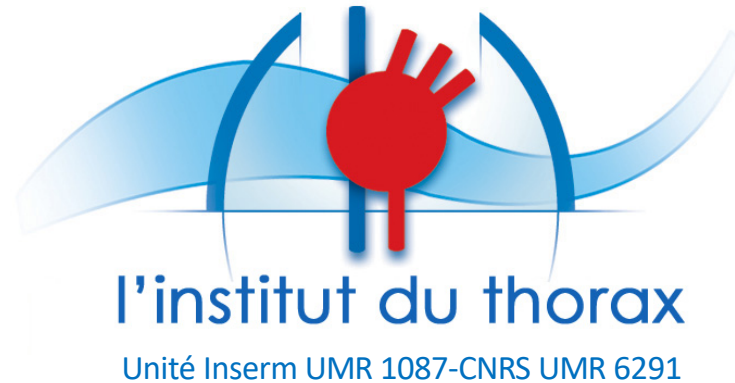


Rythmes circadiens et Maladies métaboliques



Pr David JACOBI, PUPH Nutrition

PLAN

PARTIE 1 : physiologie

1. Introduction sur les rythmes circadiens

PARTIE 2 : pathologie

1. Effet expérimental du régime gras
2. Décalage des rythmes et risque métabolique

PARTIE 3 : étude d'article

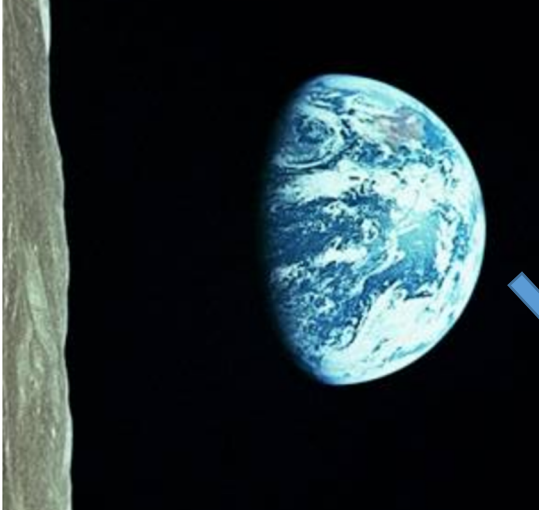


Le rythme “naturel” humain est de ???

- 1962 : Michel Siffre passe 61 jours sous terre dans le gouffre de Scarasson (Alpes franco-italiennes)
- Emerge le 17 septembre en pensant être le 20 août
- Mais a garde un rythme endogène de... ~ 24 h

Marqueurs bio du rythme circadien des mammifères

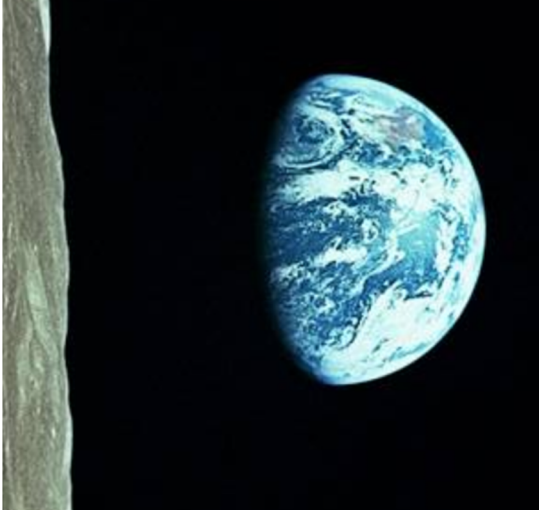
- Mélatonine basse le jour
- Température centrale minimum at ~5:00, ~2 h avant le lever
- Cortisol plasmatique



Rythmes circadiens

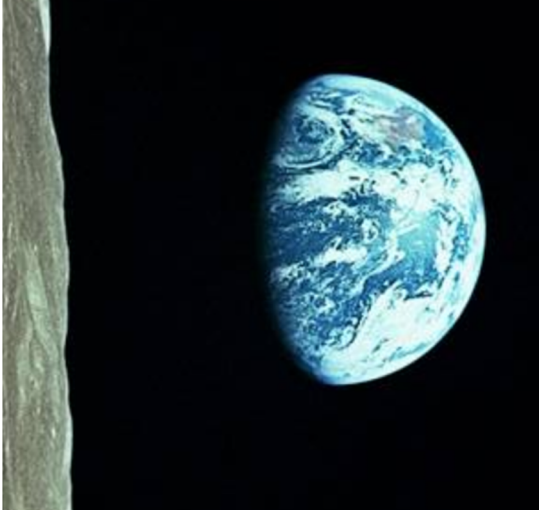
1. Processus bio. endogène avec période ~24 h en libre cours

- Persiste en conditions constantes (ex : obscurité continue)
- A distinguer des rythmes diurnes non endogènes



Rythmes circadiens

1. **Processus bio. endogène avec période ~24 h en libre cours**
 - Persiste en conditions constantes (ex : obscurité continue)
 - A distinguer des rythmes diurnes non endogènes
2. **Compensation pour la température** : dans une frange de températures physiologiques



Rythmes circadiens

1. **Processus bio. endogène avec période ~24 h en libre cours**
 - Persiste en conditions constantes (ex : obscurité continue)
 - A distinguer des rythmes diurnes non endogènes
2. **Compensation pour la température** : dans une frange de températures physiologiques
3. **Entrainable**
 - Remis à zéro par un stimulus externe (ou Zeitgeber)

Nycthéméral OU diurne OU circadien ?



Nycthéméral (nycthémère)

- Grec *nukhthêmeron* : *nuktos* « nuit » et *hêmera* « jour »
- Lie à un cycle physiologique de 24 heures consécutives

Diurne

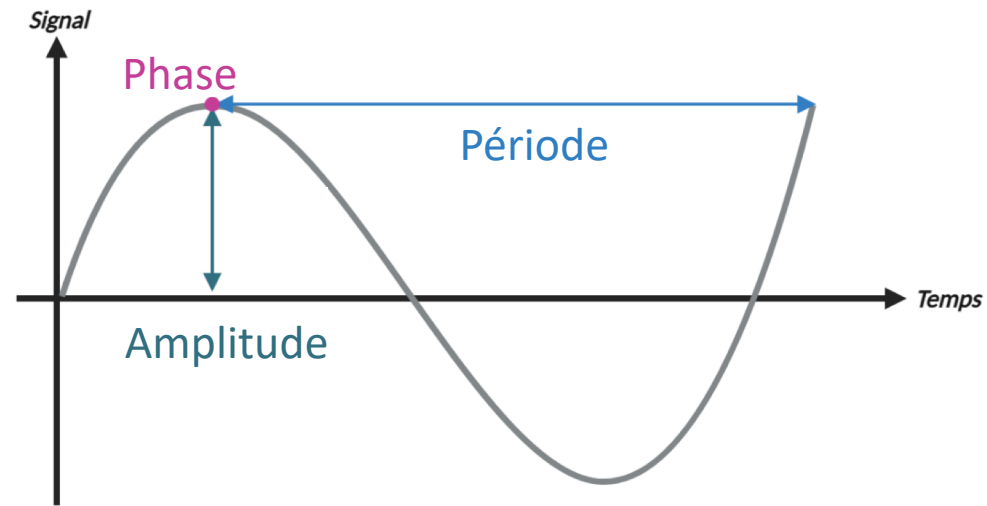
latin *diurnus* « qui se fait tous les jours »

1. tous les jours
2. de ou durant le jour (opposé de nocturne)

Circadien

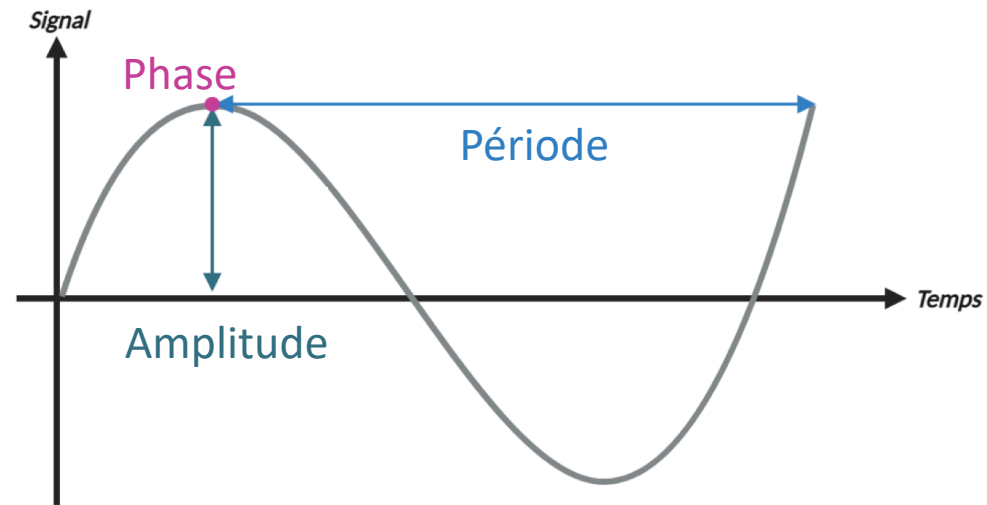
- latin *circa diem*, « environ un jour »

Rythmes biologiques et horloge circadienne



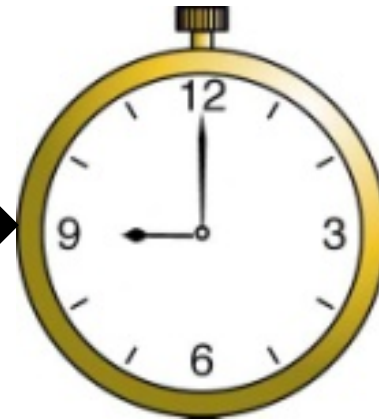
Horloge circadienne

Rythmes biologiques et horloge circadienne



Lumière
Alimentation
Température

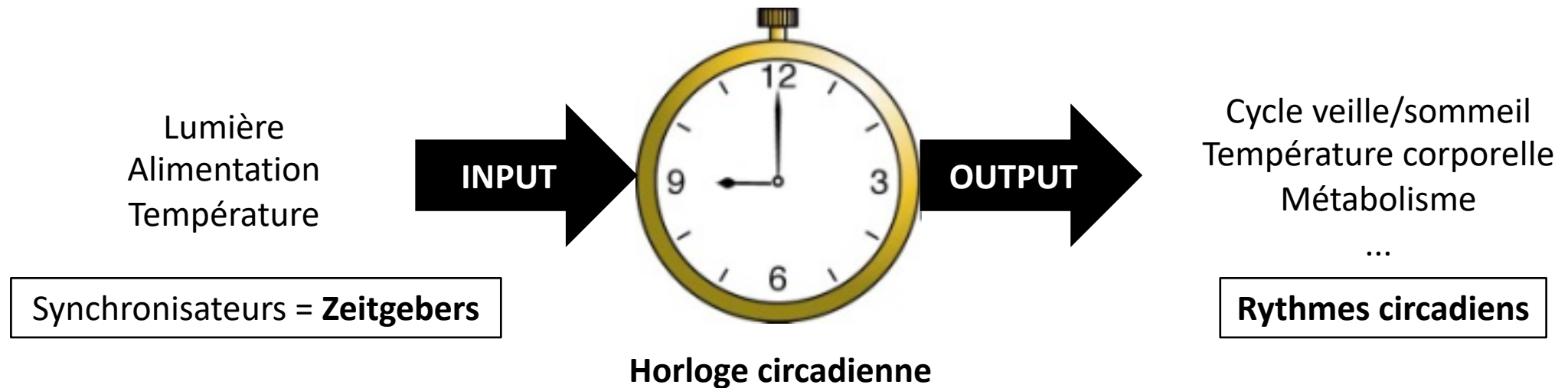
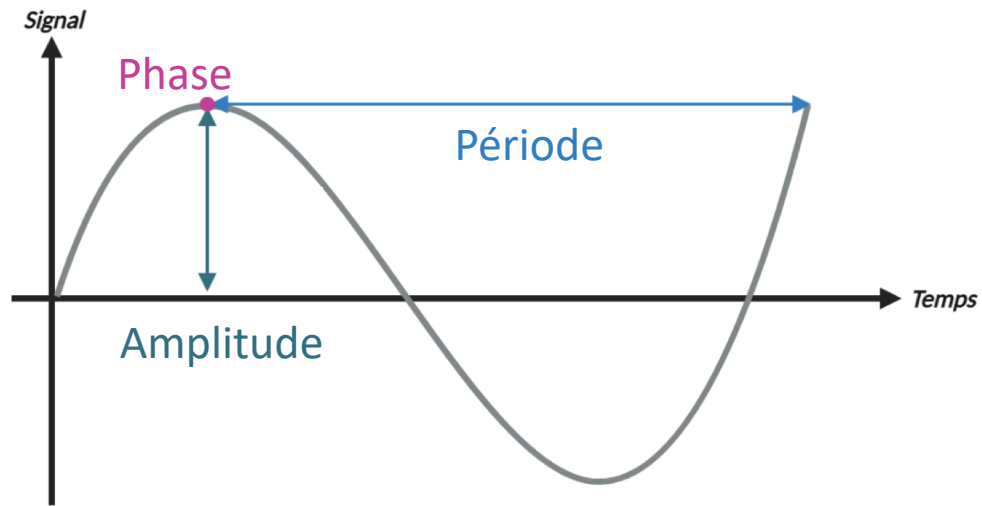
INPUT



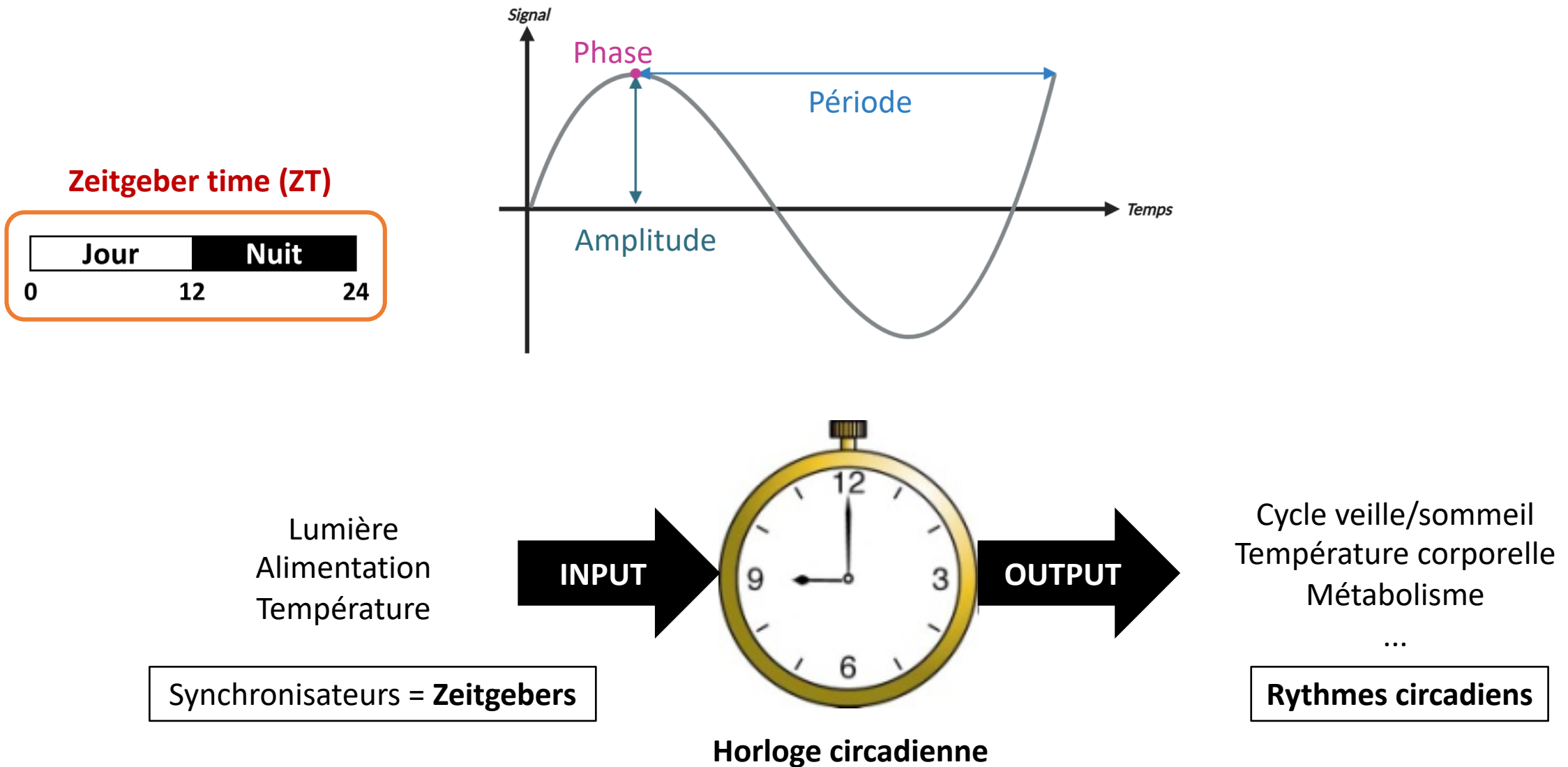
Synchronisateurs = **Zeitgebers**

Horloge circadienne

Rythmes biologiques et horloge circadienne



Rythmes biologiques et horloge circadienne



Les rythmes biologiques endogènes

d'Ortous de Mairan (1729)

DES SCIENCES

35

OBSERVATION BOTANIQUE.

ON sçait que la Sensitive est *heliotrope*, c'est-à-dire que ses rameaux & ses feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sçait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière, elle est Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, ses pédoncules se replient & se contractent vers le Soleil, de la même manière dont cela se fait chez la Plante, ou qu'on l'agite. Mais il n'est point nécessaire pour ce phénomène que le Soleil ou au grand air, il est seulement nécessaire lorsqu'on la tient toujours enfermée, elle s'épanouit encore très-sensiblement, & se replie ou se resserre régulièrement la nuit. L'expérience a été faite sur la fleur de la Sensitive, & cela paroît avoir une



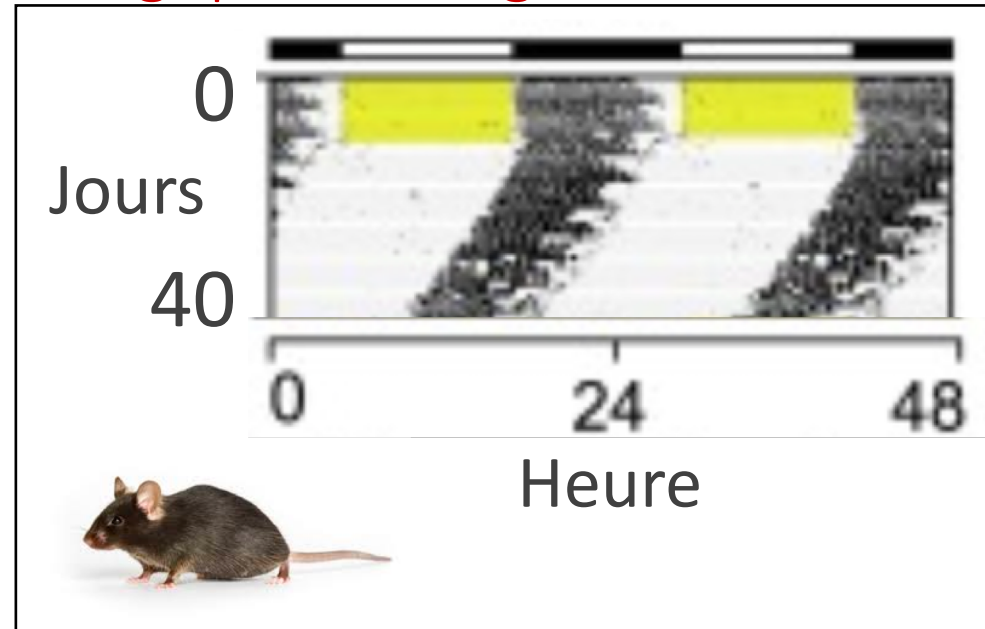

Les rythmes biologiques endogènes

d'Ortous de Mairan (1729)

DES SCIENCES 35

OBSERVATION BOTANIQUE.

ON sçait que la Sensitive est *heliotrope*, c'est-à-dire que ses rameaux & ses feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sçait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière, elle est Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, ses pédicules se replient & se contractent vers le Soleil, de la même manière dont cela se fait chez la Plante, ou qu'on l'agite. Mais il n'est point nécessaire pour ce phénomène que la Plante soit exposée au Soleil ou au grand air, il est seulement nécessaire qu'on la tienne toujours enfermée dans un vase, & elle s'épanouit encore très-sensiblement pendant la nuit. L'expérience a été faite sur la fève. La Sensitive sent donc le Soleil d'une manière & cela paroît avoir une



Les rythmes biologiques endogènes

d'Ortous de Mairan (1729)

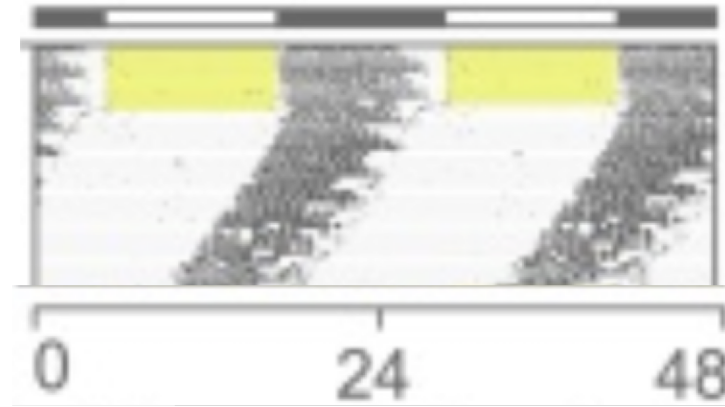
DES SCIENCES 35

OBSERVATION BOTANIQUE.

ON sçait que la Sensitive est *heliotrope*, c'est-à-dire que ses rameaux & ses feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sçait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière. elle est Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour. Ses pédicules se replient & se contractent vers le Soleil, de la même manière dont cela se fait chez la Plante, ou qu'on l'agite. Mais il n'est point nécessaire pour ce phénomène qu'il y ait du Soleil ou au grand air, il est seulement nécessaire qu'on la tient toujours enfermée. Elle s'épanouit encore très-sensiblement le jour, & se replie ou se resserre régulièrement la nuit. L'expérience a été faite sur la fin de l'été. La Sensitive sent donc le Soleil d'une manière & cela paroît avoir



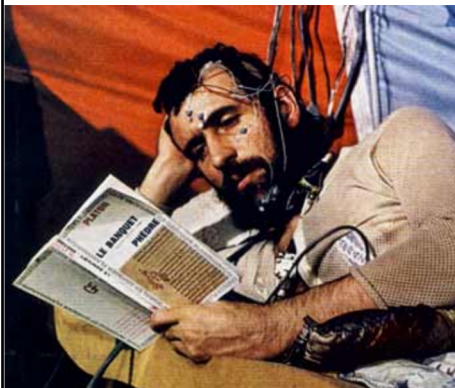
0
Jours
40



Heure



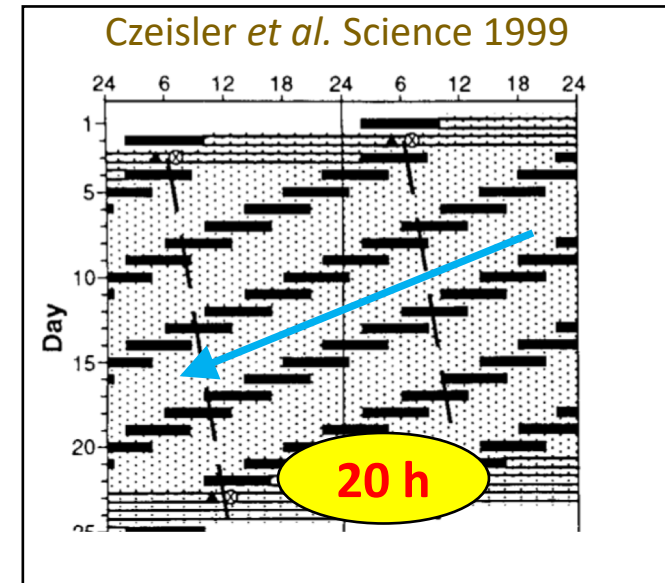
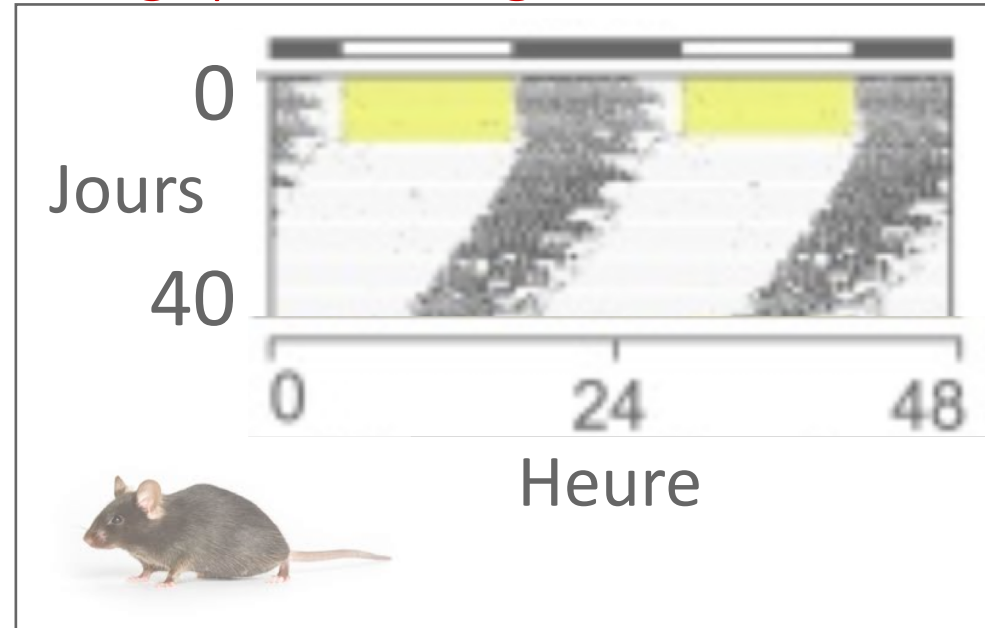
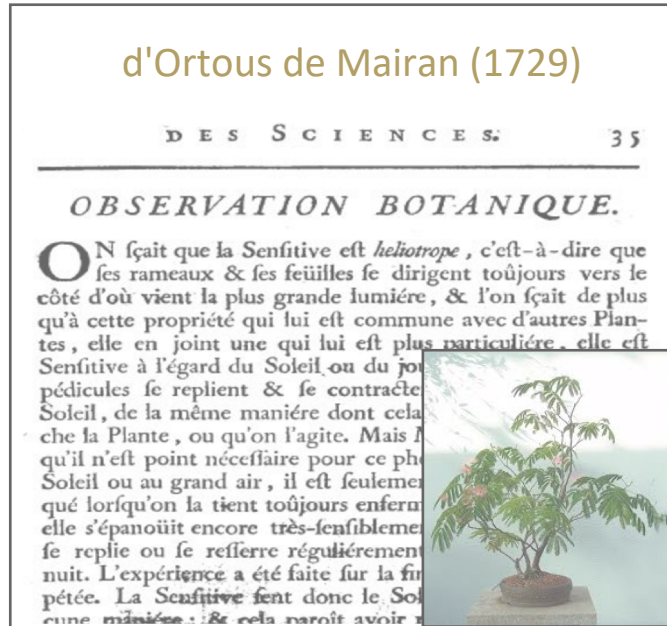
Michel Siffre 1962



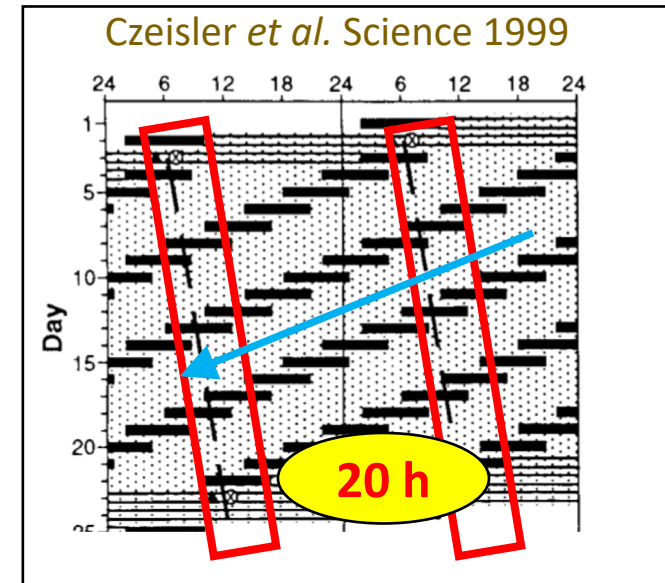
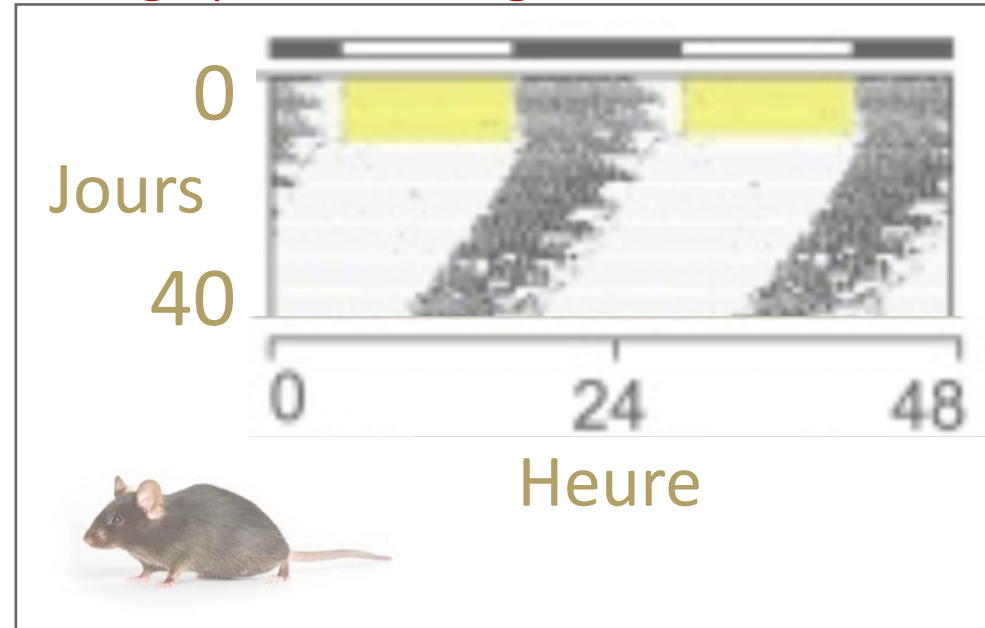
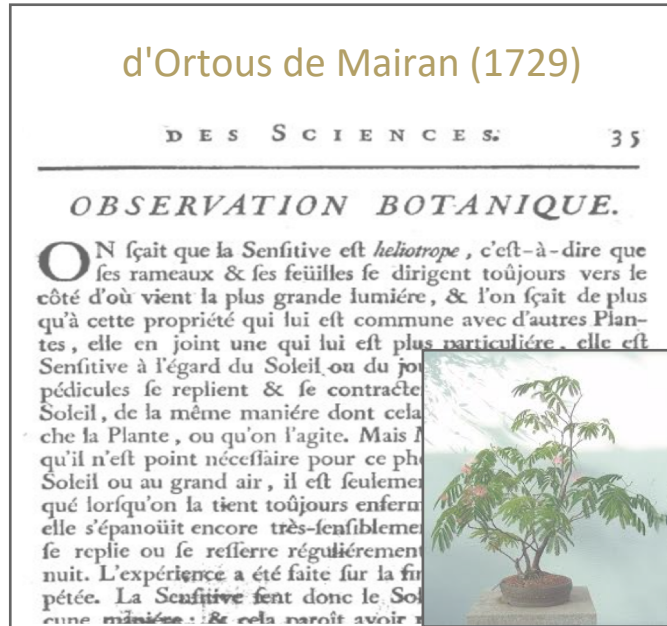
Aschoff, Science 1965



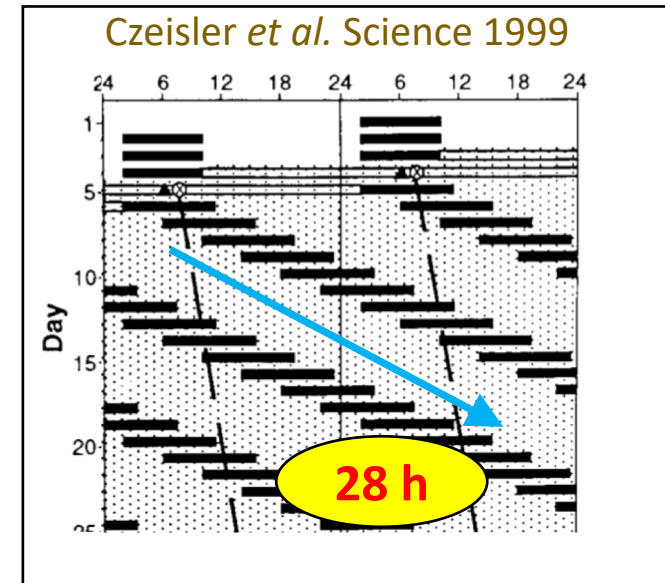
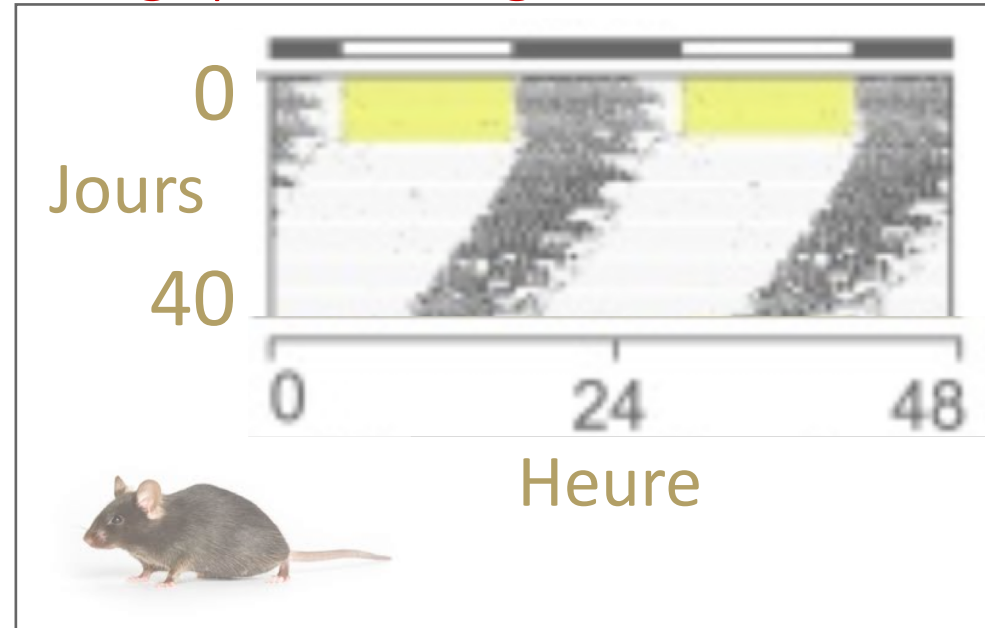
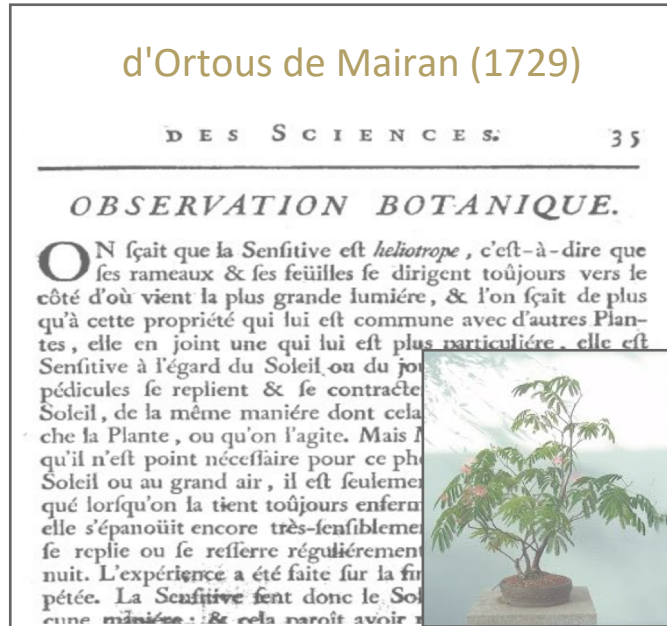
Les rythmes biologiques endogènes



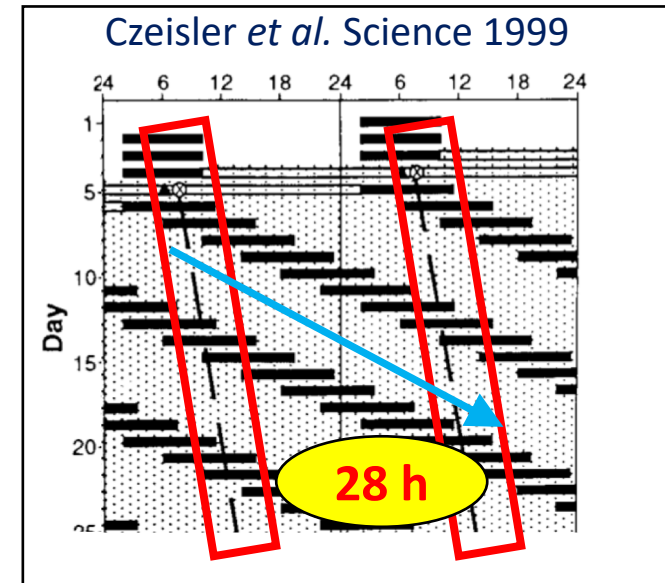
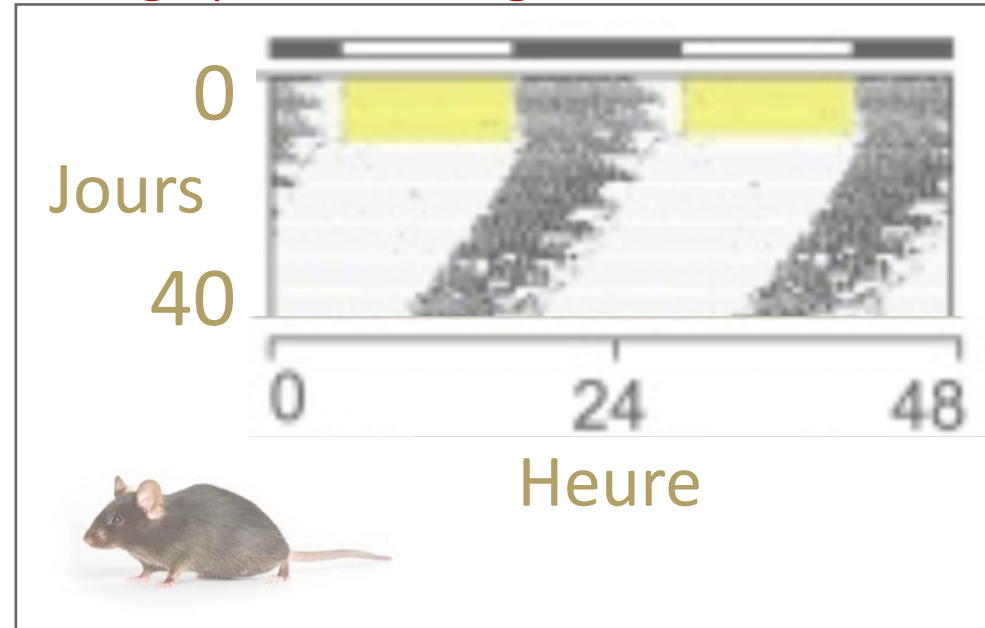
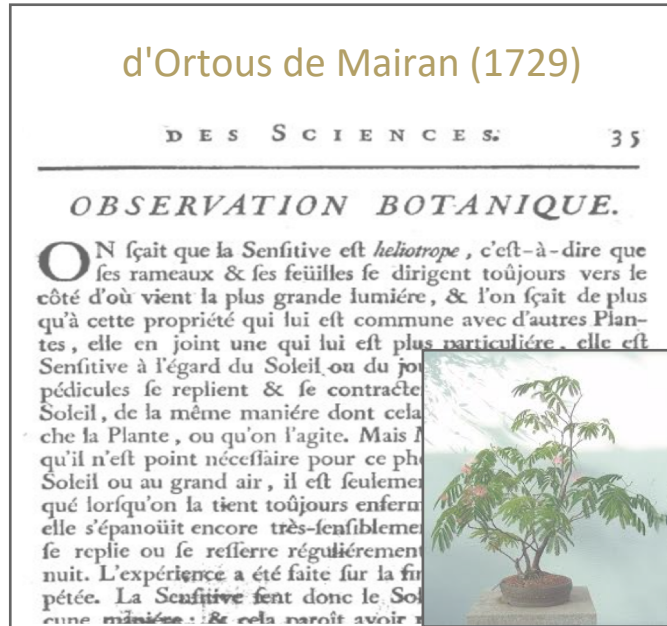
Les rythmes biologiques endogènes



Les rythmes biologiques endogènes



Les rythmes biologiques endogènes




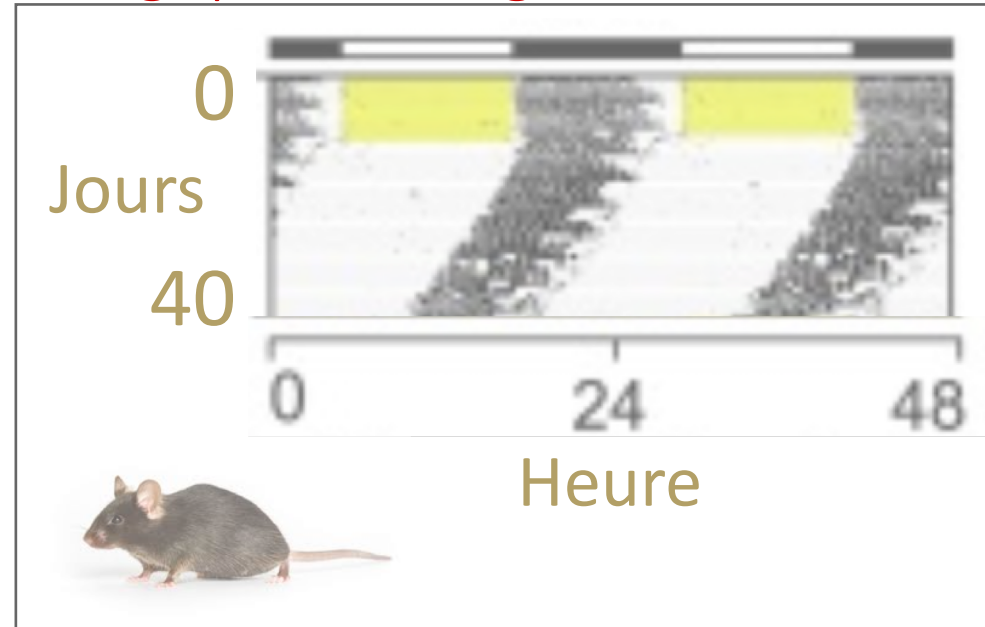
Les rythmes biologiques endogènes

d'Ortous de Mairan (1729)

DES SCIENCES 35

OBSERVATION BOTANIQUE.

ON sçait que la Sensitive est *heliotrope*, c'est-à-dire que ses rameaux & ses feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sçait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière. elle est Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, ses pédicules se replient & se contractent vers le Soleil, de la même manière dont cela se fait chez la Plante, ou qu'on l'agite. Mais il n'est point nécessaire pour ce phénomène que le Soleil ou au grand air, il est seulement nécessaire lorsqu'on la tient toujours enfermée dans un vase, elle s'épanouit encore très-sensiblement pendant la nuit. L'expérience a été faite sur la fin de la nuit. La Sensitive sent donc le Soleil d'une manière & cela paroît avoir

Michel Siffre 1962



Aschoff, Science 1965



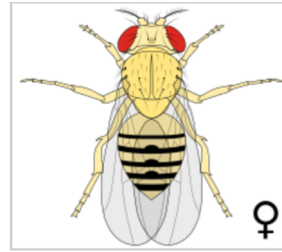
Czeisler *et al.* Science 1999

	Période		
	Temp	Mélat.	Cortisol
Mean	24:10	24:11	24:11
SD	00:07	00:08	00:09

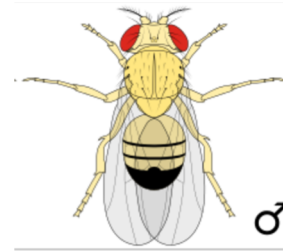
Konopka RJ and Benzer S, PNAS 1971

Drosophila melanogaster
(mouche des fruits)

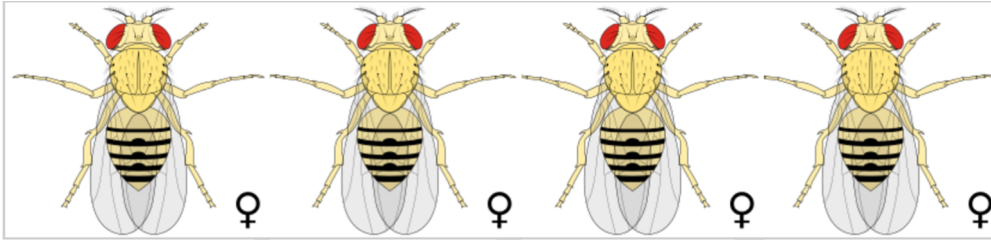
mutagenèse



XX



XY



XX

24 h

XX

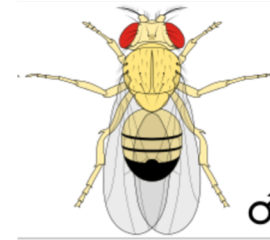
24 h

XX

24 h

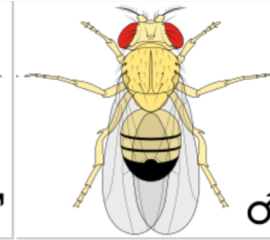
XX

24 h



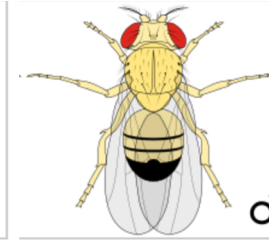
XY

24 h



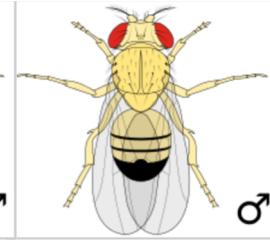
XY

arrythmicité



XY

19 h



XY

28 h

→ gène Per (period) sur le chromosome X

Nobel 2017, physiologie et médecine



© Nobel Media. Ill. N.
Elmehed
Jeffrey C. Hall



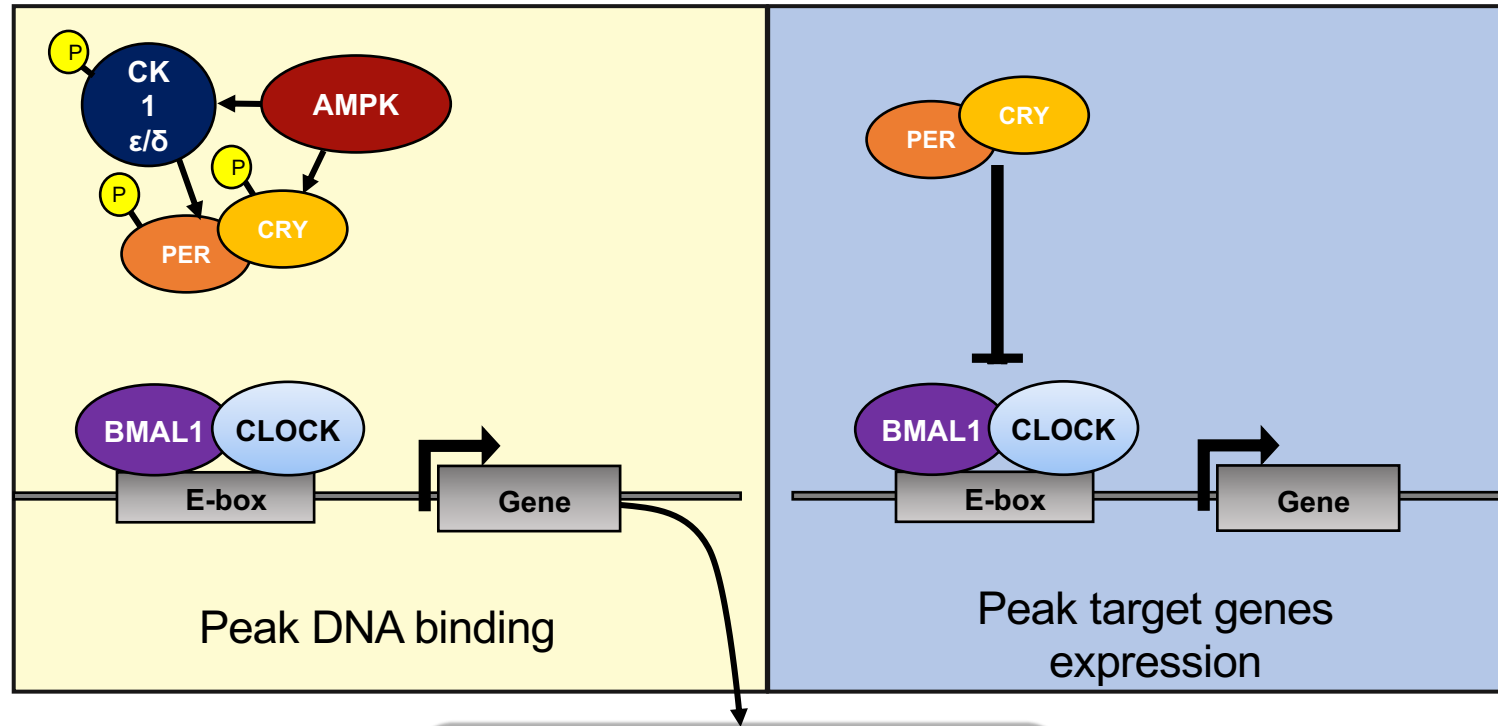
© Nobel Media. Ill. N.
Elmehed
Michael Rosbash



© Nobel Media. Ill. N.
Elmehed
Michael W. Young

L' "horloge circadienne" et comment elle tourne

Les engrenages de la boucle de rétroaction transcription-traduction

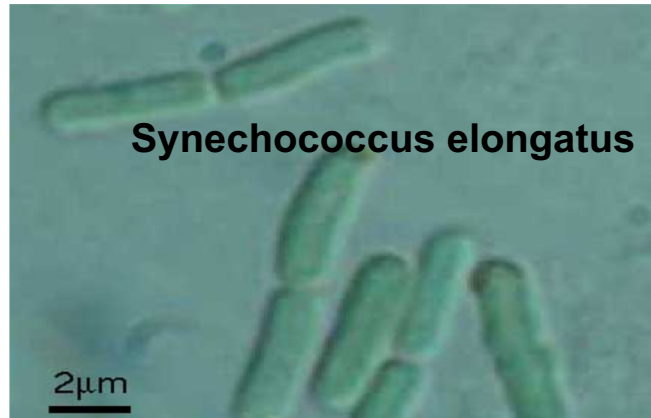


Examples of regulated genes

Per1,2,3	Ror	Srebp-1
Cry1,2	Rev-erb	G6pc
	Ppara/ γ/δ	Gck

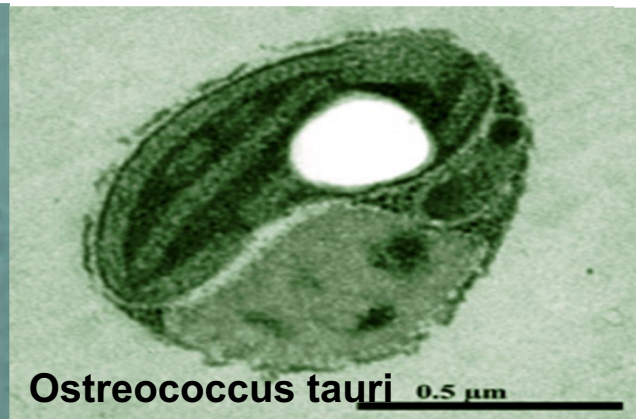
Les autres rythmes biologiques circadiens

Procaryotes



Cyanobactérie procaryote
Phosphorylation de KaiC
Tomita, Science 2005

Eukaryotes unicellulaires



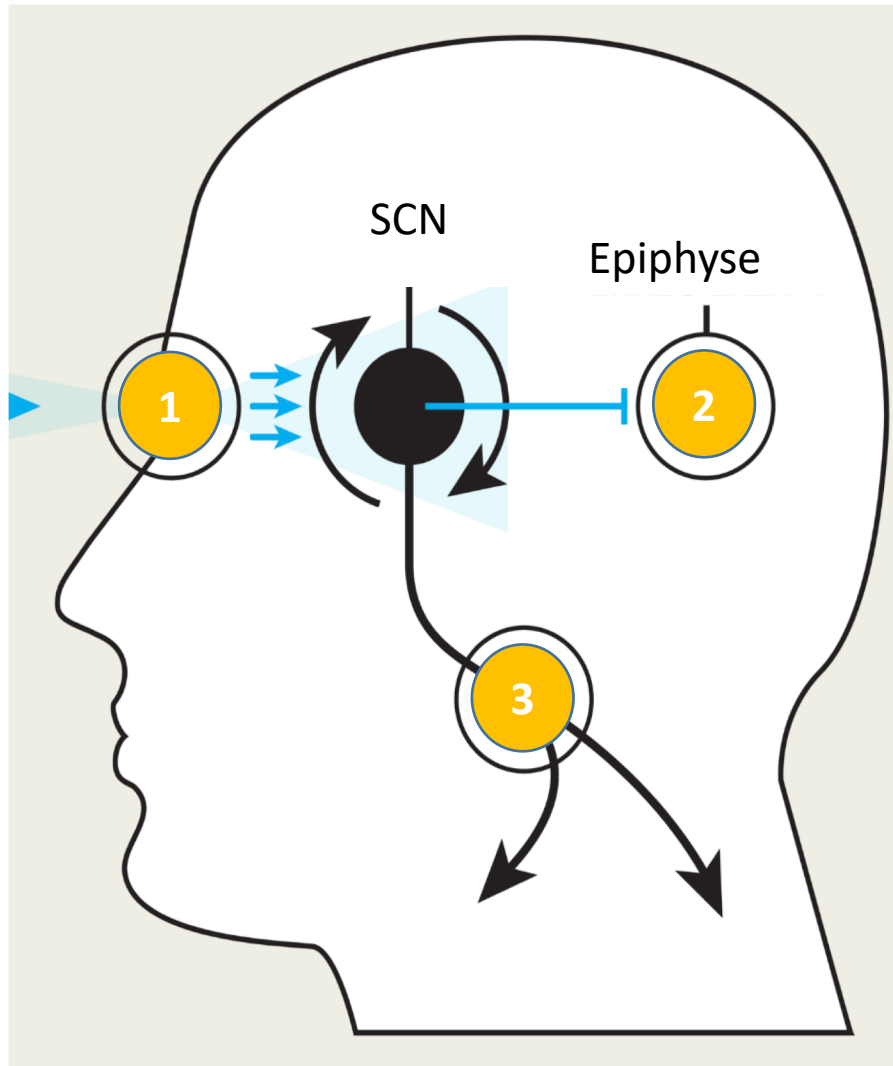
Protiste
Couple Redox
O'Neill, Nature 2011

Eukaryotes multicellulaires

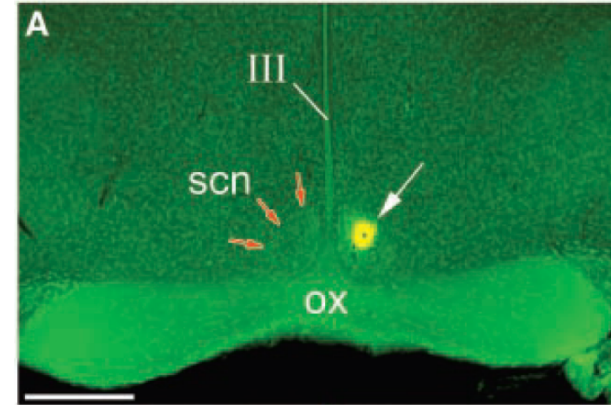


Globules rouges
Couple Redox
O'Neill & Reddy, Nature 2011

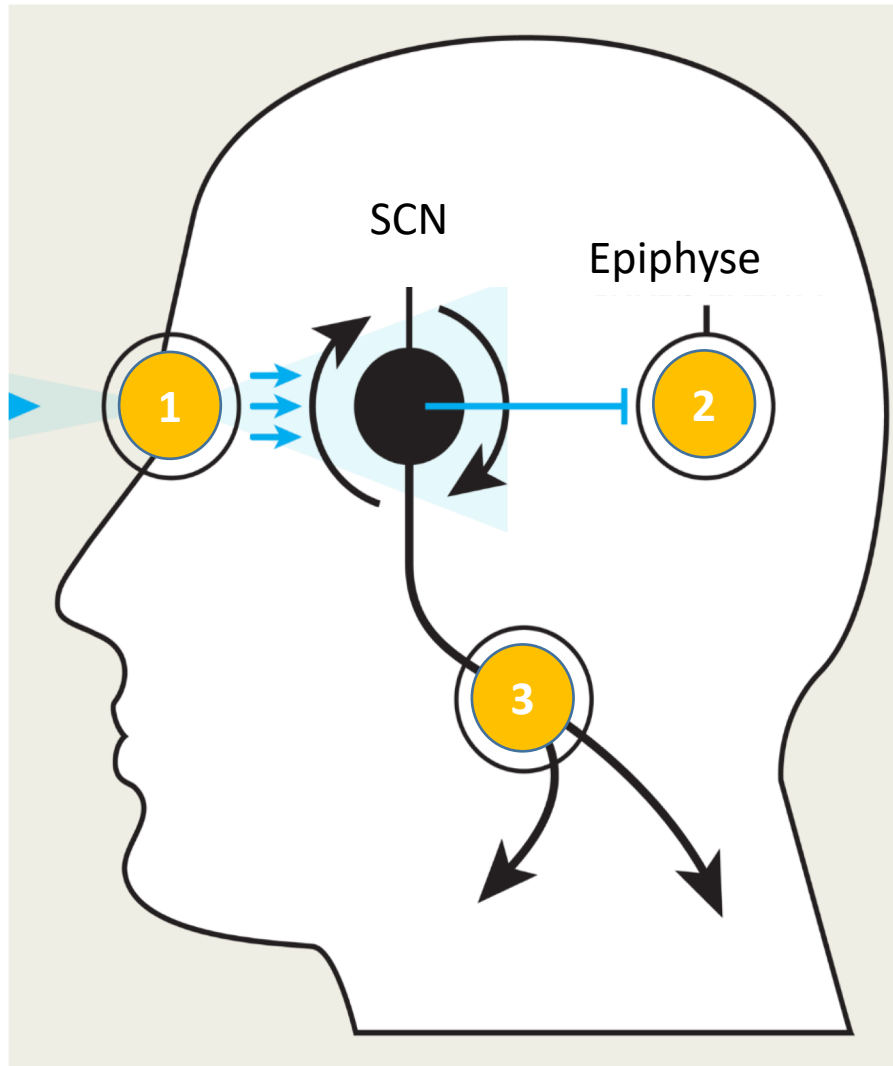
Horloges centrale et périphériques



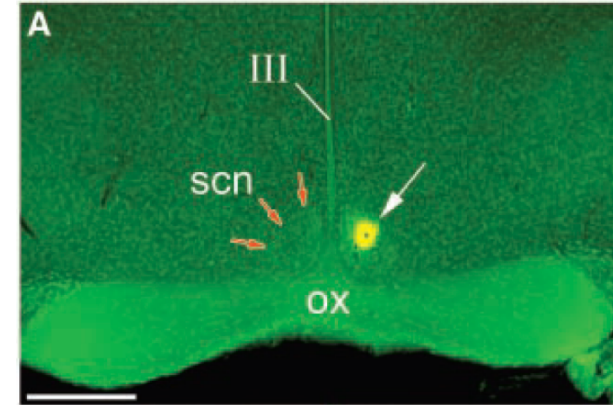
- Origine hypothalamique des rythmes (PNAS 1972)
- Noyaux suprachiasmatiques (PNAS 1979)
- Cellules ganglionnaires rétiniennes à mélanopsine (Science 2002)



Horloges centrale et périphériques

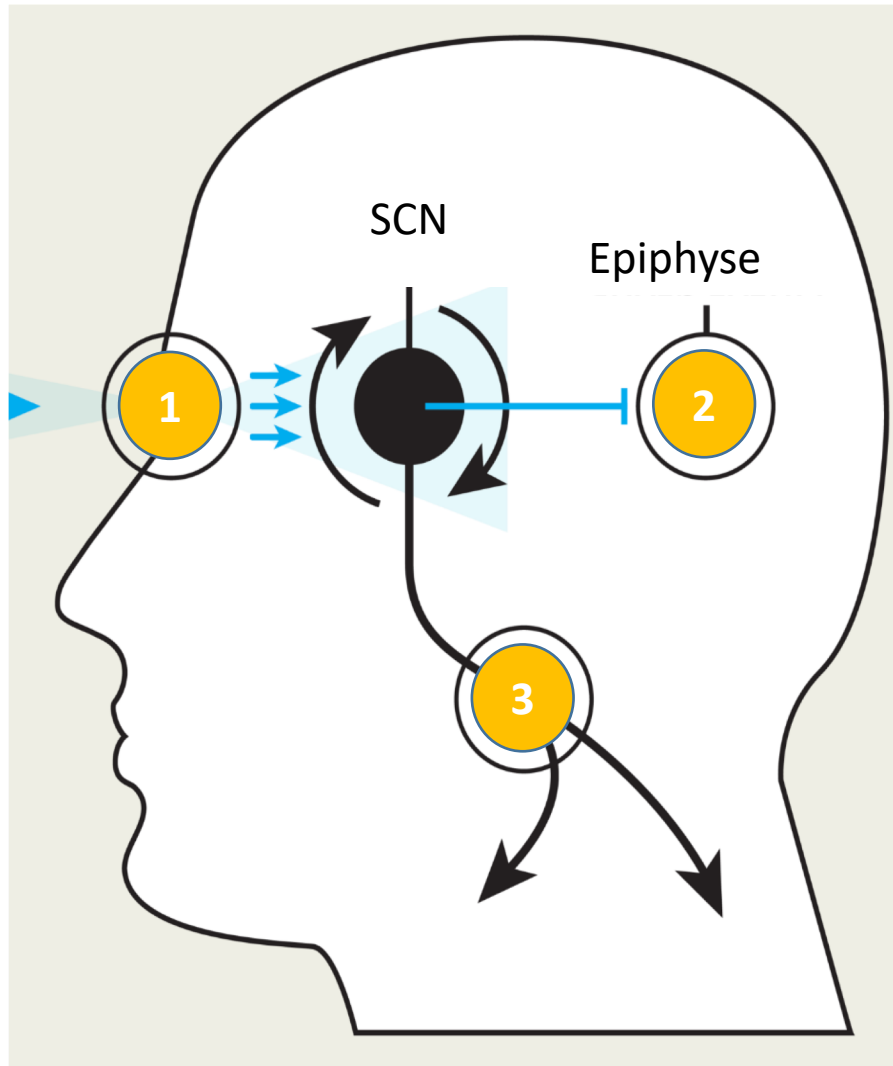


- Origine hypothalamique des rythmes (PNAS 1972)
- Noyaux suprachiasmatiques (PNAS 1979)
- Cellules ganglionnaires rétiniennes à mélanopsine (Science 2002)

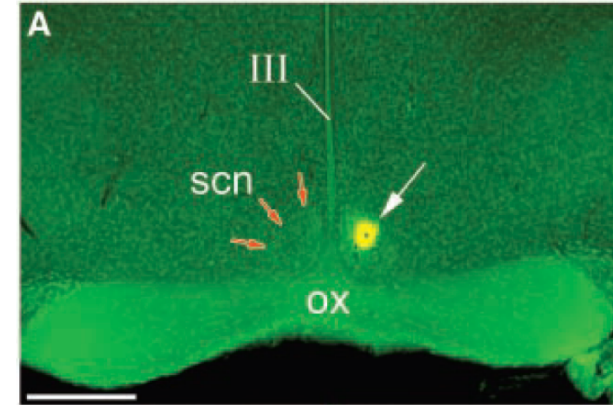


- Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding (Science 2001)

Horloges centrale et périphériques



- Origine hypothalamique des rythmes (PNAS 1972)
- Noyaux suprachiasmatiques (PNAS 1979)
- Cellules ganglionnaires rétiniennes à mélanopsine (Science 2002)



- Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding (Science 2001)
- Persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues (PNAS 2004)

Pourquoi des rythmes circadiens ?

Hypothèse de l'avantage extrinsèque

1. Conserver un repère temporel sans indications extérieures
 2. Réponse plus efficace aux challenges environnementaux grâce à l'anticipation
- programmation des fonctions biologiques à des moments favorables de la journée

Hypothèses de l'avantage intrinsèque

1. Organisation circadienne multi oscillatoire en phases mutuelles (cellule, tissu, organisme)
- coordination temporelle de la physiologie

L'horloge centrale est synchronisée par la lumière

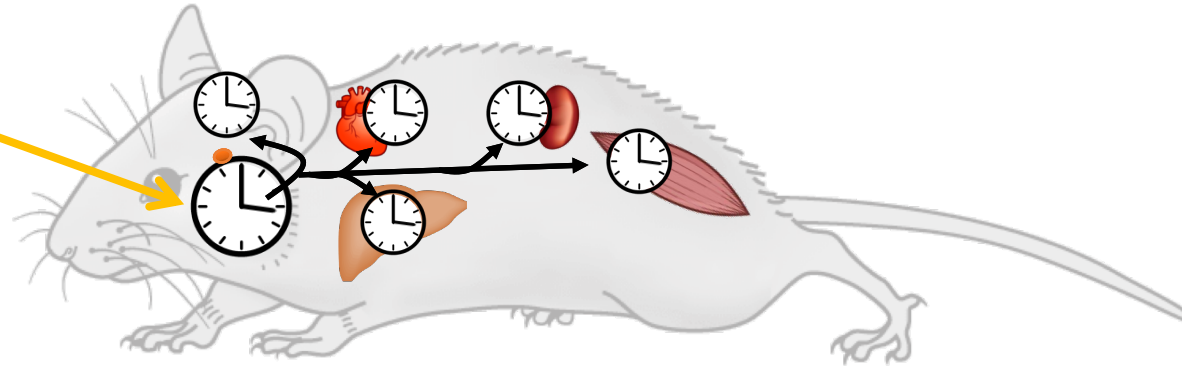
*Oscillations persistantes dans les
tissus périphériques*

Yoo et al., PNAS, 2004



Noyaux suprachiasmatiques
Inouye et al., PNAS, 1979

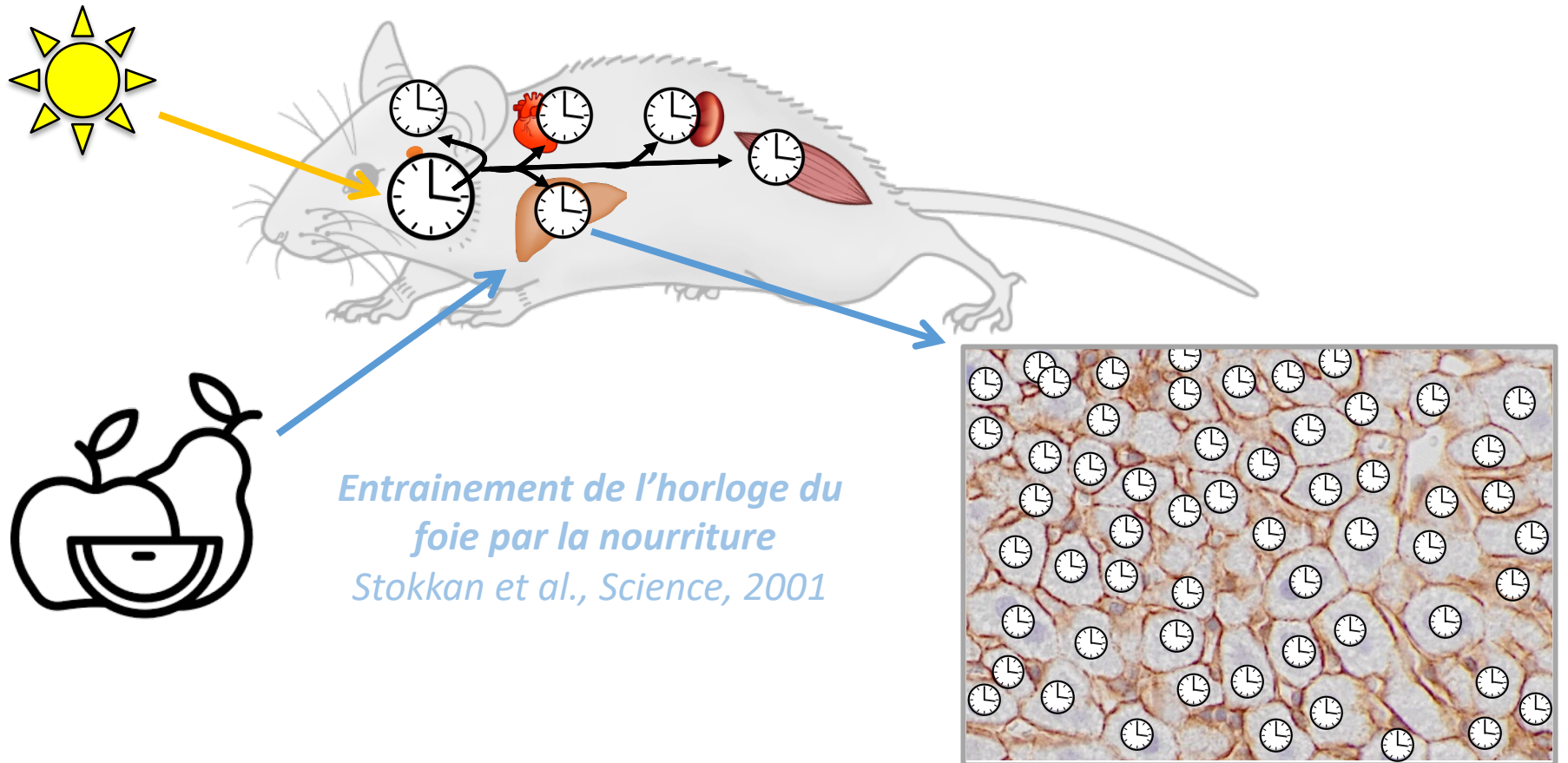
*Cellules ganglionnaires à
melanopsine*
Panda et al., Science, 2002



Les horloges périphériques sont synchronisées par les prises alimentaires

*Oscillations persistantes dans les
tissus périphériques*

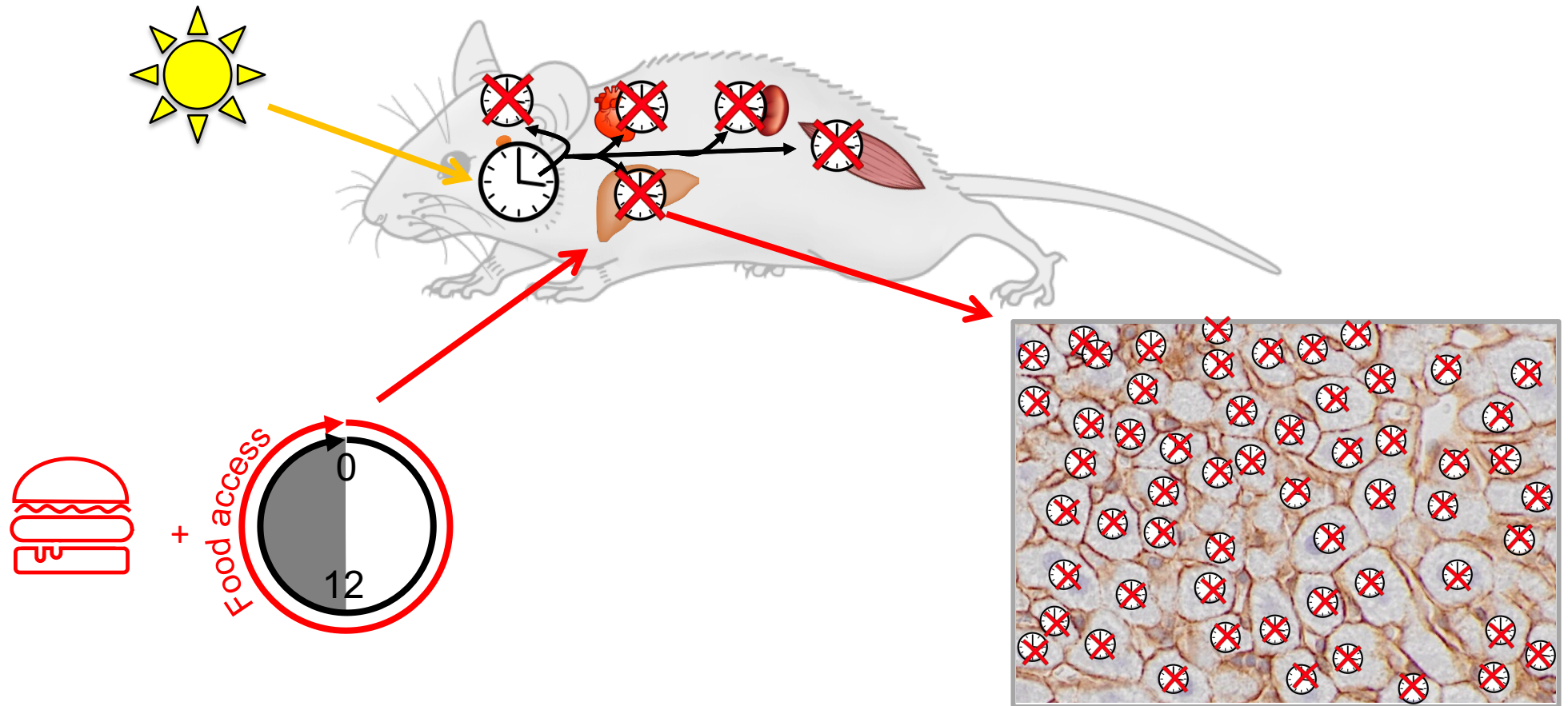
Yoo et al., PNAS, 2004



*Entrainement de l'horloge du
foie par la nourriture*

Stokkan et al., Science, 2001

Un régime *High Fat* (HF) désynchronise les horloges périphériques

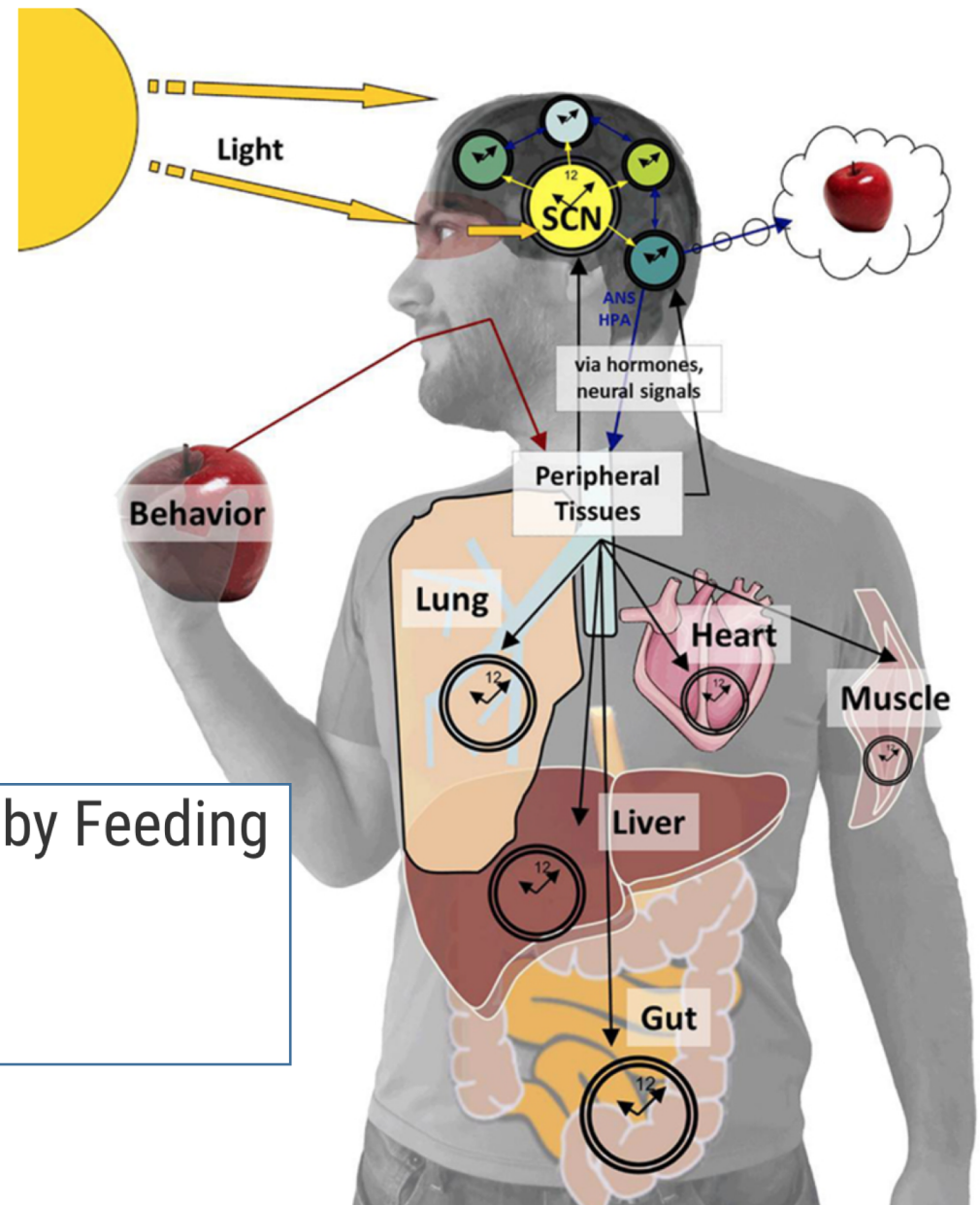


Horloge biologiques des mammifères → les horloges périphériques

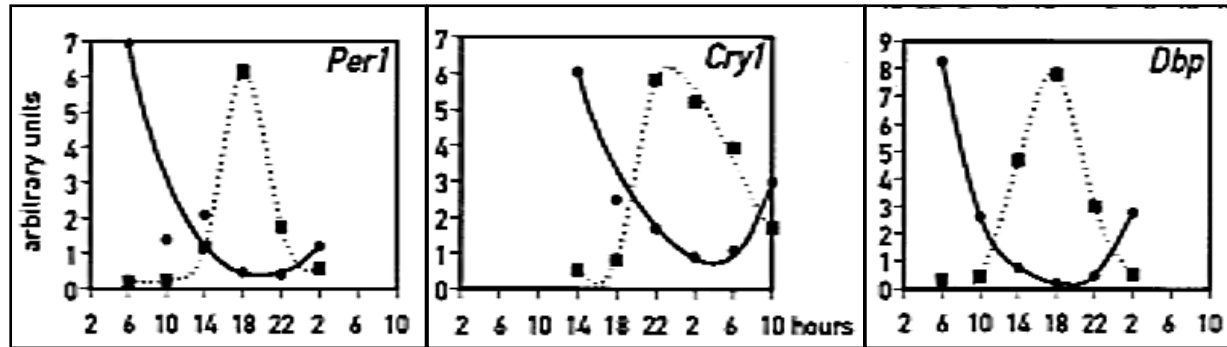
Entrainment of the Circadian Clock in the Liver by Feeding

Karl-Arne Stokkan^{1,2,*}, Shin Yamazaki^{1,*}, Hajime Tei³, Yoshiyuki Sakaki³, Michael Menaker^{1,†}

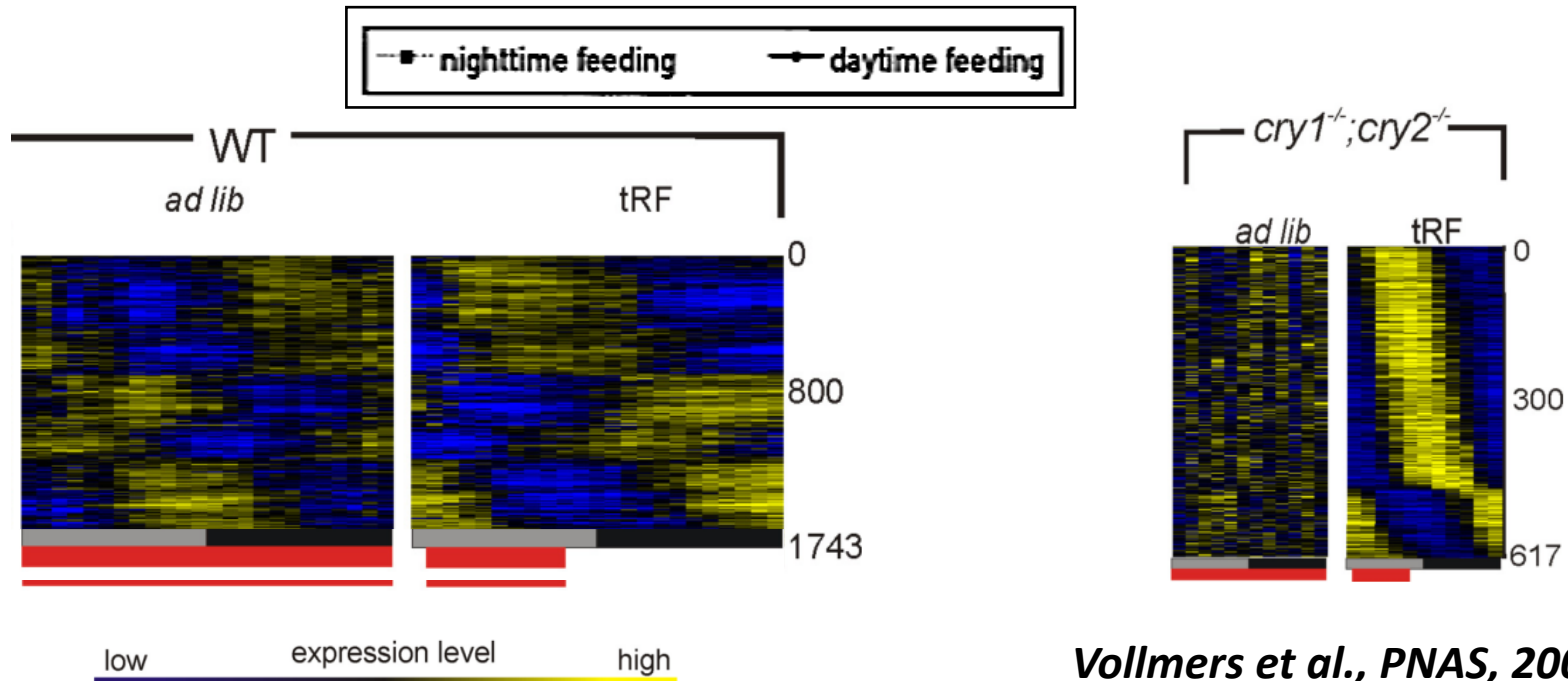
Science 19 Jan 2001:



Contrôle de l'horloge circadienne hépatique par le rythme alimentaire

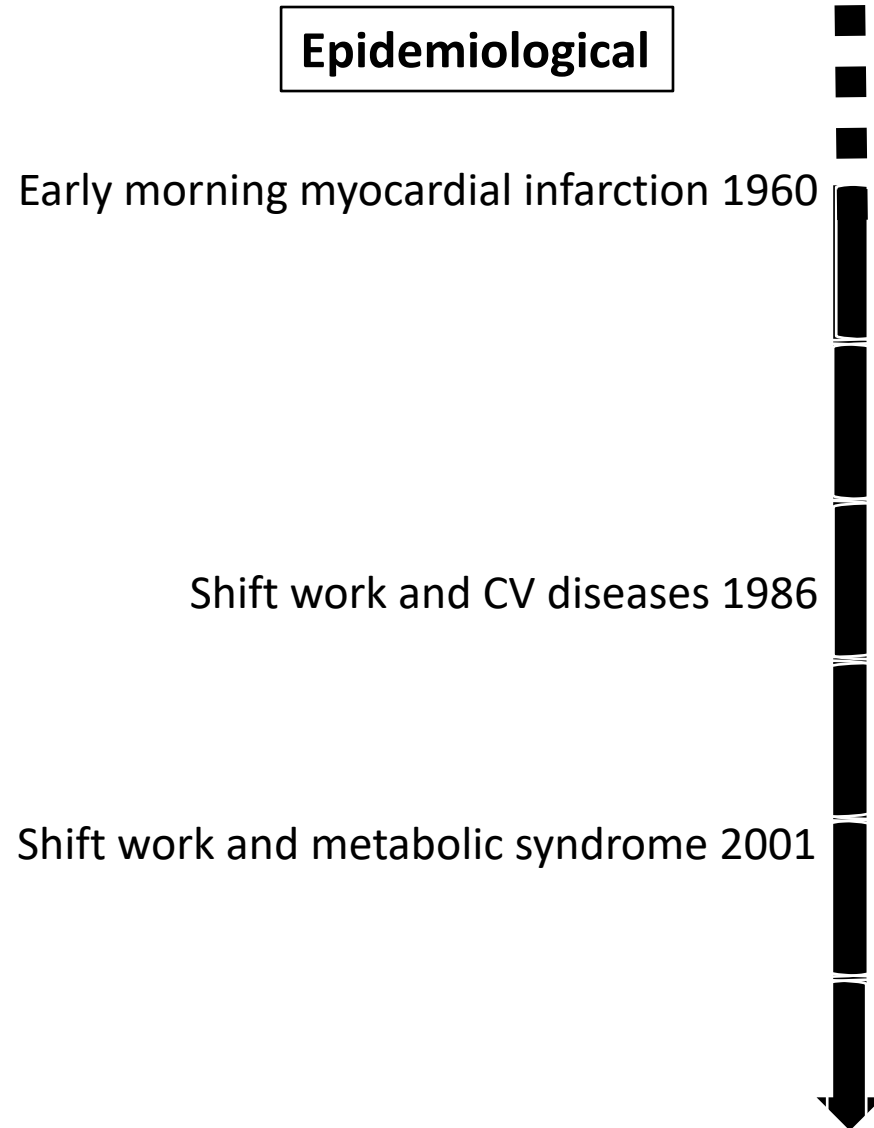


Damiola et al., Genes Dev., 2000

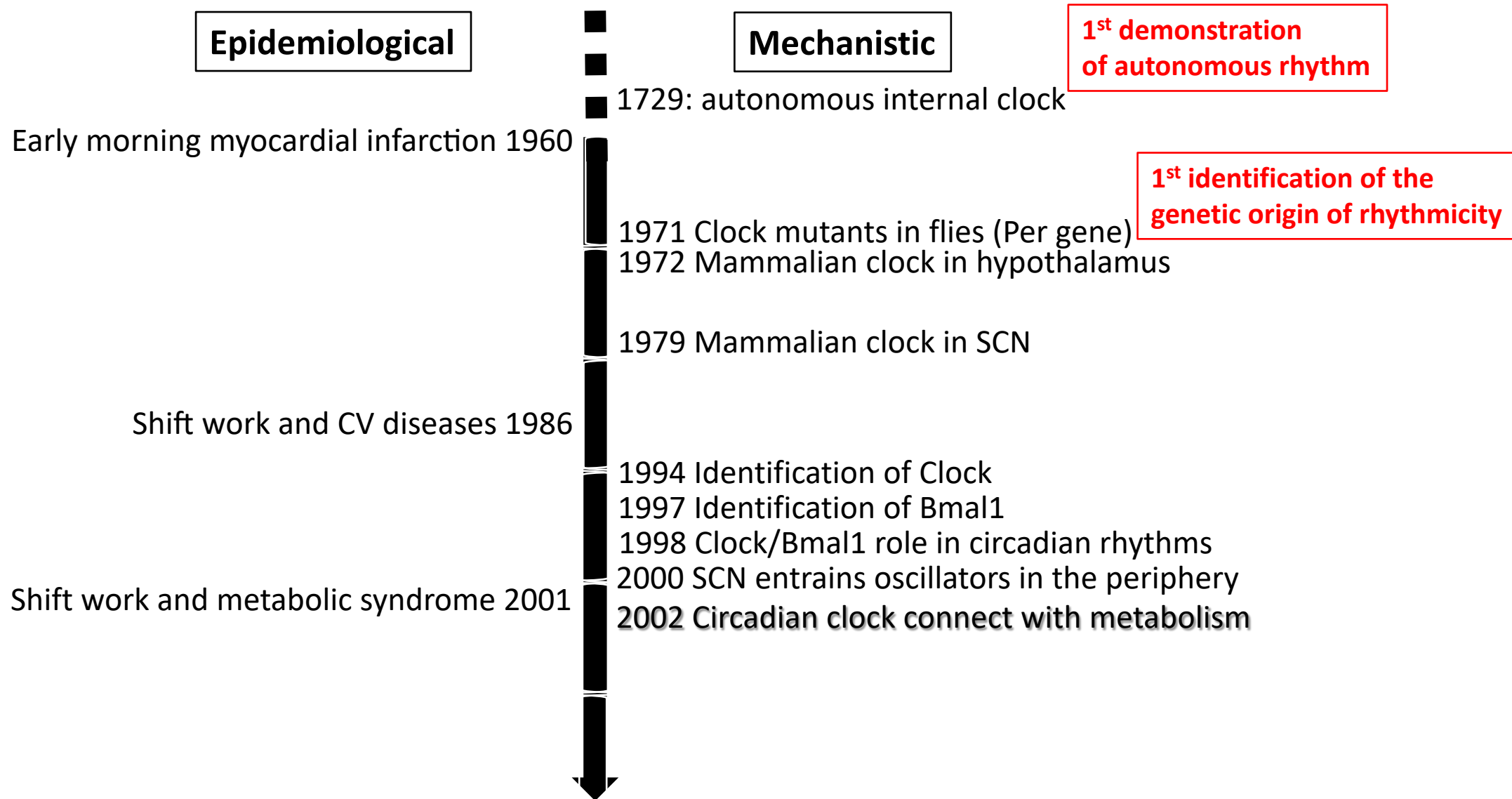


Vollmers et al., PNAS, 2009

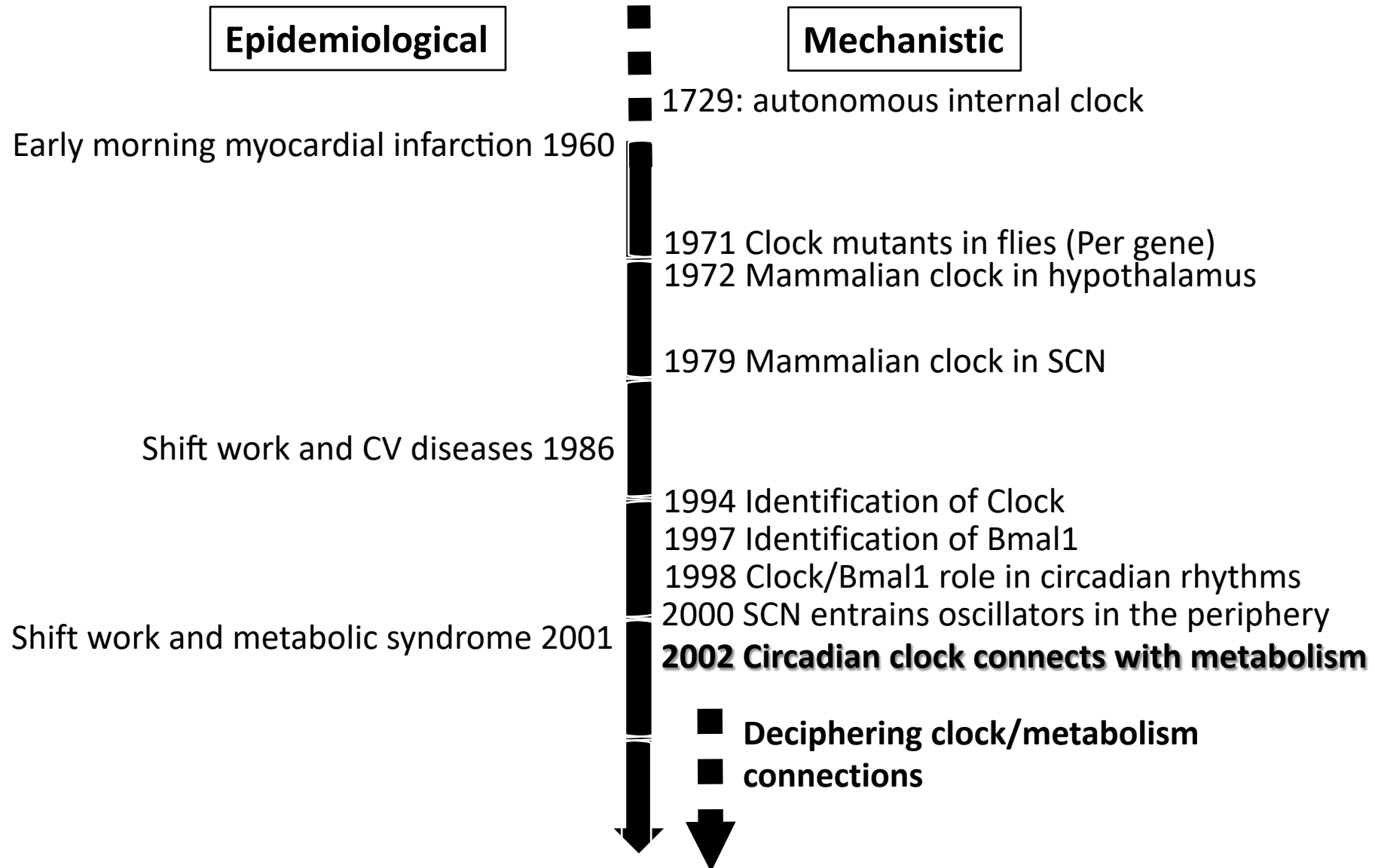
Lien entre le métabolisme et l'horloge circadienne



Lien entre le métabolisme et l'horloge circadienne



Lien entre le métabolisme et l'horloge circadienne



PLAN

PARTIE 1 : physiologie

1. Introduction sur les rythmes circadiens

PARTIE 2 : pathologie

1. Effet expérimental du régime gras
2. Décalage des rythmes et risque métabolique

PARTIE 3 : étude d'article

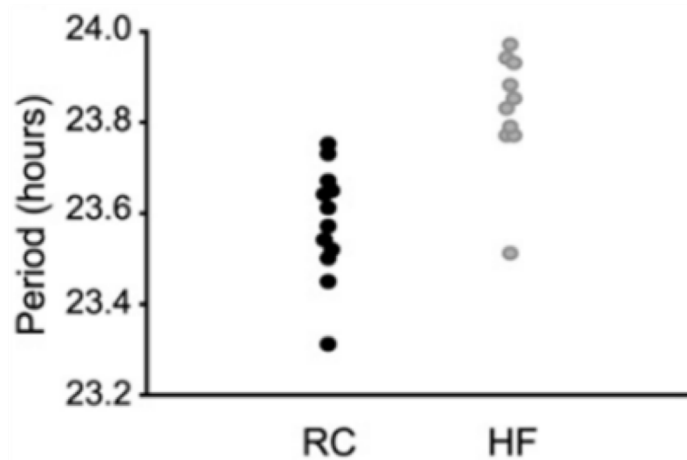
Le régime gras altère le comportement de façon précoce



RC : Régime normal (16% gras)

HF : Régime *High fat* (45% gras)

Rythme d'activité



Adapté de Kohsaka et al., Cell Metabolism, 2007

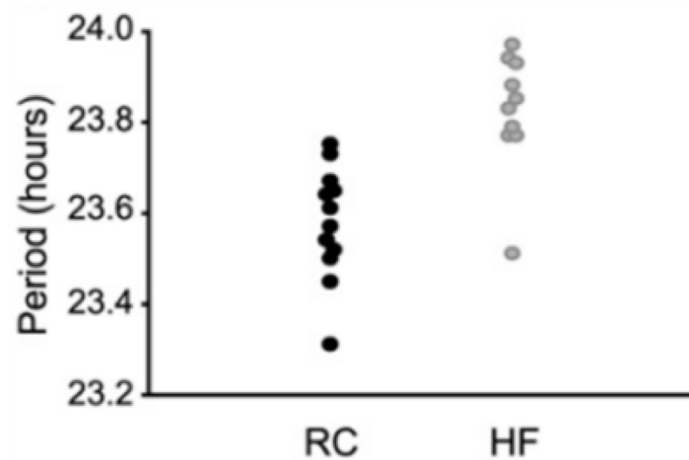
Le régime gras altère le comportement de façon précoce



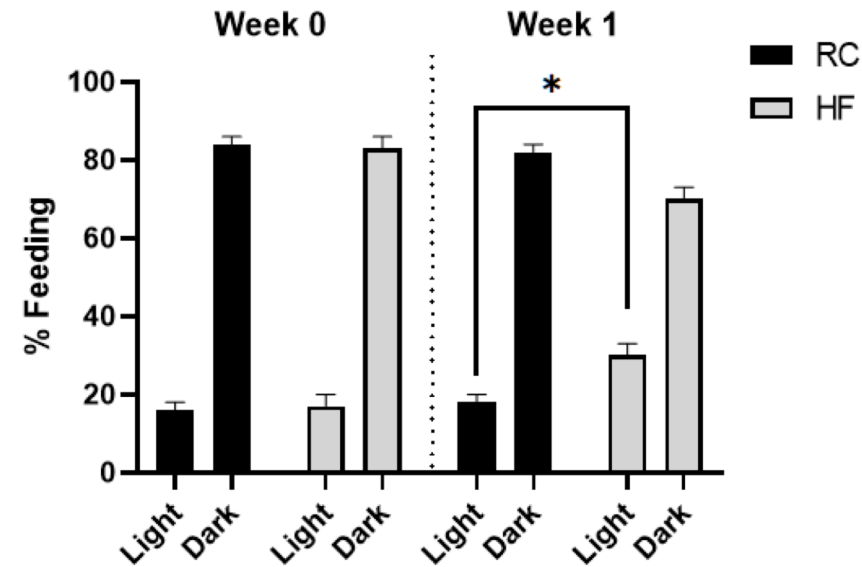
RC : Régime normal (16% gras)

HF : Régime *High fat* (45% gras)

Rythme d'activité



Rythme alimentaire



Adapté de Kohsaka et al., *Cell Metabolism*, 2007

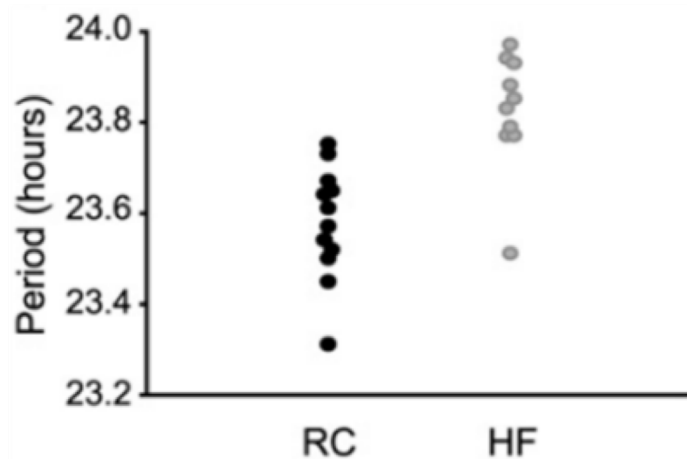
Le régime gras altère le comportement de façon précoce



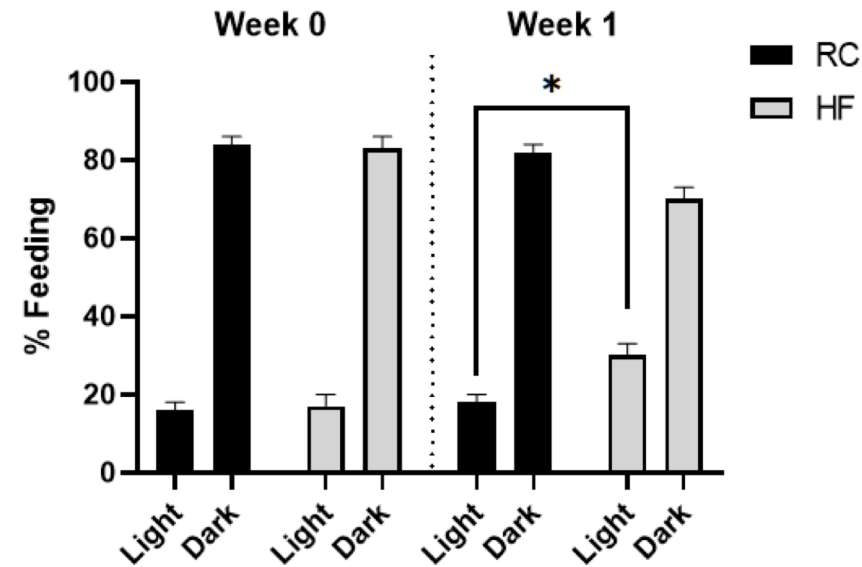
RC : Régime normal (16% gras)

HF : Régime *High fat* (45% gras)

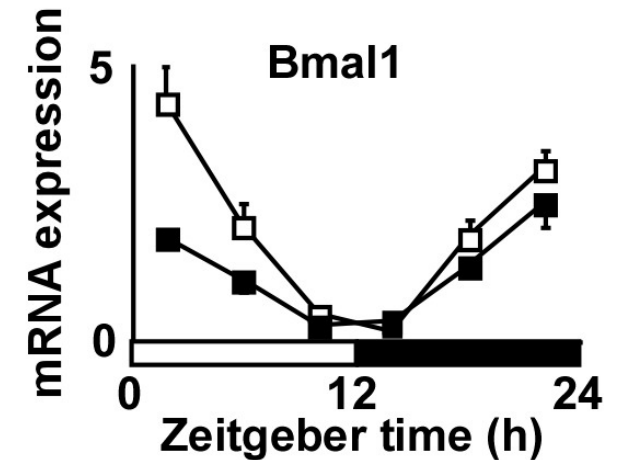
Rythme d'activité



Rythme alimentaire



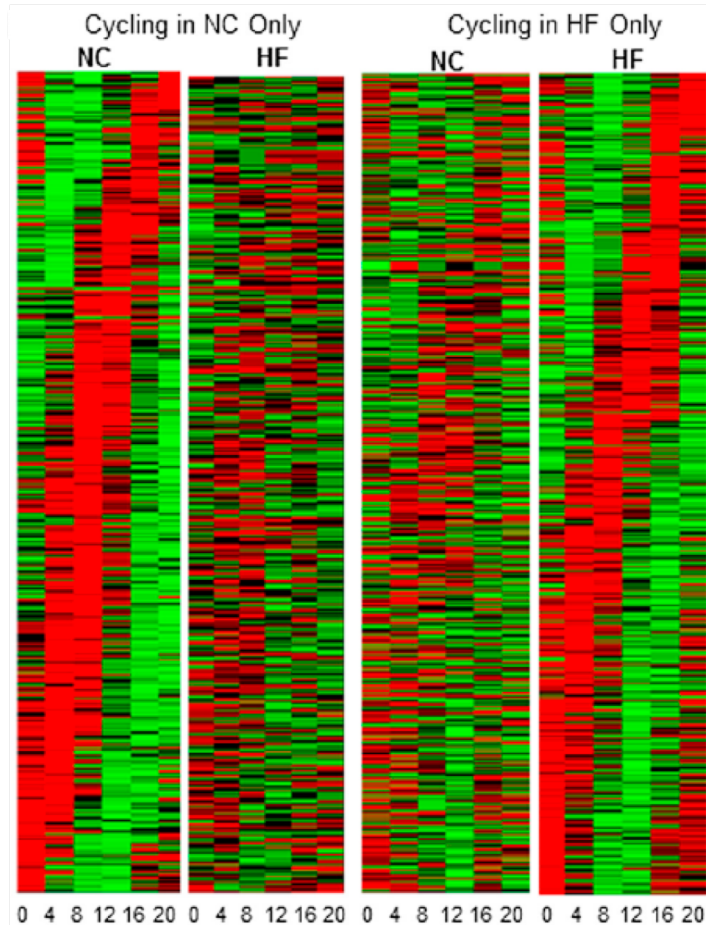
Horloge hépatique



Adapté de Kohsaka et al., Cell Metabolism, 2007

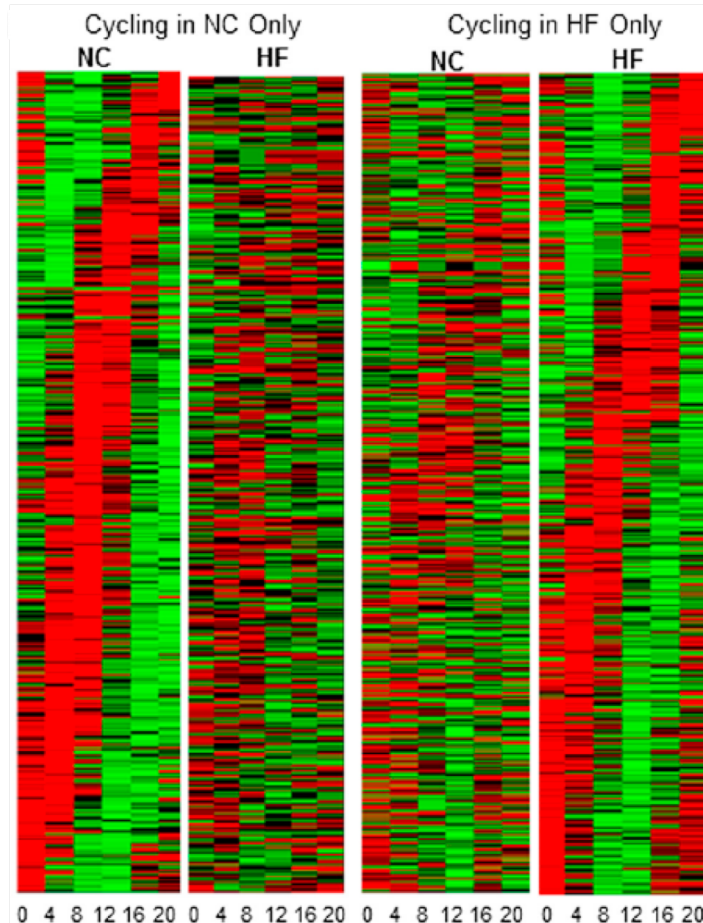
Le régime gras altère le métabolome et le transcriptome hépatiques

Transcriptome



Le régime gras altère le métabolome et le transcriptome hépatiques

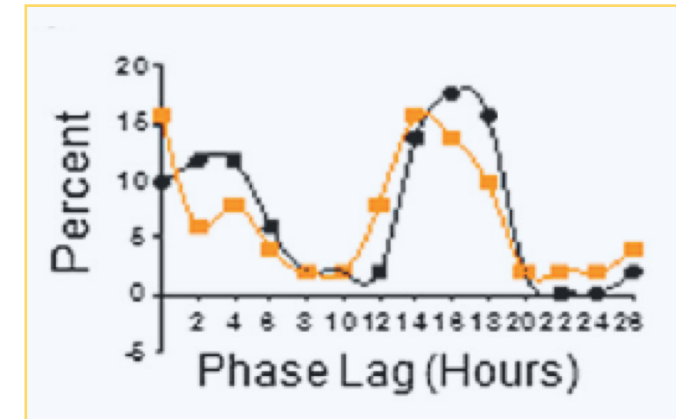
Transcriptome



Métabolomique

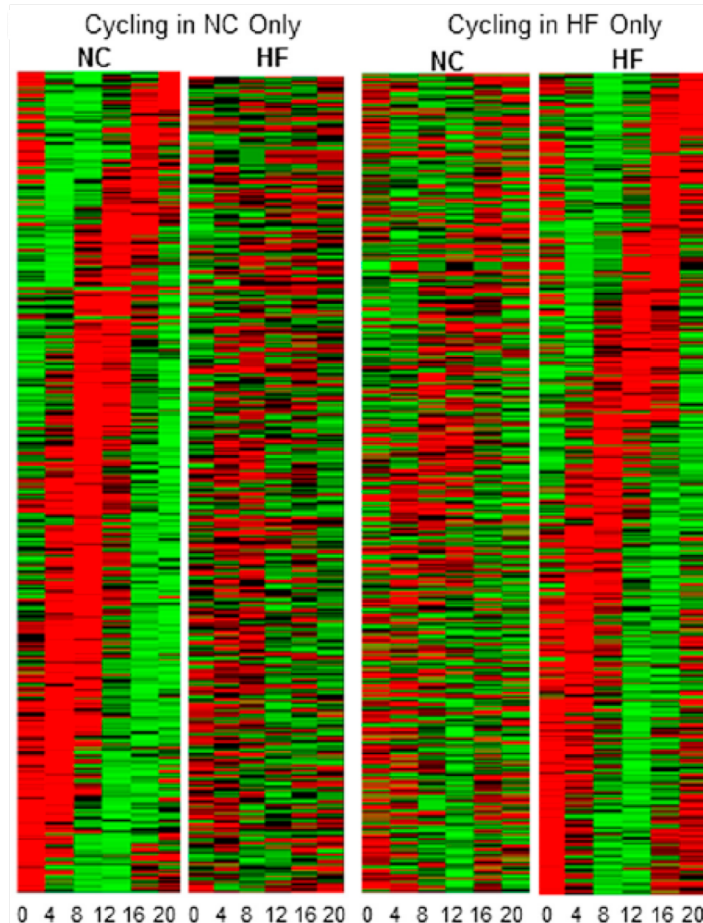
Métabolites rythmique
dans les deux régimes
(n=61)

- Régime normal(ND)
- Régime High Fat (HF)



Le régime gras altère le métabolome et le transcriptome hépatiques

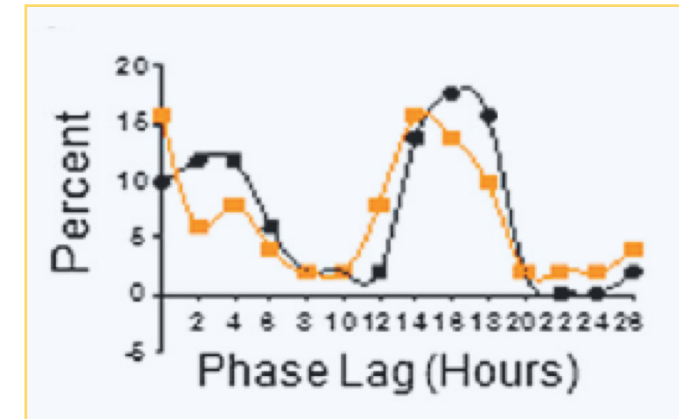
Transcriptome



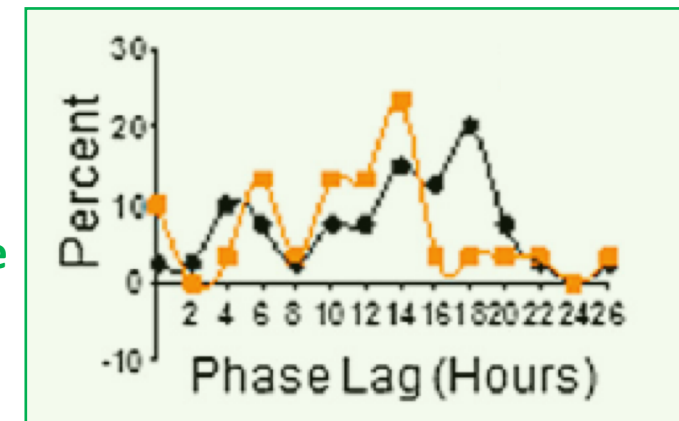
Métabolomique

Métabolites rythmique
dans les deux régimes
(n=61)

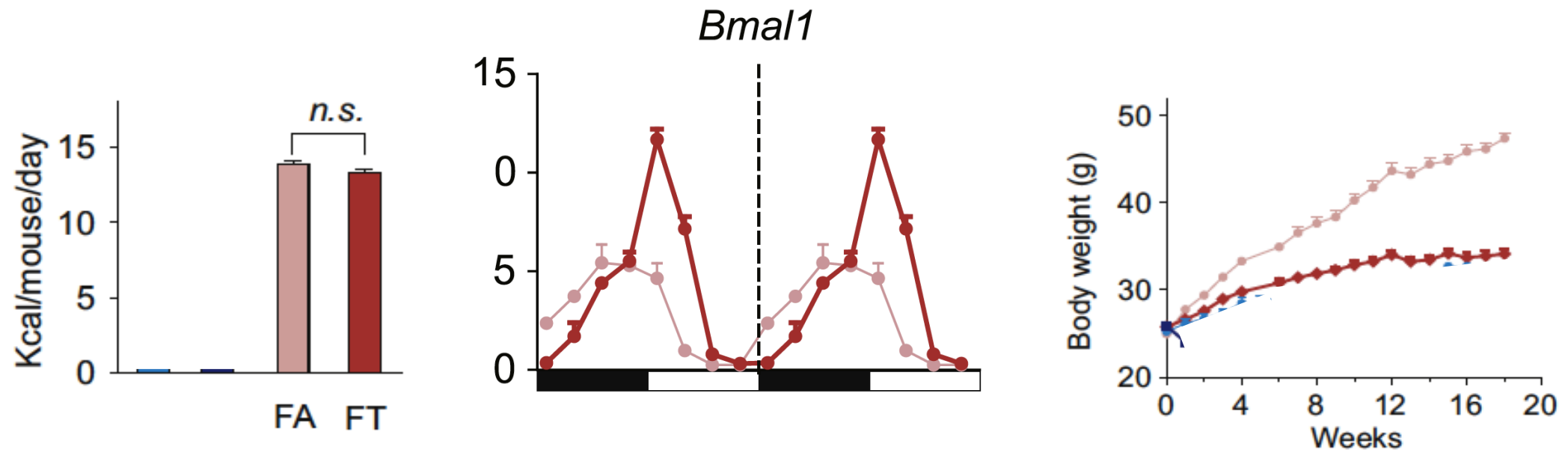
- Régime normal(ND)
- Régime High Fat (HF)



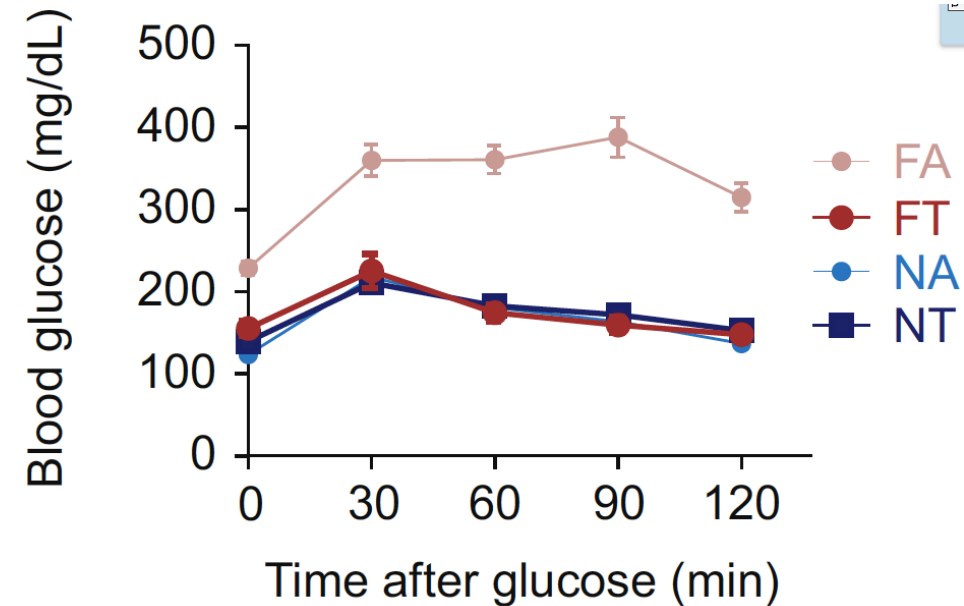
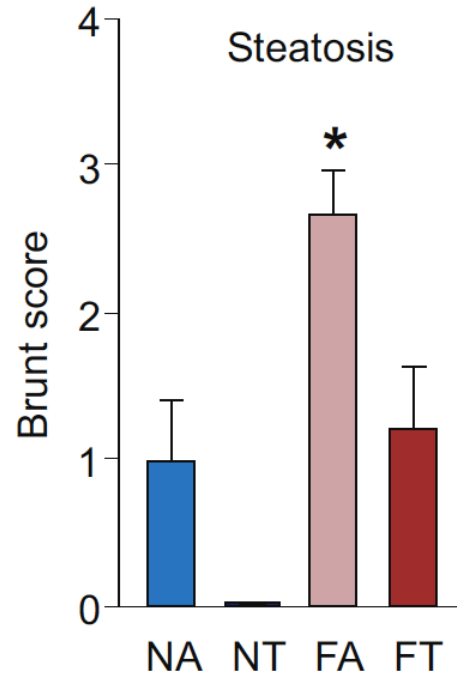
Métabolites rythmique
uniquement dans un régime
(ND : n=42 / HF : n=38)



La restriction alimentaire temporelle synchronise l'horloge hépatique et améliore les pathologies métabolique



La restriction alimentaire temporelle synchronise l'horloge hépatique et améliore les pathologies métabolique



PLAN

PARTIE 1 : physiologie

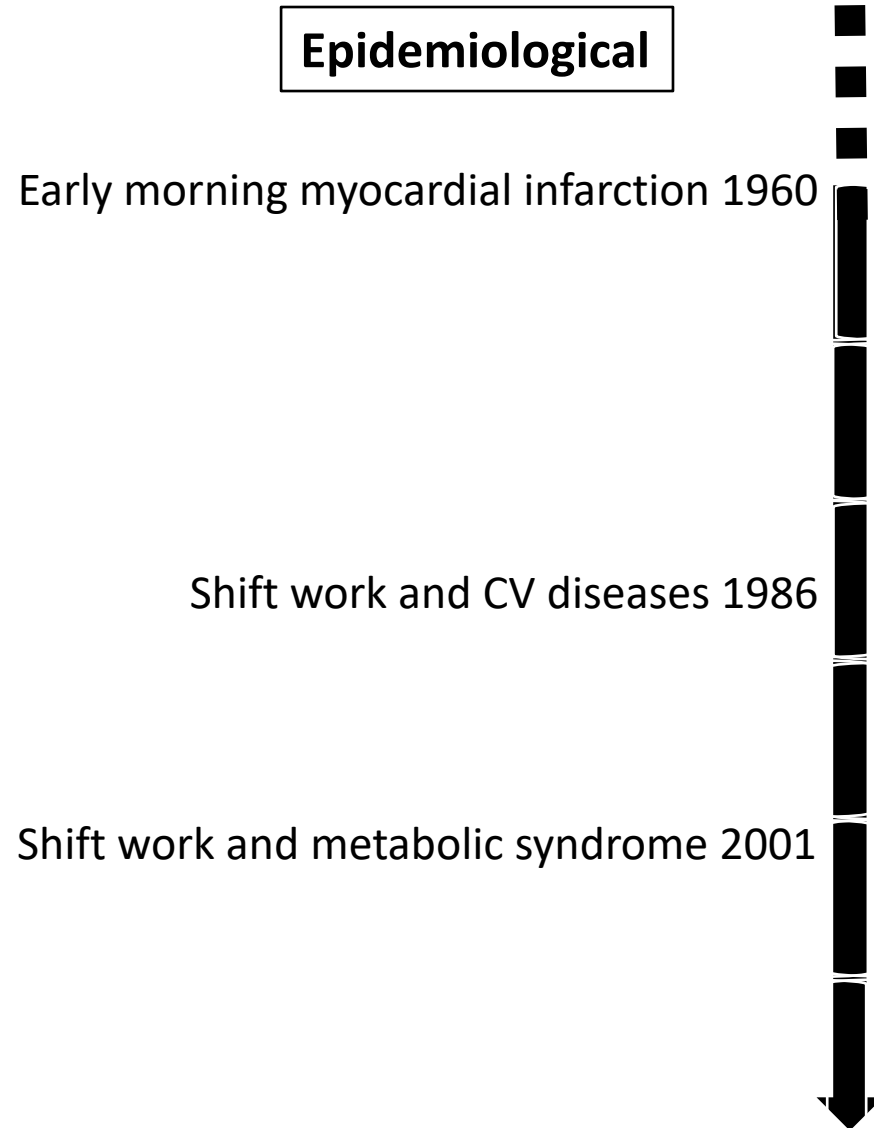
1. Introduction sur les rythmes circadiens

PARTIE 2 : pathologie

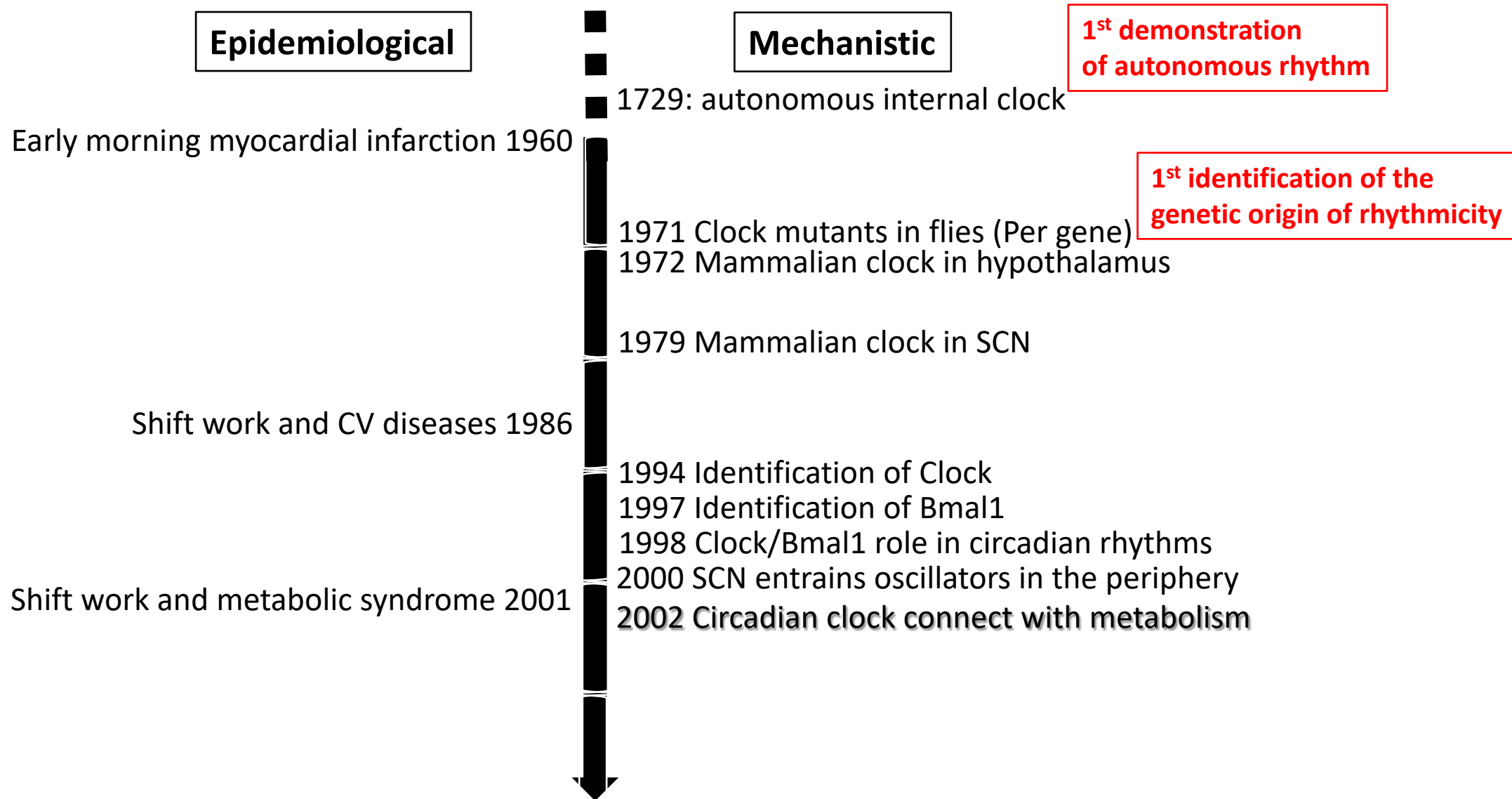
1. Effet expérimental du régime gras
2. Décalage des rythmes et risque métabolique

PARTIE 3 : étude d'article

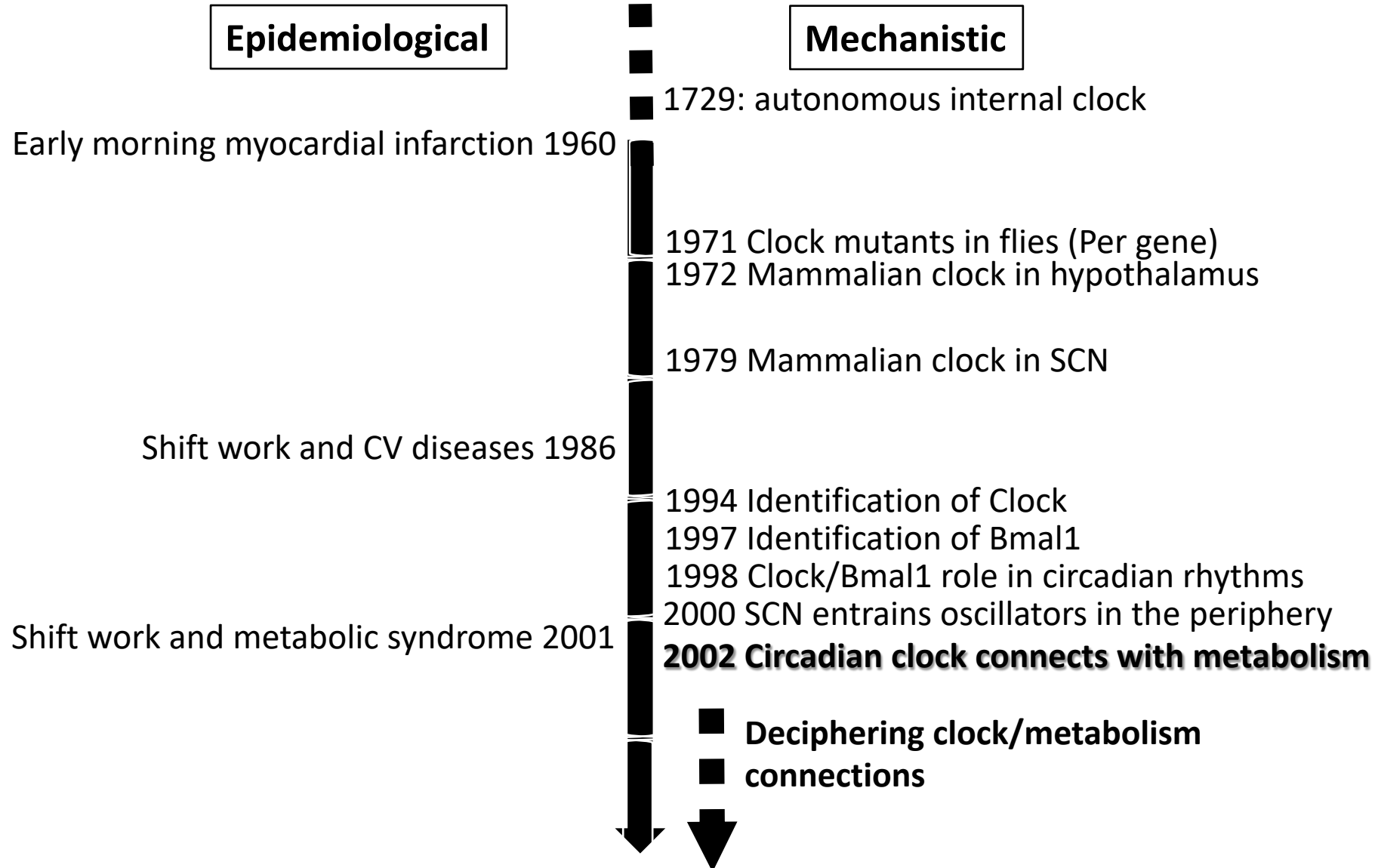
Lien entre le métabolisme et l'horloge circadienne



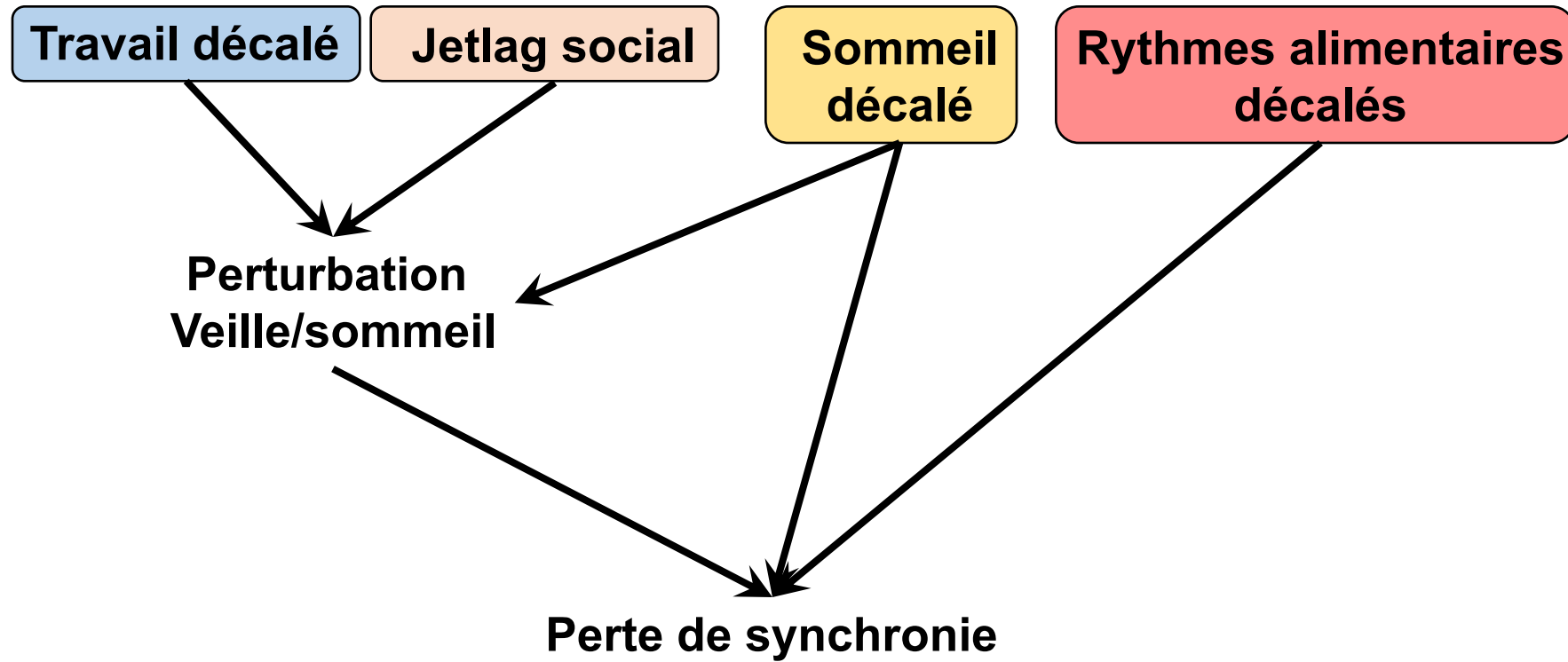
Lien entre le métabolisme et l'horloge circadienne



Lien entre le métabolisme et l'horloge circadienne



Le mode de vie moderne



Travail décalé

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Rapport d'expertise collective

Juin 2016

Édition scientifique

Évaluation
des risques sanitaires
liés au travail de nuit

3,5 millions de travailleurs décalés en France
X 2 en 20 ans

Et 69% des travailleurs ont >1 h de jetlag social
(Roenneberg Handb Exp Pharmacol 2013)

Travail décalé

Etudes expérimentales

- Altère métabolisme du glucose et sensibilité à l'insuline
- Perturbe la régulation pondérale

En condition de vie réelles

- **Prise de poids** : études cas-témoins positives
- **Diabète de type 2** : études de cohortes; relation dose-réponse avec la durée de travail posté
- **Cardio-vasculaire**: études avec biais de sélection et d'information

Sommeil décalé

Etudes expérimentales

- Restriction de sommeil → surconsommation calorique → prise de poids (*Markwald, PNAS 2013*)
- Restriction de sommeil (5 h; 1 semaine) : altération réponse charge IV en glucose (*Buxton, Diabetes 2010*)
- Augmenter le sommeil chez petits dormeurs améliore la sensibilité à l'insuline (*Buxton, Sci Transl Med 2012*)
- Manger pendant le cycle de nuit perturbe le métabolisme glucidique (*Sheer, PNAS 2009*)

Sommeil décalé

Décalage circadien et coucher tardif s'accompagne souvent d'un sommeil réduit → peut aussi contribuer au risque

En condition de vie réelles

- Risque de diabète de type 2 (*Cappucio, Diabetes Care 2010*)
- Risque d'obésité (*Patel, Obesity 2007*)

Chrononutrition

- Risque d'obésité et prise alimentaire le soir (*Wang et al. 2013*)
- Succès de la perte de poids et prise alimentaire le soir
(*Jakubowicz Obesity 2013*)
- Perte de poids et horaire du repas « du midi » (*Garaulet et Int J obesity 2013*)
Idem après chirurgie bariatrique (*Ruiz-Lozano Clin Nutr 2016*)

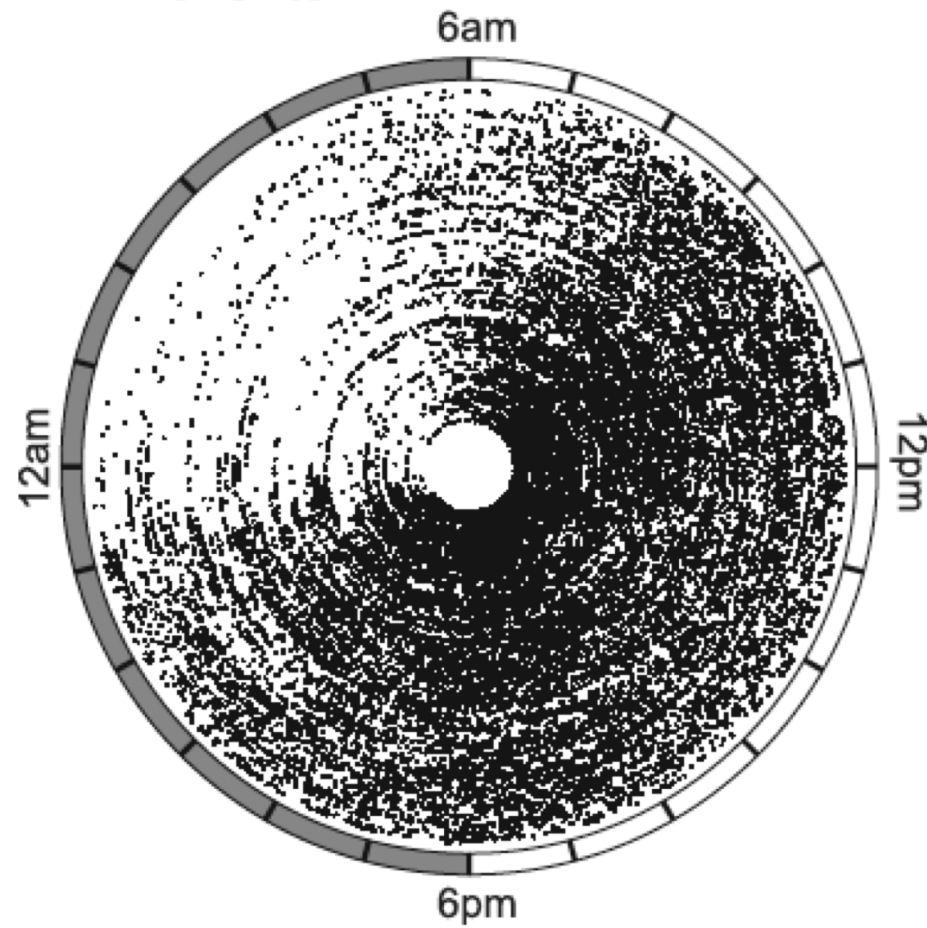
Certaines populations ont des rythmes alimentaires erratiques



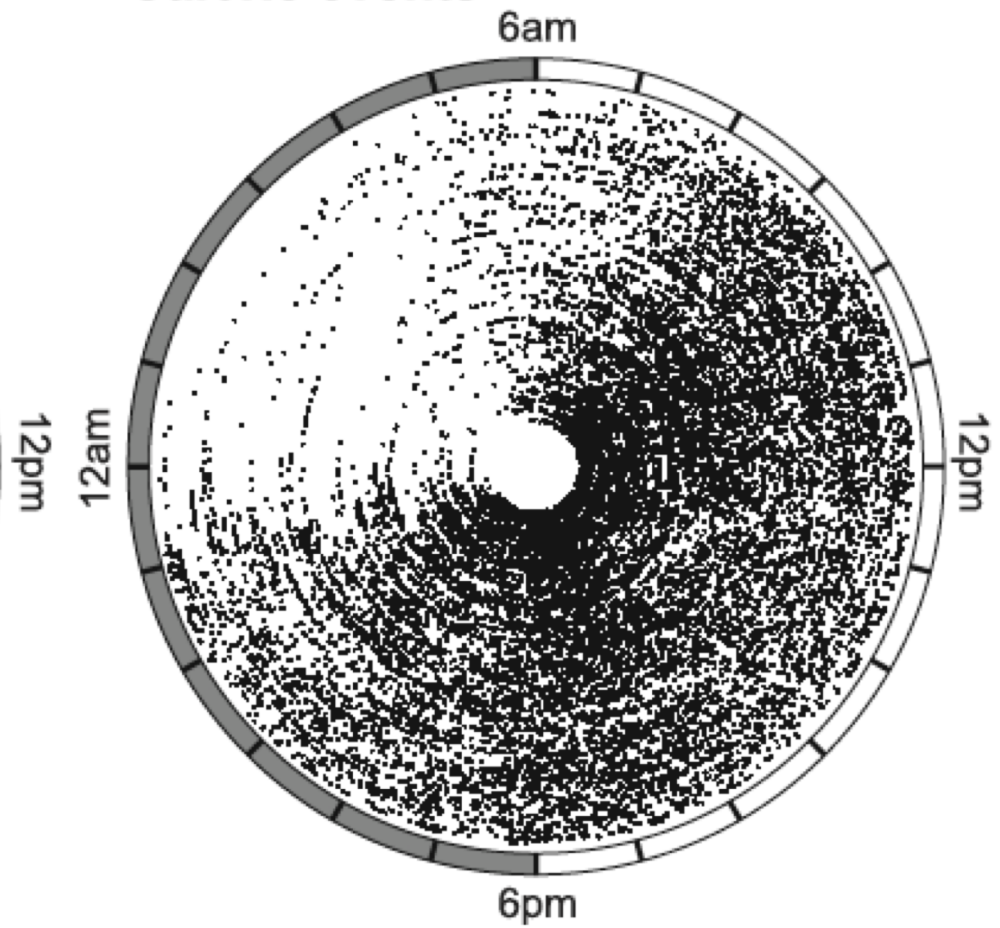
Gill et al.

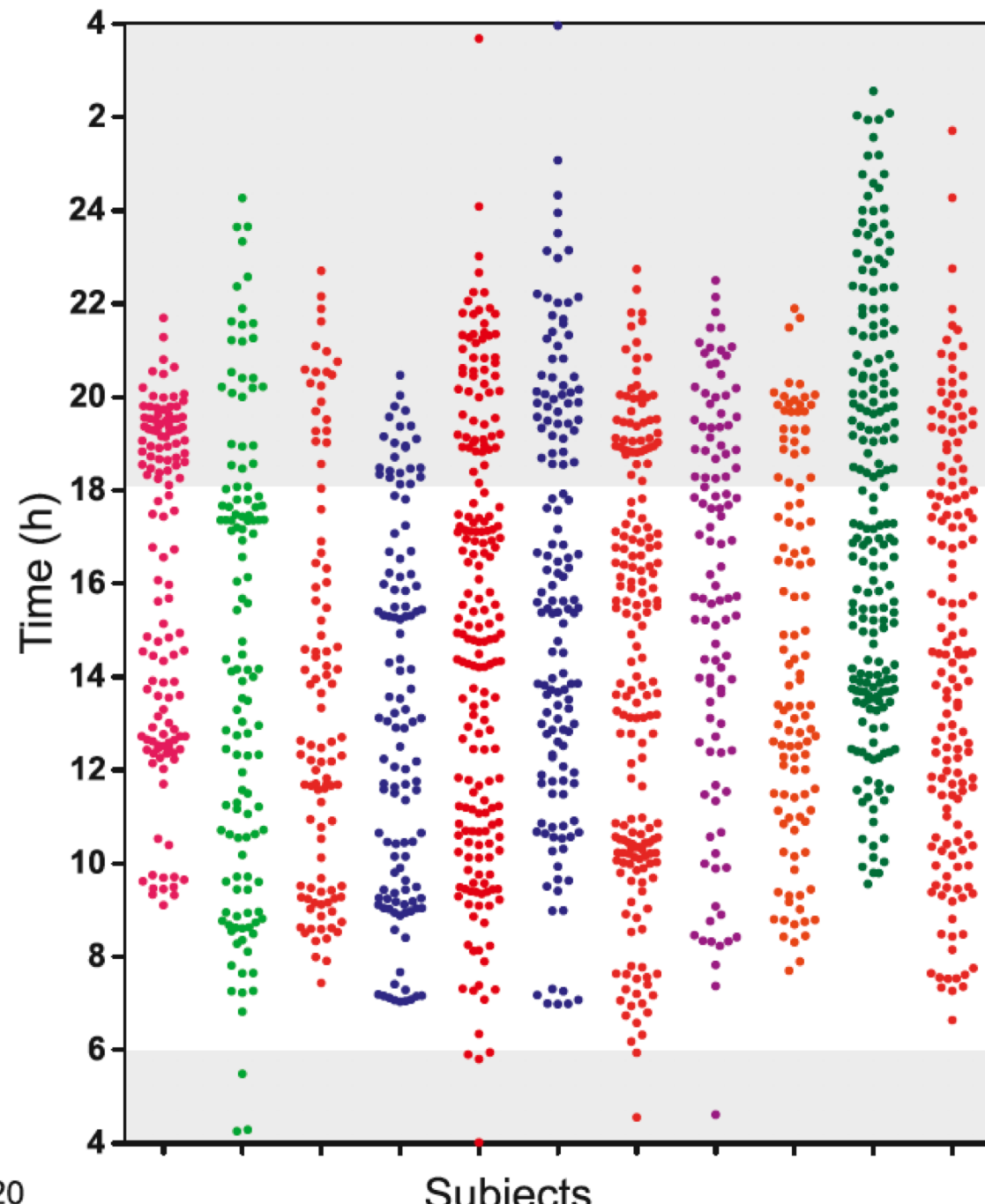
Cell Metab 2015

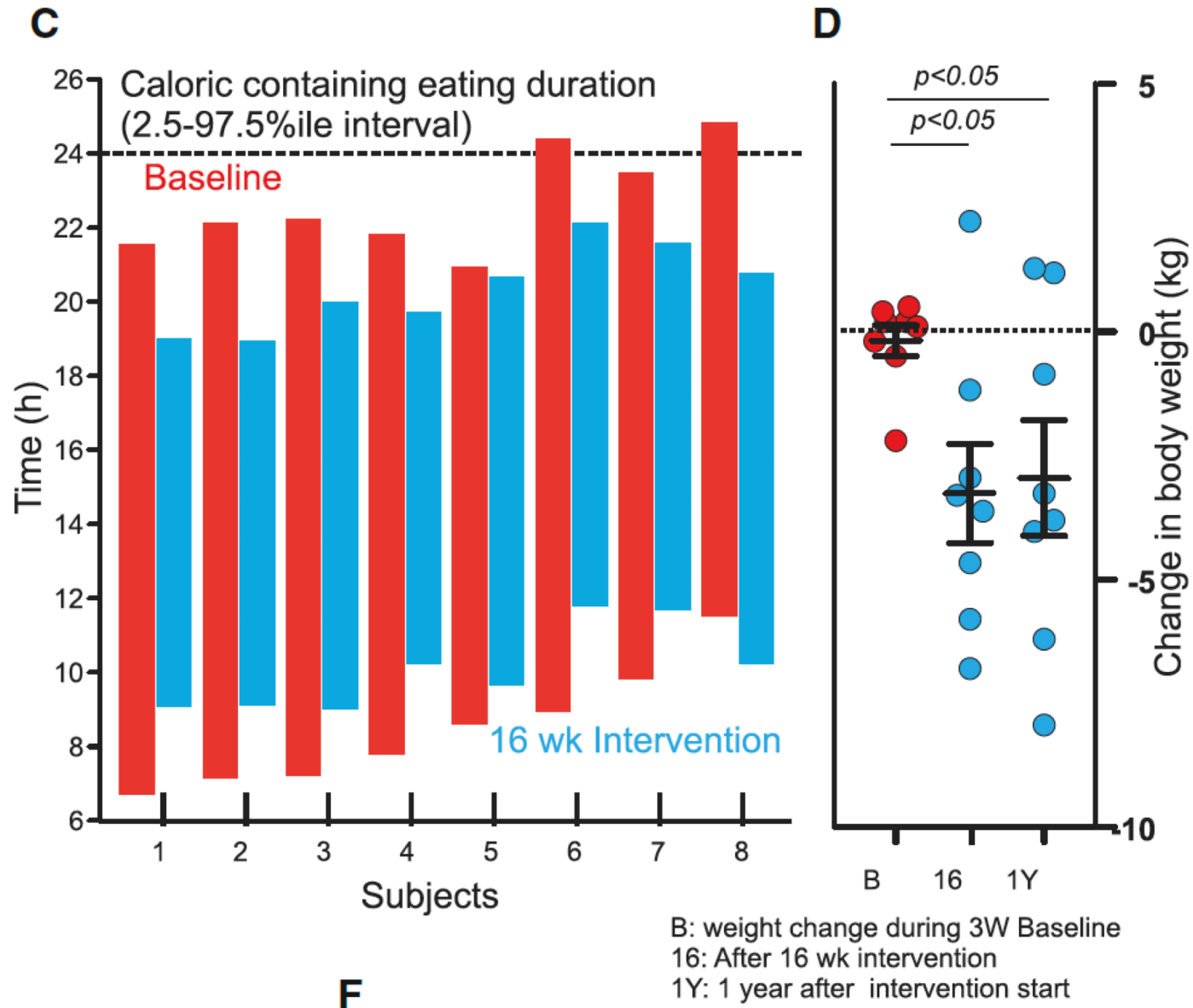
All events



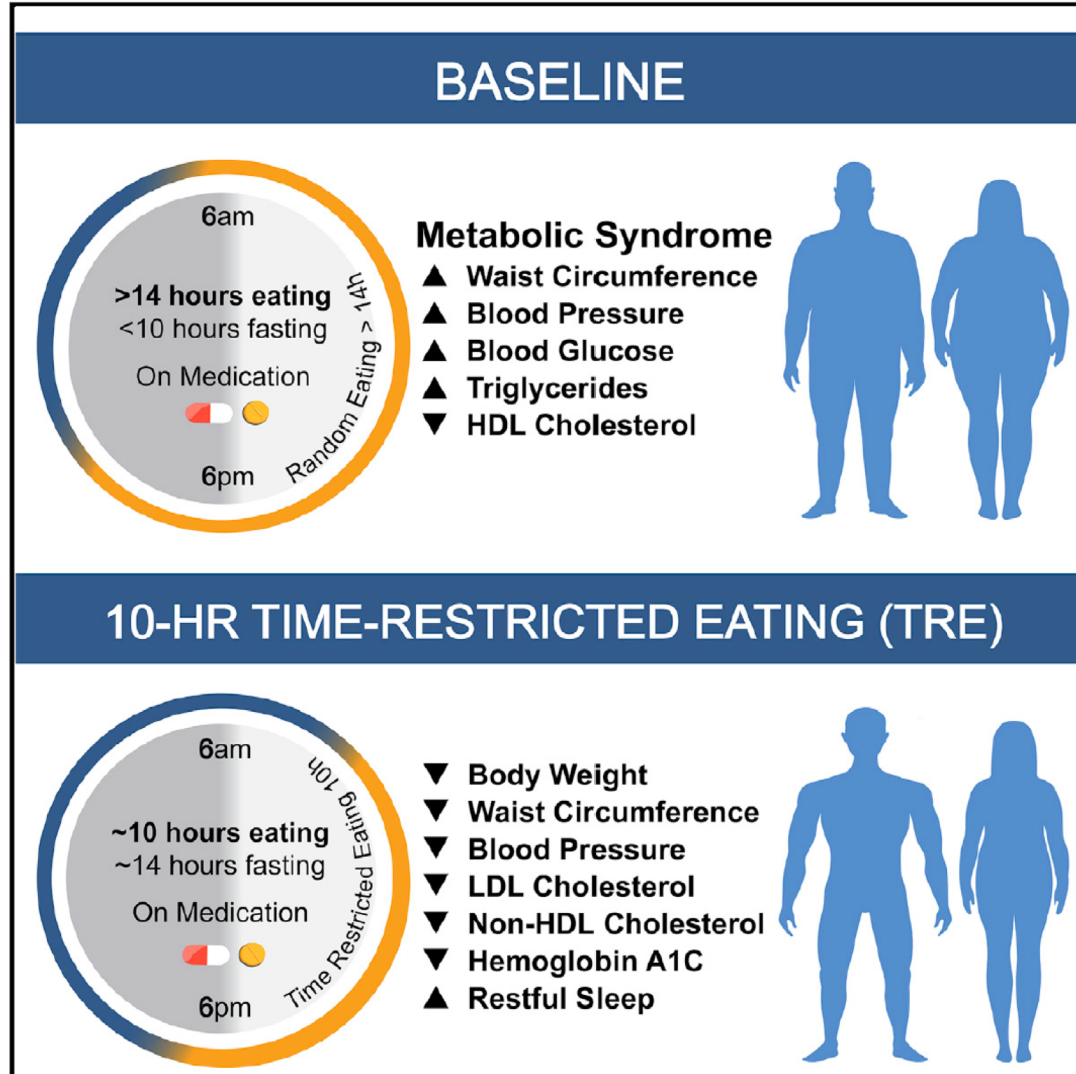
Calorie events







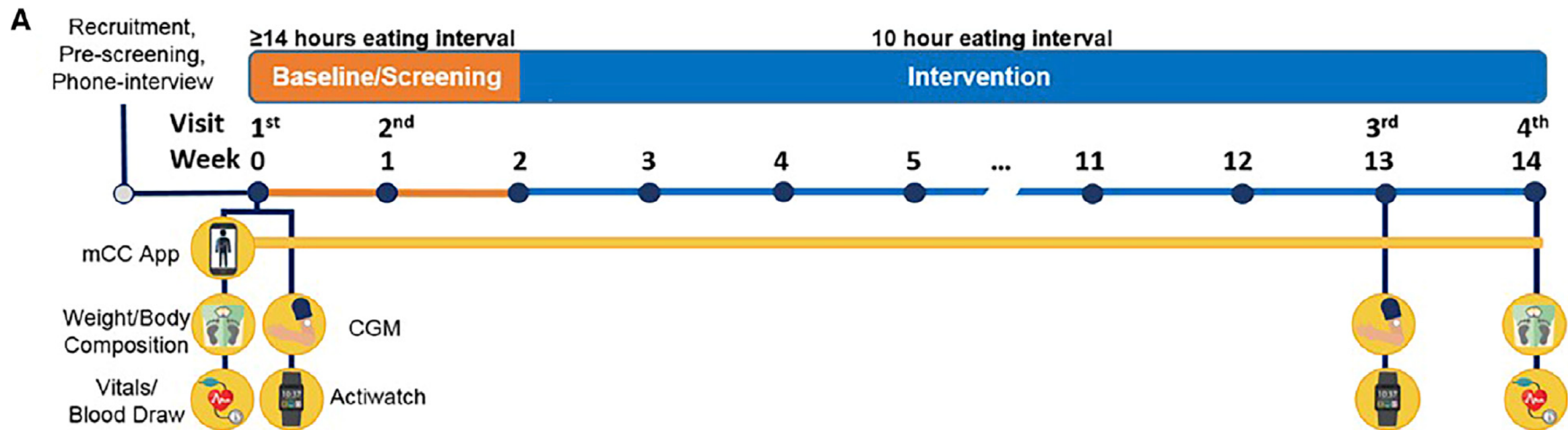
Etude avant-après : effet du TRF

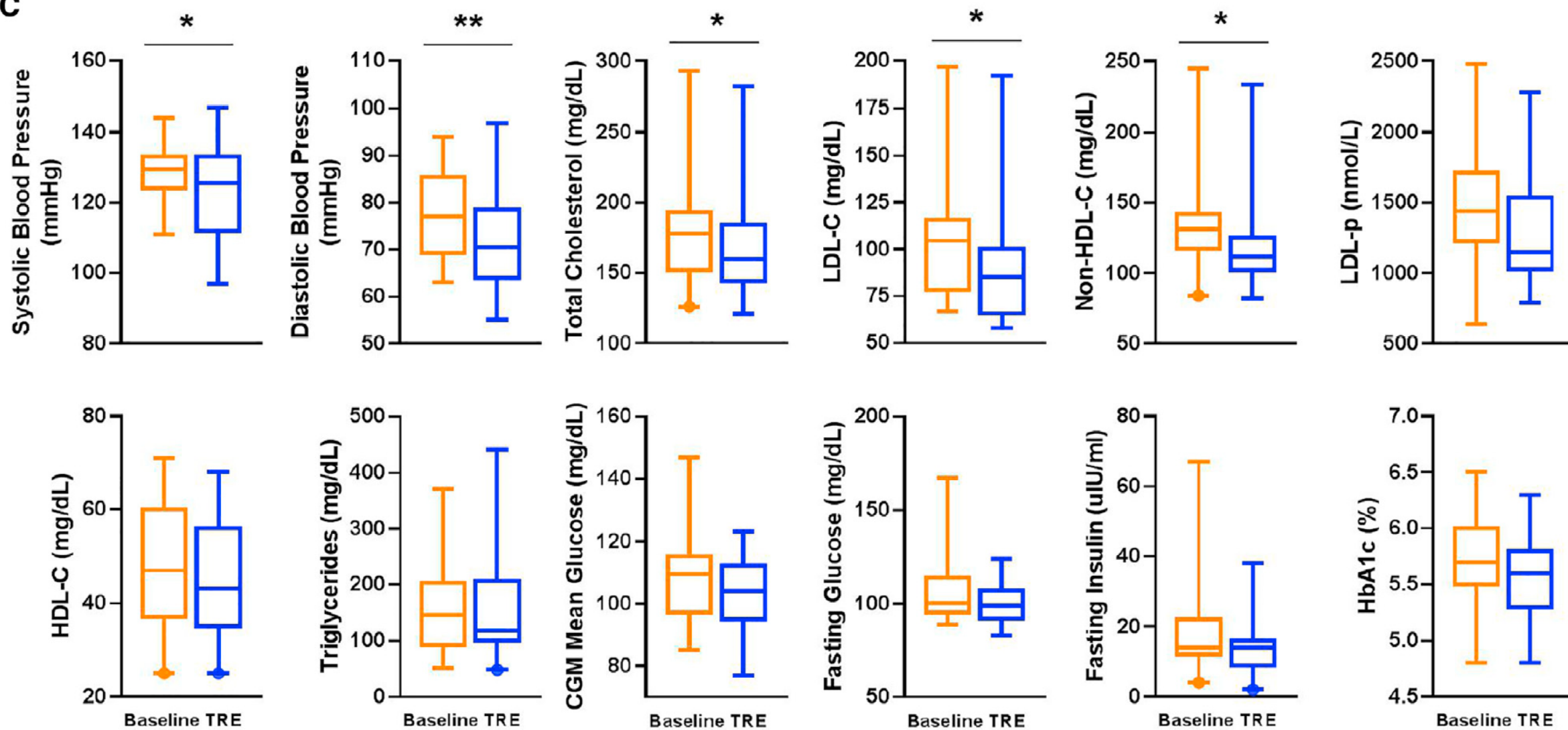


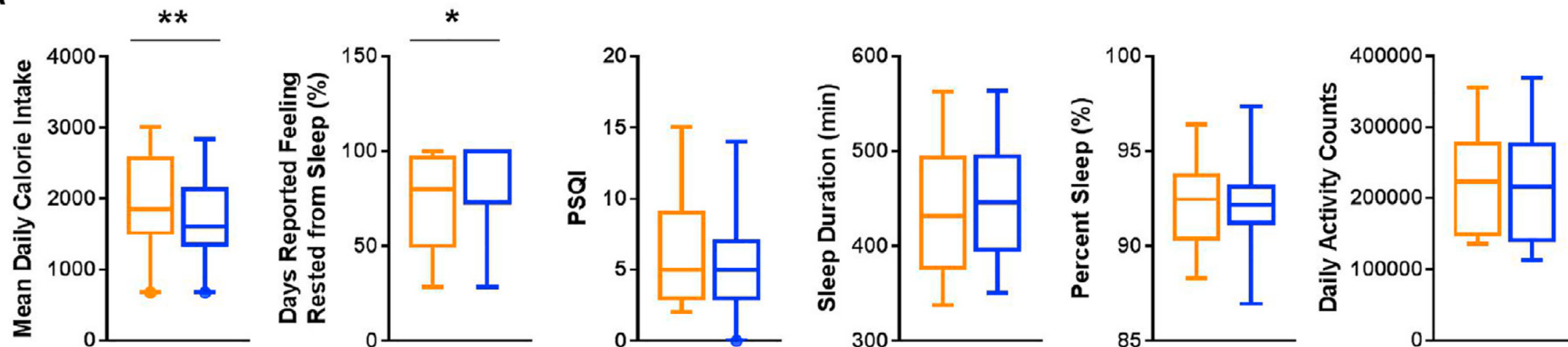
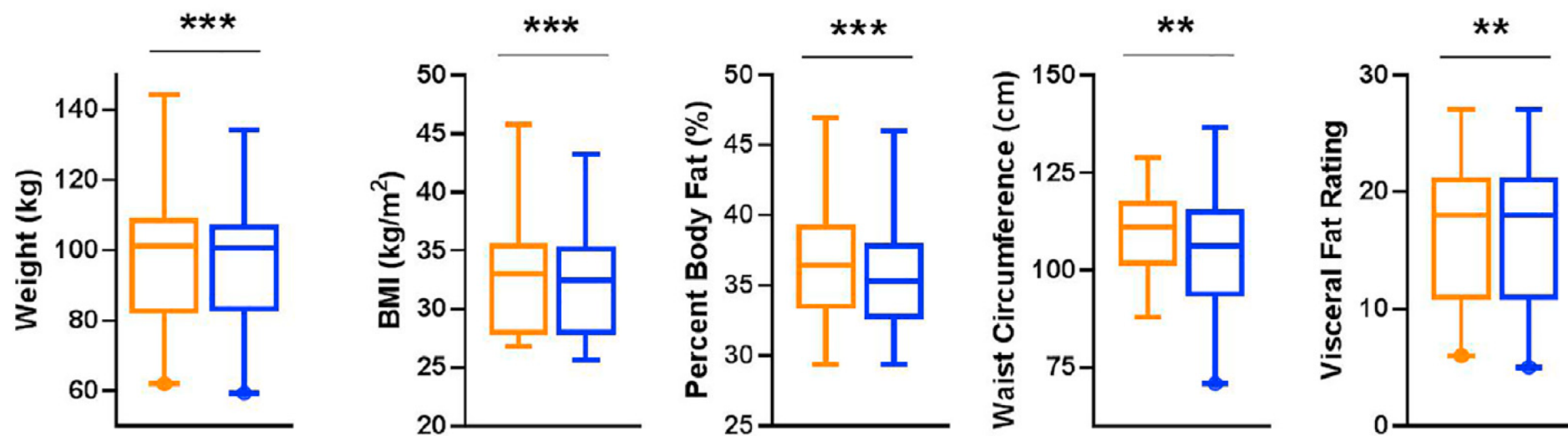
Wilkinson et al.

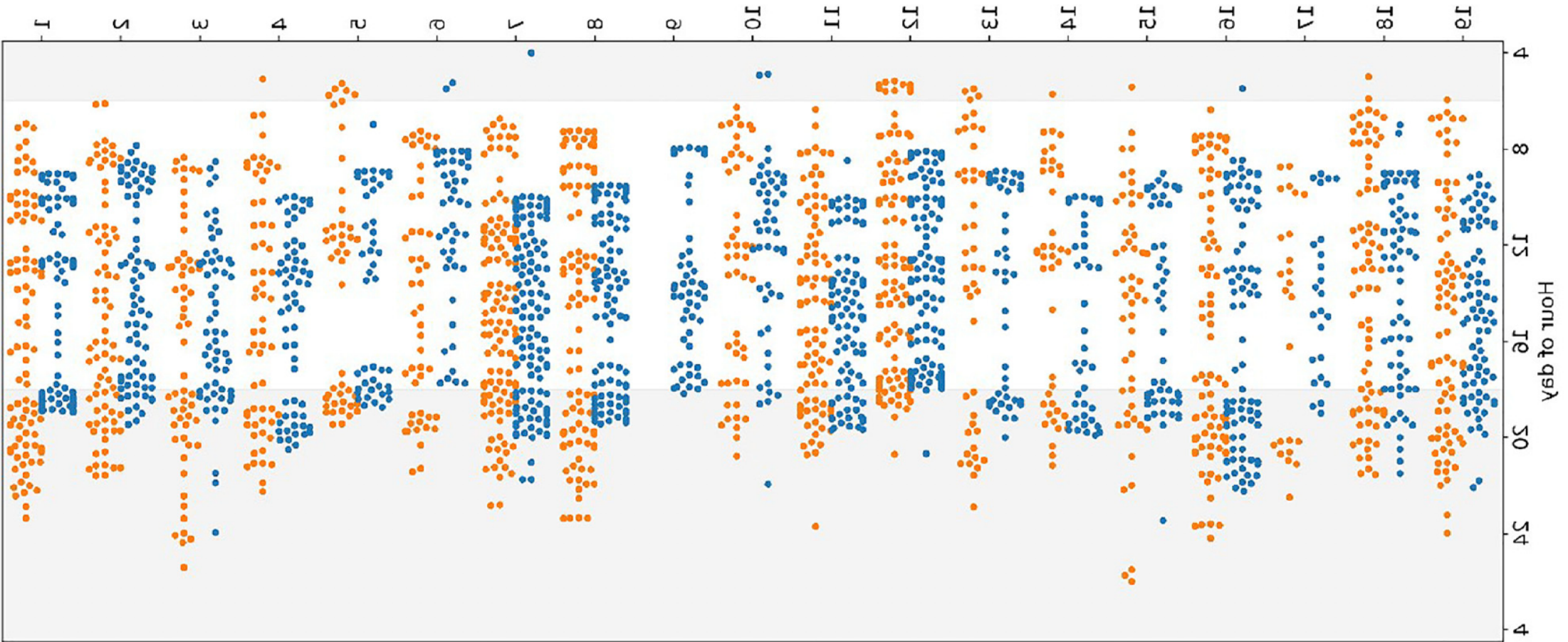
Cell Metab 2020

14 semaines

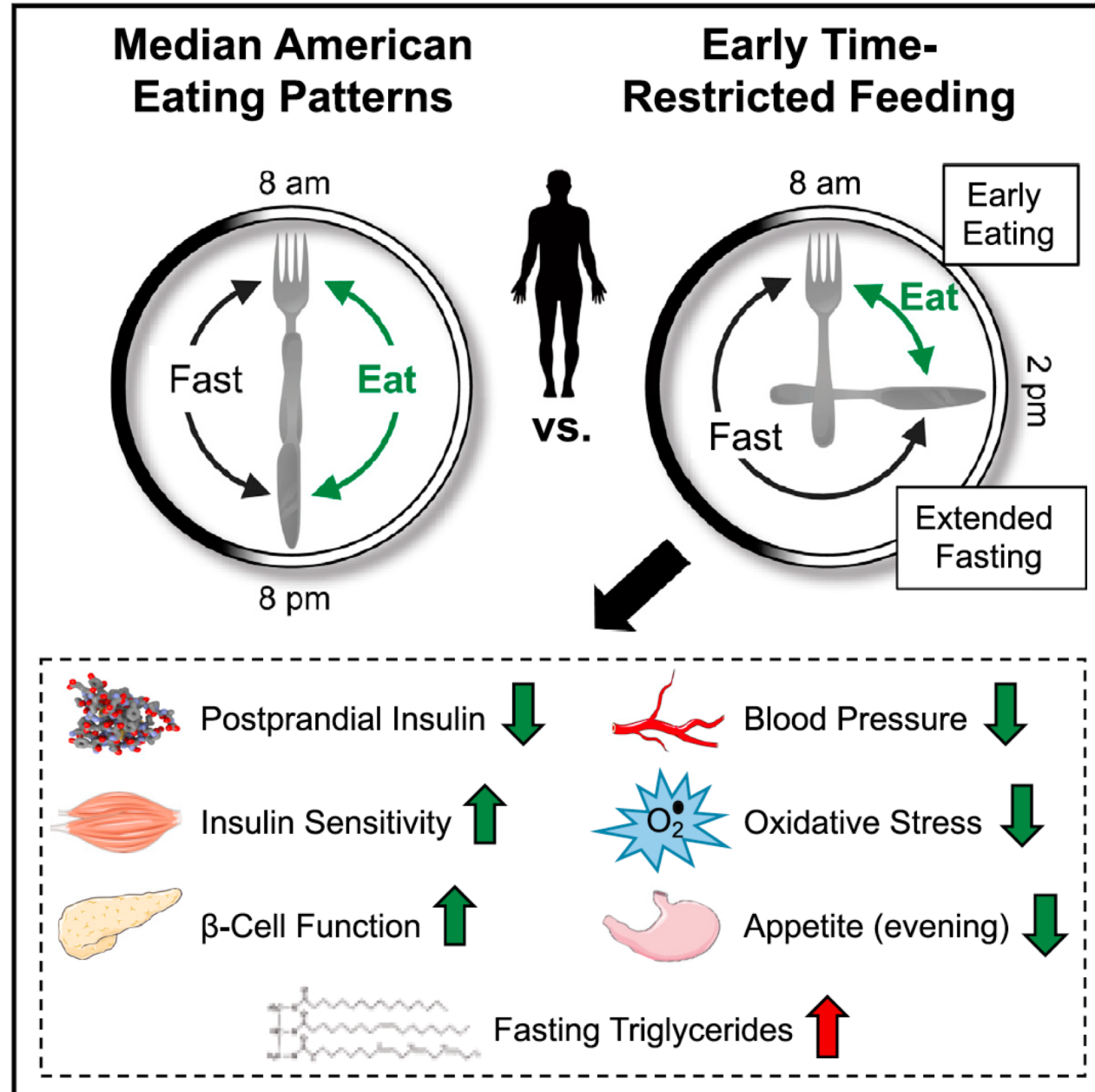


C

A**B**



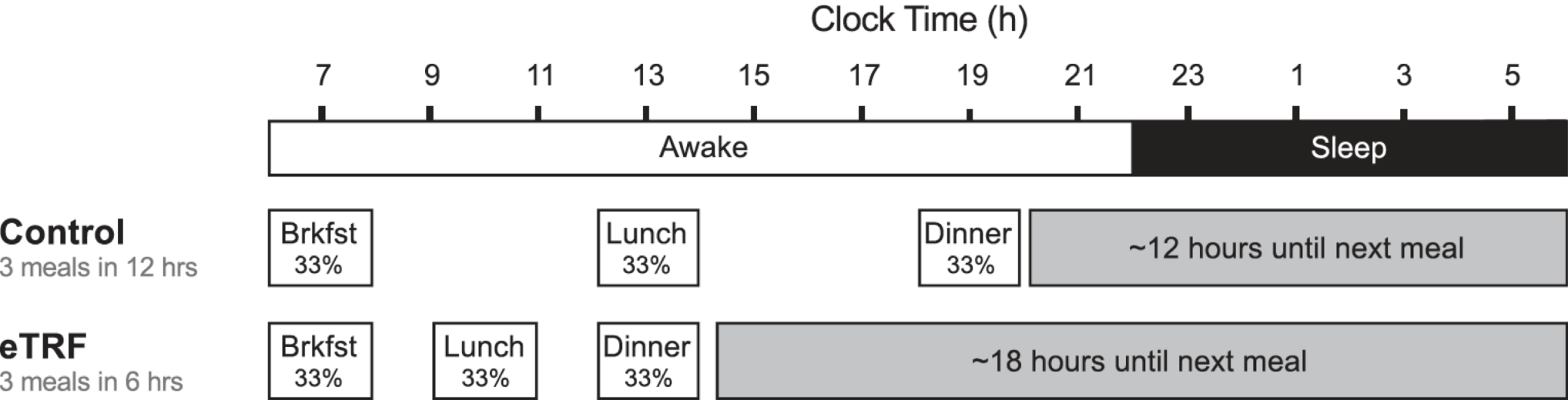
Etude contrôlée : effet du TRF



Sutton et al.
Cell Metab 2018

Randomized, crossover, controlled feeding study

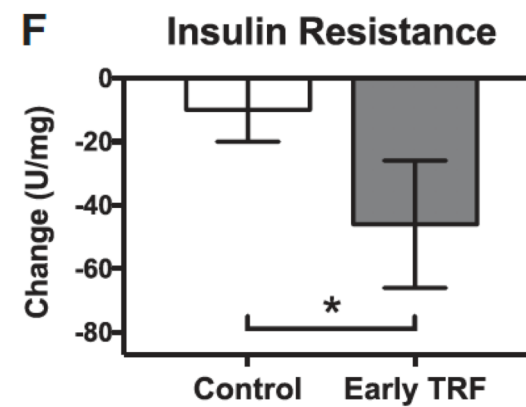
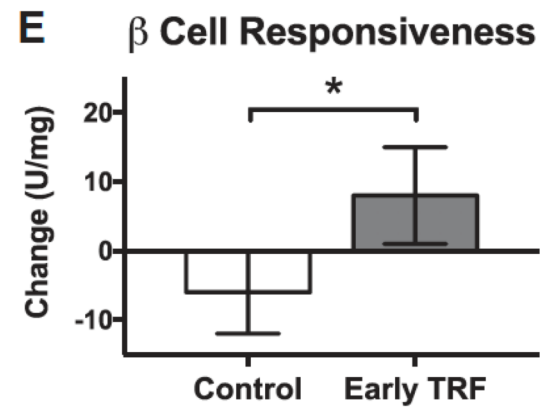
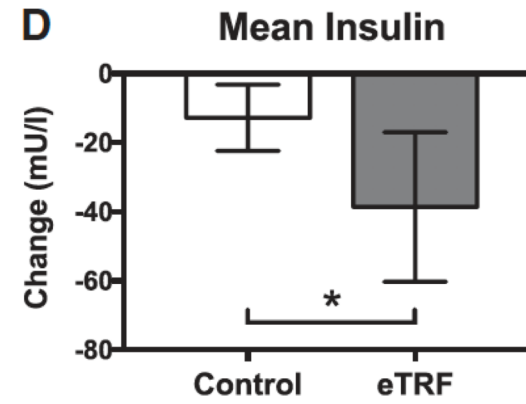
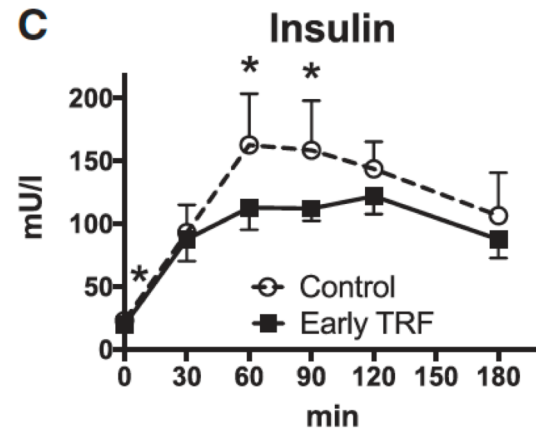
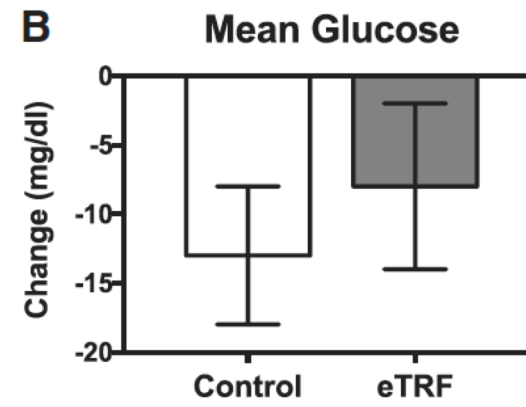
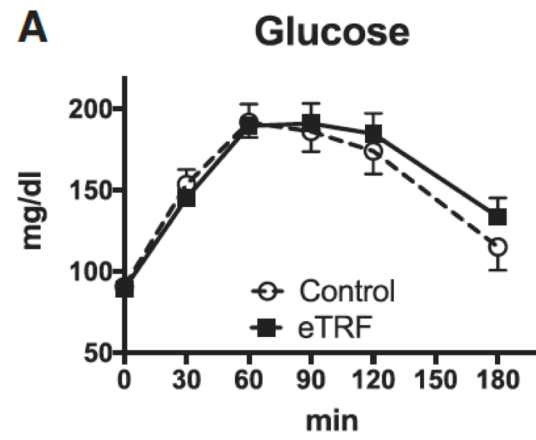
A Meal Timing Interventions , 5-week for each arm



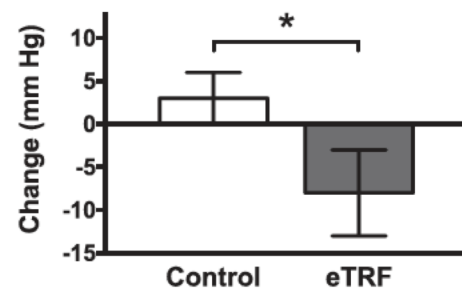
B Study Menus

Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Breakfast	Breakfast	Breakfast	Breakfast	Breakfast
Bagel Cream Cheese Tropical Fruit Cup 1% Milk *Boiled Egg *Cheddar Cheese	Oatmeal Scrambled Egg Whites 1% Milk Butter Grape Juice Graham Crackers Peanut Butter	Waffles Maple Syrup Butter Blackberries Boiled Egg 1% Milk Pears	Cereal: Honey Nut Cheerios Scrambled Egg Whites Fruit Cocktail 1% Milk Butter Vanilla Wafers	Blueberry Muffin Boiled Egg Tropical Fruit Cup 1% Milk Granola Bar Peanut Butter
Lunch	Lunch	Lunch	Lunch	Lunch
Whole Wheat Bread Ham Lettuce Tomatoes Mayo & Mustard Pretzels Peaches Hummus Dip	Hamburger Bun Grilled Chicken Breast Lettuce Tomatoes Mayo & Mustard Fruit Salad Yogurt (Strawberry) *Cheese Crackers	Whole Wheat Bread Turkey Lettuce Tomatoes Mayo & Mustard *Swiss Cheese Baked Tortilla Chips Salsa with Black beans Sour Cream	Whole Wheat Pita Bread Chicken Salad Lettuce Tomatoes Sun Chips Grapes Chocolate Pudding	Chicken Pesto Pasta Lettuce Tomatoes Fat-free Italian Dressing Pineapple Chunks 1% Milk
Dinner	Dinner	Dinner	Dinner	Dinner
Alfredo Pasta with Chicken Capri Mixed Vegetables Dinner Roll, White Butter Pears	Catfish Almondine Rice Pilaf Green Beans Butter Dinner Roll, Wheat Peaches 1% Milk	Lemon Sage Chicken Wild Rice Blend California Blend Vegetables Butter Dinner Roll, White Pineapple Chunks Mozzerella String Cheese	Spaghetti and Meatballs Broccoli Butter *Dinner Roll, Wheat 1% Milk	Pork Chop Rosemary Garlic Potatoes Carrots Butter Dinner Roll, White *Parmesan Cheese 1% Milk

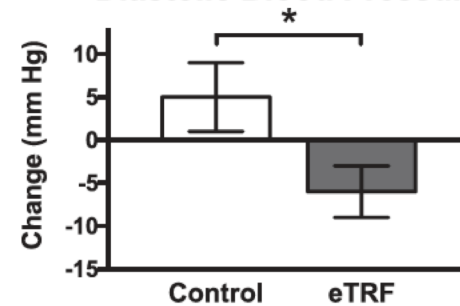
* Food was or was not served, depending on participant's calorie level.



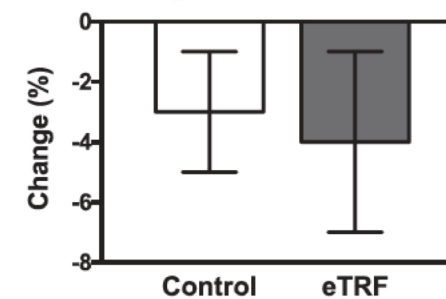
A Systolic Blood Pressure



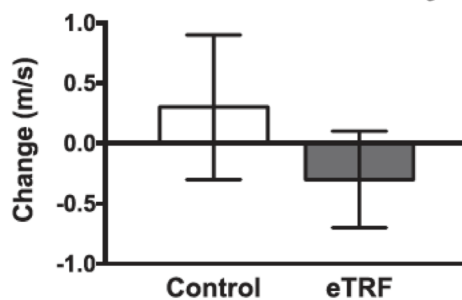
B Diastolic Blood Pressure



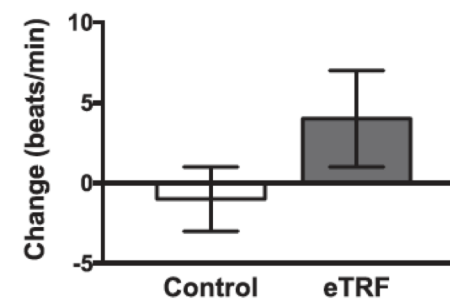
C Augmentation Index



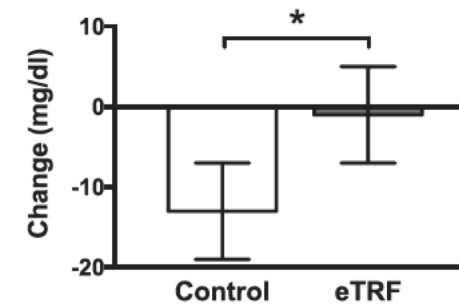
D Pulse Wave Velocity



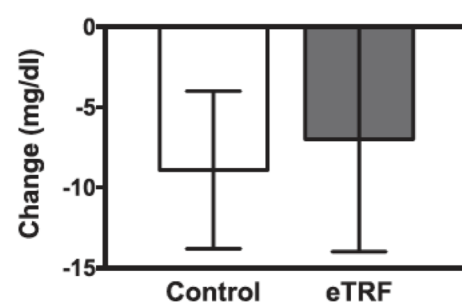
E Heart Rate



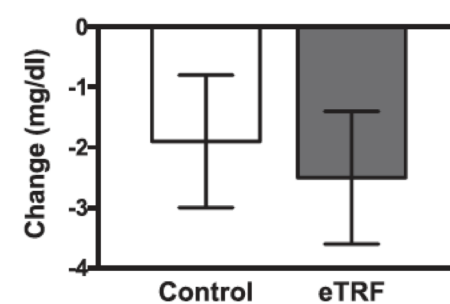
F Total Cholesterol



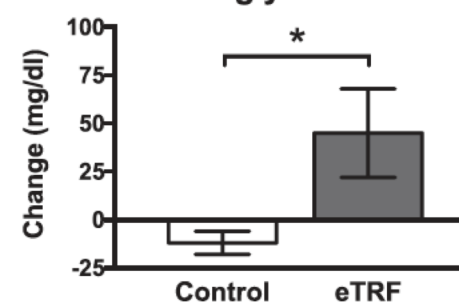
G LDL Cholesterol

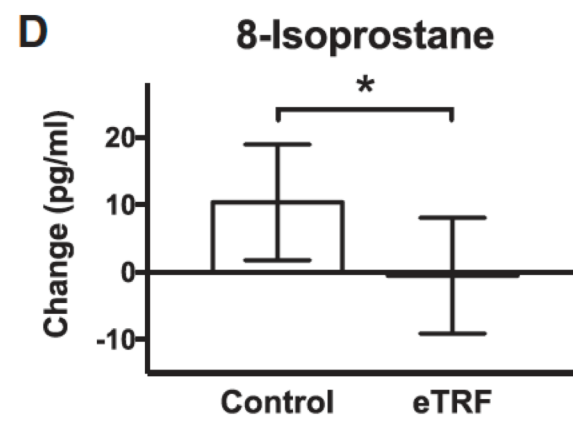
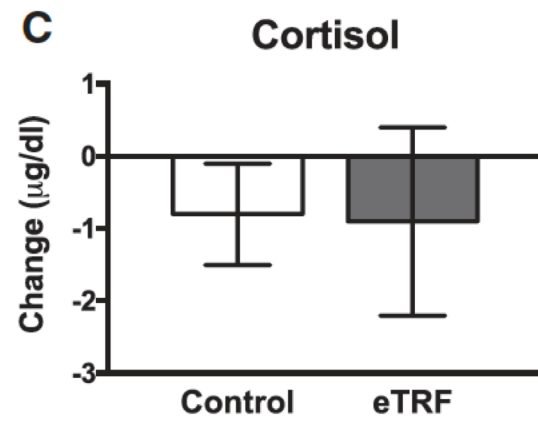
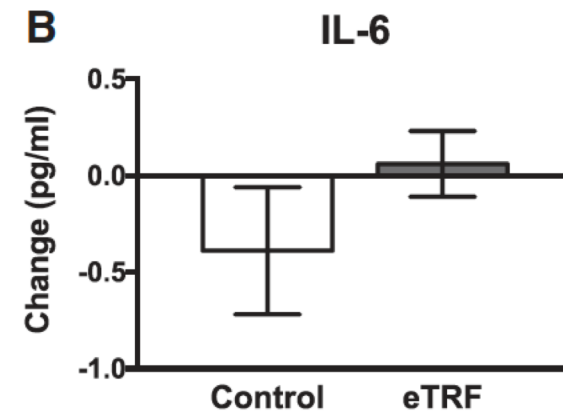
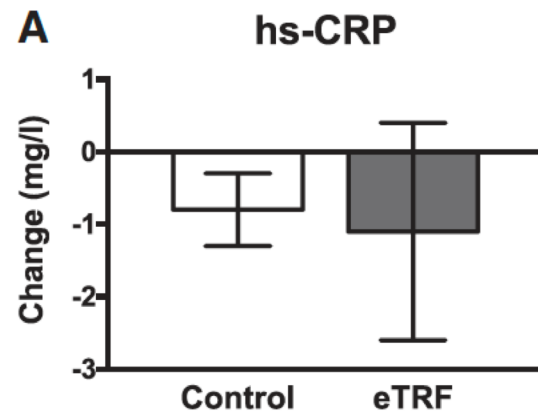


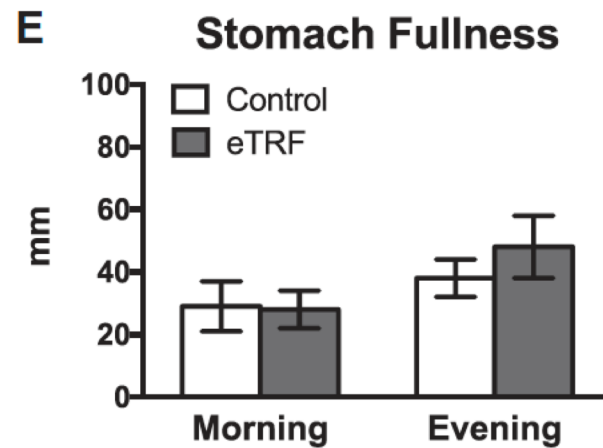
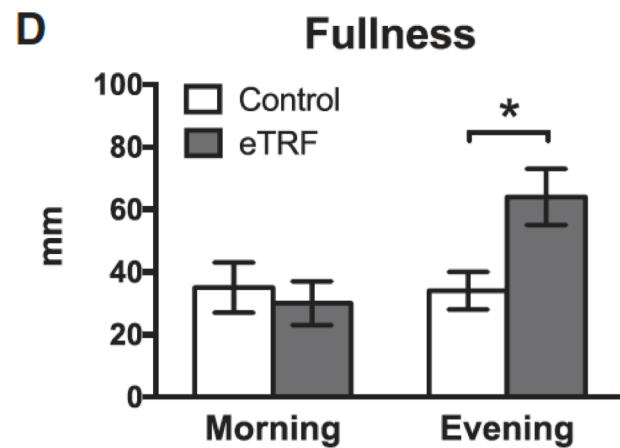
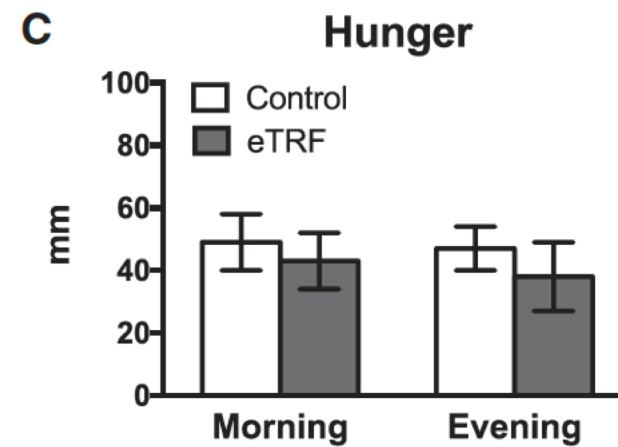
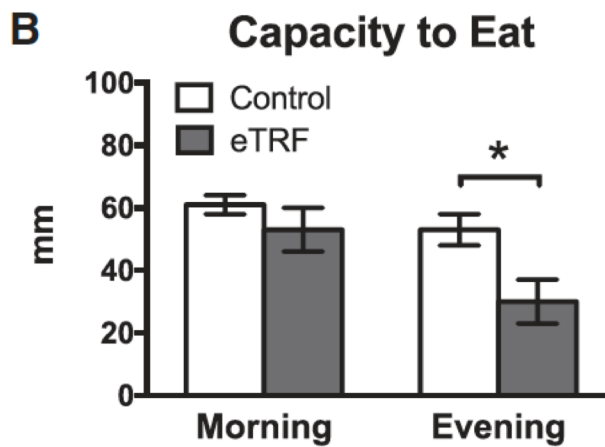
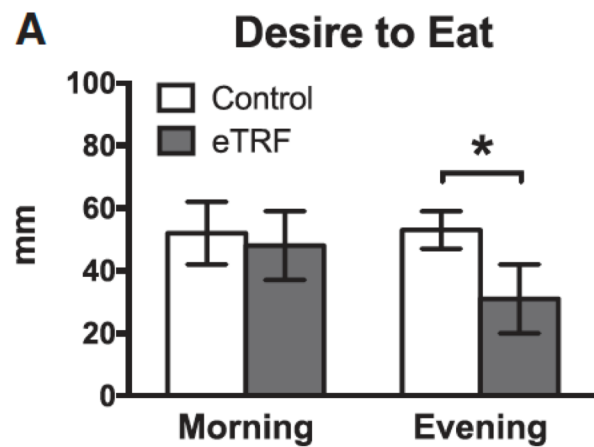
H HDL Cholesterol



I Triglycerides

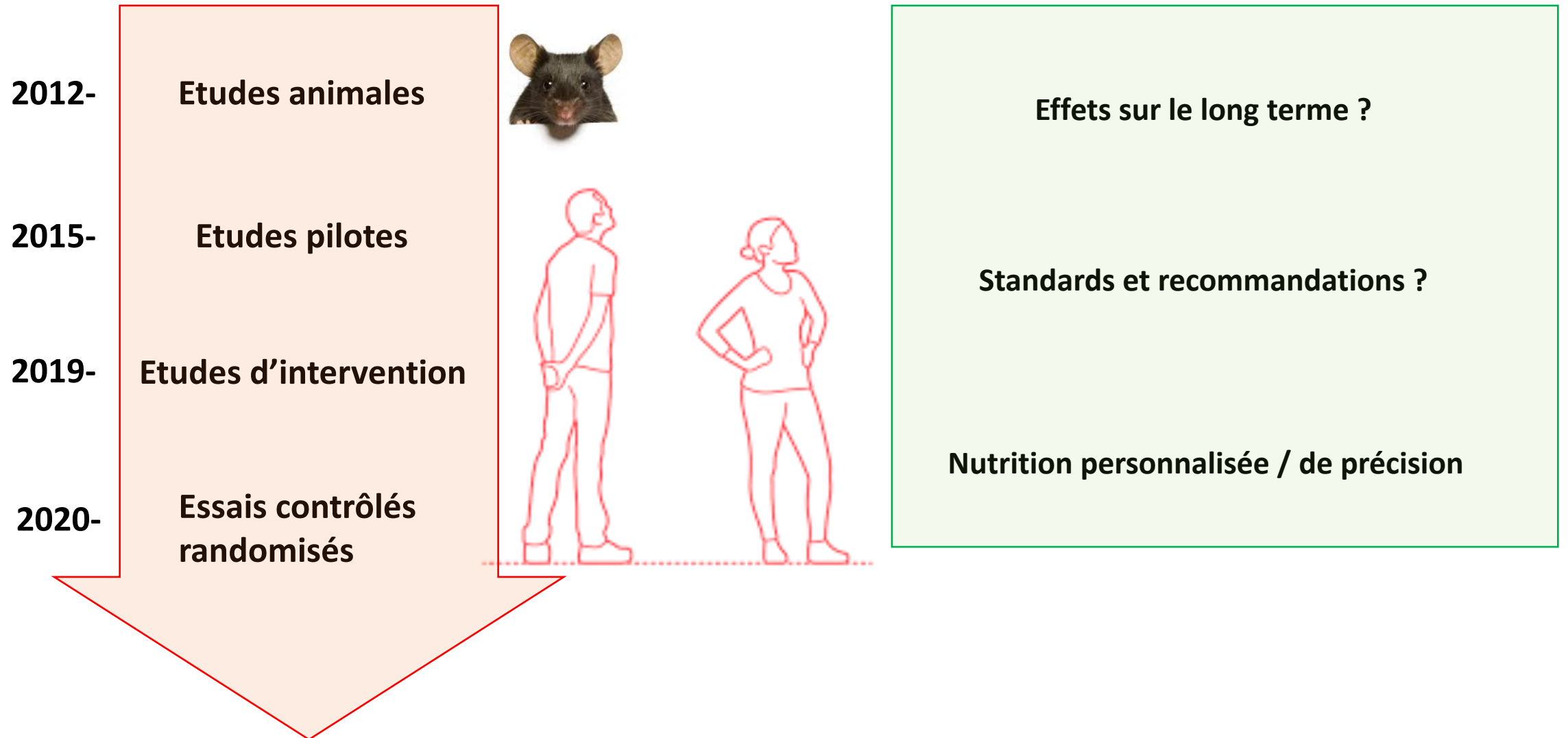






Restriction alimentaire temporelle

De la recherche pré-clinique sur les animaux à la prescription



PLAN

PARTIE 1 : physiologie

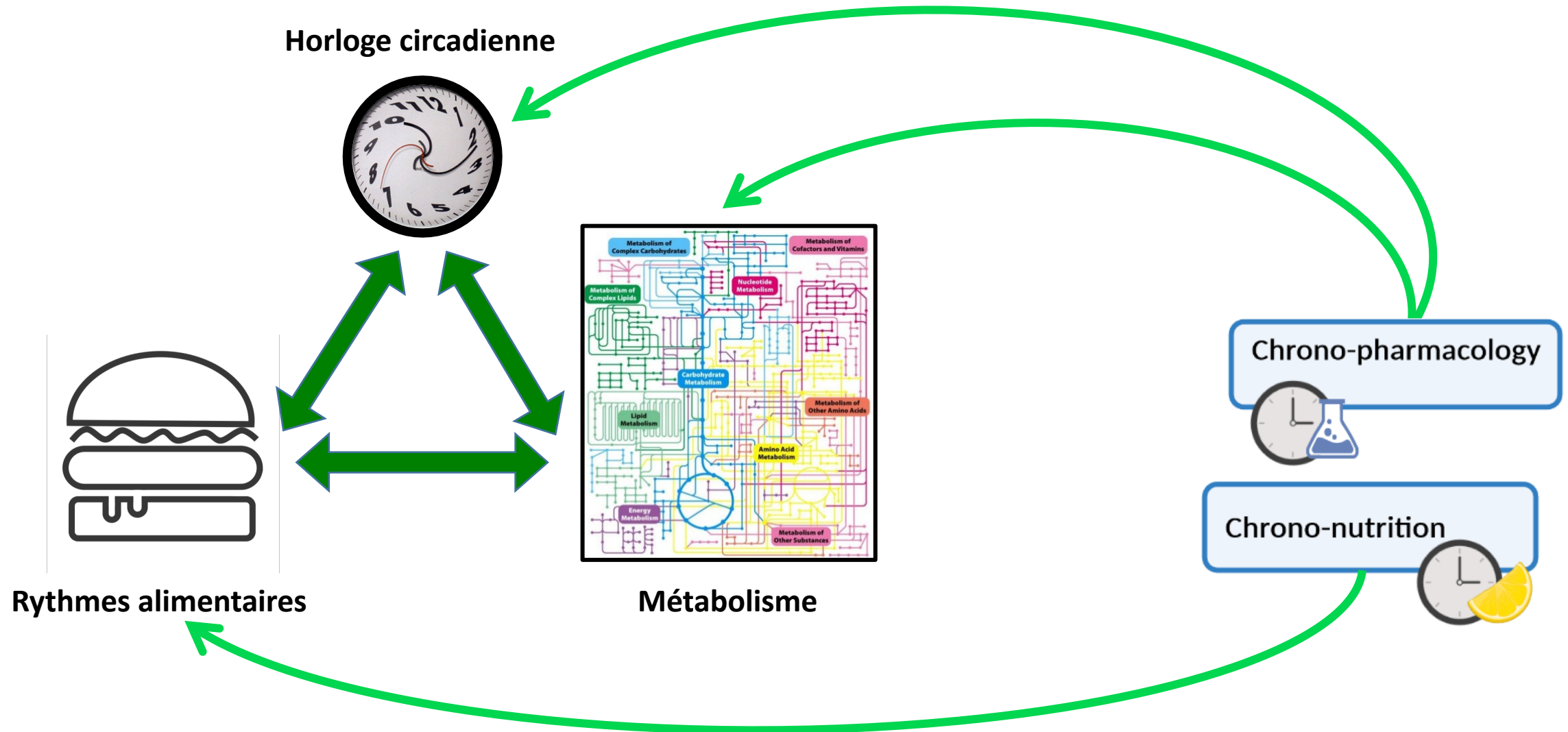
1. Introduction sur les rythmes circadiens

PARTIE 2 : pathologie

1. Effet expérimental du régime gras
2. Décalage des rythmes et risque métabolique

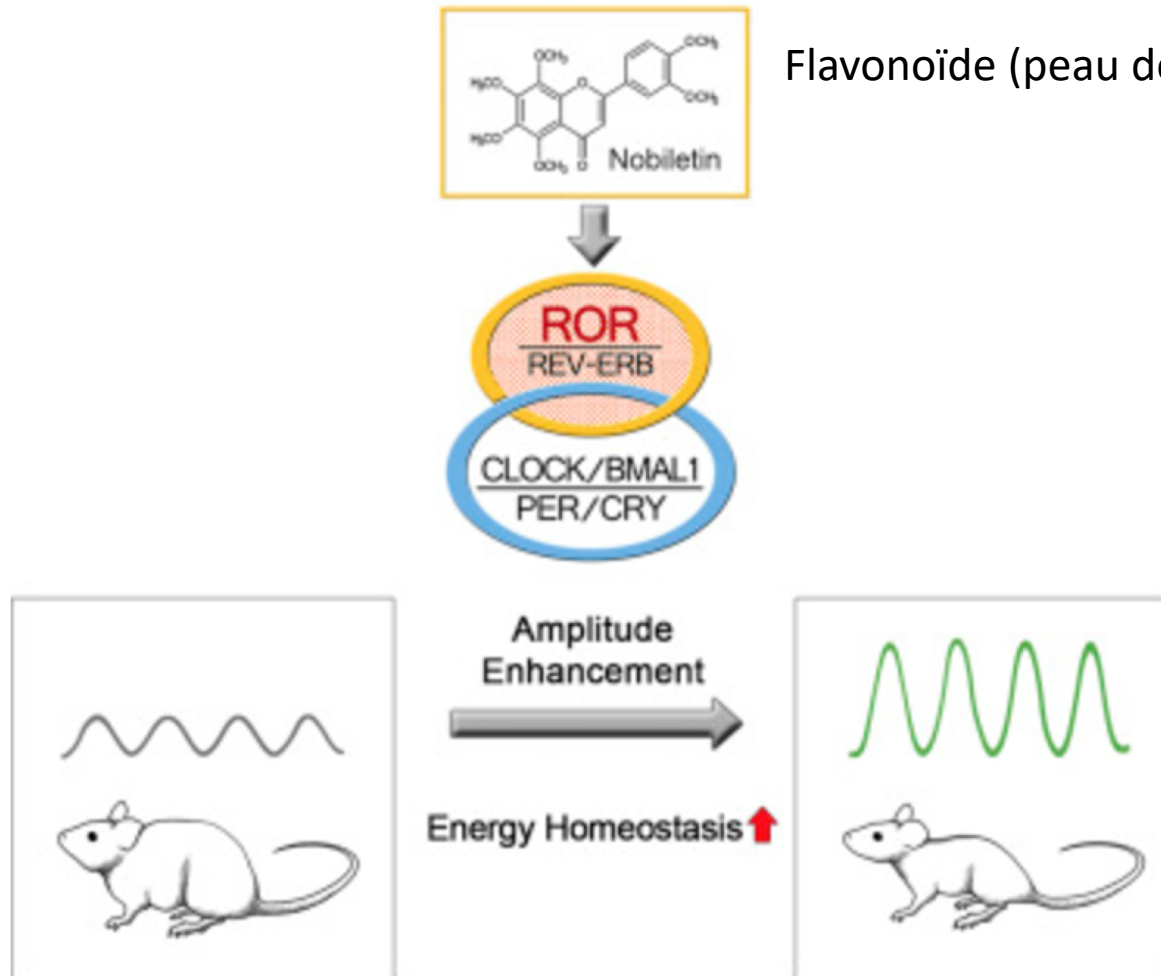
PARTIE 3 : étude d'article

Intervenir sur les rythmes biologiques pour moduler l'homéostasie métabolique



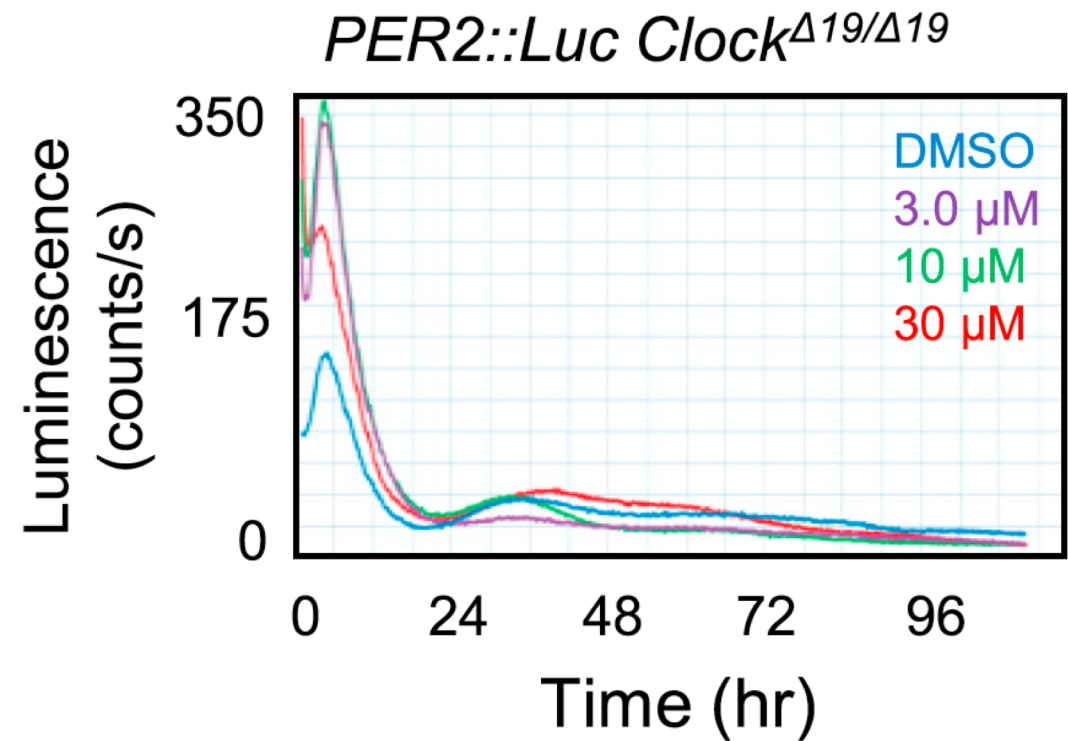
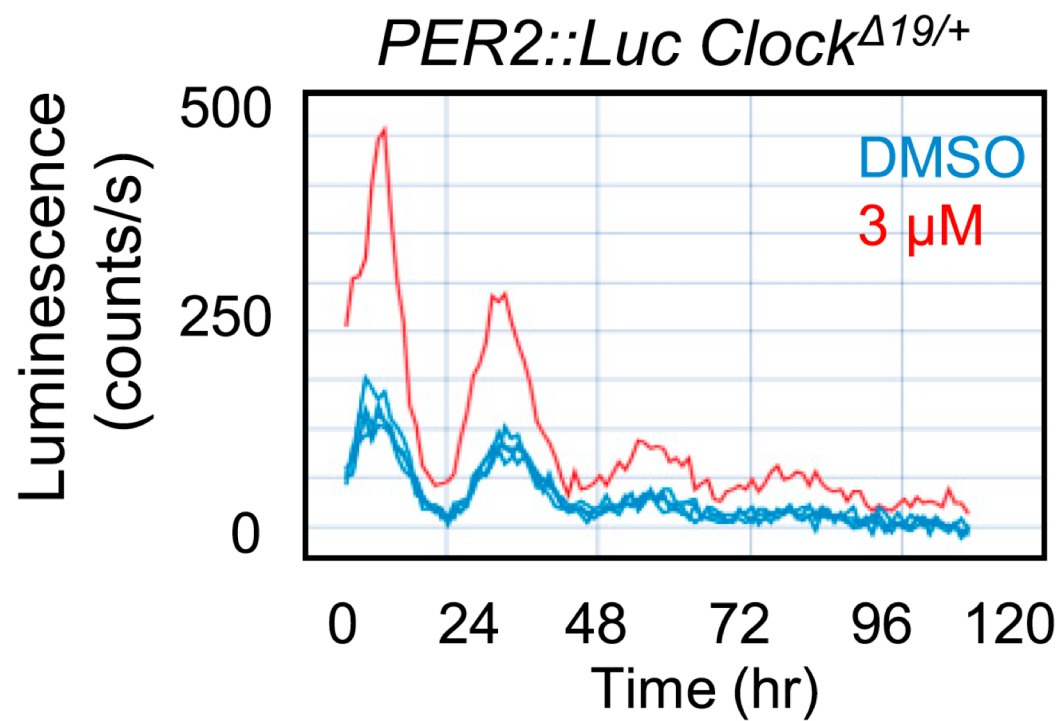
The Small Molecule Nobiletin Targets the Molecular Oscillator to Enhance Circadian Rhythms and Protect against Metabolic Syndrome

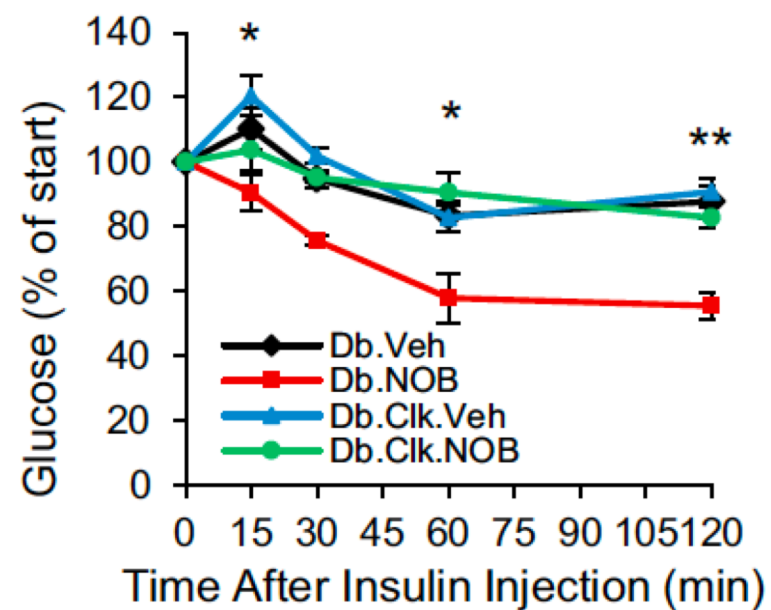
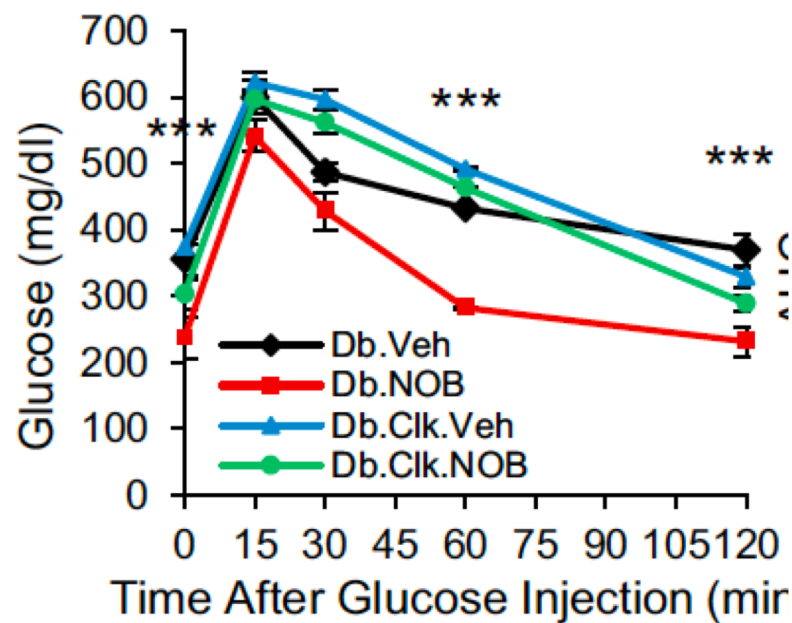
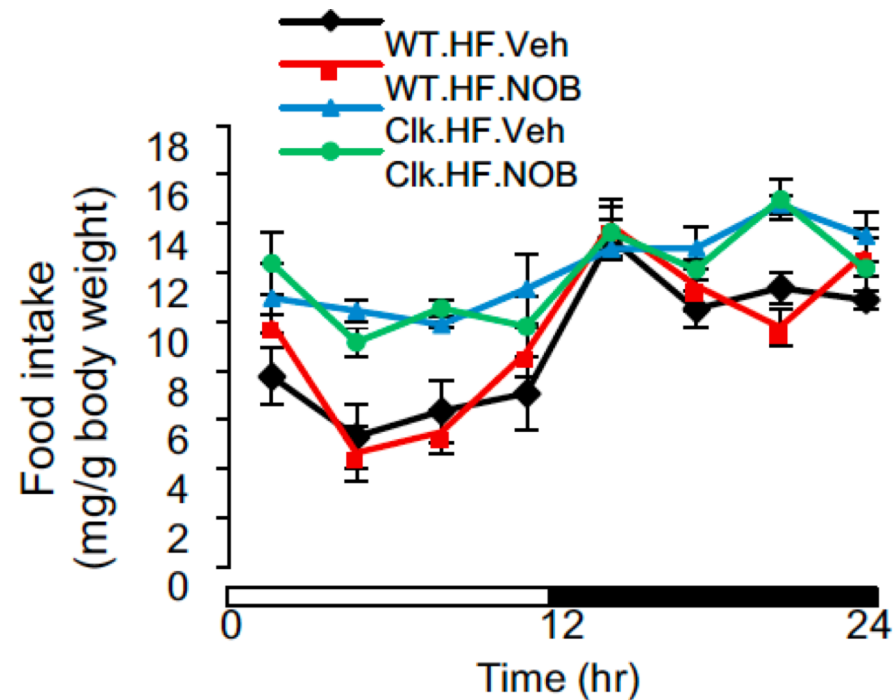
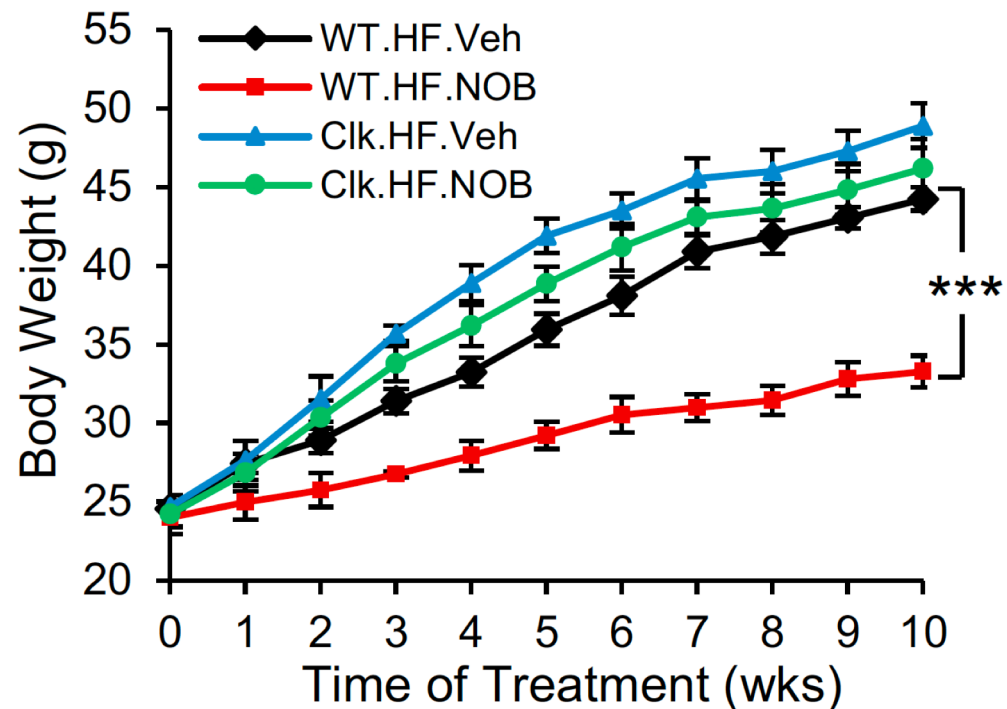
He et al. Cell Metabolism 2016

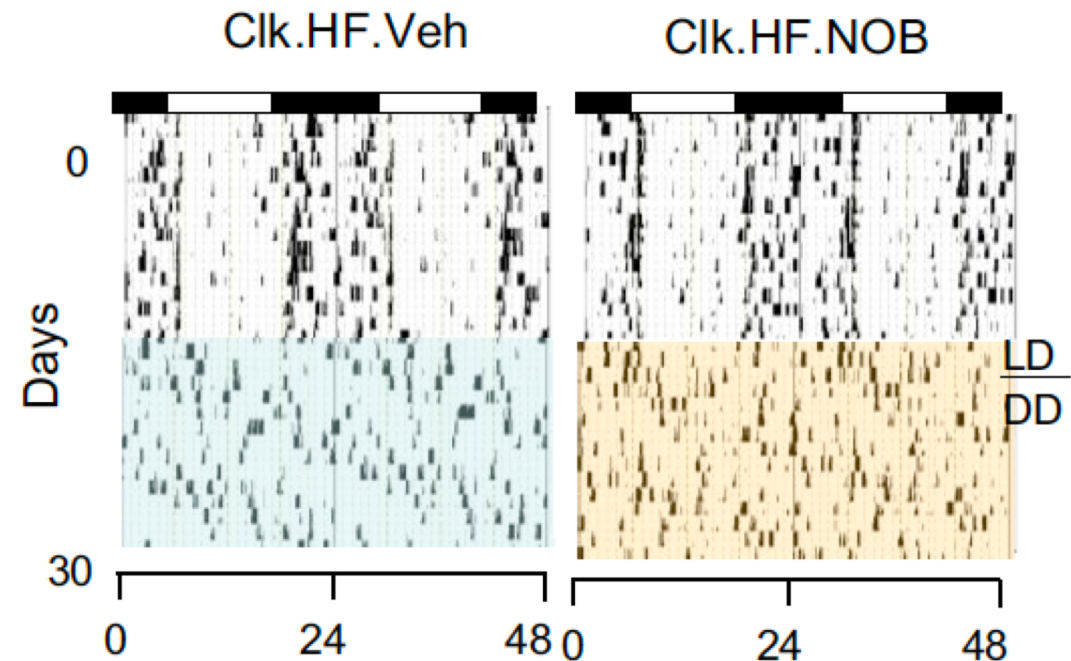
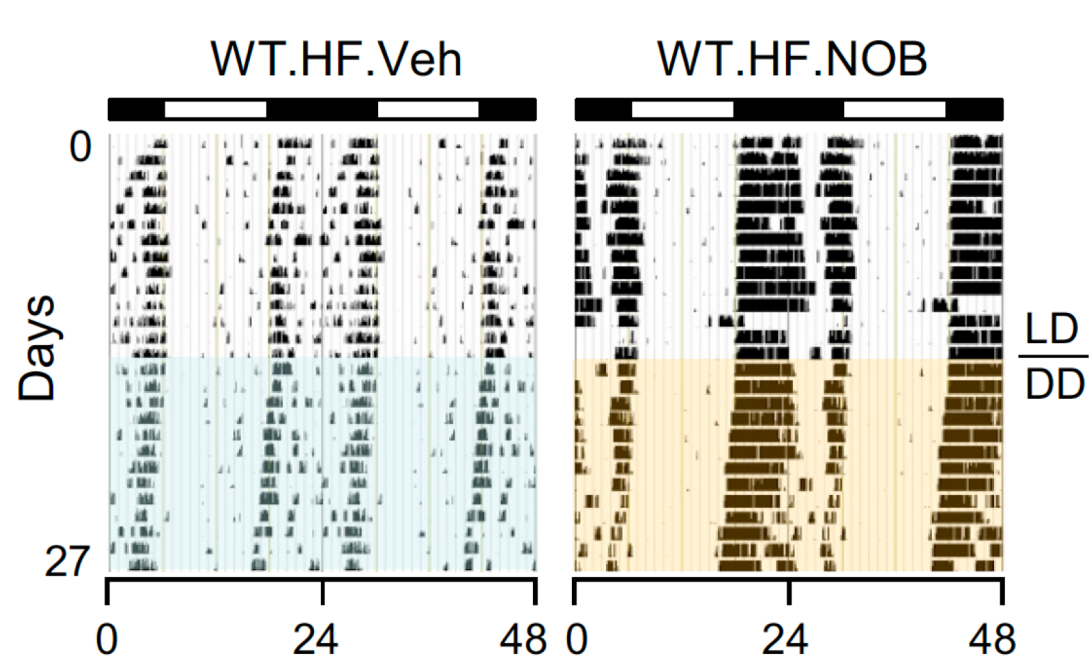
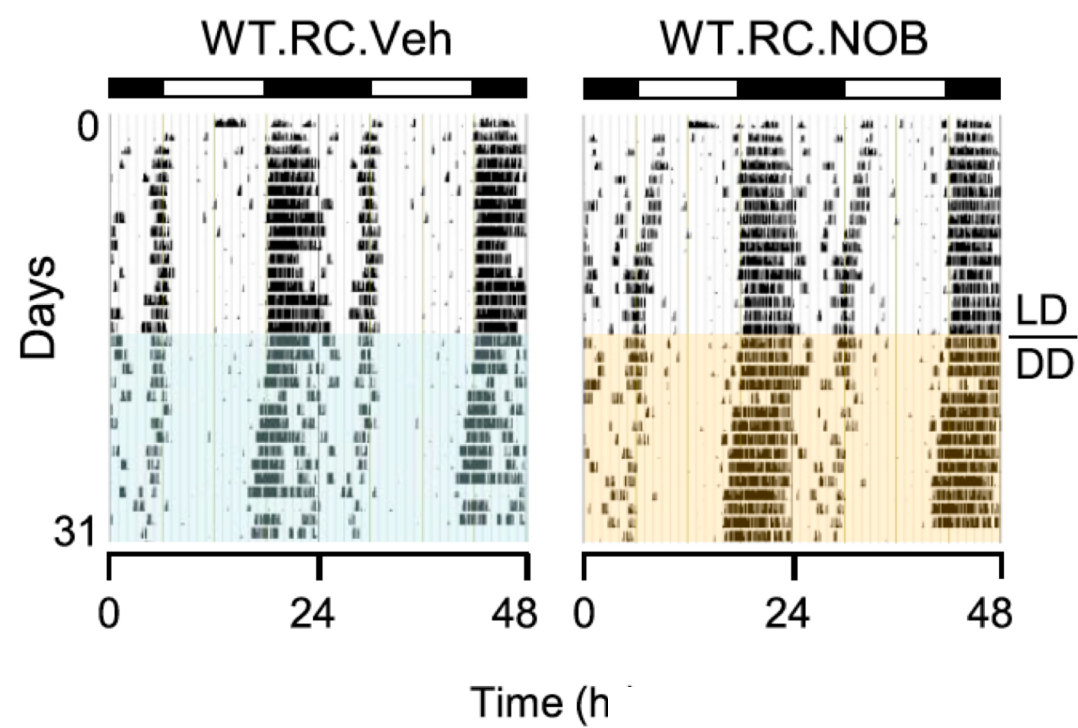


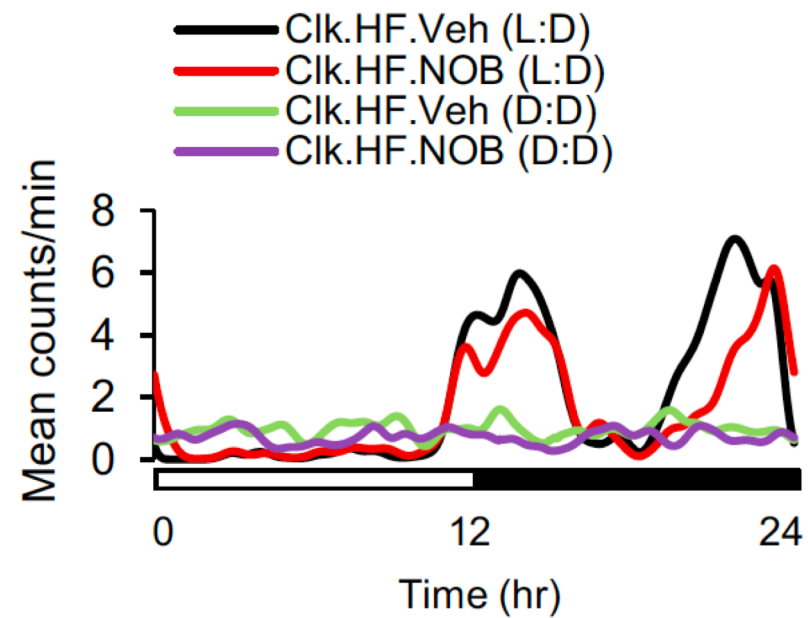
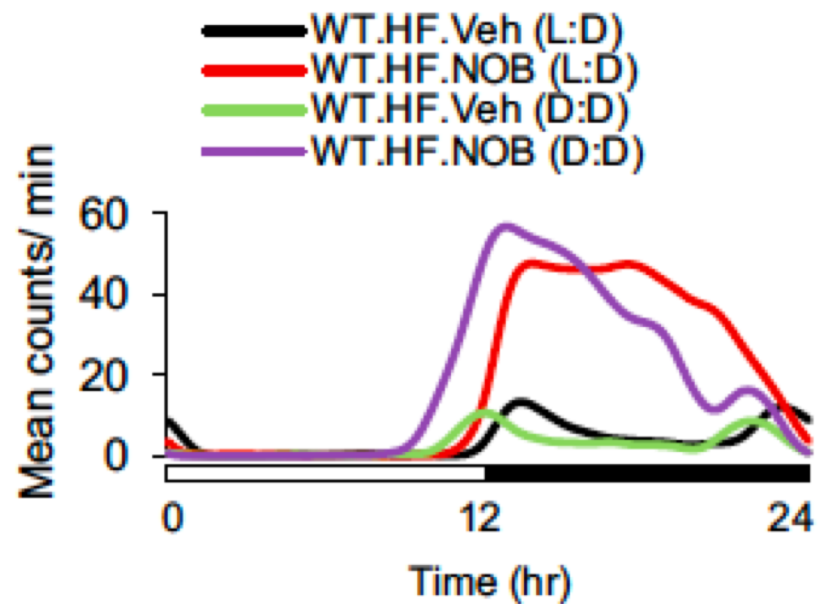
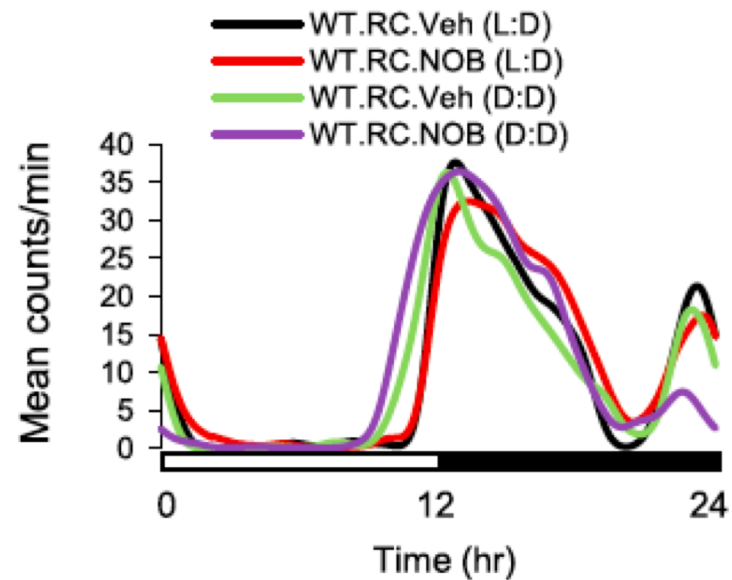
Flavonoïde (peau des agrumes)

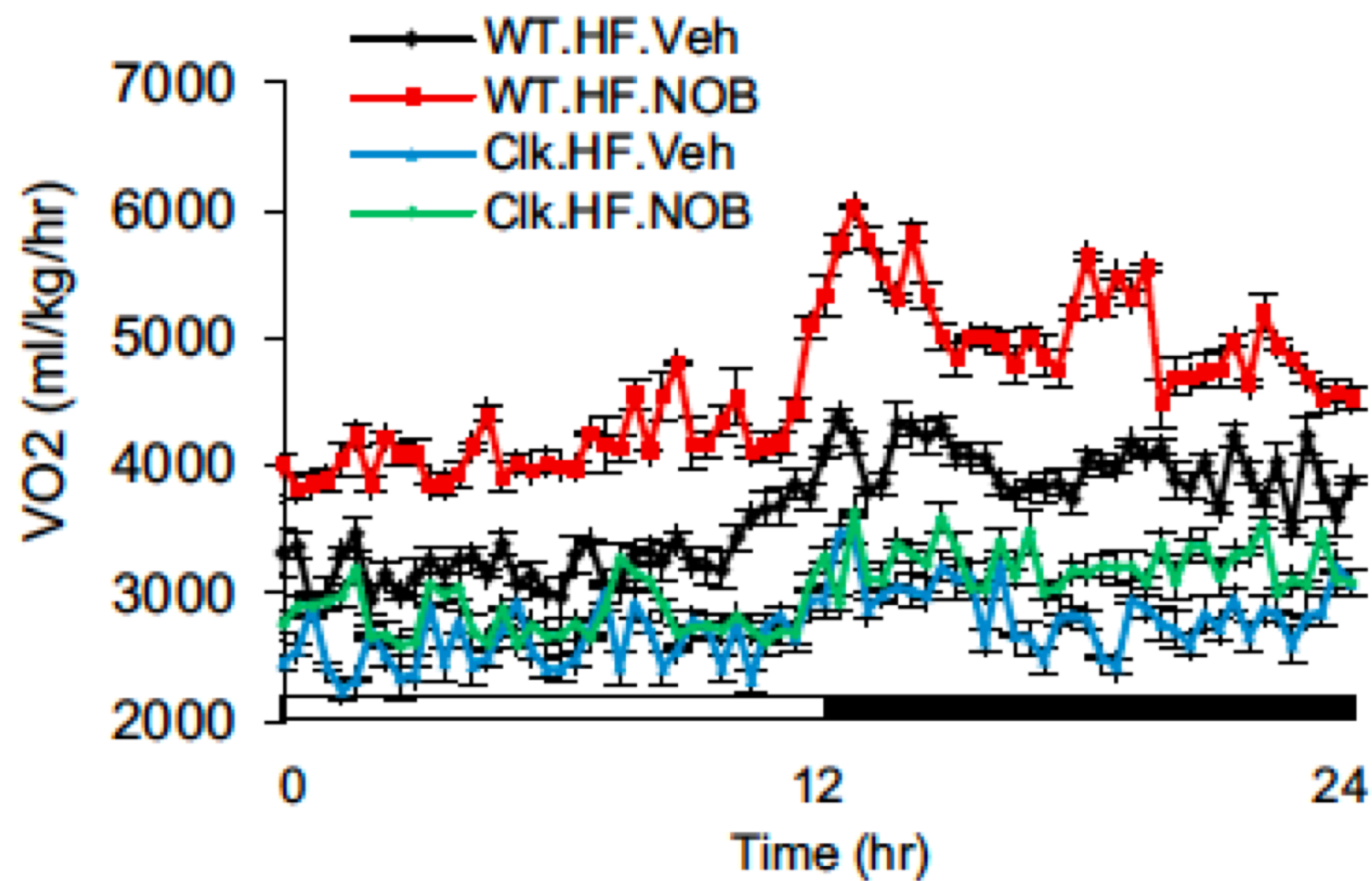
IN VITRO

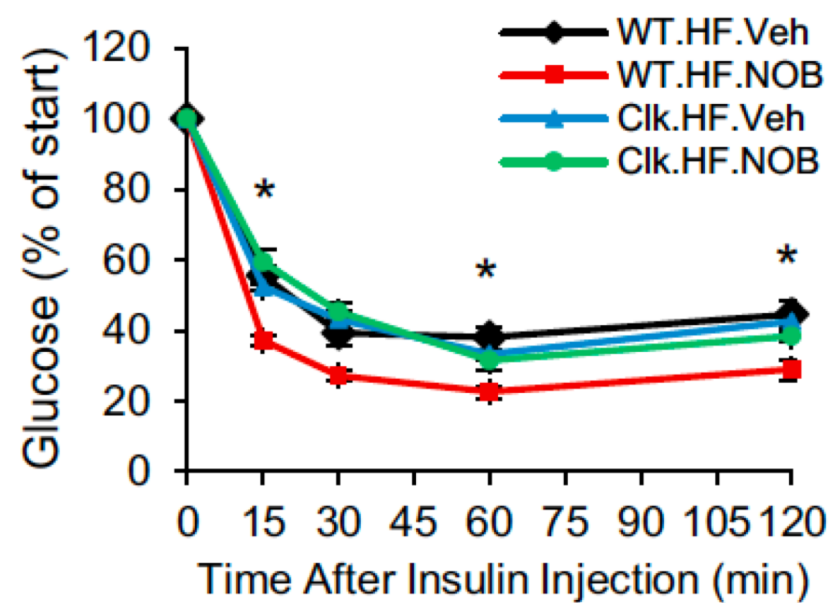
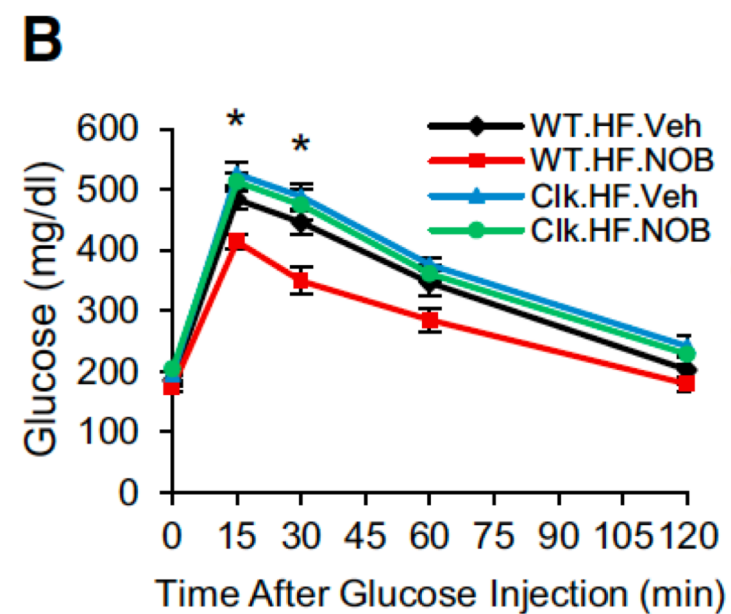
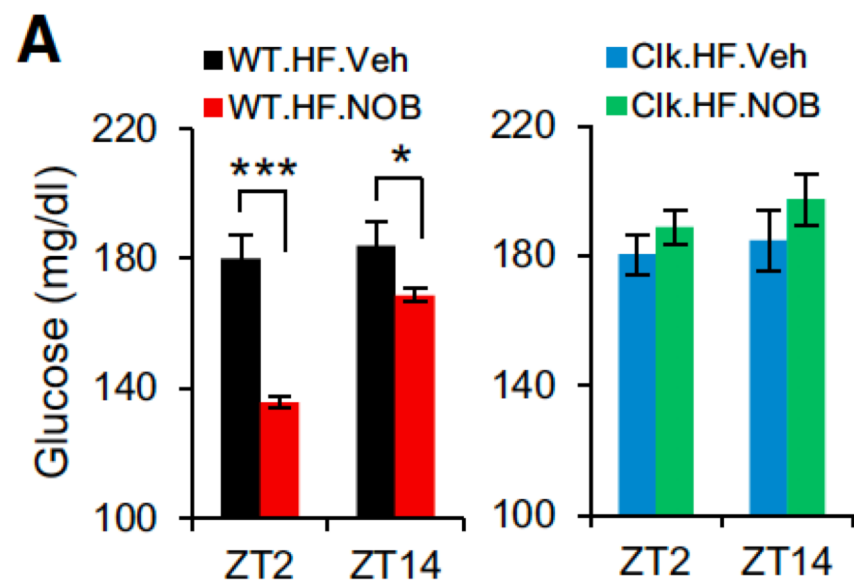


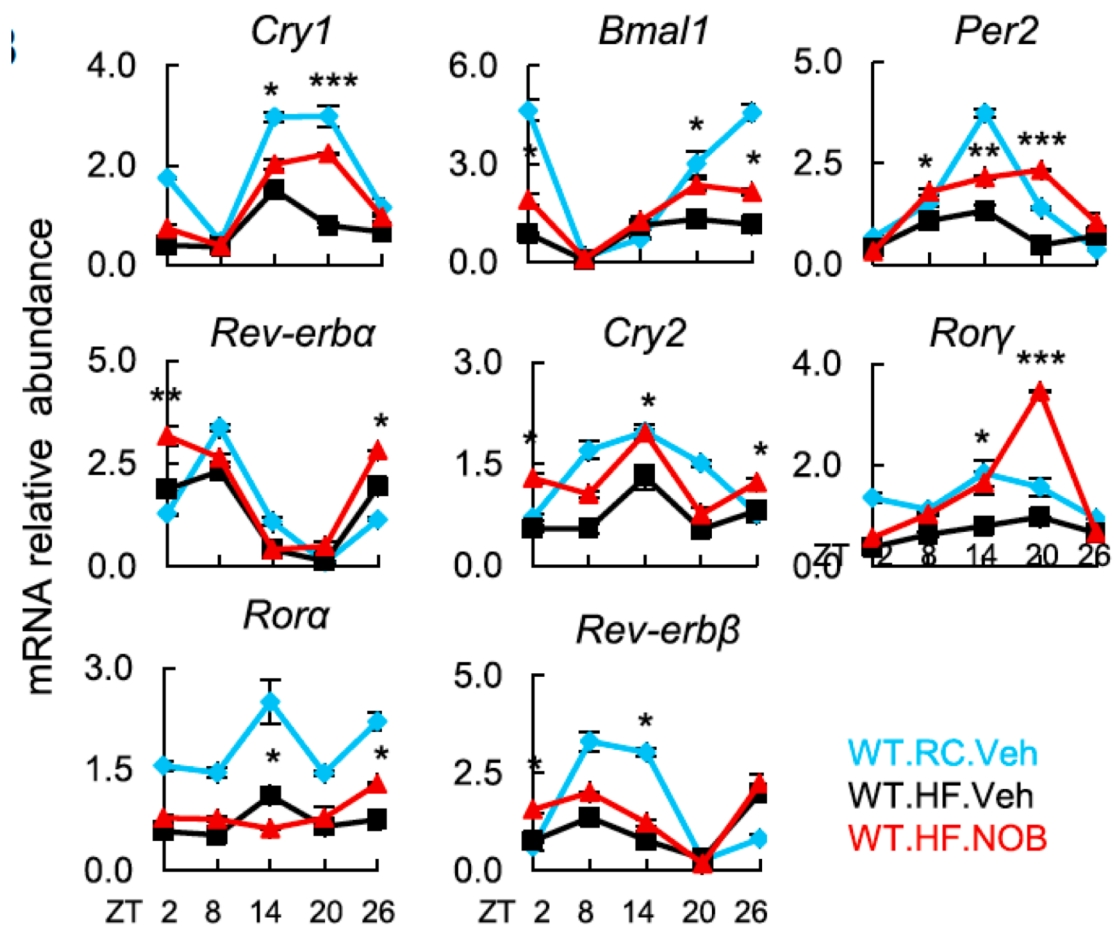
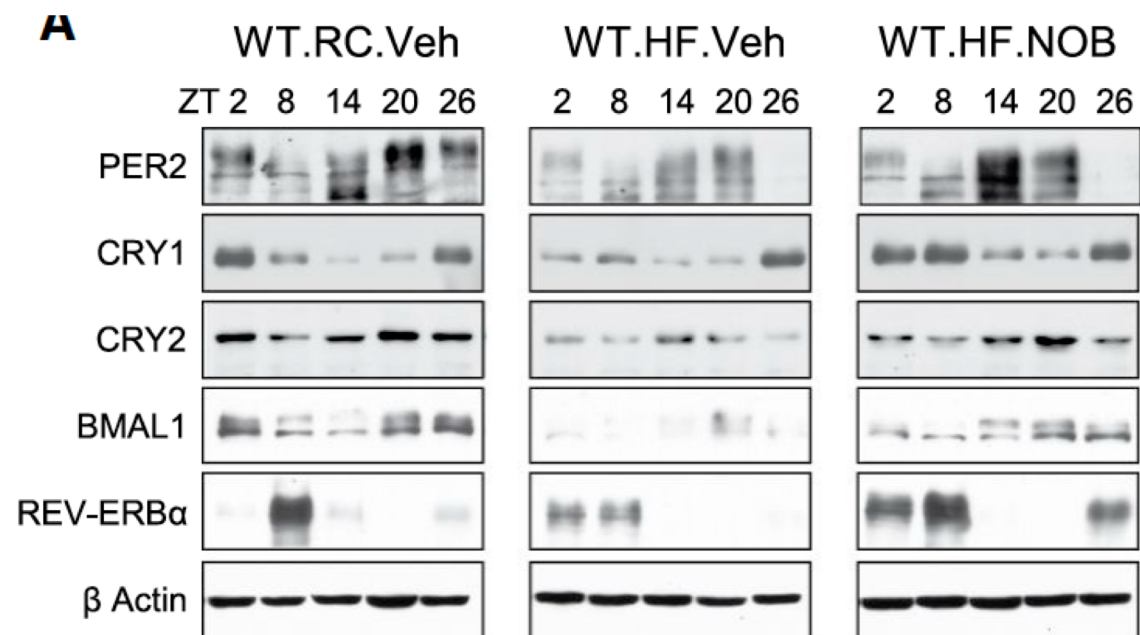




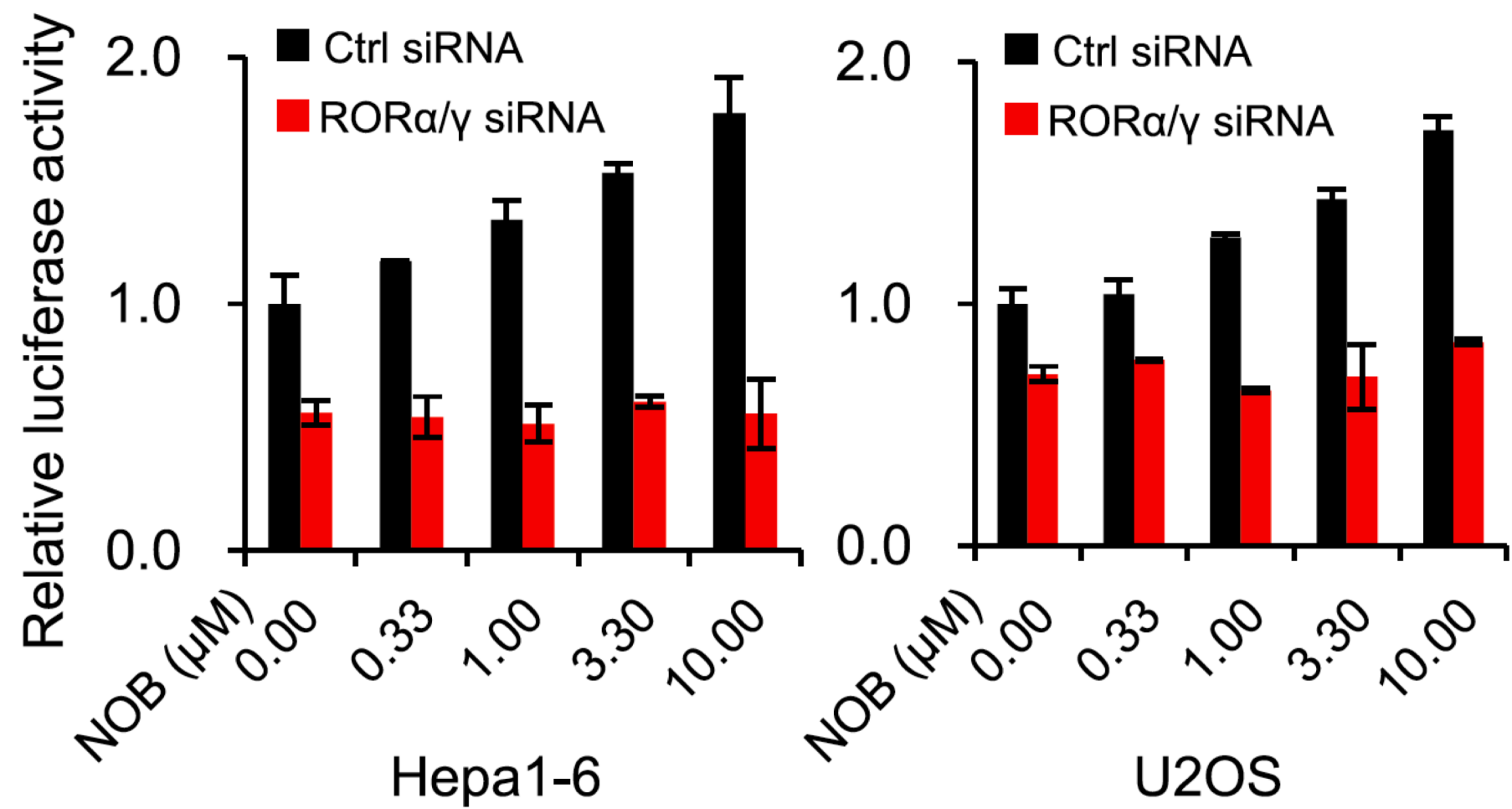








Bmal1 promoter-driven luciferase reporter expression



Rythmes circadiens et Maladies métaboliques



Pr David JACOBI

PUPH nutrition