

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 Novembre 2019  
Par Mr DUQUENNE Adrien**

---

**Chrononutrition : lien entre horloge biologique,  
métabolisme, alimentation et environnement**

---

**Membres du jury :**

**Président :** BRIAND Olivier, Maître de conférences / HDR à l'université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** BORDAGE Simon, Maître de conférences à l'université de Lille

**Assesseur(s) :** BOULANGER Anne, Docteur en Pharmacie de l'université de Lille

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

# **REMERCIEMENTS**

A Monsieur BORDAGE, merci de m'avoir proposé ce sujet que j'ai aimé découvrir, merci aussi pour l'encadrement de mon travail.

A Monsieur BRIAND, merci d'avoir présidé ma soutenance et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A Madame BOULANGER, merci d'avoir jugé mon travail, merci pour toutes ces années passées à la Pharmacie de la Fontaine et pour avoir fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

A ma famille, et plus particulièrement mes parents, merci de m'avoir permis de faire ces études, merci pour votre soutien durant toutes ces années, je vous dois tout.

A mes amis, Guilhem et Harold les témoins musclay, Koda le duo infernal, et tous ceux qui m'ont accompagné sur le chemin des études de Pharmacie.

A ma belle-famille, merci pour votre soutien.

Et surtout, à ma femme Margot, merci pour ton soutien indéfectible, merci d'avoir su m'accompagner dans les périodes de doute, ceci marque le commencement d'un nouveau chapitre.

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
<b>I. Rappels généraux sur la nutrition</b> .....	<b>11</b>
<b>A. Définition</b> .....	<b>11</b>
<b>B. Aliments</b> .....	<b>11</b>
<b>C. Nutriment</b> .....	<b>12</b>
1. Macronutriments .....	12
a) Glucides .....	12
(1) Définition .....	12
(2) Classification/Structure .....	12
(a) Monosaccharides .....	13
(b) Disaccharides .....	14
(c) Oligosaccharides .....	15
(d) Polysaccharides .....	15
(e) Recommandations nutritionnelles .....	17
b) Lipides .....	17
(a) Rôle .....	18
(b) Classification .....	18
(i) Les Acides Gras .....	18
(ii) Triglycérides .....	21
(iii) Phospholipides .....	22
(iv) Sphingolipides .....	23
(v) Cholestérol et stéroïdes .....	24
(c) Recommandations nutritionnelles .....	25
c) Protéines .....	25
(a) Définition .....	25
(b) Acides aminés .....	25
(c) Niveaux d'organisation .....	27
(d) Rôles .....	28
(e) Sources .....	28
(f) Recommandations nutritionnelles .....	28
2. Micronutriments .....	29
a) Sels minéraux .....	29
b) Vitamines .....	29
3. Autres composés alimentaires .....	30
a) Fibres .....	30
b) Eau .....	30
c) Alcool .....	30
<b>II. La Chronobiologie</b> .....	<b>31</b>
<b>A. Définition</b> .....	<b>31</b>
<b>B. Rythmes biologiques</b> .....	<b>31</b>
1. Définition .....	31
2. Caractéristiques des rythmes biologiques .....	31
a) Période .....	32
b) Amplitude .....	32
c) Phase .....	33
d) Méthode du Cosinor .....	33
<b>C. L'Horloge biologique circadienne</b> .....	<b>34</b>
1. Découverte et histoire .....	34
2. Origine endogène, l'horloge circadienne centrale .....	36
3. Synchronisation .....	38
a) Synchronisation par le cycle lumière/obscurité .....	38
b) Synchronisation par l'alimentation .....	39
<b>D. Aspects moléculaires de l'horloge circadienne</b> .....	<b>39</b>
1. Éléments moléculaires et mécanismes de l'horloge circadienne .....	39
2. Régulation post-transcriptionnelle .....	41



<b>E. Horloges périphériques .....</b>	<b>41</b>
<b>F. Désynchronisation .....</b>	<b>44</b>
1. Origine externe .....	44
2. Origine interne .....	44
<b>III. Chrononutrition .....</b>	<b>44</b>
<b>A. Influence de l'alimentation sur le système circadien .....</b>	<b>45</b>
1. Des horloges alimentaires entraînés par la nourriture .....	45
2. Importance des moments de prise alimentaire .....	47
3. Importance du nombre et de la régularité des repas par jour .....	49
4. Importance du type de nutriments et de leur composition .....	49
<b>B. Chronobiologie et métabolisme .....</b>	<b>52</b>
1. Aspects moléculaires .....	53
2. Interaction horloge circadienne/métabolisme .....	54
3. Rythmes de nos processus digestifs .....	56
a) Rythmes de la digestion et de l'absorption .....	56
b) Rythmes des enzymes clés du métabolisme .....	57
<b>C. Notre métabolisme énergétique sous influence de l'horloge biologique et de notre alimentation .....</b>	<b>58</b>
1. Rappel sur les fonctions de la mitochondrie .....	59
2. Implication de l'horloge circadienne dans la chaîne respiratoire .....	61
a) Implication au niveau du foie .....	62
b) Implication au niveau du muscle squelettique .....	64
3. Importance de l'état du couple NAD <sup>+</sup> /NADH .....	65
4. Importance de l'AMPK .....	67
<b>D. Impact d'une désynchronisation sur le statut métabolique .....</b>	<b>69</b>
<b>E. Chrononutrition et perturbations métaboliques .....</b>	<b>70</b>
1. Implications des horloges circadiennes dans le métabolisme .....	70
2. Chrononutrition et diabète .....	71
a) Altération circadienne du métabolisme du glucose .....	72
b) Diabète induit par une perturbation circadienne .....	73
c) Importance du moment de prise alimentaire dans le diabète de type 2 .....	74
d) Aspects génétiques du lien entre l'horloge circadienne et le diabète de type 2 .....	75
e) Approche chronobiologique dans le traitement du diabète de type 2 .....	76
3. Chrononutrition et obésité .....	77
a) Apport énergétique, variable soumis à l'horloge circadienne .....	77
b) Tissu adipeux, une horloge périphérique .....	80
c) Désynchronisation et obésité .....	81
d) Chrononutrition comme traitement de l'obésité .....	82
4. Chrononutrition et cancers .....	82
<b>Conclusion .....</b>	<b>84</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>86</b>
<b>Tableau des illustrations .....</b>	<b>94</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>95</b>

*« Mangez comme un roi le matin, un prince à midi et un paysan au dîner »  
Rambam (1135 – 1204), médecin et philosophe*

## Introduction

En 1986, en France, la Chrononutrition® naît du fruit des recherches du docteur nutritionniste français Alain Delabos en collaboration avec le professeur Jean-Pierre Rapin. Ce type d'alimentation repose sur l'horloge biologique de notre organisme et sur l'organisation temporelle de la sécrétion des diverses enzymes et hormones qui entrent en jeu dans notre métabolisme. Souvent présentée comme un régime, la Chrononutrition® s'apparente plutôt à l'appropriation de nouvelles habitudes alimentaires. La chrononutrition intègre tous les types d'aliments en opposition à certains régimes qui bannissent par exemple graisses saturées, sucres, protéines animales .... Le but de ce type d'alimentation est d'apporter le bon aliment au bon moment de la journée, c'est-à-dire au moment où il sera utile à l'organisme, afin d'éviter le stockage superflu et donc une mauvaise utilisation de l'énergie.

Aujourd'hui, au niveau international, on parle de chrononutrition comme discipline scientifique à part entière. Celle-ci met en lumière l'orchestration de l'alimentation par notre horloge biologique ainsi que les déséquilibres qui peuvent apparaître si ce système est perturbé. On pourra constater que notre alimentation joue un rôle important sur notre horloge biologique et peut occasionner certaines pathologies. De plus, la chrononutrition s'intéresse aussi à l'impact de notre environnement sur notre horloge biologique et notre alimentation. En effet, ces dérèglements peuvent être dus à des modes de vie moderne, et plus encore dans les pays industrialisés, comme des horaires de travail décalés, une exposition quasi-continue à la lumière artificielle, ou encore une industrie agroalimentaire omniprésente dans notre alimentation.

L'objectif de cette thèse est de synthétiser les connaissances disponibles sur la chrononutrition, ainsi que sur les études s'y rapportant, afin de comprendre le lien étroit entre alimentation, horloge biologique et environnement. Cet écrit vise à mettre en avant les effets néfastes mais aussi les effets positifs de cette relation à trois.

Avant d'aborder la chrononutrition, le cœur de ce sujet, il conviendra de faire un rappel global sur la nutrition mais aussi - puisque l'on a une notion de régulation dans le temps – sur la chronobiologie.

## I. Rappels généraux sur la nutrition

### A. Définition

Selon le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie, la nutrition se définit comme « l'ensemble des processus métaboliques d'absorption et de transformation des aliments et nutriments par un organisme vivant ». C'est aussi une « discipline pluridisciplinaire en charge de l'étude de ces processus ».<sup>1</sup>

La nutrition correspond donc à l'apport alimentaire qui permet de répondre aux besoins de notre organisme.

Elle n'est pas à confondre avec l'alimentation, qui est « l'action d'un organisme vivant qui se procure dans le milieu extérieur toute substance solide ou liquide qu'il peut transformer en métabolites utiles à ses fonctions physiologiques ».<sup>2</sup>

### B. Aliments

Les aliments sont ce que l'on retrouve dans ce que l'on mange ou boit.

D'un point de vue physiologique, selon le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie, un aliment est une « substance composée de résidus non assimilables (fibres, cellulose) et d'éléments assimilables faits de nutriments énergétiques (glucides, lipides, protides) et de nutriments non énergétiques (vitamines, sels minéraux, éléments-traces et eau) ».<sup>3</sup>

Chaque aliment étant composé de différents nutriments, il est nécessaire d'apporter une diversité et une variété d'aliments pour couvrir nos besoins correctement. Il n'y a pas d'aliment parfait, ni indispensable, ni même de mauvais aliment.

Seuls une insuffisance (carence) ou un excès de nutriments essentiels ou non présents dans les aliments peuvent entraîner des maladies (maladies cardiovasculaires, cancers, ...).

## C. Nutriments

Les nutriments sont les diverses molécules qui composent les aliments. Il existe deux types de nutriments : les nutriments énergétiques, appelés plus communément macronutriments, et les nutriments non énergétiques, appelés micronutriments.

### 1. Macronutriments <sup>4</sup>

L'organisme va puiser son énergie dans ces nutriments qui forment trois classes :

#### a) Glucides <sup>4</sup>

##### (1) Définition

Source principale pour l'organisme en assurant 50% de nos besoins énergétiques, les glucides sont apportés par l'alimentation grâce à la dissociation des aliments en nutriments par les enzymes digestives et absorbés au niveau intestinal. Ils peuvent être directement utilisés par l'organisme ou stockés en quantité très faible sous forme de glycogène hépatique et musculaire afin de constituer une réserve d'énergie rapidement mobilisable. Une fois que cette faible quantité de réserve est remplie, l'excès est stocké au niveau du tissu adipeux dans les adipocytes.

##### (2) Classification/Structure

Les glucides sont composés d'unités monosaccharidiques appelés oses, ou sucres. Selon le degré de polymérisation, qui définit la longueur du polymère en fonction du nombre d'unités, on distingue trois catégories :

- les monosaccharides, qui correspondent à une seule unité ;
- les oligosaccharides, qui correspondent à un enchaînement de 2 à 10 unités ;
- les polysaccharides, qui correspondent à un enchaînement supérieur à 10 unités.

## (a) Monosaccharides

Les monosaccharides sont les monomères à l'origine de tous les glucides. Il s'agit de molécules formées de carbone, d'hydrogène et d'oxygène avec comme formule générale, pour de nombreux oses,  $C_nH_{2n}O_n$  où  $n$  correspond à un nombre entier renvoyant au nombre de carbones présents dans la molécule. Pour les oses naturels, le nombre de carbones varie entre 3 et 7. On peut les représenter selon la projection de Haworth (forme cyclique) ou la projection de Fischer (forme linéaire).

Les oses sont séparés en deux familles : les aldoses et les cétooses.

- Les aldoses possèdent une fonction aldéhyde (R-CHO) sur l'un des carbones terminaux. (Figure 1)
- Les cétooses possèdent une fonction cétone (R-CO-R') sur le deuxième carbone de la molécule en représentation de Fischer. (Figure 2)

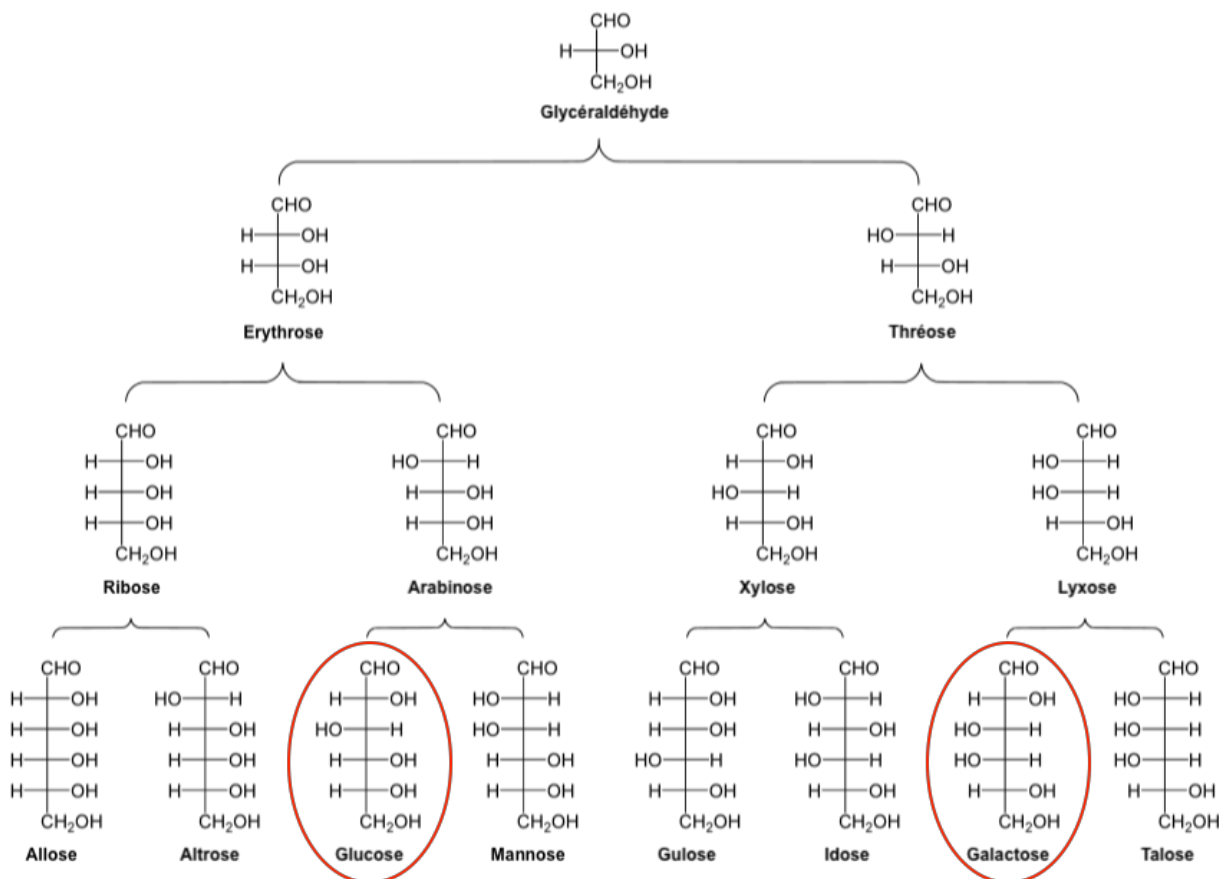
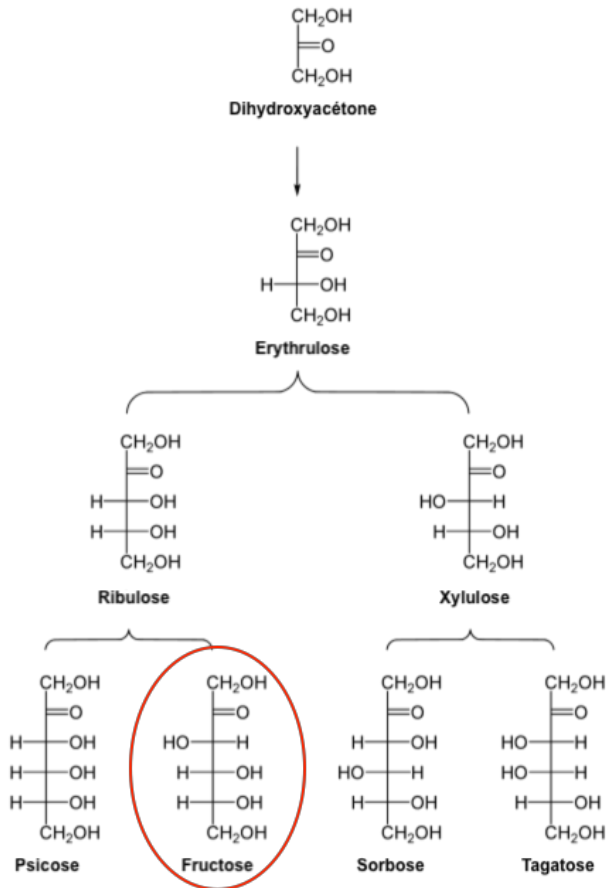


Figure 1 - série des aldoses



*Figure 2 - série des cétooses*

Les oses les plus retrouvés en terme de nutrition sont le glucose, le galactose et le fructose.

### (b) Disaccharides

Un disaccharide résulte de la liaison de deux monosaccharides lors d'une réaction de synthèse mettant en jeu deux groupements hydroxyles, avec la perte d'une molécule d'eau.

Parmi les plus connus en nutrition, on retrouve le saccharose (glucose-fructose), le maltose (glucose-glucose) et le lactose (glucose-galactose).

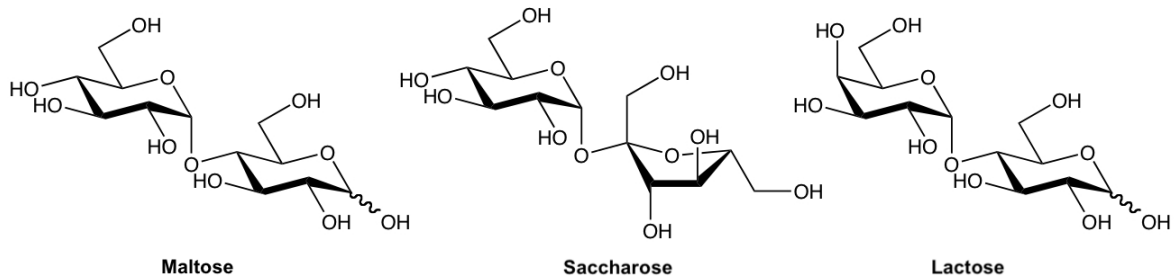


Figure 3 – Exemples de Disaccharides

### (c) Oligosaccharides

Les Oligosaccharides sont des polymères comportant 2 à 10 oses reliés entre eux par liaison glycosidique alpha ou beta. Ils sont linéaires, ramifiés ou cycliques. On les trouve souvent reliés à des lipides (glycolipides) ou à des protéines (glycoprotéines).

Dans les cellules animales, au niveau membranaire, les oligosaccharides reliés aux glycolipides et glycoprotéines sont situés du côté extracellulaire et jouent ainsi le rôle de marqueurs de surface (exemple : antigènes spécifiques des groupes sanguins A, B et O de la membrane des hématies).

### (d) Polysaccharides

Les Polysaccharides sont des polymères d'oses en grande quantité, avec un nombre  $n$  d'oses supérieur à 10. Les plus communs sont des assemblages de molécules de glucose.

Les trois polysaccharides les plus connus sont l'Amidon, le Glycogène et la Cellulose.

L'Amidon correspond à la réserve de glucides des végétaux, c'est-à-dire que les plantes mettent en réserve leur surplus de glucose. Il est formé d'un mélange de deux  $\alpha$ -D-glucanes : l'Amylose et l'Amylopectine (Figure 4). L'amylose est formée de chaînes linéaires de glucose qui représentent 15 à 30 % de la masse de l'amidon alors que l'amylopectine est formée de chaînes ramifiées et représente 70 à 85% de la masse de l'amidon. Chaque molécule peut contenir de 100 à 20 000 glucoses, l'amidon est stocké sous forme de grains d'amidon insolubles.

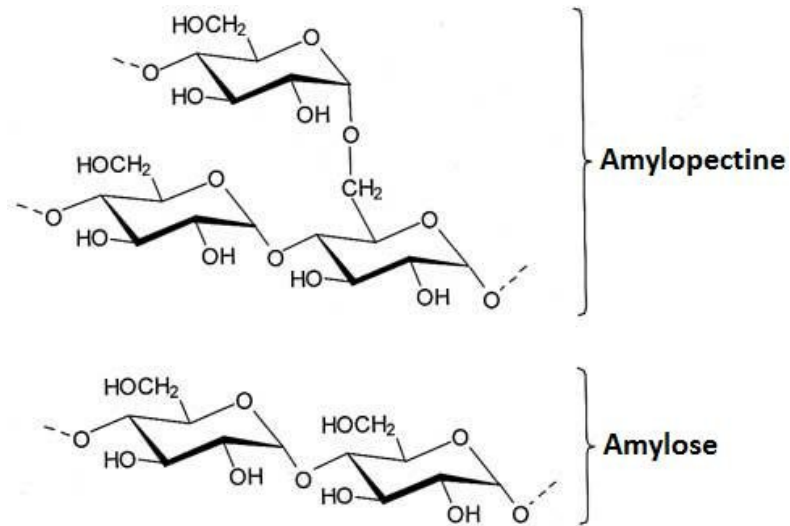


Figure 4 - Les composants de l'Amidon

Le Glycogène est un polymère de glucose semblable à l'amylopectine, présent dans les muscles et le foie des animaux (Figure 5). Le glycogène, à titre de comparaison, serait l'amidon du règne animal, qui correspond donc à la réserve du surplus de glucose. Suite à un repas riche en sucres, le sang devient dangereusement trop concentré en glucose, on dit alors que la glycémie augmente. Les cellules des muscles et du foie, majoritairement, transforment alors ce surplus de glucose en molécules de glycogène, ce qui contribue à faire baisser la glycémie. Au contraire, si la glycémie est trop basse, le glycogène présent dans le foie, peut être sollicité afin d'augmenter le taux de glucose dans le sang.

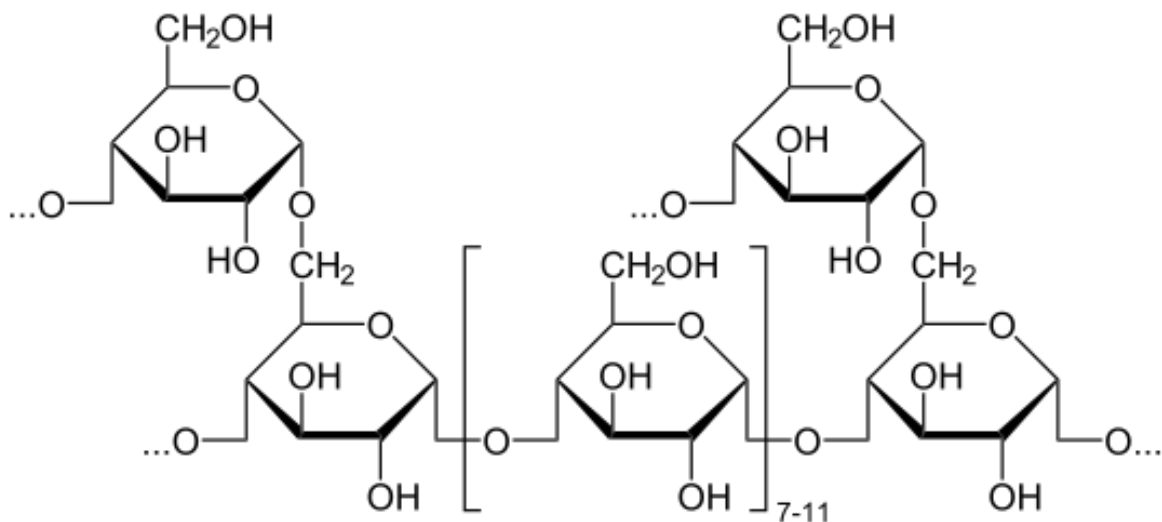


Figure 5 - Formule générale du Glycogène



Certains glucides complexes comme la cellulose sont uniquement d'origine végétale. Cette dernière est le principal constituant structural de la paroi et des membranes des jeunes cellules. La cellulose ne constitue pas une molécule de réserve d'énergie, c'est un polyglucose formé par un enchainement de molécules de  $\beta$ -glucose. L'enzyme permettant de la dégrader, la cellulase, est très peu présente, et seules quelques espèces comme les ruminants et certaines bactéries en bénéficient. Par conséquent l'homme est incapable de digérer la cellulose. C'est le principal représentant des fibres alimentaires.

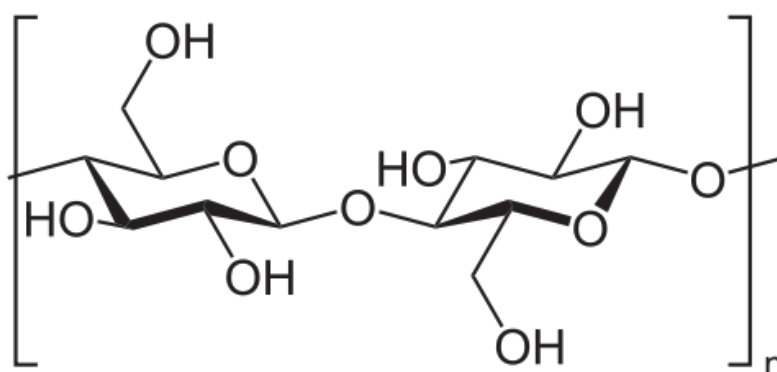


Figure 6 - Formule générale de la Cellulose

#### (e) Recommandations nutritionnelles <sup>5</sup>

Suite à un rapport d'expertise de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) datant de 2016, pour la population générale adulte, il en a été conclu que, pour respecter l'équilibre de notre bilan énergétique sans pour autant entraîner un risque de surpoids ou de pathologies, notre alimentation doit apporter 40 à 55 % de notre énergie sous forme de glucides.

#### b) Lipides <sup>4</sup>

Souvent mal aimés mais pourtant indispensables au bon fonctionnement de notre corps, les lipides représentent la seconde source d'énergie pour l'organisme ainsi que la forme prépondérante de réserve d'énergie sous forme de tissu adipeux. On les appelle plus communément graisses, mais ce n'est pas un synonyme au sens où tous les lipides ne sont pas des graisses.

Les lipides sont des molécules organiques insolubles dans l'eau mais solubles dans des solvants organiques.

Les lipides ont généralement deux origines, la première représentée par l'alimentation et la seconde provenant de la synthèse dans l'organisme (sauf pour les acides gras essentiels car non synthétisés par le corps).

### (a) Rôle

Les lipides ont de nombreuses et diverses fonctions :

- Ils vont permettre la constitution des membranes cellulaires, des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires ;
- Ils vont participer aux transports des molécules insolubles dans le sang tels que le cholestérol ou les vitamines liposolubles ;
- Ils participent à la signalisation cellulaire en tant que molécules de signalisation et comme messagers secondaires ;
- Ils vont aussi apporter les acides gras dits essentiels, comme par exemple l'acide arachidonique qui va entrer dans la synthèse des prostaglandines.

### (b) Classification

Les lipides représentent un ensemble hétérogène englobant les triglycérides (en quantité importante), les phospholipides, les sphingolipides ainsi que le cholestérol et ses esters.

Cependant ces différentes formes ont en commun des constituants majeurs que sont les acides gras.

#### (i) *Les Acides Gras*

Les acides gras sont des acides carboxyliques disposant d'une longue chaîne hydrocarbonée. Ceux-ci peuvent être classés selon la longueur de cette chaîne carbonée, qui varie de 4 à plus de 24 molécules de carbones, ou en fonction du degré d'insaturation qui correspond au nombre de doubles liaisons carbone-carbone (saturés, mono-insaturés ou polyinsaturés). En règle générale, cette chaîne dispose d'un nombre pair d'atomes de carbone.

La longueur de la chaîne va définir l'état physique de l'acide gras, c'est-à-dire solide (si plus de 10 atomes de carbone) ou liquide (si moins de 10 atomes de carbone). Cela influencera aussi sa digestion et son absorption intestinale.

En majorité, les acides gras des séries C<sub>16</sub> et C<sub>18</sub> sont les plus retrouvés avec en tête de file les acides palmitique, oléique, linoléique et stéarique.

Comme évoqué précédemment, grâce au degré d'insaturation, il existe une classification des acides gras qui permet de dégager 3 groupes :

#### - Les Acides Gras Saturés

Ceux-ci n'ont pas de double liaison dans leur structure et sont synthétisés par les mammifères par différents organes comme le cerveau, le foie et le tissu adipeux. Néanmoins, ces acides ont aussi une origine alimentaire et sont couramment appelés « mauvaises graisses ». Les plus présents dans l'alimentation sont les acides myristique, palmitique et stéarique.

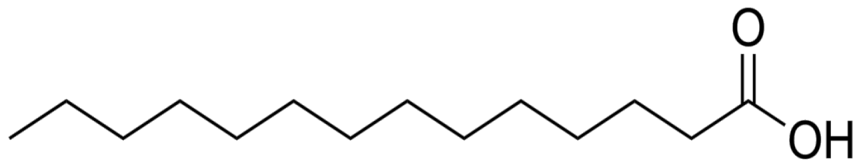


Figure 7 - Acide Myristique (14:0)

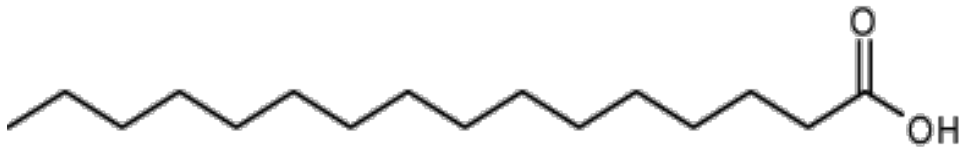


Figure 8 - Acide Palmitique (16:0)

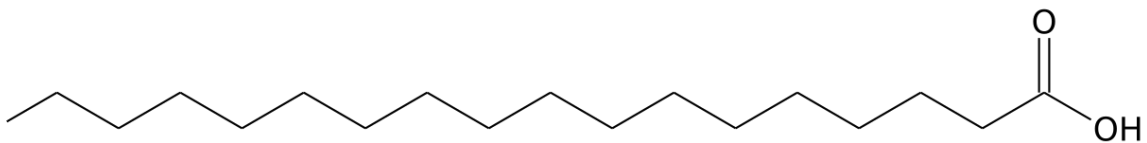


Figure 9 - Acide Stéarique (18:0)

#### - Les Acides Gras Mono-Insaturés

Ces acides gras possèdent une seule double liaison et située généralement entre les carbones 9 et 10 en partant du groupement méthyle. On les appelle plus communément les oméga 9. Ils peuvent être synthétisés par l'organisme et provenir de l'alimentation. Le représentant principal est l'acide oléique.

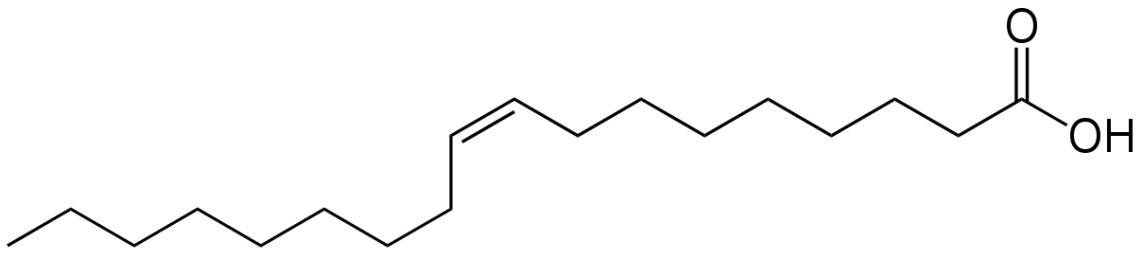


Figure 10 - Acide Oléique (18:1n-9)

Les acides gras mono-insaturés sont retrouvés dans les amandes, les noix, l'huile d'olive, les noisettes, ...

### - Les Acides Gras Poly-Insaturés

Comme leur nom l'indique, les acides gras poly-insaturés possèdent plusieurs doubles liaisons et sont représentés majoritairement par deux familles : les oméga 3 et les oméga 6, que l'on appelle aussi acides gras essentiels car ils ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation.

#### → Les oméga 3

Leur première double liaison se trouve sur le carbone 3 en partant du groupe méthyle et le chef de file de cette famille est l'acide alpha-linolénique.

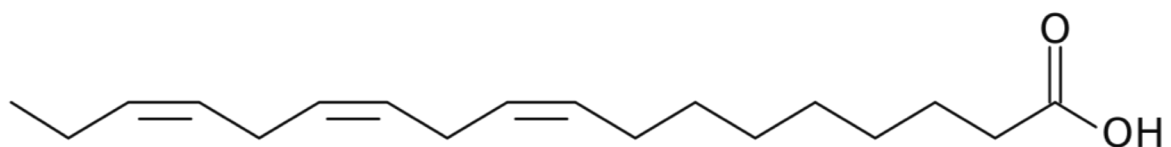


Figure 11 - Acide alpha-Linolénique (18:3n-3)

Les oméga 3 sont retrouvés surtout dans les poissons gras, les légumes verts, certaines graines (chia, lin, ...) et certaines huiles (colza, noix, ...).

#### → Les oméga 6

Leur première double liaison se trouve sur le carbone 6 en partant du groupe méthyle et le chef de file de cette famille est l'acide linoléique. Cet acide est le précurseur de tous les oméga 6 qui peuvent être synthétisés à partir de lui.

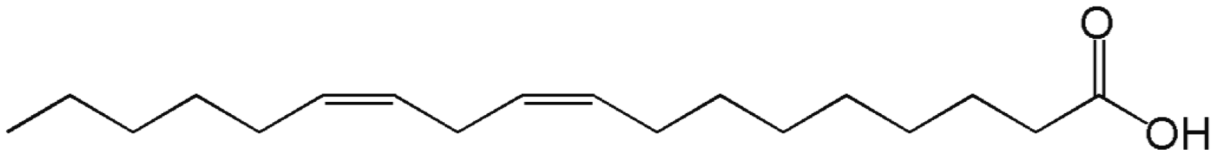


Figure 12 - Acide Linoléique (18:2n-6)

On retrouve également l'acide arachidonique, qui a un rôle physiologique important puisqu'il est le précurseur essentiel des molécules ayant un rôle sur l'inflammation, les vaisseaux sanguins et l'agrégation plaquettaire. Parmi ces molécules, on retrouve la prostaglandine E2, le thromboxane A2, la prostacycline ...

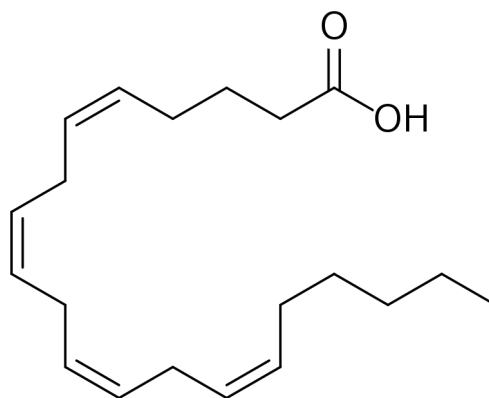


Figure 13 - Acide Arachidonique (20:4n-6)

On trouve les oméga 6 généralement dans les huiles végétales (tournesol, noix, maïs, soja, ...) et les tissus animaux.

### (ii) Triglycérides

Les triglycérides sont des esters d'acides gras et de Glycérol. On les appelle aussi Triacylglycérols ou lipides neutres. Ils correspondent à la catégorie de lipides naturels la plus abondante. Chez l'animal, on les retrouve dans le tissu adipeux jouant ainsi le rôle de réserve d'énergie.

La molécule de Glycérol pouvant être estérifiée 3 fois par des acides gras, les triglycérides vont varier en fonction de la position et de la nature de ces acides gras.

Si les 3 résidus d'acides gras sont identiques, on parlera alors de triglycérides simples ou homogènes.

Si les 3 résidus d'acides gras sont différents, on parlera alors de triglycérides mixtes ou hétérogènes.

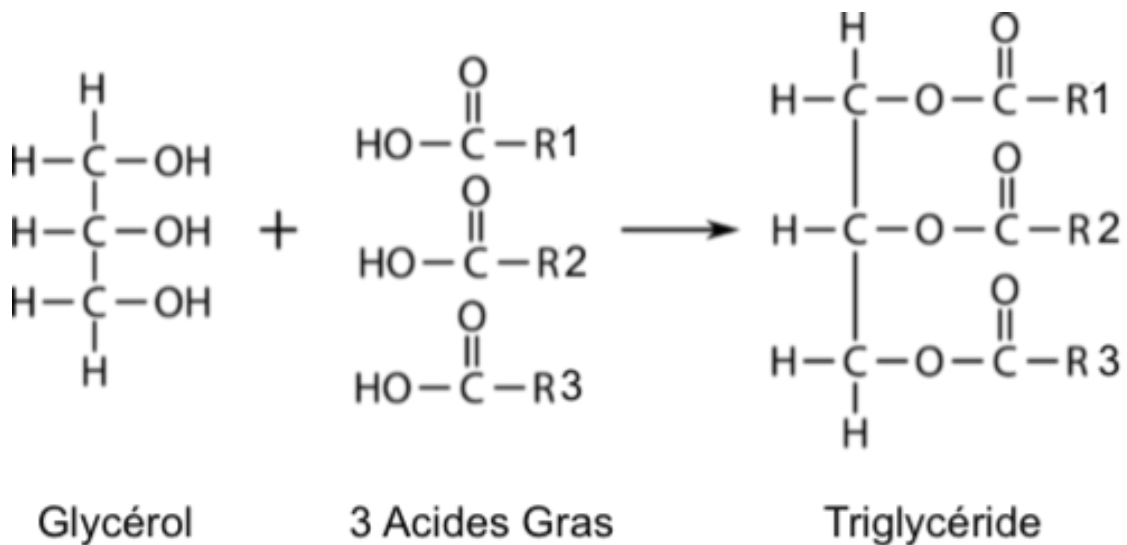


Figure 14 - Formule générale des Triglycérides

Les huiles et graisses d'origine végétale et animale sont des mélanges de ces deux types de triglycérides avec une variation de la composition en acides gras qui va dépendre de l'organisme source.

### (iii) Phospholipides

Les Phospholipides sont composés d'une molécule de Glycérol estérifiée par deux résidus d'acides gras et d'un résidu phosphate lui-même lié à une molécule polaire par liaison phosphodiester. Ce sont donc des molécules amphiphiles avec une tête hydrophile et une queue hydrophobe.

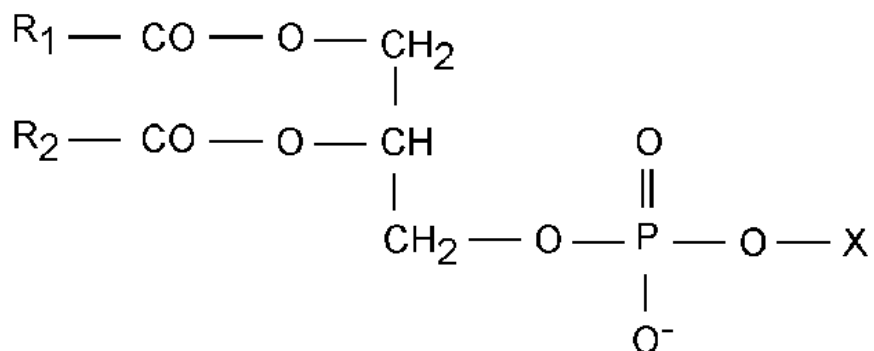


Figure 15 - Formule générale des Phospholipides

Les phospholipides varient les uns des autres par le type d'acide gras rattaché au glycérol. Généralement, un des deux acides gras est saturé et l'autre ne l'est pas. L'acide gras saturé se trouvera principalement sur le carbone 1 du résidu de Glycérol et sera de la famille C16 ou C18. L'acide gras insaturé, quant à lui, sera surtout sur le carbone 2 du résidu de Glycérol et aura une chaîne de 16 à 20 carbones. Ils varient aussi par différents groupements chimiques qui peuvent se rattacher au groupement phosphate.

Les Phospholipides ont surtout un rôle structural, puisqu'ils font partis des composants des membranes cellulaires.

#### (iv) *Sphingolipides*

Ce sont des lipides complexes résultant de l'union d'une molécule de sphingosine avec un résidu d'acide gras au travers d'une liaison amide. La sphingosine présente une fonction alcool sur laquelle peut venir se greffer divers composés qui donneront, selon la nature de ceux-ci, les céramides, les phosphosphingolipides et les glycosphingolipides.

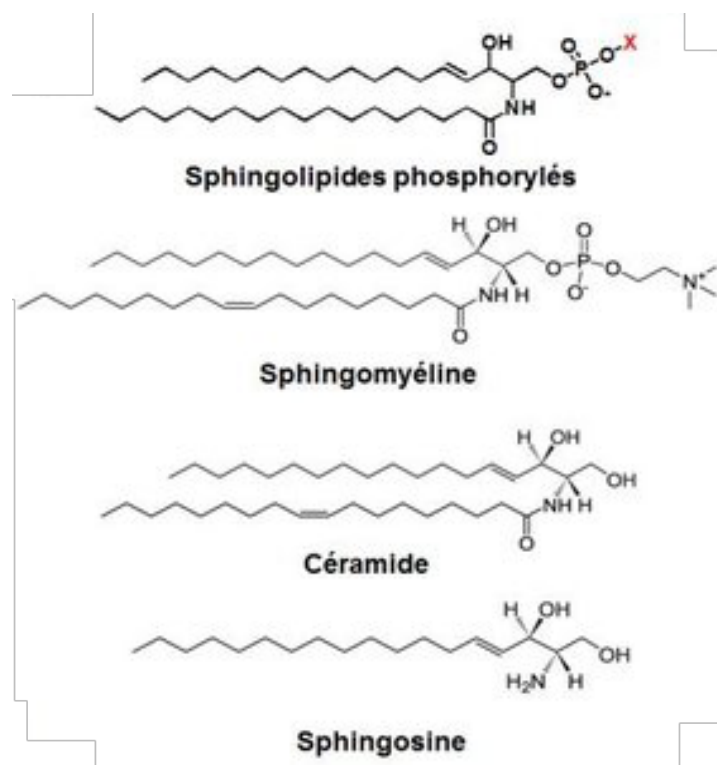


Figure 16 - Sphingosine et différents Sphingolipides

## (v) Cholestérol et stéroïdes

Le Cholestérol est le plus connu et le plus abondant des stéroïdes. Les Stéroïdes partagent tous le même squelette de base, à savoir le noyau stérol.

Le Cholestérol est une molécule faiblement amphiphile, le groupement hydroxyle jouant le rôle de tête hydrophile et sa structure cyclique, le rôle de corps hydrophobe. Cette structure est très généralement estérifiée par des acides gras à longue chaîne carbonée, ce qui renforce le caractère hydrophobe rendant ces molécules totalement insolubles dans l'eau.

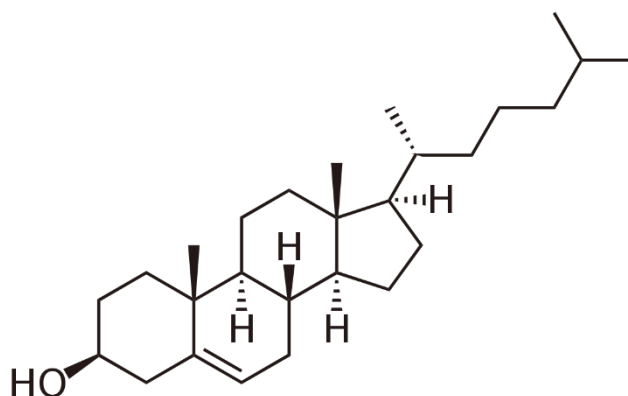


Figure 17 - Cholestérol

Aux vues de son insolubilité, son transport sanguin va se faire via des molécules de transport appelées lipoprotéines :

- Lipoprotéines de basse densité (LDL) assurant son transport vers les différentes cellules de l'organisme. On les appelle plus communément « mauvais cholestérol ».
- Lipoprotéines de haute densité (HDL) assurant le transport des cellules de l'organisme vers le foie où il sera dégradé. On les appelle plus communément « bon cholestérol ».
- Lipoprotéines de très basse densité (VLDL).

On peut retenir du cholestérol qu'il a essentiellement, entre autres, deux rôles majeurs :

- Chez l'animal, c'est un composant majeur des membranes cellulaires qui influence les propriétés de celles-ci, notamment en assurant le maintien et la stabilité de leurs structures.



- Il est le précurseur de nombreux stéroïdes tels que les glucocorticoïdes (cortisol ...), les minéralocorticoïdes (aldostérone ...), les hormones stéroïdiennes sexuelles (œstrogène, progestérone, testostérone ...) ou encore la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol).

Bien que souvent considéré comme mauvais pour la santé, le cholestérol reste indispensable pour notre organisme afin de maintenir un bon fonctionnement. Le tout est de respecter un bon équilibre entre « mauvais cholestérol » et « bon cholestérol ».

### (c) Recommandations nutritionnelles <sup>5</sup>

Suite au rapport d'expertise de l'ANSES de 2016, pour la population générale adulte, il en a été conclu que, pour respecter l'équilibre du bilan énergétique tout en couvrant les besoins en acides gras essentiels et en limitant l'apparition de maladies chroniques, l'alimentation doit apporter 35 à 40 % de l'énergie sous forme de lipides.

#### c) Protéines <sup>4</sup>

##### (a) Définition

D'après le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie, une protéine est une « molécule majoritaire indispensable à la vie (d'où l'étymologie), constituée d'acides aminés et représentant 60 % du poids sec des cellules. » <sup>6</sup>

En général, on parle de protéine lorsque l'on dépasse la cinquantaine de résidus d'acides aminés. En dessous de ce seuil, on parle plutôt de peptides.

##### (b) Acides aminés

Aujourd'hui, on connaît plus de 500 acides aminés mais seulement une vingtaine entre dans la composition des protéines, ce sont les acides aminés protéinogènes.

Les acides aminés vont tous présenter, sauf exception, la même structure qui comporte un groupement amine et un groupement carboxyle ainsi qu'un groupement radical permettant d'identifier l'acide aminé.

Parmi les acides aminés protéinogènes, on va pouvoir distinguer deux groupes :

- **Les acides aminés « essentiels »**

Ceux-ci ne peuvent être synthétisés par l'organisme ou alors le sont mais en quantité insuffisante pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Ils devront donc être apportés par l'alimentation. Ils sont au nombre de neuf : Histidine, Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Phénylalanine, Thréonine, Tryptophane, Valine.

- **Les acides aminés « non essentiels »**

En revanche, ces acides aminés peuvent être synthétisés par l'organisme. On a donc Alanine, Arginine, Asparagine, Aspartate, Cystéine, Glutamate, Glutamine, Glycine, Proline, Sérine, Tyrosine.

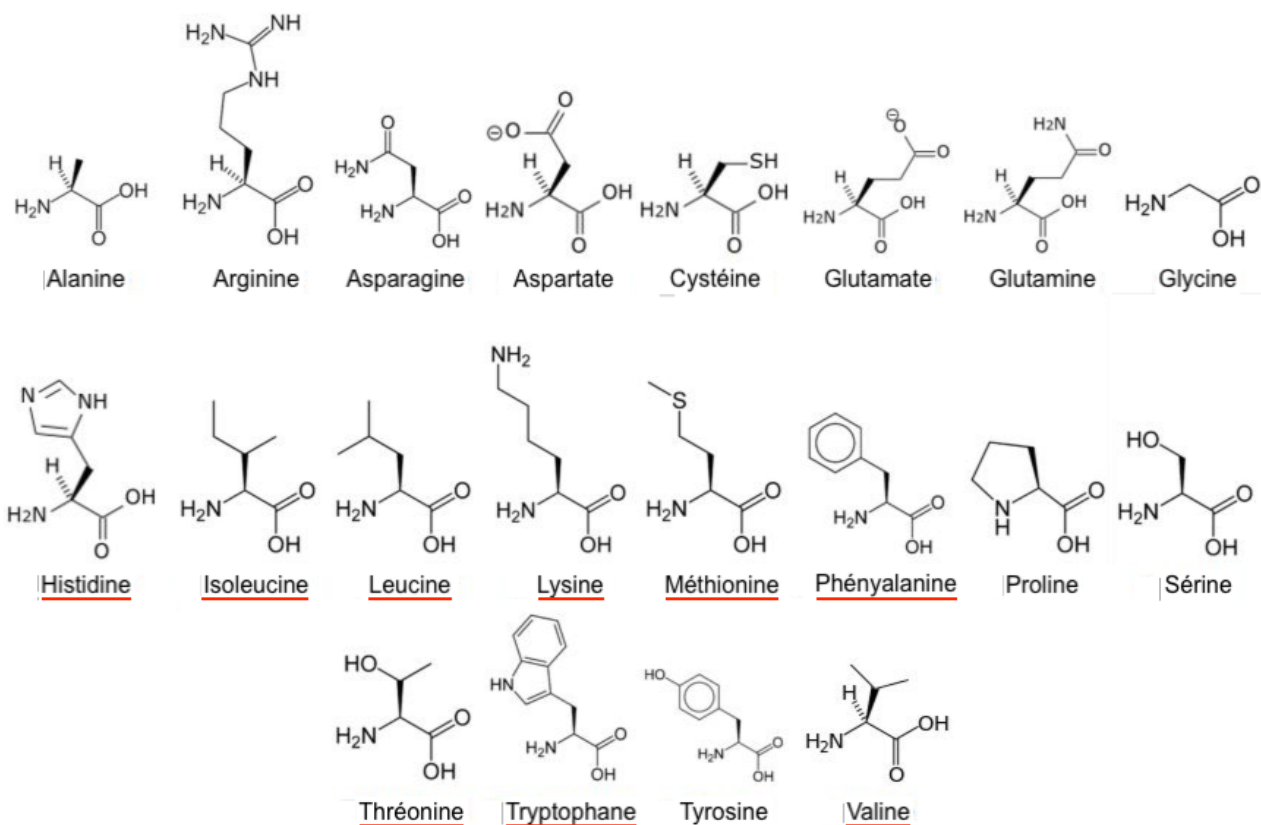


Figure 18 - Structure des différents acides aminés protéinogènes

### (c) Niveaux d'organisation

On peut définir plusieurs types de structures pour les protéines.

Toujours d'après le Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie, « une protéine est caractérisée par :

- sa structure primaire déterminée génétiquement et représentée par l'enchaînement des acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques covalentes ;
- une structure secondaire, zones en feuillets plissés ou en hélices alpha, correspondant à un aspect régulier et ordonné grâce à la formation des liaisons hydrogène entre les groupes carboxyle et amine des liaisons peptidiques ;
- une structure tertiaire tridimensionnelle due au repliement de la chaîne peptidique grâce à des liaisons covalentes, électrostatiques et forces de Van der Waals entre les groupes fonctionnels des acides aminés et qui conditionne la fonction de la protéine ;
- pour les protéines multimériques, une structure quaternaire résultant de l'association de plusieurs sous-unités protéiques (protomères) par des liaisons faibles. » <sup>6</sup>

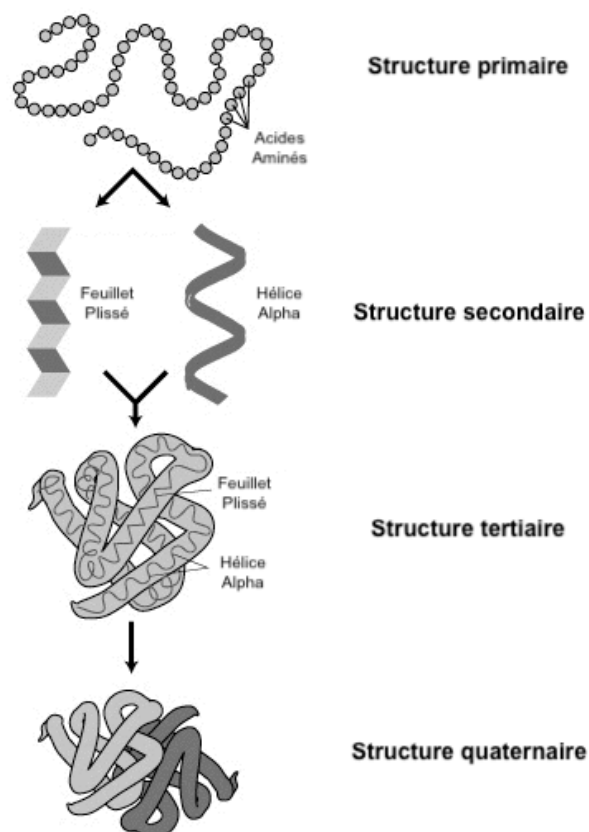


Figure 19 - Niveaux d'organisation des protéines

#### (d) Rôles

Les protéines n'ont pas la fonction première d'apporter de l'énergie à l'organisme, elles ont avant tout un rôle constitutionnel (protéines musculaires ...). D'autant plus que leur dégradation est très coûteuse en énergie. Elles seront utilisées pour fournir de l'énergie à partir du moment où l'organisme n'aura plus de glucides ou de lipides.

Les protéines disposent également de plusieurs autres rôles : protéines de transport (albumine ...), protéines de l'immunité (immunoglobulines ...), enzymes, hormones, récepteurs, ...

#### (e) Sources

Les protéines proviennent de deux sources :

- Animale : viandes, laits, poissons, ...
- Végétale : céréales, légumineuses, ...

Au cours de la digestion, les protéines vont être dégradées par les enzymes en acides aminés, qui eux vont être absorbés dans l'intestin puis amenés au foie afin d'être redistribués dans l'organisme en fonction des besoins.

L'apport en protéines est indispensable car le corps humain n'est pas capable de synthétiser les acides aminés essentiels. Les protéines animales contiennent tous les acides aminés essentiels et couvrent tous les besoins. A l'inverse, il n'y a pas de protéines végétales qui contiennent tous les acides aminés, il faudra donc associer différentes sources végétales afin de couvrir les besoins de l'organisme.

#### (f) Recommandations nutritionnelles <sup>5</sup>

Suite au rapport d'expertise de l'ANSES de 2016, pour la population générale adulte, il en a été conclu que, pour respecter l'équilibre de notre bilan énergétique, l'alimentation doit apporter 10 à 20 % de l'énergie sous forme de protéines.

## 2. Micronutriments <sup>4</sup>

Les micronutriments sont des nutriments dits non énergétiques que l'on retrouve dans l'alimentation animale et végétale, mais qui restent néanmoins nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme en participant aux diverses réactions chimiques. Ainsi une carence en micronutriments peut entraîner des maladies ou des anomalies du métabolisme.

### a) Sels minéraux

Les sels minéraux sont des éléments chimiques du tableau périodique que l'on retrouve dans l'alimentation et qui sont indispensables à l'organisme.

On peut distinguer 5 éléments majeurs en quantité : Calcium, Magnésium, Potassium, Phosphore et Sodium.

Les autres éléments sont appelés oligo-éléments du fait de leur faible quantité dans l'organisme (Chlore, Cuivre, Fer, ...). Ils restent néanmoins indispensables à l'organisme.

### b) Vitamines

Selon l'Académie Nationale de Pharmacie, une vitamine est une « substance organique existant en très petite quantité dans certaines matières nutritives et dont les faibles doses, indispensables à la croissance et au maintien de l'équilibre vital, doivent être apportées par l'alimentation, sous peine de carence ».

On classe les vitamines en 2 catégories :

- Vitamines Liposolubles, comme les vitamines A, D, E et K.
- Vitamines Hydrosolubles, comme la vitamine C ou les vitamines B.

### 3. Autres composés alimentaires <sup>4</sup>

#### a) *Fibres*

Les fibres ne sont pas nutritives car non absorbées par l'organisme, elles échappent à la digestion, mais restent néanmoins indispensables pour le bon fonctionnement de notre organisme. Elles ralentissent la vidange gastrique et le transit intestinal mais réduisent aussi l'index glycémique.

Les fibres sont principalement d'origine végétale comme la cellulose, les pectines, les mucilages, les gommes, ...

#### b) *Eau*

L'eau est le principal constituant du corps humain. Elle est indispensable à notre organisme. Elle représente environ 60% de l'organisme chez l'adulte. Sans eau et sans effort physique, la mort peut survenir en 2 à 5 jours.

Il est recommandé de boire 1 à 1,5 litres d'eau par jour, le reste de nos besoins étant apporté par notre alimentation avec notamment les légumes et les fruits.

#### c) *Alcool*

L'alcool éthylique se comporte comme un nutriment mais n'est pas indispensable. En effet, il apporte beaucoup d'énergie mais ne fournit aucun micronutriment.

Il est recommandé de ne pas consommer plus de 2 verres standard par jour et pas tous les jours, sans dépasser 10 verres standard par semaine.

## II. La Chronobiologie

### A. Définition

L'Académie Nationale de Pharmacie définit la chronobiologie comme une « discipline scientifique qui étudie l'ensemble des phénomènes rythmiques et cycliques des organismes vivants (circadiens, circamensuels et circannuels), leurs mécanismes moléculaires, leurs contrôles par les facteurs environnementaux et génétiques ainsi que les maladies liées à un dysfonctionnement de l'horloge interne et leurs traitements. » <sup>7</sup>.

La chronobiologie s'intéresse donc aux rythmes biologiques de l'organisme, et notamment aux oscillations physiologiques.

### B. Rythmes biologiques

#### 1. Définition

Selon l'Académie Nationale de Pharmacie, un rythme biologique se définit comme une « suite de variations physiologiques statistiquement significatives déterminant, en fonction du temps, des oscillations de forme reproductible. Il s'agit donc d'un phénomène périodique et prévisible ». <sup>8</sup>

Ici, on ne parlera pas de constante physiologique mais plutôt de paramètre physiologique oscillant entre une valeur maximale et une valeur minimale dans le temps de façon cyclique.

#### 2. Caractéristiques des rythmes biologiques <sup>9</sup>

D'après cette définition, plusieurs caractéristiques qui décrivent un rythme biologique vont pouvoir être dégagées.

### a) Période

On peut remarquer que l'une des caractéristiques majeures d'un rythme est sa période, soit la durée de son cycle. Cela représente l'intervalle de temps nécessaire entre deux événements qui se reproduisent de manière identique, par exemple deux minima, deux maxima, ...

Comme illustré dans le *Tableau 1*, en fonction de la durée de cet intervalle de temps, la chronobiologie définit plusieurs domaines de rythmes :

- Les rythmes circadiens, dont la période correspond à environ 24 heures mais oscille plutôt entre 20 et 28 heures. Ce sont les plus connus et les plus étudiés ;
- Les rythmes ultradiens, dont la période est plus réduite par rapport à celle d'un rythme circadien, elle est donc inférieure à 20 heures ;
- Les rythmes infradiens, dont la période est plus longue que celle d'un rythme circadien, elle est donc supérieure à 28 heures ;

A noter qu'un même paramètre biologique peut être retrouvé dans plusieurs de ces domaines. Par exemple, on peut citer le cortisol plasmatique, la testostérone plasmatique ou la prise alimentaire.

*Tableau 1 - Domaine des rythmes biologiques*

Domaines	Périodes	Exemples
Rythmes ultradiens	< 20 heures	Prise de nourriture
Rythmes circadiens	Entre 20 et 28 heures	Pression sanguine Cycle éveil/sommeil
Rythmes infradiens	> 28 heures	Menstruation Rhinite allergique

### b) Amplitude

Puisque l'on parle de variation, cela suppose la présence d'une valeur maximale et d'une valeur minimale. Celles-ci vont alors définir une amplitude, deuxième caractéristique importante d'un rythme biologique.



### c) Phase

La phase va correspondre à la situation instantanée du rythme biologique. Généralement, on définit la phase d'un rythme par l'instant où apparaît la valeur maximale ou minimale du paramètre biologique étudié.

En chronobiologie, l'instant où apparaît la valeur maximale se nomme acrophase, alors que l'on parle de bathyphase pour l'instant où apparaît la valeur minimale.

### d) Méthode du Cosinor

Ces différentes caractéristiques étant difficiles à déterminer à la vue des résultats expérimentaux du paramètre physiologique, plusieurs modèles mathématiques vont pouvoir être utilisés, le plus connu étant celui du Cosinor.

A partir des résultats expérimentaux, une estimation de la courbe, de type cosinus, est ainsi obtenue, reliant chaque résultat.

De cette courbe, il est possible de définir le niveau moyen du paramètre, appelé mesor (de l'Anglais, Midline Estimating Statistic Of Rhythm).

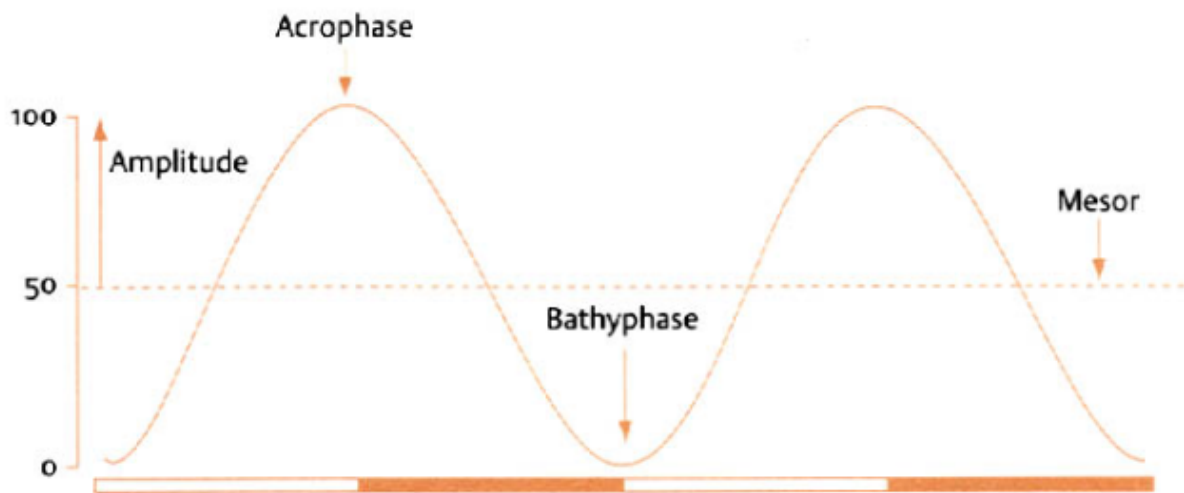


Figure 20 - Cosinor d'un rythme biologique

En théorie, la méthode du Cosinor ne peut être utilisée que pour des rythmes biologiques présentant une courbe de type cosinus. De plus, pour cette technique, il est nécessaire d'avoir de nombreuses mesures prises régulièrement sur un laps de temps important pour que l'estimation soit la plus précise possible.

## C. L'Horloge biologique circadienne

### 1. Découverte et histoire <sup>10</sup>

L'horloge circadienne est retrouvée dans tous les organismes terrestres. Celle-ci est une adaptation à la rotation de la Terre, qui va donner une période de 24 heures aux processus biologiques, physiologiques et psychologiques - de l'expression des gènes au comportement. Bien que l'Homme soit soumis principalement à un rythme circadien, il est aussi soumis aux autres rythmes, comme par exemple les saisons qui font parties des rythmes infradiens.

Puisque l'organisme est influencé par l'environnement, il reste à savoir si les rythmes biologiques sont conditionnés par celui-ci ou si l'organisme produit lui-même ses propres rythmes biologiques.

Au cours des siècles, des théories et expériences ont vu le jour pour arriver aux connaissances actuelles.

D'après les philosophes grecques de l'antiquité, l'astronomie influençait directement les phénomènes périodiques. Cela supposait donc que les rythmes biologiques avaient une origine externe à l'organisme et étaient sous l'influence de paramètres environnementaux. De plus, Androsthène rapportait le comportement photopériodique des feuilles du tamarinier, qui s'ouvrent le jour et se referment la nuit.<sup>11</sup>

En ce qui concerne l'origine endogène des rythmes biologiques, elle a d'abord été étudiée en biologie végétale.

C'est en 1729 que Jean-Jacques d'Orto de Mairan observe la nyctinastie du *Mimosa pudica*, c'est-à-dire les mouvements répondant à l'alternance jour/nuit, en l'occurrence l'ouverture puis de la fermeture des feuilles de cette plante<sup>12</sup>. Afin de

comprendre si l'exposition au soleil était nécessaire pour l'ouverture des feuilles, il plaça cette plante dans l'obscurité à une température et un taux d'humidité constants. Il remarque ainsi que cette plante poursuit son ouverture des feuilles durant le jour et sa fermeture des feuilles la nuit. Il prouve donc que cette caractéristique périodique n'est pas du ressort de l'alternance jour/nuit (luminosité/obscurité) mais qu'elle est interne à l'organisme de cette plante. Il met en évidence pour la première fois la nature endogène des rythmes biologiques et plus particulièrement des rythmes circadiens.

Augustin de Candolle entame aussi en 1832 des travaux sur le *Mimosa pudica*<sup>13</sup>. Il démontre que les feuilles en conditions environnementales constantes s'ouvrent entre une et deux heures plus tôt chaque jour et possèdent donc une période de 22 à 23 heures. Il découvre ainsi l'existence d'une période endogène en libre cours proche du cycle jour/nuit.

Il faudra attendre 1935, pour que le biologiste allemand Erwin Bünning mette en évidence l'aspect génétique des rythmes biologiques<sup>14</sup>. Pour se faire, il va s'intéresser à plusieurs types de haricots du genre *Phaseolus*, chaque type possédant sa propre période de rythme (de 23 à 27 heures). Il effectue des croisements entre ces types de haricots et obtient des plantes filles présentant une période de rythme intermédiaire de celles des parents. Il remarque ensuite que la descendance de ces hybrides va présenter la même période de rythme. Bünning met donc en évidence que cette caractéristique est héritée génétiquement.

La mise en évidence d'une horloge circadienne humaine se fait dès le début des années 60 avec des expériences d'isolement temporel.

En 1962, le français Michel Siffre s'installa seul dans une caverne souterraine pendant deux mois, dans des conditions de température et d'hygrométrie connues. Il informe les équipes, restées à l'extérieur, du début et de la fin de chacun de ses cycles de sommeil. Ainsi, ces données transmises ont montré que ses cycles de sommeil se décalent de 30 minutes chaque jour, indiquant ainsi que l'horloge biologique possède une période de 24 heures et demie en dehors de tout repère. Le but de cette expérience était de montrer l'action de l'horloge interne sur l'organisme en l'absence de repère jour/nuit.<sup>15</sup>

En 1965, les biologistes allemands Jürgen Aschoff et Rütger Wever enferment des volontaires dans un bunker enterré en absence de repères extérieurs. Ils

démontrent ensemble que les fonctions physiologiques de ces volontaires sont maintenues et rythmées par une horloge circadienne endogène.<sup>16</sup>

Ces deux expériences d'isolement temporel ont révélé la présence d'une période endogène en cours libre du cycle activité/repos d'environ 25 h, indiquant que les humains, comme les plantes, possèdent une horloge circadienne endogène.

## 2. Origine endogène, l'horloge circadienne centrale <sup>10</sup>

Suite à la mise en évidence de ce rythme biologique endogène chez les mammifères, les chercheurs voulaient prouver l'existence d'une structure biologique qui jouerait le rôle d'horloge.

Celle-ci devait présenter plusieurs caractéristiques <sup>17</sup> :

- présenter une période d'environ 24 heures sans influence de l'alternance jour/nuit ni même de la température, un rythme circadien ;
- recevoir des signaux environnementaux, afin de pouvoir être resynchronisée par les rythmes environnementaux ;
- et réguler les rythmes circadiens de paramètres biologiques.

Suite aux revues de Moore et Hasting publiées dans les années 90, il a été démontré que les noyaux suprachiasmatiques, qui possèdent un rythme de base autonome, jouent le rôle d'oscillateur central de notre horloge circadienne.

Les noyaux suprachiasmatiques sont des amas de plusieurs milliers de neurones situés à la base de l'hypothalamus, juste au-dessus du chiasma optique où les nerfs optiques se croisent.

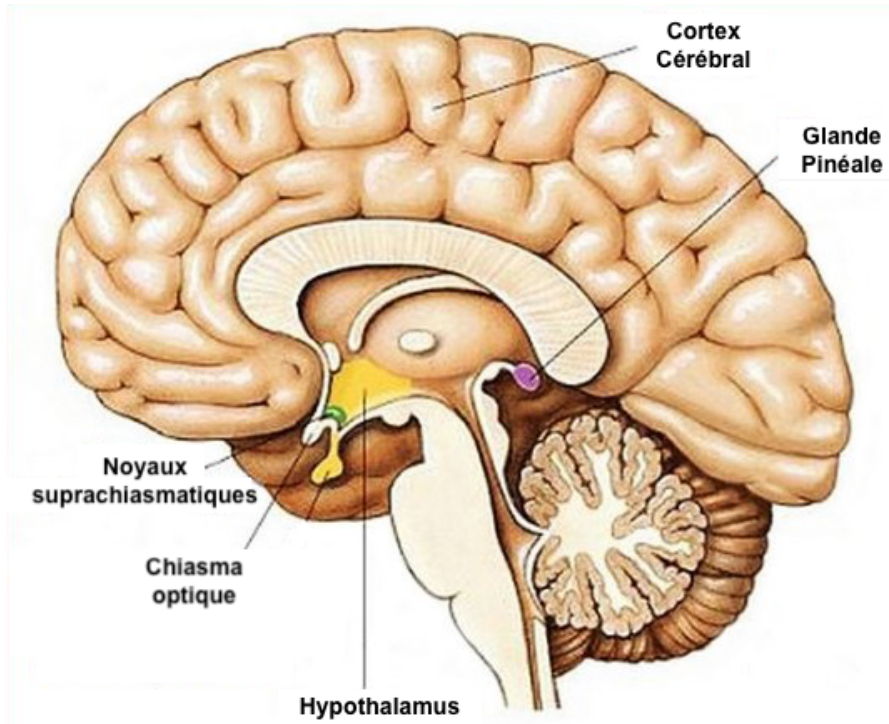


Figure 21 - Localisation des noyaux suprachiasmatiques dans le cerveau humain

Grâce à plusieurs expérimentations, il a été possible de mettre en avant ce rôle propre aux noyaux suprachiasmatiques :

- Même isolés du cerveau, ces noyaux possèdent une période d'environ 24 heures.
- Suite à la destruction ou au retrait chirurgical de ces noyaux, on observe la suppression des rythmes biologiques circadiens tels que ceux du comportement (alternance veille-sommeil, activité locomotrice, alimentation), de la sécrétion de différentes hormones (mélatonine, cortisol, ACTH) ou de la température corporelle.
- Chez les rats et hamsters privés de leurs noyaux suprachiasmatiques, une greffe de nouveaux noyaux issus d'embryons de la même espèce permet de rétablir les rythmes circadiens perdus.

Une des expériences les plus marquantes a consisté à implanter des noyaux suprachiasmatiques de hamsters ayant une période endogène de 20 heures à des hamsters privés de ces noyaux et qui présentaient une période endogène de 24 heures. Cette expérience a permis de rétablir les rythmes biologiques des hamsters lésés, mais ils ont acquis une période endogène de 20 heures et non pas de 24 heures.<sup>18</sup>

Pour assurer ce rôle de stimulateur central et ainsi synchroniser l'ensemble de l'organisme, les noyaux suprachiasmatiques établissent des connexions nerveuses en leur sein mais aussi vers d'autres noyaux du système nerveux central, notamment vers l'hypothalamus postérieur au chiasma optique – impliqué dans la rythmicité alimentaire et comportementale – mais aussi la région sous-ventriculaire, le noyau arqué et la région hypothalamique latérale. L'une des voies nerveuses les plus étudiées est celle reliant les noyaux suprachiasmatiques à la glande pinéale.

De plus, il a été confirmé que la signalisation des noyaux suprachiasmatiques se fait aussi au moyen de molécules diffusibles telles que l'EGF (Epidermal Growth Factor) ou la PROK2 (Prokineticin 2).<sup>19</sup>

### 3. Synchronisation <sup>9</sup>

Comme vu précédemment, la période de l'horloge biologique n'est pas exactement de 24 heures. Ainsi pour être plus précise et adaptée au cycle jour/nuit, l'horloge interne se synchronise avec l'environnement grâce à des signaux extérieurs appelés « Zeitgebers » ou « Synchroniseurs ». La synchronisation de l'horloge interne avec le monde extérieur s'appelle l'entraînement.

Les Zeitgebers ne créent pas les rythmes biologiques, mais ils influencent leur période et leur phase.

Parmi ces synchroniseurs, chez l'homme, on peut citer les contacts sociaux, l'exercice physique, l'horaire des repas, ... Mais le synchroniseur le plus important et le plus puissant est le cycle lumière/obscurité.

#### a) *Synchronisation par le cycle lumière/obscurité* <sup>20</sup>

Chez les mammifères, il a été décrit une voie nerveuse ayant pour fonction de transmettre cette quantité de lumière environnante à l'horloge centrale (c'est-à-dire les noyaux suprachiasmatiques), c'est la voie rétino-hypothalamique.

Il existe une catégorie de cellules ganglionnaires photoréceptrices différente des cônes et bâtonnets, qui eux sont responsables de la vision détaillée et consciente. Ces cellules photoréceptrices, qui expriment de la mélanopsine, ont pour fonction de capter l'intensité lumineuse et de la transmettre aux noyaux suprachiasmatiques via leurs axones qui font partis du nerf optique formé par l'ensemble des cellules ganglionnaires rétiniennes.

Les cellules à mélanopsine vont transmettre l'information lumineuse grâce à deux neuromédiateurs, le Glutamate et le PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide). Ceux-ci vont être reconnus par des récepteurs spécifiques des noyaux suprachiasmatiques, entraînant ainsi une cascade de réaction aboutissant à augmenter l'expression de certains gènes de l'horloge. Il en résulte ainsi une synchronisation de l'horloge interne avec le monde externe.

#### b) Synchronisation par l'alimentation

Il a été montré via plusieurs études que la nourriture est aussi un puissant synchroniseur de l'horloge circadienne interne. Cette particularité sera abordée plus en détails dans la partie 3 – Chrononutrition.

### D. Aspects moléculaires de l'horloge circadienne

#### 1. Éléments moléculaires et mécanismes de l'horloge circadienne <sup>21</sup>

Les fondements moléculaires du système circadien ont été établis comme héréditaires et modifiables par mutagenèse grâce à la recherche de cycles variables d'activité locomotrice chez *Drosophila melanogaster*. Les chercheurs ont ainsi mis en évidence le premier gène mutant d'horloge circadienne qu'ils ont appelé « Period ». <sup>22</sup>

Aux vues de la cinétique de cette protéine, à savoir une accumulation suivant sa transcription puis une disparition, le mécanisme central de l'horloge implique une boucle de rétroaction transcription-traduction. <sup>23</sup>

Les composants moléculaires de l'horloge circadienne reposent sur une paire d'activateurs CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) et BMAL1 (Brain and Muscle Arnt-Like protein 1) qui entraînent la transcription d'une paire de répresseurs PER (Period) et CRY (Cryptochrome), et qui sont notamment régulés par des modificateurs comme par exemple la CK1 $\epsilon$  (Casein Kinase 1 $\epsilon$ ). Les activateurs principaux appartiennent à la famille PAS des protéines bHLH, qui reconnaissent les séquences cibles au sein des promoteurs des gènes PER. Ces promoteurs appartiennent à la famille des activateurs E-box. De plus, des éléments de réponse aux récepteurs orphelins liés aux rétinoïdes (RORE) jouent un rôle dans la génération de modèles circadiens de transcription génique. BMAL1 est également régulée négativement par le facteur de transcription REV-ERB $\alpha$  (Reverse Erythroblastosis virus  $\alpha$ ). La NPAS2 (Neuronal PAS domain protein 2) est un homologue de CLOCK

dans les cellules neuronales situées à l'extérieur des noyaux suprachiasmatiques, également présente dans de nombreux tissus périphériques.

CLOCK et BMAL1 se dimérisent dans le cytoplasme et migrent vers le noyau. L'hétérodimère CLOCK/BMAL1 se lie ensuite à l'activateur (E-box) situé dans la région promotrice des gènes PER et CRY, activant leur transcription. PER et CRY subissent une translocation nucléocytoplasmique, où ils forment des hétérodimères, puis reviennent dans le noyau pour inhiber CLOCK/BMAL1, entraînant une diminution de la transcription des gènes PER et CRY. CLOCK/BMAL1 induit également la transcription de REV-ERB $\alpha$ , qui à son tour inhibe la transcription de BMAL1 par liaison à RORE dans la région promotrice de BMAL1. La boucle de transcription-traduction autorégulatrice comprenant CLOCK/BMAL1 et PER/CRY constitue l'horloge principale et génère des rythmes de 24 heures pour la transcription des gènes. (Figure 22)

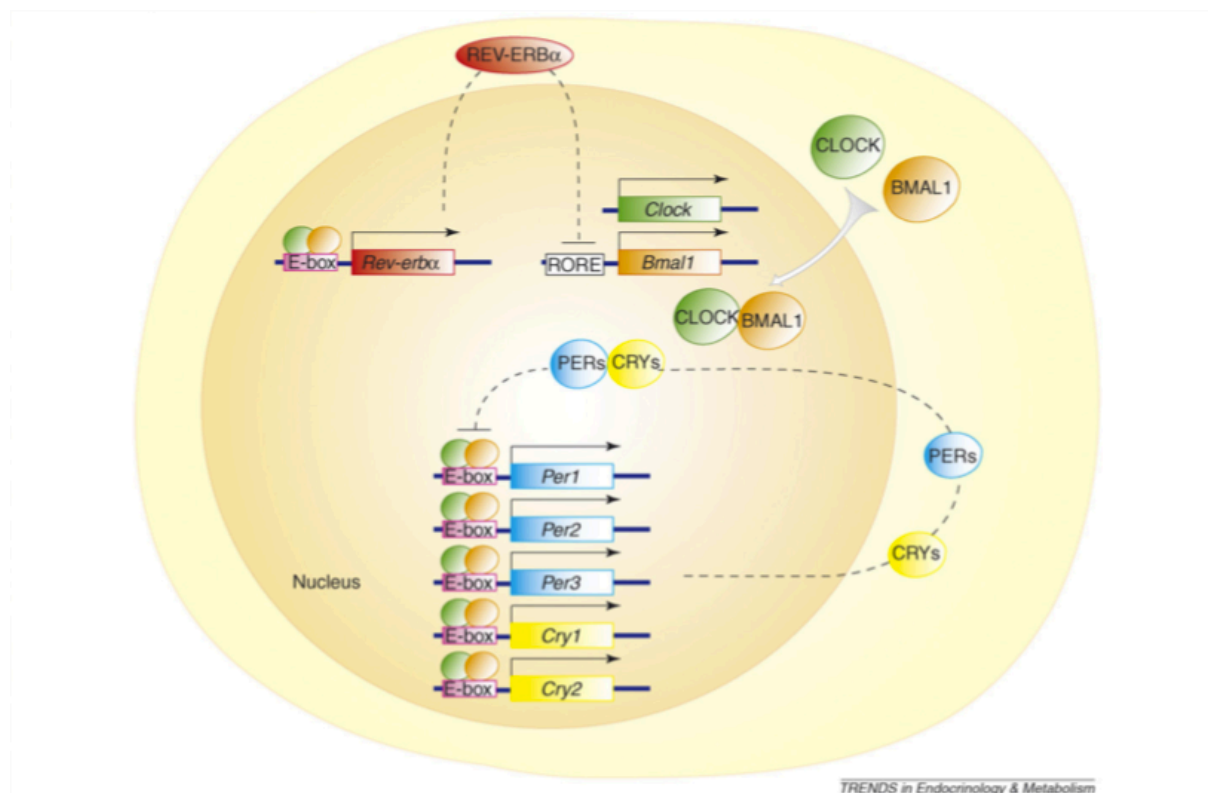


Figure 22 - Boucle de rétroaction transcriptionnelle de l'horloge circadienne chez les mammifères



## 2. Régulation post-transcriptionnelle<sup>24</sup>

Le bon fonctionnement de l'horloge circadienne exige que ses répresseurs PER et CRY disparaissent dès qu'ils ont rempli leur rôle. Tant qu'ils inhibent l'activité des activateurs CLOCK et BMAL1, un nouveau cycle ne peut pas être mis en route.

Cependant contrôler leur stabilité est aussi important. En effet si, après être produits, PER et CRY allaient immédiatement freiner leur production en inhibant l'activité de CLOCK et BMAL1, l'amplitude du cycle de l'horloge serait nettement réduite.

Ainsi il existe plusieurs processus post-transcriptionnels qui impactent l'aptitude de PER et CRY à agir sur CLOCK et BMAL1. Outre la régulation au niveau de la transcription et le transport nucléocytoplasmique, le processus le plus étudié est la modification de PER et CRY par phosphorylation et déphosphorylation, conduisant à leur dégradation par la voie du protéasome. Comme toute protéine, PER et CRY peuvent être phosphorylées sur de nombreux sites. C'est l'ordre de phosphorylation et le nombre de sites phosphorylés qui peuvent contribuer à déterminer la période de l'horloge. Ces modifications vont ralentir ou accélérer le transfert de PER et CRY vers le protéasome, qui est la voie de dégradation des protéines universelles à chaque cellule.

### E. Horloges périphériques<sup>25,26</sup>

Il a été prouvé la présence de multiples horloges tissulaires, dites périphériques en comparaison de l'horloge centrale que sont les noyaux suprachiasmatiques. Ces horloges sont retrouvées dans pratiquement tous les tissus de notre organisme, comme les poumons, le cœur, les reins ou le foie. La présence de ces horloges périphériques est appuyée par l'expression des gènes de l'horloge et des oscillations circadiennes dans l'ensemble de notre organisme. Ce réseau d'oscillateurs périphériques jouerait donc un rôle important dans le maintien de la synchronisation des processus physiologiques internes avec l'environnement externe.

Ainsi l'horloge centrale permettrait de synchroniser et d'organiser dans le temps ces différentes horloges périphériques qui lui sont associées afin de structurer les diverses fonctions physiologiques. Cette action de chef d'orchestre de l'horloge centrale est d'autant plus soutenue par le fait que les horloges périphériques se

désynchronisent les unes des autres au bout de quelques jours sans signaux venant de l'horloge centrale.

Cette hiérarchie confère ainsi un contrôle de phase précis et une stabilité des fonctions physiologiques.

La question que l'on peut se poser est : comment notre horloge centrale peut-elle contrôler les horloges périphériques ?

Il existe plusieurs voies de signalisation possibles pour que l'oscillateur central puisse interagir avec les oscillateurs tissulaires. (Figure23)

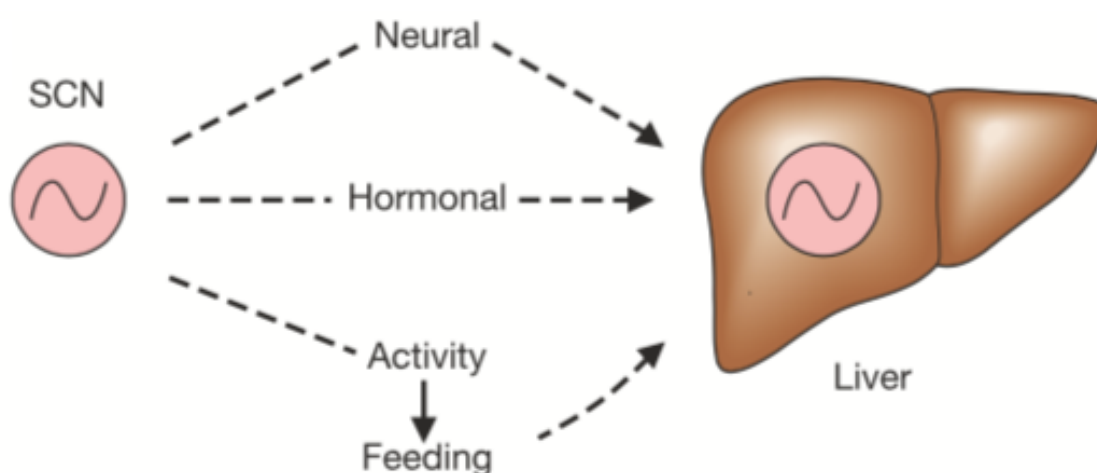


Figure 23 - Les différentes voies de signalisation entre les horloges centrale et périphériques. Exemple du foie.

On va avoir une signalisation neuronale reliant les noyaux suprachiasmatiques aux organes périphériques, cette voie est assurée par le système nerveux autonome.

On aura aussi une signalisation par voie hormonale qui est appuyée par une étude montrant que les agonistes des glucocorticoïdes sont capables de décaler la phase des oscillateurs périphériques.

Il y a aussi une façon indirecte pour les noyaux suprachiasmatiques d'agir sur les horloges périphériques via une activité comportementale. Les noyaux suprachiasmatiques entraînent ou non les oscillateurs périphériques en régulant le cycle activité/repos. De ce fait, si l'on impose un programme artificiel d'alimentation chez les rongeurs, les signaux induits par l'alimentation vont entraîner les oscillateurs périphériques qui vont être découplés de l'horloge centrale.

Une fois que cette signalisation est faite, et donc qu'il y a synchronisation entre l'horloge centrale et les horloges périphériques, l'oscillation transmise par les noyaux suprachiasmatiques doit être convertie en rythme local aux niveaux tissulaires.

Le meilleur moyen est de passer par les gènes contrôlés par l'horloge locale. Prenons l'exemple de la DBP (D-element Binding Protein) qui régule la transcription rythmique des enzymes clés impliquées dans les fonctions hépatiques. La rythmicité de la DBP est directement contrôlée par le couple CLOCK/BMAL1 qui se lie à la séquence d'amplification. En parallèle, le facteur de transcription E4BP4 a une phase opposée à celle de la DBP, dont la rythmicité est pilotée par REV-ERBa. DBP et E4BP4 vont agir conjointement mais de manière différentielle sur la rythmicité de la transcription du CYP7A qui permet l'hydroxylation du cholestérol en 7 $\alpha$ -hydroxycholestérol, étape limitante de la production d'acide biliaire. (Figure 24)

Ces gènes contrôlés par l'horloge locale et les protéines de l'horloge centrale constituent donc un moyen direct de transmettre l'oscillation centrale pour réguler les fonctions physiologiques en aval.

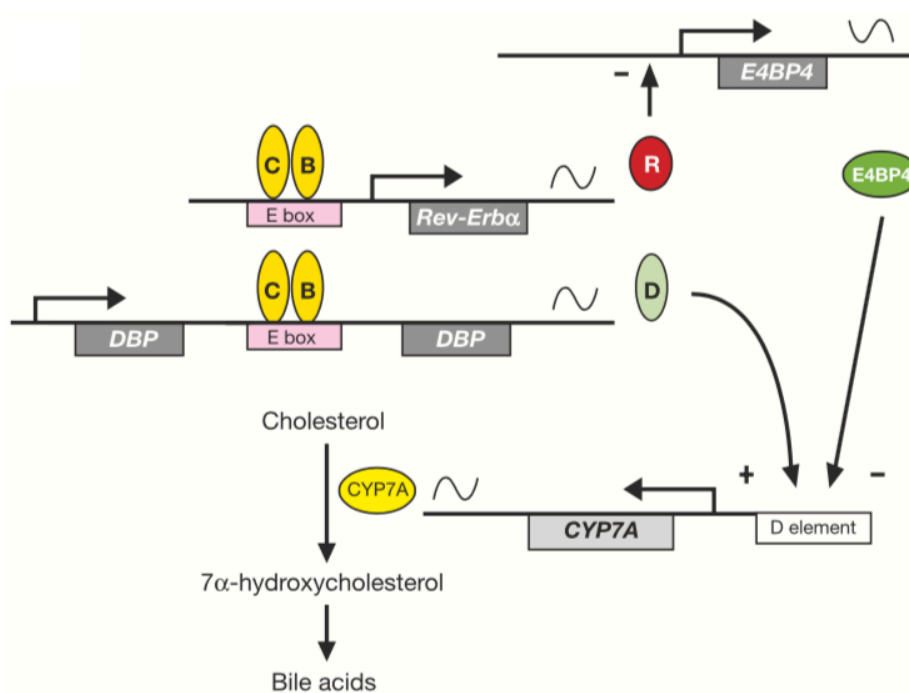


Figure 24 - Exemple d'un rythme local dans le Foie

Nous verrons en partie 3 que même si ces horloges périphériques sont dirigées par l'horloge centrale, celles-ci sont aussi entraînées grâce à l'alimentation et disposent d'un système d'organisation très complexe.

## F. Désynchronisation<sup>9</sup>

On parle de désynchronisation de l'horloge interne lorsqu'il existe un décalage de phase entre les rythmes biologiques. Celle-ci peut être extérieure ou interne à l'organisme. Cette perturbation peut se produire au fil des jours, des saisons et des années. Ces facteurs vont entraîner un bouleversement de l'organisation temporelle interne que cela soit des rythmes physiologiques, biochimiques ou comportementaux. C'est aussi une rupture de phase entre les rythmes circadiens internes et les cycles environnementaux de 24 heures.

### 1. Origine externe

Parmi les facteurs environnementaux qui pourraient entraîner cette désynchronisation, on peut citer le travail posté, le décalage horaire ou encore la cécité totale.

### 2. Origine interne

Ici, on parle de désynchronisation liée à des facteurs internes à l'organisme comme l'âge ou certaines pathologies (cancers hormono-dépendants, dépression, ...).

## III. Chrononutrition

Maintenant que le point a été fait sur le rôle des différents groupes de nutriments et que le concept de chronobiologie a été exposé, le concept de Chrononutrition est abordé dans cette partie.

Pour rappel de l'introduction, la chrononutrition est une discipline qui va s'intéresser à l'impact de l'horloge biologique sur l'alimentation mais aussi l'impact de l'alimentation sur l'horloge biologique, ce qui en découlera ou non du bien-être de l'organisme. De plus, selon plusieurs études, l'environnement et le mode de vie ont un impact réel à la fois sur l'horloge biologique et sur l'alimentation, ce qui renforcera en bien ou en mal l'impact de l'un sur l'autre.

Nous allons voir dans les parties suivantes plusieurs exemples et caractéristiques qui prouvent ce lien étroit entre ces trois composantes.

## A. Influence de l'alimentation sur le système circadien

Précédemment, nous avons vu que la lumière jouait un rôle important dans l'entraînement de l'horloge circadienne. Mais il a été prouvé suite à plusieurs études que la nourriture est un synchroniseur puissant comparable à la lumière. Cette caractéristique va être démontrée au travers de divers exemples.

### 1. Des horloges alimentaires entraînés par la nourriture <sup>27</sup>

Au cours de repas quotidiens et programmés, pendant des intervalles limités à quelques heures par jour, une excitation spécifique apparaît chez les rongeurs, c'est ce qu'on appelle la FAA (Food Anticipatory Activity). Celle-ci intervient environ 2 à 3 heures avant l'heure du repas. Cette activité correspond à un comportement de recherche de nourriture lorsque l'heure d'alimentation arrive. Les souris vont apprendre et se souvenir de leur régime alimentaire en utilisant leur horloge interne car la FAA survient au même moment, même s'il y a eu un jeûne de plusieurs jours. Cela montre que la FAA n'est pas un signal déclenché par une alimentation ou un jeûne d'un jour. Cette horloge interne s'appelle le FEO (Food Entrainable Oscillator). Il est important de préciser que cette FAA contrôlée par le FEO surviendra même sans les noyaux suprachiasmatiques, qui sont les oscillateurs maîtres chez les mammifères. En effet, les souris atteintes de lésions de ces noyaux présentent une FAA avant les repas programmés de jour. Cela indique que le FEO n'est pas situé dans les noyaux suprachiasmatiques.

A l'heure actuelle, il est difficile de déterminer l'emplacement de cet oscillateur qui correspondrait à une structure en réseau dans le cerveau. En effet, plusieurs études <sup>28,29,30</sup> se sont penchées sur des lésions effectuées sur l'hypothalamus dorsomédian (DMH) qui entre dans la régulation du comportement alimentaire. Il a été montré que des rongeurs atteints de lésions du DMH présentaient une réduction notable de la FAA sans réduire pour autant son induction. Néanmoins, une autre étude a indiqué que les rongeurs, atteints de lésions du DMH et des noyaux suprachiasmatiques, présentaient une augmentation de la FAA par rapport aux souris portant une lésion limitée au DMH. Il a donc été suggéré que le DMH fait partie du FEO mais n'est pas une condition requise pour l'induction d'une FAA et que les noyaux suprachiasmatiques inhibent l'entraînement du FEO.

Ainsi a été émise l'hypothèse que les gènes de l'horloge circadienne sont impliqués dans le mécanisme du FEO, bien que plusieurs études controversées rapportent que des souris *per2* mutantes/KO ou *bmal1*-KO présentent une FAA normale ou réduite.<sup>31,32,33</sup>

Pour comprendre le mécanisme du FEO, nous devons prendre en compte la motivation de la prise de nourriture pendant et après la prise de nourriture (*Figure 25*). A l'instar des noyaux suprachiasmatiques qui reçoivent les informations lumineuses à travers la rétine, les informations sur les aliments sont perçues par le FEO dans l'hypothalamus ce qui va produire une FAA avant l'heure du repas. Celle-ci, pour être formée, nécessite bien entendu le système circadien mais aussi une activité hormonale. En effet, les souris knock-out pour les récepteurs de la ghréline, hormone digestive sécrétée par l'estomac qui transmet l'état de faim à l'hypothalamus avant la prise de nourriture, ont montré une formation significativement réduite de la FAA au cours d'une expérience d'alimentation programmée de jour. De plus, dans l'hypothalamus latéral, il existe des neurones à l'orexine, peptide neurotransmetteur qui stimule l'appétit et l'éveil, et les souris présentant des lésions de ces neurones montrent un déficit important de la FAA lors de l'alimentation prévue. On peut donc voir que la sensation de faim, ou l'appétit, semble être impliquée dans le mécanisme du FEO dans les noyaux hypothalamiques.

En parallèle, les signaux sur les aliments sont directement transmis aux organes digestifs afin d'entraîner les étapes nécessaires du métabolisme des aliments en fonction de l'heure des repas.

Ces signaux, basés sur les sécrétions hormonales et sur l'activation de protéines de protéines clés (par exemple l'insuline), constituent des moyens de signalisation entre l'aliment et le FEO dans les tissus périphériques.

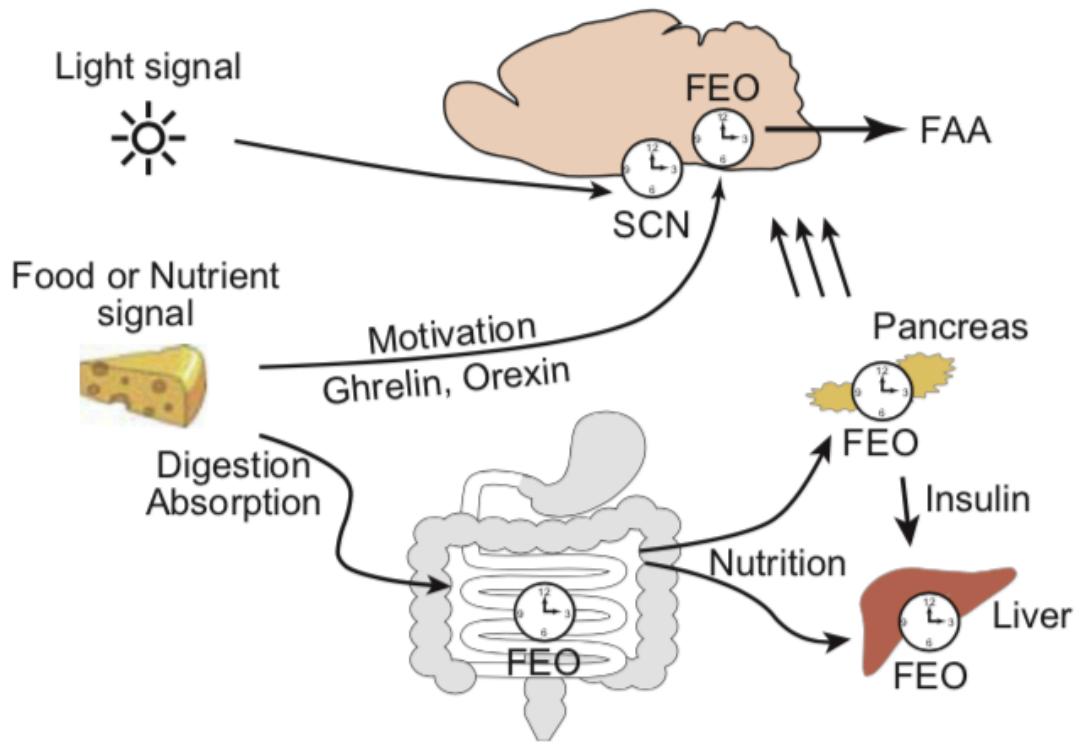


Figure 25 - Les horloges de nos organes

## 2. Importance des moments de prise alimentaire

Les horaires de repas sont principalement dictés par un mécanisme de synchronisation inhérent, mais sont également influencés par la disponibilité en nourriture, la faim et la satiété, ainsi que par les habitudes sociales. Il peut être important de s'intéresser au moment optimal de la prise de nourriture en prenant en compte les changements circadiens du système de digestion ou de l'activité métabolique pour maintenir ou améliorer la santé humaine. En extrapolant cette idée, on peut penser qu'il est possible de modifier l'organisation de l'horloge interne en modifiant la prise alimentaire.

Par conséquent, le moment choisi pour manger pourrait être un facteur important pour, par exemple, maintenir un poids corporel approprié. Bien que cela soit encore mal expliqué, il est possible que les phases d'expression des gènes d'horloge changent avec le moment de la prise de nourriture. Ainsi, il a été montré, dans des modèles animaux, que les dîners tard dans la nuit provoquent des modifications de l'expression des gènes de l'horloge dans les tissus périphériques<sup>27</sup>. Il a été prouvé aussi que, chez des souris nourries deux fois par jour, il n'existe qu'un seul pic dans le rythme d'expression des gènes de l'horloge des tissus périphériques. Lors d'une étude, il a pu être mis en évidence que l'ingestion de nourriture après un jeûne long a

plus de puissance pour entraîner la phase d'horloge périphérique, que lors de deux à trois repas par jour chez les souris. De plus, le petit-déjeuner, dans le cas d'un dîner non tardif, serait plus à même d'entraîner la phase de l'horloge car il vient après une période de jeûne long. Au contraire si le dîner a lieu tard dans la nuit, celui-ci obtient le pouvoir de réinitialiser l'horloge et serait à l'origine d'une désynchronisation des horloges périphériques et d'un risque plus important d'obésité. (Figure 26)

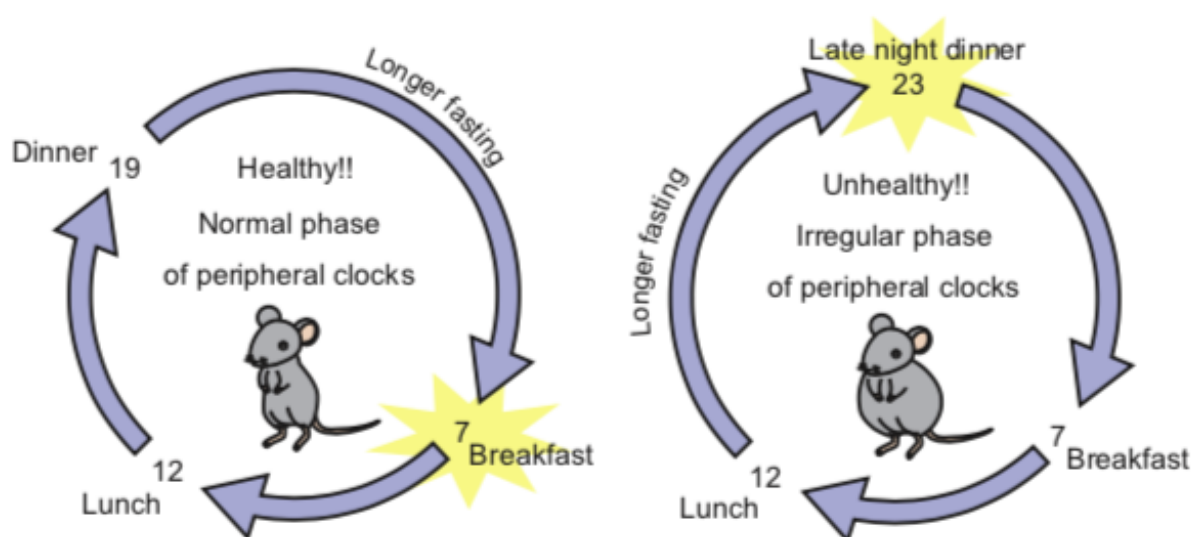


Figure 26 - Importance du moment de la prise de nourriture. Exemple chez la souris.

Une même étude a été conduite chez l'Homme <sup>34</sup>. Il a été démontré que consommer le dernier repas de la journée de manière tardive, voire même très proche du coucher, était associé à un apport calorique supérieur et donc à un IMC plus élevé. En comparaison, il a été montré que manger plus tôt dans la journée n'a pas de corrélation avec l'apport calorique global ou l'IMC.

Une autre étude chez les souris soutient l'importance du moment d'alimentation bien que le régime alimentaire soit inchangé <sup>35</sup>. Des souris nocturnes nourries avec un régime riche en graisses uniquement pendant la phase claire (normalement phase de repos) de 12 heures avaient tendance à prendre plus de masse grasse que les souris nourries uniquement pendant la phase sombre (phase active). L'apport calorique et l'activité locomotrice n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes, mais le groupe nourri pendant la phase claire était moins actif que le groupe nourri en phase sombre, ce qui correspond à une dépense énergétique moindre et donc à un stockage de graisses plus important.



### 3. Importance du nombre et de la régularité des repas par jour

Il a aussi été prouvé que des changements dans la disponibilité des aliments pendant la phase active ont une incidence sur le poids corporel. Cela a été démontré en comparant les paramètres métaboliques chez des souris n'ayant consommé qu'un seul gros repas au début de la phase active et chez des souris ayant eu un repas supplémentaire relativement petit à la fin de la phase active. Ces deux groupes de souris ont consommé une quantité égale d'aliments par jour. Cependant, les souris ayant consommés deux repas ont présenté une prise de poids corporel réduite et des paramètres métaboliques améliorés en comparaison aux souris n'ayant fait qu'un seul repas.<sup>36</sup>

De plus, dans un modèle chez la souris reproduisant les conditions du travail posté, il a été montré l'importance de la régularité des repas dans l'obtention de bénéfices métaboliques, notamment l'atténuation de l'obésité.<sup>37</sup>

Dans cette étude, une avance de six heures deux fois par semaine a induit le développement de l'obésité chez la souris, ce qui englobait l'augmentation du poids corporel, l'augmentation de l'intolérance au glucose et une accumulation de graisse. Cependant, les souris nourries à un intervalle fixe de 12 heures, dans les mêmes conditions de décalage, n'ont pas développé de symptômes d'obésité malgré un apport isocalorique. Ces résultats suggèrent que le décalage horaire / travail posté induit l'obésité en raison de la fluctuation des horaires d'alimentation et qu'il peut être évité en fixant les horaires des repas.

### 4. Importance du type de nutriments et de leur composition <sup>38,39</sup>

Beaucoup de scientifiques se sont posés la question de savoir quel type de nutrition a le pouvoir de provoquer un entraînement de l'horloge circadienne.

Il a été démontré que la composition des aliments influençait de nombreux rythmes circadiens chez les rongeurs, allant des profils d'expression génique aux rythmes comportementaux. Ces divergences peuvent être dues à des facteurs tels que la composition de l'alimentation. Chez l'homme, le passage d'un régime alimentaire riche en glucides (55%) et faible en lipides (30%) à un régime alimentaire isoénergétique pauvre en glucides (40%) et riche en graisses (45%) a retardé et augmenté l'amplitude des rythmes du cortisol ainsi que modifié les profils d'expression

génique inflammatoire et métabolique et les rythmes d'expression du gène per dans les monocytes.

Outre les proportions en macronutriments de notre alimentation qui influent sur les horloges circadiennes, certains nutriments peuvent également avoir une influence sur ces dernières. Ainsi il a été étudié que plusieurs éléments et facteurs nutritionnels modulent les horloges circadiennes chez différentes espèces (*Tableau 2*).

*Tableau 2 - Facteurs alimentaires et nutriments modulant les horloges circadiennes*

Factor	Effect	Organism
Caffeine	Period extension	Neurospora
	Period extension	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>
	Phase delay	Mouse SCN slices
	Period extension	<i>Drosophila</i>
	Period extension	Human U2OS cells, Mouse NIH3T3 cells, Mouse liver slices, Mice
	Period extension, Phase shift	Mouse MEF cells, Mice
	Period extension, Phase delay of melatonin rhythm	Human U2OS cells, Humans
Cinnamic acid	Period shortening	Mouse differentiated neuronal cells, Mice
DHA, EPA	Enhancement of food entrainment	Mice
Forskolin	Phase shift	Rat-1 cells, Mouse fibroblasts
Harmine	Period extension	Mouse NIH3T3 cells
	Period extension	Mouse MEF cells, Mouse differentiated neuronal cells, Mouse SCN slices
Lithium	Period extension of locomotor rhythm	Rats
	Period extension of locomotor rhythm	Hamsters
	Period extension	Mouse fibroblasts, Mouse lung and SCN slices, Mice
Nobiletin	Enhancement of amplitude	Mouse immortalized fibroblasts, Mice
Ornithine	Phase advance of melatonin rhythm	Rats
	Phase advance	Mice
Palmitate	Period extension, Phase shift	Mouse fibroblasts, Mouse differentiated adipocytes
Resveratrol	Phase shift	Rat-1 cells
Theophylline	Period extension	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>
	Period extension	<i>Trifolium repens</i> L.
High-fat diet	Period extension	Mice
High-salt diet	Phase advance of peripheral clocks	Mice
Ketogenic diet	Phase advance of locomotor onset	Mice
Rapidly digested starch	Enhancement of food entrainment	Mice

Un régime riche en graisses chez les souris en obscurité constante a tendance à prolonger la période des rythmes circadiens qui sont alors en roue libre. Ce régime impacte au moins les comportements alimentaires, les lipides sériques circulants, ainsi que de fortes oscillations des transcriptions hépatiques. Les PPAR intervenant à la fois dans le contrôle de l'horloge circadienne et l'homéostasie lipidique, changer l'activité de ces PPAR peut affecter les rythmes circadiens. Il est aussi à noter que le statut métabolique semble se coupler avec le rythme circadien comportemental, qui pourrait être intégré par les PPAR. Notamment, le jeûne ou un régime cétogène, qui imite la famine, accélère l'apparition des rythmes comportementaux quotidiens chez la souris.

Il a été constaté également que consommer un régime riche en sel pendant plus de deux semaines entraîne une avance de phase des horloges périphériques de plusieurs organes tels que le foie, les reins ou le poumon chez la souris. Néanmoins ce régime alimentaire n'altérant pas le rythme des comportements alimentaires, l'horloge centrale ne s'en trouve pas affectée. De plus, il a été rapporté que la glycémie suit une augmentation supérieure et plus aiguë suite à un régime riche en sel comparé à un régime normal, cela penche en faveur de la puissance des signaux d'alimentation pour réinitialiser les horloges périphériques. En physiologie, il est connu que l'absorption des nutriments au niveau de l'intestin grêle dépend des concentrations de Sodium car de nombreux transporteurs de nutriments sont des cotransporteurs impliquant le Sodium, tels que les cotransporteurs SGLT (Sodium/Glucose). Ainsi, un régime riche en sel augmente l'expression des gènes des cotransporteurs, notamment de glucose, dans le jéjunum, indiquant qu'au moins l'absorption du glucose est augmentée par un tel régime.

L'acide docosahexaénoïque (DHA) et de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) contenus dans l'huile de poisson accélèrent également l'entraînement des horloges hépatiques de souris.

La caféine, composé psychoactif le plus utilisé dans le monde, influence les amplitudes et les phases des rythmes des gènes de l'horloge. Elle entraîne un retard de phase de l'activité circadienne via les récepteurs de la ryanodine dans des tranches de cerveau de souris contenant les noyaux suprachiasmatiques. Cependant, en général, la caféine a tendance à entraîner un allongement de la période. Ainsi, les souris qui consomment de la caféine développent un comportement locomoteur circadien prolongé en fonction de la dose. La même chose est constatée chez l'Homme *in vivo*, une consommation de caféine en soirée retarde le système circadien et allonge les périodes d'expression des gènes d'horloge *in vitro*. De plus, la caféine entraîne un retard de phase du rythme de la mélatonine chez l'homme. Par conséquent, une bonne utilisation de la caféine peut accélérer l'entraînement du rythme circadien après le décalage horaire. Cependant, même si la somnolence subjective n'est pas affectée par son ingestion, la caféine altère le sommeil après le décalage horaire.

L'acide palmitique, qui est l'acide gras saturé prévalent dans les régimes riches en graisses et entraînant un fort risque de maladie cardiovasculaire, entraîne un

prolongement de la période des fibroblastes de souris ainsi qu'une avance de phase dans les fibroblastes et les adipocytes.

L'acide cinnamique, constituant alimentaire extrait de la cannelle, entraîne un raccourcissement de la période dans des cellules neuronales.

En résumé, les facteurs alimentaires qui renforcent la sécrétion d'insuline, tels que l'huile de poisson ou les amidons à digestion rapide (forte proportion d'amylopectine), améliorent l'entraînement des horloges périphériques dans certains tissus périphériques. En revanche, les inhibiteurs de la signalisation de l'insuline masquent l'entraînement dépendant de l'alimentation dans les tissus sensibles à l'insuline.

De plus, notre alimentation comprend également plusieurs composés non essentiels qui impactent constamment notre système circadien. C'est le cas de l'alcool qui est largement consommé dans de nombreuses sociétés et semble perturber particulièrement les rythmes circadiens moléculaires, endocriniens et comportementaux chez l'homme et d'autres animaux.

De plus, les facteurs qui modifient les états métaboliques affectent également le système circadien au niveau comportemental. Ainsi un régime cétogène, qui améliore la lipolyse et la perte de poids corporel en imitant des signaux de privation, favorise l'apparition de rythmes comportementaux. En comparaison, un régime riche en graisses contenant des glucides, imitant les signaux de satiété, entraîne un prolongement de la période. En outre, les facteurs alimentaires intervenant dans la régulation des PPAR pourraient moduler l'horloge circadienne.

## B. Chronobiologie et métabolisme

Plusieurs études, basées sur des expériences d'alimentation programmée, ont montré que les aliments peuvent entraîner des rythmes d'expression des gènes de l'horloge dans de nombreuses régions du cerveau et dans presque tous les tissus périphériques, sauf dans les noyaux suprachiasmatiques. Cet entraînement va ainsi jouer un rôle important le déclenchement de la digestion et du métabolisme des aliments en contrôlant les gènes régulés par l'horloge dans les tissus périphériques.

## 1. Aspects moléculaires<sup>40</sup>

Plusieurs voies, telles que la néoglucogenèse ou la lipogenèse, ont montré un lien entre les facteurs de transcription contrôlant l'horloge circadienne et le métabolisme énergétique (*Figure 27*).

Par exemple, les facteurs de transcription SREBP 1a et 1c, qui interviennent dans la régulation de la lipogenèse hépatique, présentent une expression génique rythmique sur 24 heures.

Les récepteurs nucléaires RORa et REV-ERBa agissent sur la transcription de BMAL1 par l'intermédiaire de RORE (RORa stimule alors que REV-ERBa inhibe). Ils sont aussi impliqués dans le métabolisme des lipides. Cela entraîne une oscillation circadienne de BMAL1. En parallèle, le couple CLOCK/BMAL1 active la transcription de RORa et REV-ERBa.

Une autre implication des gènes de l'horloge circadienne dans le métabolisme des lipides est l'interaction de ceux-ci avec les PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), qui participent au métabolisme du glucose et des lipides. Un acide gras libre va se lier aux PPAR et ceux-ci vont alors se lier aux PPRE (Peroxisome Proliferator Receptor Element) des gènes de REV-ERBa et BMAL1 ce qui va induire leur transcription. A leur tour, les PPAR sont régulés par le couple CLOCK/BMAL1.

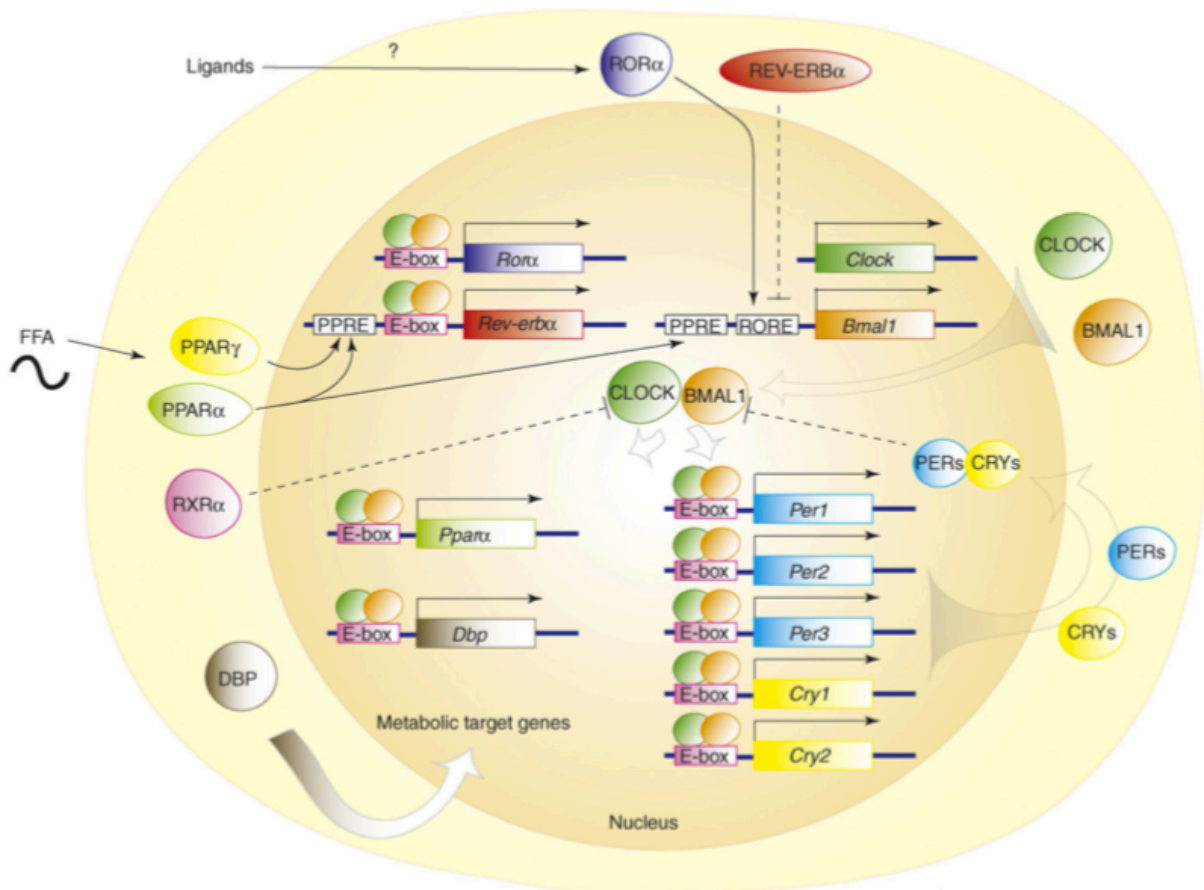


Figure 27 - Implication de l'horloge circadienne dans notre métabolisme. Aspects moléculaires.

## 2. Interaction horloge circadienne/métabolisme

Afin d'étudier les interactions entre l'horloge circadienne et le métabolisme, plusieurs études sur les mammifères ont été menées chez la souris <sup>41</sup>. Pour élucider si une perturbation du système de l'horloge circadienne a un impact sur le métabolisme, deux approches différentes sont généralement utilisées : une première approche d'ordre génétique consistant à muter ou à réprimer les gènes de l'horloge circadienne, et une deuxième approche d'ordre environnementale impliquant des schémas anormaux d'exposition aux cycles lumière-obscurité ou au moment de la disponibilité de la nourriture.

La première approche reste le principal modèle génétique utilisé pour examiner le lien entre les systèmes circadien et métabolique.

Plus précisément, les études sont menées chez la souris mutante *clock*, de telle sorte que la période circadienne endogène de l'animal est allongée. Ces souris mutantes *CLOCK* ont été nourries avec un régime alimentaire riche en graisses, ce qui les ont amené à développer une obésité à un jeune âge, ainsi que diverses

anomalies métaboliques et endocriniennes rappelant un syndrome métabolique. De plus, les souris présentent normalement des rythmes diurnes d'alimentation, alors que les souris mutantes présentent des rythmes considérablement atténués. Les souris consomment généralement 75 à 80% de leurs calories quotidiennes totales pendant la phase sombre. Au contraire, les souris mutantes CLOCK consomment 50% de leur contenu pendant la phase sombre.

Les souris mutantes CLOCK présentent un phénotype métabolique avec une caractéristique frappante qui est la présence d'hyperglycémie et d'hypo-insulinémie. Après examen d'îlots pancréatiques isolés provenant de souris mutantes CLOCK, il a été observé de graves défauts de sécrétion d'insuline, que ce soit au niveau basal ou en réponse à la stimulation par le glucose, comparés avec des souris de type sauvage. De plus, les souris dépourvues d'horloge circadienne fonctionnelle dans les îlots pancréatiques développent un diabète à un âge précoce en raison d'une sécrétion insuffisante d'insuline.

Cependant, l'utilisation de modèles animaux pour étudier les interactions entre l'horloge circadienne et le métabolisme présente à la fois des avantages et des inconvénients. Les limites sont le fait que la plupart des modèles animaux sont nocturnes et manquent de complexité psychologique et sociale vis-à-vis du comportement alimentaire humain. Néanmoins, les modèles animaux permettent des manipulations moléculaires et génétiques et des études plus invasives, combinées à la capacité de contrôler avec précision les apports alimentaires et les conditions environnementales pendant de longues expériences.

D'un point de vue général, l'horloge circadienne contribue à l'homéostasie métabolique en orchestrant des changements dans les voies métaboliques pour accompagner les changements d'activité et de consommation alimentaire <sup>42</sup>. Cela repose en partie sur les horloges circadiennes locales pour diriger le contrôle circadien des hormones métaboliques individuelles. On va donc avoir une interaction complexe entre les voies métaboliques impliquant par exemple les glucocorticoïdes (métabolisme du glucose), l'insuline (absorption glucose sanguin, stockage des graisses), ou les hormones de l'appétit (leptine, ghréline).

### 3. Rythmes de nos processus digestifs

Nous venons de voir que l'horloge circadienne impacte le métabolisme moléculaire. Mais le caractère circadien de nos processus physiologiques généraux sont bien connus comme la motilité, la digestion, l'absorption ou encore le métabolisme des aliments.

#### a) *Rythmes de la digestion et de l'absorption*<sup>27, 43</sup>

Chez les mammifères, la digestion et l'absorption dans l'estomac et l'intestin suivent des rythmes circadiens qui sont régulés par les gènes d'horloge exprimés rythmiquement dans l'estomac et l'intestin ainsi que par la prise alimentaire quotidienne. La phase de ces rythmes dans la partie supérieure de l'intestin semble être plus avancée que celle dans la partie inférieure de l'intestin, ce qui indique que la partie supérieure de l'intestin est entraînée plus rapidement que la partie inférieure de l'intestin. Chez les souris, une étude<sup>44</sup> basée sur un plan d'alimentation programmée pendant le jour a montré un changement de phase dans les rythmes d'expression des gènes d'horloge dans le tractus gastro-intestinal, ce qui montre que l'apport alimentaire peut affecter les rythmes circadiens gastro-intestinaux. La motilité colique chez l'homme montre aussi un rythme circadien avec des mouvements fréquents du côlon pendant la journée et plus rares pendant la nuit<sup>44</sup>. Cela a aussi pu être mis en évidence chez les souris mais aussi que ce rythme est soumis aux gènes de l'horloge ainsi qu'à l'activité de la monoxyde d'azote synthase (NOS). De plus, d'autres paramètres ont pu être étudiés chez les souris tels que le poids des selles, la réponse contractile colique de l'acétylcholine et la pression intra-colique qui ont montré des rythmes circadiens avec prédominance durant la phase claire. Ces mêmes paramètres étaient perturbés chez les souris privées de gènes *Per* ou de la NOS.

Dans une situation de jeûne, les sécrétions pancréatiques, gastriques et biliaires présentent des schémas rythmiques combinant des périodes circadiennes et ultradiennes. Ces derniers présentent des périodes comprises entre 90 et 120 min, caractéristique majeure de l'activité électrique et contractile de la motilité gastro-intestinale<sup>45</sup>. Cette activité est interrompue avec la prise d'aliments et se produit en période interdigestive. Pour les espèces diurnes, tel que l'être humain, les rythmes des sécrétions gastriques et pancréatiques, ainsi que ceux de la vidange gastrique, montrent des taux plus faibles après les repas du soir qu'après les repas du matin. De



même, la motilité digestive présente une activité plus faible la nuit. Tous ces processus démontrent l'existence de rythmes circadiens dans la digestion et l'altération du processus digestif après les repas du soir.

Cependant, le rythme biologique de certaines enzymes digestives présente une période particulière qui n'est pas en adéquation avec l'alternance phase sombre/phase claire. Cela a été mis en évidence expérimentalement chez le rat <sup>46</sup>, notamment pour les disaccharidases intestinales, comme la maltase et la sucrase, qui présentent une période synchronisée avec le rythme d'alimentation. Leur activité enzymatique suit une augmentation environ une heure avant l'alimentation puis une diminution 3h après.

De plus, il a aussi été montré, chez le rat, que les processus d'absorption intestinale du glucose, des lipides et des peptides peuvent également être modulés de manière rythmique.

Chez les rats <sup>47</sup>, les rythmes d'absorption du glucose via le cotransporteur SGLT-1 dans les microvillosités des entérocytes et le transporteur GLUT-2 présent dans la membrane basolatérale montrent tous les deux des rythmes circadiens avec prédominance durant la phase claire (phase active). Plusieurs études <sup>47,48</sup> ont ainsi révélé que chez les rats nourris à volonté, l'absorption du glucose est plus importante la nuit que le jour. Ce rythme d'absorption est aussi indépendant de l'alternance phase claire/ phase sombre mais est synchronisé par le rythme d'alimentation, avec une notion d'anticipation.

Toutes ces données montrent que de nombreux transporteurs importants sont soumis à une régulation circadienne et que les perturbations circadiennes entraînent une absorption anormale.

### *b) Rythmes des enzymes clés du métabolisme <sup>43</sup>*

Notre organisme possédant de nombreux processus métaboliques, ceux-ci sont organisés de manière à ce qu'ils ne se produisent pas tous en même temps dans la même cellule ni au même endroit.

Le métabolisme du glycogène dans les hépatocytes est un exemple bien étudié qui présente des oscillations circadiennes <sup>49</sup>. Il a été démontré que le stockage de glycogène varie tout au long de la journée et cette variation journalière coïncide avec

les changements de l'activité des enzymes clés intervenant dans son stockage, qui sont les glycogène-synthase, glycogène-phosphorylase et glucose-6-phosphatase.

De même, la lipogenèse et la lipolyse chez les mammifères présentent des cycles alternés <sup>50</sup>. Durant les périodes d'activités réduites, le jour chez le rat et la nuit chez l'homme, on aura une prédominance de la lipolyse qui va permettre l'utilisation de la graisse corporelle stockée. Cela va permettre de réduire la fréquence des signaux de faim et donc par conséquent la nécessité de s'alimenter. En revanche, durant les périodes d'activités, la nuit chez le rat et le jour chez l'homme, la lipogenèse est prédominante.

En ce qui concerne le métabolisme des lipoprotéines, deux enzymes clés, la lipoprotéine lipase (LPL) et la lipase hépatique (HL), sont organisées précisément. Chez le rat <sup>51</sup>, en début d'alimentation, les taux de glucose augmentent, suivis par une augmentation de la sécrétion d'insuline, qui entraîne à son tour une augmentation de l'activité de la LPL dans le tissu adipeux ainsi que l'absorption et le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le muscle squelettique. Chez l'homme <sup>52</sup>, il a été décrit que si un repas survient en décalage avec les niveaux d'expression de la LPL, l'organisme pourrait stocker des acides gras libres de notre circulation dans des tissus classiquement non associés au stockage des lipides, entraînant ainsi une lipotoxicité et des comorbidités hépatiques, musculaires ou pancréatiques. Cela renvoie à la notion d'importance du moment de la journée dans la prise alimentaire et de l'état métabolique.

### C. Notre métabolisme énergétique sous influence de l'horloge biologique et de notre alimentation

Comme vu précédemment, l'horloge circadienne contrôle de nombreux processus de notre métabolisme. Cependant pour que toutes les fonctions de celui-ci fonctionnent correctement, il faut fournir de l'énergie aux cellules. Le processus énergétique des cellules repose essentiellement sur les mitochondries et est lui aussi soumis au contrôle de l'horloge circadienne. D'un point de vue évolutif, il est bénéfique d'anticiper les fluctuations de disponibilité des nutriments. Ainsi l'horloge circadienne aide à ajuster les besoins énergétiques de notre corps en fonction du cycle sommeil / réveil.

Pour rappel <sup>4</sup>, le métabolisme énergétique correspond à l'ensemble des réactions chimiques transformant l'énergie dans l'organisme et comprend trois grandes voies biochimiques pour la synthèse d'ATP, molécule énergétique de référence dans l'ensemble des cellules. Dans des proportions différentes, ces trois voies fonctionnent simultanément et dépendent de l'activité physique : la voie anaérobie alactique (créatine phosphate), la voie anaérobie lactique (glycolyse) et la voie aérobie qui dépend de la chaîne respiratoire au niveau de la mitochondrie. C'est cette dernière qui nous intéresse particulièrement ici.

Nous allons donc voir comment notre horloge contrôle cet approvisionnement en énergie et comment celle-ci est mieux utilisée par nos cellules quand notre horloge fonctionne correctement.

### 1. Rappel sur les fonctions de la mitochondrie <sup>4,53</sup>

Une mitochondrie est un organite à double membrane cytosolique retrouvé chez quasi toutes les cellules eucaryotes. Les mitochondries possédant leur propre ADN et mécanismes de transcription et traduction, elles peuvent se répliquer indépendamment de la division cellulaire normale et cela permet d'avoir la présence de nombreuses mitochondries dans une même cellule. Elle a pour fonction principale la production d'énergie pour la cellule car elle participe majoritairement à la production d'ATP. Elle est aussi associée à la production de divers cofacteurs métaboliques tels que le NADH ou le FADH<sub>2</sub>. L'ensemble de ces facteurs vont être impliqués dans différents processus comme le métabolisme, la communication cellulaire, ou la mort cellulaire.

Depuis plusieurs années, il a été démontré que les mitochondries sont associées à diverses maladies humaines, comme certains troubles du métabolisme ou certaines cardiopathies. Pour s'adapter à un environnement en constante évolution, les mitochondries ont une forme et une fonction très dynamiques, et une perte de ce dynamisme est liée aux maladies métaboliques.

Il a été démontré que les changements de la morphologie mitochondriale (fusion et fission) ainsi que la production de nouvelles mitochondries dépendent de l'horloge circadienne. Il semble que ces mécanismes de fission et de fusion mitochondriales soient en phase avec le cycle lumière/obscurité, en affichant particulièrement des changements diurnes, au même titre que la respiration mitochondriale. Dans les expérimentations chez l'animal, des perturbations de l'horloge circadienne conduisent

à une suppression de la rythmicité mitochondriale et à l'altération de la chaîne respiratoire.

La production d'énergie va se faire principalement au travers de la respiration cellulaire, qui est aérobie chez l'homme, qui correspond à l'ensemble des étapes du métabolisme cellulaire convertissant l'énergie contenue dans les nutriments de l'alimentation en ATP. Ces processus vont permettre de scinder les grosses molécules de l'alimentation en petites molécules au travers de diverses réactions chimiques, ce qui va permettre la libération d'énergie et de chaleur. La majorité de ces réactions sont des réactions d'oxydoréduction.

Les nutriments utilisés par les cellules sont les lipides, les acides aminés mais surtout les glucides. L'oxygène va jouer le rôle d'oxydant majoritaire requis pour la production d'ATP au travers de la respiration aérobie, qui est la voie principale.

Dans un premier temps, on va avoir le Glucose dégradé dans le cytosol via la glycolyse en pyruvate et NADH. En présence d'O<sub>2</sub>, le pyruvate va être transporté à travers la membrane mitochondriale jusque dans la matrice mitochondriale où il sera décarboxylé en groupement acétyl qui va se complexer à la Coenzyme A. Cette catalyse se fait à l'aide de la pyruvate deshydrogénase et on aura production de l'acétyl-CoA et NADH. Le premier va alimenter le cycle de Krebs qui se déroule dans la matrice mitochondriale et va produire du CO<sub>2</sub> et des coenzymes réduites NADH et FADH<sub>2</sub>. Celles-ci vont être oxydées par la chaîne respiratoire dans la membrane mitochondriale interne. L'énergie des électrons de ces molécules permet de transférer des protons hors de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire. On va alors avoir un gradient de concentration de protons qui génère un gradient électrochimique assez important pour actionner l'ATP synthase, enzyme capable de phosphoryler l'ADP en ATP, c'est la phosphorylation oxydative (*Figure 28*).

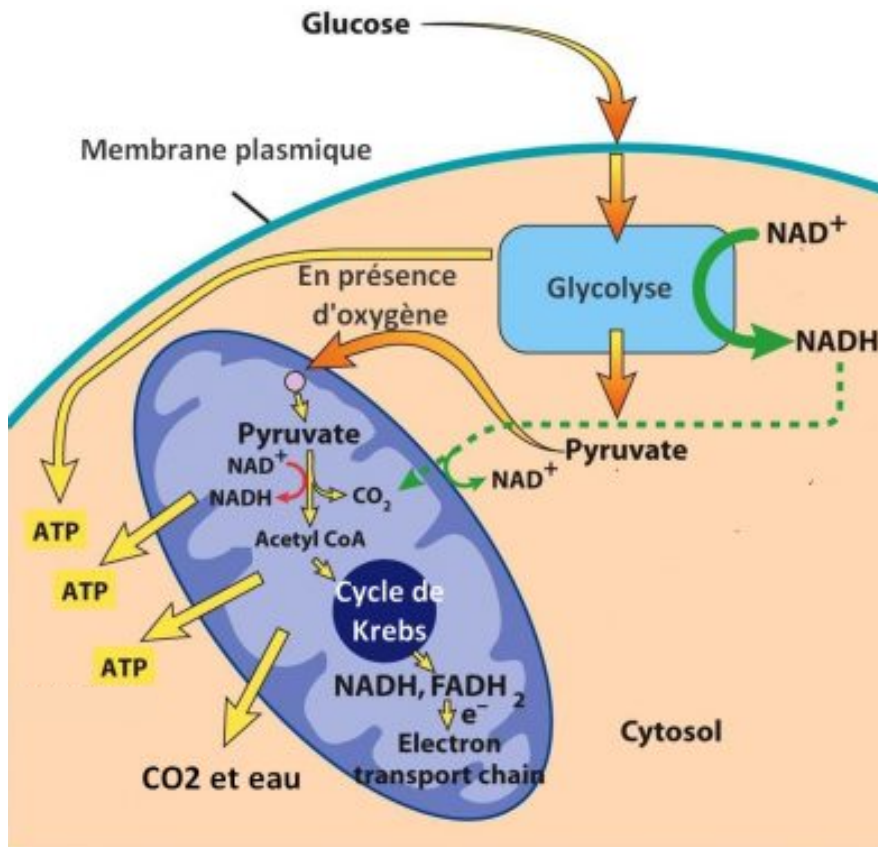


Figure 28 - Vue générale et simplifiée de la voie aérobie (phosphorylation oxydative)

## 2. Implication de l'horloge circadienne dans la chaîne respiratoire

Cette implication va être organe dépendant puisque l'expression des gènes contrôlés par l'horloge ne sera pas la même d'un organe à l'autre, de même pour les signaux d'entraînement qui seront propres à chaque organe, par exemple l'alimentation pour le foie ou l'exercice physique pour le muscle squelettique. De plus, les besoins en énergie de tous les organes dépendent de leurs niveaux d'activité. Il ne faut pas non plus oublier que selon la phase du cycle lumière/obscurité, nous n'aurons pas le même substrat utilisé, soient les glucides en phase active, soient les lipides en phase inactive. Ainsi, l'horloge pourrait montrer son intérêt dans la préparation de la chaîne respiratoire en fonction des phases de lumière et d'obscurité. Certes, comme pour tout processus, le cycle lumière/obscurité a son importance mais il ne faut pas négliger les autres facteurs tels que l'état d'alimentation, l'état d'activité ou toute autre influence liée au comportement.

Ainsi pour étudier l'implication de l'horloge circadienne dans la chaîne respiratoire, plusieurs méthodes ont été utilisées dans les modèles de rongeurs.

Certaines se sont appuyées sur la perturbation génétique de l'horloge biologique pour étudier l'influence isolée d'une horloge perturbée sur les processus mitochondriaux, en ciblant principalement la perturbation de la boucle de rétroaction transcription/traduction qui implique BMAL1, CLOCK, PER2 et CRY<sup>54</sup>.

D'autres études<sup>55</sup> se sont servies de la perturbation des cycles naturels alimentation-jeûne en utilisant des programmes d'alimentation restreinte dans le temps.

De plus, des études *in vitro*<sup>54</sup> peuvent être utilisées pour étudier, chez des cellules isolées, des influences rythmiques qui pourraient potentiellement s'opposer, telles que des signaux alimentaires ou neuronaux et hormonaux. Cependant, cela ne permet pas d'étudier la régulation complexe de l'horloge biologique au niveau de l'organe.

Donc vu la spécificité de chaque organe, nous allons voir l'implication de l'horloge biologique dans la chaîne respiratoire des mitochondries au niveau de différents organes, le foie et le tissu musculaire, qui peuvent être intéressants en terme de nutrition au niveau métabolique ou de dépense énergétique.

#### a) *Implication au niveau du foie*

Comme beaucoup d'autres processus hépatique, la respiration mitochondriale au niveau du foie est sous contrôle circadien.

Plusieurs études ont montré l'impact de BMAL1 sur la respiration cellulaire et le métabolisme énergétique. Une d'entre elles<sup>56</sup> a mis en évidence une diminution de la respiration mitochondriale suite à une perturbation de la transcription de BMAL1 par des siRNA dans une lignée cellulaire dérivée du foie. Une autre étude<sup>57</sup> a montré, chez les souris, une diminution du taux de consommation d'oxygène dans des mitochondries hépatiques isolées après ablation génétique de BMAL1 au niveau du corps entier. Cette même étude a noté que, lors d'un apport d'acides gras, le taux de consommation en oxygène était plus faible à la fin et au début de la phase active des souris, laissant supposer une respiration mitochondriale plus basse après perturbation de l'horloge circadienne. En parallèle, toujours avec suppression de BMAL1 mais avec un apport de glucides, il a été constaté une diminution du taux de consommation d'oxygène de la mitochondrie, que cela soit en phase active ou inactive de la souris.

D'autres études se sont intéressées à l'influence de PER1 et PER2, les éléments négatifs de la boucle de rétroaction transcription/traduction. Chez les souris<sup>58</sup>, l'ablation génétique au niveau du corps entier de PER1 et PER2 a permis de constater une diminution du taux de consommation d'oxygène mitochondriale au cours de la journée avec utilisation d'un substrat contenant des acides gras ou des glucides. Cependant, une autre étude apporte une certaine contradiction<sup>59</sup>. Celle-ci a montré *in vitro* une augmentation du taux de consommation d'oxygène mitochondriale suite à la suppression de la transcription de PER1 ou PER2 dans une lignée cellulaire hépatique. Cela soulève une méconnaissance du mécanisme ou une différence notable suivant le modèle utilisé (*in vivo* versus *in vitro*).

Bien que ces résultats indiquent qu'une horloge circadienne intacte est nécessaire à la respiration normale des mitochondries, il a également été mis en évidence que la respiration mitochondriale présente un rythme circadien intrinsèque<sup>58</sup>. Dans des hépatocytes isolés de souris, le taux de consommation d'oxygène en réponse à un substrat glucidique montre son maximum au début de la période inactive, alors que le taux de consommation d'oxygène en réponse aux substrats d'acides gras atteint son maximum 8h plus tôt à la fin de la période active. Cette différence de pic de respiration mitochondriale serait due aux enzymes limitant la vitesse des voies métaboliques respectives. Les taux de pyruvate déshydrogénase, qui limite la vitesse de la voie glycolytique, et de palmitoyl-transférase 1, qui limite la vitesse de la bêta-oxydation, présentent un rythme correspondant à celui du taux de consommation en oxygène sur le même substrat et dépendent du fonctionnement normal de PER1 et PER2.

Bien que ces études montrent des modifications diurnes de la respiration mitochondriale, le moment de la respiration maximale varie très clairement. De plus, des signaux externes, telles que les nutriments, l'alimentation ou le jeûne, semblent exercer un contrôle supplémentaire sur les rythmes circadiens de la respiration mitochondriale. Les souris dont le régime alimentaire est riche en graisses perdent leur rythme de respiration mitochondriale<sup>58</sup>. De plus, les hépatocytes de souris à jeun ne montrent aucune différence du taux de consommation d'oxygène au cours de la journée.<sup>59</sup>

L'ensemble de ces résultats indiquent que l'horloge circadienne a une influence sur la respiration hépatique mitochondriale, mais les questions qui restent en suspens

sont : Quelles étapes dans la voie de l'oxydation du substrat sont sous contrôle circadien ? Comment l'horloge moléculaire circadienne régule ces voies ?

### *b) Implication au niveau du muscle squelettique*

Il a été constaté qu'il existe une rythmicité au niveau de l'activité physique. Dans les modèles animaux en laboratoire<sup>60</sup>, cette activité présente une rythmicité circadienne en phase claire qui peut se voir altérée s'il y a une perturbation de l'horloge circadienne. De plus, chez l'homme<sup>61</sup>, il a pu être mis en évidence que l'activité physique varie tout au long de la journée. Pour contrôler le besoin d'énergie dans le muscle squelettique, l'horloge circadienne va agir sur des processus métaboliques importants tels que la respiration mitochondriale.

L'ablation spécifique de BMAL-1 dans le muscle squelettique, qui induit une perturbation de l'horloge circadienne, entraîne une diminution de l'oxydation du Glucose marqué au carbone 14 dans des diaphragmes de souris isolés<sup>62</sup>. Une altération de la respiration cellulaire (non évaluée séparément dans cette étude) pourrait induire cette diminution de l'oxydation du glucose, mais l'activité de la Pyruvate Déshydrogénase, limitant la vitesse de cette réaction en amont de la respiration, était plus faible sur une période de 24 heures. Comme pour les mitochondries hépatiques, cela suggère que les enzymes cataboliques importantes pourraient déterminer les fluctuations de la respiration mitochondriale. Une perturbation de l'horloge circadienne, induite par la suppression de BMAL-1 dans tout le corps, altère aussi directement la respiration mitochondriale. Ainsi sous titration de l'ADP, la consommation d'oxygène mitochondrial était nettement réduite dans le muscle gastrocnémien et le diaphragme de souris.<sup>63</sup>

De manière similaire, l'inactivation de REV-ERBa chez la souris entraîne une diminution de la respiration cellulaire dans les mitochondries isolées et des fibres musculaires du muscle soléaire. Il a noté aussi la forte réduction des taux de protéines des complexes de la chaîne respiratoire.<sup>64</sup>

Une horloge dysfonctionnelle en lien avec une défaillance de CLOCK entraîne une activité réduite des composants de la chaîne de transport des électrons.<sup>65</sup>



Une étude a révélé que la suppression des éléments CRY entraîne une augmentation de la capacité de réserve mitochondriale des myotubes et une performance accrue de l'exercice chez la souris.<sup>66</sup>

Il a été montré<sup>67</sup> que des myotubes C2C12 dérivés du muscle squelettique présentent une rythmicité circadienne chez la souris contrôlée sur 48 heures lors de l'oxydation d'acides gras marqués au carbone 14. De plus, le glucose marqué au carbone 14 a également entraîné une oxydation rythmique similaire, mais décalée de 4 heures. Dans la même étude, le taux de consommation d'oxygène, qui représente une mesure directe de la respiration mitochondriale, a également montré un rythme circadien sur 48 h. Bien que plusieurs processus en amont de la respiration mitochondriale, tels que la B-oxydation ou la glycolyse, présentent une rythmicité circadienne, ces observations laissent suggérer que l'horloge circadienne exerce un contrôle direct sur la respiration mitochondriale dans les myocytes.

Ces fluctuations de la respiration mitochondriale dans le tissu musculaire squelettique ont aussi été observées chez l'homme<sup>68</sup>. Les mesures du taux de consommation d'oxygène ont présenté des modifications prononcées avec des maxima à 23h00 et des creux à 13h00. Il est intéressant de noter que BMAL-1 a également présenté des niveaux d'expression maximaux à 23h00, tandis que l'expression de PER2 était à son creux.

Toutes ces observations réunies montrent que la respiration mitochondriale dans le muscle squelettique dépend du mécanisme de l'horloge circadienne. Néanmoins, tous les mécanismes de cette régulation dans le muscle ne sont pas encore totalement élucidés.

### 3. Importance de l'état du couple NAD<sup>+</sup>/NADH

Nous avons vu précédemment par quel moyen l'horloge circadienne entre en jeu dans le contrôle de l'équilibre énergétique. Néanmoins, un autre moyen important par lequel l'horloge circadienne contrôle l'homéostasie métabolique se fait via une influence directe sur les voies de stockage et d'utilisation de l'énergie dépendantes de l'état d'oxydo-réduction.

L'horloge circadienne contrôle la voie de récupération du NAD<sup>+</sup> via l'enzyme NAMPT, catalysant une étape clé de la synthèse du NAD<sup>+</sup><sup>42</sup>. Cette régulation, ainsi que l'activité mitochondriale, qui est elle-même contrôlée par l'horloge circadienne, influence le rapport NAD<sup>+</sup>/NADH. Une famille spécifique de protéines, les sirtuines (SIRT), fonctionnent comme des désacétylases dépendantes de NAD<sup>+</sup>. Les SIRT sont plus précisément une classe d'enzymes ayant une activité d'histone désacétylase. L'activité de SIRT1 est modulée via l'état d'oxydo-réduction de la cellule, c'est-à-dire en fonction du rapport NAD<sup>+</sup>/NADH. Les SIRT régulent de nombreux processus métaboliques, notamment la gluconéogenèse et la sensibilité à l'insuline. De nombreux facteurs de transcription régulés par les SIRT sont impliqués dans la réponse cellulaire au stress et au flux de nutriments, notamment le récepteur-coactivateur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PGC-1a), la protéine de liaison aux éléments régulateurs du stérol (SREBP-1c), et le transducteur de signal et activateur de la transcription (STAT3). L'enzyme SIRT1 a été identifiée comme un régulateur de l'expression des gènes circadiens et il a été découvert que son taux d'expression suivait un rythme circadien dans le foie et les hépatocytes de souris et dans les fibroblastes en culture. De plus, SIRT1 se lie à CLOCK-BMAL et à PER2 de façon circadienne et il a été constaté que SIRT1 désacétylait PER2 *in vivo*, entraînant sa dégradation.

Le contrôle circadien du métabolisme NAD<sup>+</sup> associe les cycles énergétiques internes aux oscillations nutritives apportées par l'environnement externe<sup>69</sup>. Dans un cycle normal d'alimentation, le NAD<sup>+</sup> subit une expression cyclique avec des pics pendant la phase de jeûne et des creux pendant la phase d'alimentation. Comme SIRT1 est activé par NAD<sup>+</sup>, les oscillations de ce dernier vont conduire aux rythmes quotidiens de nombreuses voies métaboliques régulées par SIRT1. Cependant, dans des conditions de régime riche en graisses, les taux de glucose sont constamment élevés et non oscillatoires, et il n'y a donc pas de véritable phase de jeûne, ce qui entraîne une perte d'oscillation circadienne chez NAD<sup>+</sup>. Cela peut entraîner une altération de l'activité de la SIRT et donc des modifications des facteurs de transcription impliqués dans le métabolisme.

Des chercheurs<sup>69</sup> ont émis l'hypothèse que si une alimentation riche en matières grasses, résultant d'une augmentation du taux de glucose, modifie l'état d'oxydo-réduction des cellules des noyaux suprachiasmatiques, des changements quotidiens de l'activité de liaison de CLOCK-BMAL1 aux gènes de l'horloge peuvent

entraîner un ralentissement des oscillations circadiennes et un allongement de la période endogène. L'activité de liaison à l'ADN *in vitro* de CLOCK-BMAL1 est modulée par les états d'oxydo-réduction de NAD<sup>+</sup> ou NADH. La forme oxydée NAD<sup>+</sup> entraîne l'inhibition de la liaison de l'ADN à l'hétérodimère CLOCK-BMAL, tandis que la forme réduite NADH s'avère améliorer la liaison à l'ADN de l'hétérodimère CLOCK-BMAL. Par conséquent, les fluctuations de l'état d'oxydo-réduction cellulaire peuvent entraîner directement l'horloge moléculaire.

Ainsi l'altération des taux de nutriments en circulation peuvent altérer l'horloge moléculaire circadienne via l'altération de l'état d'oxydo-réduction. Cela pourrait se produire dans les noyaux suprachiasmatiques, dans des zones cérébrales indépendantes, ainsi qu'au niveau des horloges périphériques.

Des recherches<sup>57</sup> menées chez la souris montrent le rôle primordial du NAD<sup>+</sup> sur la régulation de SIRT3, enzyme présente dans les mitochondries, impactant ainsi les rythmes diurnes d'acétylation des protéines mitochondriales et conduisant à la régulation de la phosphorylation oxydative qui fournira l'énergie nécessaire au métabolisme. Privé d'horloge, un modèle de souris, mis en situation de jeûne, s'avère ainsi privé de son métabolisme. Les chercheurs constatent alors des défauts de fonctionnement des mitochondries, elles ne métabolisent plus l'énergie stockée et n'ont plus de réserve d'ATP. La suppression de l'horloge circadienne épuise également SIRT3 et crée un manque de NAD<sup>+</sup>.

#### 4. Importance de l'AMPK

Une autre voie complémentaire a été caractérisée pour réguler la production d'ATP<sup>42</sup>. Les taux d'ATP présentent un rythme circadien dans plusieurs tissus, ce qui correspond probablement à la régulation circadienne de la fonction mitochondriale. Les variations du ratio ATP/AMP régule à son tour la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK). L'AMPK est activé par une diminution des taux d'ATP intracellulaire, avec une augmentation concomitante des quantités d'ADP et d'AMP. Une fois activé, l'AMPK agit pour restaurer l'ATP intracellulaire en inhibant les processus de biosynthèse et en induisant les voies cataboliques des acides gras libres. L'AMPK est un capteur de nutriments essentiel, présent dans tous les tissus, y compris les neurones. Les niveaux de nutriments dans l'hypothalamus sont contrôlés par l'AMPK. L'AMPK hypothalamique joue un rôle important dans la régulation du bilan énergétique

en modifiant le métabolisme et l'apport alimentaire en réponse aux signaux alimentaires nutritionnels et endocriniens. La modulation de l'activité hypothalamique de l'AMPK modifie l'apport alimentaire et le poids corporel. L'AMPK hypothalamique est stimulée par des agents orexigènes, notamment la ghréline, et est inhibée par des agents anorexigènes, notamment la leptine, l'insuline et le glucose. Une abondance de nutriments, tels que des taux de glucose élevés, réduit l'activité de l'AMPK, entraînant une diminution de la phosphorylation de l'acétyl-CoA carboxylase. Cette réaction a pour conséquence d'entraîner une diminution de l'oxydation des acides gras et une réduction de l'apport alimentaire. Ceci indique que l'AMPK hypothalamique joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Dans les tissus périphériques, l'AMPK activé active les voies cataboliques, y compris l'oxydation des acides gras dans le foie, et active les voies anaboliques telles que la lipogenèse ou la gluconéogenèse. De plus, l'AMPK régule l'expression de NAMPT, il est capable de communiquer avec l'axe NAD / SIRT décrit précédemment.

De plus il a été proposé que l'AMPK remplace la lumière en tant que signal d'entraînement de l'horloge circadienne<sup>69</sup>. En effet, l'AMPK exerce plusieurs actions sur l'horloge circadienne. Par exemple, l'AMPK contribue à la phosphorylation circadienne de CRY1, réduisant ainsi son association avec PER2 et favorisant l'ubiquitination et la dégradation de CRY1 par le protéasome. Cela conduit à une diminution de la répression du dimère PER-CRY sur CLOCK-BMAL, allongeant ainsi le rythme circadien. L'AMPK phosphoryle également la caséine kinase 1E (CK1E), ce qui conduit à la phosphorylation et à la dégradation de PER. La perte de signalisation AMPK dans le foie de souris *in vivo* a entraîné une perturbation du rythme circadien dans les gènes de l'horloge hépatique.

Ainsi, la présence ou l'absence de glucose et/ou d'acides gras peut impacter l'activité de l'AMPK<sup>69</sup>. Et en raison de ses liens étroits avec l'horloge circadienne, il peut s'agir d'un mécanisme par lequel la graisse et le sucre peuvent altérer l'horloge moléculaire.

Il apparaît clairement que le statut énergétique joue un rôle important dans la régulation de l'horloge circadienne et de la nutrition. (*Figure 29*)

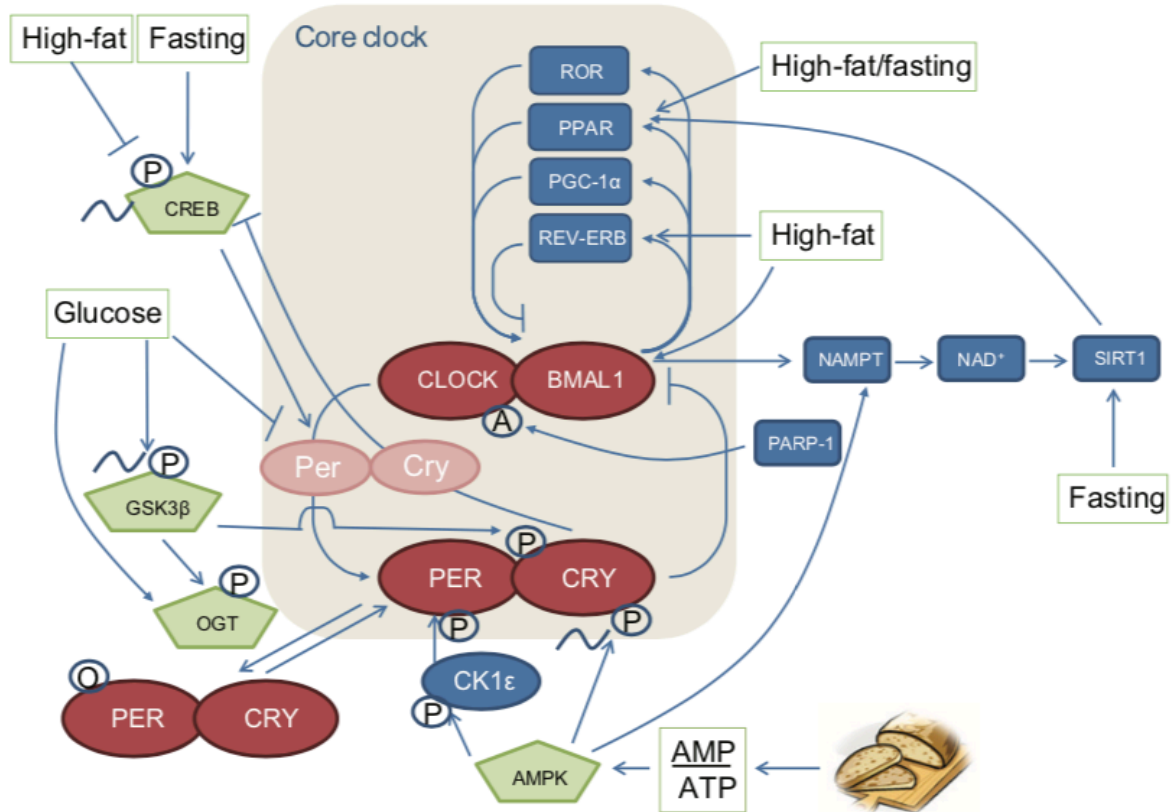


Figure 29 - mécanisme de l'horloge moléculaire circadienne en relation avec le métabolisme et le statut énergétique

#### D. Impact d'une désynchronisation sur le statut métabolique

Nous avons vu précédemment la connexion entre l'horloge circadienne et le métabolisme énergétique et ainsi le moment choisi pour manger peut affecter notre statut nutritionnel, bien que le même type et la même quantité d'aliments soient consommés. Comme vu aussi avant, une alimentation restreinte dans le temps sans réduction de l'apport calorique diminue l'obésité induite par un régime riche en graisses. Ainsi la prise alimentaire diurne et nocturne, mais aussi le moment du petit-déjeuner / du dîner, ont une incidence sur le poids corporel et le métabolisme énergétique. De plus, des études épidémiologiques<sup>43</sup> ont prouvé que le risque d'obésité et de troubles métaboliques est plus important chez les travailleurs postés.

Une autre étude<sup>70</sup> a montré qu'une avance chronique des cycles de phase claire/phase sombre, reproduisant un modèle de décalage horaire ou de travail posté, favorisait le développement de l'obésité, alors qu'une alimentation restreinte et programmée dans le temps permettait de prévenir l'obésité sans affecter l'apport calorique. Ces résultats suggèrent que le principal facteur impliqué dans l'obésité

induite par le décalage horaire ou le travail posté est la fluctuation du moment des repas et non un changement des cycles lumière/obscurité.

Cette fluctuation entraîne alors la désynchronisation entre les horloges périphériques et le moment des repas. Une telle désynchronisation pourrait altérer la sécrétion de leptine et conduire à l'obésité car, dans une étude<sup>70</sup>, les rythmes de leptine qui diffèrent du moment de prise de nourriture entraînent des gains de poids corporel des souris. En revanche, une alimentation fixée à heure régulière a prévenu divers symptômes de l'obésité, probablement parce qu'elle synchronisait les horloges périphériques et ce indépendamment des cycles lumière/obscurité.

Ce modèle devrait générer de nouvelles informations qui aideront pour prévenir l'obésité induite par le décalage horaire ou le travail posté.

## E. Chrononutrition et perturbations métaboliques

### 1. Implications des horloges circadiennes dans le métabolisme <sup>71</sup>

Depuis la découverte de notre système circadien, tant central que périphérique, plusieurs recherches ont été menées afin de mettre en lumière le rôle et l'impact du bon fonctionnement ou d'un dérèglement de ce système sur notre métabolisme.

De nombreux processus métaboliques, tels que la néoglucogenèse ou l'adipogenèse, sont soumis à des mécanismes transcriptionnels qui sont intimement liés à ceux des oscillations circadiennes. Inversement, certaines enzymes principales du métabolisme intracellulaire, comme l'AMPK ou la SIRT1, influencent directement la transcription et/ou la stabilité des protéines de l'horloge circadienne. De ce fait, la sécrétion de la plupart des hormones métaboliques va être soumise à des variations journalières.

Ainsi une désynchronisation des horloges circadiennes va pouvoir favoriser l'apparition de perturbations métaboliques. Grâce aux expérimentations chez l'animal, il a pu être constaté que la défaillance d'un ou plusieurs gènes de l'horloge va induire des troubles métaboliques sévères comme l'obésité ou le diabète. Outre la désynchronisation d'origine génétique, un dysfonctionnement de la rythmicité circadienne peut être provoqué par des facteurs environnementaux en inadéquation

avec notre rythme endogène, comme une exposition à la lumière pendant notre phase de repos ou des repas pris à des moments inhabituels de notre rythme.

En conséquence, plusieurs approches thérapeutiques sont testées. Parmi elles, il y a :

- les médicaments, en phase de recherche, visant les éléments du système circadien et plus particulièrement les récepteurs nucléaires REV-ERB et ROR ;
- l'exposition ou non appropriée à la lumière afin d'avoir un effet bénéfique contre la désynchronisation ;
- la chrononutrition, ce qui nous intéresse le plus ici. Puisque l'alimentation a un rôle de synchroniseur des horloges périphériques, nous pourrions avoir un effet bénéfique sur la rythmicité circadienne et notre santé métabolique en jouant sur l'aspect temporel de notre alimentation, sans pour autant négliger les côtés quantitatif et qualitatif de celle-ci.

Nous allons donc maintenant aborder ce que peut apporter la chrononutrition dans la prise en charge de certaines pathologies métaboliques comme l'obésité ou le diabète.

## 2. Chrononutrition et diabète <sup>72, 73, 74, 75</sup>

La prévalence croissante de diabète de type 2 nécessite le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives pour atténuer l'expansion de cette maladie. De plus en plus d'études établissent le lien entre le système circadien et les divers aspects de la physiopathologie et du traitement du diabète.

L'horloge circadienne contrôle de nombreux processus métaboliques, entre autres l'apport énergétique, le stockage et l'utilisation des nutriments, en corrélation avec les cycles jour / nuit. Bien entendu, une multitude de facteurs sont à l'origine d'un développement de diabète de type 2. Ces facteurs englobent le dysfonctionnement des cellules B du pancréas, une absence de sensibilité à l'insuline, une susceptibilité génétique, une consommation de nourriture excessive et/ou un apport important en calories, ou encore un style de vie sédentaire. Dans le cadre de la chrononutrition, il est important de s'attarder sur le rôle de la régulation circadienne du métabolisme. Différents types de perturbations circadiennes du métabolisme ont été mis en corrélation avec l'apparition d'un diabète de type 2, telles que la désynchronisation des fonctions corporelles et une mauvaise synchronisation de la prise de nourriture.

### a) *Altération circadienne du métabolisme du glucose*

Nous savons maintenant que de nombreuses fonctions physiologiques sont régies par l'horloge circadienne et le métabolisme du glucose n'y échappe pas.

Les variations de concentrations de glucose dans le sang sont rythmées suite aux modifications de la sensibilité à l'insuline et de la capacité de sécrétion d'insuline du pancréas<sup>76</sup>. Les personnes atteintes de diabète de type 2 présentent une rythmicité de la tolérance au glucose altérée<sup>77</sup>. Cette variation rythmique de la sensibilité à l'insuline est en partie due aux rythmes autonomes générés par l'afférence de l'hypothalamus dans le foie, en aval de l'horloge circadienne. En pratique clinique, l'utilisation d'insuline pour reconstituer le rythme endogène de la production d'insuline et parvenir à une adaptation adéquate de la variation des besoins en insuline tout au long du cycle jour / nuit constitue l'objectif primordial.

La distribution du glucose dans toutes les parties du corps est organisée par l'horloge circadienne présente dans le foie<sup>78</sup>. Les mécanismes régulateurs circadiens utilisent la communication neurale et humorale pour exercer un contrôle étroit sur les taux d'insuline, de leptine et de glucose plasmatique<sup>79</sup>. Les rats chez lesquels les noyaux suprachiasmatiques ont été lésés présentent des anomalies du métabolisme du glucose et de la fonction de l'insuline<sup>80</sup>. De plus, l'association entre les perturbations de l'horloge circadienne et le diabète de type 2 a été prouvée grâce à des études faites chez les souris mutantes dont l'horloge circadienne a été altérée<sup>81</sup>. Suite à ces études, il a été montré que la suppression de REV-ERB chez la souris entraîne une stéatose hépatique, un métabolisme anormal des lipides ainsi que des taux élevés de glucose et de triglycérides dans le sang<sup>82</sup>. Des résultats similaires ont été observés chez des souris dépourvues de BMAL-1<sup>83</sup>. Quant aux souris mutantes de PER2, celles-ci ont présenté une absence de rythmicité des taux plasmatiques de glucocorticoïdes, une obésité et de faibles taux de neuropeptides impliqués dans la régulation de l'appétit<sup>84</sup>. Ceci implique que l'expression du gène d'horloge PER2 modifie considérablement le métabolisme du glucose. Chez les souris, le stockage et la synthèse des lipides ont lieu pendant le cycle alimentation/veille, tandis que pendant le cycle de jeûne/repos la production de glucose est majoritaire<sup>85</sup>. De même, la réactivité à l'insuline et les taux de glucose subissent des variations prévisibles qui suivent de près les cycles repos/à jeun et alimentation/veille. Ainsi des durées de sommeil anormales et une qualité de sommeil médiocre sont associées à de faibles niveaux de tolérance au glucose chez



l'homme, ce qui suggère également que la perturbation du sommeil pourrait être un facteur majeur contribuant au développement du diabète<sup>86</sup>. Le maintien des taux de glucose, qui est essentiel à la survie, dépend de la synchronisation étroite des principales fonctions du cycle de la glycémie. Pris ensemble, ces preuves expérimentales confirment l'hypothèse selon laquelle, en l'absence de régulation circadienne, la désynchronisation qui s'ensuivrait pourrait induire un désordre métabolique qui, s'il était maintenu, pourrait finalement aboutir à un diabète de type 2.<sup>87</sup>

### *b) Diabète induit par une perturbation circadienne*

Dans une étude<sup>88</sup>, des rats génétiquement modifiés, afin d'être prédisposés au diabète, ont été maintenus dans des conditions de lumière constante et de décalage horaire (avance de phase de 6 h). Ce traitement a entraîné des troubles circadiens, confirmés par des anomalies du comportement locomoteur et de la sécrétion de mélatonine chez les animaux. De plus, ceci a entraîné des altérations métaboliques de la synthèse de l'insuline déclenchée par le glucose, une augmentation de l'apoptose des cellules bêta et, par conséquent, une diminution de la population de cellules bêta, montrant ainsi des similitudes avec un diabète.

Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude de 10 humains soumis à un protocole de désynchronisation forcée pendant une période de 28 heures<sup>89</sup>. Cette expérience a eu pour effet d'entraîner un désalignement circadien chez tous les sujets, trois individus présentant un métabolisme du glucose perturbé qui ressemblait à un diabète. En outre, tous les sujets ont présenté une diminution de la concentration de leptine, une inversion du rythme du cortisol et de fortes quantités post-prandiales de glucose, même en présence d'une augmentation de l'insuline. Des niveaux réduits de leptine pourraient potentiellement produire un appétit anormal. De plus, il a été suggéré qu'une augmentation des niveaux de cortisol tard dans la journée pourrait être un facteur de potentialisation de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie. Ces résultats suggèrent donc que le désalignement des fonctions d'horloge pourrait accélérer le développement d'un diabète de type 2.

### *c) Importance du moment de prise alimentaire dans le diabète de type 2*

Les processus métaboliques importants sont dictés par le moment choisi pour la prise de nourriture. Ainsi, en fonction de la disponibilité des aliments, les hormones impliquées dans le métabolisme de ces derniers présentent des fluctuations rythmiques dans leur sécrétion.

De ce fait, des études ont montré chez la souris que des perturbations dans le choix du moment de la prise de nourriture favorisent l'obésité et impactent le métabolisme du glucose, apportant une preuve supplémentaire des liens entre les mécanismes d'horloge circadienne et le diabète de type 2.<sup>90</sup>

Une étude a prouvé que des restrictions dans le cycle d'alimentation peuvent améliorer le métabolisme du glucose et la régulation motrice chez les souris chez lesquelles un syndrome métabolique a été induit.<sup>91</sup>

Dans une étude, les souris nourries pendant la journée accumulaient plus de masse corporelle que les souris nourries pendant la nuit, soulignant en outre l'importance des facteurs temporels de la prise de nourriture pour maintenir un taux de glucose et un fonctionnement moteur normaux.<sup>90</sup>

Une autre étude a comparé des souris mutantes CLOCK à des souris sauvages et il a été observé que le moment d'alimentation se produisait à la fois pendant la phase sombre et la phase claire pour les souris mutantes, tandis que chez les souris sauvages la prise de nourriture est plus concentrée vers la phase sombre<sup>92</sup>. En ce qui concerne les souris mutantes PER2, il a été rapporté une absence d'alimentation rythmique.<sup>84</sup>

Des chercheurs ont montré que l'exposition à la lumière nocturne, notamment la lumière artificielle et ce même à de faibles niveaux, modifie le choix des aliments et l'accumulation de masse corporelle chez les souris, ce qui laisse suggérer que cela pourrait être un facteur important contribuant à la prévalence accrue des troubles métaboliques.<sup>93</sup>

Enfin les horloges périphériques pourraient être entraînées en manipulant le moment de l'administration des aliments, et ce sans même l'intervention des noyaux suprachiasmatiques.<sup>94</sup>

Tous ces résultats réunis prouvent que l'administration d'aliments à des moments inappropriés peut perturber le profil métabolique, créant ainsi un état physiologique désynchronisé, aboutissant au développement du diabète de type 2.

#### *d) Aspects génétiques du lien entre l'horloge circadienne et le diabète de type 2*

Chez l'homme, plusieurs études ont exploré l'association possible entre les polymorphismes des gènes de l'horloge circadienne et le diabète de type 2.

Dans une étude, un allèle polymorphe a été identifié dans CRY2, corrélé avec le diabète de type 2<sup>95</sup>. Deux variantes de BMAL1 ont été associées au diabète dans une population britannique.<sup>96</sup>

Dans un modèle animal de diabète, il a été constaté que des cycles alimentaires restreints altèrent l'expression des gènes de l'horloge dans des conditions environnementales cycliques claires / sombres. L'inversion des conditions de phase claire/phase sombre a entraîné des modifications significatives de l'activité comportementale chez les rats témoins, alors qu'aucun changement n'a été observé chez les rats diabétiques. Cette inversion a produit des variations plus importantes de la glycémie chez les rats diabétiques que chez les rats témoins. Ces deux observations suggèrent que les changements de comportement et les niveaux d'insuline sont dus à un désalignement du fonctionnement de l'horloge à la suite de changements des cycles phase claire/phase sombre.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'expression des gènes d'horloge circadienne s'est révélée être directement associée aux taux de glucose à jeun, ainsi qu'à la concentration en ARNm et en protéines de l'insuline<sup>97</sup>. De plus, dans un modèle *in vitro* imitant une atteinte d'un diabète de type 2, le niveau d'ARNm du gène PER3 était réduit dans les cellules des îlots de Langerhans humains exposées à une concentration élevée de glucose.<sup>98</sup>

Bien que le nombre d'études d'association génétique reste limité, leurs résultats suggèrent que les variations des gènes d'horloge circadienne sont impliquées dans l'apparition du diabète de type 2, puisqu'un fonctionnement anormal de l'activité métabolique du glucose favorise une faible expression des gènes de l'horloge circadienne, et inversement.

#### *e) Approche chronobiologique dans le traitement du diabète de type 2*

De plus en plus d'études ont prouvé que la modulation des mécanismes circadiens peut être utile pour traiter un certain nombre de troubles métaboliques, dont le diabète de type 2.

Un certain nombre d'études ont montré que les facteurs environnementaux avaient des effets prononcés sur le métabolisme. On sait que le travail posté, l'exposition au soleil insuffisante, les troubles du sommeil, les repas tard dans la nuit et l'exposition à la lumière nocturne produisent des perturbations de l'horloge circadienne.<sup>99</sup>

Diverses études ont prouvé que l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 chez les travailleurs de nuit. Cette catégorie d'employés, dont le travail implique des horaires irréguliers et une exposition forcée à l'éclairage nocturne, montre des perturbations significatives de l'organisation du sommeil et d'autres marqueurs de la synchronisation circadienne<sup>100</sup>. De plus, l'exposition à la lumière nocturne modifie l'expression de gènes enzymatiques associés au métabolisme du glucose.

L'exposition à la lumière artificielle augmente l'accumulation de tissu adipeux chez la souris, suggérant que l'organisme ne s'adapte pas aux changements environnementaux. Ce manque de réactivité métabolique crée à son tour un manque de réactivité des cellules vis-à-vis de l'insuline. Cela a pour effet de diminuer l'assimilation des nutriments par les cellules suite à l'ingestion de nourriture et/ou l'augmentation des taux de glucose.<sup>85</sup>

Ces résultats suggèrent la possibilité que l'éclairage nocturne, le travail posté, les voyages en avion et d'autres facteurs de stress dans les sociétés 24h/24 7jours/7 puissent contribuer au dysfonctionnement de l'horloge circadienne, expliquant ainsi

l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 dans notre monde moderne. La prise de conscience de l'importance du moment de la prise de nourriture, de l'activité de jour et de l'exposition au soleil pourrait favoriser le maintien du bien-être métabolique.

### 3. Chrononutrition et obésité <sup>43</sup>

Bien que les recherches sur l'obésité n'aient cessé d'évoluer et d'être toujours plus approfondies, il est toujours possible de résumer cette pathologie comme un déséquilibre entre les dépenses énergétiques et l'apport énergétique, déséquilibre en faveur de ce dernier de manière générale.

Cependant ici, dans une approche chronobiologique, nous allons aborder l'obésité comme étant une pathologie associée à une désynchronisation du système circadien.

#### a) *Apport énergétique, variable soumis à l'horloge circadienne*

Facteur le plus en faveur du déséquilibre qui mène à l'obésité, on peut vite se rendre compte que l'apport énergétique peut être caractérisé de manière chronobiologique.

- **Timing de repas<sup>43</sup>**

Depuis maintenant longtemps, il est constaté que le schéma alimentaire de base repose sur trois repas par jour, que l'on s'intéresse à différentes cultures ou époques. Il peut y avoir des collations en milieu de matinée et/ou d'après-midi. Ce schéma de base a même été observé chez des hommes isolés de tout repère temporel, bien qu'ils aient accès à une nourriture à volonté.

Ce schéma d'alimentation régulière permet de maintenir un rythme endogène stable en adéquation avec notre système circadien.

Cependant dans notre société moderne actuelle, cette répartition alimentaire régulière reste fréquemment abandonnée au vu d'un « décalage horaire social ». On peut citer par exemple le travail posté, les voyages transméridiens (jet lag), ou même un mode de vie récréatif (restaurants, sorties nocturnes ...).

De plus, dans ce contexte de l'obésité, il a été rapporté que des repas irréguliers entraînent, bien entendu, des anomalies de l'horloge circadienne, en outre celle du foie, et impactent ainsi le métabolisme des lipides augmentant ainsi le cholestérol

sanguin <sup>101</sup>. L'avance de phase du rythme circadien de l'expression génique du CYP7A1 entraîne une hypercholestérolémie, CYP7A1 étant une enzyme limitant la vitesse de la synthèse de l'acide biliaire. Ainsi, le métabolisme du cholestérol ne se produit pas et l'acide biliaire excrété dans les matières fécales diminue. De plus, le gène d'horloge DBP dans le foie subit également une avance de phase qui pourrait être une cause majeure. De ce fait, les habitudes alimentaires bien régulées entraînent une normalisation du gène DBP, donc du rythme de CYP7A1 et en conséquence les taux de cholestérol dans le sang sont normalisés. Il est aussi à noter que l'apolipoprotéine A1, principale protéine constitutive des HDL, est également sous le contrôle du gène DBP. Cela montre que des habitudes alimentaires irrégulières peuvent réduire le taux de HDL. En d'autres termes, des habitudes alimentaires régulières peuvent réduire le «mauvais» cholestérol et augmenter le «bon» cholestérol.

- **Répartition qualitative des repas dans le temps**

Notre organisme possède un ensemble de mécanismes qui assurent l'équilibre entre les différents types de nutriments afin de conserver un régime alimentaire équilibré répondant à nos besoins nutritionnels. Ainsi, non seulement la quantité et la qualité des nutriments sont régulées, mais aussi leurs moments d'ingestion.

Ainsi il a été montré que les rats<sup>102</sup>, à la fin de leur phase d'activité, choisissent préférentiellement les matières grasses puis les protéines et les glucides. En comparaison, après leur phase de repos (période de jeûne), ils opteront pour les glucides qui représentent une source d'énergie assimilable rapidement. Cependant avant la phase de repos, ils choisissent une plus grande part de matières grasses afin d'accumuler de l'énergie.

De mêmes études<sup>103</sup> ont été menées chez l'homme mais ne se sont pas montrées concluantes. Il existe un conditionnement culturel qui amène l'homme à consommer différents types de nutriments dans diverses proportions selon le moment de la journée et ceci indépendamment des recommandations nutritionnelles. Malgré tout, il a pu être observé que, comme chez le rat, l'homme a tendance à privilégier les glucides au petit-déjeuner et les matières grasses au dîner.

Cela semble logique puisqu'il a été prouvé que les glucides sont mieux métabolisés au petit-déjeuner<sup>104</sup>. De plus, notre tolérance au glucose ainsi que notre transit gastro-intestinal ont tendance à diminuer au cours de la journée, ce qui penche en faveur d'un dîner constitué d'une faible quantité de glucides.

- **Importance de facteurs neuroendocriniens dans l'ingestion des macronutriments**

On sait que l'hypothalamus latéral et l'hypothalamus ventromédial sont respectivement impliqués dans la sensation de faim et de satiété, mais d'autres noyaux sont aussi impliqués dans la prise alimentaire en sécrétant des neuropeptides impliqués dans la régulation de la faim et de la satiété<sup>43</sup>. Ces mêmes noyaux vont recevoir des signaux des noyaux suprachiasmatiques donnant lieu ainsi à une expression génique soumis à un rythme circadien.

En exemple, on peut citer la ghréline, peptide digestif produit de manière circadienne en fonction des heures de repas, qui est capable de stimuler la sécrétion de Neuropeptide Y dans l'hypothalamus latéral.<sup>105</sup>

Au niveau des tissus périphériques, plusieurs messagers humoraux, comme la leptine, vont être capables de communiquer l'état nutritionnel de l'organisme aux noyaux hypothalamiques qui contrôlent la faim et la satiété, toujours avec un rythme circadien.<sup>106</sup>

Ainsi, à travers une étude<sup>107</sup>, la leptine, sécrétée par les adipocytes avec un rythme circadienne, a montré un rôle en tant que signal de satiété. Ses taux plasmatiques sont élevés pendant la nuit lorsque l'appétit diminue et redescendent pendant le jour lorsque la faim augmente. L'augmentation des niveaux de leptine pendant la nuit peut signifier qu'elle agit comme une hormone de la satiété, favorisant ainsi le repos à jeun et la nuit.

Aspect intéressant à souligner, au début de la phase active du rat, les réserves en glycogène sont très faibles. En raison de ce déficit glucidique, l'ingestion de glucides augmente parallèlement à l'augmentation des concentrations de Neuropeptide Y et de noradrénaline dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et de la corticostérone dans le plasma<sup>108</sup>. De nombreuses études s'accordent pour dire que, chez l'homme, l'altération de l'activité endogène de ces neurotransmetteurs et hormones a été corrélée au développement et au maintien des habitudes alimentaires et de la prise de poids anormale.<sup>109</sup>

## b) Tissu adipeux, une horloge périphérique

Comme vu précédemment, la rythmicité circadienne n'est pas seulement le résultat de notre horloge centrale, mais est également le produit de l'activité oscillatoire de différents tissus périphériques résultant de l'activité de leurs propres gènes d'horloge.

De nos jours, il a été prouvé que les gènes d'horloge des adipocytes présentent une rythmicité circadienne et que l'expression des gènes d'horloge par le tissu adipeux peut être altérée dans des situations pathologiques, comme chez les souris diabétiques et obèses<sup>110</sup>. En effet, une souris mutante d'horloge présente une hyperphagie et une obésité et développe un syndrome métabolique avec hyperlipidémie, hyperglycémie et hyperleptinémie.<sup>92</sup>

Un composant important de l'horloge circadienne, BMAL1, joue un rôle important dans le métabolisme du tissu adipeux et notamment la différenciation adipeuse. Ceci a été confirmé par la réduction importante de l'accumulation de la graisse sous-cutanée chez les souris BMAL1-KO.<sup>111</sup>

Chez l'homme, il a été montré que le tissu adipeux exprimait les gènes d'horloge BMAL1, CRY et PER2 et que leur expression était corrélée à certaines des caractéristiques du syndrome métabolique.<sup>112</sup>

Il a été aussi observé que ces gènes d'horloge modulent les rythmes circadiens d'autres gènes impliqués dans le métabolisme du tissu adipeux. (*Figure 30*)

Toutes ces études démontrent l'importance de la chronobiologie dans le métabolisme du tissu adipeux et, par conséquent, de son implication dans l'obésité.



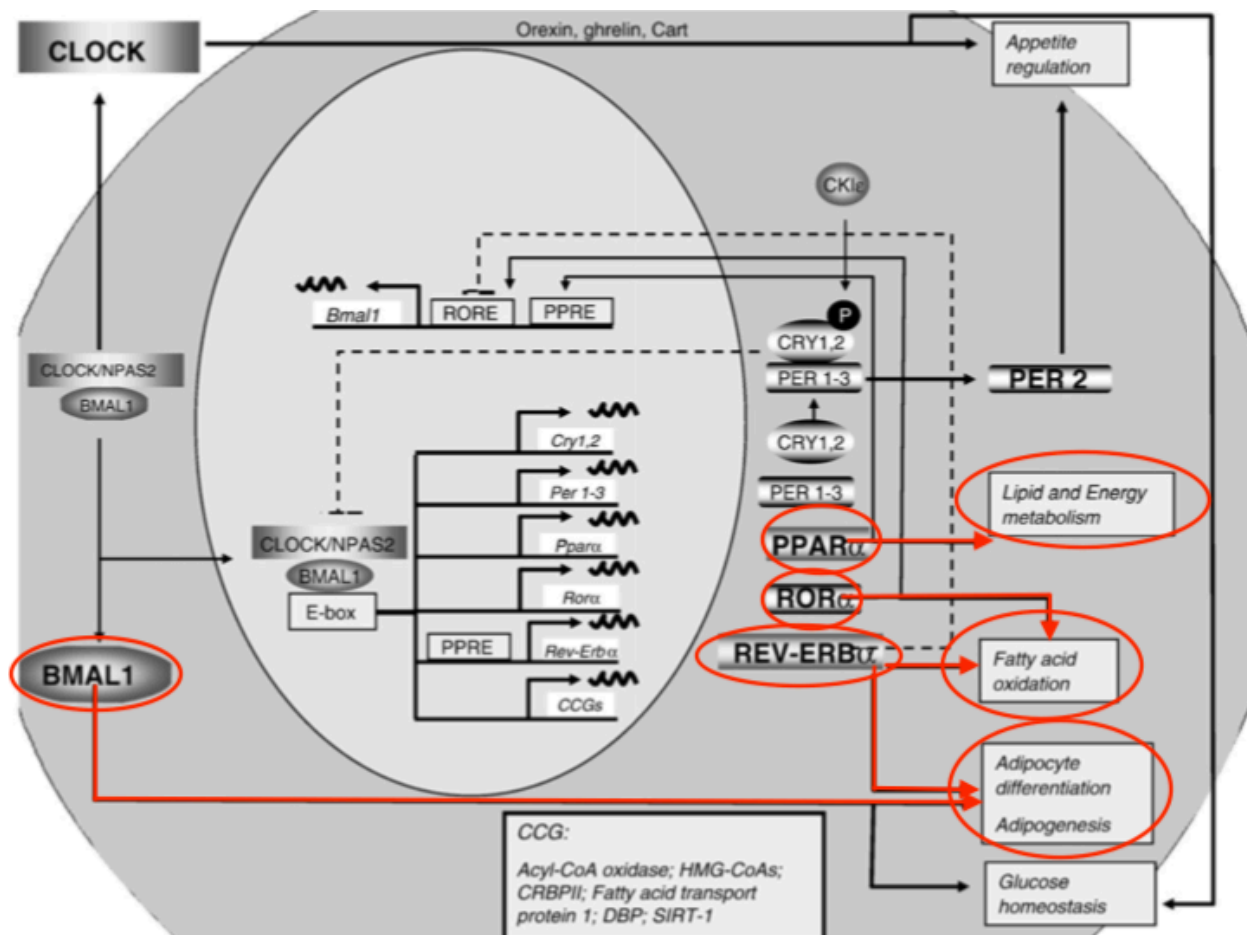


Figure 30 - Implication des gènes de l'horloge dans le métabolisme du tissu adipeux

### c) Désynchronisation et obésité

Notre mode de vie moderne marque de plus en plus un écart entre nos habitudes personnelles et les synchroniseurs environnementaux naturels tels que le cycle lumière-obscrité, nous imposant ou non des modes de vie nocturnes pour le travail ou les loisirs. À ceci s'ajoute une diminution du temps de sommeil, qui est passé de 9 heures au début du XXe siècle à 7 heures cent ans plus tard.<sup>79</sup>

Le retard à s'endormir et/ou à manger et les heures de repas irrégulières sont considérés comme des désynchroniseurs importants ayant un lien avec l'obésité. Les changements fréquents d'horaires des repas sont bien plus associés au travail posté qu'aux loisirs. Des études épidémiologiques montrent une incidence accrue d'obésité, d'hypertriglycéridémie, de taux bas de HDL, d'obésité abdominale, de diabète et de maladies cardiovasculaires chez les travailleurs postés.<sup>113</sup>

Manger de nuit est un autre exemple de désynchronisation et les personnes noctambules sont généralement obèses, présentent une anorexie le matin, une hyperphagie le soir et une insomnie la nuit. Ces personnes présentent des

concentrations élevées de cortisol, une augmentation nocturne atténuée de la mélatonine et de la leptine.<sup>114</sup>

#### d) *Chrononutrition comme traitement de l'obésité*

D'un point de vue chronobiologique, l'obésité peut être traitée en tenant compte des rythmes alimentaires. Des études chez l'animal ont révélé qu'une disponibilité régulière en alimentation restreinte améliore la synchronisation du système circadien<sup>115</sup>. Aucune étude chez l'homme n'a été menée sur l'influence d'un régime alimentaire plus régulier et continu sur 24 heures sur le système circadien.

Mieux connu est l'effet du moment de l'apport en nutriments sur le métabolisme. Par exemple, chez les jeunes personnes en bonne santé, les résultats du test de tolérance au glucose oral étaient moins bons lorsque le glucose était ingéré le soir au lieu du matin. Cet effet était lié à une réduction de la sensibilité à l'insuline.

De plus, il a été mis en avant que la densité énergétique alimentaire permettait d'associer des aliments et des boissons particuliers à un apport énergétique global<sup>116</sup>. Manger des aliments de faible densité calorique le matin et éviter les aliments de haute densité calorique le soir pourrait contribuer à réduire la consommation globale et pourrait être utile dans les interventions diététiques pour le surpoids et l'obésité. Il a été prouvé aussi que si l'apport calorique quotidien total était ingéré sous forme d'un repas au dîner, une augmentation du poids corporel était observée par rapport aux sujets ingérant le même repas le matin.

#### 4. *Chrononutrition et cancers*<sup>117</sup>

Il a été montré que les patients cancéreux présentent une altération de leur horloge circadienne induisant ainsi une altération de leur cycle activité/repos ou même l'altération du rythme d'expression de certains gènes. L'activité tumorale entraînant une modification de l'horloge circadienne, des chercheurs ont voulu prouver que l'inverse était tout aussi vrai. Ainsi leur recherches ont montré que la croissance tumorale peut être modulée par disruption de l'horloge circadienne suite à l'ablation des noyaux suprachiasmatiques, à la mutation ou la mise au silence d'un ou plusieurs gènes de l'horloge, ainsi qu'à la suite un décalage horaire chronique. De plus, nous savons que le fait de programmer notre prise alimentaire permet la synchronisation des horloges périphériques de nos organes. Ainsi, la synchronisation par la programmation alimentaire pourrait restaurer les rythmes d'expression des gènes de

l'horloge et les induire dans la tumeur. Par conséquent, l'horloge circadienne et ses composants moléculaires constituent un point de régulation de la croissance tumorale.

Pour prouver cette caractéristique de la programmation alimentaire, une étude a été réalisée chez la souris atteinte d'un carcinome pancréatique soumise à l'alternance lumière/obscurité (12 heures pour chaque phase) et à un accès à la nourriture à volonté ou limité. Les chercheurs ont prouvé que l'alimentation programmée pendant la phase de lumière pour une durée de 4 heures entraînait une inhibition de la croissance tumorale plus importante qu'une alimentation nocturne ou à volonté, indépendamment du régime alimentaire utilisé (standard ou hypercalorique).

De plus, ce type d'alimentation programmée diurne entraîne une avance de phase de 8 à 12 heures du rythme d'expression des ARNm des gènes de l'horloge REV-ERB, PER-2 et BMAL-1 dans le foie des souris mais pas dans la tumeur et ce quels que soient le schéma d'alimentation.

En conséquence, l'alimentation programmée pendant la phase de lumière induit l'expression rythmique de plusieurs gènes impliqués dans la progression cancéreuse mais n'inhibe que partiellement celle-ci.

## Conclusion

Suite aux rappels fondamentaux sur l'alimentation et la nutrition, nous avons pu mettre en évidence que chaque macronutriment dispose de son propre rôle qui ne peut être substitué par un autre macronutriment. C'est pour cela qu'il est important de respecter les apports journaliers recommandés pour chacun d'entre eux et de ne pas en délaissé certains comme le préconisent les régimes restrictifs.

En parallèle, nous avons vu que l'horloge circadienne centrale repose en grande majorité sur des boucles de rétrocontrôle moléculaires afin d'orchestrer d'autres horloges périphériques situées dans chacun de nos organes, qui elles-mêmes organiseront toutes nos voies métaboliques. Tout ce système permet ainsi de contribuer au maintien de notre bon état de santé. De ce fait, en cas de dysfonctionnement de celles-ci, il s'en suit une désynchronisation qui sera à l'origine de divers troubles métaboliques et pathologies.

Nous avons mis en évidence ensuite que les signaux alimentaires sont des facteurs prédominants pour l'entraînement des horloges périphériques qui déterminent les phases active/inactive. Les horloges périphériques contrôlent de nombreux événements physiologiques de manière circadienne, ce qui permet de prédire et de préparer les événements ultérieurs. Ainsi, des habitudes alimentaires perturbées peuvent induire un déséquilibre homéostatique pouvant conduire à des troubles métaboliques. Ceci a été illustré par les divers exemples mentionnés dans cette thèse.

L'horloge biologique est un système autonome, capable de fonctionner de son propre chef. Néanmoins, l'influence de divers facteurs tels que l'alimentation permet une synchronisation optimale et le maintien de l'équilibre métabolique, se résumant à un bon état de santé générale.

De nombreuses limites à ce système peuvent apparaître, notamment liées aux modes de vie modernes de notre société qui chamboulent notre horloge biologique. Par ailleurs, aucune étude clinique n'a été mise en place pour prouver l'impact et l'efficacité d'un régime complet basé sur la chrononutrition. Les preuves disponibles à ce jour laissent penser que la chrononutrition pourrait être un outil important, non seulement pour améliorer la santé de la population en général, mais également pour améliorer la

santé de groupes d'individus particuliers (par exemple, les travailleurs postés) et le traitement de certaines maladies métaboliques, comme l'obésité et le diabète.

Ainsi Il serait intéressant que des études cliniques se focalisent sur un comparatif de divers régimes alimentaires afin d'évaluer l'intérêt de la chrononutrition.

## Bibliographie

1. Définition Nutrition : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Nutrition>.
2. Définition Alimentation : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Alimentation>.
3. Définition Aliment : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Aliment>.
4. Voet D, Voet JG. Biochimie. 2016.
5. ANSES rapport d'expertise collective : « Contribution des macronutriments à l'apport énergétique ».
6. Définition Protéine : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Protéine>.
7. Définition Chronobiologie : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Chronobiologie>.
8. Définition Rythme biologique : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Rythme>.
9. Labrecque G, Sirois-Labrecque M, EBOUND Canada. Chronopharmacologie : rythmes biologiques et administration des médicaments [En ligne]. Montréal, Que.: Presses de l'Université de Montréal; 2014 [cité le 22 janvier 2019]. Disponible: <http://www.deslibris.ca/ID/406430>
10. Weaver DR. The Suprachiasmatic Nucleus: A 25-Year Retrospective. *J Biol Rhythms*. 1998;13(2):100-12. DOI: 10.1177/074873098128999952
11. Theophrastus, Amigues S, Bernard P. Recherches sur les plantes: à l'origine de la botanique. Paris: Belin; 2010.
12. Jean-Jacques Dortous de Mairan, Observation botanique, Histoire de l'Académie royale des sciences, 1729, p. 35-36.
13. Augustin Pyrame de Candolle, Physiologie végétale, Bechet Jeune, 1832.
14. Erwin Bünning, « Zur Kenntnis der erblichen Tagesperiodizität bei den Primarblätter von *Phaseolus multiflorus* », *Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik*, no 81, 1935, p. 411-418.
15. Halberg F, Siffre M, Engeli M, Hillman D, Reinberg A. [FREE-RUN STUDY OF CIRCADIAN RHYTHMS OF THE PULSE, OF WAKING-SLEEP ALTERNATION AND ESTIMATION OF TIME DURING THE 2 MONTHS OF SUBTERRANEAN SOJOURN OF A YOUNG ADULT MALE]. *Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci*. 1965;260:1259-62.
16. Aschoff J. CIRCADIAN RHYTHMS IN MAN. *Science*. 1965;148(3676):1427-32. DOI: 10.1126/science.148.3676.1427
17. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. *Cell*. 2015;161(1):84-92. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.015
18. Ralph M, Foster R, Davis F, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*. 1990;247(4945):975-8. DOI: 10.1126/science.2305266

19. LeSauter J, Silver R. Output signals of the SCN. *Chronobiol Int.* 1998;15(5):535-50.
20. Bailes HJ, Lucas RJ. Melanopsin and inner retinal photoreception. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2010;67(1):99-111. DOI: 10.1007/s00018-009-0155-7
21. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet.* 2006;15 Spec No 2:R271-277. DOI: 10.1093/hmg/ddl207
22. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(9):2112-6.
23. Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature.* 1990;343(6258):536-40. DOI: 10.1038/343536a0
24. Gallego M, Virshup DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(2):139-48. DOI: 10.1038/nrm2106
25. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:517-49. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821
26. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature.* 2002;418(6901):935-41. DOI: 10.1038/nature00965
27. Tahara Y, Shibata S. Chronobiology and nutrition. *Neuroscience.* 2013;253:78-88. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.049
28. Gooley JJ, Schomer A, Saper CB. The dorsomedial hypothalamic nucleus is critical for the expression of food-entrainable circadian rhythms. *Nat Neurosci.* 2006;9(3):398-407. DOI: 10.1038/nn1651
29. Moriya T, Aida R, Kudo T, Akiyama M, Doi M, Hayasaka N, et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus is not necessary for food-anticipatory circadian rhythms of behavior, temperature or clock gene expression in mice. *Eur J Neurosci.* 2009;29(7):1447-60. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2009.06697.x
30. Tahara Y, Hirao A, Moriya T, Kudo T, Shibata S. Effects of medial hypothalamic lesions on feeding-induced entrainment of locomotor activity and liver *Per2* expression in *Per2:luc* mice. *J Biol Rhythms.* 2010;25(1):9-18. DOI: 10.1177/0748730409352782
31. Feillet CA, Ripperger JA, Magnone MC, Dulloo A, Albrecht U, Challet E. Lack of food anticipation in *Per2* mutant mice. *Curr Biol CB.* 2006;16(20):2016-22. DOI: 10.1016/j.cub.2006.08.053
32. Fuller PM, Lu J, Saper CB. Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms. *Science.* 2008;320(5879):1074-7. DOI: 10.1126/science.1153277
33. Mistlberger RE, Yamazaki S, Pendergast JS, Landry GJ, Takumi T, Nakamura W. Comment on « Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms ». *Science.* 2008;322(5902):675; author reply 675. DOI: 10.1126/science.1161284

34. Reid KJ, Baron KG, Zee PC. Meal timing influences daily caloric intake in healthy adults. *Nutr Res.* 2014;34(11):930-5. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.09.010
35. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity.* 2009;17(11):2100-2. DOI: 10.1038/oby.2009.264
36. Fuse Y, Hirao A, Kuroda H, Otsuka M, Tahara Y, Shibata S. Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a high-fat diet with regard to induced obesity and lipid metabolism. *J Circadian Rhythms.* 2012;10(0):4. DOI: 10.1186/1740-3391-10-4
37. Oike H, Sakurai M, Ippoushi K, Kobori M. Time-fixed feeding prevents obesity induced by chronic advances of light/dark cycles in mouse models of jet-lag/shift work. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;465(3):556-61. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.059
38. Oike H. Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017;81(5):863-70. DOI: 10.1080/09168451.2017.1281722
39. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr.* 2016;116(3):434-42. DOI: 10.1017/S0007114516002117
40. Kohsaka A, Bass J. A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(1):4-11. DOI: 10.1016/j.tem.2006.11.005
41. Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, Turek FW. Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. *Adv Nutr.* 2016;7(2):399-406. DOI: 10.3945/an.115.010777
42. Brown SA. Circadian Metabolism: From Mechanisms to Metabolomics and Medicine. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27(6):415-26. DOI: 10.1016/j.tem.2016.03.015
43. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity? *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(9-10):967-78. DOI: 10.1016/j.addr.2010.05.005
44. Hoogerwerf WA, Shahinian VB, Cornélissen G, Halberg F, Bostwick J, Timm J, et al. Rhythmic changes in colonic motility are regulated by period genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(2):G143-150. DOI: 10.1152/ajpgi.00402.2009
45. Romański KW. Migrating motor complex in biological sciences: characterization, animal models and disturbances. *Indian J Exp Biol.* 2009;47(4):229-44.
46. Saito M, Murakami E, Suda M. Circadian rhythms in disaccharidases of rat small intestine and its relation to food intake. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj.* 1976;421(1):177-9. DOI: 10.1016/0304-4165(76)90181-1
47. Pan X, Terada T, Okuda M, Inui K-I. The Diurnal Rhythm of the Intestinal Transporters SGLT1 and PEPT1 Is Regulated by the Feeding Conditions in Rats. *J Nutr.* 2004;134(9):2211-5. DOI: 10.1093/jn/134.9.2211



48. Fisher RB, Gardner ML. A diurnal rhythm in the absorption of glucose and water by isolated rat small intestine. *J Physiol.* 1976;254(3):821-5. DOI: 10.1113/jphysiol.1976.sp011262
49. Ishikawa K, Shimazu T. Circadian rhythm of liver glycogen metabolism in rats: effects of hypothalamic lesions. *Am J Physiol.* 1980;238(1):E21-25. DOI: 10.1152/ajpendo.1980.238.1.E21
50. Le Magnen J. [Lipogenesis, lipolysis and feeding rhythms]. *Ann Endocrinol.* 1988;49(2):98-104.
51. Benavides A, Siches M, Llobera M. Circadian rhythms of lipoprotein lipase and hepatic lipase activities in intermediate metabolism of adult rat. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 1998;275(3):R811-7. DOI: 10.1152/ajpregu.1998.275.3.R811
52. Gimble JM, Floyd ZE. Fat circadian biology. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2009;107(5):1629-37. DOI: 10.1152/japplphysiol.00090.2009
53. Karp G, Masson PL. *Biologie cellulaire et moléculaire.* Bruxelles: De Boeck; 2010.
54. de Goede P, Wefers J, Brombacher EC, Schrauwen P, Kalsbeek A. Circadian rhythms in mitochondrial respiration. *J Mol Endocrinol.* 2018;60(3):R115-30. DOI: 10.1530/JME-17-0196
55. Hatori M, Panda S. *Response of Peripheral Rhythms to the Timing of Food Intake.* Dans: *Methods in Enzymology.* Elsevier; 2015. DOI: 10.1016/bs.mie.2014.10.027
56. Scrima R, Cela O, Merla G, Augello B, Rubino R, Quarato G, et al. Clock-genes and mitochondrial respiratory activity: Evidence of a reciprocal interplay. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg.* 2016;1857(8):1344-51. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.03.035
57. Peek CB, Affinati AH, Ramsey KM, Kuo H-Y, Yu W, Sena LA, et al. Circadian Clock NAD<sup>+</sup> Cycle Drives Mitochondrial Oxidative Metabolism in Mice. *Science.* 2013;342(6158):1243417-1243417. DOI: 10.1126/science.1243417
58. Neufeld-Cohen A, Robles MS, Aviram R, Manella G, Adamovich Y, Ladeuix B, et al. Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins. *Proc Natl Acad Sci.* 2016;113(12):E1673-82. DOI: 10.1073/pnas.1519650113
59. Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK, et al. Hepatic Bmal1 Regulates Rhythmic Mitochondrial Dynamics and Promotes Metabolic Fitness. *Cell Metab.* 2015;22(4):709-20. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.08.006
60. McDearmon EL, Patel KN, Ko CH, Walisser JA, Schook AC, Chong JL, et al. Dissecting the Functions of the Mammalian Clock Protein BMAL1 by Tissue-Specific Rescue in Mice. *Science.* 2006;314(5803):1304-8. DOI: 10.1126/science.1132430
61. Facer-Childs E, Brandstaetter R. The Impact of Circadian Phenotype and Time since Awakening on Diurnal Performance in Athletes. *Curr Biol.* 2015;25(4):518-22. DOI: 10.1016/j.cub.2014.12.036

62. Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Biensø RS, Tagliacruz GM, Patel VR, et al. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Mol Metab.* 2014;3(1):29-41. DOI: 10.1016/j.molmet.2013.10.005
63. Andrews JL, Zhang X, McCarthy JJ, McDearmon EL, Hornberger TA, Russell B, et al. CLOCK and BMAL1 regulate MyoD and are necessary for maintenance of skeletal muscle phenotype and function. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(44):19090-5. DOI: 10.1073/pnas.1014523107
64. Woldt E, Sebti Y, Solt LA, Duhem C, Lancel S, Eeckhoutte J, et al. Rev-erb- $\alpha$  modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med.* 2013;19(8):1039-46. DOI: 10.1038/nm.3213
65. McCarthy JJ, Andrews JL, McDearmon EL, Campbell KS, Barber BK, Miller BH, et al. Identification of the circadian transcriptome in adult mouse skeletal muscle. *Physiol Genomics.* 2007;31(1):86-95. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00066.2007
66. Jordan SD, Kriebs A, Vaughan M, Duglan D, Fan W, Henriksson E, et al. CRY1/2 Selectively Repress PPAR $\delta$  and Limit Exercise Capacity. *Cell Metab.* 2017;26(1):243-255.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.06.002
67. Peek CB, Ramsey KM, Levine DC, Marcheva B, Perelis M, Bass J. Circadian Regulation of Cellular Physiology. *Dans: Methods in Enzymology.* Elsevier; 2015. DOI: 10.1016/bs.mie.2014.10.006
68. van Moorsel D, Hansen J, Havekes B, Scheer FAJL, Jörgensen JA, Hoeks J, et al. Demonstration of a day-night rhythm in human skeletal muscle oxidative capacity. *Mol Metab.* 2016;5(8):635-45. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.06.012
69. Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, Belsham DD. Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(5):R337-50. DOI: 10.1152/ajpregu.00322.2014
70. Casiraghi LP, Alzamendi A, Giovambattista A, Chiesa JJ, Golombek DA. Effects of chronic forced circadian desynchronization on body weight and metabolism in male mice. *Physiol Rep.* 2016;4(8):e12743. DOI: 10.14814/phy2.12743
71. Asher G, Schibler U. Crosstalk between Components of Circadian and Metabolic Cycles in Mammals. *Cell Metab.* 2011;13(2):125-37. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.01.006
72. Bass J, Takahashi JS. Circadian Integration of Metabolism and Energetics. *Science.* 2010;330(6009):1349-54. DOI: 10.1126/science.1195027
73. Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, et al. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(2):182-90. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.07.029
74. Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418:74-88. DOI: 10.1016/j.mce.2015.01.024

75. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab.* 2014;3(4):372-83. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.03.002
76. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1988;318(19):1231-9. DOI: 10.1056/NEJM198805123181903
77. Boden G, Chen X, Polansky M. Disruption of circadian insulin secretion is associated with reduced glucose uptake in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48(11):2182-8. DOI: 10.2337/diabetes.48.11.2182
78. Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(39):15172-7. DOI: 10.1073/pnas.0806717105
79. Buijs RM, Scheer FA, Kreier F, Yi C, Bos N, Goncharuk VD, et al. Organization of circadian functions: interaction with the body. Dans: *Progress in Brain Research.* Elsevier; 2006. DOI: 10.1016/S0079-6123(06)53020-1
80. Coomans CP, van den Berg SAA, Lucassen EA, Houben T, Pronk ACM, van der Spek RD, et al. The Suprachiasmatic Nucleus Controls Circadian Energy Metabolism and Hepatic Insulin Sensitivity. *Diabetes.* 2013;62(4):1102-8. DOI: 10.2337/db12-0507
81. Rudic RD, McNamara P, Curtis A-M, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al. BMAL1 and CLOCK, Two Essential Components of the Circadian Clock, Are Involved in Glucose Homeostasis. Steve O'Rahilly, directeur. *PLoS Biol.* 2004;2(11):e377. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020377
82. Bugge A, Feng D, Everett LJ, Briggs ER, Mullican SE, Wang F, et al. Rev-erb and Rev-erb coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev.* 2012;26(7):657-67. DOI: 10.1101/gad.186858.112
83. Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, Ichihashi Y, Nakadaira Y, Kobayashi M, et al. Deficient of a Clock Gene, Brain and Muscle Arnt-Like Protein-1 (BMAL1), Induces Dyslipidemia and Ectopic Fat Formation. Fadini GP, directeur. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e25231. DOI: 10.1371/journal.pone.0025231
84. Yang S, Liu A, Weidenhammer A, Cooksey RC, McClain D, Kim MK, et al. The Role of mPer2 Clock Gene in Glucocorticoid and Feeding Rhythms. *Endocrinology.* 2009;150(5):2153-60. DOI: 10.1210/en.2008-0705
85. Shi S, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian Disruption Leads to Insulin Resistance and Obesity. *Curr Biol.* 2013;23(5):372-81. DOI: 10.1016/j.cub.2013.01.048
86. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Sleep Duration as a Risk Factor for Diabetes Incidence in a Large US Sample. *Sleep.* 2007;30(12):1667-73. DOI: 10.1093/sleep/30.12.1667
87. Ramsey KM, Bass J. Obeying the clock yields benefits for metabolism. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(11):4069-70. DOI: 10.1073/pnas.0901304106

88. Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. Disruption of Circadian Rhythms Accelerates Development of Diabetes through Pancreatic Beta-Cell Loss and Dysfunction. *J Biol Rhythms*. 2011;26(5):423-33. DOI: 10.1177/0748730411416341
89. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(11):4453-8. DOI: 10.1073/pnas.0808180106
90. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity*. 2009;17(11):2100-2. DOI: 10.1038/oby.2009.264
91. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, et al. High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell Metab*. 2007;6(5):414-21. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.09.006
92. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005;308(5724):1043-5. DOI: 10.1126/science.1108750
93. Fonken LK, Nelson RJ. The Effects of Light at Night on Circadian Clocks and Metabolism. *Endocr Rev*. 2014;35(4):648-70. DOI: 10.1210/er.2013-1051
94. Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science*. 2001;291(5503):490-3. DOI: 10.1126/science.291.5503.490
95. Kelly MA, Rees SD, Hydrie MZI, Shera AS, Bellary S, O'Hare JP, et al. Circadian Gene Variants and Susceptibility to Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *Medeiros R, directeur. PLoS ONE*. 2012;7(4):e32670. DOI: 10.1371/journal.pone.0032670
96. Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, Bihoreau M-T, Levy JC, Farrall M, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(36):14412-7. DOI: 10.1073/pnas.0703247104
97. Stamenkovic JA, Olsson AH, Nagorny CL, Malmgren S, Dekker-Nitert M, Ling C, et al. Regulation of core clock genes in human islets. *Metabolism*. 2012;61(7):978-85. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.11.013
98. Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirotani-Ikejima H, Miyata T, Fukada Y. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem*. 2002;277(46):44244-51. DOI: 10.1074/jbc.M206233200
99. Szosland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(3):287-91. DOI: 10.2478/v10001-010-0032-5
100. Cailotto C, Lei J, van der Vliet J, van Heijningen C, van Eden CG, Kalsbeek A, et al. Effects of Nocturnal Light on (Clock) Gene Expression in Peripheral Organs: A Role for the Autonomic Innervation of the Liver. *Bartell PA, directeur. PLoS ONE*. 2009;4(5):e5650. DOI: 10.1371/journal.pone.0005650

101. Hiroaki Oda. Chrononutrition. *Lab Nutr Biochem*. 2015;92-92.
102. Lax P, Larue-Achagiotis C, Martel P, Madrid JA, Verger P. Repeated short-fasting modifies the macronutrient self-selection pattern in rats. *Physiol Behav*. 1998;65(1):69-76. DOI: 10.1016/s0031-9384(98)00123-1
103. Westerterp-Plantenga MS, IJedema MJ, Wijckmans-Duijsens NE. The role of macronutrient selection in determining patterns of food intake in obese and non-obese women. *Eur J Clin Nutr*. 1996;50(9):580-91.
104. Dos Santos ML, Aragon FF, Padovani CR, Pimenta WP. Daytime variations in glucose tolerance in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74(3):257-62. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.04.007
105. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol*. 2008;159 Suppl 1:S59-66. DOI: 10.1530/EJE-08-0298
106. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dube MG, Kalra PS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regul Pept*. 2003;111(1-3):1-11. DOI: 10.1016/s0167-0115(02)00305-1
107. Langendonk JG, Pijl H, Toornvliet AC, Burggraaf J, Frölich M, Schoemaker RC, et al. Circadian rhythm of plasma leptin levels in upper and lower body obese women: influence of body fat distribution and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1706-12. DOI: 10.1210/jcem.83.5.4717
108. Leibowitz SF. Neurochemical-neuroendocrine systems in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. *Trends Neurosci*. 1992;15(12):491-7.
109. Adan RAH, Vanderschuren LJMJ, la Fleur SE. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(4):208-17. DOI: 10.1016/j.tips.2008.01.008
110. Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, et al. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology*. 2005;146(12):5631-6. DOI: 10.1210/en.2005-0771
111. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, Vykhovanets OV, Antoch MP. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev*. 2006;20(14):1868-73. DOI: 10.1101/gad.1432206
112. Ptitsyn AA, Zvonic S, Conrad SA, Scott LK, Mynatt RL, Gimble JM. Circadian clocks are resounding in peripheral tissues. *PLoS Comput Biol*. 2006;2(3):e16. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0020016
113. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med*. 2001;58(11):747-52. DOI: 10.1136/oem.58.11.747
114. Qin L-Q, Li J, Wang Y, Wang J, Xu J-Y, Kaneko T. The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults. *Life Sci*. 2003;73(19):2467-75. DOI: 10.1016/s0024-3205(03)00628-3

115. Lax P, Zamora S, Madrid JA. Coupling effect of locomotor activity on the rat's circadian system. *Am J Physiol.* 1998;275(2):R580-587. DOI: 10.1152/ajpregu.1998.275.2.R580
116. de Castro JM. When, how much and what foods are eaten are related to total daily food intake. *Br J Nutr.* 2009;102(8):1228-37. DOI: 10.1017/S0007114509371640
117. Filipski E, Innominato PF, Wu M, Li X-M, Iacobelli S, Xian L-J, et al. Effects of Light and Food Schedules on Liver and Tumor Molecular Clocks in Mice. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):507-17. DOI: 10.1093/jnci/dji083

### Tableau des illustrations

Figure 1 - série des aldoses.....	13
Figure 2 - série des cétooses.....	14
Figure 3 – Exemples de Disaccharides .....	15
Figure 4 - Les composants de l'Amidon.....	16
Figure 5 - Formule générale du Glycogène .....	16
Figure 6 - Formule générale de la Cellulose.....	17
Figure 7 - Acide Myristique (14:0).....	19
Figure 8 - Acide Palmitique (16:0) .....	19
Figure 9 - Acide Stéarique (18:0).....	19
Figure 10 - Acide Oléique (18:1n-9).....	20
Figure 11 - Acide alpha-Linolénique (18:3n-3) .....	20
Figure 12 - Acide Linoléique (18:2n-6).....	21
Figure 13 - Acide Arachidonique (20:4n-6).....	21
Figure 14 - Formule générale des Triglycérides .....	22
Figure 15 - Formule générale des Phospholipides .....	22
Figure 16 - Sphingosine et différents Sphingolipides.....	23
Figure 17 - Cholestérol .....	24
Figure 18 - Structure des différents acides aminés protéinogènes.....	26
Figure 19 - Niveaux d'organisation des protéines.....	27
Figure 20 - Cosinor d'un rythme biologique .....	33
Figure 21 - Localisation des noyaux supra-chiasmatiques dans le cerveau humain ..	37
Figure 22 - Boucle de rétroaction transcriptionnelle de l'horloge circadienne chez les mammifères .....	40
Figure 23 - Les différentes voies de signalisation entre les horloges centrale et périphériques. Exemple du foie. ....	42
Figure 24 - Exemple d'un rythme local dans le Foie .....	43
Figure 25 - Les horloges de nos organes .....	47
Figure 26 - Importance du moment de la prise de nourriture. Exemple chez la souris. ....	48
Figure 27 - Implication de l'horloge circadienne dans notre métabolisme. Aspects moléculaires.....	54
Figure 28 - Vue générale et simplifiée de la voie aérobie (phosphorylation oxydative) .....	61
Figure 29 - mécanisme de l'horloge moléculaire circadienne en relation avec le métabolisme et le statut énergétique .....	69
Figure 30 - Implication des gènes de l'horloge dans le métabolisme du tissu adipeux .....	81

[Liste des tableaux](#)

Tableau 1 - Domaine des rythmes biologiques.....	32
Tableau 2 - Facteurs alimentaires et nutriments modulant les horloges circadiennes .....	50

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom :** DUQUENNE

**Prénom :** Adrien

**Titre de la thèse :** Chrononutrition : lien entre horloge biologique, métabolisme, alimentation et environnement

**Mots-clés :** chrononutrition, nutrition, alimentation, horloge biologique, rythme biologique, métabolisme, diabète, obésité, cancer, travail posté, jet lag

---

**Résumé :**

La chrononutrition est avant tout un régime alimentaire mais aussi une discipline scientifique. Celle-ci s'attarde sur les liens qui peuvent exister entre notre horloge biologique, notre métabolisme, notre alimentation ainsi que notre mode de vie. Chacune de ces composantes va avoir un impact sur les autres.

Ainsi cette thèse a pour but de faire état des lieux des connaissances sur cette relation. Dans un premier temps, il sera abordé des généralités sur la nutrition et les bases de la chronobiologie afin de mieux cerner le sujet de la chrononutrition. Puis cette thèse détaillera comment notre horloge biologique et notre métabolisme sont liés l'un à l'autre et comment notre alimentation et notre mode de vie impactent notre santé.

---

**Membres du jury :**

**Président :** BRIAND Olivier, Maître de conférences / HDR à l'université de Lille

**Assesseur(s) :** BORDAGE Simon, Maître de conférences à l'université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** BOULANGER Anne, Docteur en Pharmacie de l'université de Lille