

## **Étude : Rythmes circadiens et mémoire des adolescents atteints d'obésité**

Marie-Pierre Moisan, Inrae, Univ. de Bordeaux, Nutrineuro UMR 1286, Bordeaux.

Contexte : L'objectif de notre étude clinique est d'explorer les bénéfices de la chrononutrition sur la santé d'adolescents obèses qui passent 4 semaines pendant l'été dans une clinique pédiatrique spécialisée en rééducation nutritionnelle. Au préalable, les patients sont catégorisés comme synchronisés ou désynchronisés par une enquête alimentaire à domicile. Au-delà des bénéfices de la chrononutrition sur le poids et la masse grasse, nous analysons ces effets potentiels sur la mémoire.

Nous avons obtenu l'avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) pour l'étude clinique le 1<sup>er</sup> août 2022. Notre étude portant sur les mois de juillet et août chaque année nous n'avons pas pu inclure de patients avant la session 2023.

### **Etude clinique :**

Méthode : Le recrutement a eu lieu entre mai et juillet 2023, puis entre mai et juillet 2024.

- *Enquête alimentaire, de sommeil et d'activité à domicile* : les patients ont chacun envoyé les photos de toutes leurs prises caloriques (repas, snacks, boisson sauf eau) sur 6 jours (mardi au dimanche) qui ont ensuite été analysées par l'application FoodVisor afin d'estimer le contenu calorique. L'heure des prises alimentaires a été notée pour connaître les habitudes temporelles des repas. Les données ont été confirmées ou complétées si besoin lors de la deuxième visite chez le patient. Les participants ont également porté une montre connectée *Fitbit* afin d'estimer leur activité physique et leur sommeil pendant les 6 jours d'enquête. L'ensemble de ces données a permis de faire une analyse de cluster permettant de catégoriser les patients en sujets « synchronisés » ou « désynchronisés » selon leurs habitudes temporelles d'alimentation et de sommeil.
- *Analyse de l'indice de masse corporelle, du pourcentage de masse grasse et de masse maigre et de la mémoire avant et après le séjour en clinique* : Pendant 4 semaines (Juillet ou Août 2023 et 2024), les participants ont été hospitalisés dans la clinique INICEA Montprieat, Monfort-en-Chalosse. Quatre jours après l'arrivée (J4 = Visite1) et à la sortie (J26 = Visite2), plusieurs mesures ont été effectuées. Les patients ont passé un examen médical complet, avec mesure du poids, de l'indice de masse corporelle, de la tension, du tour de taille, de l'âge pubertaire, ainsi qu'une mesure de la bio-impédance permettant l'estimation du pourcentage de masse grasse et de masse maigre. Les patients ont également réalisé cinq tests cognitifs sur tablette informatique et ont répondu à des questionnaires psychométriques pour estimer les symptômes anxieux et dépressifs, effectués de manière randomisée durant 1h30. Lors de la première visite (V1), les patients ont également remis la montre FitBit (qui était à garder pendant tout le séjour), et des prélèvements de salive ont été effectués pour des mesures biologiques (mélatonine et cortisol). Enfin, un questionnaire permettant de définir le chronotype du patient a été réalisé.

**Hypothèse :** Notre hypothèse est que les sujets désynchronisés vont bénéficier davantage de la resynchronisation de leurs habitudes alimentaires et de sommeil lors du séjour en clinique pour leur santé métabolique et mentale, par rapport aux patients déjà synchronisés.

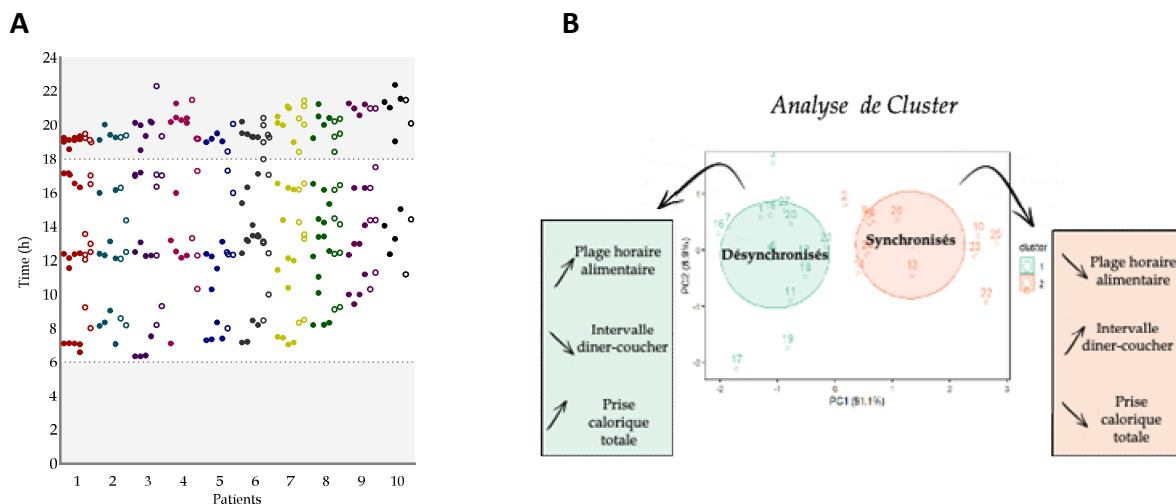
### Résultats préliminaires :

#### **Patients :**

Un total de 11 patients a été inclus dans l'étude en 2023 (six garçons et cinq filles), tandis que 17 patients supplémentaires l'ont rejoint en 2024 (huit garçons et neuf filles), avec pour objectif d'atteindre 60 patients d'ici 2026. Sur ces 28 patients, 22 ont complété entièrement l'étude. Les 28 patients étaient âgés de 12 à 17 ans (Moyenne d'âge :  $13.9 \pm 1.1$  ans) et souffrant d'obésité (IMC > 95<sup>ème</sup> percentile ;  $32.6 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>)

#### **Désynchronisation de l'alimentation et du sommeil**

Des feedogrammes individuels représentant un tracé temporel des événements d'ingestion au cours des 6 jours successifs de l'enquête à domicile ont été construits sur la base des journaux alimentaires (Figure 1A). Ce graphique montre que ces adolescents mangent généralement plus tard le week-end que les jours de semaine et ont tendance à avoir des apports caloriques à des heures tardives (patients 3 et 10 par exemple). Par analyse de clustering (K-mean) nous avons pu former deux groupes de patients (synchronisés et désynchronisés) à partir de trois critères : 1. La plage horaire de la prise alimentaire, 2. L'intervalle de temps entre le dernier repas et le coucher et 3. La prise calorique totale (Fig.1B).

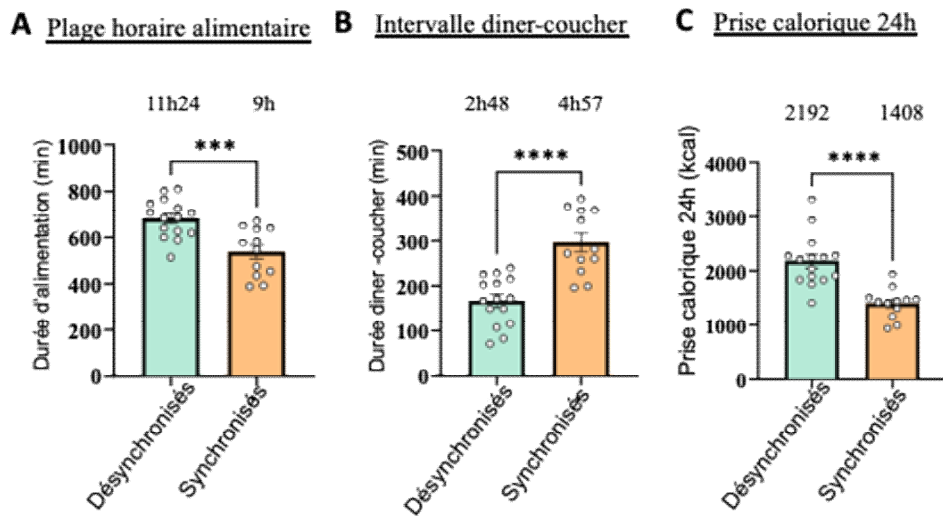


**Figure 1 : Formation des clusters**

- (A) Feedogramme représentatif des participants durant l'évaluation à domicile. Les heures des événements d'ingestion sont indiquées par des ronds de couleurs le long de la journée de 24 heures (axe des y). La zone blanche représente le temps entre 6h et 18h, chaque patient est représenté par une couleur, les cercles pleins représentent les jours de semaine et les cercles vides représentent les jours de week-end
- (B) Analyse de cluster (k means) avec les trois critères indiqués pour catégoriser les patients en synchronisés ou désynchronisés.

Les patients désynchronisés présentent une fenêtre d'alimentation plus longue que les patients synchronisés (11h24 vs. 9h, Fig. 2A). De plus, les patients désynchronisés affichent

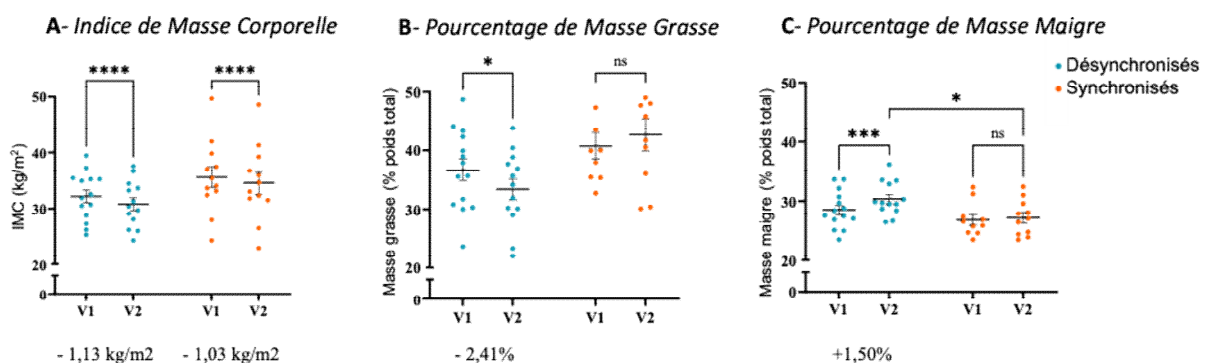
un intervalle de temps entre le dîner et le coucher plus court que les patients synchronisés (2h48 vs.4h57, Fig. 2B) et une prise calorique sur 24h plus importante (2192 kcal vs. 1408).



**Figure 2 : Comparaison des patients synchronisés et désynchronisés suite à l'analyse de cluster. A) Plage horaire alimentaire : temps entre première et dernière prise alimentaire, B) Durée entre dernier repas et coucher, C) prise calorique sur 24h. Des test-t non appariés ont été utilisés pour comparer les groupes. \*\*\* =  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$ .**

### Effet de la resynchronisation de l'alimentation et du sommeil sur l'IMC, la masse grasse et la masse maigre

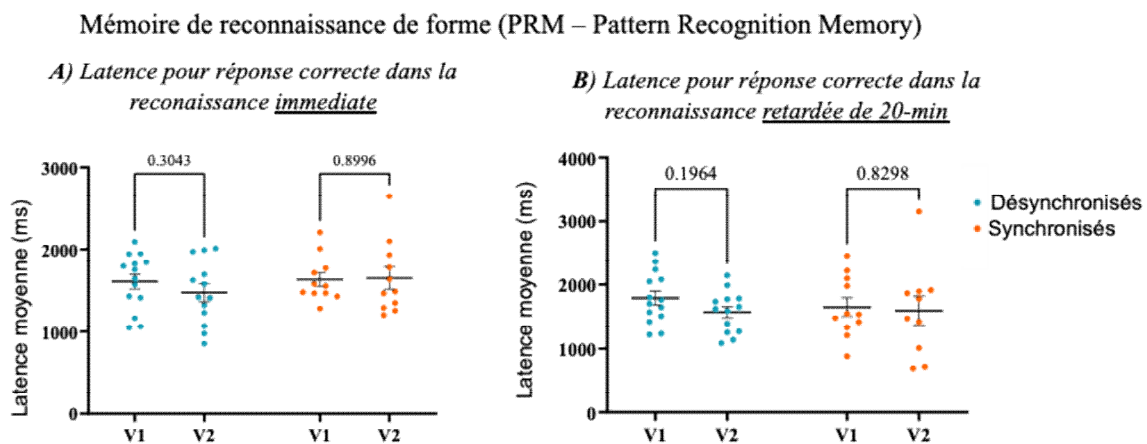
Des tests-t appariés ont été effectués afin de comparer les sujets synchronisés d'une part et les patients désynchronisés d'autre part entre le début (V1) et la fin du séjour (V2) en clinique pour l'indice de masse corporelle (IMC), le pourcentage de masse grasse et de masse maigre. Tous les patients montrent une amélioration de leur IMC après le séjour en clinique (Fig. 3A). Cependant, la diminution du pourcentage de masse grasse et l'augmentation de la masse maigre ne sont significatives que chez les patients désynchronisés.



**Figure 3 : Mesures anthropomorphiques des patients en début (V1) et fin (V2) de séjour en clinique. A : Indice de masse corporelle, B : Pourcentage de masse grasse et C : pourcentage de masse maigre mesurés par bio-impédance. Test-t appariés, \*  $p < 0,05$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$**

## Effet de la resynchronisation de l'alimentation et du sommeil sur la mémoire des adolescents

Des tests-t de Student appariés ont été employés afin de comparer la mémoire des patients avant et après leur prise en charge en clinique. Pour le moment nous n'avons analysé que le test de reconnaissance de forme, PRM (Pattern Recognition Memory). Dans ce test, des formes sont présentées une par une au centre de l'écran. Ensuite deux formes sont présentées sur l'écran et le patient doit reconnaître laquelle il a déjà vue. Le test est fait immédiatement après la présentation de toutes les formes ou avec un délai de 20 min. Les résultats ci-dessous présentent la latence avant de donner la réponse correcte en comparant les performances en début et fin de séjour en clinique chez les patients désynchronisés et synchronisés (Fig.4). Aucune différence significative n'a été détectée pour aucun des groupes de patients, que ce soit en reconnaissance immédiate ou en reconnaissance retardée. Cependant, chez les désynchronisés une tendance semble se dessiner pour une diminution de la latence, surtout dans la reconnaissance retardée reflétant la mémoire à long-terme.



## DISCUSSION

Nos résultats préliminaires sont en accord avec l'hypothèse en ce qui concerne la masse grasse et la masse maigre. En effet, les participants désynchronisés ont un pourcentage de masse grasse et de masse maigre qui s'améliorent à la fin du séjour dans ce groupe, suggérant que le respect des rythmes circadiens pour l'alimentation et le sommeil est bénéfique en particulier pour les sujets désynchronisés. Ces mesures semblent plus précises que l'IMC pour lequel aucune différence n'est observée entre groupes. Pour la mémoire, nous n'avons à ce jour analysé qu'un seul test, la reconnaissance de forme, qui ne montre pas de différence pour aucun des groupes. La tendance à une latence plus faible en fin de séjour chez les patients désynchronisés est à confirmer. Il est important de rappeler que la taille de l'échantillon analysé dans ce rapport est trop réduite pour tirer des conclusions définitives. De plus, les effets âge et genre, facteurs confondants importants, ne peuvent pas être pris en compte du fait des faibles effectifs. De même, le chronotype, mesuré à la fois par les dosages de mélatonine, de cortisol et par le questionnaire de Munich, sera pris en compte dans l'analyse finale. Tous les échantillons de salive ont été collectés pour ces mesures et les questionnaires ont été recueillis. A terme, le recrutement des 60 patients permettra d'avoir des résultats plus détaillés et représentatifs.

## **PERSPECTIVES**

Nous continuons de recruter des patients en 2025 et 2026 pour atteindre l'objectif de 60 patients. Grâce à ces résultats préliminaires nous avons obtenu un nouveau financement de l'IReSP (Institut de Recherche en Santé Publique), permettant de poursuivre ces études jusqu'en 2027. A la fin de l'étude, nous analyserons tous les paramètres en prenant en compte les facteurs confondants (age, sexe, chronotype, activité physique et prise calorique).

## **COMMUNICATIONS**

Les résultats préliminaires sur les 11 premiers patients ont été présentés par MP Moisan sous forme d'affiche au congrès de la Société de Neuroendocrinologie en septembre 2024 à Nice (affiche ci-dessous). Une présentation orale des résultats préliminaires des 22 patients a été faite par R Ginieis lors de la journée du Réseau de Recherche International RRI Food4Health à Bordeaux en octobre 2024.

*Résumé présenté au congrès de la Société de Neuroendocrinologie, Nice 16-19 septembre 2024, Nice :*

### **Effects of food and sleep realignment onto circadian rhythms on memory functions in adolescent patients with obesity**

**Marie-Pierre Moisan, Rachel Ginieis, Claire Bonnet, Helene Thibault, Pascal Barat**

Time-Restricted Eating (TRE) is a nutritional intervention approach that emphasizes the realignment of meal timing onto circadian rhythms, without caloric restriction. This intervention has increased in popularity over the past decade as a potential treatment for metabolic pathology such as obesity, essentially because it does not require individuals to count calories in order to improve their health. Most TRE studies have primarily focused on the metabolic benefits of TRE in adults, largely neglecting the potential benefits of this approach on obese adolescents. Furthermore, TRE effects on brain health such as cognitive functions, anxiety, and depression have never been analyzed. The aim of the present study is to evaluate the impact of TRE on memory and mood of adolescents suffering from obesity. Obese patients aged between 12 and 17 years are recruited from the obesity specialized center of Bordeaux children hospital. A first home-based study focuses on the patients' habits in terms of food intake temporality and sleeping behavior. Based on these data, patients are either classified as synchronized or desynchronized using a cluster analysis method. Then, both groups of patients undergo 4 weeks of nutritional rehabilitation in a specialized clinic, during which the daily food intake window is restricted to 10h30 (from 8.30 am to 7pm). Memory tests are conducted at the start and at the end of their clinical stay to determine any improvements following this intervention. We hypothesize that re-aligning obese adolescents' eating and sleeping schedules onto their circadian rhythms induce relative greater beneficial effects on memory performances in desynchronized patients than their synchronized counterparts. Aligned with this hypothesis, the first set of results revealed that desynchronized patients showed improved performances on 20-minute delayed memory tasks (verbal and pattern recognition memory), while synchronized patients showed no difference after 4 weeks of 10h30 TRE. While these results are preliminary, in the greater scheme of things, this study aims to provide new insights into the therapeutic value of circadian rhythm re-alignment on sleep quality and memory consolidation processes in adolescents with obesity.

# Affiche correspondant au résumé et présentée par MP Moisan:



## Effects of food and sleep realignment onto circadian rhythms, on memory functions in adolescent patients with obesity



Marie-Pierre Moisan<sup>1</sup>, Rachel Ginieis<sup>1</sup>, Claire Bonnet<sup>1</sup>, Helene Thibault<sup>1,2</sup>, Pascal Barat<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nutripsys team, Nutrineuro, INRAE UMR-1286, University of Bordeaux, Bordeaux, France.  
<sup>2</sup>Centre Spécialisé Obésité pédiatrique, Hôpital des Enfants, CHU Bordeaux, Bordeaux, France



### Introduction Methods

• Time-Restricted Eating (TRE) is a nutritional intervention approach that emphasises the realignment of meal timing onto circadian rhythms, without caloric restriction. Most TRE studies have focused on the metabolic benefits of TRE in adults. Furthermore, TRE effects on brain health such as cognitive functions, anxiety, and depression have never been analysed.

#### Aims

• To evaluate the impact of TRE on memory and mood of adolescents suffering from obesity

#### Inclusion criteria

- Adolescents with obesity BMI > 95th IOTF-30
- Aged 12 to 17, ♀ & ♂
- No psychiatric disorders

#### Home-based enquiries on meal and sleep patterns



#### Clinical intervention of nutritional rehabilitation

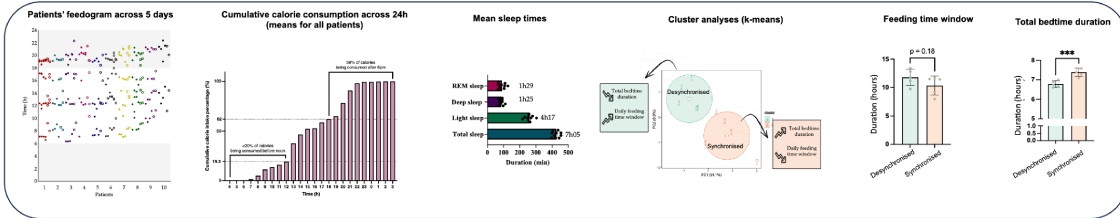


#### Pre and post-intervention analyses of mood, memory and fat mass

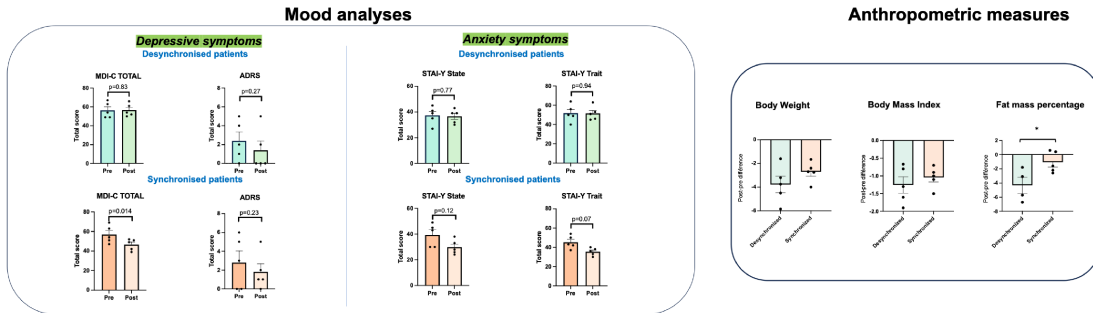


### Preliminary Results

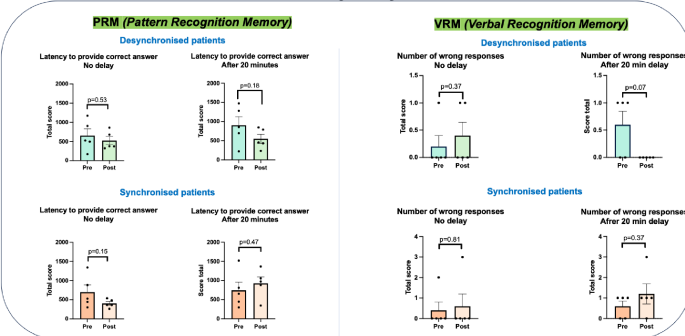
#### Home-based Enquiries & Patients Categorisation



#### Pre-Post Clinical Intervention Analyses



#### Memory analyses



#### Discussion

- Patients can be categorised in Synchronised and Desynchronised according to feeding and sleeping times
- TRE increases beneficial effects on fat mass in Desynchronised patients
- TRE does not affect mood symptoms
- TRE increases beneficial effects on long-term memory in Desynchronised patients
- Results are preliminary and need confirmation with higher number of patients and adjustment on age and sex.



marie-pierre.moisan@inrae.fr

SNE 2024, Nice, France