

2èmes JOURNÉES DU GETCOP

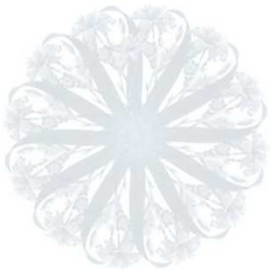


TROUBLES DU SOMMEIL & LES THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES PERSONNALISÉES



Rythmes circadiens

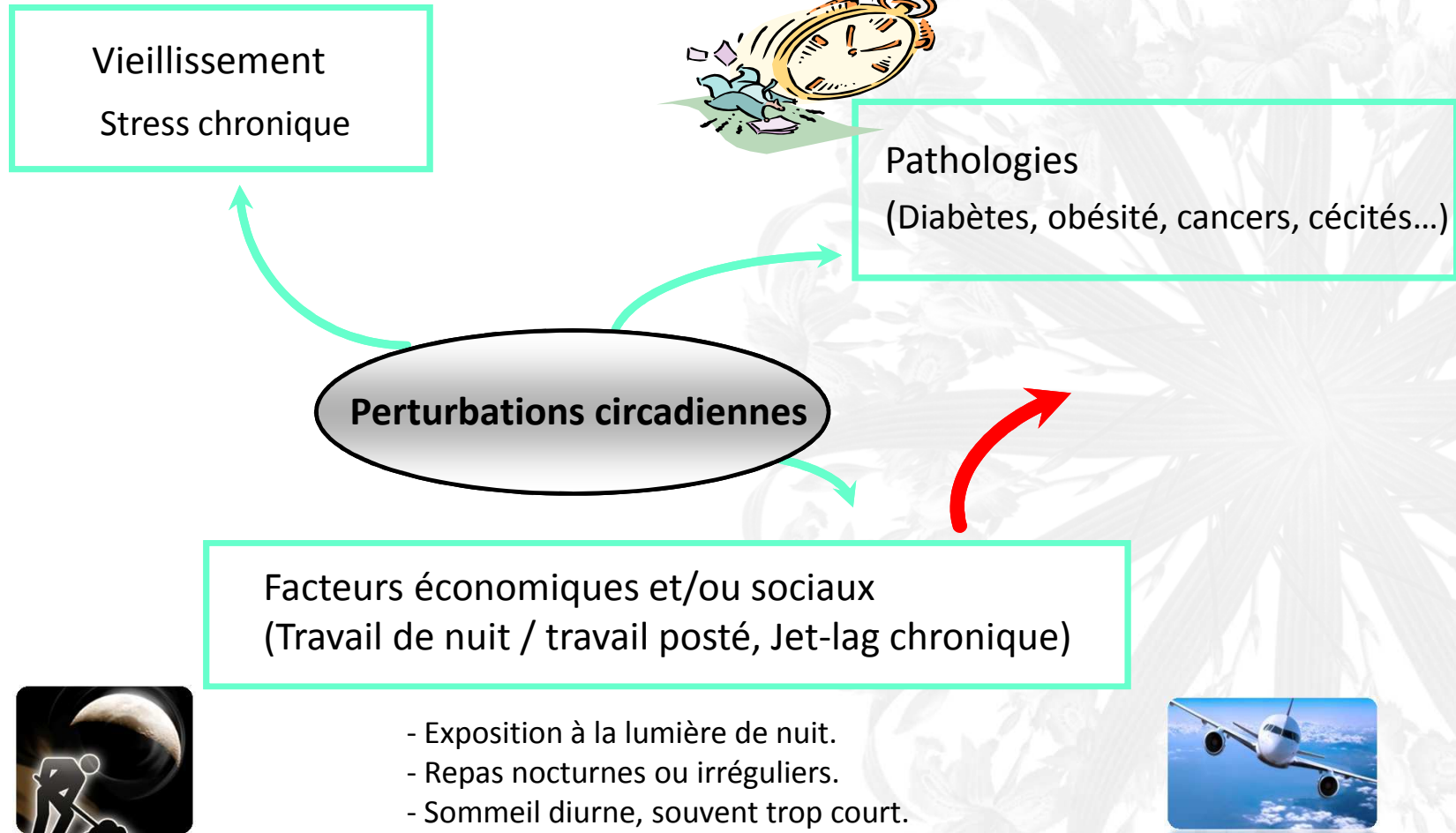
Etienne Challet



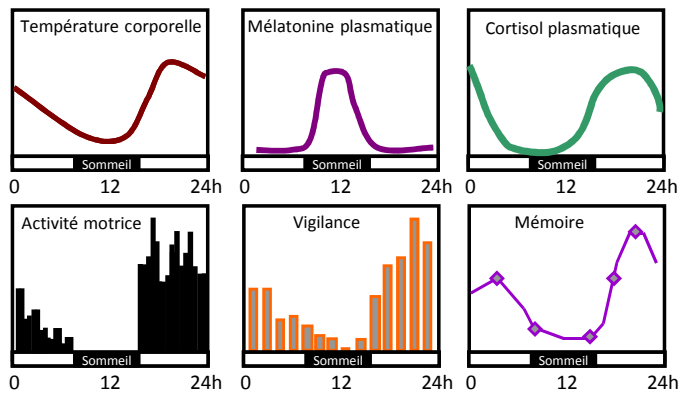
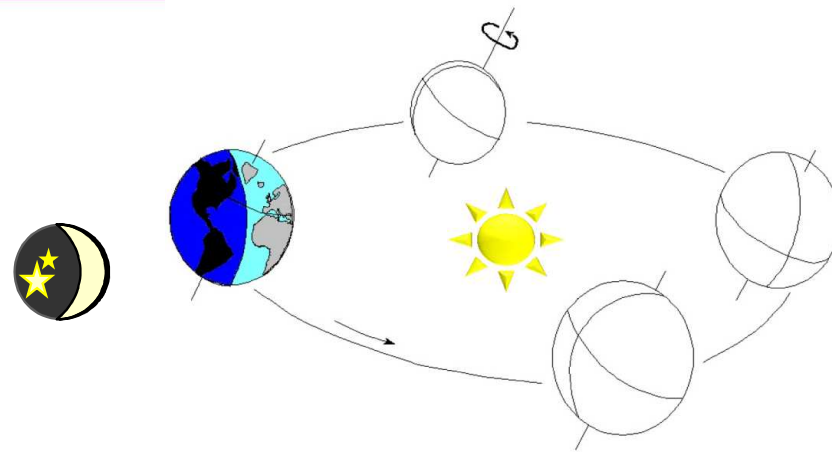
METZ CONGRÈS ROBERT SCHUMAN 27-28 SEPTEMBRE 2019



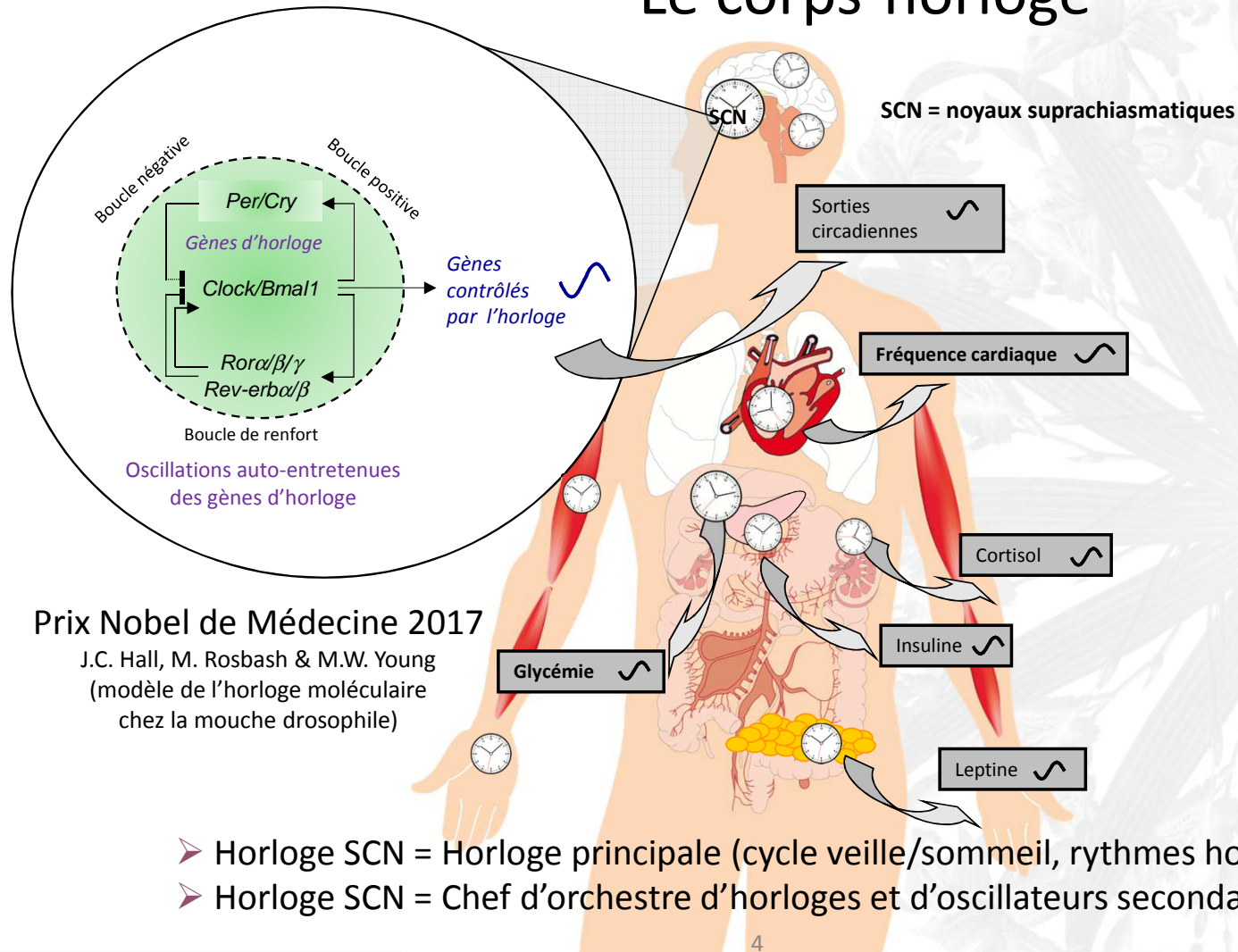
Altérations des rythmes circadiens → Implications en santé humaine



2èmes JOURNÉES DU GETCOP : LES TROUBLES DU SOMMEIL ET LES THÉRAPIES COMPLÉMENTAIRES PERSONNALISÉES



Le corps-horloge

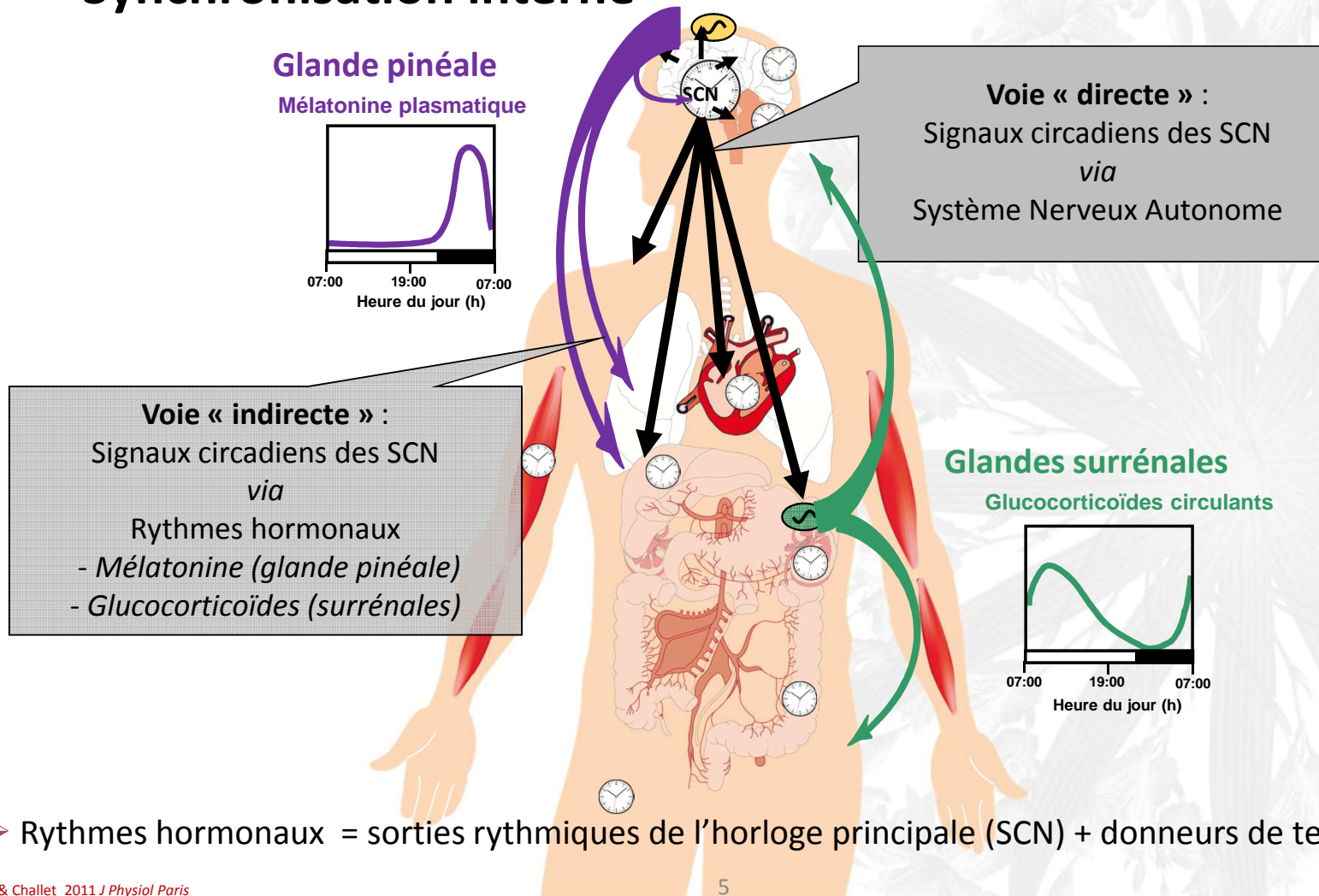


Prix Nobel de Médecine 2017

J.C. Hall, M. Rosbash & M.W. Young
(modèle de l'horloge moléculaire
chez la mouche drosophile)

- Horloge SCN = Horloge principale (cycle veille/sommeil, rythmes hormonaux).
- Horloge SCN = Chef d'orchestre d'horloges et d'oscillateurs secondaires.

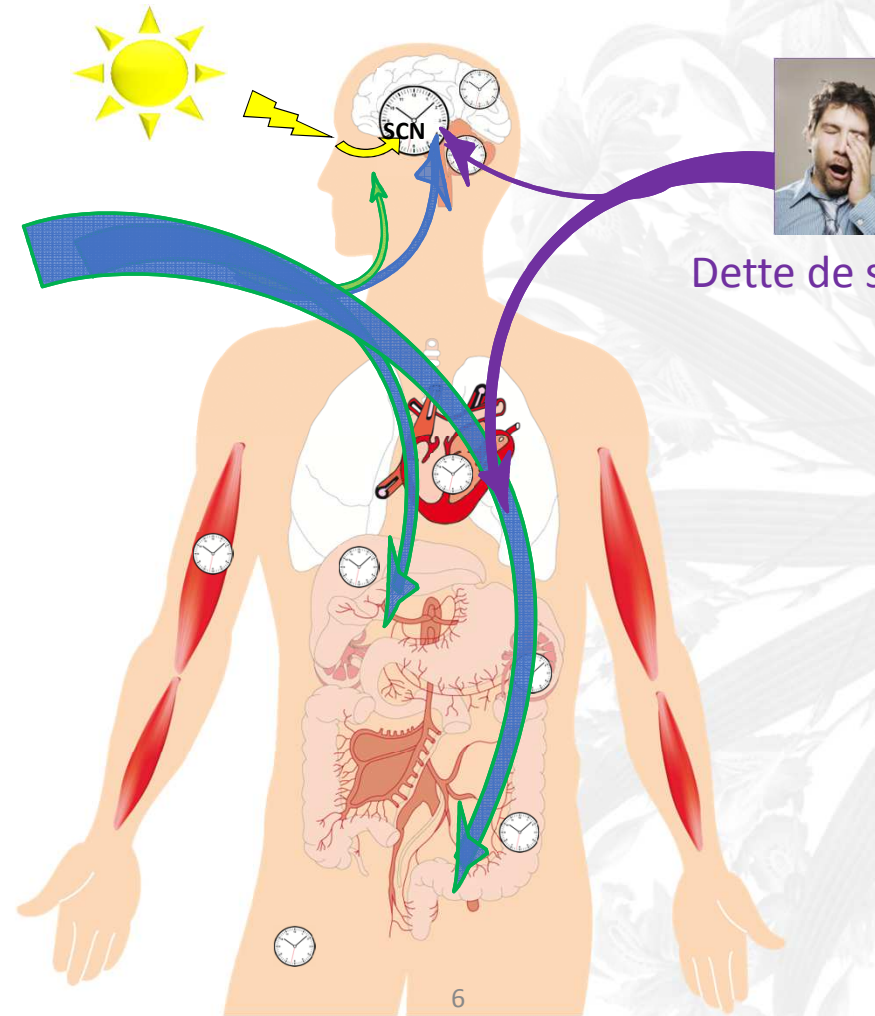
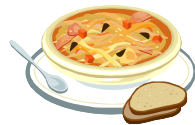
Synchronisation interne



Synchronisation externe

Horaire des repas
(Quand on mange)

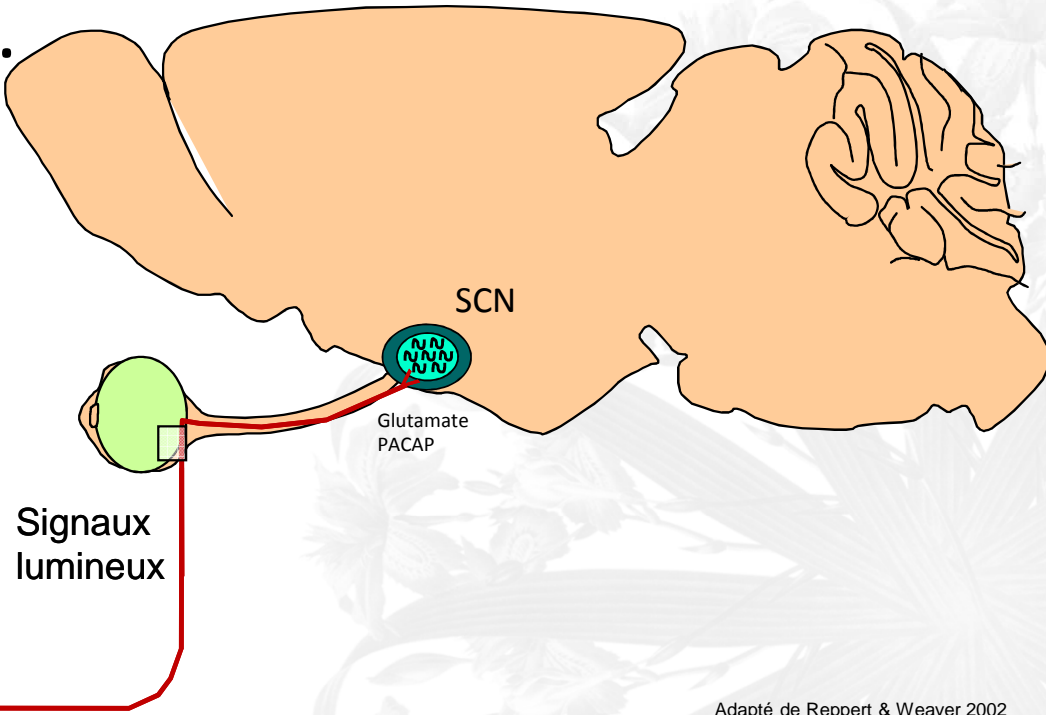
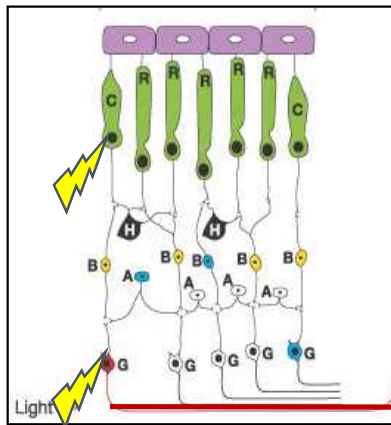
Facteurs métaboliques
(Ce qu'on mange)
(Combien de calories)



Dette de sommeil

La rétine ne sert pas qu'à voir...

Cellules photoréceptrices classiques:
cônes (C) & bâtonnets (R)

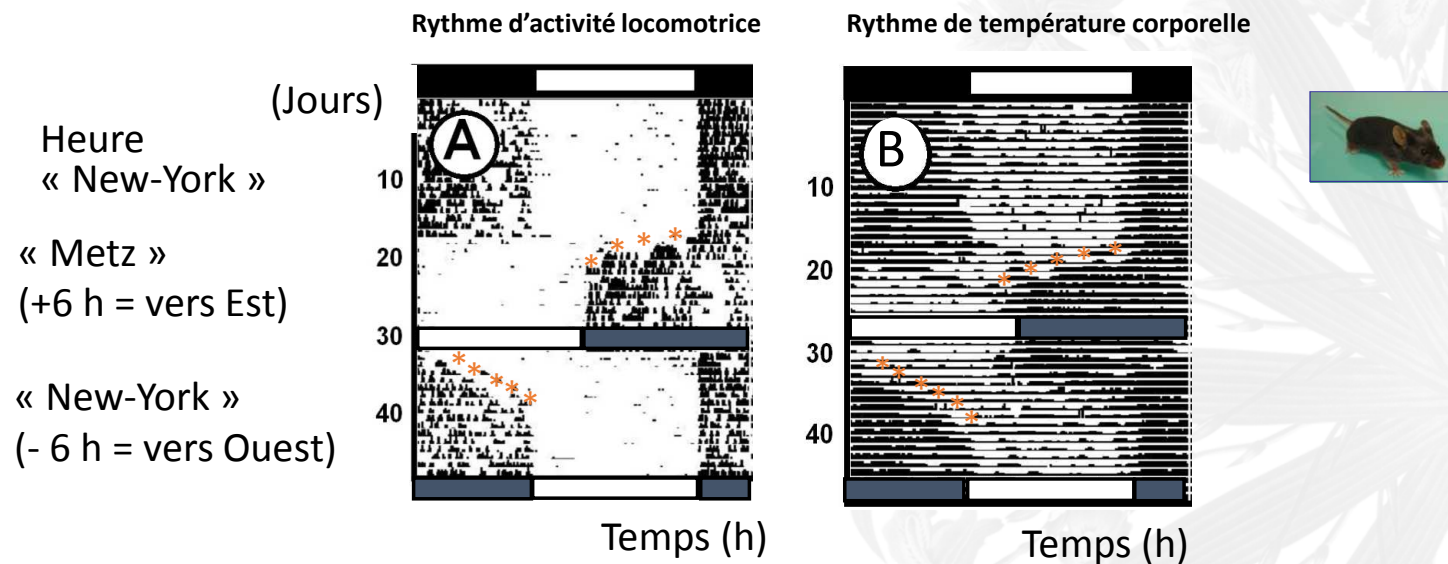


Adapté de Reppert & Weaver 2002

Mélanopsine (dans quelques cellules ganglionnaires)

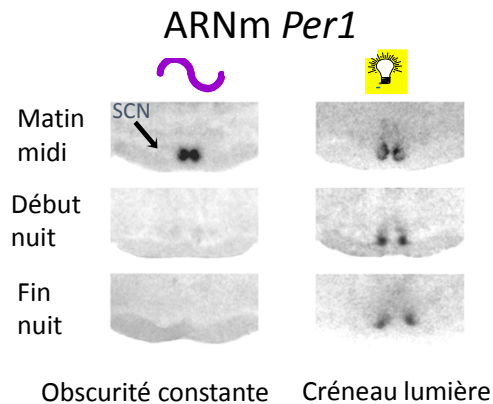
- Synchronisation de l'horloge suprachiasmaticque par les **signaux lumineux** perçus par la **mélanopsine** (photorécepteur rétinien très sensible à la lumière bleue).
- Rôle de la **mélanopsine** dans réponses comportementales à la **lumière** (éveil, activation du système nerveux autonome = réflexe pupillaire à la lum, accélération cardiaque, sécrétion de cortisol).

Jet-lag: re-synchronisation au cycle lumière-obscurité

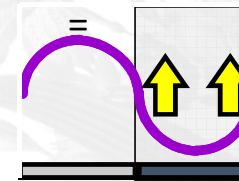


Plusieurs jours sont nécessaires pour que l'horloge suprachiasmatique soit re-synchronisée après un décalage-horaire (de plusieurs fuseaux-horaires).

La synchronisation par la lumière implique la transcription des gènes d'horloge *Per1* et *Per2* dans l'horloge suprachiasmatique (SCN)

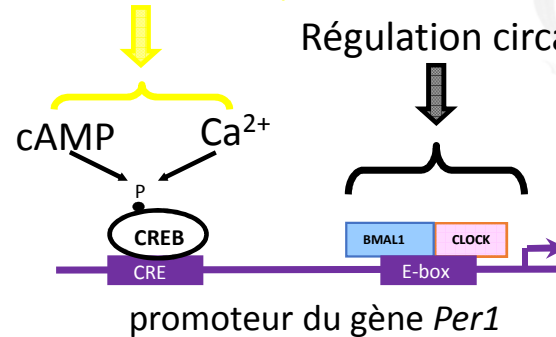


ARNm *Per1* dans les SCN



Signaux lumineux :
Sur-expression transitoire de *Per1* et *Per2* pendant la nuit (niveaux endogènes bas)

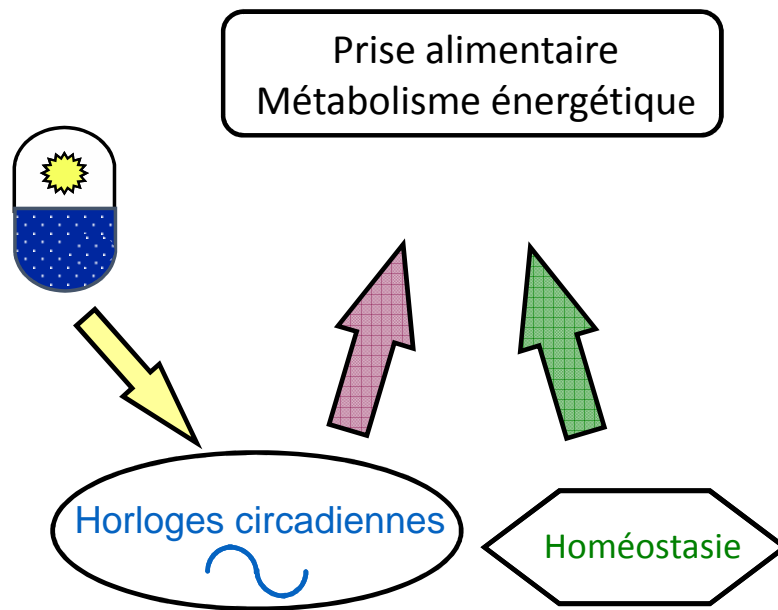
Signaux lumineux
(glutamate, PACAP)



D'après Albrecht *et al.* 1997
Caldelas *et al.* 2003

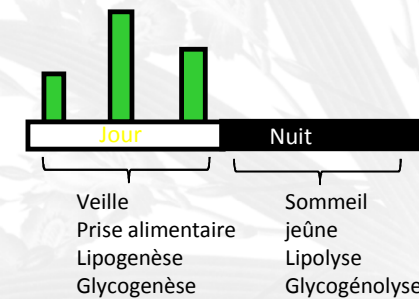
D'après Travnickova-Bendova *et al.* 2002; Tischkau *et al.* 2003

Régulation de la prise alimentaire et du métabolisme

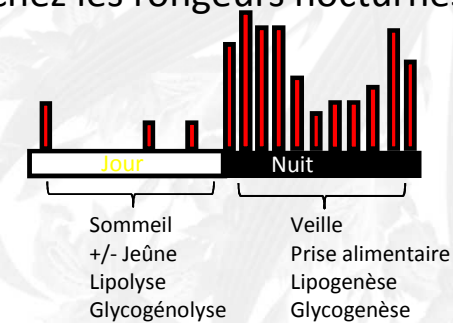


Composante circadienne

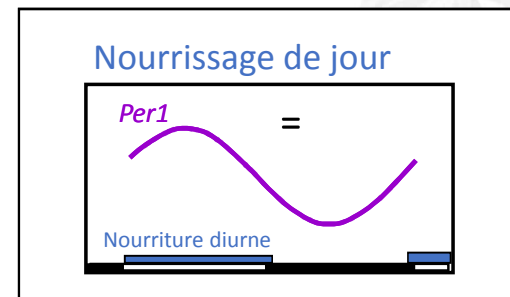
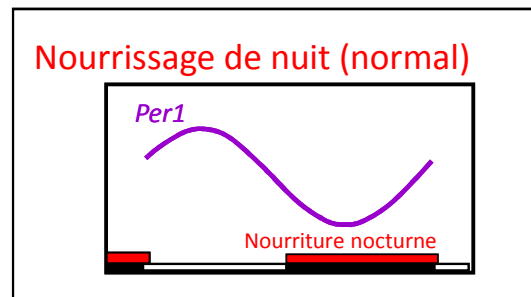
Rythme de prise alimentaire
chez l'humain (diurne)



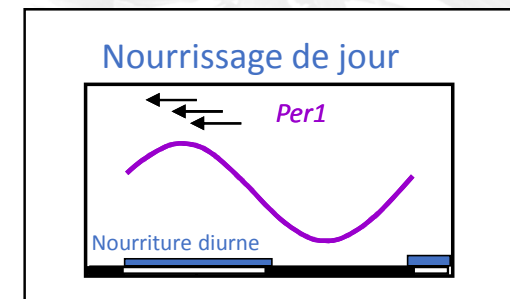
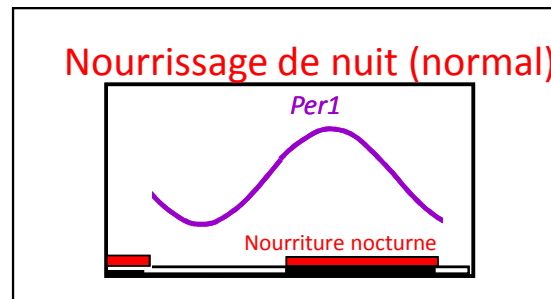
Rythme de prise alimentaire
chez les rongeurs nocturnes



Effets synchroniseurs des repas sur les oscillations circadiennes dans les tissus périphériques



Noyaux suprachiasmatiques

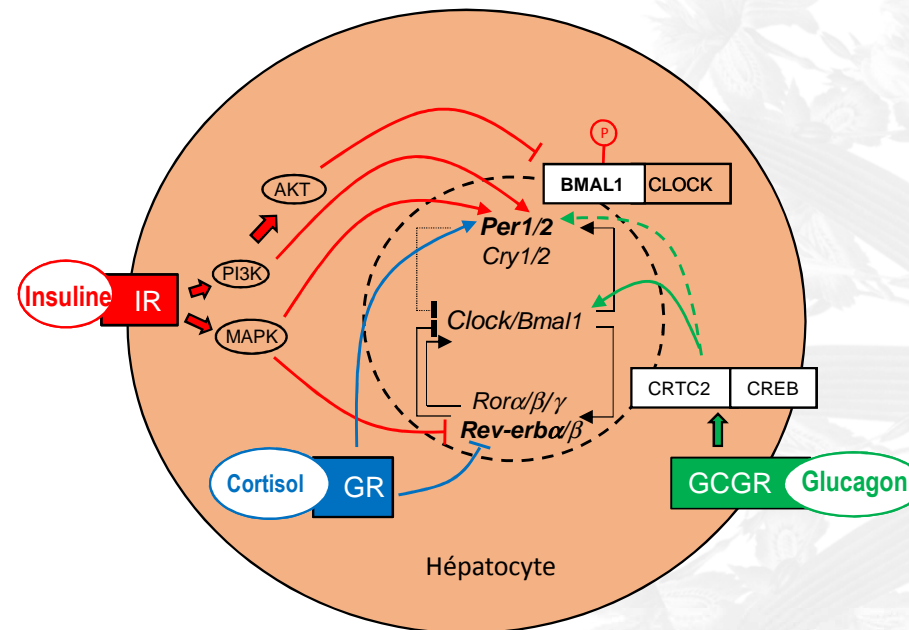


Foie

D'après Damiola et al. 2000

- ➔ Pas de déphasage des SCN (insensibles à l'heure des repas) en présence du cycle lumière/obscurité.
- ➔ Déphasage des oscillations circadiennes par les repas dans le foie.
- ➔ Déphasage par les repas dans tissu adipeux, cœur, rein, pancréas (entre autres).

Les hormones liées à la prise alimentaire participent à la synchronisation des horloges secondaires



Adapté de:
Torra *et al.* 2000 Endo
Tahara *et al.* 2011 JBR
Mukherji *et al.* 2015 PNAS
Sun *et al.* 2015 JBC
Dang *et al.* 2016 Nat Comm
Ikeda *et al.* 2018 EBioMed
Crosby *et al.* 2019 Cell

Perturbations métaboliques

?

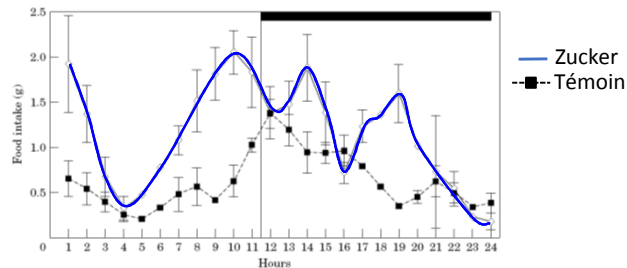
Troubles circadiens



Obésité et diabète associés à des perturbations circadiennes

Obésité + diabète d'origine génétique

Rat Zucker = mutation du récepteur Leptine

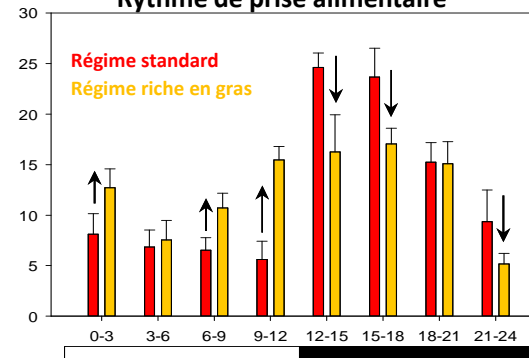


Diminution du rythme de prise alimentaire

D'après Mistlberger et al. 1993 *Appetite*

Obésité d'origine nutritionnelle

Rythme de prise alimentaire

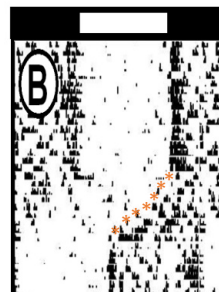
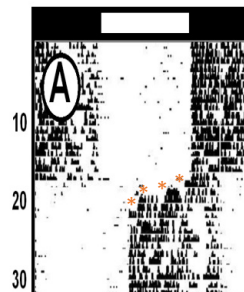


Diminution du rythme de prise alimentaire

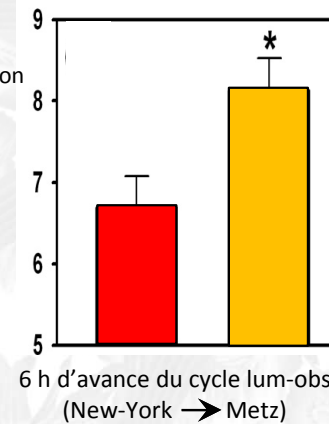
Régime standard

Régime gras

Temps (jours)



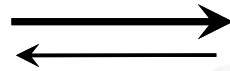
Temps de resynchronisation (jours)



Mendoza et al. 2008 *J Physiol Lond*

➤ Un régime gras ralentit la synchronisation des SCN par la lumière.

Perturbations métaboliques

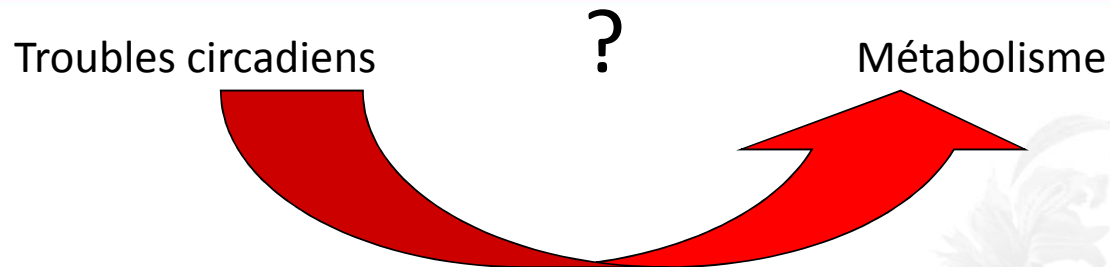


Troubles circadiens

?



Travail posté (15-20% population active)



1. Altération des horloges moléculaires
2. Altération de l'environnement rythmique

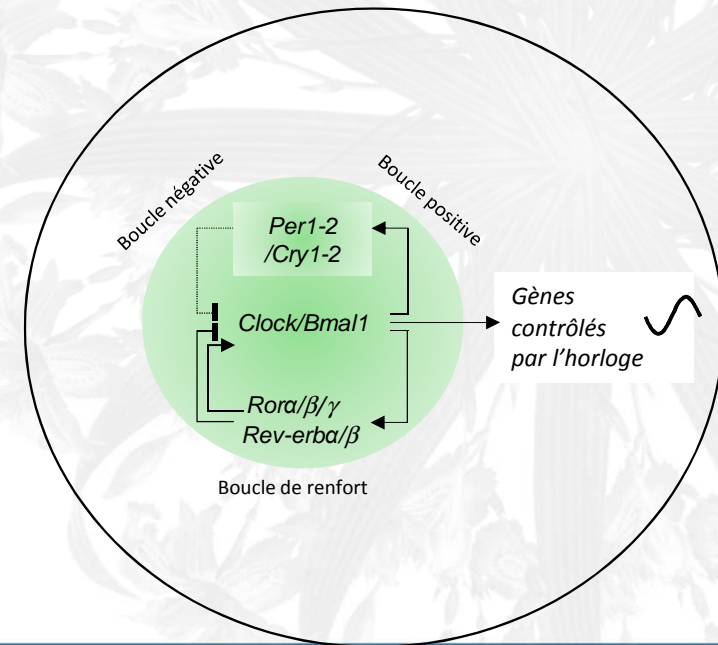
Altération des horloges moléculaires
= invalidation des gènes d'horloge

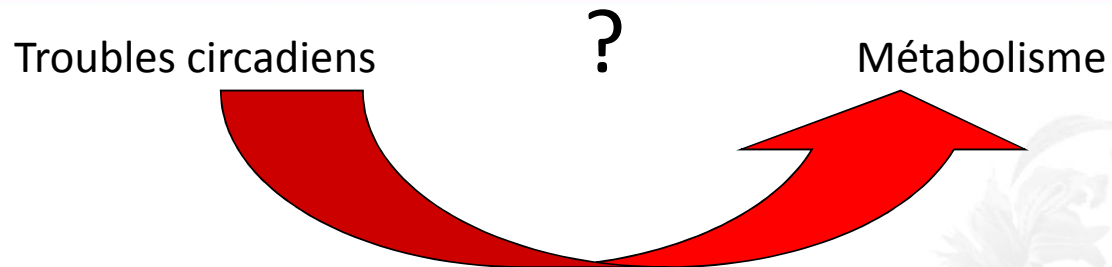
Adiposité augmentée chez les souris mutantes *Clock*

Turek et al. 2005 *Science*

Diabète chez les souris *Bmal1* KO dans le pancréas

Marcheva et al. 2010 *Nature*





1. Altération des horloges moléculaires
2. **Altération de l'environnement rythmique**

Quand les facteurs synchroniseurs deviennent... désynchroniseurs:

Jet-lag chronique



Lumière = le plus puissant synchroniseur
de l'horloge principale (SCN)



Repas à heures inhabituelles

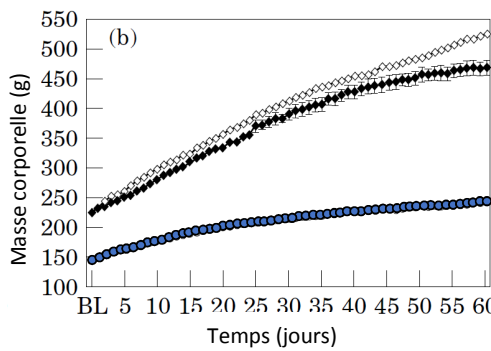
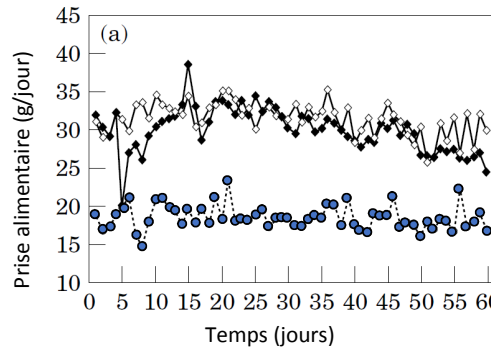


Repas = puissant synchroniseur
des horloges périphériques

Effets de l'horaire des repas sur la prise de poids (régime équilibré)

Obésité + diabète d'origine génétique

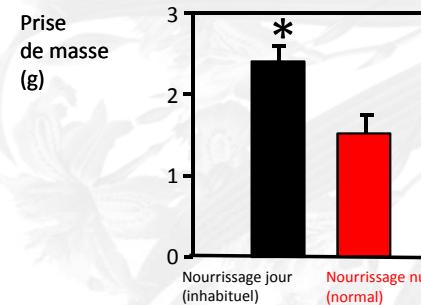
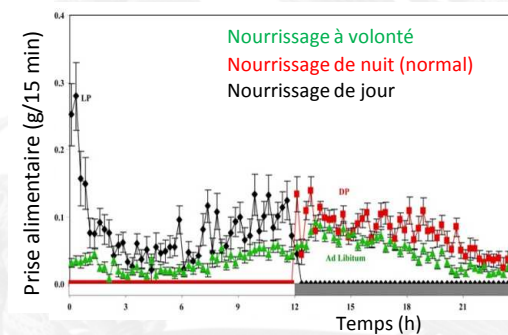
Rat Zucker = mutation du récepteur Leptine



● Témoin (croquettes à volonté)
◇ Zucker (croquettes à volonté)
◆ Zucker (croquettes accessibles que la nuit)

D'après Mistlberger et al. 1993

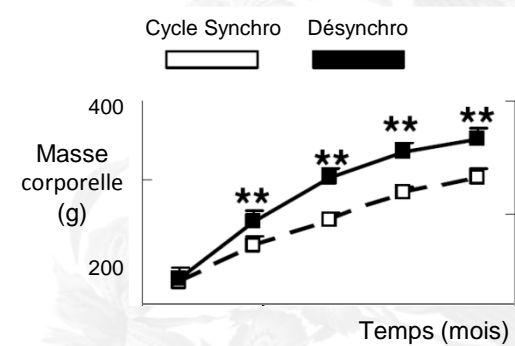
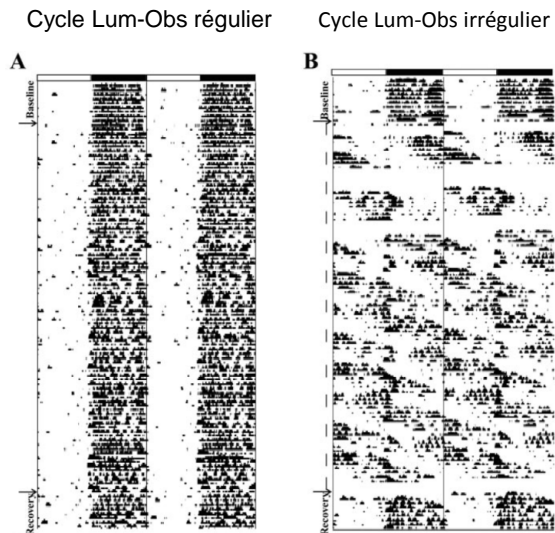
Restriction alimentaire temporelle (Régime normal = équilibré)



D'après Bray et al. 2013

➤ Un régime équilibré consommé pendant la période de repos augmente la prise de poids.

Conséquences métaboliques du jet-lag chronique chez le rat nocturne



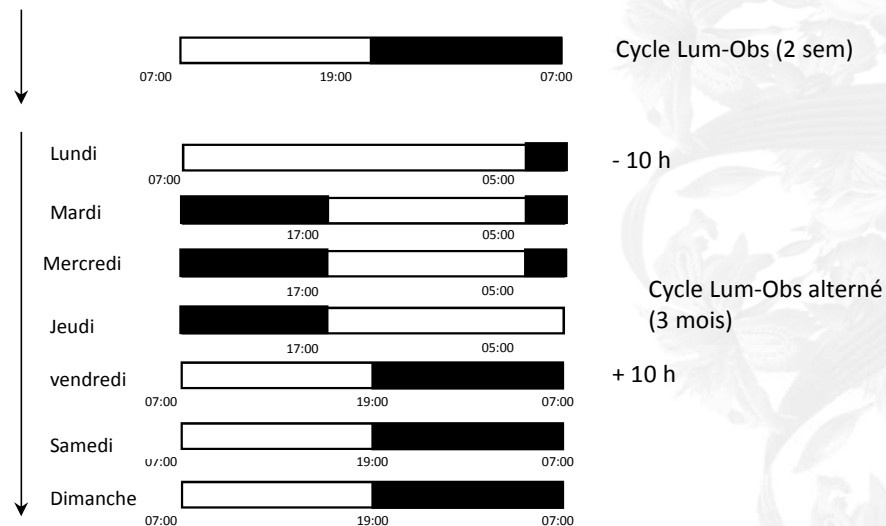
- Augmentation prise de masse (d'après Tsai et al. 2005 *AJP*).
- Insulinosécrétion altérée (Bartol-Munier et al. 2006 *IJO*).
- Concept de « chronobésité »



Conséquences métaboliques du jet-lag chronique chez le rat roussard, (*Arvicanthis*), un rongeur diurne

(c-à-d, avec des réponses circadiennes et comportementales à la lumière comparables à celles des humains)

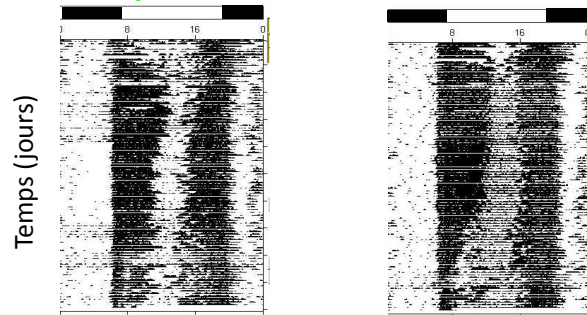
- Désynchronisation ?
- Métabolisme alterné ?



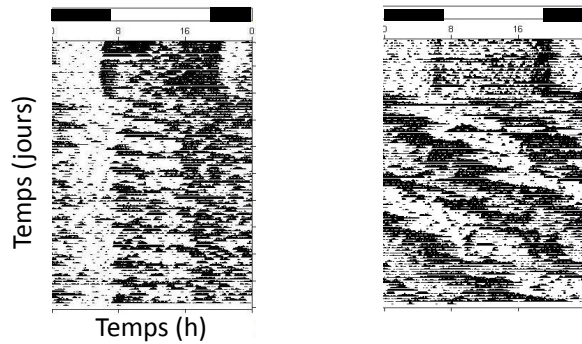


Rythme activité-repos
(détecteurs infra-rouges)

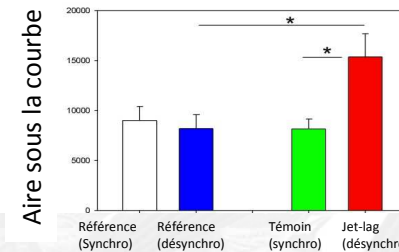
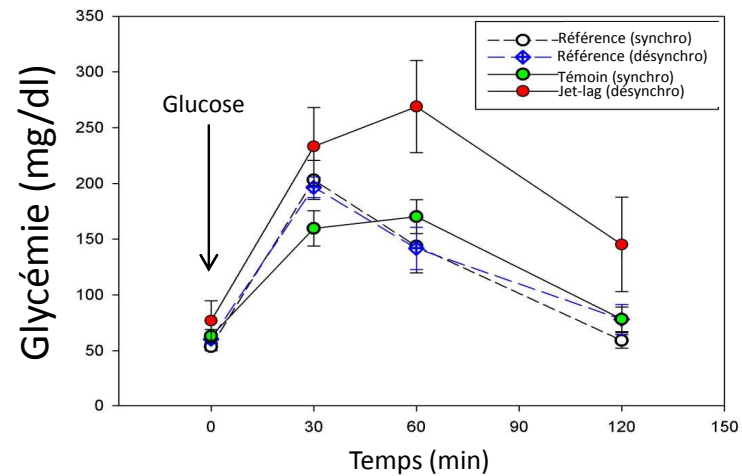
Cycle lumière-obscurité fixe



Cycle lumière-obscurité alterné

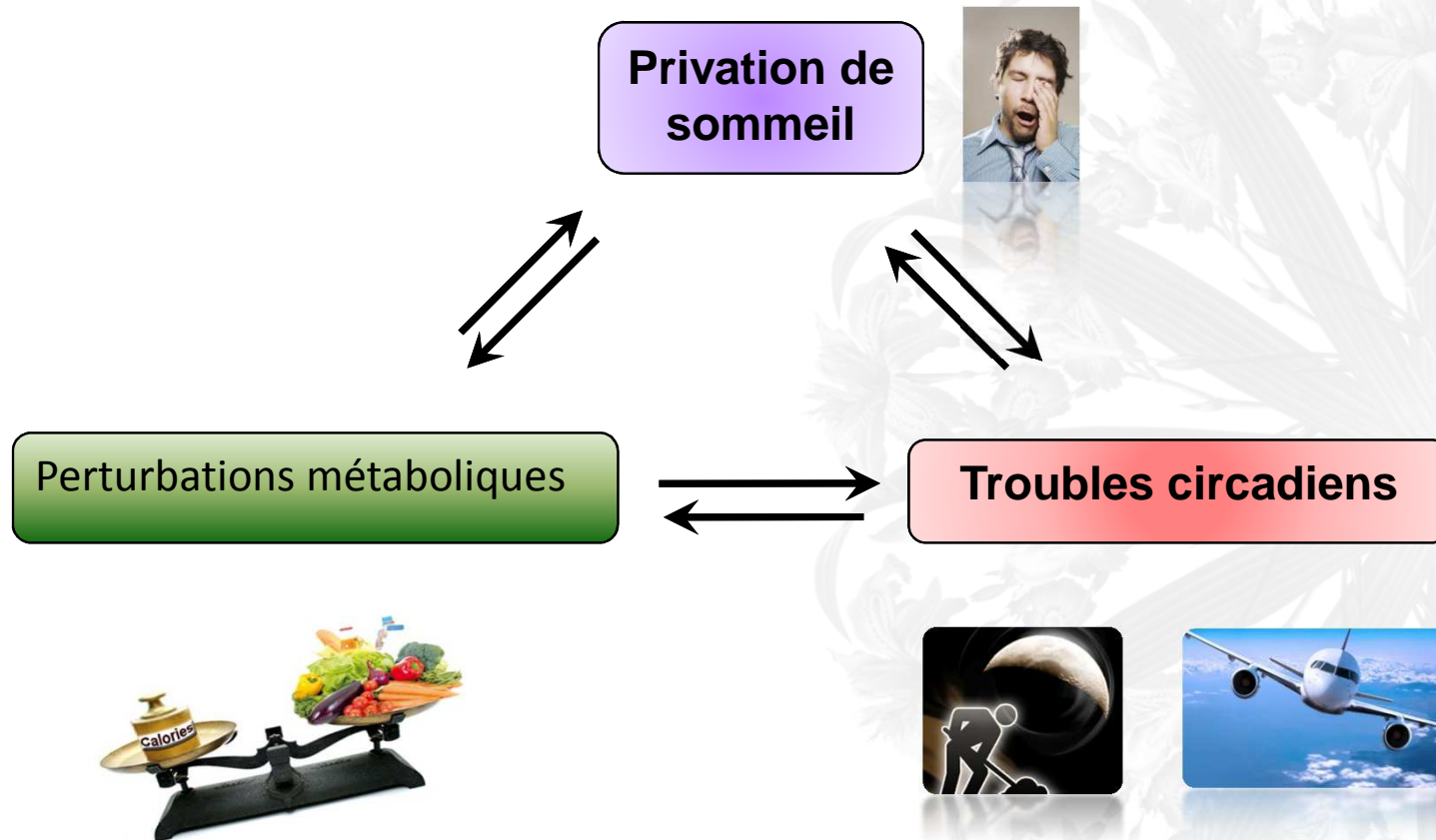


Test de tolérance au glucose (OGTT)

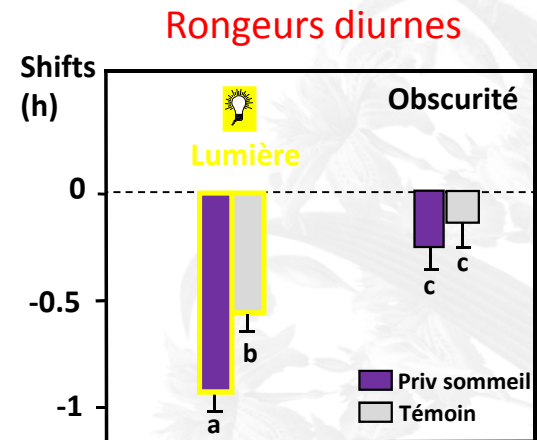
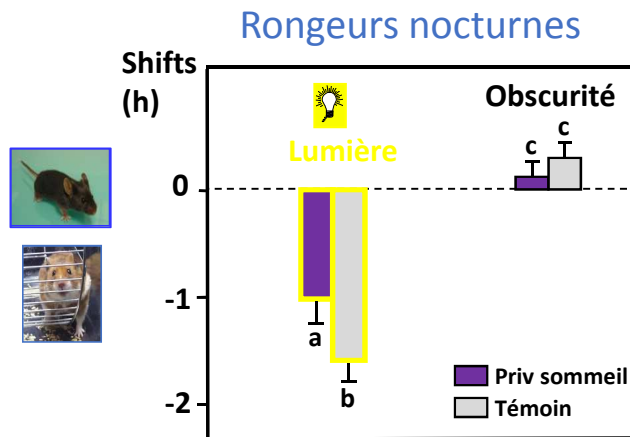


Les rongeurs diurnes *Arvicanthis* soumis à un jet-lag chronique ont une tolérance au glucose largement diminuée (état pré-diabétique).

Grosbellet et al. 2015 FASEB J

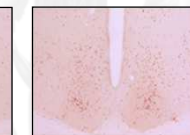
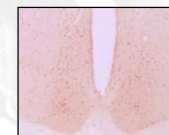


Modulation par la **privation de sommeil** de l'horloge principale



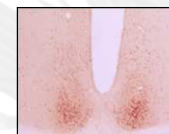
Rat roussard
(*Arvicanthis*)

c-FOS IR dans SCN



Tém + obscurité

Priv sommeil + obscurité



Tém + Lumière

Priv sommeil + Lumière

- **Privation de sommeil** réduit synchronisation à la lumière chez **rongeurs nocturnes**.

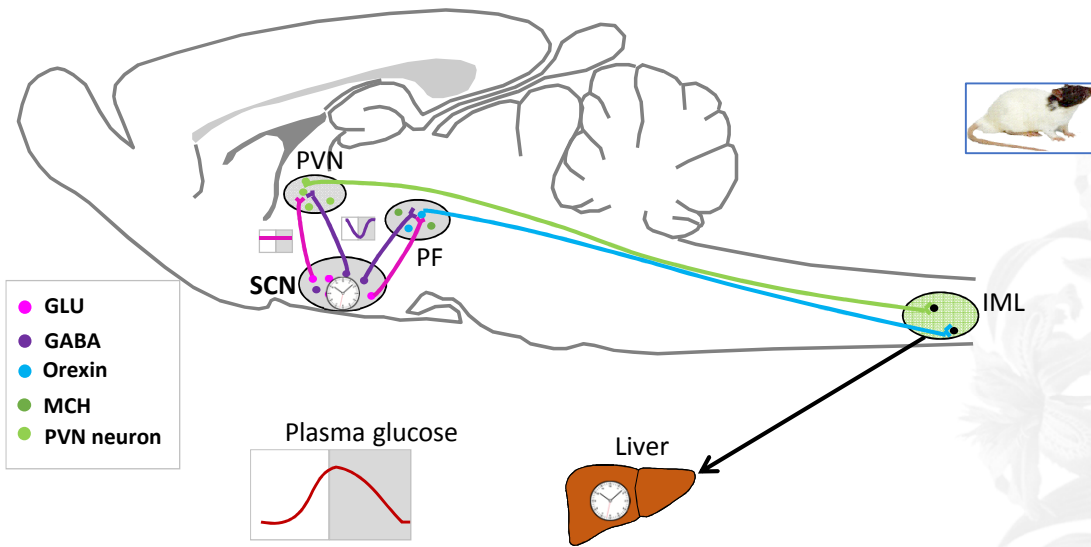
D'après Mistlberger et al. 1997, Challet et al. 2001

- **Privation de sommeil** augmente synchronisation à la lumière chez un **rongeur diurne**.

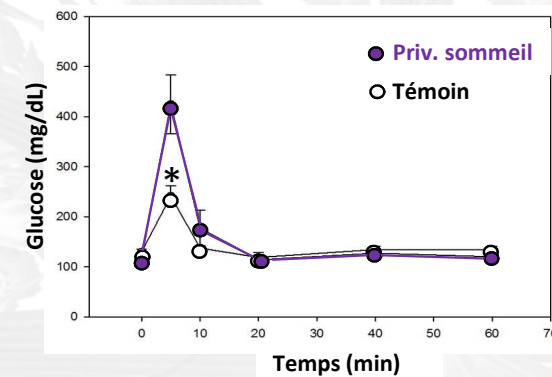
Jha et al. 2017

Les effets modulateurs de la **privation de sommeil** sur la synchronisation à la lumière de l'horloge SCN sont opposés entre rongeurs **nocturnes** et **diurnes**.

Une privation de sommeil (4 h) agit sur le métabolisme du glucose chez le rat

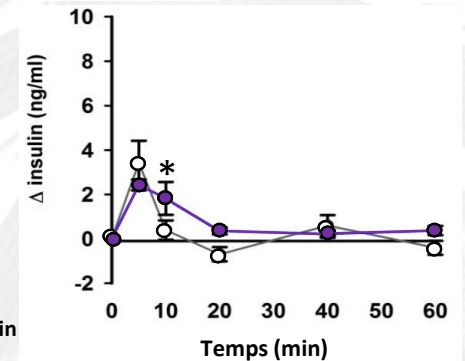
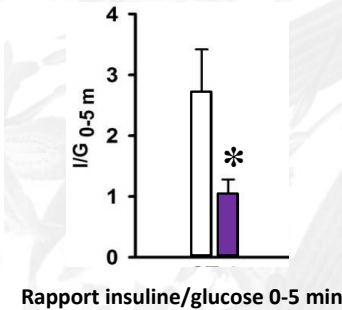
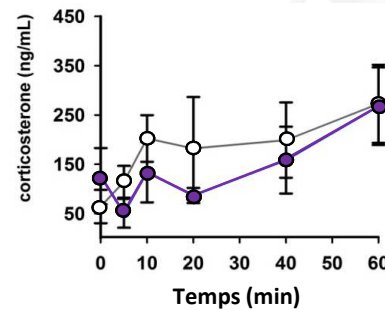


Test de tolérance au glucose (IVGTT) chez des rats en privation aiguë de sommeil



Jha et al. 2016

Adapté de Kalsbeek et al. 2010 TEM



➤ Une **privation de sommeil** en début période de repos réduit la tolérance au glucose.

Conclusions

1. La lumière ambiante modifie rythmicité circadienne.

- **Lumière** = le plus puissant synchroniseur de l'horloge principale (SCN).

2. Les facteurs nutritionnels modifient rythmicité circadienne.

- **Heure des repas** = puissant synchroniseur des horloges périphériques.
- **Facteurs métaboliques** (régime gras, entre autres) agissent sur l'horloge principale (SCN).

3. La désynchronisation circadienne favorise les désordres métaboliques.

- **Jet-lag chronique** = adiposité augmentée et/ou tolérance glucose diminuée.
- **Repas pendant période de repos** = adiposité augmentée.

4. La privation de sommeil agit sur rythmicité circadienne et métabolisme du glucose.

- **Privation sommeil aiguë** module la synchronisation à la lumière.
- **Privation sommeil aiguë** réduit tolérance glucose.



INCI, CNRS, Université de Strasbourg
Equipe *Horloges circadiennes & métabolisme*

Dr Ione Bartol-Munier, post-doc
Dr Rosana Dantas, post-doc
Dr Julien Delezie, PhD
Stéphanie Dumont, Assist .Ingén. Unistra
Dr Céline Feillet, PhD
Sylviane Gourmelen, Assist .Ingén. CNRS
Dr Edith Grosbellet, PhD
Dr Pawan Jha, PhD
Pr Paul Pévet, DRe CNRS
Dr Jorge Mendoza, CR CNRS
Dr Satish Sen, PhD
Dr Patrick Vuillez, MCU Unistra

Equipe *lumière, rythmes circadiens, homéostasie du sommeil et neuropsychiatrie*

Dr Fanny Fuchs, PhD
Pr Patrice Bourgin, PUPH Unistra

Chronobiotron, UMS3415
CNRS et Université de Strasbourg

Dr Dominique Ciocca, Ingén. Rech CNRS
Dr Sophie Reibel, Ingén. Rech Unistra

Remerciements

IPHC, CNRS, Université de Strasbourg
Equipe *d'Ecophysiologie Evolutive, DEPE*

Dr François Criscuolo, CR CNRS
Dr Hugues Oudart, MC Unistra
Sandrine Zahn, Assist. Ingén. Unistra
Mathilde Arrivé, Assist .Ingén .CNRS

Pr Andries Kalsbeek, University of Amsterdam, NL
Ewout Foppen, Ingén .Univ Ams

Pr Ueli Schibler, University of Geneva, CH
(*Rev-erb α* -/- mice)

Pr Mike Menaker, University of Virginia, USA
(*Per1-luc* rats)





Merci pour votre attention !