

Alimentation et rythmes circadiens

RÉSUMÉ

Cet article présente l'organisation du système des horloges circadiennes chez l'Homme (physiologie, génétique des gènes de l'horloge). Leur principale fonction serait d'adapter l'organisme aux signaux périodiques qui proviennent de l'environnement (alternance du jour et de la nuit, rythmes alimentaires ou encore sociaux) et d'entraîner de nombreux processus parmi lesquels l'alternance veille/sommeil, la régulation de la température corporelle, la régulation des fonctions neuroendocriniennes ou digestives. Les travaux de recherches sur les relations entre obésité, horloges circadiennes et développement d'un syndrome métabolique sont discutés.

Bertrand KAEFFER

UMR 1280, Phan, INRA & Université de Nantes, CHU - Hôtel-Dieu HNB1, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes cedex 01

Bertrand Kaeffer est chargé de recherche au sein de l'unité Physiologie des adaptations nutritionnelles située au cœur du Centre de recherche Inra d'Angers-Nantes. Cette unité, rattachée au Département Alimentation humaine, a pour objectif général d'éclaircir les mécanismes par lesquels les nutriments produisent des effets à long terme sur les circuits neuronaux hypothalamiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, d'une part, et le développement de la sphère gastrointestinale d'autre part.

Conférence du 27 mai 2010

La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de son auteur.



INTRODUCTION

L'alternance du jour et de la nuit a rythmé l'organisation de la vie sur Terre. Au cours de l'évolution, les rythmes circadiens ont été internalisés au niveau du génome dans un système appelé horloge circadienne (ou oscillateur circadien). Cette horloge synchronise la rythmicité circadienne de certains procaryotes (Cyanobactéries) ; elle se retrouve depuis le niveau cellulaire jusqu'à celui de l'organisme chez la plupart des eucaryotes dans les règnes animal et végétal (Harmer *et al.*, 2001 ; Bell-Petersen *et al.*, 2005).

Chez l'Homme comme chez tous les mammifères de laboratoire, une douzaine de gènes participent à la boucle rétroactive de régulation qui définit une horloge. Les composants moléculaires de cette horloge orchestrent la vie de la cellule et intègrent les signaux périodiques de l'environnement (synchroniseurs) *via* des transducteurs sensoriels. Parmi les synchroniseurs, l'alternance jour / nuit a été historiquement le premier étudié. Son influence sur le cycle du sommeil a des conséquences profondes sur la qualité de vie et la faculté de récupération à l'effort. Plusieurs synchroniseurs sont activement explorés : l'alimentation, l'activité physique ou les interactions sociales.

Cette courte revue de synthèse présentera plus particulièrement l'alimentation comme synchroniseur des rythmes circadiens.

1. HORLOGES CIRCADIENNES : UN RÉSEAU MOLÉCULAIRE EN DE MULTIPLES SITES ANATOMIQUES ENTRAÎNABLES PAR UNE LARGE GAMME DE SYNCHRONISEURS DE PÉRIODICITÉ VOISINE DE 24 HEURES

Chez les mammifères, le siège anatomique de l'horloge centrale se situe dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (localisé à la base du cerveau). Les variations circadiennes sont aussi générées par des horloges dites périphériques. Elles sont situées dans d'autres noyaux hypothalamiques, d'autres structures cérébrales et même au niveau des organes (par exemple, la peau, le foie, l'intestin ou les reins). L'activité de toutes ces horloges périphériques est cependant sous le contrôle de l'horloge centrale. Il est à noter que les horloges sont endogènes et fonctionnent en conditions constantes. Ainsi, même si un individu est soumis à un environnement dépourvu d'indicateurs temporels et sans changement de luminosité, ses rythmes physiologiques seront maintenus. Les stimuli environnementaux peuvent cependant influencer l'horloge centrale en ajustant sa période à la longueur du jour ou en changeant sa phase pour la synchroniser avec un nouvel environnement (Figure 1).

Un synchroniseur est un signal périodique de l'environnement. Pour qu'il puisse être pris en compte, sa période doit être voisine de 24 heures et son amplitude suffisamment forte pour déclencher une réponse. L'environnement

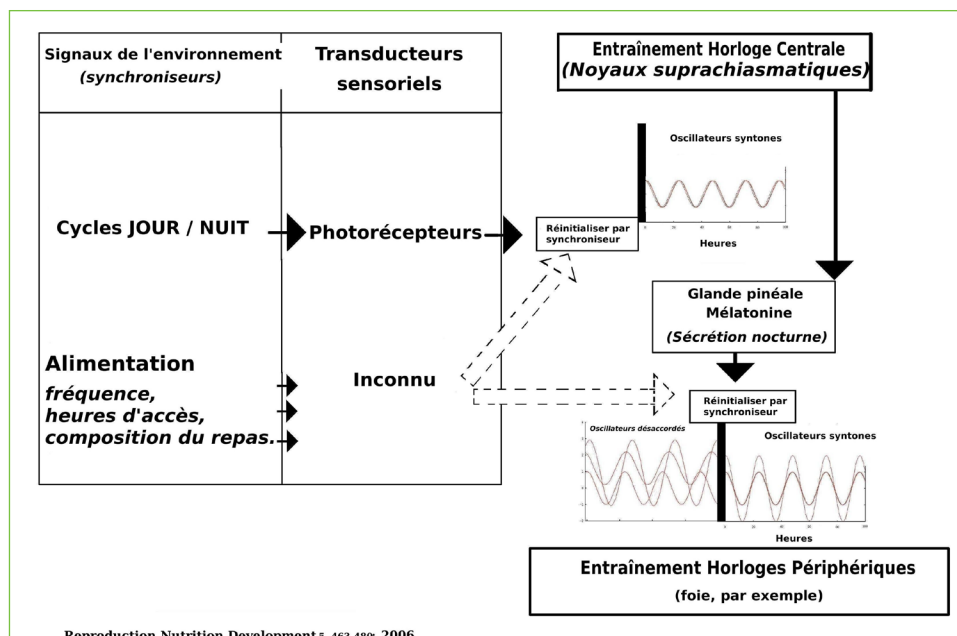


Figure 1 : Fonctionnement du réseau d'oscillateurs (horloges) circadiens.

Les signaux reçus de l'environnement sont relayés par divers transducteurs sensoriels vers des neurones tels que ceux des noyaux suprachiasmatiques (Pardini & Kaeffler, 2006). Le ou les transducteurs sensoriels de l'alimentation sont encore inconnus, la zone cérébrale impliquée comme oscillateur principal pour ce synchroniseur serait le noyau hypothalamique baso-médian (Fuller *et al.*, 2008).

est particulièrement riches en signaux dont la période est voisine de 24 heures. Le tri entre tous ces synchroniseurs est réalisé par un transducteur sensoriel. Pour le signal jour / nuit, le transducteur est tout simplement la rétine, plus précisément une population de cellules rétinienne, les cellules à mélanopsine. La cellule à mélanopsine ne reconnaît que les transitions lumineuses (aube ou crépuscule). Elle transduit le signal lumineux en impulsions nerveuses significatives pour les neurones des noyaux suprachiasmatiques. Ces neurones transmettent le signal à l'épiphyse dont les cellules synthétisent la mélatonine pendant la nuit. L'hormone mélatonine est sécrétée dans la circulation sanguine et porte le message jour / nuit à l'ensemble de nos cellules corporelles.

Ce schéma n'est pas connu pour tous les synchroniseurs. En particulier pour l'alimentation, nous ignorons l'organe des sens ou la structure cellulaire qui sert de transducteur sensoriel ainsi que la zone du cerveau qui jouerait pour ce synchroniseur un rôle équivalent à celui des noyaux suprachiasmatiques. Des expériences d'ablation de certaines zones cervicales ou l'utilisation de rongeurs mutants ou transgéniques pour un gène de l'horloge circadienne ont permis d'affirmer qu'une telle zone cérébrale existait bien pour l'alimentation. Des scientifiques américains ont ainsi proposé le noyau baso-médian de l'hypothalamus (*Fuller et al., 2008*) mais leurs travaux font encore l'objet de controverses.

Il convient de souligner que les synchroniseurs ne sont pas toujours bien compris. Aux variations lumineuses de notre environnement correspondent aussi des alternances thermiques (chaud / froid) ou hygrométrique (humide / sec). Les conséquences de cette imbrication de phénomènes environnementaux tous capables d'entraîner un oscillateur circadien sont parfois cruciales. Ainsi, chez les plantes, le principal synchroniseur est l'alternance de période sèche et humide et non uniquement l'alternance jour / nuit (*Mas & Yanovsky, 2009*). De même, l'espèce humaine était considérée comme peu sensible aux variations lumineuses (donc peu entraînable sur l'alternance jour / nuit suite à des travaux des années soixantes). Un ré-examen récent des données et des expériences complémentaires ont démontré que l'espèce humaine était au contraire extrêmement sensible aux variations lumineuses. Les conditions des expériences avaient simplement saturé nos transducteurs par exposition à une luminosité excessive (*Czeisler & Gouley, 2007*). Un synchroniseur est un signal codé en fréquence et en amplitude dont la capacité d'entraînement dépend non seulement de la bande passante entre synchroniseur et horloge mais aussi de la force du couple entre synchroniseur et transducteur. Pour étudier l'alimentation en tant que synchroniseur, les expérimentateurs ont dû s'efforcer de distinguer la fréquence de la composition des apports

alimentaires, et tenir compte de la faculté d'anticipation de recherche de la nourriture.

La plupart des données moléculaires ou physiologiques ont été obtenues par de nombreuses expériences réalisées chez l'adulte ou l'animal sexuellement mature, maintenu dans des environnements totalement contrôlés afin d'isoler tel ou tel synchroniseur. Ces observations sont confortées par des situations particulières chez l'être humain (aveugle profond par exemple) et des manipulations d'ablations et de greffes d'organes chez les rongeurs de laboratoire. Ainsi, chaque adulte, s'il est mis en condition d'isolement, a une période quasi circadienne d'en moyenne 24,2 heures, avec une variance observée entre les individus selon le sexe ou l'âge (bien que les rythmes soient très robustes au phénomène de vieillissement). La variabilité individuelle est assez large, ainsi, une personne sur quatre aurait une période de durée inférieure (*Czeisler & Gooley, 2007*).

En résumé, les horloges circadiennes auraient pour principale fonction d'adapter l'organisme aux conditions externes. Elles sont indispensables pour assurer une bonne récupération aux efforts intellectuels ou physiques, mais ne constituent qu'une partie des phénomènes rythmiques nécessaires à la vie. Ainsi il existe un rythme annuel du quotient respiratoire dont le pic se situe en août-septembre ; l'organisme humain brûle plus de sucres en fin d'été et plus de graisses en hiver (*Reinberg, 2003*).

2. HORLOGES CIRCADIENNES : UN MÉCANISME MOLÉCULAIRE ENCORE MYSTÉRIeux

Le concept d'horloge a été intégré dans la définition de l'homéostasie. L'homéostasie d'une structure vivante est, non seulement la capacité d'adapter les conditions internes aux changements progressifs ou soudains de l'environnement, mais aussi celle d'anticiper la survenue des événements qui réapparaissent périodiquement (ce qui correspond à la notion d'homéostasie réactive ; *Moore-Ede, 1986 ; Boissin-Canguilhem, 1998*). Par contre, le mécanisme de fonctionnement exact des horloges circadiennes est encore vague, en particulier le processus qui conduit à une périodicité proche de 24 heures.

Au niveau moléculaire, les horloges circadiennes regroupent trois composantes : 1) l'oscillateur proprement dit constitué par Clock et les autres facteurs de transcription impliqués dans la boucle de rétrocontrôle négative de l'horloge ; 2) des voies d'entrée qui relient l'oscillateur à l'environnement ; 3) des voies de sortie par lesquelles l'oscillateur contrôle la rythmicité circadienne de diverses fonctions physiologiques (Figure 2).

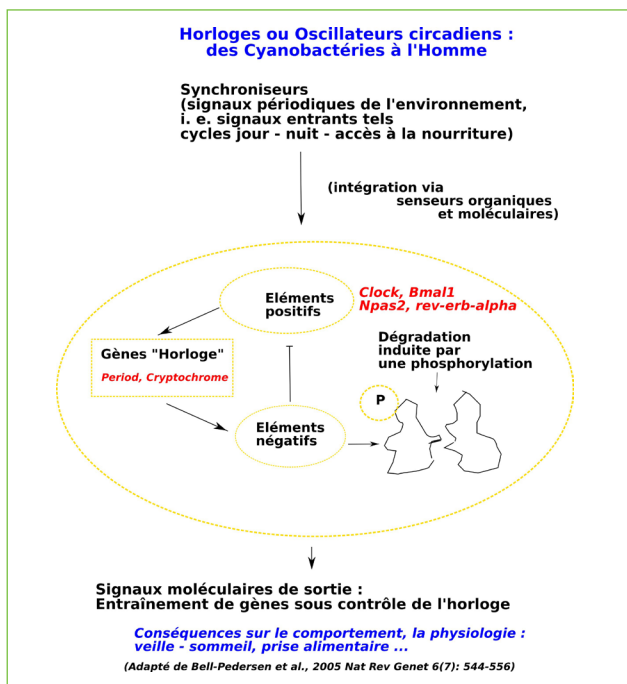


Figure 2 : Gènes des horloges circadiennes, définition et concept.

Chez les Mammifères, les éléments clé du système de l'horloge sont les protéines Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) et Bmal1 (Brain and Muscle Arnt-like Protein 1). Ces protéines fonctionnent comme des facteurs de transcription en se fixant sur une séquence d'ADN particulière, la boîte E, située dans la région promotrice des gènes cibles de l'horloge. Parmi ceux-ci se trouvent les gènes *period* (Per1-3) et *cryptochrome* (Cry1-2). Lorsque l'expression des protéines Per et Cry atteint un certain seuil dans le cytoplasme, ces deux protéines s'associent et sont transférées dans le noyau où, en empêchant la fixation du dimère Clock/Bmal1 sur l'ADN, inhibent l'expression de leurs propres gènes. Par la suite, l'élimination du complexe inhibiteur Per/Cry par le protéosome, libère le frein sur l'activité transcriptomique de Clock/Bmal1. Cette boucle d'autorégulation négative est à la base de l'établissement et du maintien des rythmes biologiques chez la plupart des organismes (Figure 2). On estime que grâce à ce mécanisme, l'horloge contrôle l'expression cyclique au cours de la journée d'environ 10 % des transcrits (Panda et al., 2002) et 20 % des protéines (Reddy et al., 2006) présents dans une cellule. La régulation fine des horloges circadiennes se fait à plusieurs niveaux qui peuvent être imbriqués (seul le transcrit ou la protéine oscille comme au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle pour certains transporteurs, soit les deux composants oscillent).

La démonstration d'existence d'un système oscillant chez l'animal de laboratoire a nécessité des expériences d'ablations de certaines zones du cerveau ou la sélection d'ani-

maux mutants pour tel ou tel gène de l'horloge circadienne. Chez la souris, la mutation nulle du gène Clock entraîne le développement de l'obésité et de l'intolérance au glucose (Turek et al., 2005). De façon similaire, les souris dans lesquelles l'expression du gène Bmal1 a été abolie présentent des altérations dans le cycle circadien de la glycémie. Des altérations du rythme circadien ont été également décrites dans divers modèles animaux d'obésité dont le rat Zucker (fa/fa) et la souris Ob/Ob.

La multitude des modèles de rongeurs de laboratoire devrait permettre l'exploration fine des liens entre alimentation et rythme circadien, néanmoins l'emploi de modèles animaux ne pourra pas remplacer totalement les études chez l'être humain.

3. L'ALIMENTATION (HORAIRES DES REPAS ET APPORTS NUTRITIONNELS) INTERAGIT AVEC LE RÉSEAU DES HORLOGES CIRCADIENNES

En chrononutrition, il se dégage un principe valable pour tout mammifère : lorsque la nourriture est abondante, l'horloge centrale est prédominante et entraîne l'organisme sur l'alternance jour / nuit. Mais lorsque la nourriture est rare ou lorsqu'elle est disponible lors d'une fenêtre temporelle restreinte, beaucoup des rythmes circadiens endogènes des organes liés à la digestion se découplent des signaux en provenance de l'horloge centrale pour que la phase active de recherche de nourriture coïncide avec la disponibilité réelle. L'heure du repas au sens strict n'aurait pas d'effet (Reinberg, 2003) ; par contre, la fréquence des repas et leur répartition dans la journée par rapport aux efforts demandés à l'organisme ont un effet certain, non seulement chez le rat mais aussi chez l'Homme lors de jeûne.

L'hypothèse selon laquelle l'alimentation serait un synchroniseur aussi puissant que l'alternance jour / nuit repose sur de nombreuses observations réalisées sur des rongeurs de laboratoire. Un des plus beaux exemples dans le domaine a été réalisé avec des rats transgéniques pour un des gènes principaux des horloges circadiennes, le gène *period1* (Stokkan et al., 2001). Lorsque des animaux sont soumis à une fenêtre temporelle qui leur donne accès à la nourriture uniquement pendant 4 h au cours de la phase lumineuse du cycle jour / nuit, des changements dans le profil circadien d'expression des gènes de l'horloge ont été constatés dans le foie et d'autres tissus périphériques mais pas au niveau des noyaux suprachiasmatiques. Les oscillations de *period1* dans les organes (foie par exemple) ne sont plus synchrones avec celles des noyaux suprachiasmatiques. Ainsi, lorsque la nourriture est abondante, l'horloge centrale

est prédominante et entraîne l'organisme sur l'alternance jour / nuit. Mais lorsque la nourriture est rare ou lorsqu'elle est disponible lors d'une fenêtre temporelle restreinte (seulement le jour pour le rat qui mange la nuit) beaucoup des rythmes circadiens endogènes des organes liés à la digestion (le foie, par exemple) se découplent des signaux en provenance de l'horloge centrale pour que la phase active du mammifère permettant la recherche de nourriture corresponde à la disponibilité réelle. Les rats décalent leur journée pour suivre une rythmicité correspondant à la fenêtre d'accès à la nourriture.

En revanche, lorsqu'une restriction nutritionnelle est associée à une restriction calorique, c'est-à-dire lorsque des rats normaux reçoivent uniquement 50-60 % de leur consommation journalière de nourriture une seule fois par jour, le rythme circadien de l'horloge centrale est également affecté comme l'indiquent les avances de phase aussi bien dans l'activité locomotrice que dans la température corporelle et l'expression de gènes (*Challet 2003 ; Mendoza et al., 2008*).

La relation entre composition des apports alimentaires et régulation circadienne est plus débattue en raison de la multiplicité des altérations possibles. Pour ce qui est des signaux moléculaires « sortants » qui pourraient faire le lien entre l'horloge et la régulation du métabolisme, des études du profil circadien de l'expression de gènes par des techniques d'analyse du génome à haut débit, réalisées essentiellement dans le foie et le noyau suprachiasmatique de souris, ont permis d'identifier plus d'une centaine de gènes dont l'expression serait directement régulée par l'horloge (*Panda et al., 2002*). On sait que la fixation du dimère Clock/Bmal1 sur l'ADN, et par conséquent son activité transcriptionnelle, est largement déterminée par le rapport entre la forme réduite (NAD⁺) et oxydée (NADH) du cofacteur Nicotinamide Adénine Di-nucléotide (NAD), ce rapport étant lui-même directement lié au statut énergétique de la cellule. La dépendance de l'activité de Clock vis-à-vis des apports en énergie est certainement à l'origine des altérations du cycle circadien observées chez l'animal lors des diverses manipulations nutritionnelles. En dehors des apports en énergie, l'activité du complexe Clock/Bmal1 peut être modulée par des facteurs de transcription impliqués dans la régulation du métabolisme. C'est le cas du facteur PGC-1alpha qui joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie du glucose et des lipides dans de nombreux tissus. PGC-1alpha, dont l'expression augmente rapidement en réponse au jeûne chez le rat, est un co-activateur de la transcription qui possède la capacité de stimuler Bmal1 (*Berthold, 2008*).

En résumé, les horloges circadiennes se trouvent au cœur du dispositif qui permettent d'adapter les apports énergétiques aux besoins métaboliques de l'individu.

4. RYTHMES CIRCADIENS, CONSÉQUENCES D'UNE ALTÉRATION SUR LA SANTÉ

Le sommeil et l'alimentation sont des besoins biologiques communs à tous les Mammifères. Les troubles du sommeil ont été largement décrits sous leur abord circadien. Le Syndrome familial de l'avance de la phase de sommeil, ou les variations normales « gens du matin » « gens du soir » ont été reliées à diverses mutations sur *period2-3*, *clock*, *caséine-kinase*... Les études en génétique de ces dernières années ont aussi mis en évidence des variations des gènes *clock* correspondant à un polymorphisme génétique (*Sookvian et al., 2008*) avec le développement de plusieurs modèles animaux qui se traduisent par des désordres psychiatriques ou des défaillances de la mémoire et des capacités d'apprentissage.

Dans le domaine médical, le fonctionnement de l'horloge circadienne humaine dans les tissus centraux et périphériques est activement étudié pour améliorer la récupération et le confort des travailleurs en poste de nuit ou le personnel navigant soumis aux effets d'importants décalages horaires. Ce fonctionnement est aussi très étudié en chronopharmacologie pour augmenter l'efficacité thérapeutique de l'administration de drogues ou de rayonnements en suivant la rythmicité circadienne (*Lévi & Schibler, 2007*).

Cependant, jusqu'aux travaux récents sur le syndrome métabolique, aucune pathologie n'était clairement reliée à une altération des rythmes circadiens. Le syndrome métabolique est défini par la coexistence d'au moins trois des anomalies suivantes : obésité (surtout obésité abdominale), élévation des triglycérides sanguins, hypertension artérielle, faible taux de cholestérol HDL (« bon » cholestérol), et élévation de la glycémie à jeun au-dessus de 6,1 mmol/l (110 mg/dl). Bien que de multiples facteurs soient en cause dans la survenue d'un syndrome métabolique, il traduit à l'évidence un déséquilibre entre apports caloriques et dépenses énergétiques. Le travail en horaires décalés, la privation de sommeil, l'exposition nocturne à des lumières intenses ont été associés à une plus grande obésité (*Garaulet & Madrid, 2009*). Les résultats sur rat Zucker (*fa/fa*) et souris (*Ob/Ob*) concordent avec des données épidémiologiques et cliniques chez l'homme indiquant que le travail de nuit et des perturbations du cycle veille/sommeil augmentent le risque de développer le syndrome métabolique caractérisé par la présence d'obésité abdominale, d'une hypertension, d'une élévation des triglycérides sanguins, et une résistance à l'insuline, avec glycémie élevée et évolution possible vers des maladies cardiovasculaires et un diabète de type 2. Il existe donc une relation étroite entre des perturbations de l'horloge et certaines manifestations pathologiques du syndrome métabolique.

Récemment *Sutton et al. (2010)* ont montré que chez la souris C57BL/6J, un régime hypoprotéique appliqué seu-

lement durant la gestation de la mère induit des altérations des rythmes circadiens de l'individu bien avant l'apparition de troubles liés au développement d'un syndrome métabolique.

Ainsi, une altération dans la régulation circadienne de la physiologie serait un marqueur d'exposition à un environnement suboptimal durant la vie foetale. Chez ces souris, le ratio efficacité respiratoire, un indicateur d'utilisation préférentielle du gras sur le sucre, indique que les souris dénutries ont une oxydation des acides gras plus faible que les souris témoins en début de la phase diurne. Ainsi, les souris dénutris feraient du gras pendant les 4 premières heures du jour - sans corrélation avec une réduction de l'activité physique.

En outre, des études récentes suggèrent que l'évolution vers un syndrome métabolique s'accompagne d'altérations moléculaires fines du profil épigénétique (*Waterland & Michels, 2007*). Il est connu de longue date que l'activité de nombreux gènes est régulée par des modifications épigénétiques, c'est-à-dire des altérations, non pas de la séquence des nucléotides dans le gène, mais des modifications chimiques des nucléotides au sein de la séquence d'ADN (par exemple, méthylation de la cytidine), ou des histones qui environnent le gène (par exemple, acétylation ou méthylation de l'histone H-3). Ces modifications conditionnent l'accessibilité des gènes donc leur capacité à être soit transcrits (donc exprimés), soit peu accessibles donc « réduits au silence » et non exprimés. Ces modifications sont transmissibles aux cellules filles lors de la multiplication cellulaire.

Chez l'adulte, en réponse à un apport nutritionnel donné, un profil épigénétique se traduit par une activation des voies métaboliques qui dépend non seulement de l'organe mais aussi du système horloge. Le complexe régulateur de l'horloge circadienne au niveau de la cellule somatique est constitué des dimères CLOCK:BMAL1 et NPAS2:BMAL1 qui sont en compétition pour la fixation sur l'ADN (*Gallego & Virshup 2007*). CLOCK porte une activité acétyltransférase et fonctionne dans un complexe moléculaire avec SIRT1 (désacétylase ; *Asher et al., 2008 ; Nakahata et al., 2009*) et les protéines régulatrices PERIOD et CRYPTOCHROME ainsi que Caséine kinase I epsilon. Cette activité acétyltransférase sur les résidus lysine de l'histone 3 permet aux dimères de se fixer sur le promoteur d'un gène pour en activer la transcription. En outre, la fixation des dimères CLOCK:BMAL1 ou NPAS2:BMAL1 dépend du ratio NADP(H) réduit / oxydé (*Rutter et al., 2001*) qui est lié directement à l'utilisation dans la voie de la glycolyse du glucose ingéré. L'acétylation des histones est soumise à une régulation circadienne (*Alenghat et al., 2008*). Par conséquent, certains facteurs de transcription de l'horloge circadienne comme CLOCK sont susceptibles de modu-

ler l'acquisition d'un profil épigénétique temporaire et d'interférer avec l'acquisition d'un profil à long-terme. L'avenir dira si la protéine CLOCK peut servir de « traceur » d'une empreinte nutritionnelle particulière ou de révélateur des effets d'une alimentation sur l'empreinte.

PERSPECTIVES

Depuis la première description de l'importance de l'alimentation et du rythme circadien en élevage par *Johnson (1992)*, de nombreux travaux ont confirmés l'existence chez toutes les cellules somatiques d'un système génique et informationnel cohérent permettant une coordination fine du métabolisme cellulaire et une organisation temporelle de l'individu. L'être humain doit s'adapter aux synchroniseurs environnementaux mais, de par la complexité des sociétés qu'il a créées, on peut se demander si le synchroniseur principal ne serait pas de nature sociale (*Mistelberger, 2004*). Cette possibilité difficile à tester est en voie d'exploration (par exemple, par la description d'une interrelation entre le rythme circadien de la mère et de ses enfants ou en impliquant les circuits de la récompense et de la motivation dans les activités circadiennes des individus).

Les travaux de l'UMR-1280 (Physiologie des Adaptations Nutritionnelles, INRA et Université de Nantes) sont orientés sur la nutrition périnatale, plus particulièrement celle de l'enfant prématuré. Une partie de nos travaux explore le lien entre les horloges circadiennes et l'alimentation (http://www.inra.fr/alimentation_humaine/recherches__1/le_point_sur/multimedia - au 26 mars 2010). Chez le bébé à terme, la naissance est un moment de rupture avec l'entraînement sur les rythmes de la mère. En unité de soins intensifs, la rupture est d'autant plus drastique pour l'enfant qu'il naît sans avoir terminé son développement *in utero*, avec un poids de naissance souvent très faible et dans un environnement de soins qui minimise les interactions avec les parents. Sur modèle raton, nous avons montré l'existence d'un effet à long terme sur la physiologie circadienne de rats adultes nourris normalement depuis le sevrage mais qui avaient subi une réduction des apports en protéines pendant la période foetale et l'allaitement (*Orozco-Solis et al., 2010*). Chez l'enfant prématuré, nous avons développé des outils non-invasifs d'investigation de la physiologie digestive et démontré l'existence d'une horloge circadienne au niveau de cellules épithéliales exfoliées (*Kaeffer & Rozé, 2009 ; Kaeffer, 2010*). Ces travaux devraient nous permettre d'apporter quelques éléments de réponses sur les rythmes circadiens chez l'enfant prématuré et les interactions avec les nutriments.

REFERENCES

- Alenghat T, Meyers K, Mullican SE, Leitner K, Adeniji-Adele A, Avila J, Bucan M, Ahima R, Kaestner KH, Lazar MA. (2008) Nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 govern circadian metabolic physiology. *Nature* 456: 997-1001.
- Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, Mostoslavsky R, Alt FW, Schibler U. (2008) SIRT1 Regulates Circadian Clock Gene Expression through PER2 Deacetylation. *Cell* 134, 317-328.
- Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, and Zoran MJ. (2005) Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet* 6: 544-556. doi:10.1038/nrg1633.
- Bechtold DA. (2008) Energy-responsive time keeping. *J Genet* 87, 447-458.
- Boissin J, Canguilhem B. (1998) Les Rythmes du vivant. Origine et contrôle des rythmes biologiques. Edition CNRS / Nathan, 320 p.
- Challet E, Caldelas I, Graff C, Pévet P. (2003) Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biol Chem* 384: 711-719.
- Czeisler CA, Gooley JJ. (2007) Sleep and Circadian Rhythms in Humans. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, Vol LXXII, 579-597.
- Fuller PM, Lu J, Saper CB. (2008) Differential Rescue of Light- and Food-Entrainable Circadian Rhythms. *Science* 320, 1074; DOI: 10.1126/science.1153277.
- Gallego M, Virshup DM. (2007) Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 139-148.
- Garaulet M, Madrid JA. (2009) Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 20:127-134.
- Harmer SL, Panda S, Kay SA. (2001) Molecular bases of circadian rhythms. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17: 215-253.
- Johnson B. (1992) Nutrient intake as a time signal for circadian rhythm. *Journal of Nutrition* 122: 1753-1759.
- Kaeffer B, Rozé JC. (2009) Base de données NeoExfolCel: Biomarqueurs de cellules exfoliées digestives de l'enfant prématuré. Sigle: NeoExfolCel (NEC), 2009, IDDN.FR.001.230013.000.R.P.2009.000.10300.
- Kaeffer B. (2010) Exfoliated epithelial cells: potentials to explore gastrointestinal maturation of preterm infants. *Brazilian Journal of Mother and Child Health* 10: 13-24.
- Levi F, Schibler U. (2007) Circadian Rhythms: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 47:593-628.
- Mas P, Yanovsky MJ. (2009) Time for circadian rhythms: plants get synchronized, *Curr Opin Plant Biol*, doi:10.1016/j.pbi.2009.07.010.
- Mendoza J, Drevet K, Pevet P, Challet E. (2008) Daily Meal Timing is Not Necessary for Resetting the Main Circadian Clock by Calorie Restriction. *Journal of Neuroendocrinology* 20, 251-260.
- Mistleberger RE, Skene DJ. (2004) Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol. Rev.* 79: 533-556.
- Moore-Ede MC. (1986) Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. *Am J Physiol* 250: R735-52.
- Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. (2009) Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Scienceexpress* 1/10.1126/science.1170803.
- Orozco-Sólis R, Barbosa Matos RJ, Lopes de Souza S, Grit I, Kaeffer B, Manhães de Castro R, Bolaños-Jiménez F. Metabolic programming of the circadian clock by protein restriction during perinatal development. In press.
- Panda S, Antoch M, Miller B, Su A, Schook A, Schultz P, Kay S, Takahashi J, Hogenesh J. (2002) Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 109: 307-320.
- Pardini L, Kaeffer B. (2006) Feeding and circadian clocks. *Reproduction Nutrition Development* 5: 463-480.
- Reddy AB, Karp NA, Maywood ES, Sage EA, Deery M, O'Neill JS, Wong JKY, Chesham J, Odell M, Lilley KS, Kyriacou CP, Hasting MH. (2006) Circadian Orchestration of the Hepatic Proteome. *Current Biology* 16: 1107-1115.
- Reinberg AE. (2003) Chronobiologie médicale, Chronothérapie. *Médecine-Sciences Flammarion* p 298.
- Rutter J, Reick M, Wu LC, McKnight SL. (2001) Regulation of Clock and NPAS2 DNA binding by the Redox state of NAD cofactors. *Science* 293: 510-514.
- Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueno A, Castano G, and Pirola CJ. (2008) Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr* 87:1606-1615.
- Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. (2001) Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 291: 490-493.
- Sutton GM, Centanni AV, and Butler AA. (2010) Protein Malnutrition during Pregnancy in C57BL/6J Mice Results in Offspring with Altered Circadian Physiology before Obesity. *Endocrinology*. First published ahead of print February 16, 2010 as doi:10.1210/en.2009-1133.
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. (2005) Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 308: 1043-1045.
- Waterland RA, Michels KB. (2007). Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr* 27: 363-388.



Institut Français pour la Nutrition, 71 avenue Victor Hugo, 75116 PARIS

Tél. : 01 45 00 92 50, Fax : 01 40 67 17 76

Institut.nutrition@ifn.asso.fr