HAL
open science

L'horloge circadienne à l'heure Nobel

André Klarsfeld, Serge Birman, François Rouyer

▶ **To cite this version:**

André Klarsfeld, Serge Birman, François Rouyer. L'horloge circadienne à l'heure Nobel. Médecine/Sciences, 2018, 34 (5), pp.480 - 484. 10.1051/medsci/20183405023 . hal-03088543

HAL Id: hal-03088543

https://hal.science/hal-03088543

Submitted on 26 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

médecine/sciences 2018 ; 34 : 480-4

Prix Nobel de Médecine 2017

Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash
et Michael W. Young

L'horloge circadienne à l'heure Nobel

André Klarsfeld[1], Serge Birman[2], François Rouyer[3]

> L'attribution du prix Nobel 2017 de physiologie ou médecine à trois chercheurs américains - Jeffrey C. Hall (né le 3 mai 1945 à New York – University of Maine), Michael Rosbash (né le 7 mars 1944 à Kansas City - Brandeis University, Waltham et Howard Hughes Medical Institute) et Michael W. Young (né le 28 mars 1949 à Miami - Rockefeller University, New York), est difficilement contestable, tant ces chercheurs incarnent depuis près de 35 ans, l'émergence, puis le foisonnement des études moléculaires et cellulaires des rythmes circadiens. Mais ce prix a fait bien plus que trois heureux. Il apporte, en effet, une reconnaissance éclatante à un domaine, la chronobiologie, qui a longtemps fait figure, au mieux pour certains, d'aimable curiosité... La difficulté à identifier les rouages des horloges biologiques qui rythment nos jours et nos nuits, ou même à seulement les imaginer, y a bien sûr contribué. C'est pourquoi les travaux de Hall, Rosbash et Young – récompensés « pour leurs découvertes des mécanismes moléculaires qui contrôlent les rythmes circadiens » – ont revêtu une telle importance, même si la voie leur avait été ouverte un peu plus d'une décennie auparavant. Paradoxalement, le grand public a peut-être admis l'existence de nos horloges internes avant la communauté scientifique, car chacun peut faire l'expérience intime de rythmes journaliers, à commencer par l'alternance veille-sommeil, qui s'imposent à lui ! <

[1]Interfaces Cerveau-Machine, Laboratoire plasticité du cerveau, ESPCI Paris, CNRS, université PSL, 10, rue Vauquelin, 75005 Paris, France.
[2]Gènes circuits rythmes et neuropathologies, Laboratoire plasticité du cerveau, ESPCI Paris, CNRS, université PSL, 10, rue Vauquelin, 75005 Paris, France.
[3]Institut des neurosciences Paris-Saclay, université Paris-Sud, CNRS, université Paris-Saclay, avenue de la Terrasse, 91190 Gif-sur-Yvette, France.
serge.birman@espci.fr

« The Darwinian Demon has certainly had plenty of physiologic oscillations to work with, because his commonest device in installing regulators – from the control of heartbeat to that of protein synthesis – is negative feedback. And one of the innate tendencies of such feedback systems is to oscillate »[1] [1]

Ne boudons pas notre plaisir, et soulignons aussi que ce prix Nobel, après plusieurs autres (dont celui partagé par Jules Hoffmann en 2011 pour ses recherches sur l'immunité innée, [2]) (➜) récompense à nouveau la drosophile comme organisme modèle.

(➜) Voir l'article Nobel de E. Jouvin Marche, *m/s* n° 11, novembre 2011, page 1025

L'un d'entre nous, François Rouyer, ayant publié récemment une revue précise et complète sur les horloges circadiennes [3], nous allons simplement décrire ici quelques étapes emblématiques du parcours de ces chercheurs qui justifie le choix du comité Nobel.

Vignettes (Photos : © Brian Summers [Jeffrey C. Hall] - © Scott Eisen, [Michael Rosbash] - © Mario Morgado [Michael W. Young]).

[1] Le démon darwinien a certainement dû travailler avec de nombreuses oscillations physiologiques, parce que son dispositif le plus courant pour la mise en place de régulateurs - du contrôle des battements cardiaques à celui de la synthèse des protéines - est la rétroaction négative. Et l'une des tendances innées de tels systèmes de rétroaction est d'osciller.

m/s n° 5, vol. 34, mai 2018
https://doi.org/10.1051/medsci/20183405023

La première observation d'un rythme circadien avant l'heure[2] a été publiée en 1729 par Jean-Jacques d'Ortous de Mairan, astronome et « géomètre » de l'Académie royale des sciences [4]. Elle portait sur une plante, identifiée comme « la sensitive », dont les feuilles se repliaient à la nuit tombante pour se déplier le matin venu, même quand elle était placée à l'abri complet de la lumière du jour... Ces mouvements foliaires possédaient donc une propriété fondamentale de tout rythme circadien : persister en obscurité constante avec une période proche de 24 h (d'où « circadien » : d'environ un jour).

Toutefois, de Mairan n'a pas interprété ce résultat en termes d'horloge interne à la plante, mais comme la démonstration d'une influence subtile du soleil, que sa « Sensitive » sentirait « sans le voir en aucune manière »[3]. Des thèses semblables étaient encore largement défendues au milieu du XXe siècle, malgré des expériences (notamment sur des drosophiles... déjà !) et des réflexions, comme celles de Colin Pittendrigh [5], qui suggéraient l'existence d'un mécanisme biologique interne, donnant l'heure de manière autonome et de façon indépendante des comportements qu'il contrôle.

Le point de non-retour a été atteint lors de la publication, en 1971, par Ronald Konopka et Seymour Benzer, dans le laboratoire de ce dernier au *California institute of technology*, des premiers mutants de rythme obtenus chez la mouche [6]. Par mutagenèse chimique, ils ont en effet isolé des lignées mutantes de drosophiles dans lesquelles deux rythmes circadiens très étudiés, celui de l'activité locomotrice des mouches adultes et celui de leur émergence (ou éclosion) à la fin de la métamorphose, étaient affectés de la même façon. Dans deux de ces lignées, la période, normalement proche de 24 h, était altérée, raccourcie à 20 h pour l'une, allongée à 30 h pour l'autre. Une troisième lignée était devenue arythmique : les rythmes étaient en effet abolis. Chacune de ces lignées s'était avérée porteuse d'une mutation différente, touchant pourtant un même gène, qui fut baptisé *period*.

Ces résultats allaient bien au-delà de la première mise en évidence d'un gène d'horloge. Il s'agissait, en effet, du premier gène identifié dont des mutations avaient des effets hautement spécifiques sur le comportement animal. Les mutations *period* ne semblaient pas affecter d'autres fonctions que la rythmicité[4]. Une génétique fine du comportement devenait ainsi concevable. Pourtant, la génétique de l'horloge ne progressa quasiment pas pendant la décennie suivante, faute d'outils appropriés pour remonter à la séquence moléculaire du gène et donc, de la protéine qui en est le produit de traduction. C'est l'émergence rapide de la génétique moléculaire, vers la fin des années 1970, qui va débloquer la situation. Pour des raisons différentes (et somme toute assez contingentes [7-9]), Michael Rosbash, à l'université Brandeis, près de Boston, et Michael Young, à l'université Rockefeller, à New York, vont tenter d'appliquer ces nouveaux outils, qu'ils sont parmi les premiers à maîtriser, au clonage du gène *period*. Young était déjà un généticien de la drosophile, pas Rosbash, qui associe son expertise en acides nucléiques à celle du drosophiliste Jeff Hall, ancien post-doc dans le laboratoire de Benzer (où il s'était lié d'amitié avec Konopka). Amis depuis leur recrutement quasi simultané à Brandeis, au milieu des années 1970, Hall et Rosbash deviennent opportunément, mais bien involontairement, voisins d'étage en 1982, ce qui va beaucoup favoriser leur collaboration [7] ...

Les deux groupes de chercheurs, près de Boston pour l'un, à New York pour l'autre, se retrouvent alors dans une compétition acharnée pour le clonage du gène. Il s'agit d'un véritable tour de force technologique, utilisant une méthode alors toute récente (et aujourd'hui obsolète !), au nom évocateur, la « marche sur le chromosome »[5]. Leurs publications se suivent à quelques mois d'écart seulement, fin 1984 [10-12]. Avec les techniques alors disponibles, il faudra près de 2 ans pour obtenir la séquence du gène *period*, et donc de la protéine correspondante [13, 14]. Cette séquence est décevante : elle ne ressemble pas à grand-chose de connu et ne fournit aucune indication sérieuse quant à la fonction de la protéine. Pire encore, elle lance les laboratoires concurrents, trop préoccupés par leur rivalité, comme ils le reconnaîtront ensuite, sur de fausses pistes (suggérant, par exemple, que la protéine Period interviendrait dans les interactions entre cellules).

Le brouillard ne commencera à se dissiper qu'en 1988, lorsque d'autres drosophilistes, travaillant sur le développement du système nerveux, identifient une similarité, réelle cette fois-ci, entre la séquence de la protéine Period et celle d'un facteur de transcription, Single-minded [15]. Puis, Paul Hardin, un post-doc du laboratoire de Rosbash (toujours en collaboration avec Jeff Hall), montre que la transcription du gène *period* suit elle-même un cycle circadien [16, 17]. Pourquoi cela n'avait-il pas été découvert plus tôt ? En grande partie parce que jusque-là, les ARN messagers étaient extraits de mouches entières, mâles et femelles confondues. Or les ovaires expriment fortement Period, de jour comme de nuit (on ignore encore la fonction de cette expression ovarienne), masquant ainsi le rythme circadien de la protéine dans d'autres tissus, en particulier dans le cerveau et les yeux. La découverte de Hardin tenait à ce qu'il avait préparé les ARN à partir des têtes des insectes, uniquement...

Mais ce n'était pas tout : le rythme de l'ARNm de Period était affecté par les mutations dans le gène *period* lui-même, et de la même manière que les rythmes

[2] Le mot « circadien » est bien postérieur (1959). La paternité en est attribuée à Franz Halberg.

[3] Voir : Aux aurores de la chronobiologie (2013), http://www.bibnum.education.fr/sciencesdelavie/biologie/observation-botanique

[4] Même si des phénotypes non reliés à l'altération des rythmes circadiens ont pu être identifiés par la suite.

[5] La marche sur le chromosome est une technique de cartographie chromosomique qui consiste en l'isolement séquentiel de clones génomiques portant des séquences nucléotidiques se chevauchant partiellement. Cela permet de « marcher » le long du chromosome d'un gène à l'autre, jusqu'à atteindre le locus désiré.

comportementaux [16]. Cela suggérait que le rythme d'expression de *period* était responsable des autres rythmes, et que la protéine (dont la quantité suit, elle aussi, un cycle circadien) contrôlait l'expression de son propre gène. On avait donc affaire à un phénomène de rétroaction. Qui plus est, la quantité d'ARNm *period* baisse quand la quantité de protéine Period augmente : autrement dit, la protéine Period inhibe l'expression du gène dont elle est le produit de traduction [18]. Ces données, et d'autres, qu'il est impossible de présenter toutes ici, ont conduit Hall et Rosbash à proposer un modèle de boucle de rétroaction transcriptionnelle négative qui est encore largement accepté aujourd'hui *(Figure 1)* et dont le principe, au moins, est valable chez tous les organismes eucaryotes, humains compris.

De son côté, le laboratoire de Michael Young identifie un second gène d'horloge, *timeless*, dans un crible génétique beaucoup plus large que celui de Konopka et Benzer[6] [19]. Le gène *timeless* code un partenaire de la protéine Period (partenaire appelé Timeless), dont elle contrôle l'entrée dans le noyau [20, 21]. Entre-temps, les relations tendues entre les « frères ennemis » se sont muées en collaboration, qui débouche sur une première publication commune chargée de symbole : elle montre que la protéine Timeless est indispensable à l'accumulation de son partenaire Period, tout en jouant un rôle spécifique dans la réponse de l'horloge à la lumière [22]. L'effet de la lumière met en exergue la régulation post-transcriptionnelle, découverte dans le laboratoire de Rosbash [18, 23], et acteur majeur du fonctionnement de l'horloge [24, 25].

1997-1998 sont des années charnières pour la génétique moléculaire des horloges circadiennes : d'abord avec la démonstration que leurs rouages étaient bien conservés dans le règne animal - identification de gènes *period* chez les mammifères (il y en a même trois, suite à des duplications réitérées du génome au cours de l'évolution), par homologie avec le gène de drosophile [26-28] ; puis identification des gènes *Clock* et *cycle*. L'isolement du premier mutant du gène *Clock* chez la souris, par l'équipe de Joseph Takahashi [29], constitue un tour de force peut-être plus impressionnant encore que la découverte initiale de *period*. Rosbash et Hall identifient ensuite l'homologue de *Clock* chez la drosophile [30], ainsi que son partenaire *cycle* [31], qui avait été identifié précédemment chez la souris sous le nom de *Bmal1*, sans connaître sa fonction. Les protéines Clock et Cycle, traduites à partir de ces gènes, sont des activateurs transcriptionnels « classiques », dits à domaine bHLH (*basic helix-loop-helix*). Elles s'associent en dimères qui activent la transcription de nombreux gènes, parmi lesquels *period* et *timeless* [31, 32]. Les protéines Period et Timeless s'associent à leur tour avec le dimère Clock/Cycle pour en inhiber l'activité, et donc réduire leur propre expression. Le modèle de boucle de rétroaction transcriptionnelle négative était ainsi... bouclé. Comme le rappelle Jeff Hall dans une récente interview [33], l'identification des gènes homologues de *period* chez les mammifères, suivie de ceux de *Clock* et *cycle*, a fortement relancé l'intérêt pour la chronobiologie moléculaire, mais a aussi mis un terme à la quasi-absence de compétition extérieure pour Hall, Rosbash et Young !

[6] Les deux post-doctorants, Jeff Price et Amita Sehgal, qui ont effectué ce travail ont dû cribler plus de 7 000 mutants avant de trouver le bon...

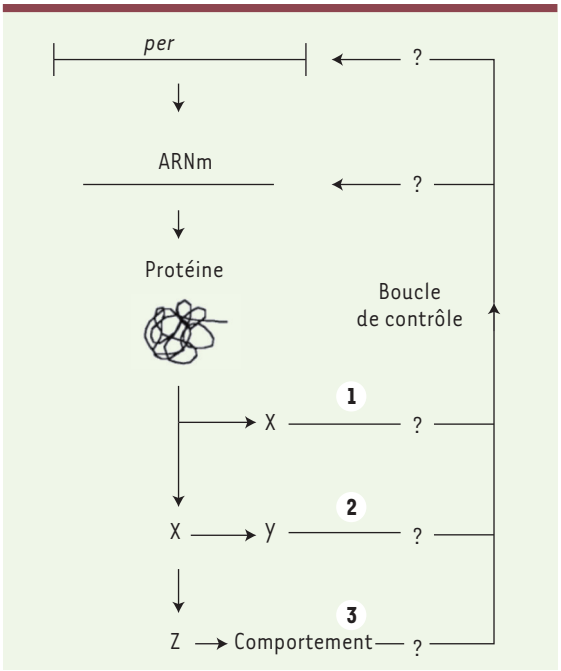

Figure 1. ***Modèle proposé par Hardin et al. en 1990 [16] pour expliquer les effets des mutants du gène per sur l'ARN messager.*** Les auteurs proposaient l'existence d'une boucle de contrôle retour agissant de façon transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle. Par ailleurs, ils envisageaient des effets directs ou indirects de la protéine Period (codée par le gène *per*) dont la fonction biochimique était inconnue. La suite montrera que Per joue un rôle direct de répresseur transcriptionnel. Dans la figure originale, X représente le résultat de l'activité de *per*. Per était supposée agir directement ***(1)*** ou indirectement par l'intermédiaire d'un composant Y ***(2)***, ou au travers du comportement de l'animal ***(3)***. Z représente un intermédiaire intervenant entre l'activité de *per* et le comportement de l'animal.

Cette même année 1998 marque aussi l'apparition dans la littérature scientifique d'un tout nouvel et surprenant acteur moléculaire de la saga circadienne, le cryptochrome. Les laboratoires de Brandeis montrent en effet qu'un homologue de cette protéine photoréceptrice, découverte au début des années 1990 chez les plantes (après des décennies de recherches infructueuses, qui expliquent ce nom fleurant le mystère...), existe chez la drosophile [34]. Elle y contribue à la mise à l'heure des horloges circadiennes par l'alternance jour-nuit. Des cryptochromes se révéleront d'ailleurs présents chez tous les animaux, où ces « photorécepteurs » peuvent aussi servir de rouages à l'horloge[7]. Il est maintenant

[7] Chez les mammifères, les cryptochromes n'interviennent pas dans la mise à l'heure de l'horloge par l'alternance jour-nuit, qui passe exclusivement par des opsines rétiniennes. Chez la majorité des autres animaux, opsines et cryptochtromes se complètent, sans que l'on en comprenne toujours bien la nécessité.

bien établi qu'ils interviennent dans la boucle de rétroaction négative, indépendamment de la lumière, en remplaçant Timeless chez les mammifères, comme partenaire des protéines Period.

Jusqu'ici nous n'avons considéré que la dimension moléculaire des horloges circadiennes. Tous les mécanismes évoqués sont cellules-autonomes : ils pourraient être à l'œuvre à l'intérieur de n'importe quelle cellule, prise isolément. Mais dans lesquelles sont-ils effectivement présents ? Et les interactions entre cellules jouent-elles un rôle dans le fonctionnement des horloges ? Même si le comité Nobel ne l'a pas mentionné pour l'attribution du prix, Hall, Rosbash, Young et leurs équipes ont aussi beaucoup contribué à répondre à ces questions. Ils ont, par exemple, dans un premier temps, identifié les neurones dans le cerveau et la rétine des drosophiles où le gène *period* est exprimé [35, 36], et ils ont commencé à déchiffrer les interactions entre ces neurones qui déterminent précisément le comportement [37].

Toutefois, un des plus grands apports de la chronobiologie moléculaire a sans doute été la découverte de la multiplicité des horloges, au sein de chaque organisme. Bien loin d'être spécifiques à quelques cellules nerveuses, les gènes d'horloge (*period*, *Clock*, *cycle*, etc.) sont en effet exprimés dans pratiquement tous les organes et tissus étudiés. Chez les mammifères, on peut même parler d'orchestre circadien, avec une horloge « centrale » (les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus) qui dirige des horloges « périphériques », en leur relayant le signal de mise à l'heure solaire transmis par la rétine. Toute cacophonie entre ces horloges peut avoir des effets néfastes. À court terme, ce sont les désagréments du décalage horaire. Si la cacophonie se prolonge, ou se répète souvent sur plusieurs années, elle peut induire ou contribuer à des pathologies, comme le diabète, l'obésité, des syndromes neurodégénératifs, et probablement certains cancers [38-40]. En plus, nombreux sont les travaux montrant l'impact des horloges circadiennes sur la santé. Pour n'en citer qu'un récent : chez la souris, la cicatrisation des blessures cutanées est plus rapide pendant la nuit (période active de cet animal nocturne) que pendant le jour, probablement à cause du contrôle circadien de la dynamique du cytosquelette d'actine [41], ce qui évoque fortement l'observation d'une guérison plus rapide de brûlures subies pendant le jour que pendant la nuit chez les humains (organismes diurnes).

Peut-être que le déchiffrage de la partition circadienne chez les mammifères – comment les horloges communiquent entre elles, comment elles contrôlent l'ensemble de la physiologie, quelles sont les conséquences de leur perturbation sur la santé – pourrait faire l'objet d'un nouveau prix Nobel, dans quelques décennies... ou quelques années ! ◊

Nobel time for the circadian clock

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pittendrigh CS. On temporal organization in living systems. *Harvey Lect* 1961 ; 56 : 93-125.
2. Jouvin Marche E. Jules Hoffmann, un « grand monsieur ». *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 1025-7.
3. Rouyer F. Clock genes: from *Drosophila* to humans. *Bull Acad Natl Med* 2015 ; 199 : 1115-31.
4. De Mairan J. Observation botanique. *Hist Acad Roy Sci* 1729 ; 35-36.
5. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993 ; 55 : 16-54.
6. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971 ; 68 : 2112–6.
7. Rosbash M. A 50-year personal journey: location, gene expression, and circadian rhythms. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017 ; 9 : a032516.
8. Rosbash M. Life is an N of 1. *Cell* 2017 ; 171 : 1241-5.
9. Young MW. As time flew by. *Cell* 2017 ; 171 : 1236-40.
10. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 1984 ; 312 : 752-4.
11. Reddy P, Zehring WA, Wheeler DA, *et al*. Molecular analysis of the *period* locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell* 1984 ; 38 : 701-10.
12. Zehring WA, Wheeler DA, Reddy P, *et al*. P-element transformation with *period* locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. *Cell* 1984 ; 39 : 369-76.
13. Jackson FR, Bargiello TA, Yun SH, Young MW. Product of *per* locus of *Drosophila* shares homology with proteoglycans. *Nature* 1986 ; 320 : 185-8.
14. Reddy P, Jacquier AC, Abovich N, *et al*. The *period* clock locus of *D. melanogaster* codes for a proteoglycan. *Cell* 1986 ; 46 : 53-61.
15. Crews ST, Thomas JB, Goodman CS. The *Drosophila* single-minded gene encodes a nuclear protein with sequence similarity to the *per* gene product. *Cell* 1988 ; 52 : 143-51.
16. Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature* 1990 ; 343 : 536-40.
17. Hardin PE, Hall JC, Rosbash M. Circadian oscillations in *period* gene mRNA levels are transcriptionally regulated. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 11711-5.
18. Zeng H, Hardin PE, Rosbash M. Constitutive overexpression of the *Drosophila* period protein inhibits *period* mRNA cycling. *EMBO J* 1994 ; 13 : 3590-8.
19. Sehgal A, Price JL, Man B, Young MW. Loss of circadian behavioral rhythms and *per* RNA oscillations in the *Drosophila* mutant *timeless*. *Science* 1994 ; 263 : 1603-6.
20. Vosshall LB, Price JL, Sehgal A, Saez L, Young MW. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, *timeless*. *Science* 1994 ; 263 : 1606-9.
21. Gekakis N, Saez L, Delahaye-Brown AM, *et al*. Isolation of timeless by PER protein interaction: defective interaction between timeless protein and long-period mutant *PERL*. *Science* 1995 ; 270 : 811-5.
22. Price JL, Dembinska ME, Young MW, Rosbash M. Suppression of PERIOD protein abundance and circadian cycling by the *Drosophila* clock mutation *timeless*. *EMBO J* 1995 ; 14 : 4044-9.
23. Zwiebel LJ, Hardin PE, Liu X, *et al*. A post-transcriptional mechanism contributes to circadian cycling of a per-beta-galactosidase fusion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 3882-6.
24. Price JL, Blau J, Rothenfluh A, *et al*. *double-time* is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell* 1998 ; 94 : 83-95.
25. Kloss B, Price JL, Saez L, *et al*. The *Drosophila* clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase Iepsilon. *Cell* 1998 ; 94 : 97-107.
26. Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, *et al*. Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 1997 ; 19 : 1261-9.
27. Sun ZS, Albrecht U, Zhuchenko O, *et al*. *RIGUI*, a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* period gene. *Cell* 1997 ; 90 : 1003-11.
28. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, *et al*. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila period* gene. *Nature* 1997 ; 389 : 512-6.
29. Vitaterna MH, King DP, Chang AM, *et al*. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, *Clock*, essential for circadian behavior. *Science* 1994 ; 264 : 719-25.
30. Allada R, White NE, So WV, *et al*. A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of *period* and *timeless*. *Cell* 1998 ; 93 : 791-804.
31. Rutila JE, Suri V, Le M, *et al*. Cycle is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila period* and *timeless*. *Cell* 1998 ; 93 : 805-14.
32. Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, *et al*. Role of the Clock protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 1998 ; 280 : 1564-9.
33. Hall JC (interviewed by M. Koch). A Nobel pursuit may not run like clockwork. *Cell* 2017 ; 171 : 1246-51.
34. Emery P, So WV, Kaneko M, *et al*. CRY, a Drosophila clock and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell* 1998 ; 95 : 669-79.

RÉFÉRENCES

35. Saez L, Young MW. *In situ* localization of the per clock protein during development of *Drosophila melanogaster*. *Mol Cell Biol* 1988 ; 8 : 5378-85.
36. Siwicki KK, Eastman C, Petersen G, *et al*. Antibodies to the period gene product of *Drosophila* reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system. *Neuron* 1988 ; 1 : 141-50.
37. Nitabach MN, Taghert PH. Organization of the *Drosophila* circadian control circuit. *Curr Biol* 2008 ; 18 : R84-93.
38. Zelinski EL, Deibel SH, McDonald RJ. The trouble with circadian clock dysfunction: multiple deleterious effects on the brain and body. *Neurosci Biobehav Rev* 2014 ; 40 : 80-101.
39. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science* 2016 ; 354 : 1004-8.
40. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, *et al.* Systems chronotherapeutics. *Pharmacol Rev* 2017 ; 69 : 161-99.
41. Hoyle NP, Seinkmane E, Putker M, *et al*. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : eaal2774.

TIRÉS À PART

S. Birman

Institut de Recherche en Santé Publique
GIS-IReSP

Questions de santé publique

Un nouveau bulletin pour une meilleure visibilité des résultats de la recherche en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IReSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, associations, public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publication concerne des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, les qualités pédagogiques de *Questions de santé publique* permettent au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.

Nom ----------

Prénom ----------

Institution ---------- **Fonction** ----------

Spécialité ---------- **Service** ----------

Adresse ----------

Ville ----------

Code postal ----------

Pays ----------

Adresse électronique ----------

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 49 85 03 45

Questions de santé publique
EDP Sciences
109, avenue Aristide Briand
92541 Montrouge Cedex
France

Réservé aux abonnés de M/S
Recevez gratuitement et régulièrement
Questions de santé publique
en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. **Directeur de la publication** : Corinne Alberti. **Rédacteur en chef** : Perrine Guillon. Réalisation : EDP Sciences.