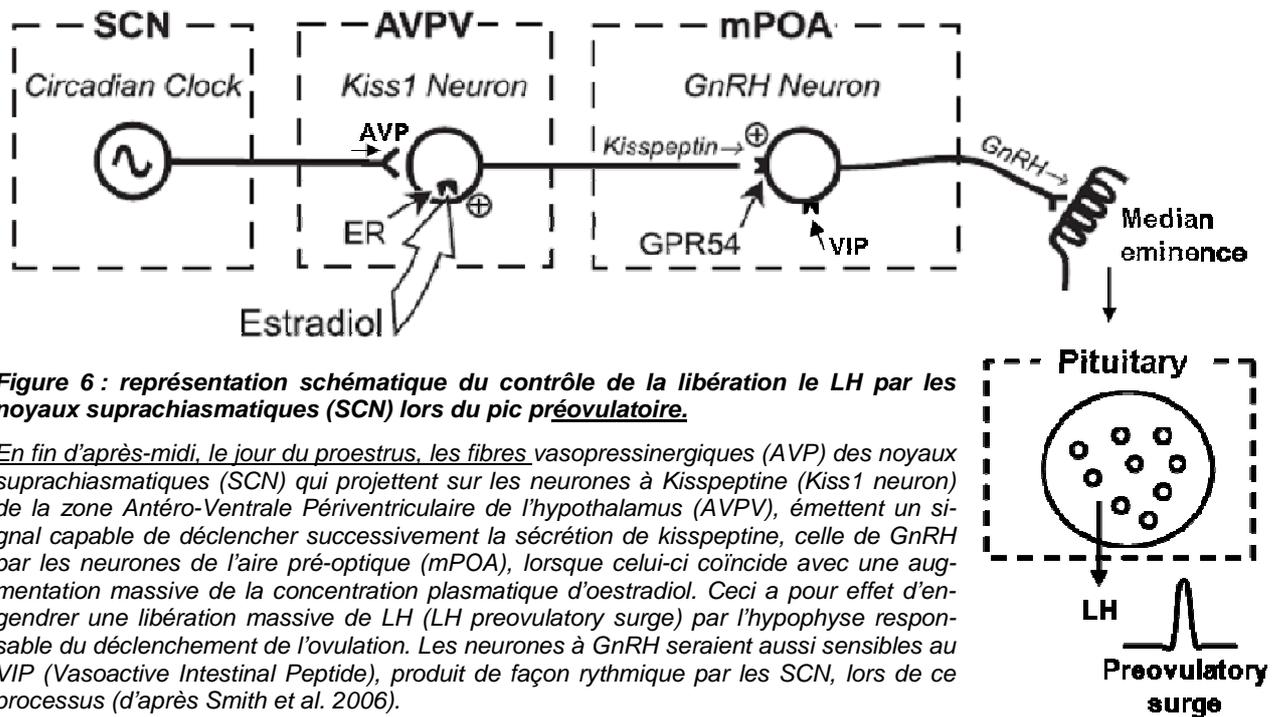


Figure 6 : représentation schématique du contrôle de la libération le LH par les noyaux suprachiasmatiques (SCN) lors du pic préovulatoire.

En fin d'après-midi, le jour du proestrus, les fibres vasopressinergiques (AVP) des noyaux suprachiasmatiques (SCN) qui projettent sur les neurones à Kisspeptine (Kiss1 neuron) de la zone Antéro-Ventrale Périventriculaire de l'hypothalamus (AVPV), émettent un signal capable de déclencher successivement la sécrétion de kisspeptine, celle de GnRH par les neurones de l'aire pré-optique (mPOA), lorsque celui-ci coïncide avec une augmentation massive de la concentration plasmatique d'oestradiol. Ceci a pour effet d'engendrer une libération massive de LH (LH preovulatory surge) par l'hypophyse responsable du déclenchement de l'ovulation. Les neurones à GnRH seraient aussi sensibles au VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), produit de façon rythmique par les SCN, lors de ce processus (d'après Smith et al. 2006).

(Suite de la page 127)

femmes portant une mutation sur l'un ou l'autre des gènes *Bmal1* ou *Npas2* de l'horloge (Kovanen et al. 2010). Ces travaux démontrent tous que l'horloge circadienne est impliquée dans les pulsatilités hormonales, notamment pour les hormones hypophysaires. Plusieurs structures pourraient être impliquées dans la régulation des pulsatilités hormonales :

III - Implication des Noyaux Suprachiasmatiques (NSC) dans les pulsatilités hormonales.

Chez les Mammifères, l'horloge moléculaire est exprimée dans les Noyaux Suprachiasmatiques de l'hypothalamus, considérés comme le site central de l'horloge circadienne. Différentes études basées sur des expériences de lésions de ces noyaux (NSC) ont montré leur implication dans un très grand nombre de fonctions rythmiques dont la fonction de reproduction. En effet, les femelles hamsters conservent des cycles oestriens lorsqu'elles sont en obscurité constante et, ceux-ci sont totalement abolis par la lésion des NSC (Fitzgerald and Zucker 1976). Cette perte de rythmicité est encore une fois due à une absence du pic de LH qui est à l'origine de cycles anovulatoires (Antunes-Rodrigues and McCann 1967; Brown-Grant and Raisman 1977; Wiegand et al. 1980). Chez ces animaux, la greffe de NSC (Meyer-Bernstein et al. 1999) ne permet pas de restaurer les cycles montrant alors que des connexions directes et indirectes entre les NSC et des acteurs de l'axe gonadotrope (par exemple : neurones à GnRH, neurones à Kisspeptine) sont cruciales pour le contrôle de la pulsativité

LH (de la Iglesia and Schwartz 2006). L'AVP (Arginine Vasopressine) et le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), deux neurotransmetteurs produits de façon rythmique par les NSC, pourraient être impliqués dans le signal temporel émis par les NSC (Van der Beek et al. 1997; Kalsbeek and Buijs 2002). En effet, une injection intracérébrale d'AVP, chez des ratte ovariectionnées et traitées avec des oestrogènes, est capable à elle seule de provoquer un pic de sécrétion de LH (Palm et al. 1999; Palm et al. 2001). L'AVP est également capable de restaurer le pic de LH chez des souris *Clock/Clock* lorsque l'injection est réalisée le soir du proestrus (Miller et al. 2004). Le VIP, quant à lui, a un effet stimulateur sur les neurones GnRH et cet effet varie au cours de la journée (Christian and Moenter 2008). De récentes études ont également révélé l'existence de neurones à Kisspeptine (Kp), un puissant stimulateur du GnRH, dans la zone Antéro-Ventrale Périventriculaire de l'hypothalamus (AVPV). Ces neurones présentent chez les rongeurs un important dimorphisme sexuel avec un nombre beaucoup plus élevé de neurones dans l'AVPV des femelles que dans celui des mâles (Castellano et al. 2006; Clarkson and Herbison 2006). Or, il est déjà bien caractérisé que des neurones de l'AVPV recevant des projections des NSC (de la Iglesia et al. 1995; Jrad et al. 1995; McHenry et al. 1995; Ouertani et al. 1995) et possédant des récepteurs aux estrogènes (ER), sont impliqués dans le rétrocontrôle positif mis en jeu lors du déclenchement du pic préovulatoire de LH (Figure 6) (Herbison 2008). Une récente étude a même montré que des neurones vasopressinergiques provenant des NSC

(Suite page 129)

(Suite de la page 128)

projetent sur des neurones Kp de l'AVPV (Figure 6) (Vida et al. 2010). Ainsi, chez les rongeurs, les neurones à Kp de l'AVPV pourraient constituer un relais anatomique et fonctionnel entre les NSC et les neurones à GnRH pour le contrôle de la pulsativité de LH. Le contrôle de la pulsativité infradienne de la LH par les NSC, observé chez les rongeurs, pourrait donc faire intervenir deux voies différentes qui contrôlèrent toutes deux la sécrétion de GnRH par les neurones neuroendocrines de l'hypothalamus (Figure 6).

Remarque : dans le cas des espèces saisonnières, comme les Brebis ou les Hamsters, d'autres régulations liées à la photopériode entrent en jeu dans la régulation de l'activité de l'axe gonadotrope par le Kp (Revel et al. 2006; Smith et al. 2007).

Bien qu'un lien entre les NSC et les pulsativités hormonales de l'axe gonadotrope soit déjà relativement bien établi, ce lien n'est pas si évident entre les NSC et l'axe somatotrope. En effet, Willoughby et collaborateurs ont pu constater que la lésion des NSC est responsable d'une désynchronisation de la sécrétion de GH avec le rythme lumineux sans que pour autant, sur la durée de leur expérience, une altération de la pulsativité GH ne soit établie (Willoughby and Martin 1978). Les NSC ne sont donc probablement pas la seule structure impliquée dans la pulsativité GH, d'autant qu'un grand nombre d'études a révélé l'expression des gènes de l'horloge dans plusieurs autres structures nerveuses et périphériques (Hastings et al. 2003).

IV. Rôle des gènes horloges dans les neurones hypothalamiques.

Les neurones hypothalamiques font partie des structures qui expriment les gènes de l'horloge (Kriegsfeld et al. 2003). Quelques études ont d'ores et déjà montré l'implication de ces gènes dans le fonctionnement rythmique de ces neurones qui contrôlent en amont l'activité hypophysaire. Par exemple, les neurones à GnRH ou les lignées de cellules GT1-7 (Olcese et al. 2003) expriment les gènes de l'horloge. *In-vitro*, l'altération de l'horloge moléculaire au sein de ces neurones aboutit à la perturbation de leurs profils sécrétoires (Chappell et al. 2003). Et, *in-vitro*, l'expression journalière du gène de la GnRH, (Gore 1998) laisse penser qu'un certain nombre de gènes impliqués dans le fonctionnement rythmique et sécrétoire des neurones pourraient faire partie des CCG (Clock-Controlled Gene) contrôlés par l'horloge moléculaire de ces neurones. Enfin, les neurones TIDA (Neurones Dopaminergiques Tuberoinfundibulaires), principaux régulateurs de la sécrétion de PRL, sécrètent de la Dopamine au niveau de l'éminence médiane, avec un rythme journalier, qui inhibe la sé-

crétion de la PRL. Sellix et collaborateurs ont montré que ces neurones hypothalamiques expriment eux-aussi les gènes de l'horloge (Sellix et al. 2006). Ainsi, dans les différents neurones hypothalamiques, l'expression des gènes horloges pourrait avoir un rôle dans leurs activités rythmiques. Les pulsativités d'hormones hypophysaires contrôlées par ces neurones, pourraient être liées à l'expression des gènes horloges.

V. Rôle des gènes horloges dans l'adénohypophyse.



Outre son fonctionnement rythmique autonome décrit en première partie, l'hypophyse endocrine (ou hypophyse antérieure ou pas distalis) fait partie des oscillateurs circadiens périphériques de l'organisme. En effet, les travaux des équipes d'Abe en 2002 (chez des rats *Per1*-luciferase) et de ceux de Yoo en 2004 (chez des souris *PER2* : LUCIFERASE), montrent que l'expression du gène *Per1* (Abe et al. 2002) et de la protéine horloge *PER2* (Yoo et al. 2004) sont régulés de façon circadienne, sur des explants d'hypophyse en culture. Ces résultats corroborent ceux obtenus dans l'étude réalisée, *in-situ*, chez des rats où Shieh montre que les gènes horloges *Per1*, *Per2* et *Clock*, sont exprimés par l'hypophyse endocrine (Shieh 2003). Ainsi, il semble que le mécanisme moléculaire de l'horloge circadienne soit présent et fonctionnel dans la glande.

De plus en plus d'études montrent que les gènes

(Suite page 130)

(Suite de la page 129)

horloges interviennent dans le fonctionnement rythmique des organes dans lesquels ils sont exprimés (Chappell et al. 2003; Kornmann et al. 2007; Lamia et al. 2008). Il n'est donc pas interdit de penser que les gènes horloges exprimés dans l'hypophyse pourraient jouer un rôle dans son fonctionnement rythmique et pulsatile. Une étude a même déjà proposé que le dimère CLOCK-BMAL1 soit capable de réguler l'activité du promoteur du gène de la PRL dans les cellules lactotropes de l'hypophyse et d'agir ainsi sur l'expression rythmique du gène (Leclerc and Boockfor 2005). Ce type de mécanisme pourrait alors expliquer les défauts de pulsatilités neuroendocrines observés chez des animaux portant une altération d'un ou plusieurs gènes horloges (Miller et al. 2004; Bur et al. 2009).

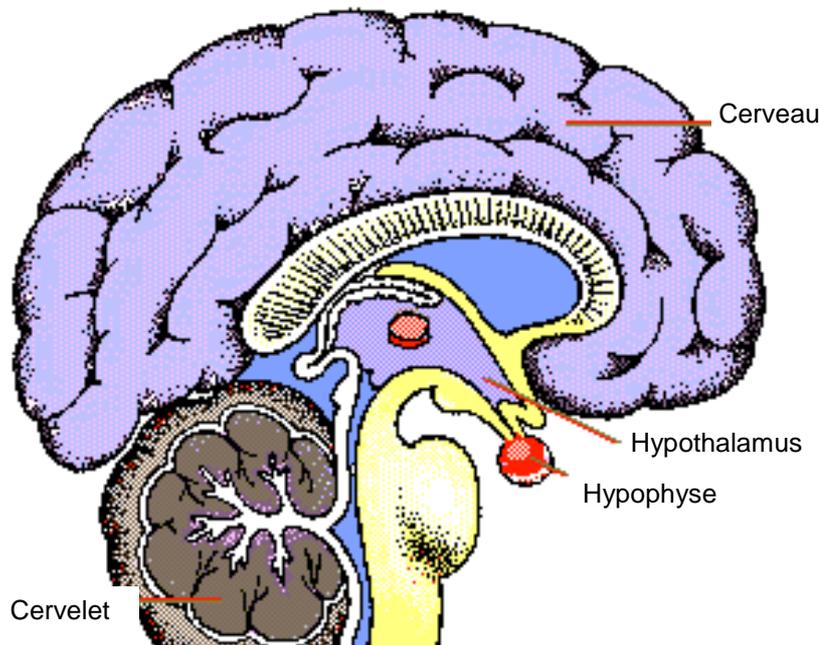
Cependant, étant donné que les sécrétions hypophysaires présentent différents types de pulsatilités : ultradienne (ex : GH), circadienne (ex : ACTH) et infra-dienne (ex : LH), cela suggère que l'horloge circadienne est capable de contrôler des rythmicités non-circadiennes. La récente découverte de groupes géniques ayant plusieurs cycles d'expression, appelés harmoniques : d'une

période de 8 ou 12 heures, au cours d'un cycle circadien abonderait dans ce sens (Hughes et al. 2009). Un tel mécanisme pourrait être impliqué dans l'expression circadienne et/ou non-circadienne, de gènes spécifiques à chaque type cellulaire endocrine de l'hypophyse antérieure, contribuant alors aux mécanismes de pulsatilité de la glande sur différentes échelles des temps.

L'hypophyse antérieure étant constituée de différentes parties qui n'ont pas les mêmes fonctions physiologiques (*pars tuberalis*, *pars distalis*), il apparaît important de bien différencier le rôle des gènes de l'horloge dans chacune des parties. Par exemple, dans la *pars tuberalis* qui est impliquée dans la régulation des fonctions saisonnières, l'expression des gènes horloges est dépendante de la mélatonine. Ainsi, dans ce lobe hypophysaire, les souris déficientes en mélatonine (Sun et al. 1997) ou bien les

souris *Mlt1^{-/-}* qui n'expriment plus le récepteur de la mélatonine de type 1 (von Gall et al. 2002) n'expriment pas les gènes de l'horloge. Cependant, le système rapporteur PER2::LUC a tout de même permis d'identifier des oscillations autonomes de PER2 dans la *pars tuberalis* et celles-ci peuvent être maintenues au moins 1 semaine, *ex-vivo* (Guilding et al. 2009). Il semble donc que l'horloge moléculaire de la *pars tuberalis* fonctionne de façon un peu différente de celle de la *pars distalis* (Yoo et al. 2004). Il serait alors intéressant de voir si et comment l'horloge moléculaire de la *pars distalis* pourrait être, elle aussi, régulée par des signaux humoraux et de voir si et comment cela pourrait interférer avec les régulations propres à chaque type cellulaire (Bonfont 2010). Par exemple, des neurohormones hypothalamiques ou encore des facteurs provenant de la *pars tuberalis*, sous l'effet de la mélatonine, pourraient être des régulateurs de cette horloge anté-hypophysaire.

D'autres facteurs tels que la photopériode ou encore l'alimentation agissent aussi sur la régulation des gènes horloges au niveau hypophysaire, ce qui ajoute un degré de complexité au fonctionnement de cette horloge (Bur et al, PLoS One sous presse).



VI. Conclusion.

En résumé, les pulsatilités endocrines de l'hypophyse peuvent être contrôlées par l'horloge circadienne de différentes manières. Bien que l'horloge centrale située dans les NSC joue un rôle central dans ces pulsatilités, d'autres structures comme les neurones hypothalamiques ou les cellules endocrines de l'hypophyse, qui expriment les gènes de l'horloge et qui fonctionnent de façon autonome, pourraient aussi participer au fonctionnement pulsatile de la glande sur différentes échelles de temps.

Bibliographie :

Abe, M., Herzog, E.D., Yamazaki, S., Straume, M., Tei, H., Sakaki, Y., Menaker, M., and Block, G.D. 2002. Circadian rhythms in isolated brain regions. *J Neurosci* **22**(1): 350-

(Suite page 131)

(Suite de la page 130)
356.

Albus, H., Bonnefont, X., Chaves, I., Yasui, A., Doczy, J., van der Horst, G.T., and Meijer, J.H. 2002. Cryptochrome-deficient mice lack circadian electrical activity in the suprachiasmatic nuclei. *Curr Biol* **12**(13): 1130-1133.

Alvarez, J.D., Hansen, A., Ord, T., Bebas, P., Chappell, P.E., Giebultowicz, J.M., Williams, C., Moss, S., and Sehgal, A. 2008. The circadian clock protein BMAL1 is necessary for fertility and proper testosterone production in mice. *J Biol Rhythms* **23**(1): 26-36.

Antunes-Rodrigues, J. and McCann, S.M. 1967. Effect of suprachiasmatic lesions on the regulation of luteinizing hormone secretion in the female rat. *Endocrinology* **81**(3): 666-670.

Bertherat, J., Bluet-Pajot, M.T., and Epelbaum, J. 1995. Neuroendocrine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol* **132**(1): 12-24.

Boden, M.J. and Kennaway, D.J. 2006. Circadian rhythms and reproduction. *Reproduction* **132**(3): 379-392.

Boivin, D.B., Tremblay, G.M., and James, F.O. 2007. Working on atypical schedules. *Sleep Med* **8**(6): 578-589.

Bonnefont, X. 2010. Circadian timekeeping and multiple timescale neuroendocrine rhythms. *J Neuroendocrinol* **22**(3): 209-216.

Bonnefont, X., Albus, H., Meijer, J.H., and van der Horst, G.T. 2003. Light signalling in cryptochrome-deficient mice. *Novartis Found Symp* **253**: 56-66; discussion 66-72, 102-109.

Bonnefont, X., Fiekers, J., Creff, A., and Mollard, P. 2000. Rhythmic bursts of calcium transients in acute anterior pituitary slices. *Endocrinology* **141**(3): 868-875.

Bridges, R.S. and Millard, W.J. 1988. Growth hormone is secreted by ectopic pituitary grafts and stimulates maternal behavior in rats. *Horm Behav* **22**(2): 194-206.

Brown-Grant, K. and 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**(1132): 279-296.

Bunger, M.K., Wilsbacher, L.D., Moran, S.M., Clendenin, C., Radcliffe, L.A., Hogenesch, J.B., Simon, M.C., Takahashi, J.S., and Bradfield, C.A. 2000. Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell* **103**(7): 1009-1017.

Bur, I.M., Cohen-Solal, A.M., Carmignac, D., Abecassis, P.Y., Chauvet, N., Martin, A.O., van der Horst, G.T., Robinson, I.C., Maurel, P., Mollard, P. et al. 2009. The circadian clock components CRY1 and CRY2 are necessary to sustain sex dimorphism in mouse liver metabolism. *J Biol Chem* **284**(14): 9066-9073.

Castellano, J.M., Navarro, V.M., Fernandez-Fernandez, R., Roa, J., Vigo, E., Pineda, R., Dieguez, C., Aguilar, E., Pinilla, L., and Tena-Sempere, M. 2006. Expression of hypothalamic KiSS-1 system and rescue of defective gonadotropic responses by kisspeptin in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Diabetes* **55**(9): 2602-2610.

Challet, E., le Maho, Y., Robin, J.P., Malan, A., and Cherel,

Y. 1995. Involvement of corticosterone in the fasting-induced rise in protein utilization and locomotor activity. *Pharmacol Biochem Behav* **50**(3): 405-412.

Chappel, S.C. and Howles, C. 1991. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod* **6**(9): 1206-1212.

Chappell, P.E. 2005. Clocks and the black box: circadian influences on gonadotropin-releasing hormone secretion. *J Neuroendocrinol* **17**(2): 119-130.

Chappell, P.E., White, R.S., and Mellon, P.L. 2003. Circadian gene expression regulates pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretory patterns in the hypothalamic GnRH-secreting GT1-7 cell line. *J Neurosci* **23**(35): 11202-11213.

Christian, C.A. and Moenter, S.M. 2008. Vasoactive intestinal polypeptide can excite gonadotropin-releasing hormone neurons in a manner dependent on estradiol and gated by time of day. *Endocrinology* **149**(6): 3130-3136.

Chung, F.F., Yao, C.C., and Wan, G.H. 2005. The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan. *J Occup Health* **47**(2): 149-156.

Clark, R.G., Carlsson, L.M., and Robinson, I.C. 1987. Growth hormone secretory profiles in conscious female rats. *J Endocrinol* **114**(3): 399-407.

Clark, R.G., Jansson, J.O., Isaksson, O., and Robinson, I.C. 1985. Intravenous growth hormone: growth responses to patterned infusions in hypophysectomized rats. *J Endocrinol* **104**(1): 53-61.

Clarkson, J. and Herbison, A.E. 2006. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* **147**(12): 5817-5825.

de la Iglesia, H.O., Blaustein, J.D., and Bittman, E.L. 1995. The suprachiasmatic area in the female hamster projects to neurons containing estrogen receptors and GnRH. *Neuroreport* **6**(13): 1715-1722.

de la Iglesia, H.O. and Schwartz, W.J. 2006. Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology* **147**(3): 1148-1153.

Endo, A. and Watanabe, T. 1989. Effects of non-24-hour days on reproductive efficacy and embryonic development in mice. *Gamete Res* **22**(4): 435-441.

Fauquier, T., Guerineau, N.C., McKinney, R.A., Bauer, K., and Mollard, P. 2001. Folliculostellate cell network: a route for long-distance communication in the anterior pituitary. *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(15): 8891-8896.

Fitzgerald, K. and Zucker, I. 1976. Circadian organization of the estrous cycle of the golden hamster. *Proc Natl Acad Sci U S A* **73**(8): 2923-2927.

Gambacciani, M., Liu, J.H., Swartz, W.H., Tueros, V.S., Rasmussen, D.D., and Yen, S.S. 1987a. Intrinsic pulsatility of ACTH release from the human pituitary in vitro. *Clin Endocrinol (Oxf)* **26**(5): 557-563.

(Suite page 132)

(Suite de la page 131)

- Gambacciani, M., Liu, J.H., Swartz, W.H., Tueros, V.S., Yen, S.S., and Rasmussen, D.D. 1987b. Intrinsic pulsatility of luteinizing hormone release from the human pituitary in vitro. *Neuroendocrinology* **45**(5): 402-406.
- Gore, A.C. 1998. Diurnal rhythmicity of gonadotropin-releasing hormone gene expression in the rat. *Neuroendocrinology* **68**(4): 257-263.
- Guerineau, N.C., Bonnefont, X., Stoeckel, L., and Mollard, P. 1998. Synchronized spontaneous Ca²⁺ transients in acute anterior pituitary slices. *J Biol Chem* **273**(17): 10389-10395.
- Guerineau, N.C., McKinney, R.A., Debanne, D., Mollard, P., and Gahwiler, B.H. 1997. Organotypic cultures of the rat anterior pituitary: morphology, physiology and cell-to-cell communication. *J Neurosci Methods* **73**(2): 169-176.
- Guilding, C., Hughes, A.T., Brown, T.M., Namvar, S., and Piggins, H.D. 2009. A riot of rhythms: neuronal and glial circadian oscillators in the mediobasal hypothalamus. *Mol Brain* **2**(1): 28.
- Hamelink, C.R., Currie, P.J., Chambers, J.W., Castonguay, T.W., and Coscina, D.V. 1994. Corticosterone-responsive and -unresponsive metabolic characteristics of adrenalectomized rats. *Am J Physiol* **267**(3 Pt 2): R799-804.
- Hastings, M.H., Reddy, A.B., and Maywood, E.S. 2003. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* **4**(8): 649-661.
- Herbison, A.E. 2008. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res Rev* **57**(2): 277-287.
- Horrocks, P.M., Jones, A.F., Ratcliffe, W.A., Holder, G., White, A., Holder, R., Ratcliffe, J.G., and London, D.R. 1990. Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* **32**(1): 127-134.
- Hughes, M.E., DiTacchio, L., Hayes, K.R., Vollmers, C., Pulivarthy, S., Baggs, J.E., Panda, S., and Hogenesch, J.B. 2009. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. *PLoS Genet* **5**(4): e1000442.
- Jrad, I.B., Bouacha, H., Cherif, F., Azzabi, S., Baccar, M.A., and Filali, A. 1995. [Bronchiectasis in hemorrhagic rectocolitis. Apropos of a case]. *Rev Pneumol Clin* **51**(5): 288-290.
- Kalsbeek, A. and Buijs, R.M. 2002. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res* **309**(1): 109-118.
- Keller-Wood, M.E. and Dallman, M.F. 1984. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* **5**(1): 1-24.
- Kerdelhue, B., Brown, S., Lenoir, V., Queenan, J.T., Jr., Jones, G.S., Scholler, R., and Jones, H.W., Jr. 2002. Timing of initiation of the preovulatory luteinizing hormone surge and its relationship with the circadian cortisol rhythm in the human. *Neuroendocrinology* **75**(3): 158-163.
- Knutsson, A. 2003. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)* **53**(2): 103-108.
- Ko, C.H. and Takahashi, J.S. 2006. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* **15 Spec No 2**: R271-277.
- Kornmann, B., Schaad, O., Bujard, H., Takahashi, J.S., and Schibler, U. 2007. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biol* **5**(2): e34.
- Kovanen, L., Saarikoski, S.T., Aromaa, A., Lonnqvist, J., and Partonen, T. 2010. ARNTL (BMAL1) and NPAS2 gene variants contribute to fertility and seasonality. *PLoS ONE* **5**(4): e10007.
- Krieg, R.J., Jr., Johnson, J.H., and Adler, R.A. 1989. Growth hormone (GH) secretion in the pituitary-grafted male rat: in vivo effects of GH-releasing hormone and isoproterenol and in vitro release by individual somatotropes. *Endocrinology* **125**(5): 2273-2278.
- Kriegsfeld, L.J., Korets, R., and Silver, R. 2003. Expression of the circadian clock gene *Period 1* in neuroendocrine cells: an investigation using mice with a *Per1::GFP* transgene. *Eur J Neurosci* **17**(2): 212-220.
- Labyak, S., Lava, S., Turek, F., and Zee, P. 2002. Effects of shiftwork on sleep and menstrual function in nurses. *Health Care Women Int* **23**(6-7): 703-714.
- Lamia, K.A., Storch, K.F., and Weitz, C.J. 2008. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**(39): 15172-15177.
- Lanneau, C., Peineau, S., Petit, F., Epelbaum, J., and Gardette, R. 2000. Somatostatin modulation of excitatory synaptic transmission between periventricular and arcuate hypothalamic nuclei in vitro. *J Neurophysiol* **84**(3): 1464-1474.
- Lauria, L., Ballard, T.J., Caldora, M., Mazzanti, C., and Verdecchia, A. 2006. Reproductive disorders and pregnancy outcomes among female flight attendants. *Aviat Space Environ Med* **77**(5): 533-539.
- Leclerc, G.M. and Boockfor, F.R. 2005. Pulses of prolactin promoter activity depend on a noncanonical E-box that can bind the circadian proteins CLOCK and BMAL1. *Endocrinology* **146**(6): 2782-2790.
- Lewy, H., Naor, Z., and Ashkenazi, I.E. 1996. Rhythmicity of luteinizing hormone secretion expressed in vitro. *Eur J Endocrinol* **135**(4): 455-463.
- Loudon, A.S., Wayne, N.L., Krieg, R., Iranmanesh, A., Veldhuis, J.D., and Menaker, M. 1994. Ultradian endocrine rhythms are altered by a circadian mutation in the Syrian hamster. *Endocrinology* **135**(2): 712-718.
- MacLeod, J.N., Pampori, N.A., and Shapiro, B.H. 1991. Sex differences in the ultradian pattern of plasma growth hormone concentrations in mice. *J Endocrinol* **131**(3): 395-399.
- McHenry, M., Pell, C., and Jr, J. 1995. Mechanical control of swimming speed: stiffness and axial wave form in undulating fish models. *J Exp Biol* **198**(Pt 11): 2293-2305.
- Meyer-Bernstein, E.L., Jetton, A.E., Matsumoto, S.I., Markuns, J.F., Lehman, M.N., and Bittman, E.L. 1999. Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters. *Endocrinology* **140**(1): 207-218.

(Suite page 133)

(Suite de la page 132)

- Miller, B.H., Olson, S.L., Turek, F.W., Levine, J.E., Horton, T.H., and Takahashi, J.S. 2004. Circadian clock mutation disrupts estrous cyclicity and maintenance of pregnancy. *Curr Biol* **14**(15): 1367-1373.
- Morand, I., Fonlupt, P., Guerrier, A., Trouillas, J., Calle, A., Remy, C., Rousset, B., and Munari-Silem, Y. 1996. Cell-to-cell communication in the anterior pituitary: evidence for gap junction-mediated exchanges between endocrine cells and folliculostellate cells. *Endocrinology* **137**(8): 3356-3367.
- Olcese, J., Domagalski, R., Bednorz, A., Weaver, D.R., Urbanski, H.F., Reuss, S., and Middendorff, R. 2003. Expression and regulation of mPer1 in immortalized GnRH neurons. *Neuroreport* **14**(4): 613-618.
- Ouertani, A., Zhioua, R., Trabelsi, A., and Jrad, J. 1995. [Prevalence of chronic open-angle glaucoma in a county in Tunis]. *J Fr Ophtalmol* **18**(3): 178-182.
- Palm, I.F., Van Der Beek, E.M., Wiegant, V.M., Buijs, R.M., and Kalsbeek, A. 1999. Vasopressin induces a luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* **93**(2): 659-666.
- Palm, I.F., van der Beek, E.M., Wiegant, V.M., Buijs, R.M., and Kalsbeek, A. 2001. The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent. *Brain Res* **901**(1-2): 109-116.
- Peng, M.T., Pi, W.P., and Wu, C.I. 1969. Growth hormone secretion by pituitary grafts under the median eminence or renal capsule. *Endocrinology* **85**(2): 360-365.
- Pilorz, V. and Steinlechner, S. 2008. Low reproductive success in *Per1* and *Per2* mutant mouse females due to accelerated ageing? *Reproduction* **135**(4): 559-568.
- Plotsky, P.M. and Vale, W. 1985. Patterns of growth hormone-releasing factor and somatostatin secretion into the hypophysial-portal circulation of the rat. *Science* **230**(4724): 461-463.
- Ralph, M.R. and Menaker, M. 1988. A mutation of the circadian system in golden hamsters. *Science* **241**(4870): 1225-1227.
- Ratajczak, C.K., Boehle, K.L., and Muglia, L.J. 2009. Impaired steroidogenesis and implantation failure in *Bmal1*^{-/-} mice. *Endocrinology* **150**(4): 1879-1885.
- Revel, F.G., Saboureau, M., Masson-Pevet, M., Pevet, P., Mikkelsen, J.D., and Simonneaux, V. 2006. Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr Biol* **16**(17): 1730-1735.
- Scott, A.J. 2000. Shift work and health. *Prim Care* **27**(4): 1057-1079.
- Sellix, M.T., Egli, M., Poletini, M.O., McKee, D.T., Bosworth, M.D., Fitch, C.A., and Freeman, M.E. 2006. Anatomical and functional characterization of clock gene expression in neuroendocrine dopaminergic neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **290**(5): R1309-1323.
- Shieh, K.R. 2003. Distribution of the rhythm-related genes *rPERIOD1*, *rPERIOD2*, and *rCLOCK*, in the rat brain. *Neuroscience* **118**(3): 831-843.
- Shin, S.H. and Reifel, C.W. 1981. Adenohypophysis has an inherent property for pulsatile prolactin secretion. *Neuroendocrinology* **32**(3): 139-144.
- Smith, J.T., Clay, C.M., Caraty, A., and Clarke, I.J. 2007. *KiSS-1* messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamus of the ewe is regulated by sex steroids and season. *Endocrinology* **148**(3): 1150-1157.
- Smith, J.T., Popa, S.M., Clifton, D.K., Hoffman, G.E., and Steiner, R.A. 2006. *Kiss1* neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci* **26**(25): 6687-6694.
- Stewart, J.K., Clifton, D.K., Koerker, D.J., Rogol, A.D., Jaffe, T., and Goodner, C.J. 1985. Pulsatile release of growth hormone and prolactin from the primate pituitary in vitro. *Endocrinology* **116**(1): 1-5.
- Su, S.B., Lu, C.W., Kao, Y.Y., and Guo, H.R. 2008. Effects of 12-hour rotating shifts on menstrual cycles of photoelectronic workers in Taiwan. *Chronobiol Int* **25**(2): 237-248.
- Sun, Y., Yang, Z., Niu, Z., Wang, W., Peng, J., Li, Q., Ma, M.Y., and Zhao, Y. 2006. The mortality of *MOP3* deficient mice with a systemic functional failure. *J Biomed Sci* **13**(6): 845-851.
- Sun, Z.S., Albrecht, U., Zhuchenko, O., Bailey, J., Eichele, G., and Lee, C.C. 1997. *RIGUI*, a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* *period* gene. *Cell* **90**(6): 1003-1011.
- Szafarczyk, A., Ixart, G., Malaval, F., Nouguiet-Soule, J., and Assenmacher, I. 1979. Effects of lesions of the suprachiasmatic nuclei and of *p*-chlorophenylalanine on the circadian rhythms of adrenocorticotrophic hormone and corticosterone in the plasma, and on locomotor activity of rats. *J Endocrinol* **83**(1): 1-16.
- Takahashi, J.S., Hong, H.K., Ko, C.H., and McDearmon, E.L. 2008. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* **9**(10): 764-775.
- Tannenbaum, G.S. and Ling, N. 1984. The interrelationship of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology* **115**(5): 1952-1957.
- Tannenbaum, G.S. and Martin, J.B. 1976. Evidence for an endogenous ultradian rhythm governing growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology* **98**(3): 562-570.
- Uehata, T. and Sasakawa, N. 1982. The fatigue and maternity disturbances of night workwomen. *J Hum Ergol (Tokyo)* **11** Suppl: 465-474.
- Van der Beek, E.M., Horvath, T.L., Wiegant, V.M., Van den Hurk, R., and Buijs, R.M. 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**(4): 569-579.
- van der Horst, G.T., Muijtjens, M., Kobayashi, K., Takano, R., Kanno, S., Takao, M., de Wit, J., Verkerk, A., Eker, A.P., van Leenen, D. et al. 1999. Mammalian *Cry1* and *Cry2* are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature* **398** (6728): 627-630.

(Suite page 134)

(Suite de la page 133)

Verhagen, L.A., Pevet, P., Saboureau, M., Sicard, B., Nesme, B., Claustrat, B., Buijs, R.M., and Kalsbeek, A. 2004. Temporal organization of the 24-h corticosterone rhythm in the diurnal murid rodent *Arvicanthis ansorgei* Thomas 1910. *Brain Res* **995**(2): 197-204.

Vida, B., Deli, L., Hrabovszky, E., Kalamatianos, T., Caraty, A., Coen, C.W., Liposits, Z., and Kallo, I. 2010. Evidence for suprachiasmatic vasopressin neurons innervating kisspeptin neurons in the rostral periventricular area of the mouse brain: regulation by oestrogen. *J Neuroendocrinol*.

Vitaterna, M.H., King, D.P., Chang, A.M., Kornhauser, J.M., Lowrey, P.L., McDonald, J.D., Dove, W.F., Pinto, L.H., Turek, F.W., and Takahashi, J.S. 1994. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *Clock*, essential for circadian behavior. *Science* **264**(5159): 719-725.

von Gall, C., Garabette, M.L., Kell, C.A., Frenzel, S., Dehghani, F., Schumm-Draeger, P.M., Weaver, D.R., Korf, H.W., Hastings, M.H., and Stehle, J.H. 2002. Rhythmic gene expression in pituitary depends on heterologous sensitization by the neurohormone melatonin. *Nat Neurosci* **5** (3): 234-238.

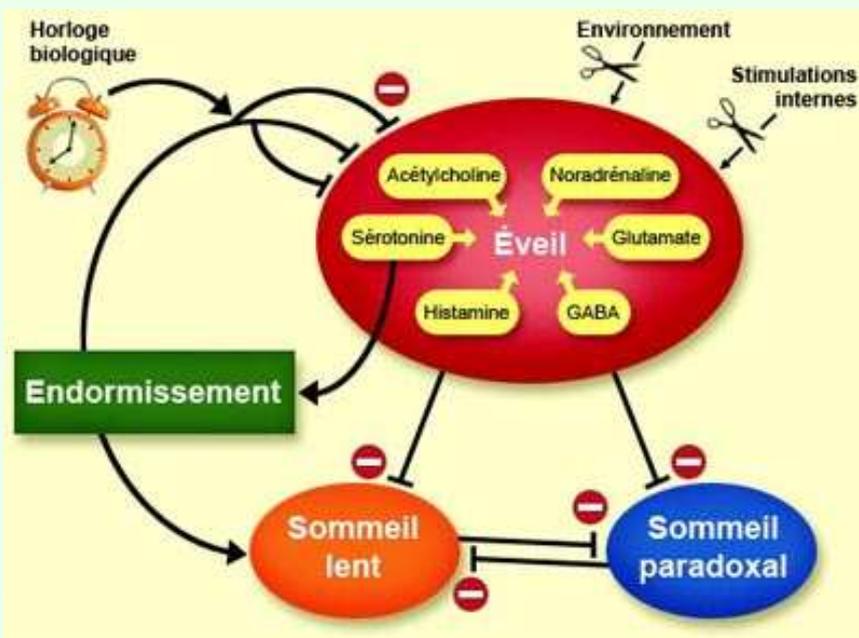
Wagner, C., Caplan, S.R., and Tannenbaum, G.S. 1998. Genesis of the ultradian rhythm of GH secretion: a new model unifying experimental observations in rats. *Am J Physiol* **275**(6 Pt 1): E1046-1054.

Waxman, D.J. and O'Connor, C. 2006. Growth hormone regulation of sex-dependent liver gene expression. *Mol Endocrinol* **20**(11): 2613-2629.

Wiegand, S.J., Terasawa, E., Bridson, W.E., and Goy, R.W. 1980. Effects of discrete lesions of preoptic and suprachiasmatic structures in the female rat. Alterations in the feedback regulation of gonadotropin secretion. *Neuroendocrinology* **31**(2): 147-157.

Willoughby, J.O. and Martin, J.B. 1978. The suprachiasmatic nucleus synchronizes growth hormone secretory rhythms with the light-dark cycle. *Brain Res* **151**(2): 413-417.

Yoo, S.H., Yamazaki, S., Lowrey, P.L., Shimomura, K., Ko, C.H., Buhr, E.D., Siepk, S.M., Hong, H.K., Oh, W.J., Yoo, O.J. et al. 2004. *PERIOD2::LUCIFERASE* real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(15): 5339-5346.



Le mot de la Secrétaire Générale de la SFC

Nous vous rappelons qu'une partie du Conseil d'Administration de la SFC doit être renouvelée et que les personnes souhaitant faire acte de candidature au Conseil d'Administration de la SFC doivent se faire connaître au plus tôt.

Les échéances pour l'année 2011 sont :

- Trois membres sont en fin de 2^e mandat (non renouvelable):
 - Fabienne AUJARD (trésorière),
 - René CLARISSE
 - Etienne CHALLET (ex-secrétaire général.)
- Trois membres sont en fin de 1^{er} mandat (renouvelable) :
 - Franck DELAUNAY (trésorier adjoint),
 - Albert GOLDBETER
 - Francis LEVI.
- Benoît MALPAUX souhaite démissionner du CA .



Ouria Dkhissi-Benyahya
Secrétaire Générale

FORMATION SFRMS : ATELIERS CHRONOBIOLOGIE CLINIQUE 2011

A Paris le 8 avril 2011 (Hôpital de l'Hôtel Dieu)

Si les troubles circadiens du sommeil et la dépression saisonnière constituent un motif important de consultation auprès des médecins généralistes, des psychiatres et des centres de sommeil notamment, leur diagnostic n'est pas toujours facile et les outils diagnostiques et thérapeutiques disponibles sont souvent mal connus. Par ailleurs, il est apparu qu'aucune formation spécifique n'est proposée durant le cursus médical sur ces pathologies et leurs traitements. Ainsi ce stage pratique a-t-il pour but d'introduire aux approches chronobiologiques des troubles du rythme circadien en pratique clinique.

Les notions essentielles relatives à la genèse des rythmes circadiens seront rappelées tandis que la photo-réception et les mécanismes impliqués dans la synchronisation des rythmes biologiques seront étudiés dans leurs tenants et conséquences. Des sessions plénières décriront les troubles circadiens du sommeil (ICSD-2), ainsi que 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.

De plus, différents équipements disponibles sur le marché seront présentés sur le site de la formation (actigraphie, lampes de photothérapie).

Chaque participant profitera d'un enseignement intensif personnalisé.



Formation proposée par le Groupe de Travail SFRMS « Chronobiologie » :

Contact/inscriptions :

Cécile Comibert

SFRMS chargée de mission:

www.sfrms.fr

communication.sfrms@gmail.com

Tél : 01 43 20 67 96

A l'issue de cette formation, les participants sauront :

- comprendre les mécanismes impliqués dans la régulation des rythmes circadiens et l'effet de la lumière et de la mélatonine sur le rythme veille-sommeil
- identifier les troubles circadiens du sommeil (avance et retard de phase, libres cours, travail posté, jet lag)
- utiliser les outils diagnostiques adaptés
- mettre en œuvre les stratégies thérapeutiques recommandées



SFRMS 
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil



Lieu de formation :

Ville : PARIS
 Adresse : Hôtel Dieu, 1 Place du Parvis Notre Dame, 75004 Paris

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, Hôpital du Vinatier, 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

PROGRAMME

ATELIER CHRONOBIOLOGIE EN CLINIQUE 2011

Approches Chronobiologiques
 Troubles du Rythme Circadien du Sommeil : Photothérapie & Mélatonine

Le 8 avril 2011
 Paris
 Hôpital de l'Hôtel Dieu

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

Organisation :
 Formation proposée par le Groupe de Travail SFRMS « Chronobiologie » :
 Contact/inscriptions : Cécile Cornibert /chargée de mission SFRMS :
communication.sfrms@gmail.com
 Tél. : 01 43 20 67 96
 Fax : 01 48 56 27 87

Programme de la journée de formation

08h00 - 08h30 Accueil des stagiaires, distribution des documents

Aspects théoriques

- 08h30 - 9h30 Les rythmes circadiens : Principes de base, mécanismes biologiques
- 9h30-10h00 Les troubles du rythme circadien du sommeil (ICSD-2)
 Avance et retard de phase, libre-cours, irrégulier
- 10h00 - 10h15 **Pause Café**
- 10h15-11h00 Rythmes imposés : Jet Lag, Travail posté

Ateliers pratiques

- 11h00 - 12h00 Introduction des ateliers, équipement, répartition en groupes
- 12h00 - 13h00 **Déjeuner sur place**
- 13h00 - 15h00 Ateliers de travail en groupes (études de cas)
 1^{er} Atelier (A1, A2, A3 ou A4) – 1h00
 2^{ème} Atelier ((A1, A2, A3 ou A4) – 1h00
 Pause café
- 13h00 - 15h00 3^{ème} Atelier (A1, A2, A3 ou A4) – 1h00
 4^{ème} Atelier ((A1, A2, A3 ou A4) – 1h00
- 17h00 - 18h00 **Discussion générale, évaluation**

Ateliers	
A1	Questionnaires, agenda de sommeil – étude de cas cliniques (1h00)
A2	Actimétrie – comment, pourquoi et étude de cas cliniques (1h00)
A3	Photothérapie - recommandations et étude de cas cliniques (1h00)
A4	Mélatonine – principes, recommandations et étude de cas cliniques (1h00)

Organisation et fonctionnement des ateliers

- 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 11h00 à 12h00 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
13h00-14h00	G1	G2	G3	G4
14h00-15h00	G2	G3	G4	G1
15h00-16h00	G3	G4	G1	G2
16h00-17h00	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.

World Federation
of Societies on
Chronobiology



May 5 to 9, 2011



Puebla de Zaragoza, México



III World Congress of Chronobiology

The meeting will be aimed to discuss how to improve Biodiversity Preservation, Life Quality and Health by Chronobiology

The 3rd WORLD MEETING OF CHRONOBIOLOGY will be held from May 5-9 2011 in Puebla, Mexico

The meeting will be aimed to discuss How to Improve Biodiversity Preservation, Life Quality and Health by Chronobiology

Responsible: **Raúl Aguilar-Roblero**

Email: 3wcc@ifc.unam.mx

Site web: <http://www.inb.unam.mx/wcc/index.html>

ABSTRACTS for oral and poster presentations will be accepted from October 31, 2010 to January 31, 2011

GRC Gordon Research Conferences

Gordon Conference in Chronobiology (June 12-17, 2011) Il Ciocco Hotel and Resort Lucca

La "Gordon Conference" 2011 sur la chronobiologie présentera les recherches de pointe sur les aspects moléculaires, cellulaires et comportementales des rythmes circadiens.

Email: M.MERROW@RUG.NL

Site web: <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2011&program=chrono>

Chronobiology

Integration: From Molecule to Organism

June 12-17, 2011
Il Ciocco Hotel and Resort
Lucca (Barga), Italy

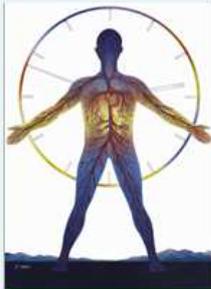
Chair:
Martha Merrow

Vice Chair:
Michael Rosbash



Application Deadline

Applications for this meeting must be submitted by **May 15, 2011**. Please apply early, as some meetings become oversubscribed (full) before this deadline. If the meeting is oversubscribed, it will be stated here. *Note:* Applications for oversubscribed meetings will only be considered by the Conference Chair if more seats become available due to cancellations.



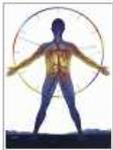
12.Course on Chronopharmacology

[Introduction](#) | [Lectures](#) | [Registration](#) | [Software](#) | [About us](#)

Introduction

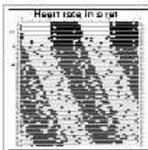
Responsible: Prof. Björn Lemmer Email: bjoern.lemmer@pharmtox.uni-heidelberg.de

Aim of the Course on Chronopharmacology



Chronotherapeutics is gaining increasing interest in medicine, pharmacy, drug delivery and in the use of drugs as a pharmacological tool in animal experiments. It is the intention of the Course to promote and encourage these developments by reaching out to scientists and practitioners in medicine, biology, pharmacy, molecular biology, veterinary medicine and in experimental and clinical pharmacology.

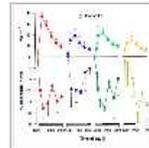
Circadian Rhythm



A biological rhythm is an adaptive phenomenon of both individuals and species relating to predictable changes in environmental factors linked to the rotation of the earth around its axis in 24 hours as well around the sun in 365 days. Circadian rhythms are endogenously driven by biological clocks found in single cells, flowers, animals and men and in which "clock genes" are expressed.

Chronopharmacology

The study of rhythmic, predictable-in-time differences in the effects and/or pharmacokinetics of drugs both in experimental animals and in men. It investigates the effects/side effects of drugs upon temporal changes in biological functions or symptoms of a disease as well as drug effects as a function of biologic timing.



Welcome

Announcement of the 12.th International Summer Course. The course will take place at the [University of Heidelberg](#) from

July, 25. - August, 2. 2011

For additional information write to [Chronopharmacology](#).

Read the review article about the discovery of rhythms in humans

published in Chronobiol. Int. 2009

[Online](#) or [PDF-file](#)

You can also [download](#) scans of the original historical articles cited in the review.

Supported by

Pfizer Pharma GmbH, Berlin

News

11.01.2011 Schedule for the 12. Course on Chronopharmacology

XII Congress of the EBRS 2011 in Oxford, United Kingdom, August 20-26, 2011



August 20-26, 2011
Oxford, England

XII Congress of the
European Biological Rhythms Society

In association with
the Japanese Society for Chronobiology

XII Congress of the EBRS 2011 in Oxford, United Kingdom, August 20-26, 2011

Le 12e congrès de l'EBRS sera réalisé en association avec la Japanese Society For Chronobiology.

Responsible:

Russell Foster

Email:

Russell.Foster@eye.ox.ac.uk

Site web:

<http://ebrs-online.org/index.html>

First announcement

20th International Symposium on Shiftwork and Working Time

– Biological mechanisms and risk management in the 24h society

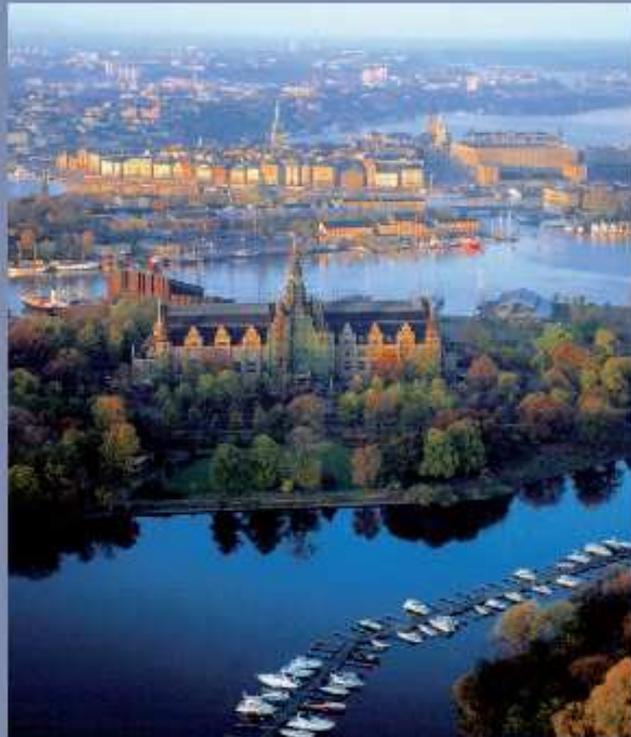
June 28 – July 1 • 2011
Stockholm • Sweden

31 January 2011 :
Deadline for abstract Submission

15 March 2011 :
Notification of acceptance of abstracts

31 March 2011 :
Last date for early registration

30 May 2011 :
Final registration



The International Symposium on Shiftwork and Working Times is a biannual event. This symposium has a tradition of more than 30 years in providing up-to-date information on night and shiftwork, as well as new trends in working time organization.

The Symposium is organized by members of the Working Time Society, and of the Scientific Committee on Shiftwork and Working Time of the International Commission on Occupational Health (ICOH). The 20th International Symposium on Shiftwork and Working Time is organized by the Stress Research Institute, Stockholm University, Stockholm, Sweden.

All necessary information about the symposium can be found at

www.shiftwork2011.se

Stress Research Institute
www.stressresearch.se



**Stockholm
University**

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

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

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

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

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

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

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à aujard@mnhn.fr avec copie à 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 générale	<u>Ouria</u> Dkhissi-Benyahya ouria.benyahya@inserm.fr
Secrétaire adjointe	Sophie Lumineau Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr
Trésorière	Fabienne Aujard aujard@mnhn.fr
Trésorier adjoint	<u>Franck Delaunay</u> franck.delaunay@unice.fr

Ont contribué à ce numéro

F. Aujard
J. Beau
I. Bur
J.P. Clarys
B. Claustrat
O. Dkhissi-Benyahya
S. Lumineau
J.-F. 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 : 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 : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

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