

RYTHMES

Éditorial

Je souhaite commencer cet éditorial en remerciant tous les participants au 37^{ème} congrès de la Société Francophone de Chronobiologie (SFC) qui s'est tenu du 18 au 20 avril dernier à Strasbourg. La participation a été importante, plus importante qu'attendu. Les forces vives de la discipline du monde de la francophonie étaient présentes. Le pari, pour ce congrès, était de regrouper ces forces, en particulier les plus jeunes. Ce pari a été globalement réussi et ceci souligne bien le dynamisme de notre communauté. Le deuxième pari était de faire en sorte que notre société devienne, redevienne, pour les jeunes une société de référence dans la discipline. La réussite du congrès à Strasbourg est une étape importante mais ce n'est qu'une étape préliminaire. Beaucoup de chemin reste à parcourir, et l'objectif que je fixe à notre société pour les années à venir est justement d'aller plus loin dans cette évolution.

Les rythmes biologiques sont aujourd'hui à la mode. Ce ne fut pas toujours le cas et un rappel historique est nécessaire pour bien situer la place actuelle et à venir de la SFC. Si l'existence des rythmes biologiques est connue depuis la plus haute antiquité, la notion de rythmicité endogène, démontrée chez les plantes depuis le milieu du 18^{ème} siècle, n'a été acceptée chez l'animal que très tardivement et ce n'est que récemment qu'une physiologie des rythmes s'est mise en place et développée. De l'avis général, avec le Cold Spring Harbor Symposium - Biological Clocks, 1960 est considéré comme date de naissance de la discipline.

Deux grands courants ont caractérisé, et caractérisent encore aujourd'hui, les recherches sur les rythmes. L'un de ces courants, représenté surtout par des médecins – F. Halberg, L. Scheving, et en France A Reinberg – cherche, sur la base d'études systématiques précises des rythmes biologiques, à bien connaître les structures temporelles des fonctions pour développer 1) une plus grande efficacité de stratégie médicale 2) une prévention des maladies et 3) une optimisation de la posologie médicamenteuse. Pour les tenants de ce courant, l'étude des rythmes constitue une discipline scientifique individualisée ayant un but précis et une méthodologie propre. Ils lui donnèrent le nom de Chronobiologie. Le second courant porté par des personnalités comme C.S. Pittendrigh et J. Aschoff s'est intéressé essentiellement à la nature des rythmes biologiques. Comprendre le fonctionnement des horloges, décrire le support anatomique des automatismes sont les questions clefs de ce courant de pensée. Pour eux, les problèmes fondamentaux que pose l'étude des rythmes doivent donc être abordés par les chercheurs au

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Sommaire

Éditorial	29
Notre site Web	31
Mise à jour de l'annuaire électronique	32
Composition du Bureau	33
37 ^{ème} congrès de la SFC	34
Compte rendu de l'AG	35
Colloques	36
Résumés du congrès	37
Colloques	54
Master de Gestion des temps éducatifs	56
Sujet de thèse	58
Annnonce de Post-Doc	59



sein de leurs disciplines respectives (endocrinologie, neurobiologie, étude du comportement, etc...)*.

L'organisation sociale du monde scientifique se fait autour de sociétés savantes. Même si la séparation entre ces deux courants de pensée n'est pas très étanche et même s'ils se sont mutuellement enrichis, le désaccord conceptuel a eu, et a toujours, quelques conséquences en termes de sociétés. Ces dernières années, surtout avec la découverte des mécanismes moléculaires de l'horloge, les études mécanistiques des rythmes se sont nettement développées. Beaucoup de sociétés n'ont pas su intégrer les changements profonds de la discipline et, de ce fait, de nouvelles sociétés scientifiques ont été fondées, ne serait-ce que pour asseoir la modernité actuelle. Je citerai simplement les plus connues : la *Society for Research on Biological Rhythms* (SRBR), et la *European Biological Rhythms Society* (ERBS) qui sont devenues les références internationales. Il faut aussi noter qu'à l'opposé de sociétés plus anciennes (*International Society for Chronobiology*, *European Society for Chronobiology*), le vocable utilisé « rythmes biologiques » renvoie au deuxième courant de pensée. Actuellement toutefois, de par la médiatisation systématique de la science, le mot « Chronobiologie » a retrouvé un sens de modernité et les sociétés citées, avec de nombreuses autres, anciennes ou récentes, se sont regroupées dans une *International Federation of Societies for Chronobiology* (IFSC).

La situation en France est à la fois similaire et différente. La SFC est une société relativement ancienne et qui, bien évidemment, a été confrontée aux équilibres entre les deux courants de pensée. Elle a une histoire respectable et a su représenter activement la discipline. Il n'en restait pas moins que, si ces dernières années de nombreux jeunes chercheurs ont été recrutés dans différents laboratoires, ceux-ci ne se reconnaissaient pas complètement dans la SFC. Il y avait un risque fort de divorce avec même des propositions de création d'une nouvelle organisation, d'autant que quelques collègues ne trouvant pas ou plus leur place avaient déjà fondé une autre association : l'*Association de Chronobiologie Médicale* (ACM).

Ce risque a été clairement identifié au cours des dernières années. Ayant participé à la création d'une société scientifique (le *European Pineal Study Group* devenu après évolution profonde la *European Biological Rhythms Society*), je sais qu'il est facile et enrichissant de créer une structure nouvelle. Pourtant, faire évoluer les sociétés existantes est plus riche de perspectives car sans respect de l'histoire et de l'évolution des concepts, le progrès scientifique ne relève plus que d'un progrès technologique et les limites sont vite atteintes. Les présidents et bureaux successifs de la SFC ont réagi fortement et ont réussi progressivement à faire évoluer la société. Pour mémoire je rappellerais simplement quelques étapes marquantes. D'abord 1) la transformation de ce qui n'était alors qu'un groupement de scientifiques (GERB) en une vraie société scientifique, 2) la création du prix jeune chercheur en 2000, sans oublier 3) les efforts faits sur le contenu scientifique des congrès des dernières années. C'est aussi à la même époque qu'une politique de rajeunissement de notre conseil d'administration a été lancée avec des conséquences immédiates très visibles (modernisation du site web de la société etc..). Ces actions diverses de la SFC apparaissent disparates mais elles avaient un sens. A preuve, aujourd'hui, deux des responsables de notre société sont des lauréats de nos prix jeunes chercheurs. Tout ceci explique que notre so-

ciété, la SFC, au contraire de tant d'autres, a su évoluer et a toujours un rôle majeur à jouer dans l'animation de notre discipline.

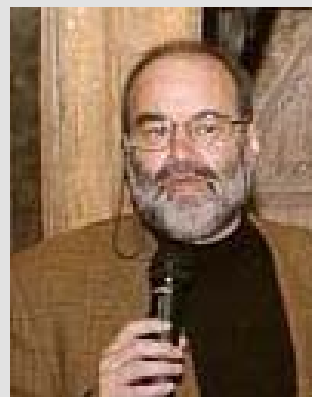
Est-ce dire que, maintenant, tous les scientifiques français ou francophones de par le monde travaillant dans le domaine des rythmes se reconnaissent dans la SFC ? Probablement pas et de toutes les façons, notre société doit continuer à évoluer au même titre qu'évolue scientifiquement la discipline. Ceci permettra sans doute d'aborder en profondeur la question des relations entre SFC et ACM, un problème récurrent dont nous parlons depuis déjà trop longtemps.

La science a toujours été internationale mais aujourd'hui, le fonctionnement même du monde scientifique devient international. La place des instances européennes dans l'attribution des fonds de recherche est grandissante. Les sociétés scientifiques doivent, même dans un cadre national, intégrer cette dimension européenne. Lors de la dernière assemblée générale à Strasbourg (avril 2005), les membres de notre société ont accepté la proposition du bureau d'une association étroite de la SFC avec la ERBS, à savoir que les membres de la SFC deviennent automatiquement membres de la société européenne. C'est je crois une nouvelle évolution, très importante, qui garantira à notre communauté la reconnaissance scientifique qu'elle mérite. Le Conseil de la SFC m'ayant mandaté pour négocier avec la ERBS, j'ai immédiatement engagé les discussions. Normalement, si tout se passe bien, cette association devrait être effective à partir de septembre prochain. Bien évidemment, il nous faudra aussi renforcer notre influence au niveau international, dans l'IFSC. Notre crédibilité passe naturellement par une représentation unique de la communauté française.

Voilà en ces quelques lignes le cadre général des actions que je me propose de conduire, au cours de cette mandature, avec tous les membres du conseil. Une société scientifique est représentée par son président et son conseil d'administration mais son avenir dépend de l'implication de ses membres. Nous avons donc besoin de votre aide. N'hésitez pas à nous contacter, à nous critiquer et à suggérer des actions.

Strasbourg, 27 mai 2005

Paul Pévet
Président



* pour plus de détails sur cette histoire et évolution, je renvoie à l'introduction du livre de Jean Boissin et Bernard Canguilhem « *les Rythme du Vivant* » publié en 1998 par Nathan et CNRS éditions

Visitez régulièrement le site Web de la SFC

Le site de la Société Francophone de Chronobiologie est consultable à l'adresse

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Tout comme l'ancien site, il comporte une présentation de la société et de ses activités ainsi qu'un annuaire de ses membres. Chaque membre recevra un courrier avec un nom de login et un mot de passe personnel qui lui donnera un accès personnel pour notamment modifier sa fi-

Société Francophone de Chronobiologie
L'étude des rythmes du monde vivant

Lundi 06 Juin 2005

Accueil | La SFC | Actualités | Annonces | Bibliographie | Espace membre | Services | Liens

Recherche
dans tout le site
> recherche avancée

Bienvenue sur le site de la SFC.

La Société Francophone de Chronobiologie est heureuse de vous accueillir sur son nouveau site. Prenez le temps de naviguer pour découvrir au fil des pages la SFC, son histoire et ses activités... à votre rythme.

A la une

- ◆ **X. Congress of the European Pineal and Biological Rhythms Society**
Le 10e congrès de la société européenne de la glande pinéale et des rythmes biologiques (EPRBS) se tiendra à Franfort (Allemagne) du 01 au 05 Septembre 2005.
- ◆ **Gordon Research Conference "Chronobiology"**
- ◆ **17th Annual Meeting SLTBR**
Le 17e congrès annuel de la SLTBR se tiendra du 06 au 08 juillet 2005 à Eindhoven

Qui sommes-nous
◆ Découvrez la Société Francophone de Chronobiologie, ses buts et activités sur les pages de présentation.

Consulter
◆ **La revue 'Rythmes'**
Découvrez la revue publiée par la SFC.

◆ **Les événements à venir**
Colloques, congrès ou émissions en rapport avec la chronobiologie...

◆ **Les annonces en ligne.**
Offres d'emplois, de stages, sujets de thèses...

Accueil | Infos légales | Compatibilité
Copyright © Didier Durand - 2004

Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

Si vous connaissez votre identifiant et votre mot de passe, aller dans [Espace membres](#) et entrer l'identifiant et votre mot de passe, puis suivre les instructions.

Si vous n'avez pas encore votre identifiant et votre mot de passe, vérifier d'abord que vous êtes bien enregistré dans l'annuaire [Annuaire des membres](#) et cliquer sur la lettre initiale du nom. Noter le mail sous lequel vous êtes enregistré.

Aller dans [Espace membres](#) et cliquer sur [Login/Mot de passe oublié?](#) ; on vous demande alors le mail sous lequel vous êtes enregistré, et vous recevrez alors votre identifiant et votre mot de passe.

che. Le site constitue aussi une riche source d'informations sur la recherche et l'enseignement qui portent sur la chronobiologie, ainsi que sur l'actualité de cette discipline. Je vous laisse explorer le site de manière plus approfondie et compte sur vous tous pour l'alimenter régulièrement et le faire vivre longtemps !

Sophie LUMINEAU

VOS COORDONNEES ACCESSIBLES SUR LE SITE DE LA SOCIETE FRANCOPHONE DE CHRONOBIOLOGIE

M, Mme ou Mlle, Prénom, Nom :

Titres, fonctions :

Adresse :

Tel:

Fax:

Adresse électronique :

Mots clefs :

Pensez à actualiser vos données !

**avec ce formulaire pour une première inscription ;
en ligne sur le site pour une modification.**

(voir page 31 pour la procédure sur le site)

Envoi du Journal RYTHMES

De par votre adhésion à la SFC, vous bénéficiez automatiquement et gratuitement de l'abonnement à RYTHMES. Les numéros des années précédentes sont en accès libre sur le site Internet de la Société, mais les numéros de l'année en cours vous sont envoyés personnellement. Jusqu'à présent, l'envoi sous version papier était majoritaire. Cependant, afin de réduire le coût de l'impression et de l'envoi par courrier postal, nous proposons d'instaurer systématiquement un envoi par courrier électronique (en version couleur). Toute personne souhaitant **conserver** l'envoi sous version papier est priée de cocher la case correspondante ci-dessous. Si vous optez pour la version électronique, il est impératif que vous fournissiez une **adresse de courrier électronique** valide. En cas de non réponse de votre part, l'envoi par courrier électronique sera fait par défaut à partir de début 2005 à toute personne ayant déjà fourni son adresse électronique. Merci d'avance de nous permettre de communiquer au mieux avec l'ensemble des membres de la SFC.

Souhaitez-vous recevoir la version électronique (*préférable*¹) ²

ou la version papier de RYTHMES ²

¹ Dans ce cas, n'oubliez pas de fournir une adresse électronique ci-dessus

² Cocher la case correspondant à votre choix

A renvoyer à :

Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7518, Université Louis Pasteur
12 rue de l'université, 67000 STRASBOURG
Tel: 03.90.24.05.08
Fax: 03.90.24.05.28

e-mail: challet@neurochem.u-strasbg.fr

Composition du bureau de la SFC au 1er mai 2005

Secrétaire Général
Etienne Challet



Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7518
Université Louis Pasteur
5 rue Blaise Pascal
67000 Strasbourg
Tel (+33) (0)3 88-45-66-93
Fax (+33) (0)3 88-45-66-54
challet@neurochem.u-strasbg.fr

Président
Paul Pévet



Neurobiologie des Rythmes
ULP CNRS UMR 7518
5 rue Blaise Pascal
67000 Strasbourg
Tel (+33) (0)3 88 45 66 08
Fax (+33) (0)3 88 61 29 08
pevet@neurochem.u-strasbg.fr

Trésorière
Fabienne Aujard



Ecophysiologie
CNRS UMR 5176 - MNHN
4 avenue du Petit Château
91800 Brunoy
Tel (+33) (0)1 60 47 92 37
Fax (+33) (0)1 60 46 81 18
fabienne.aujard@wanadoo.fr

Secrétaire Adjointe
Sophie Lumineau



Ethologie Evolution Ecologie
UMR CNRS 6552 Université Rennes 1
Campus de Beaulieu
Avenue du General Leclerc
35042 Rennes Cedex
Tel (+33) (0)2 23 23 68 36
Fax (+33) (0)2 23 23 69 27
sophie.lumineau@univ-rennes1.fr

Vice président
Bruno Claustrat



Service de Radioanalyse
Hôpital Neurocardiologique
59 Boulevard Pinel
69677 Bron
Tel (+33) (0)4 72 35 72 84
Fax (+33) (0)4 72 35 73 05
bruno.claustrat@chu-lyon.fr

Trésorière adjointe
Berthe Vivien-Roels



Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7518
Université Louis Pasteur
12 rue de l'Université
67000 Strasbourg
Tel (+33) (0)3 90 24 05 19
Fax (+33) (0)3 90 24 05 28
vivien@neurochem.u-strasbg.fr

Composition du bureau de la rédaction de Rythmes

Réalisation
Jean-François Vibert



ESIM INSERM 707
Faculté de Médecine P et M Curie
27 rue Chaligny
75571 Paris
Tel (+33) (0)1 44 73 84 31
Fax (+33) (0)1 44 73 84 54
jean-francois.vibert@upmc.fr

Rédaction
Fabienne Aujard



Ecophysiologie
CNRS UMR 5176 - MNHN
4 avenue du Petit Château
91800 Brunoy
Tel (+33) (0)1 60 47 92 37
Fax (+33) (0)1 60 46 81 18
fabienne.aujard@wanadoo.fr

Réalisation
Jacques Beau



Chronothérapeutique des cancers
INSERM E354, Hôpital Brousse
14-16, Avenue P.V. Couturier
94800 Villejuif (France)
tel : (33) 1 45 59 38 55
fax : (33) 1 45 59 36 02
beau@vjf.inserm.fr

37^{ème} congrès de la Société Francophone de Chronobiologie

18-20 Avril 2005 - Strasbourg

Le 37^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie intitulé « Les rythmes: du gène à la fonction, de la fonction aux gènes » s'est tenu à Strasbourg cette année du 18 au 20 Avril, organisé par Paul Pevet, Etienne Challet et l'équipe du Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes de l'Université Louis Pasteur.

Les thèmes développés étaient axés sur les mécanismes: mécanismes moléculaires des horloges, mécanismes de synchronisation des horloges, et sorties de l'horloge, fonctions circadiennes, photopériodisme et mélatonine. La dernière session était consacrée en partenariat avec l'ACM aux interactions rythmes, santé et vie sociale. Une conférence de prestige en partenariat avec l'IFR des neurosciences de Strasbourg était donnée le lundi soir par Josephine Arendt sur « horloge biologique et mélatonine chez l'homme ».

Il faut souligner le niveau scientifique particulièrement élevé de la très grande majorité des interventions et féliciter Paul Pevet et ses collaborateurs de la remarquable tenue scientifique et de l'excellente organisation du congrès.



© Pascal DISDIER - CNRS DR10

Paul Pevet avait choisi délibérément de confier un maximum de communications orales à de jeunes chercheurs au cours des différentes sessions. Les sessions de communications affichées étaient de durée suffisante pour permettre les échanges et discussions.



© Pascal DISDIER - CNRS DR10

Enfin il faut également souligner que le partenariat avec les laboratoires Servier a permis d'inviter plusieurs jeunes chercheurs du Maghreb à participer à ce congrès. Le prix Jeune chercheur et trois prix de meilleures communications affichées ont été remis aux lauréats au cours de la soirée de gala. Au total, plus de la moitié de la centaine de participants au congrès était constituée de jeunes chercheurs confirmant l'évolution que prend notre société depuis plusieurs années par une politique délibérément tournée vers l'avenir. Ceci n'implique pas pour autant d'oublier notre « histoire » et au cours de la soirée de gala un hommage solennel a été rendu par Yvan Touitou à Alain Reinberg pour son action de pionnier en chronobiologie.

Un très bon niveau scientifique et des conférences d'excellente composition ont fait de ce congrès une réussite totale.

Bernard Bruguerolle

Toutes les photos du congrès sont actuellement accessibles sur le site <http://sfc2005.u-strasbg.fr/>

Compte Rendu de l'Assemblée Générale

18 avril 2005, Strasbourg

Ouverture de la séance à 18h00 sous la Présidence de Bernard Bruguerolle.

Nombre d'adhérents

L'état actuel des adhésions est présenté par Etienne Challet, Secrétaire Général.

130 adhérents sont à jour de leur cotisation alors qu'ils étaient 120 à la même époque l'an dernier. Sept nouvelles personnes depuis l'an dernier souhaitent adhérer à la SFC :

- ◆ Olivier Bosler (Marseille)
- ◆ Florence Cayetanot (Brunoy)
- ◆ Ouria Dkhissi-Benyahya (Bron)
- ◆ Marie-Paule Felder-Schmittbuhl (Strasbourg)
- ◆ Khaled Ferrach (Paris)
- ◆ Bertrand Kaeffer (Nantes)
- ◆ Benoît Mauvieux (Caen)

Ces sept candidatures sont approuvées par l'Assemblée Générale.

Bilan financier par la Trésorière

L'état des finances est présenté par la Trésorière, Fabienne Aujard.

A la date du 12 avril 2005, le CCP est crédité de la somme de 2981,35 € et le livret de Caisse d'Epargne de 11167 €, soit un avoir total de 14148,35 €.

L'assemblée félicite la Trésorière pour la bonne tenue des comptes et accorde le quitus à l'unanimité.

Cotisations 2006

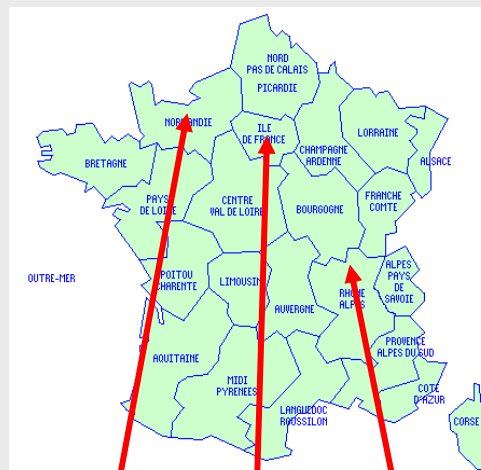
La cotisation standard est maintenue à 25 € (12,5 € pour les retraités) pour 2005. L'Assemblée accepte la proposition du Conseil d'Administration que les inscriptions à la SFC soient gratuites pour les étudiants, sous réserve qu'ils soumettent un article à RYTHMES dans les deux ans qui suivent leur inscription.

Point sur le bulletin RYTHMES

La fréquence des parutions du bulletin a été très satisfaisante depuis le congrès de Rennes l'an passé, avec deux nouveaux numéros en 2004 et un suivant au printemps 2005. L'accès au bulletin en ligne est possible pour ceux qui le souhaitent à partir du site internet de la Société (voir adresse internet ci-dessous). Fabienne Aujard, Rédactrice en Chef, relance un appel aux adhérents présents pour qu'ils soumettent des articles au bulletin.

Propositions pour les prochains congrès de la SFC

Les lieux des trois prochains congrès de la SFC ont été fixés comme suit:



Caen en 2008

Paris en 2007

Lyon en 2006

Site internet de la SFC

Le site internet de la SFC, désormais hébergé par l'Université de Rennes 1, a été créé par Didier Durand (Rennes). Il est accessible à l'adresse suivante :

<http://www.sf-chronobiologie.org/>

C'est Sophie Lumineau, Secrétaire-adjointe, qui en assure la maintenance.

Renouvellement d'une partie du Conseil d'Administration

Plusieurs membres du bureau arrivent en fin de premier ou de second mandat : Alain Blanc, Bernard Buisson, Bernard Bruguerolle, Paul Pévet, Isabelle Meney-Essaber, Berthe Vivien, Edgar Wagner.

L'Assemblée accepte à l'unanimité la proposition du Conseil d'Administration que Howard Cooper et Benoît Malpoux deviennent les nouveaux membres du Conseil.

Renouvellement du Président et du Vice-Président

Après un vote à l'unanimité moins une voix, le Conseil d'Administration élit Paul Pévet comme nouveau Président, en remplacement de Bernard Bruguerolle. Quant au poste de Vice-Président laissé vacant par Edgar Wagner, c'est Bruno Claustrat qui en assurera la tâche.

Politique générale et liens avec l'Association de Chronobiologie Médicale

L'Assemblée vote sur le principe d'ouvrir des négociations avec la European Biological Rhythms Society (EBRS) pour que l'adhésion à la SFC implique celle à l'EBRS.

Le rapprochement entre la SFC et l'Association de Chronobiologie Médicale (ACM) est à nouveau évoqué. Cette année, la dernière session du congrès de la SFC en partenariat avec l'ACM comprenait des orateurs et oratrices des deux sociétés.

Prix Jeune chercheur/jeune chercheuse 2005

Un jury composé de 4 membres du Conseil d'Admi-



© Pascal DISDIER - CNRS DR10

nistration n'ayant pas co-publié avec les candidat(e)s a choisi le lauréat 2005. Le Prix Jeune chercheur/jeune chercheuse (1000 €) sera finalement décerné à Hugues Dardente (Strasbourg) lors du gala le mardi 19 avril.

Prix des meilleurs posters 2005

Pour continuer l'initiative de l'équipe rennaise en 2004, les posters présentés à Strasbourg ont été évalués tant sur le plan esthétique que scientifique par un comité de 4 personnalités de la SFC. A l'occasion du gala le 19 avril, les prix des trois meilleurs posters (500 € chacun) ont été décernés à Céline Legros (Tours), Jorge Mendoza (Mexico) et Benjamin Tournier (Strasbourg).

Points divers

Bonne nouvelle pour la chronobiologie en France: un Master « Gestion des Temps Educatifs » est créé à l'Université de Tours sous la direction de François Testu et René Clarisse.

Étienne Challet,
Secrétaire général

GORDON RESEARCH CONFERENCES: Chronobiology July 31 - August 5, 2005 - Location: Newport, USA

The **Gordon Research Conferences** provide an international forum for the presentation and discussion of frontier research in the biological, chemical, and physical sciences, and their related technologies.

<http://www.grc.org/>

Pour la conférence **Chronobiology**

Salve Regina University Newport, RI, USA

<http://www.grc.org/programs/2005/chrono.htm>

Chair: [Martha U Gillette](#)

Vice Chair: [Till Roenneberg](#)



X. Congress of the European Pineal and Biological Rhythms Society September 1-5, 2005 - Location: Frankfurt/Main, Germany

Frankfurt/Main, Germany

Dr. Senckenbergische Anatomie
Fachbereich Medizin der J. W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt/Main Germany

Early registration until April 1, 2005

Late registration until July 15, 2005

Registration deadline July 15, 2005

Abstract submission deadline June 15, 2005

<http://www.epbr-society.com/Congress/>



Résumés du 37ème Congrès de la SFC à Strasbourg

1 Effet différencié de la pinéalectomie sur l'expression des facteurs de transcription Ror β et Rev-erb α dans la pars tuberalis et les noyaux suprachiasmatiques du Rat

Agez L, Laurent V, Masson-Pévet M, Gauer F

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, UMR-CNRS 7518,
Université Louis Pasteur, Strasbourg, France

La synthèse nocturne de mélatonine véhicule 2 messages temporels: circadien (variations jour/nuit), et annuel (variations saisonnières). Deux structures centrales semblent impliquées dans leur intégration: les noyaux suprachiasmatiques (NSC), et la pars tuberalis (PT). Les NSC sont le siège de l'horloge circadienne des Mammifères dont l'activité est modulable par la mélatonine. Des injections quotidiennes de mélatonine re-synchronisent à 24h le rythme de l'activité locomotrice d'animaux en libre court. Ces effets chronobiotiques expliquent leurs intérêts thérapeutiques pour le traitement des désorganisations des rythmes biologiques. Ces deux structures sont donc privilégiées pour caractériser et étudier la transduction des messages circadiens et saisonniers véhiculés par la mélatonine. Nous avons étudié, par hybridation in situ, les effets du taux de mélatonine sur l'expression de 2 facteurs de transcription (FT): Ror et Rev-erb ayant une expression circadienne dans la PT et les NSC. Les résultats confirment, dans les 2 structures, la présence de variation circadienne, avec un pic d'expression à CT2 pour Ror et CT6 pour Rev-erb. L'absence de mélatonine par pinéalectomie (PX) n'a pas de conséquence sur l'expression des FT dans les NSC. En revanche la PT présente une perte de rythmicité de l'expression des 2 FT ainsi qu'une forte diminution de leur niveau d'ARNm. Une administration de mélatonine dans l'eau de boisson, permettant de restaurer des variations journalières de mélatonine après PX, rétablit le rythme circadien et le niveau d'expression des ARNm de Ror et Rev-erb dans la PT, mais est sans effet dans les NSC. Ces résultats montrent que l'expression des FT Ror et Rev-erb est spécifiquement contrôlée dans la PT par les variations circadiennes de la mélatonine. Cette régulation différenciée de l'expression des 2 partenaires Ror et Rev-erb dans la PT et dans les NSC, renforce l'intérêt de l'étude de ces facteurs de transcription dans la régulation du temps circadien ou saisonnier véhiculé par la mélatonine.

Poster

2 L'horloge biologique et la mélatonine chez l'Homme

Arendt J

Centre for Chronobiology, School of Biomedical and Molecular Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey, GU2 7XH, UK

La mélatonine, hormone de la glande pinéale, est connue sous différents 'sobriquets', soit 'l'hormone de la nuit', 'l'hormone Dracula', 'colle circadienne', entre autres. Mise à part l'hormone Dracula (invention d'un quotidien, peu intellectuel, britannique, bien sûr), ces noms restent assez conformes avec la vérité. Chez l'homme, l'étude de l'horloge biologique dépend de la mesure des compo-

sants qui reflètent fidèlement son activité. Les profils rythmiques de la mélatonine dans le sang, la salive, de son métabolite dans l'urine, sont de loin les meilleurs indices de notre heure interne. La mélatonine est fabriquée, normalement, pendant la nuit et c'est sa période de sécrétion que l'on appelle 'la nuit biologique'. Son profil de sécrétion indique la durée de la nuit et sert de signal saisonnier chez les animaux et probablement chez l'Homme. La suppression de sa sécrétion par la lumière pendant la nuit nous a permis de comprendre certains des mécanismes impliqués et tirer ainsi bénéfice de ces connaissances. Le traitement de la dépression saisonnière par la lumière a été la première application. Plus importante a été l'identification du rôle de la lumière (cycle jour/nuit) dans le contrôle de l'horloge circadienne humaine. Nous savons maintenant que c'est la lumière bleue qui est la plus efficace, et que pour agir elle utilise un système de photoréception différent. En mesurant la mélatonine nous pouvons déterminer le fonctionnement anormal ou perturbé de l'horloge (travail poste, 'jet lag', certaines maladies du sommeil, par exemple chez les aveugles). La mélatonine toutefois n'est pas simplement un indice du fonctionnement de l'horloge. Elle est capable 1) d'agir sur l'horloge en maintenant la synchronisation nécessaire à notre santé et 2) de changer son heure en nous aidant ainsi à nous adapter aux changements d'horaire tout en renforçant les fonctions nocturnes (sommeil par exemple). Il est probable qu'en agissant sur l'horloge circadienne elle renforce l'organisation temporelle de nos diverses fonctions (synchronisation interne). Ceci expliquerait que la mélatonine puisse avoir des effets bénéfiques multiples.

Conférence

3 Vieillesse et rythmes chez l'Homme : apports des recherches fondamentales sur un modèle primate

Aujard F

Ecophysiologie, UMR CNRS-MNHN 5176, 4 avenue du Petit Château, 91800 Brunoy

Chez l'Homme âgé, des perturbations des rythmes journaliers, en particulier du rythme veille/sommeil sont souvent observées: avance de phase, fragmentation du sommeil. Ces altérations sont encore plus marquées dans les cas de démences séniles. L'hypothèse d'une origine au niveau du fonctionnement du système circadien reste encore à démontrer. Le Microcèbe, un primate prosimien nocturne d'une longévité de 8 à 10 ans, est un modèle de choix pour l'étude des processus de vieillissement des rythmes biologiques. L'âge entraîne chez cette espèce des perturbations du rythme d'activité-repos proches de celles observées chez l'Homme. La période endogène se raccourcit avec l'âge chez le Microcèbe, évolution encore controversée chez l'Homme. L'étude des réponses à des modifications du cycle lumineux et l'estimation conjointe de la période endogène chez des animaux adultes et âgés permettent d'apporter des éléments nouveaux sur la relation entre système circadien et entraînement du rythme d'activité locomotrice. Ainsi, les animaux âgés présentent une avance de phase du début d'activité noc-

(Suite page 38)

(Suite de la page 37)

turne lorsque la durée de la période diurne est supérieure à 13 h. L'amplitude de cette avance est inversement corrélée aux valeurs individuelles de la période endogène. De même, la cinétique de resynchronisation suite à une avance de phase de 6 h du cycle lumineux est variable chez les microcèbes âgés et est corrélée aux valeurs de la période endogène. Chez les adultes, la resynchronisation est rapide et diffère peu d'un individu à l'autre. La relation de phase avec le rythme de température interne est également modifiée chez les microcèbes âgés. Un affaiblissement des oscillateurs circadiens entraînerait l'émergence de réponses dépendantes de la période endogène, ce qui pourrait expliquer certaines altérations des rythmes chez l'Homme âgé. Financé par le contrat européen QLK6-CT-2002-02258, GIS Longévité et ATC Vieillesse

Conférence

4 Glucocorticoïdes et synchronisation de l'horloge circadienne

Becquet D, Guillaumond F, Sage D, François-Bellan AM, Bosler O

CNRS UMR 6544 Fac de Médecine Bd P. DRAMARD 13916
Marseille cedex 20

L'implication des glucocorticoïdes dans la synchronisation de l'horloge circadienne reste peu explorée bien que des données expérimentales suggèrent qu'ils interagissent, au moins indirectement, avec le noyau suprachiasmatique (NSC). Par l'étude des capacités de remise à l'heure de l'horloge en fonction du statut corticostéroïdien, nous avons montré chez le rat que les fluctuations physiologiques de leurs concentrations plasmatiques ont des effets stabilisateurs sur le rythme d'activité locomotrice, ralentissant sa synchronisation sur une nouvelle photopériode. Ces effets sont médiés par les afférences sérotoninergiques du NSC puisque la lésion préalable de cette innervation les abolit. Les mécanismes sous-jacents sont étudiés sur la base d'une hypothèse selon laquelle cette action des glucocorticoïdes sur la synchronisation photique de l'horloge pourrait résulter de leur capacité à moduler la plasticité des interactions neuro-gliales au sein du NSC. De fait, nous avons pu montrer que les neurones du NSC sont bien soumis à des réorganisations ultrastructurales rythmiques de leur environnement glial et synaptique et que cette plasticité se traduit par un rythme nyctéméral d'expression de la GFAP astrocytaire. En accord avec notre hypothèse, ce rythme est modulé par les glucocorticoïdes circulants puisque son amplitude est diminuée par la surrénalectomie qui se traduit, par ailleurs, par une suppression des fluctuations journalières de la PSA-NCAM. Les mécanismes à la base de cette modulation par les glucocorticoïdes de la dynamique neuro-gliale du NSC, et notamment l'implication de la sérotonine et d'autres acteurs connus de la plasticité structurale, restent à déterminer.

Conférence

5 Rythmes circadiens et circannuels de la chronotoxicité motrice du nitroprussiate de sodium chez la souris

Ben Attia M(1), Sani M(1,2), Gadacha W(1,2), Reinberg A(3), Boughattas NA(2)

(1) Unité de Toxicométrie & Chronobiométrie, Faculté des Scien-

ces de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie (2) Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie (3) Unité de Chronobiologie, Fondation A.de Rothschild, 29 rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France

La chronobiologie se rattache, entre autres, à l'étude de la physiologie et la physiopathologie des fonctions rythmiques chez les êtres vivants. Le but du présent travail est d'étudier l'évolution nyctémérale et annuelle de la toxicité motrice induite par le nitroprussiate de sodium, agent hypotenseur et vasodilatateur d'action rapide. Un total de 480 souris Swiss mâles, âgées de 92 semaines et synchronisées par une photopériode artificielle (L/D : 12/12 ; L de 07h00 à 19h00) durant trois semaines, a été utilisé. à chaque saison, les animaux ont été stratifiés puis séparés par tirage au sort en six groupes. Quatre stades circannuels (février, mai, août, novembre) et six stades circadiens d'injection (1, 5, 9, 13, 17 et 21 heures Après le Début de la Lumière, h.ADL) ont été considérés pour l'évaluation de la chronotoxicité motrice du nitroprussiate de sodium. à chaque stade circadien d'injection correspond un lot de 20 souris. Une dose sublétales de nitroprussiate de sodium (4 mg/kg) a été administrée par voie i.p. La toxicité motrice, induite par cet agent vasodilatateur, a été évaluée par le test de la tige tournante selon la procédure de Dunham et Miya (1957). Les données des séries temporelles ont été d'abord analysées par le test de chi-deux puis validées par la méthode du Cosinor, qui doit tester et valider statistiquement l'hypothèse de l'amplitude non nulle de la sinusoïde. Nos résultats révèlent que la toxicité motrice induite par le nitroprussiate de sodium montre à la fois une variation annuelle ($p < 0,01$) et nyctémérale ($p < 0,01$). En ce qui concerne le rythme annuel, l'acrophase se situe durant le printemps (mai) et le bathyphase en automne (novembre). D'autre part, un rythme circadien a été observé dont la période est d'environ 24h, et ce, quelle que soit la saison étudiée. Le pic de ce rythme se situe en début de la phase d'activité nocturne (13 h.ADL) et le creux en début de la phase de repos diurne (1 h.ADL). Par contre, l'amplitude du rythme circadien est variable entre les saisons ; elle est significativement plus marquée au printemps et en hiver ($p < 0,05$). Ainsi, la toxicité motrice du nitroprussiate de sodium est dépendante à la fois de l'heure et de la saison de son administration.

Poster

6 Etude de la phagocytose rétinienne et sa rythmicité circadienne chez le rongeur diurne *Arvicantis ansorgei*

Bobu C, Hicks D, Masson-Pévet M

Laboratoire des Neurobiologie des Rythmes, CNRS/ULP UMR
7518, 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg cedex

Les photorécepteurs (PR) de type bâtonnet et cône sont impliqués dans la vision et dans la synchronisation de l'horloge centrale. Nous avons étudié un processus crucial pour la survie et le bon fonctionnement des PR: la phagocytose des segments externes (SE) des PR par l'épithélium pigmentaire de la rétine et sa rythmicité. Notre travail ciblait les cônes, essentiels pour la vision photopique, en faisant appel à un rongeur diurne *Arvicantis ansorgei* dont la rétine possède 30% de cônes. Nous avons mis au point une méthode simple et reproductible de la quantification de la phagocytose. Des anticorps spécifiques des deux types de PR ont permis de quantifier

(Suite page 39)

(Suite de la page 38)

par immunohistochimie leur phagocytose en fonction du temps, les rétines étant prélevées à différents points horaires pendant un cycle jour-nuit de 24h. Ainsi nous avons pu montrer que la phagocytose des deux types de PR suit des variations importantes, le pic phagocytaire des SE des cônes est atteint à ZT6, alors que celui des SE des bâtonnets est atteint à ZT1, avec un maximum 15 fois supérieur pour les bâtonnets. Cette étude est une des rares à mesurer la phagocytose simultanée des deux types de PR, et suggère que le modèle animal utilisé sera très utile pour approfondir le rôle des cônes dans la physiopathologie rétinienne.

Poster

7 Rythmes circadien, lunaire et saisonnier de la floraison d'une cactacée : *Cereus peruvianus*

Boughanmi N(1), Gadacha W(1), Reinberg A(3), Sani M(1), Khedhaier A(2), Boughattas NA(2), Ben Attia M(1)

(1) Département des Sciences de la Vie, Faculté des Sciences de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie (2) Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie (3) Unité de Chronobiologie, Fondation A. de Rothschild, 29 rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France

Les rythmes biologiques des plantes et en particulier celui de la floraison sont sous le contrôle de l'horloge circadienne dont le synchroniseur est la lumière solaire opérant par l'intermédiaire des photorécepteurs. Toutefois, les rythmes pour lesquels certaines phases de la lune agissent comme synchroniseurs sont peu nombreux chez les végétaux terrestres et relèvent plutôt du mythe. Nous avons étudié la floraison d'une cactacée cultivée, *Cereus peruvianus*, afin d'en préciser les rythmes et le(s) synchroniseur(s). Dans cette optique, nous avons réalisé une quantification de la floraison pendant trois années (2002, 2003 et 2004) dans 8 jardins du Nord de la Tunisie. Les variables mesurées sont le nombre de fleurs ouvertes par nuit et le diamètre d'ouverture de la fleur par heure. De plus, nous avons dénombré le nombre de fleurs ouvertes en conditions artificielles sur des tiges couvertes durant la nuit par des sacs filtrant la lumière bleue (400-470 nm) et rouge (570-700 nm), les témoins sont représentés par l'absence (filtre noir) ou la présence de lumière lunaire (absence de filtre). *Cereus peruvianus* est une plante de jour long qui présente un rythme annuel de floraison de mai à novembre. L'ouverture de la fleur, qui suit un rythme circadien, se produit de nuit (de 19 à 9 h) et une seule fois. De plus, elle se réalise par vagues successives dont le pic coïncide avec la pleine lune pour les mois de mai à juillet. Par ailleurs, le nombre de fleurs sur les tiges couvertes de filtres noir, rouge et bleu a diminué respectivement de 87, 46 et 34 % par comparaison au témoin. *Cereus peruvianus* est un des très rares exemples expérimentaux mettant en évidence un rythme strictement lié aux phases de la lune. L'effet synchroniseur apparaît être celui de la lumière lunaire et ferait intervenir les phytochromes et cryptochromes. L'étroite corrélation de la floraison de *Cereus peruvianus* avec la pleine lune représente probablement un processus adaptatif de la reproduction sexuée palliant l'autoincompatibilité et l'ouverture unique de la fleur.

Communication orale

8 Réponses lumineuses et horloge chez *Arabidopsis*

Carré IA(1), Spensley M(1), Kim JY(1,2), Song HR(1,3)

(1) Department of Biological Sciences, University of Warwick, Coventry CV4 7AL, Angleterre (2) Gyongsang University, Corée du Sud (3) Dartmouth University, Etats-Unis

Le gène LHY est un des éléments clefs de l'horloge circadienne végétale. En étudiant le mécanisme d'expression rythmique de ce gène ainsi que sa régulation par la lumière nous espérons établir une partie importante des interactions régulatrices composant l'oscillateur ainsi que le mécanisme d'entraînement par la lumière. Nous avons montré que l'expression de LHY est stimulée par la lumière au niveau transcriptionnel ainsi qu'au niveau traductionnel. L'expression rythmique de LHY par contre n'est contrôlée qu'au niveau transcriptionnel. L'instabilité de la protéine est régulée par le protéasome. La mutation *det1* accélère la dégradation de la protéine LHY et raccourcit la période du cycle circadien. Nous cherchons à présent à déterminer comment se fait la régulation rythmique de la transcription. Nous avons identifié deux éléments du promoteur de LHY qui sont importants pour l'expression rythmique du gène. L'un de ces éléments joue aussi un rôle au niveau des réponses lumineuses. Ces résultats suggèrent que l'expression rythmique du gène LHY est due au moins en partie à la modulation circadienne d'une voie de transduction des signaux lumineux.

Conférence

9 La perturbation des cycles photopériodiques induit un vieillissement précoce du rythme activité-repos chez le Microcèbe

Cayetanot F(1), Van Someren EJW(2), Perret M(1), Au-jard F(1)

(1) CNRS UMR 5176, 4 av. du petit château, 91800 Brunoy, France (2) Netherlands Institute for Brain Research, Meibergdreef 33 1105AZ Amsterdam, Netherlands

Les troubles du rythme veille-sommeil sont parmi les plaintes les plus couramment rencontrées chez l'Homme âgé. On les retrouve également chez des sujets adultes exposés à des vols transméridiens fréquents ou à un travail posté. Nous avons recherché chez un primate nocturne, le microcèbe l'influence à long terme de perturbations répétées du cycle photopériodique sur le rythme activité-repos. Les microcèbes accélérés exposés durant 3 à 5 ans à un cycle artificiel de 5 mois (2,5 mois de jours longs en alternance avec 2,5 mois de jours courts) au lieu du cycle annuel de 12 mois présentent une diminution de la réponse des neurones des NSC à un stimuli lumineux, un affaissement du rythme journalier de mélatonine ainsi qu'une longévité plus courte. Le rythme d'activité locomotrice (AL), enregistré par télémétrie, a été comparé chez des microcèbes adultes (2-4.5 ans, n=9), âgés (5-9 ans, n=10) et "accélérés" (3-4.5 ans, n=7) en jours longs (LD 14/10) et en obscurité constante. Par rapport aux adultes, les microcèbes accélérés présentent une avance de la phase d'activité (43.8 ± 9.9 vs 21.4 ± 7.0 min chez les adultes) par rapport au début de la nuit, une augmentation de la fragmentation ($p < 0.005$) et une baisse de l'amplitude ($p < 0.001$). La perturbation de la durée des cycles saisonniers entraîne chez des individus accélérés les mêmes modifications du rythme journalier d'AL que le vieillissement. La période endogène des microcèbes accélérés (23.03 ± 0.21 h) comme celle des microcèbes

(Suite page 40)

(Suite de la page 39)

âgés (22.8 ± 0.14 h) est raccourcie par rapport aux adultes élevés en cycles saisonniers annuels (23.5 ± 0.14 h). Le vieillissement accéléré entraîne une altération précoce d'une sortie comportementale et une atteinte du fonctionnement de l'horloge endogène centrale.

Communication orale

10 Synchronisation des noyaux suprachiasmatiques: interactions entre lumière et disponibilité alimentaire

Challet E

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, CNRS, Université Louis Pasteur, UMR7518, 67084 Strasbourg cedex

La machinerie des horloges circadiennes chez les Mammifères implique différents acteurs moléculaires qui présentent des patrons temporels d'expression caractéristiques. La synchronisation de l'horloge circadienne principale, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques, est basée essentiellement sur une remise à l'heure quotidienne par des stimuli lumineux. Les déphasages induits par la lumière sont corrélés à une activation de la transcription de deux gènes d'horloge, Per1 et Per2. Les restrictions alimentaires agissent sur le système circadien d'une manière très différente de la lumière. Une restriction alimentaire temporelle, avec une nourriture disponible ad libitum pendant un laps de temps quotidien réduit à quelques heures seulement, permet aux animaux de s'adapter à ce régime et d'ingérer une ration normale. Une telle restriction alimentaire temporelle limitée aux heures habituelles de repos est un puissant synchroniseur des oscillateurs périphériques, comme le foie, alors qu'elle n'affecte pas l'horloge suprachiasmatique. En revanche, une restriction alimentaire calorique, qui impose une quantité limitée de nourriture disponible chaque jour (ou nourrissage hypocalorique), est capable de modifier l'organisation rythmique générée par l'horloge suprachiasmatique et synchronisée par le cycle lumière-obscurité. Une telle situation de conflit entre synchroniseurs lumineux et alimentaires provoque non seulement une avance de phase des rythmes journaliers d'activité locomotrice et de synthèse de mélatonine, mais aussi des changements de phase différentiels au sein des boucles transcriptionnelles (Per1, Per2, Cry2, Bmal1 et Vasopressine) des noyaux suprachiasmatiques, ce qui démontre que les facteurs nutritionnels peuvent agir sur l'horloge suprachiasmatique. De plus, le nourrissage hypocalorique agit directement sur les mécanismes de la synchronisation photique en augmentant les déphasages comportementaux provoqués par des créneaux lumineux et en réduisant la transcription de Per1 induite par la lumière.

Conférence

11 Un modèle mathématique du cycle cellulaire et de son contrôle circadien

Clairambault J(1,2), Mischler S(1), Perthame B(1)

(1) INRIA Projet Bang, Rocquencourt (2) INSERM E 354, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif

Un modèle mathématique décrivant le cycle cellulaire au niveau d'une population de cellules proliférantes a été construit. La population est structurée en âge dans le cycle et représente un tissu tumoral. L'évolution de la population cellulaire dans chaque phase du cycle et la

transition vers la phase suivante sont décrites par des équations aux Dérivées Partielles (EDP) de type Von Foerster-McKendrick. Ce modèle permet de décrire l'action d'un contrôle physiologique ou bien thérapeutique externe au niveau des transitions de phase ou de la mort cellulaire dans chaque phase. Le comportement en temps long de ce système d'EDP est étudié par des simulations numériques sur un modèle à 2 phases (G1-S-G2 / M) qui montrent que : - les paramètres du système d'EDP déterminent l'exposant de prolifération (exposant de Malthus) de la population qui, sans contrôle et sans mort cellulaire, ne peut que croître ; - ce système, lorsqu'il est renormalisé par l'introduction d'un taux d'apoptose égal à l'exposant de Malthus, présente une convergence oscillatoire vers une solution stationnaire ; - le système renormalisé peut être entraîné par un contrôle circadien direct de la transition G2/M, et ce contrôle direct diminue l'exposant de Malthus ; - le système renormalisé peut aussi être entraîné par un oscillateur mitotique minimal (modèle d'A. Goldbeter) cdc2-cycline B contrôlant la transition G2/M ; - le système renormalisé, contrôlé par l'oscillateur cdc2-cycline B peut aussi être entraîné (contrôle sur cdc2 de Wee1) suivant un rythme circadien, mais ce contrôle indirect n'affecte pas l'exposant de Malthus comme dans le cas du contrôle direct.

Poster

12 Variations journalières de l'attention et du sommeil nocturne d'élèves de 11 à 15 ans selon leurs niveaux de scolarisation et de développement pubertaire

Clarisse R, Testu F, Brachet M, Audar ME, Le Floc'h N

Laboratoire de Psychologie Expérimentale, E.A. 2114, Vieillesse et développement adulte, Equipe de Recherche Technologique éducation ERT(e), Aménagements des temps de vie et comportements humains, Université François Rabelais, 3 rue des Tanneurs, BP 4103, 37041 Tours cedex 1

L'objectif de la recherche était de déterminer les effets du niveau de scolarisation et du développement pubertaire sur les variations de l'attention et du sommeil nocturne. L'expérience a été réalisée auprès de 179 élèves de collèges scolarisés dans des classes de 6ème, 5ème, 4ème et 3ème. Le développement pubertaire a été mesuré à partir d'un questionnaire d'autoévaluation. Le recueil des données concernant le sommeil est obtenu à partir d'une grille standardisée, remplie par chaque participant, durant une semaine. Pour l'attention, une épreuve de barrage de nombres, a été proposée un jeudi, quatre fois dans la même journée (9h00, 12h00, 13h45, 16h45) et en situation collective. Si les principaux résultats obtenus sont conformes à la littérature et montrent une diminution de la durée de sommeil avec le niveau de scolarisation, en revanche les effets du développement pubertaire invitent à pondérer le recours au seul niveau de scolarisation. Ainsi, la réduction significative de la durée de sommeil n'apparaît ici qu'à partir de l'accès au stade post-pubère. L'analyse des variations hebdomadaires du rythme veille/sommeil les veilles de jours de classe montre que la régularité des durées de sommeil s'installe en 3ème, mais également une fois le stade post pubertaire acquis. Pour l'attention, si les performances progressent significativement de la 6ème à la 3ème, cette observation est elle aussi à apprécier selon le développement pubertaire. En effet, les performances attentionnelles des élèves post

(Suite page 41)

(Suite de la page 40)

pubères se distinguent particulièrement de celles des élèves pré pubères et pubères. Enfin, l'étude des variations journalières montre que les élèves de 6ème et de 5ème augmentent graduellement leurs performances tout au long de la journée, quand les élèves de 4ème et plus nettement encore ceux de 3ème présentent un profil inversé avec le niveau le plus haut en début de matinée, puis une réduction progressive des performances au cours de la journée. Selon ces résultats, l'étude des niveaux et des variations du sommeil et de l'attention des jeunes collégiens nécessite de considérer non seulement leur niveau de scolarisation mais aussi leur développement pubertaire.

Poster

13 Aspects génétiques et environnementaux de la sécrétion de mélatonine chez l'Homme

Claustrat B

Service de Radioanalyse, Centre de Médecine Nucléaire, 59 Bld Pinel, 69677 Bron Cedex

La sécrétion de mélatonine est hétérogène d'un point de vue qualitatif (position de la phase) ou quantitatif (sécrétion quasi-inexistante chez quelques sujets normaux), faisant envisager un contrôle génétique. Son positionnement nocturne est modulé par le chronotype. Celui-ci peut résulter d'une interaction de nombreux variants des différents gènes de l'horloge circadienne diversement combinés ou de la contribution d'un plus petit nombre de mutations de gènes différents, aux effets plus importants (hérédité oligogénique). Ainsi le polymorphisme de répétition sur l'exon 18 de Per3 varie selon le chronotype, le plus long allèle prédominant chez les sujets du matin, et le plus court chez les sujets du soir, 75% des sujets avec syndrome de retard de phase étant homozygotes pour cet allèle. Au contraire, dans l'insomnie par avance de phase, une mutation ponctuelle de Per2 a été mise en évidence (hérédité monogénique). Les anomalies neurogénétiques s'accompagnant de troubles du rythme veille-sommeil constituent des modèles intéressants pour le déchiffrement des mécanismes de l'horloge. Par exemple, dans le syndrome de Smith-Magenis (délétion sur le chromosome 17p11.2), le rythme de mélatonine est complètement inversé. Les anomalies quantitatives de la sécrétion de mélatonine peuvent être liées à une mutation portant sur les enzymes de synthèse ou de catabolisme. Enfin la génétique peut moduler l'influence de facteurs de l'environnement (lumière, nutrition, médicaments) sur la sécrétion de mélatonine.

Conférence

14 Effets de l'exposition diurne à une hypoxie modérée prolongée sur les rythmes circadiens des hormones stéroïdes

Coste O(1,2), Beaumont M(2), Van Beers P(2), Touitou Y (1)

(1) Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris (2) Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées, Brétigny-sur-Orge

Lors de vols de longue durée en avion pressurisé, personnels et passagers sont exposés à une hypoxie hypobarique modérée prolongée qui pourrait être un élément générateur d'un état de fatigue par perturbation des ryth-

mes circadiens, en dehors de tout décalage horaire. Le but de notre étude a consisté à évaluer l'impact d'une telle hypoxie sur les rythmes circadiens du cortisol plasmatique, marqueur circadien, de la testostérone plasmatique, marqueur de fatigue dans le cadre du surentraînement physique. Vingt volontaires sains, de sexe masculin, âgés de 20 à 40 ans et synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne, ont été soumis de 08h00 à 16h00, à quatre semaines d'intervalle, à deux niveaux d'hypoxie simulée en caisson, correspondant aux altitudes-cabines maximales réglementaires sur le plan civil et militaire : 2400 m et 3600 m. Les variables biologiques ont été étudiées sur deux nycthémères, J0 (témoin) et J1 (exposition). Les prélèvements sanguins ont été effectués toutes les deux heures sur cathéter veineux dans des conditions standardisées. Les variations de la balance sympatho-vagale ont été étudiées par analyse spectrale de la variabilité de l'intervalle R-R. L'exposition à une hypoxie modérée prolongée altère l'expression du rythme du cortisol dès 2400 mètres avec une diminution initiale de la cortisolémie et un rebond de sécrétion en post-exposition, mais sans modification de la phase. Ces variations pourraient trouver leur origine dans les modifications de la balance sympatho-vagale, observées parallèlement sous hypoxie. A l'opposé, le rythme de la testostérone n'est pas significativement modifié et ne peut constituer un index de fatigue dans le cas d'une exposition à une hypoxie modérée au repos.

Communication orale

15 Rôles des domaines PAS A et PAS B dans la dimérisation de CLOCK et de BMAL1 et contrôle transcriptionnel du gène Bmal1

Dardente H, Guillaumont F, Cermakian N

Centre de Recherche de l'Hôpital Douglas, Université McGill, Montréal (QC), Canada

La genèse des rythmes circadiens dépend de boucles de rétrocontrôle impliquant divers gènes et leurs protéines. Chez les mammifères, le dimère CLOCK/BMAL1 joue un rôle prépondérant. Ces deux protéines appartiennent à la famille de facteurs de transcription à domaines bHLH et PAS. Nous avons entrepris une étude des rôles respectifs des PAS A et B dans la dimérisation et l'activation transcriptionnelle du dimère. Nos résultats préliminaires de tests double-hybride chez la levure et essais luciférase indiquent un rôle différent des PAS de BMAL1 et CLOCK, et des répétitions PAS A et PAS B de chaque facteur. Par ailleurs, il a récemment été démontré que les récepteurs nucléaires orphelins REV-ERB et ROR jouent un rôle important dans la transcription du gène Bmal1. Nous montrons (voir le poster par F. Guillaumont et al.) que tous les membres des familles REV-ERB (α et β) et ROR (α , β et γ) contrôlent la transcription de Bmal1, avec des actions répressives et activatrices, respectivement. Les gènes Rev-erb sont exprimés de façon semblable dans divers tissus périphériques alors que les Ror présentent des expressions tissu-dépendantes. Ces résultats indiquent de possibles différences fonctionnelles entre les oscillateurs périphériques et centraux.

Communication orale

16 Pharmacologie des récepteurs mélatoninergiques

(Suite page 42)

(Suite de la page 41)
Delagrangé P

Institut de Recherches Servier (IdRS), 11 rue des Moulineaux,
92150 Suresnes

Trois sous-types réceptoriels mélatoninergiques (Mel1C, MT1, MT2) appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G ont été clonés. Seuls les sous-types MT1 et MT2 ont été mis en évidence chez les mammifères. Cette famille de récepteurs présente des séquences d'acides aminés spécifiques et une homologie de séquence de 60%. Ces récepteurs ont pour particularité de présenter une forte affinité pour le ligand endogène et d'être exprimés en très faible densité. Le rôle physiologique de chacun des sous-types n'a pas encore été bien caractérisé en raison du manque d'outils pharmacologiques spécifiques. Les souris invalidées pour chacun des sous-types n'ont pas présenté de phénotype particulier. Compte tenu du profil circadien des taux de mélatonine, la connaissance des mécanismes de régulation de l'expression des récepteurs permettra de mieux comprendre comment la mélatonine transmet l'information sur la photopériode à l'organisme. Les premières études montrent que ces mécanismes sont complexes. Dans ce contexte les autres sites de liaison à la mélatonine comme le site MT3 présent sur la quinone réductase 2 doivent être intégrés dans l'interprétation des études impliquant une variation des taux de mélatonine.

Conférence

17 Les relais transcriptionnels des oscillateurs circadiens

Delaunay F, Gréchez A, Lacoche S, Rayet B, Teboul M

Université de Nice-Sophia Antipolis, CNRS FRE 2721, Parc
Valrose, 06 108 Nice cedex2, France

Chez la plupart des organismes vivants, on observe des rythmes circadiens pour un très grand nombre de fonctions physiologiques et comportementales. Chez les mammifères, ces rythmes sont générés par des horloges circadiennes contrôlées par des gènes et présentes non seulement dans l'hypothalamus mais aussi dans la plupart des tissus périphériques. Pour comprendre comment les horloges périphériques régulent rythmiquement la physiologie des mammifères nous avons réalisé dans le foie de souris, un criblé d'expression circadienne à haute densité. Environ 250 transcrits rythmiques impliqués dans des fonctions essentielles comme le métabolisme, la transcription, le transport ou la transduction du signal ont été identifiés. Les pics d'expression se répartissent sur l'ensemble du cycle circadien avec une majorité aux transitions entre le jour et la nuit. Un nombre relativement important de régulateurs transcriptionnels sont exprimés rythmiquement, ce qui suggère que le contrôle des gènes cibles des horloges périphériques est principalement indirect. La caractérisation approfondie du répresseur transcriptionnel STRA13/DEC1 a confirmé cette hypothèse en montrant qu'il constitue un relais important de l'horloge hépatique.

Conférence

18 Expression des gènes de l'horloge circadienne dans les cellules mononucléées humaines

Delaunay F(1), Teboul M(1), Barrat-Petit MA(2), Li XM(3), Claustrat B(4), Formento JL(5), Lévi F(3), Milano G(5)

(1) Université de Nice-Sophia Antipolis, CNRS FRE 2721, Parc
Valrose, 06108 Nice, France (2) Pôle universitaire St Jean D'Angely,
24 avenue des diables bleus 06357 Nice Cedex 4, France

(3) Laboratoire d'oncopharmacologie, Centre Antoine-Lacassagne, 33 Av. de Valombrose, 06189 Nice Cedex 2,
France (4) INSERM E 0354 et Université Paris XI, Hôpital Paul
Brousse, 14 Av. P.V. Couturier, 94800 Villejuif, France (5) Centre
de médecine nucléaire, Hôpital Neurocardiologique, 59 Bd Pinel,
69677 Bron, France

Bien que de nombreuses études génétiques et biochimiques réalisées chez les rongeurs permettent maintenant de comprendre comment l'horloge circadienne des mammifères fonctionne, les connaissances sur les gènes 'horloge' humains restent très limitées. Cependant des mutations ou polymorphismes dans plusieurs de ces gènes ont été associés à des désordres circadiens chez l'homme. Nous avons ainsi analysé l'expression de trois gènes 'horloge' essentiels, PER2, BMAL1 and REV-ERB dans les cellules sanguines mononucléées de 10 sujets sains. Tous les sujets présentent un rythme circadien de l'expression de PER2 et BMAL1. Deux groupes de sujets peuvent être distingués en fonction de leurs acrophases moyennes pour PER2 et BMAL1 malgré des profils similaires de cortisol et de mélatonine. De plus, BMAL1 oscille en phase avec PER2. Cette relation de phase inhabituelle est associée à une expression constante de REV-ERB un régulateur important de BMAL1. Ces résultats montrent l'existence de différents chronotypes moléculaires et suggèrent des mécanismes spécifiques de régulation des gènes "horloge" dans les cellules mononucléées humaines.

Poster

19 Entraînement des rythmes circadiens chez des souris transgéniques sans cônes MW

Dkhissi-Benyahya O(1,2,3), De Vanssay W(1,2,3), Flammant F(4), Cooper HM(1,2,3)

(1) INSERM U-371, Lab. Cerveau et Vision, Bron, France (2) IFR
19, Institut Fédératif des Neurosciences, France (3) UCBL,
Lyon1, France (4) Lab. Biologie Moléculaire et Cellulaire, ENS,
Lyon, France

La phase de l'horloge centrale endogène ou NSC, est synchronisée au cycle environnemental de lumière par une projection monosynaptique de la rétine. Cette synchronisation photique est observée chez la souris, malgré l'absence des cônes et des bâtonnets. Des travaux récents montrent que la mélanopsine, photopigment exprimé dans des cellules ganglionnaires photosensibles de la rétine, participe à la photoréception circadienne, en collaboration avec les cônes et les bâtonnets. Néanmoins, la contribution relative de chacun de ces photopigments reste à déterminer. Afin de définir plus précisément le rôle de ces photorécepteurs, des approches cellulaires, moléculaire et comportementale ont été utilisées chez un modèle de souris knockout ou KO (Trb1-/b2-), caractérisé par l'absence des cônes MW et la surexpression de l'opsine SW. La quantification relative des photopigments rétiens par PCR quantitative a démontré que la mélanopsine est également surexprimée chez les souris KO, alors que le niveau d'expression de la rhodopsine reste inchangé. L'approche comportementale a pour objectif d'étudier 1) l'entraînement photique des animaux soumis à des décalages de 6 h du cycle lumineux, associés à une diminution de l'intensité de la lumière et 2) la réponse du décalage de phase de l'activité locomotrice induite par des

(Suite page 43)

(Suite de la page 42)

stimulations lumineuses, d'irradiance, de durée et de longueurs d'ondes variables. Nos résultats révèlent qu'un niveau de lumière de 10 lux est suffisant pour maintenir l'entraînement du système circadien chez la souris KO mais avec un angle de phase anormal par comparaison aux souris témoins. A 1 lux, les souris KO ne sont plus entraînées. Les cônes MW jouent donc un rôle majeur dans l'entraînement photique de l'horloge. De plus, l'étude des déphasages du rythme d'activité locomotrice démontre pour la première fois que les cônes MW et la mélanopsine contribuent de manière significative à la transmission du signal photique vers l'horloge endogène, alors que les bâtonnets semblent jouer un rôle mineur. Financement : 5th PCRD (QLK6-CT-2002-02258), ACT INSERM, ACI MRT, INSERM-GIS, Rhône-Alpes Emergence

Conférence

20 Rythmes circadiens des effets ataxiques de la cétirizine et de la loratadine chez la Souris

Dridi D(1), Ben Attia M(2), Reinberg A(3), Boughattas NA (1)

(1) Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie. (2) Unité d'Ecotoxicométrie, Chronobiométrie & Biomodélisation, Laboratoire de Biosurveillance de l'environnement, Faculté des Sciences de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie. (3) Laboratoire de Chronobiologie, Fondation A. Rothschild, 29 rue Manin, 75940 Paris cedex 19, France

La toxicité neurocomportementale (ataxie) de deux antihistaminiques anti-H1: cétirizine (CTZ) et loratadine (LOR), a été étudiée en fonction de l'heure d'administration. Des souris mâles Swiss albinos âgées de 8 sem. ont été synchronisées par un cycle L/D : 12/12 durant 3 sem. Six stades circadiens (1, 5, 9, 13, 17 et 21 heures Après le Début de la Lumière, h.ADL) ont été choisis pour l'administration orale de CTZ ou LOR à doses potentiellement toxiques (DT50). Le test de traction de Courvoisier et Joulou a permis d'évaluer le taux d'ataxie. Les séries temporelles ont été analysées par le test Khi-deux et Cosinor. Le taux d'ataxie varie largement selon l'heure d'administration. Les moments de faible (20%) et de forte (88%) neurotoxicité de la CTZ sont respectivement situés à 5 et à 17 h.ADL. Un rythme circadien a été statistiquement validé ($p < 0.001$). Pour la LOR, un rythme ultradien a été validé ($p < 0.001$) dont les moments de forte toxicité localisés à 9 h.ADL (87%) et 21 h.ADL (70%) sont alternés avec deux moments de plus faible toxicité situés à 5 h.ADL (60%) et 17 h.ADL (32%). Les rythmes d'ataxie sont différents entre ces 2 anti-H1. Les mécanismes impliqués dans la variation rythmique de cette toxicité devront être recherchés.

Poster

21 L'influence de la sensibilisation nicotinique sur les différents composants du module chronobiologique COSINOR

Ech Chadi S(1), Arfaoui A(1), Ayoujil AH(1), Mayo W(2), Cherkaoui N(1), Quyou A(1), Choulli MK(1)

(1) Laboratoire des Essais Biologiques, Faculté des Sciences de Kénitra, Université Ibn Tofail, BP 133, Kénitra, Maroc (2) Physiopathologie du comportement, INSERM U588, Université de Bordeaux, 2 rue Camille Saint-Saens, 33077 Bordeaux cedex, France

Chez l'homme, le système circadien et la sensibilisation

nicotinique interagissent fortement. Et certaines études montrent que le pic d'activité est altéré chez les fumeurs. En plus, l'exposition chronique à la nicotine a de grandes répercussions sur le sommeil, et provoque des insomnies. Ces effets ont été mis en évidence dans nos recherches par l'étude de l'évolution des paramètres du modèle mathématique du cycle circadien appelé COSINOR de Halberg. Ce modèle est conçu pour l'étude des propriétés statiques des données expérimentales telles que l'amplitude, le Mesor (Midline Estimating Static Of Rhythm) ou l'activité moyenne et l'acrophase (temps mis pour atteindre le pic de l'activité). Les données ont été collectées suite à un traitement chronique à la nicotine de deux mois à une dose de 0,4 mg/kg/jour et pendant le sevrage. Ce screening a permis de montrer des différences légèrement significatives dans l'activité moyenne et le Mesor surtout après le 1er mois, et une nette différence dans l'amplitude qui maintient un niveau élevé durant le cycle chez les sujets nicotinisés. Quant à l'acrophase, on constate un décalage de phase de deux heures jusqu'à 5 heures après le 2ème mois. Lors du sevrage, le Mesor diminue progressivement chez les deux lots, mais il reste très important chez le lot sevré, chez lequel l'amplitude diminue fortement. Pour l'acrophase, l'écart constaté lors de la sensibilisation diminue pour réduire le décalage à 0 heure après 2 mois de sevrage. Avec un tel screening, on a pu identifier une nouvelle approche pharmacologique de l'action de la nicotine, avec de grandes évidences pour l'action de la nicotine sur les différentes composantes du rythme circadien de l'activité locomotrice.

Poster

22 Variations saisonnières du système neuronal à β -endorphine dans l'hypothalamus médiobasal de la Gerboise

El Ouezzani S(1), Tramu G(2), Magoul R(1)

(1) Laboratoire de Physiologie animale, Faculté des Sciences Dhar El Mehraz, Atlas, FLs, Maroc (2) Laboratoire des Régulations Neuroendocriniennes, Université de Bordeaux 1, France

L'expression du système neuronal à β -endorphine a été examinée dans le cerveau des gerboises adultes durant les deux périodes (printemps-été, et automne) caractérisant le cycle de reproduction de la gerboise. Une telle expression a été étudiée par immunocytochimie en utilisant un anticorps polyclonal anti β -endorphine. Notre étude montre que les neurones immunoréactifs à la β -endorphine sont largement distribués sur toute l'étendue rostro-caudale de l'hypothalamus médiobasal de la gerboise, depuis l'aire rétrochiasmatisque jusqu'au noyau arqué postérieur. Quantitativement, la densité importante est notée au niveau du noyau arqué médian. Par ailleurs, l'étude saisonnière montre que le nombre des neurones immunoréactifs à la β -endorphine dans le noyau arqué antérieur est nettement plus élevé (200%) pendant l'automne (période de quiescence sexuelle) comparativement à celui noté pendant la période d'activité sexuelle (printemps-été). Une telle augmentation serait liée à l'effet de la photopériode courte en automne. Ces résultats suggèrent que la population neuronale à β -endorphine, localisée notamment dans le noyau arqué antérieur pourrait être impliquée dans les mécanismes neuroendocrines du contrôle photopériodique de la reproduction chez la gerboise. Elle exercerait un effet inhibiteur sur le système neuronal à GnRH, probablement via une augmentation de

(Suite page 44)

(Suite de la page 43)

la synthèse du neuropeptide. Ceci apporte des arguments morpho fonctionnels supplémentaires en faveur du contrôle inhibiteur des opioïdes sur l'axe de reproduction chez la gerboise.

Communication orale

23 La mélatonine chez les poissons: rythmes de sécrétion et impact sur les comportements et fonctions physiologiques

Falcón J, Besseau L, Vuilleumier R, Fuentès M, Boeuf G

UPMC & CNRS UMR 7628, Laboratoire Aragón, 66650 Banyuls sur mer

Chez les poissons, la mélatonine est synthétisée par les cellules photoréceptrices de la rétine et de l'organe pinéal (ou épiphyse). Chez une majorité d'espèces, chaque photorécepteur est un système circadien cellulaire où l'alternance du jour et de la nuit (cycle LD de 24h) synchronise l'activité de l'horloge circadienne, laquelle gouverne le rythme d'expression du gène codant une enzyme clé de la synthèse de mélatonine, l'arylalkylamine N-acétyltransférase (AANAT). Par ailleurs, la lumière agit également sur l'activité enzymatique elle-même. Il existe deux gènes Aanat, l'un rétinien (Aanat1) et l'autre épiphysaire (Aanat2). Les enzymes respectives présentent des propriétés cinétiques différentes. Contrairement au schéma généralement admis, la production de mélatonine est diurne dans la rétine de nombreux poissons ; les modalités du contrôle photopériodique sont inversées par rapport à l'épiphyse. La mélatonine rétinienne agit et est métabolisée in situ. Celle produite par l'épiphyse est libérée de façon plus importante de nuit que de jour dans le plasma ; elle est un 'donneur de temps' pour l'organisme. La mélatonine agit via des récepteurs à 7 domaines transmembranaires présentant une distribution large, en particulier dans le système nerveux central où ils s'observent au niveau des aires d'intégration sensorielle. Il semble que le nombre des récepteurs varie au long du cycle LD ; ils sont généralement plus abondants de jour que de nuit. Des deux sous-types clonés à ce jour chez les poissons, l'un est particulièrement exprimé dans la rétine, l'autre dans le toit optique et l'hypophyse. Ces derniers contribuent au contrôle de la sécrétion de deux hormones hypophysaires, l'hormone de croissance (GH) et la prolactine (PRL) chez la truite. Les effets, complexes, dépendent fortement du moment de l'année. Ces observations permettent de mieux comprendre comment la photopériode participe au contrôle de régulations physiologiques à rythmicité saisonnière chez les poissons.

Conférence

24 Modification de la consommation cérébrale locale de glucose lors d'une restriction alimentaire chez le Rat

Feillet C(1), Pereira de Vasconcelos A(2), Bartol-Munier I(1), Pévet P(1), Challet E(1)

(1) Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, UMR CNRS/ULP 7518, Strasbourg (2) Laboratoire des Neurosciences Comportementales et Cognitives, UMR CNRS/ULP 7521, Strasbourg

Une période d'Activité locomotrice Anticipant l'accès à la Nourriture (AAN) est exprimée chez les animaux soumis à une restriction alimentaire. L'AAN est considérée comme étant une sortie comportementale d'un oscillateur

central synchronisé par la prise alimentaire, dont la localisation reste à déterminer. Afin d'identifier les régions potentiellement impliquées dans ces mécanismes, l'utilisation cérébrale locale de glucose a été mesurée par la technique autoradiographique quantitative au 2-désoxyglucose dans 43 structures, pour 3 conditions alimentaires. 24 rats Long Evans, séparés en 3 groupes de 6, 9, et 9 individus, nourris respectivement ad libitum, soumis à une restriction temporelle de l'accès à la nourriture (ZT4 à ZT8) ou à une restriction calorique (66%) ont été utilisés pour cette expérience. Dans le noyau du tractus solitaire, le cortex cérébelleux et l'aire préoptique médiale, la consommation de glucose a été significativement inférieure à celle du groupe témoin pour les 2 protocoles de restriction. L'utilisation cérébrale locale de glucose a été diminuée dans le noyau paraventriculaire thalamique par la restriction temporelle alors que dans le feuillet intergénéculé, les noyau paraventriculaire hypothalamique et le noyau arqué, l'utilisation de glucose a été spécifiquement diminuée par la restriction calorique. L'expression de l'AAN semble être régulée par un réseau de noyaux de l'hypothalamus et du tronc cérébral. La restriction calorique apparaît comme affectant plus largement la consommation locale de glucose dans le système nerveux central.

Poster

25 La lumière, la température et l'horloge circadienne du Poisson-zèbre

Foulkes N, Santoriello C, Lahiri K, Vallone D, Dickmeis T, Heyd A, Gondi SB

Max Planck Institute für Entwicklungsbiologie, Spemannstrasse 35-39, Tübingen, D72076, Germany

The zebrafish is an attractive model for studying the vertebrate clock. It facilitates the investigation of clock function during early embryonic development. In addition, the peripheral clocks in zebrafish are entrained by direct light exposure predicting the widespread expression of a photopigment. The proven utility of the zebrafish for large-scale mutant screening also makes it a powerful tool for forward genetic analysis of the circadian clock. Finally, zebrafish cell lines are available that contain a light entrainable clock thus constituting an ideal complementary cell culture model. Our primary goals are to understand the mechanisms whereby light and temperature directly modulate the circadian clock in zebrafish cells. We have developed an in vivo luciferase expression assay to automatically monitor gene expression in real time in zebrafish cell lines. We are using this assay to identify the enhancer elements, transcription factors and signalling pathways that mediate regulation of gene expression by the circadian clock, light and temperature. These cells and the luciferase assay lend themselves particularly well to high throughput analysis. We are also focusing on one clock output: the regulation of the timing of cell proliferation. We wish to determine the mechanisms whereby light and the clock regulate cell cycle at both the cell and animal level and also explore its biological relevance.

Conférence

26 Les récepteurs 5-HT3 sont impliqués dans les effets de type photique de la quipazine sur l'activité locomotrice du Rat

(Suite page 45)

(Suite de la page 44)

Graff C(1,2), Challet E(2), Pévet P(2), Wollnik F(1)

(1) Université de Stuttgart, Institut de Biologie, 70550 Stuttgart, Allemagne (2) Université Louis Pasteur, CNRS UMR 7518, 67000 Strasbourg, France

Chez les mammifères, l'horloge circadienne localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN) reçoit trois afférences majeures : le tractus rétinohypothalamique (RHT) issu de la rétine et contenant du glutamate, le tractus géniculohypothalamique (GHT) contenant du NPY et une projection sérotonergique dense provenant des noyaux du raphé. Chez le hamster, les afférences sérotonergiques des SCN semblent être impliquées dans les effets de décalage de phase induits par les facteurs non-photiques. Au contraire, chez le rat, la sérotonine (5-HT) ainsi que la quipazine, un agoniste 5-HT non spécifique, entraînent des effets de type photique sur le rythme d'activité locomotrice et sur l'expression de c-Fos dans les SCN. Des études récentes réalisées dans nos laboratoires ont permis de démontrer que les récepteurs 5-HT impliqués dans ces effets sont vraisemblablement localisés sur les terminaisons du RHT. Le récepteur 5-HT₃ est un candidat possible puisqu'il induit la libération de glutamate de fibres présynaptiques dans d'autres structures du cerveau. Pour tester cette hypothèse, nous avons tout d'abord procédé à des injections de m-CPBG, un agoniste 5-HT₃ spécifique et essayé de bloquer les effets de la quipazine grâce à l'ondansétron, un antagoniste 5-HT₃ spécifique. De même, nous avons testé les effets du MK-801 (un antagoniste des récepteurs NMDA) sur les décalages de phase du rythme d'activité locomotrice induits par la quipazine. Les résultats suggèrent que les effets de type photique de la quipazine font intervenir les récepteurs 5-HT₃. Des expériences supplémentaires seront néanmoins nécessaires afin de prouver la localisation présynaptique de ces récepteurs dans les SCN.

Poster

27 Contrôle de la dégradation de PERIOD et TIMELESS dans l'horloge circadienne de *Drosophila melanogaster*

Grima B, Chelot E, Rouyer F

CNRS, UPR 2216, 91190 Gif sur Yvette

L'horloge circadienne de drosophile est contrôlée par des fluctuations quotidiennes des protéines PERIOD et TIMELESS qui s'associent en un complexe et régulent négativement la transcription de leur propre gène. Les oscillations de ces protéines sont générées par le contrôle de leur dégradation dépendante de leur état de phosphorylation. Nous avons montré que SLIMB, une protéine à F-BOX faisant partie du complexe ubiquitine ligase SCF qui ubiquitine les protéines phosphorylées en vue d'une dégradation par le protéasome, intervient dans la dégradation de PER et TIM. Cependant, SLIMB n'oscille pas et les complexes SLIMBPER sont retrouvés à tous les temps circadiens, suggérant l'intervention de nouveaux composants dans ce phénomène. Pour ce faire, un crible ciblé sur les composants de la voie ubiquitine-protéasome a été entrepris avec des mouches porteuses de transgènes RNAi exprimés dans les neurones d'horloge. L'inactivation par RNAi de plusieurs molécules impliquées dans l'ubiquitination montre des défauts du rythme d'activité locomotrice. Des résultats préliminaires portant sur l'analyse moléculaire d'une ubiquitine protéase seront présentés.

28 Rythme journalier d'activité chez le Cheval domestique

Guillaume D, Jabet JB, Lardic L, Salazar-Ortiz J

UMR 6175 INRA/CNRS/Université F. Rabelais de Tours/Haras Nationaux, 37380 Nouzilly, France

Chez les chevaux, le rythme annuel de reproduction a été abondamment étudié mais peu les rythmes journaliers. Cette étude préliminaire a pour but de mettre en évidence le rythme journalier d'activité et les fluctuations journalières de certaines hormones, avec comme seul synchroniseur la lumière. Cinq juments poneys sont placées dans une case entièrement close dont l'éclairage de 5h45 à 20h15 à partir du 26/12 [14h30 L, environ 100 Lux, 9h30 D, environ 0.5 Lux d'une lumière rouge] et la ventilation sont commandés par un micro-ordinateur. Elles sont nourries ad libitum avec du foin. Les interventions humaines sont restreintes à une par semaine pendant la phase éclairée. Une caméra filme pendant 3 jours consécutifs, à partir du 2/02, puis l'activité des ponettes est codifiée toutes les mn : couchée en décubitus latéral = 0, couchée en position sternale = 1, debout immobile = 2, active (alimentation, déplacements et relations sociales) = 3. Des prises de sang toutes les heures sont réalisées pendant 2 périodes de 24h. Les ponettes sont debout, actives et mangent pendant respectivement $89\% \pm 0.5$; $60\% \pm 1$ et $55\% \pm 1$ de leur temps sur 24 h, $79\% \pm 2$; $48\% \pm 2$ et $45\% \pm 3$ de leur temps, pendant la phase obscure, $96\% \pm 1$, $67\% \pm 2$, $61\% \pm 2$ de leur temps pendant la phase éclairée (moyenne \pm S.E.M.). L'activité est significativement réduite pendant la phase obscure ($p=0.031$ Test unilatéral des permutations pour mesures paires, logiciel Stat-Exact). La courbe obtenue est lissée par une moyenne provisoire sur 5 heures puis modélisée par régression non linéaire sur une fonction sinusoidale (proc NLIN logiciel SAS). La bathyphase de ce rythme d'activité est à $4h01 \pm 32$ mn. Les taux de mélatonine plasmatique de chaque ponette montent systématiquement pendant la phase obscure. Les taux de cortisol varient suivant un rythme journalier, ce qui n'est pas le cas des taux de prolactine qui à cette saison sont systématiquement très faibles. Ces variations démontrent respectivement que dans ces conditions les ponettes ne sont pas gênées par la faible intensité de lumière nocturne et pas stressées. Nos conditions expérimentales permettent de mettre en évidence que le cheval présente un rythme d'activité spontanée diurne. Il nous reste à déterminer si ce rythme peut être décalé par la photopériode et/ou par une alimentation donnée sous forme de concentré.

Poster

29 Contrôle différentiel de la transcription du gène *Bmal1* par les récepteurs nucléaires orphelins REV-ERB et ROR

Guillaumont F(1), Dardente H(1), Giguère V(2), Cermakian N(1)

(1) Centre de Recherche de l'Hôpital Douglas, Université McGill, Montréal, Canada (2) Hôpital Royal Victoria, Université McGill, Montréal, Canada

La génèse des rythmes circadiens résulte de boucles de rétroaction transcriptionnelle impliquant de nombreux gènes spécifiques de l'horloge. La régulation transcrip-

(Suite page 46)

(Suite de la page 45)

tionnelle de l'un de ces gènes, Bmal1, met en jeu deux facteurs appartenant à la famille des récepteurs nucléaires REV-ERB et ROR. REV-ERB inhibe l'expression diurne de Bmal1, tandis que ROR l'active pendant la nuit. Notre étude vise à déterminer si les autres membres de ces deux familles de récepteurs participent aussi à la régulation transcriptionnelle de Bmal1 et si leur contribution diffère selon l'oscillateur considéré. Par des expériences de retardement sur gel, nous montrons que tous les récepteurs REV-ERB (α et β) et ROR (α, β et γ) se lient aux éléments de réponse RORE présents dans la région promotrice du gène Bmal1. La surexpression des récepteurs REV-ERB induit une inhibition de l'expression des ARNm Bmal1, alors que celle des RORs entraînent une activation de l'expression de ce gène. A l'aide d'un gène rapporteur Bmal1-GFP, nous avons montré que la régulation de l'expression de Bmal1 par les récepteurs REV-ERB et ROR s'exerce au niveau transcriptionnel et met en jeu les deux sites RORE. Enfin, nous avons déterminé, chez la souris, l'expression circadienne des gènes Rev-erb et Ror dans différents tissus périphériques (muscle squelettique, rein et thymus). Nous montrons que les deux gènes Rev-erb présentent des profils d'expression identiques dans les trois tissus périphériques, alors que l'expression des gènes Ror diffère selon l'oscillateur considéré. En conclusion, nous avons identifié trois nouveaux composants des boucles de rétroaction transcriptionnelle : REV-ERB, ROR et ROR, et mis en évidence des différences de profils d'expression des Ror selon les tissus, suggérant l'existence d'importantes différences fonctionnelles entre les oscillateurs circadiens.

Poster

30 Immunolocalisation de la β -endorphine dans l'ovaire du lézard déserticole, *Uromastix acanthinurus* : étude préliminaire

Hammouche S(1), Gernigon TH(1), Exbrayat JM(2)

(1) *Sciences Biologiques, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, Alger, Algérie* (2) *Laboratoire de Biologie Générale, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Université Catholique, 25 rue du plat, 69288 Lyon cedex 02, France*

L'immunoréactivité à la β -endorphine montre des variations saisonnières. Le marquage est intense dans la granulosa et le cytoplasme ovocytaire des follicules ovariens en période de quiescence sexuelle pendant laquelle l'activité stéroïdogène est interrompue. Il devient très faible, voire absent, pendant la vitellogenèse aussi bien dans les follicules vitellogéniques que prévitellogéniques. La granulosa de ces derniers exprime une forte synthèse d'œstradiol et de testostérone. Les femelles en anœstrus printanier présentent un profil différent de celui des femelles en vitellogenèse avec une immunoréactivité très prononcée. Ces résultats représentent la première évidence de la présence de la β -endorphine dans l'ovaire d'*Uromastix acanthinurus*. Les variations saisonnières notées en fonction du cycle reproducteur suggèrent son implication dans la modulation de l'activité sexuelle saisonnière.

Poster

31 Each one of the four subgroups of clock neurons in the *Drosophila* larval brain sees light in a different way

Klarsfeld A, Picot M, Michard-Vanhée C, Malpel S(1),

Chélot E, Rouyer F

UPR 2216 Neurobiologie génétique et intégrative CNRS, Institut de neurobiologie Alfred Fessard F-91198 GIF/YVETTE Cedex (1) adresse actuelle : UMR 7592 Institut J. Monod, 4 pl. Jussieu, 75005 Paris

The brain circadian clock of adult *Drosophila* consists of several tens of neurons per hemisphere, and may perceive light via as many as four anatomically or molecularly distinct pathways. In contrast, only nine clock neurons have been described in larval brain hemispheres. Their only light inputs seem to be the bluelight-sensitive cryptochrome (CRY) and the relatively simple larval visual organ, projecting directly onto one class of clock cells (the lateral neurons, or LNs). We have shown that CRY is specifically expressed in only six of the nine larval clock neurons, and that its forced expression was able to change the phase of molecular oscillations in some of the normally CRY-deficient cells, the so-called DN2 neurons (Klarsfeld et al, *J. Neurosci.*, 2004). Further analyses of the respective roles of CRY and the visual system as light inputs into the larval clock reveal an unexpected sensitivity of the LNs to red light, via the Rh6 rhodopsin expressed in a subset of larval photoreceptors (Malpel et al, *Development*, 2002). Each one of the four clock neuronal groups of the larval brain appears to use its own specific combination of inputs. Notably, proper synchronization of the 'blind' larval DN2s requires the pigment-dispersing factor neuropeptide, expressed by the LNs.

Communication orale

32 Rôle d'un gène codant pour une ubiquitine ligase dans l'horloge circadienne de *drosophile*

Lamouroux A, Manière G, Brigot E, Michard-Vanhée C, Rouyer F

INAF, CNRS, 91190 Gif sur Yvette

L'horloge circadienne cérébrale de la *drosophile* contrôle les rythmes journaliers d'activité locomotrice de l'animal. Elle repose sur un petit nombre de neurones dans lesquels une boucle de rétro-action transcriptionnelle fait intervenir les activateurs transcriptionnels CLOCK (CLK) et CYCLE (CYC) et leurs inhibiteurs PERIOD et TIMELESS. La différenciation des neurones d'horloge au cours du développement cérébral requiert également les gènes CLK et CYC. Nous avons identifié un gène spécifiquement exprimé dans ces neurones, dont certaines mutations induisent des défauts de différenciation neuronale, tandis que l'altération de son expression par RNA interférence ciblée dans les neurones d'horloge provoque un allongement de la période du rythme circadien d'activité locomotrice. Ce gène code pour une protéine appartenant à la famille des ubiquitines ligases de type HECT. Nous étudions la fonction de ce nouveau gène dans la mise en place et le fonctionnement de l'horloge circadienne en analysant les protéines PER, TIM et CLK en contexte mutant pour cette protéine. Des données moléculaires préliminaires indiquent que l'inactivation du gène par RNAi induit des altérations des oscillations de la protéine PERIOD.

Poster

33 Rythmicités journalières et hebdomadaires de l'attention de l'enfant selon les aménagements du temps scolaire et l'amplitude de la

(Suite page 47)

(Suite de la page 46)

journal de travail parental

Le Floc'h N, Clarisse R, Testu F

Laboratoire de Psychologie Expérimentale, E.A. 2114, Vieillessement et développement adulte, Equipe de Recherche Technologique éducation ERT(e), Aménagements des temps de vie et comportements humains, Université François Rabelais, 3 rue des Tanneurs, BP 4103, 37041 Tours cedex 1

L'objectif de la recherche était d'étudier les effets des aménagements du temps scolaire et de l'amplitude de la journée de travail parental sur les rythmicités journalières et hebdomadaires de l'attention des enfants. L'expérience a été réalisée auprès de 299 élèves scolarisés en début de primaire (CP-CE1) et en fin de primaire (CM1-CM2). Pour l'attention, une épreuve de barrage de nombres, a été proposée en situation collective, quatre fois par jour (9h00, 12h00, 13h45, 16h45) et quatre fois dans la semaine (lundi, mardi, jeudi et vendredi). Trois types d'aménagements hebdomadaires du temps scolaire ont été évalués (4jours 4jours et demi avec mercredi matin travaillé - 4 jours et demi avec samedi matin travaillé). Deux aménagements du temps scolaire journalier ont été comparés (8h30/16h30 versus 9h00/17h15). L'amplitude de la journée de travail parental a été recueillie par questionnaires et permet de constituer trois groupes contrastés (amplitude de la journée de travail parental : basse, moyenne, élevée). L'analyse des principaux résultats indique une différence significative entre les aménagements du temps scolaire sur les performances attentionnelles journalières et hebdomadaires. L'amplitude de la journée de travail du couple parental agit elle aussi sur les variations journalières et hebdomadaires de l'attention des enfants. Selon ces résultats, les effets sont à différencier selon le niveau de scolarisation des enfants. L'étude des rythmicités psychologiques des enfants montre qu'aux facteurs aménagements du temps scolaire hebdomadaire et journalier s'ajoute l'influence de facteurs sociaux telle l'organisation du travail parental.

Communication orale

34 Diffusion de la mélatonine du liquide cérébro-spinal dans les tissus cérébraux

Legros C, Chesneau D, Malpoux B

UMR INRA-CNRS-Univ. Tours, PRC, 37380 Nouzilly

La mélatonine (MLT) est sécrétée dans le sang et dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Chez les ovins, ses concentrations sont 100 fois supérieures à celles du sang : 0,2 nM la nuit et 0,01 nM le jour dans le sang vs 18 nM et 0,8 nM dans le LCS. Ce rapport de concentrations entre LCS et sang suggère que le LCS peut constituer la source principale de MLT présente dans les tissus cérébraux. Afin d'étudier cette possibilité, les taux tissulaires de MLT ont été analysés chez la brebis dans différentes régions cérébrales dans plusieurs conditions expérimentales (jour, nuit, apport exogène). Toutes les brebis, abattues le jour ou la nuit, présentent un gradient de concentration des ventricules vers la périphérie, avec les taux les plus élevés proches des ventricules (latéraux et 3ème) : de l'ordre de 0,78 pg/mg tissu en bordure du 3ème ventricule pour atteindre environ 0,06 pg/mg tissu à 8 mm de distance du ventricule en période nocturne et de 0,12 pg/mg tissu à 0,06 pg/mg tissu le jour. Chez d'autres brebis, des implants s.c. de MLT qui élèvent les taux sanguins à environ 2200 pg/ml, induisent une concentration uniforme

dans le cerveau de 1,26 pg/mg tissu. Les gradients de concentration ne sont donc pas la conséquence de mécanismes locaux de capture ou de dégradation et résultent de la diffusion de la MLT du LCS vers le tissu cérébral.

Poster

35 Valeur pronostique du système circadien des patients atteints de cancer

Lévi F(1,2), Iurisci I(1,3), Innominato P(1,2), Waterhouse J(4), Iacobelli S(2,3), Focan C(2), Jasmin C(1)

(1) INSERM E0354 Chronothérapeutique des cancers et Service de Cancérologie, hôpital Paul Brousse, 94800 Villejuif (2) European Organization for Research and Treatment of Cancer, Bruxelles, Belgique (3) Department of Oncology and Neurosciences, G. d'Annunzio University, Chieti, Italie (4) University of Manchester, M191FT Manchester, Angleterre

Dans le modèle animal, l'altération profonde de la coordination circadienne accélère la croissance tumorale et peut être provoquée par les traitements anticancéreux. Le système circadien des patients cancéreux peut être évalué avant et pendant la chimiothérapie à l'aide d'un bracelet d'actimétrie porté de 3 à 30 j. Dans deux études cliniques portant respectivement sur 192 et 130 patients atteints de cancer colorectal métastatique, nous montrons que 2 paramètres robustes du rythme d'activité, le coefficient d'autocorrélation à 24 h (r_{24} , régularité d'un jour à l'autre; maximum, = 1) et l'indice de dichotomie ($I < \text{médiane d'activité hors du lit}$; maximum = 100%) sont des facteurs pronostiques de survie indépendants des facteurs cliniques connus (analyse multivariée de Cox, $p < 0.0001$). Les mécanismes par lesquels le cancer altère le système circadien font intervenir le TGF alpha et l'IL-6. L'enregistrement du rythme d'activité pendant 3 semaines montre que la chimiothérapie perturbe profondément le rythme d'activité chez 8/10 patients. La correction et la prévention des altérations des rythmes constituent des objectifs thérapeutiques potentiels en cancérologie.

Conférence

36 Etude de la dimérisation des récepteurs de la mélatonine

Levoye A(1), Ayoub MA(1), Couturier C(1), Guillaume JL(1), Delagrangé P(2), Jockers R(1)

(1) Institut Cochin, UMR CNRS 8104 INSERM U567, Département de biologie cellulaire, 22 rue Méchain, 75014 Paris (2) Institut de Recherche International Servier, 11 rue de Moulineaux, 92150 Suresnes

Aujourd'hui, il est bien acquis que les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) s'organisent dans les cellules vivantes sous forme d'homo- et hétérodimères. Il a été démontré que l'hétérodimérisation peut changer les propriétés des récepteurs. Dans ce cadre, nous avons étudié la dimérisation des récepteurs humains de la mélatonine. Cette famille est composée de trois sous-types MT1, MT2 et MRR (melatonin-related receptor). Les récepteurs MT1 et MT2 ont une forte affinité pour la mélatonine. Par contre, aucun ligand n'est actuellement connu pour le MRR qui présente une structure caractéristique des RCPG et montre une forte homologie avec les récepteurs MT1 et MT2. Nous avons étudié la possibilité de formation des homo- et hétérodimères de ces récepteurs dans les cellules HEK293 intactes en utilisant la technologie de BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer).

(Suite page 48)

(Suite de la page 47)

Nous avons montré que les trois récepteurs peuvent former des homoet hétérodimères dans ces cellules. De façon intéressante, la probabilité de formation de l'homodimère MT2 semble être plus faible que celle des autres dimères. De plus, nous avons constaté que les hétérodimères MT1/MT2 ont un profil pharmacologique différent de celui des homodimères MT2.

Poster

37 Glucocorticoïde des et synthèse rythmique de sérotonine dans le système circadien du Rat

Malek ZS, Pévet P, Raison S

Laboratoire de Neurobiologie de Rythmes, UMR 7518, Centre de Neurochimie, Strasbourg, France

Les noyaux suprachiasmatiques (SCN, l'horloge biologique centrale) reçoivent des afférences sérotonergiques (5-HT) en provenance des noyaux du raphé mésencéphaliques. Nous avons démontré l'existence de variations circadiennes des taux d'ARNm et de protéine tryptophane hydroxylase (TPH, enzyme limitante de la synthèse de 5-HT) dans les voies sérotonergiques afférentes au système circadien du rat. Ces résultats montrent que ces voies sérotonergiques présentent un fonctionnement rythmique régulé au niveau de l'expression du gène de la TPH. Les mécanismes mis en jeu dans ce phénomène demeurent inconnus. Cette rythmicité pourrait être endogène aux raphés. Cependant, l'absence d'une expression rythmique des gènes horloges dans ces noyaux ne soutient pas cette hypothèse. Ce rythme peut être donc sous la dépendance des SCN eux-mêmes qui distribuent un message circadien via des voies neuronales ou neuroendocrines. La libération rythmique de la corticostérone est sous le contrôle des SCN et les glucocorticoïdes sont connus pour moduler la synthèse de 5-HT dans le raphé. Au vu de ces données, il est vraisemblable que la synthèse rythmique de 5-HT soit sous la dépendance des glucocorticoïdes. Pour vérifier cette hypothèse, les taux d'ARNm de la TPH ont été quantifiés dans les raphés à différents points du nyctémère par hybridation in situ chez des rats surrénalectomisés. Nous avons observé une disparition du rythme d'ARNm de TPH concomitante à la suppression du pic nocturne de corticostérone. Nos résultats suggèrent que les SCN contrôlent le fonctionnement rythmique des neurones à 5-HT via les glucocorticoïdes. La restauration artificielle du pic nocturne de corticostérone va nous permettre de vérifier si le rythme d'ARNm de la TPH est vraiment sous la dépendance de cette hormone.

Poster

38 Mélatonine et régulation photopériodique de la reproduction

Malpaux B, Legros C, Tricoire H

UMR INRA-CNRS-Univ. Tours-Haras Nationaux Physiologie de la Reproduction et des Comportements Centre INRA de Tours 37380 Nouzilly

Les variations annuelles de la durée du jour, ou photopériode, sont responsables de l'alternance entre une saison sexuelle et une saison de repos sexuel dans la plupart des espèces animales. Selon sa durée, la photopériode peut exercer une action stimulante ou inhibitrice sur l'acti-

tivité de reproduction. Toutefois, en l'absence d'information photopériodique, certaines espèces expriment un rythme endogène de reproduction et le rôle principal de la photopériode dans les conditions naturelles semble être de synchroniser le rythme interne de ces animaux. L'information lumineuse est traduite en rythme circadien de sécrétion de mélatonine. Cette hormone, dont la durée de sécrétion est proportionnelle à celle de la nuit, agit au niveau du système nerveux central pour modifier la sécrétion pulsatile de GnRH et, en conséquence, des hormones gonadotropes. Chez les ovins, la mélatonine agit dans l'hypothalamus pré-mamillaire et son action sur les neurones à GnRH est ensuite relayée par des interneurons. Outre la caractérisation de ce réseau d'interneurones, une question d'importance concerne l'origine de la mélatonine qui parvient dans l'hypothalamus pré-mamillaire. Il est en effet admis que la mélatonine produite dans la glande pinéale et libérée dans la veine de Galien atteint ses cibles hypothalamiques par voie sanguine. Toutefois, les caractéristiques de diffusion de la mélatonine dans le tissu nerveux et la localisation péri-ventriculaire de ses sites d'action suggèrent un transport sur une distance plus courte par l'intermédiaire du liquide cérébro-spinal (LCS). En faveur de cette hypothèse, les concentrations de mélatonine sont environ 100 fois plus élevées dans le LCS que dans le sang. Cette différence résulte d'un mécanisme de libération directe de la mélatonine dans le LCS. Les rôles respectifs de la mélatonine du sang et du LCS pour augmenter les concentrations hypothalamiques pendant la nuit et pour traduire les effets de la photopériode seront discutés.

Conférence

39 Effets de l'entraînement physique et sportif régulier sur les rythmes biologiques du travailleur de nuit

Mauvieux B(1), Gouthière L(2), Sesboüe B(3), Davenne D (1)

(1) Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives, UPRES EA 2131, UFR STAPS de Caen (2) Laboratoire de BioStatistique et d'Informatique Biomédicale, Expert Soft Technologie, Evres / Indre (3) Institut Régional de Médecine du Sport (IRMS), CHU de Caen, 14000 Caen

Le travail de nuit entraîne une désynchronisation des rythmes biologiques et à l'inverse, l'entraînement physique et sportif régulier renforce la structure des rythmes circadiens, augmente les amplitudes des rythmes et améliore la qualité du sommeil. Notre objectif est de mettre en évidence les effets de la pratique régulière d'activités sportives sur la rythmicité circadienne ainsi que sur la qualité du sommeil chez des techniciens travaillant régulièrement en poste de nuit au sein du groupe Peugeot Citroën. Les résultats présentés proviennent d'une étude comparative (sédentaires versus sportifs, travaillant en poste régulier de nuit) pendant laquelle nous avons enregistré 9 jours de suite (poste de nuit et week-end) les rythmes veille/sommeil, de la température (T), de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de la force dans les mains, de la puissance anaérobie alactique, de la souplesse, des performances cognitives, du tempo moteur et du débit expiratoire de pointe. La qualité du sommeil a aussi été évaluée en couplant questionnaires à échelle analogique visuelle, agendas du sommeil et acti-

(Suite page 49)

(Suite de la page 48)

métrie. Les résultats montrent une persistance des fluctuations de l'ensemble des rythmes étudiés pour les sportifs. En effet, l'ensemble des rythmes étudiés reste synchronisé, les amplitudes sont plus importantes et les périodes sont proches de 24 heures, les acrophases sont davantage retardées et le reflet actimétrique du sommeil est plus qualitatif chez les personnes sportives par rapport aux sédentaires, ceci quel que soit le jour de la semaine. De plus, le sommeil diurne du sportif travaillant la nuit est aussi structuré comme le sommeil normal : prédominance du sommeil lent profond en début de nuit et du sommeil paradoxal en fin de nuit. Cette étude confirme que l'entraînement physique et sportif peut être considéré comme un donneur de temps supplémentaire et peut permettre d'éviter la désynchronisation des rythmes biologiques parfois observée chez les sédentaires qui travaillent en poste fixe de nuit.

Conférence

40 Un repas agréable journalier en plus d'une nourriture *ad libitum* synchronise les noyaux suprachiasmatiques du Rat

Mendoza J(1,2), Angeles-Castellanos M(1), Escobar C(1)

(1) Département d'Anatomie, Faculté de Médecine, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, 04510 Mexique. (2) Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, CNRS UMR7518, IFR Neuroscience, Université Louis Pasteur, 67084 Strasbourg cedex, France

La prise alimentaire est un puissant synchroniseur (Zeitgeber) pour les oscillateurs périphériques, mais pas pour l'horloge circadienne principale, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN) et qui est remise à l'heure principalement par le cycle de lumière et d'obscurité. Cependant, dans certaines conditions, telles que lors d'une restriction calorique, la prise alimentaire devient un synchroniseur important, même pour les SCN. Dans cette expérience, nous avons testé si la consommation journalière à heure fixe d'un repas très agréable pouvait agir sur le rythme circadien de l'activité locomotrice, sur les concentrations plasmatiques de glucose et d'acides gras libres (AGL), et aussi sur l'expression des protéines cFOS et PER1 dans les SCN et les noyaux paraventriculaires thalamiques (PVT), qui se projettent massivement sur les SCN. Des rats Wistar nourris *ad libitum* et maintenus en obscurité permanente ont reçu pendant 6 semaines un repas agréable (chocolat) fourni au milieu du jour subjectif. Les résultats ont montré à la fois une synchronisation de l'activité locomotrice (fin de la période d'activité au moment du repas agréable), et une synchronisation pour les variations plasmatiques de glucose (valeur maximale au moment du repas agréable) et d'AGL (valeur maximale 4 h après). Dans les SCN, le pic d'expression de c-FOS coïncidait avec le moment du repas agréable alors que celui de PER1 apparaissait 8 h plus tard, au début de la nuit subjective. De plus, l'expression rythmique de ces protéines dans les PVT était également synchronisée par l'heure du repas agréable, suggérant que les projections des PVT sur les SCN pourraient être la voie afférente véhiculant les signaux synchroniseurs générés par le repas agréable. Ceci démontre que les propriétés motivationnelles d'un repas très agréable apporté en plus de la nourriture normale, peuvent synchroniser les SCN.

Poster

41 Récepteurs à la mélatonine, régulations et fonctions dans le cadre du contrôle de la reproduction chez les espèces saisonnées

Migaud M, Daveau A, Mailliet F, Malpaux B

Physiologie de la Reproduction et des Comportements INRA-CNRS, UMR 6175, Université de Tours, Haras Nationaux, 37380 Nouzilly France

La sécrétion rythmique de mélatonine transmet au système nerveux central en plus du message n jour/nuit z, un message n variations de la durée du jour z qui est responsable de la synchronisation de nombreuses fonctions saisonnières dont la reproduction. Toutefois, les mécanismes à la base de l'intégration de ce message par l'axe neuroendocrinien ne sont pas encore clairement établis. Cependant, certaines structures hypothalamiques semblent impliquées dans le contrôle de la libération de la n Gonadotropine Releasing Hormone z GnRH par la mélatonine : l'hypothalamus médio basal et dorso-médian (HMB-HDM) chez le hamster Syrien, l'hypothalamus pré-mamillaire (HPM) chez la brebis et les noyaux suprachiasmatiques (NSC) chez le hamster Sibérien. Dans ces structures, des sites de liaison haute affinité à la mélatonine ont été détectés chez les trois espèces par autoradiographie et des ARNm du récepteur MT1 ont été mis en évidence dans les NSC du hamster Sibérien. Afin d'identifier les récepteurs exprimés dans l'HPM ovin une première approche pharmacologique utilisant des analogues structuraux pour des tests de compétition avec la 2 [125I]-Mélatonine a permis de montrer la présence d'une pharmacologie de type MT1 dans cette structure. L'expression des ARNm du récepteur MT1 a été observée dans l'HPM, alors que les transcrits d'un récepteur MT2 restent indétectables ce qui confirme l'absence de leur implication dans ces mécanismes. La mise au point de l'hybridation *in situ* pour le MT1 chez l'ovine a permis de montrer l'existence de variation jour nuit dans l'expression des ARNm dans l'HPM indépendant de celui observé dans la pars tuberalis. Ces résultats semblent conforter le rôle prépondérant que jouent les récepteurs MT1 de l'hypothalamus dans les mécanismes de lecture de l'information photopériodique par les animaux à reproduction saisonnée, rôle qui reste cependant à démontrer.

Conférence

42 Variations diurnes des propriétés contractiles du muscle quadriceps lors de contractions maximales et prolongées

Nicolas A, Gauthier A, Bessot N, Moussay S, Davenne D

Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives CRAPS UPRES EA 2131, UFR STAPS, Bd du Maréchal Juin 14032 Caen cedex

Au cours de 2 sessions de tests réalisées à 06:00 et 18:00H, 13 sujets ont réalisé un exercice composé de 50 contractions maximales des muscles extenseurs du genou à une vitesse angulaire constante de 120.s⁻¹. L'efficacité neuromusculaire (NME) a été calculée à partir des moments musculaires (MM) et des paramètres électromyographiques (EMG) enregistrés au cours de chaque session de test. Les résultats montrent que les MM sont significativement plus élevés le soir, sans toutefois observer de variation diurne des valeurs EMG. Au cours de l'exercice, (i) les MM et la NME baissent significativement

(Suite page 51)

(Suite de la page 53)

sieurs facteurs de transcription. Au début de la nuit, la libération de noradrénaline dans la glande pinéale induit rapidement la phosphorylation de CREB et la transcription transitoire des gènes précoces c-Fos et c-Jun. L'expression résultante des protéines c-FOS et cJUN présente un maximum 3h après le début de la nuit. L'objectif de ce travail est de déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de c-FOS/c-JUN. L'expression de c-FOS est inhibé par des antagonistes β_1 - et α_1 adrénergiques tandis que l'expression de c-JUN est inhibée par l'antagoniste β_1 adrénergique uniquement. De plus, la stimulation adrénergique de c-FOS est empêchée par l'application d'un inhibiteur spécifique de ERK1/2 (PD 098059), démontrant l'implication de la voie des MAP Kinases dans la régulation de c-FOS. Par conséquent, la régulation de c-FOS présente un caractère complexe impliquant la signalisation noradrénergique couplée à la voie des MAP kinases.

Poster

53 La durée du sommeil module la régulation neuroendocrinienne de l'appétit

Spiegel K(1), Leproult R(2), Tasali E(2), Penev P(2), Van Cauter E(2)

(1) Centre d'Etude des Rythmes Biologiques, Université Libre de Bruxelles, Belgique (2) Department of Medicine, University of Chicago, USA

Plusieurs études épidémiologiques montrent une association entre une durée de sommeil courte et un indice de masse corporel élevé. Afin de déterminer l'impact de la durée du sommeil sur la régulation neuroendocrinienne de l'appétit, nous avons conduit 2 études chez des hommes jeunes, en bonne santé, tout en contrôlant l'activité physique et l'apport calorique. Dans la première étude, nous avons établi, chez 11 sujets (22 ± 1 ans; IMC: 23.4 ± 0.5 kg/m²), les profils de 24h de leptine (hormone anorexigène sécrétée par les adipocytes) après 6 nuits de 4h au lit et après 6 nuits de 12h au lit. Dans la deuxième étude, nous avons établi, chez 12 sujets (22 ± 1 ans; IMC: 23.6 ± 0.6 kg/m²), les profils diurnes de leptine et de ghréline (hormone orexigène sécrétée essentiellement par l'estomac) après 2 nuits de 4h au lit et après 2 nuits de 10h au lit, tout en faisant remplir des questionnaires de faim et d'appétit. étude 1: Après 6 nuits de 4h au lit, les niveaux moyens de leptine, l'acrophase nocturne et l'amplitude de son rythme nyctéméral étaient diminués par rapport à ceux observés après 6 nuits de 12h au lit (-19% $p < 0.01$, -26% $p < 0.005$, et -20% $p < 0.01$, respectivement). Dans la deuxième étude, après 2 nuits de 4h au lit, nous avons constaté une diminution de 18 % de la leptine ($P < 0.05$), une augmentation de 28 % de la ghréline $p < 0.05$, et une augmentation de 23-24% de la faim ($P < 0.01$) et de l'appétit ($P = 0.01$). L'augmentation de la faim était proportionnelle à l'ampleur des modifications du rapport ghréline sur leptine ($r_{Sp} = 0.867$; $p < 0.02$). En conclusion, une restriction de sommeil altère les concentrations de leptine et de ghréline, et stimule la faim et l'appétit. Ces résultats suggèrent qu'une restriction de sommeil, telle qu'elle est fréquemment rencontrée dans la population adulte des pays industrialisés, est susceptible d'augmenter le risque de prise de poids.

Communication orale

54 Rythme veille-sommeil et organisation du

temps scolaire

Tassi P, Rohmer O, Bonnefond A, Muzet A

Centre d'Etudes de Physiologie Appliquée, CNRS/UPS 858, 21 rue Becquerel, 67087 Strasbourg Cedex

Depuis une quinzaine d'années, la France débat sans discontinuer sur le problème de l'aménagement du temps scolaire : semaine de 4 jours ou non ? A partir de l'analyse de plusieurs études de chronobiologie, cette présentation a pour objectif de faire le point sur l'état actuel de nos connaissances en matière de fluctuations journalières et hebdomadaires de l'attention, de la vigilance et des performances cognitives. Les processus attentionnels fluctuent de façon ultradienne sur la période diurne, avec des différences notables selon le jour de la semaine. Néanmoins, peu d'études se sont véritablement focalisées sur l'impact du rythme veille-sommeil sur ces fluctuations attentionnelles et cognitives chez l'enfant scolarisé. A partir d'une étude récente menée par les auteurs, on s'interrogera sur les conséquences de certains type d'aménagements de la semaine scolaire sur le rythme veille-sommeil, et comment celui-ci peut, en retour, influencer sur l'attention et la vigilance. Ces résultats devraient aboutir à de nouvelles propositions en matière d'aménagement optimal de l'organisation du temps scolaire.

Conférence

55 Réponse des gènes horloges à la mélatonine dans la pars tuberalis de Mouton

Tournier BB(1,2), Johnston J(2), Masson-Pévet M(1), Hazlerigg DG(2), Lincoln G (3)

(1) Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, UMR ULP/CNRS 7518, IFR Neurosciences, Strasbourg, France (2) School of Biological Sciences, Zoology, University of Aberdeen, UK (3) MRC Human Reproductive Sciences Unit, University of Edinburgh, UK

La mélatonine sécrétée la nuit par la glande pinéale, présente un rythme de sécrétion dépendant de la photopériode sous le contrôle de l'horloge centrale. Le tissu cible de l'hormone qui contient le plus grand nombre de récepteurs de la mélatonine est la pars tuberalis de l'adénohypophyse (PT) qui représente donc un modèle privilégié pour étudier le décodage du message mélatoninergique. Il a été montré que différents gènes horloges z , comme *Per1* ou *Cry1*, sont exprimés de façon rythmique dans la PT, et que la mélatonine induit une augmentation de *Cry1* alors qu'une pinéalectomie abolit son rythme d'expression. Dans ce travail, nous avons étudié plus précisément l'effet de la mélatonine sur différents gènes horloges dans la PT de mouton Soay. Pour ce faire des moutons, dont la sécrétion de mélatonine est inhibée par une exposition à la lumière constante le jour de l'expérience, sont injectés avec une solution saline ou avec de la mélatonine 2 heures avant les sacrifices répartis sur 24 heures. Une étude des gènes horloges par hybridation in situ quantitative nous a permis de montrer que la mélatonine induit une augmentation de *Cry1* quelle que soit l'heure d'injection, mais qu'elle inhibe les pics d'expression de l'ensemble des autres gènes étudiés, *Per1*, *Per2*, *Bmal1* et *Rev-erb*.

Poster

56 L'horloge circadienne est-elle fonctionnellement subdivisée ? Approche physiologique

(Suite page 54)

(Suite de la page 49)

et (ii) ces baisses sont plus importantes à 18:00H qu'à 06:00H. Toutefois, ces variations diurnes de la fatigue ne sont significatives que pour un temps d'effort de 45 sec, au-delà il n'y a plus de différence matin/soir. Ainsi, cette étude montre que les propriétés contractiles du muscle quadriceps sont affectées par l'heure de la journée. Les facteurs périphériques et le métabolisme anaérobie semblent être majoritairement responsables. Pour des efforts maximaux supérieurs à 45 sec, les variations diurnes des propriétés musculaires ne peuvent à eux seuls expliquer les variations diurnes de la performance sportive.

Communication orale

43 Anesthésie ambulatoire et rythmes biologiques

Pain L(1), Challet E(2), Jouffroy L(3), Pévet P(2)

(1) GRERCA, Inserm U666, Strasbourg, France (2) Neurobiologie des rythmes, CNRS UMR7518, Strasbourg, France (3) Etablissement des Diaconesses, Strasbourg, France

Les données de la littérature montrent que l'anesthésie générale entraîne des perturbations de la sécrétion circadienne de mélatonine. Cependant, de telles perturbations ont été observées lorsque l'anesthésie était réalisée pour un acte chirurgical majeur. Un rôle propre de l'agression chirurgicale sur l'organisme ne pouvait donc être exclu dans ces études. Notre enquête prospective réalisée chez des patients ayant une anesthésie ambulatoire pour un acte peu agressif (colonoscopie) montre 1/ des perturbations de la récupération du rythme veille-sommeil les jours suivants 2/un lien entre la récupération immédiate et la typologie circadienne du patient. Nos travaux réalisés chez le rat mettent en évidence qu'une anesthésie de courte durée (en homologie avec celle réalisée chez le patient ambulatoire) induit un déphasage du rythme veille-sommeil chez l'animal placé en rythme libre. Cet effet est observé lorsque l'anesthésie est réalisée pendant la période d'activité de l'animal. Ce déphasage du rythme circadien montre ainsi que l'anesthésie interagit avec le fonctionnement de l'horloge interne du sujet.

Communication orale

44 Contribution des différents neurones d'horloge à la photoréception circadienne via le cryptochrome chez la Drosophile

Picot M, Klarsfeld A, Rouyer F

CNRS UPR 2216, Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, Laboratoire de Neurobiologie Génétique et Intégrative, Génétique Moléculaire des Rythmes Circadiens, Avenue de la Terrasse, Gif sur Yvette

La photosensibilité des horloges circadiennes leur permet de se synchroniser sur des rythmes jour-nuit. Elle repose sur des voies multiples de perception de la lumière. Chez la drosophile, le cryptochrome (CRY), une protéine soluble apparentée aux photolyases (enzymes photoactivables par la lumière bleue), constitue l'une de ces voies tant pour l'horloge cérébrale contrôlant les rythmes comportementaux, que pour les horloges périphériques. Chez l'adulte, l'horloge cérébrale repose sur moins d'une centaine de neurones par hémisphère, répartis en une demi-douzaine de groupes bien identifiés. La protéine CRY est présente dans la plupart des neurones d'horloge mais montre des variations importantes de son expression d'un groupe neuronal à un autre (Klarsfeld et al., J Neurosci,

2004). Afin d'étudier le rôle respectif de ces divers groupes de neurones dans les réponses de l'horloge à la lumière, nous avons ciblé, dans différents sous-groupes de neurones d'horloge, l'expression de CRY en contexte mutant cryb, ou l'élimination de CRY (interférence ARN) en contexte sauvage. Les mouches transgéniques ont ensuite été testées pour leur rythmicité en conditions de lumière constante (ce qui rend les mouches sauvages arythmiques tandis que les mutants cryb restent rythmiques) et pour leur réponse à de courtes impulsions lumineuses (aucune réponse chez les mutants cryb). Ces expériences montrent que l'expression du cryptochrome dans les différents neurones d'horloge induit des réponses différentes à la lumière. Chacun des oscillateurs qui composent l'horloge cérébrale de la mouche semble donc contribuer spécifiquement à la photoréception circadienne.

Poster

45 Organisation temporelle des accidents chez l'enfant

Reinberg O(1), Reinberg A(2), Mechkouri M(2)

(1) Service de Chirurgie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse (2) Unité de Chronobiologie, Fondation A de Rothschild, Paris, France

Introduction: Plusieurs études ont démontré une rythmicité des accidents chez l'adulte. Nous avons dédié une partie de notre travail sur l'épidémiologie des accidents d'enfant à l'analyse de leur organisation temporelle. Méthodes : Nous disposons des données sur le jour et l'heure du traumatisme de 15110 enfants ayant consulté notre centre d'urgence entre le 01.01.90 et le 12.31.97 et les avons comparées à celles de 5593 urgences chirurgicales non traumatiques (UNT). En outre nous disposons des données des 67712 accidents de véhicules à moteur (AVM) dans le Canton de Vaud durant la même période, qui nous ont servi de référence de l'activité adulte et de l'exposition au risque. Les données ont été analysées selon plusieurs méthodes statistiques: ANOVA (2 voies), cosinor, c2, corrélation, peak fit, etc. pour rechercher des rythmes ultradiens, circadiens, demi-hebdomadaires, hebdomadaires et circannuels. Résultats : Un rythme circadien hautement significatif est démontré avec un pic l'après-midi (16:00 h), indépendant du sexe et de l'âge (enfants < 5 ans, enfants scolarisés). Des différences mineures sont observées selon le type d'activité et le lieu. Un rythme circannuel est mis en évidence avec un pic le 14 juin ±10 j. Ces rythmes diffèrent de ceux des UNT, de celui du rythme des AVM, ainsi que des données concernant les adultes. Conclusions : La grande stabilité du rythme des accidents d'enfants au cours du nyctémère suggère une origine endogène en plus du rôle joué par les facteurs environnementaux. La connaissance des heures à risque accidentel élevé devrait être prise en compte dans les programmes de prévention des accidents d'enfants.

Communication orale

46 Rôle des gènes Clock et Cycle dans la différenciation des neurones de l'horloge centrale chez Drosophila melanogaster

Richier B, Michard-Vanhée C, Manière G, Lamouroux A, Chélot E, Rouyer F

(Suite page 52)

(Suite de la page 51)

Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, CNRS Neurobiologie génétique Intégrative UPR2216, F-91198 GIF/YVETTE Cedex

L'horloge circadienne centrale de la drosophile contrôle les rythmes d'activité locomotrice et les rythmes d'éclosion des adultes. Cette horloge est localisée dans le cerveau dans plusieurs petits groupes de neurones spécialisés qui expriment les gènes d'horloges. Parmi ces gènes, Clock (clk) et Cycle (cyc) codent deux facteurs de transcription de type bHLH-PAS qui s'associent en dimère. Ce dimère CLK-CYC participe à deux boucles transcriptionnelles qui régulent les gènes period et timeless d'une part, et le gène clock lui-même d'autre part, pour former l'horloge moléculaire. L'étude au laboratoire des mutants Clk^{rk} et cyc⁰ suggère que Clk et cyc sont également impliqués dans un autre mécanisme : la différenciation des neurones latéraux ventraux (LN_v), qui constituent l'oscillateur maître dans le cerveau de la mouche. Ces LN_v expriment le PDF, un neuropeptide requis pour les rythmes d'activité en conditions constantes et sont subdivisés en deux sous groupes, les sLN_v et les lLN_v. Chez les mutants Clk^{rk} et cyc⁰, les sLN_v disparaissent au stade adulte avec tous les marqueurs connus et les lLN_v émettent des projections axonales aberrantes. L'analyse de diverses combinaisons mutantes suggère que la protéine CLK est le principal responsable de la fonction développementale et qu'elle est, elle-même, régulée par la protéine CYC. Nous recherchons maintenant des partenaires du complexe CLK-CYC ainsi que les cibles de ce complexe impliquées dans cette nouvelle fonction.

Communication orale

47 A dynamic multiparametric approach to characterize new models and drugs

Roegel JC(1), Eftekhari P(1), Thomas L(1), Challet E(2), Pévet P(2)

(1) FTD/NT, Faculté de médecine, 11 rue Humann, 67084 Strasbourg cedex. (2) Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, CNRS UMR 7518, 5 rue Blaise Pascal, 67084 Strasbourg cedex

In the last two decades, new technologies have become available that allow simultaneous dynamic assessment of CNS and non-CNS parameters over long period of time. In order to better characterize (new) animal models to be used in preclinical studies, we have launched a program adapting some of existing clinical investigations used in the field of early Phase 1 studies of new CNS drugs (wake/sleep EEG, EMG, EOG, ECG) in small rodents. In this paper, three examples arguing for the interest of such a dynamic multiparametric approach are addressed. First example comprises a new model of chronic mild stress in the WKY rat. This rat strain is hyper-reactive to stress and resistant to antidepressants in acute models. In this model antidepressants had deleterious anxiogenic and immunodepressive effects whereas their effects on wake/sleep EEG-EOG-EMG and ECG were fully in agreement with the one described for typical antidepressants. REM sleep latency was significantly increased, and REM sleep duration, RR interval and heart rate variability were significantly decreased. Second example is based on induction of agonist anti-NMDA receptor (subunit NR1) antibodies in Wistar rats. These antibodies affected rats' wake/sleep EEG pattern at rest which was similar to the one observed with antipsychotics. Surprisingly they exhibited also an increased seizure occurrence after a kainic acid administration. Third example consists of exploring the

same parameters as latter in the diurnal rodent *Arvicanthis ansorgei*. The result agreed with a diurnal profile as expected. These examples and others illustrate the potential interest of such an integrative dynamic multiparametric approach combined with an automated analysis, in characterizing new (neuropsychotropic) drugs in preclinical studies.

Poster

48 Bases neuronales de la rythmicité circadienne chez la Drosophile

Rouyer F

Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, CNRS/UPR 2216, Neurobiologie Génétique et Intégrative, Av. de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

Comme de nombreux organismes, la drosophile présente une distribution bimodale de son activité locomotrice en conditions jour-nuit, avec un pic d'activité le matin et un le soir. Cette activité est contrôlée par le cerveau, où une centaine de neurones par hémisphère cérébral montrent des oscillations de la protéine PERIOD (PER). Les neurones d'horloge sont répartis en une demi-douzaine de groupes dont les fonctions spécifiques restent largement inconnues, à l'exception des neurones latéraux ventraux qui expriment le neuropeptide PDF (Pigment Dispersing Factor) et sont indispensables au maintien de la rythmicité circadienne en conditions d'obscurité constante. Nous avons montré récemment que des mouches transgéniques n'exprimant PER que dans les neurones latéraux ventraux n'ont que le pic du matin en LD, tandis que des mouches exprimant PER dans les neurones latéraux ventraux et latéraux dorsaux ont les pics du matin et du soir. L'horloge cérébrale de la mouche semble donc posséder un oscillateur du matin et un oscillateur du soir, reposant sur des groupes neuronaux distincts. Nos travaux actuels portent sur les interactions entre ces groupes de neurones, en particulier via le neuropeptide PDF, et sur leur rôle spécifique dans la synchronisation de l'horloge cérébrale. Les résultats préliminaires de ces expériences seront présentés.

Conférence

49 Effets de la mélatonine sur l'activité dopaminergique chez l'Anguille européenne

Sébert ME(1), Weltzien FA(1), Picard S(2), Le Belle N(1), Malpoux B(2), Chemineau P(2), Dufour S(1)

(1) MNHN, UMR 5178 CNRS-MNHN-UMPC, 75005 Paris (2) INRA, UMR 6073 INRA-CNRS-Haras Nationaux-Université de Tours, 37380 Nouzilly

La maturation sexuelle et la reproduction de l'anguille européenne ne se réalisent qu'à l'issue d'une longue migration en direction de la mer des Sargasses. Les systèmes dopaminergiques peuvent tenir différents rôles dans la reproduction des poissons comme l'inhibition de l'axe gonadotrope (anguille: Vidal et al., 2004) ou l'activation du système locomoteur (truite: Johansson et al, 2004). Au stade argenté, les anguilles débutent leur migration de dévalaison la nuit dans les eaux continentales avant de poursuivre en profondeur dans les océans. Nous avons donc abordé les effets possibles de la mélatonine, médiateur de l'obscurité, sur l'activité dopaminergique. Des anguilles ont été traitées à la mélatonine sous forme d'un

(Suite page 53)

(Suite de la page 52)

implant périsvécéral tandis que les témoins ont subi une injection placebo. Les animaux ont été sacrifiés au bout de six semaines ou de cinq mois et leur cerveau prélevé et disséqué. Pour estimer les effets de ce traitement sur l'activité dopaminergique nous avons mis au point le dosage des ARNm de la tyrosine hydroxylase (TH), enzyme limitante de la biosynthèse des catécholamines, par RT-PCR quantitative en temps réel ainsi que le dosage par HPLC des certaines catécholamines et de leurs métabolites. Après six semaines de traitement on observe une augmentation des taux de dopamine et dopac sans modification de leur rapport et, inversement, une diminution des taux de noradrénaline. Les cinq mois de traitement ont entraîné une augmentation significative de l'expression de la TH dans certaines parties du cerveau. Ces premiers résultats suggèrent que la mélatonine active le système dopaminergique chez l'anguille. Cette interaction mélatonine-dopamine pourrait jouer plusieurs rôles dans la migration de reproduction en maintenant l'inhibition de l'axe gonadotrope et en activant la fonction de locomotion. Une activation par la mélatonine du système dopaminergique a, en effet, été montrée chez le rat (Venero et al., 2000) ; nos données indiquent qu'il pourrait s'agir d'une régulation ancestrale chez les Vertébrés.

Communication orale

50 Influence des facteurs sociaux sur la synchronisation des rythmes circadiens de la température interne chez un Primate nocturne

Séguy M, Aujard F, Perret M

Département d'Ecologie et de gestion de la Biodiversité, UMR MNHN/CNRS 5176, 4 av du Petit Château, 91800 Brunoy

Alors que, chez les mammifères, les interactions sociales entre les congénères affectent l'expression des rythmes journaliers d'activité, on ne sait toujours pas avec certitude si, d'une manière similaire aux stimulations photiques, les contacts sociaux peuvent réellement influencer l'horloge biologique endogène. Chez le Microcèbe (*Microcebus murinus*), primate nocturne présentant une hypothermie journalière diurne, l'entraînement des rythmes circadiens par les stimuli sociaux a été testé. Le rythme de la température interne (Tb) a été enregistré chez 12 mâles maintenus en libre cours et munis d'un appareil d'acquisition de données miniaturisé (Thermochron iButton, Dallas). Les mâles ont d'abord été isolés pendant 15j puis regroupés par paire pendant 10j avant d'être re-isolés. Les enregistrements de Tb incluent la période et la phase circadienne du rythme de Tb avant, pendant et après la mise en groupe. La phase circadienne est définie par l'heure à laquelle est observée la température minimale. La descente thermique a été utilisée pour visualiser de manière objective la fin de la période d'activité. Pour conclure à une synchronisation sociale effective dans une paire, les valeurs de phase et de période circadienne devaient être similaires entre les 2 mâles au minimum durant les 3 derniers jours de la mise en groupe. Sur les 6 paires de mâles testées, 4 ont démontré au bout de 5-6j une synchronisation des rythmes de Tb : soit après le maintien d'une périodicité soit après l'apparition d'une arythmie durant les quelques jours précédents cet entraînement. Après la période de mise en groupe, tous les mâles testés ont présenté de nouvelles modifications de leur périodicité endogène, qui apparaissent alors significativement plus longue que celle relevée

avant la formation des paires. Cette étude met en évidence un effet rémanent du facteur social et démontre également que les stimuli sociaux représentent des signaux efficaces susceptibles d'entraîner les rythmes de Tb puisqu'aucun effet de masque n'a pu expliquer les résultats observés.

Communication orale

51 Le Hamster syrien : un nouveau modèle de régulation de l'AA-NAT, enzyme de synthèse de la mélatonine

Simonneaux V, Sinitskaya N, Salingre A, Klosen P

Neurobiologie des Rythmes, UMR CNRS/ULP 7518 5, rue Blaise Pascal 67084 Strasbourg

Le Hamster syrien est un rongeur photopériodique chez lequel les variations saisonnières du pic nocturne de mélatonine, hormone de la glande pinéale, sont essentielles pour la synchronisation des fonctions annuelles telles que la reproduction. Dans ce sens, nous avons récemment montré que l'activité de la Nacétyltransférase (NAT), enzyme limitante de la synthèse de mélatonine, est précisément contrôlée et restreinte à certaines fenêtres temporelles, suggérant un mécanisme de régulation différent de ce qui a été décrit chez le rat. En début de nuit, la stimulation transcriptionnelle du gène codant la NAT par la noradrénaline nécessite un délai de plusieurs heures et requiert la néosynthèse de facteurs protéiques. Plusieurs facteurs de transcription putatifs sont effectivement exprimés en début de nuit suite à l'activation des récepteurs b1- et a-1 adrénergiques : PCREB, c-FOS et c-JUN. De plus, la stimulation adrénergique de c-FOS implique l'activation de ERK1/2. Ces observations suggèrent une régulation complexe de l'expression génique de la NAT dans la glande pinéale du Hamster syrien pendant la nuit. Pendant le jour la stimulation noradrénergique de l'expression génique de la NAT, et par conséquent la synthèse de mélatonine, est bloquée. Les mécanismes sous-jacents à cette inhibition ont été examinés. La présence d'ICER, un facteur de transcription inhibiteur synthétisé est détectée mais sans variation jour/nuit significative, suggérant que le blocage s'exerce en amont de la transcription du gène de la NAT. Des expériences préliminaires indiquent que l'inhibition diurne de l'activation de la NAT a lieu au niveau de la voie de signalisation des récepteurs noradrénergiques. L'ensemble de ces observations démontrent que la régulation de la NAT chez le Hamster syrien implique une signalisation intracellulaire complexe, différente de celle généralement décrite chez les rongeurs de laboratoire tels que le rat et la souris.

Conférence

52 Facteurs de transcription de la NAT chez le Hamster syrien: l'expression de c-FOS est régulée par ERK1/2

Sinitskaya N, Salingre A, Klosen P, Pevet P, Simonneaux V

Neurobiologie des Rythmes, UMR CNRS-ULP 7518, Strasbourg, France

La N-acétyltransférase (NAT) est l'enzyme limitant de la synthèse de mélatonine. Chez le Hamster syrien (*Mesocricetus auratus*), rongeur saisonnier, l'expression du gène codant pour cette enzyme est contrôlée par plu-

(Suite page 50)

(Suite de la page 50)

Tritschler L(1), Saboureau M(1), Pévet P(1), Bothorel B(1)

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, 5 rue Blaise Pascal,
67084 Strasbourg, France

La sécrétion rythmique de mélatonine est sous le contrôle de l'horloge circadienne située dans les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus (NSC). Bothorel et Coll. (2002) ont montré qu'une application aiguë de mélatonine exogène à la transition jour/nuit induit une augmentation à long terme de l'amplitude de la sécrétion de mélatonine endogène par la glande pinéale via une action directe sur les NSC. Ces résultats suggèrent que la mélatonine exogène pourrait avoir un effet global sur l'horloge en augmentant l'amplitude de ses oscillations. Pour tester cette hypothèse, simultanément au rythme de sécrétion de mélatonine, une autre sortie endocrine de l'horloge : la sécrétion de corticostérone, a été suivie par la microdialyse transpinéale, ceci un jour avant et deux jours après l'injection sous-cutanée de mélatonine (1 mg/kg) à la transition jour nuit chez des rats soumis à un régime de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Comme attendu, une augmentation significative de l'amplitude du pic de mélatonine a été observée pendant les deux jours qui suivent l'injection. Par contre, le rythme de corticostérone n'est pas affecté par le traitement à la mélatonine. Comme ces deux rythmes de sécrétion (mélatonine et corticostérone) sont sous le contrôle des NSC et des noyaux paraventriculaires (NPV), nos résultats suggèrent que la mélatonine exogène n'a pas un effet global sur les oscillations de l'horloge mais plutôt un effet spécifique sur la voie NSC-NPV-glande pinéale contrôlant la sécrétion de mélatonine. La mélatonine exogène devrait agir sur un nombre restreint de neurones gabaergiques ou glutamatergiques impliqués dans la transmission NSC-glande pinéale. Les NSC peuvent donc être considérés comme une structure complexe contrôlant indépendamment ses différentes sorties.

Poster

57 La variabilité cardiaque au cours des cycles de sommeil chez l'Homme: un test d'évaluation de l'activité du système nerveux autonome

Communication orale

Viola AU, Brandenberger G

Laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes
Biologiques chez l'Homme, 4 rue Kirschleger, Strasbourg,
France

Au coeur du couplage entre les phénomènes ultradiens, endocriniens et hypniques, le système nerveux autonome joue un rôle décisif. Nous avons appréhendé les variations de l'activité du système nerveux autonome par la mesure en continu des indices temporels et spectraux de la variabilité cardiaque, définie comme la variation de l'intervalle de temps séparant deux battements cardiaques consécutifs. Le rythme ultradien du sommeil est caractérisé par l'alternance de sommeil paradoxal et de sommeil lent. La quantification de l'électroencéphalogramme (EEG) au moyen de l'analyse spectrale permet, par une approche dynamique de l'activité cérébrale, de compléter la traditionnelle classification en stades, en caractérisant les variations continues des ondes EEG dans leurs différentes bandes de fréquence. Nous avons montré le lien étroit entre la variabilité cardiaque et l'activité EEG au cours des cycles de sommeil lent-sommeil paradoxal, puis avons démontré l'importance des cycles de sommeil dans l'expression des profils d'évolution nyctéméraux de la fréquence cardiaque et de la variabilité cardiaque. Nous avons montré l'effondrement de la variabilité cardiaque avec l'âge et décrit le déséquilibre de la balance sympatho-vagale en faveur du système nerveux sympathique. Les variations spontanées de la variabilité cardiaque lors de l'alternance des stades de sommeil, de même que l'augmentation de la fréquence cardiaque lors de la phase d'activation transitoire provoquant l'émergence du sommeil à ondes lentes ont ensuite été utilisées pour tester la réactivité des patients ayant subi une transplantation cardiaque. Le sommeil représente un moment privilégié d'étude, libre de toute influence externe, au cours duquel peuvent être révélées certaines pathologies cardiaques ou des anomalies du système nerveux autonome. Ainsi, l'analyse de la variabilité cardiaque au cours des cycles de sommeil peut constituer un moyen d'investigation fonctionnelle de l'activité du système nerveux autonome.

VIIIth Latin-American Symposium on Chronobiology (LASC) October 28-31, 2005 - Location: Los Cocos—Cordoba—Argentina

Location :

Los Cocos, Cordoba, Argentina

Program outline:

The Symposium will consist of a number of thematic discussions with special presentations by invited speakers. In addition, full lectures by keynote speakers are scheduled for the evening. Posters will be exhibited in two afternoon sessions along the conference, with an adequate time slot devoted to their discussion. At the end of the day, a general discussion on the main topics of biological rhythmicity will be conducted, involving all students and scientists and led by local and foreign well-known chronobiologists. As well, we contemplate the realization of a special session concerning the student thesis projects.

<http://cronos.unq.edu.ar/lasc/>



24th INTERNATIONAL SUMMER SCHOOL OF BRAIN RESEARCH
Hypothalamic Integration of Energy Metabolism
August 29—September 1, 2005 - Location: Amsterdam, The Netherlands

Amsterdam, The Netherlands

Sessions

- Hypothalamic integration of energy metabolism
- Hypothalamic integration of blood borne signals
- Hypothalamic control of bone and thyroid metabolism
- Rhythms, sleep and energy metabolism
- Hypothalamic integration of 'sensory' information

Keynote lectures

M.H. Hastings, UK : Circadian timing of metabolism in health and disease

L.H.T. van der Ploeg, USA : Design and synthesis of (ant)agonists that alter appetite and adiposity

C.B. Saper, USA : Hypothalamic integration of rhythms, sleep and metabolism

For further details on the program, registration and submission of abstracts, visit

<http://www.nih.knaw.nl/summerschool>



VIth International Course On Chronopharmacology
Summer School 2005 : July 18—26, 2005 - Location: Heidelberg, Germany

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Deutschland

- Seminar 1: basics in biological rhythm research
- Seminar 2: biologic rhythms in arthropods and plants and signal transduction
- Seminar 3: analysis of biological rhythms
- Seminar 4: chronomedicine / chronopharmacology 1
- Seminar 5: chronomedicine / chronopharmacology 2
- Seminar 6: chronomedicine / chronopharmacology 3
- Seminar 7: shift work, accidents jet-lag and pain



Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Heidelberg, Maybachstr. 14 - 16, 68169 Mannheim

Information/Registration :

www.chronopharmacology.de

e-mail : bjoern.lemmer@urz.uni-heidelberg.de

Director of the Course

Prof. Dr.med. Dr.h.c. B. Lemmer

Equipe pédagogique

Responsable pédagogique : M. François TESTU, Professeur des Universités
 Présidents instructeurs :
 Daniel ALARILLIPE, Professeur des universités
 René CLARISSE, Maître de conférences
 Robert COURTOIS, Professeur des universités
 Roger FONTAINE, Maître de conférences
 Valérie PENNECOLIN, Maître de conférences
 Christian FOURIER, Maître de conférences
 Christian BOUILLERE, Professeur des universités
 François TESTU, Professeur des universités
 Frédéric BOUISSE, Adjoint au Maire de Romme, Education et jeunesse
 Sylvie FRICHET, Attachée territoriale, ville d'Epinal, service Education et jeunesse
 Jacques HENRIARD, Secrétaire général, Consédération de La Jeunesse au Plain Air
 Nadine LE FLOC'H, Psychologue, responsable du département Recherche et études, Consédération de La Jeunesse au Plain Air
 Directeur Général, Institut Jacques Bress, établissement pour handicapés, François STALIN

Conditions d'inscription

Conditions d'inscription
 Les candidats doivent justifier d'un diplôme Bac + 4 ou équivalent (sociologie, psychologie, sciences de l'éducation...) et d'une expérience professionnelle significative dans le secteur des activités liées à l'éducation, à la formation, à l'insertion et l'orientation.
 Les candidats ne possédant pas les diplômes requis et justifiant d'une expérience professionnelle significative peuvent prétendre à une validation des acquis de l'expérience selon la réglementation en vigueur après examen d'un dossier spécifique (joindre à déposer).
 Les candidats doivent avoir un lieu de stage qui peut être le terrain professionnel des personnes en activité.
 Dans tous les cas, le recrutement est effectué par un jury après examen de dossier et entretien. Les demandes d'inscription doivent comporter une lettre de motivation et un C.V. retraçant le parcours du candidat et un pré-projet de recherche.

Organisation

Organisation
 Durée totale : 325 heures en centre, entre octobre et juin,
 3 jours par semaine (lundi à mercredi) x 16 semaines.
 + 14 semaines de stage.
 Le public de la formation continue est intégré dans le cycle de formation initiale.

Tarif

Tarif
 Au titre de la formation continue : 1800 € nets + droits universitaires annuels (à titre d'information 228 € en 2004-2005). La formation donne lieu à une convention au titre de la formation professionnelle continue. Le SUFCO peut vous fournir toute information sur les possibilités de prise en charge.
 Note : Les personnes qui ont interrompu leurs études depuis deux ans ou plus doivent s'inscrire en formation continue. Les étudiants (n'ayant pas interrompu leurs études, deux ans) doivent s'inscrire en formation initiale à l'UFR d'Arts et Sciences Humaines.

Informations : le 18 mars 2005, en remplacement d'électeurs. Une note à l'attention des formations de l'année universitaire 2004-2005. Les pro-
 jets de la formation continue universitaire visent par ailleurs la TVA. Les régimes sont à effectuer à l'adresse de l'agent comptable de
 cet établissement. Les formations sont soumises au régime universitaire et visent à la fois de développer et de valoriser les savoirs et les compétences
 des personnes. Conformément à la législation, une fois l'inscription dans une convention de formation continue (prise en charge par une
 personne ou par un établissement), le candidat ne peut pas bénéficier d'une aide financière pour la formation continue.



UNIVERSITÉ
FRANÇOIS-RABELAIS
TOURS

Service Universitaire de Formation Continue

Gestion des temps éducatifs

MASTER

Sciences de l'homme et de la société

MENTION INGENIERIE DE LA FORMATION

Gestion des temps éducatifs

Master professionnel 2^{ème} année

L'école, l'université ne sont plus aujourd'hui les seuls lieux d'éducation. Tout au long de la vie, la formation se réalise dans la complémentarité des temps et des espaces. Temps de formation, de travail, de loisirs et temps familiaux sont autant de moments qui participent à l'éducation et à l'intégration du citoyen dans la société. La qualité des réponses apportées dans tous les lieux où s'élaborent et se construisent les politiques d'éducation et de formation, nécessite le recours à des professionnels formés et compétents dans les aménagements des temps éducatifs.

La spécialité Gestion des temps éducatifs a pour objectif de former ces professionnels et futurs professionnels, acteurs des politiques des temps (éducation, loisirs, travail), des évaluations et préconisations qu'elles appellent. A la connaissance du cadre institutionnel dans lequel se développent les politiques d'aménagement du temps, ce professionnel doit ajouter celle des rythmicités humaines. Il pourra ainsi vérifier les conditions mises en œuvre pour que les dispositifs proposés soient adaptés aux mutations sociales et aux exigences du développement humain dans tous les âges de la vie.



Service Universitaire de Formation Continue

<http://www.univ-tours.fr/sufco/>

Renseignements et inscriptions

SUFCO

116, Bd Béranger
BP 4239

37042 Tours cedex 1

Tel. 02 47 36 81 31

Fax 02 47 36 81 42

sufco@univ-tours.fr

www.univ-tours.fr/sufco

Gestion des temps éducatifs

SUFCO

SUFCO

Présentation de la mention Présentation de la mention

Présentation d'ensemble de la mention "Ingénierie de la formation"

Problématique de professionnalisation vers les métiers de la formation et de l'éducation
L'ouverture de la formation à tous les âges et à tous les secteurs de la vie suscite l'émergence de nouvelles ingénieries de la formation (plus de 140 000 formateurs en France) qui se développent principalement :

- dans la conception, le pilotage et l'évaluation de système de formation : ingénieurs de la formation, responsables de formation, de ressources humaines, d'encadrement, conseillers, consultants ...
- dans l'accompagnement de parcours de formation : accompagnateurs de bilan, conseillers professionnels, d'orientation, de carrières, chargé d'accueil, de suivi, de VAE, ...
- dans la gestion des ressources humaines et, des temps de formation (gestionnaires des ressources humaines, professionnels ou futurs professionnels des bureaux des temps, dans les domaines de la santé, du travail et de l'éducation).

Principes pédagogiques

1. Situer opérationnellement l'évolution des métiers de l'éducation et de la formation dans la dynamique des sciences de l'homme et de la société et dans l'ouverture des apprentissages à tous les âges et dans tous les secteurs de la vie.
2. Traiter théoriquement et pratiquement les processus d'alternance entre formations expérimentales et formelles à partir d'une formation :
 - aux temporalités et aux théories de la formation
 - à l'analyse des pratiques
 - à l'accompagnement bio-cognitif
 - au développement de l'employabilité et de la citoyenneté.
3. Utiliser des méthodologies interactives de recherche – action – formation (éthnométhodologies, entretiens, histoires de vie, ...) en réalisant un mémoire d'analyse et de synthèse.
4. S'inspirer d'épistémologie inter et transdisciplinaire.
5. Se professionnaliser selon une des 3 spécialités du master :
 - Fonction d'Accompagnement en formation (FAC)
 - Stratégie et Ingénierie en Formation d'Adultes (SIFA)
 - Gestion des Temps Éducatifs (STE)

Objectifs

Compétences visées

- Analyser les différentes structures temporelles d'éducation et de formation, en déterminant les effets sur les comportements, sur l'intégration de l'homme dans son environnement, sur sa formation.
- Ressortir les différentes questions (psychologiques, sociologiques, ergonomiques) posées par l'adaptation des emplois du temps et des calendriers de travail.
- Proposer de nouveaux aménagements, de nouvelles modalités dans la gestion des temps de vie, en particulier dans le domaine des rythmes scolaires.
- Évaluer expérimentalement ces nouvelles modalités d'aménagement temporel.

Publics concernés

Cette formation s'adresse

- A des professionnels en exercice : chargés de mission ou attachés aux politiques éducatives dans les collectivités locales et territoriales, responsables des bureaux des temps, chargés des aménagements des temps de travail et de l'accompagnement de la vie sociale et familiale en entreprise, personnels de l'Éducation nationale, responsables de dispositifs de formation (milieu scolaire ou adulte, entreprises, responsables et chargés de mission dans la formation des acteurs de centres de loisirs et de vacances), responsables ou coordinateurs chargés des loisirs éducatifs dans les comités d'entreprise...
- A des étudiants en sciences humaines et sociales (psychologie, sociologie et sciences de l'éducation) désireux de se professionnaliser dans les aménagements des temps de vie à l'usage des domaines de l'éducation, de l'animation, du travail et de la santé.

Programme de formation Programme de formation

UNITES D'ENSEIGNEMENT SPECIFIQUE	UNITES D'ENSEIGNEMENT TRANSVERSAL
1^{er} SEMESTRE	
<p>UE 23 - Développement humain et adaptation au temps (50h)</p> <p>EP 1 - Développement des conduites temporelles et adaptation</p> <p>EP 2 - Troubles de l'adaptation temporelle. Conduites déviantes</p> <p>UE 24 - Complémentarité des temps éducatifs (50 h)</p> <p>EP 3 - Les politiques d'aménagement du temps de formation</p> <p>EP 4 - Place du travail et de la formation au cours de la vie</p> <p>UE 25 - Stage : 5 semaines</p> <p>EP 5 - Accompagnement et pratiques réflexives (10 h)</p>	<p>UE 29 - Ingénierie formative des temporalités : alternance et rythmes (50 h)</p> <p>EP 6 - Temporalité, travail et alternance</p> <p>Liste des modules optionnels (choix d'un module par semestre) :</p> <p>EP 7.1 - Groupe d'analyse de l'expérience professionnelle</p> <p>EP 7.2 - Histoire de vie et formation (1^{er} module)</p> <p>EP 7.3 - Autoformation, formation ouverte et TIC.</p> <p>EP 7.4 - Analyse des compétences et formation en situation de travail</p>
2^{em} SEMESTRE	
<p>UE 26 - Chronopsychologie (50 h)</p> <p>EP 8 - Les variations périodiques des comportements humains</p> <p>EP 9 - Les rythmes sociaux</p> <p>UE 27 - Les temps sociaux (50 h)</p> <p>EP 10 - Les temps de l'enfant et de la famille</p> <p>EP 11 - L'influence des aménagements du temps sur les comportements</p> <p>UE 28 - Stage : 9 semaines</p> <p>EP 12 - Accompagnement et production de savoirs (15 h)</p>	<p>UE 30 - Ingénierie stratégique des différents environnements (local, régional, national et international) (50 h)</p> <p>EP 13 - Les espaces de formation.</p> <p>Liste des modules optionnels (choix d'un module par semestre) :</p> <p>EP 14.1 - Formation et langage</p> <p>EP 14.2 - Histoire de vie et formation (2^{em} module)</p> <p>EP 14.3 - Transitions professionnelles et anthropoformation</p> <p>EP 14.4 - Droit et éthique de la formation</p> <p>EP 14.5 - Accompagnement à la recherche d'emploi</p> <p>UE 31 - Langue vivante (25 h)</p>
<p>UE : unités d'enseignement EP : éléments pédagogiques</p>	

Validation :

La majorité des unités d'enseignement (UE) est évaluée en contrôle continu. Leur intégration d'ensemble est jugée à partir de la rédaction et de la soutenance d'un mémoire.

Proposition de sujet de thèse :

Optimisation thérapeutique fondée sur la régulation circadienne de l'apoptose et du cycle cellulaire.

Sujet de thèse proposé à l'ED « Innovation thérapeutique » (Paris XI) :

Objectifs :

Identifier les mécanismes des interactions entre système circadien, cycle cellulaire et apoptose impliquées dans la pharmacologie antitumorale. A partir des résultats obtenus, définir des schémas chronothérapeutiques optimisés pour des anticancéreux de classes diverses et les valider expérimentalement.

Situation du sujet :

Les fonctions biologiques des mammifères sont régulées au cours des 24 h par le *système circadien*, constitué d'une horloge centrale hypothalamique et d'horloges moléculaires dans la plupart des cellules périphériques. Au moins 12 gènes du rythme circadien ont été identifiés et régulent la transcription de gènes contrôlés par l'horloge, dont plusieurs jouent un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire. Le système circadien contrôle ainsi les processus de toxicité et d'efficacité des médicaments anticancéreux dans le modèle animal et chez les patients.

Conduite de la thèse :

Dans la première phase, les mécanismes principaux d'interactions seront déterminés et feront l'objet d'une modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique prenant en compte le système circadien. Cette étape impliquera la mesure de l'expression des gènes et protéines de l'horloge circadienne dans plusieurs tissus cibles (tumeurs, foie, moelle osseuse, muqueuse intestinale) chez la Souris. Plusieurs méthodes seront utilisées (PCR quantitative, western blots, immunohistochimie, cytométrie en flux). Des souris présentant une mutation des gènes du rythme circadien, du cycle cellulaire ou de l'apoptose et des modèles de cultures cellulaires pourront être utilisés pour valider les hypothèses.

Au terme de la première phase du projet, les paramètres des modèles élaborés seront identifiés, ce qui permettra de proposer des schémas chronothérapeutiques optimisés pour des molécules à sélectionner (notamment oxaliplatine, irinotécan, 5-fluorouracile).

Dans la seconde phase, les prédictions des modèles seront validées expérimentalement chez

la Souris à l'aide de méthodes de microdialyse et d'administration chronomodulée par injecteurs programmables. L'activité antitumorale et les toxicités des schémas chronothérapeutiques mis au point seront précisées.

Dans une troisième phase, les paramètres cliniques nécessaires à l'élaboration d'un protocole d'application à l'Homme seront identifiés et un plan d'essai clinique sera proposé pour valider l'approche expérimentale.

Responsables :

Francis Lévi,
Dr en Médecine (cancérologue),
Dr ès Sciences
Directeur de Recherche au CNRS

Jean Clairambault,
Dr en Médecine,
Dr en Mathématiques
Chargé de Recherche à l'INRIA

INSERM E 0354 « Chronothérapeutique des cancers » (Dir. : Francis Lévi) INSERM E 0354)

Hôpital Paul Brousse,
14-16 avenue Paul Vaillant Couturier
94800 – Villejuif (France)
Web : <http://rbc.vjf.inserm.fr>

Tél : (33) 01 45 59 38 55 ;
FAX : (33) 01 45 59 36 02 ;
Mel : levi-f@vjf.inserm.fr



Proposition de post-doctorat :

University of Surrey

School of Biomedical and Molecular Sciences

Neuroendocrinology Research Group Marie Curie Experienced Researcher (Ref: 4937)

Marie Curie Research Project: The biomedical and sociological effects of sleep restriction

The aim of this EU funded research program is to identify factors (molecular, physiological, behavioral, and sociological) that cause sleep loss and clarify the physiological and behavioral consequences of sleep loss. The program will provide the students with basic skills in all relevant areas of sleep research, including basic sleep research, experimental sleep research, clinical sleep research and sociological aspects of sleep. The Marie Curie training network consists of six multidisciplinary laboratories, situated in Helsinki, Surrey, Brussels, Munich and Zurich. Altogether 11 early stage and 6 experienced researcher positions will open in the program during the next 4 years.

We are seeking to appoint a European Experienced Researcher for 20 months from July 2005 if possible to join an active research team within the Neuroendocrinology Research Group studying circadian timing. The research will consist of conducting laboratory and field studies investigating the effect of light treatment on circadian rhythms and sleep in young and elderly volunteers.

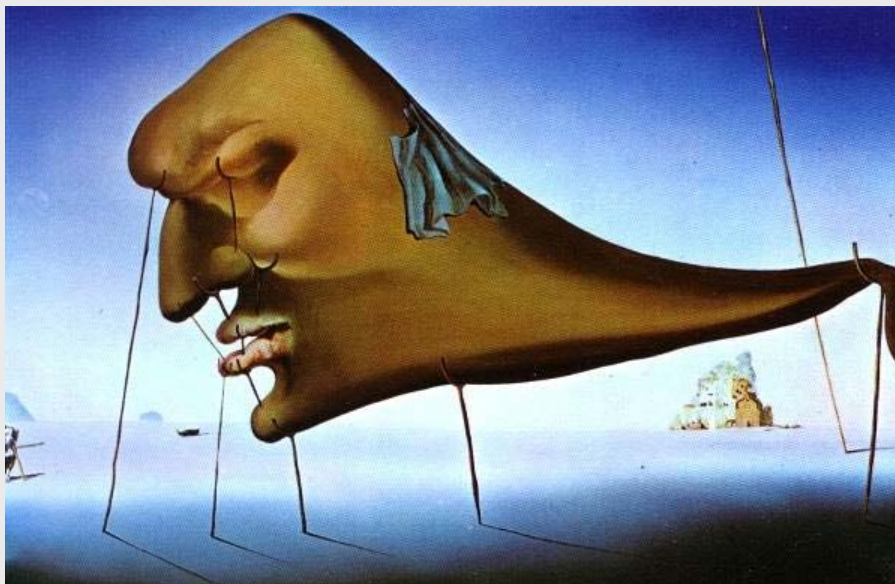
The applicant is expected to have a first degree or higher in biomedical sciences along with significant research experience (4 to 10 years maximum - counted from the time of obtaining a degree allowing access to doctoral studies) in areas of physiology, neuroendocrinology, chronobiology or neuroscience. Experience in studying human circadian rhythms would also be an advantage. According to the eligibility criteria of the Marie Curie programme, applicants must also be nationals of a State other than UK (the country of the host organisation, UniS.) In addition,

at the start of the activity, applicants must not have resided or carried out their main activity (work, studies, etc) in the UK for more than 12 months in the 3 years immediately prior to the reference deadline for eligibility. Female applicants are particularly encouraged to apply.

Deadline for applications: 24th June 2005.

For further enquiries please contact Professor Debra Skene, Univ. of Surrey, School of Biomedical and Molecular Sciences via email at: d.skene@surrey.ac.uk

For an application pack and details of how to apply, please contact Mrs ME Cooper, School of Biomedical and Molecular Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey, GU2 7XH. Telephone: 01483 686415 (24 hours). E-mail m.cooper@surrey.ac.uk or download application documents from www.surrey.ac.uk 'Employment Opportunities'. Please quote reference number 4937, supply your postal address and where you




saw the advertisement.

Salary: defined by the EU Marie Curie programme

The University is committed to an Equal Opportunities Policy

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

Vous devez participer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à Fabienne Aujard, rédactrice en chef de 

Seules sont acceptées les contributions sous forme informatique, textes et figures, noir et blanc et couleurs. Cela assure la qualité de ce qui est produit, d'autant plus appréciable si vous optez pour la lecture électronique, qui, elle, est en couleurs !

Vous devez envoyer vos contributions en document attaché. Les fichiers seront préférentiellement sauvegardés au format *.rtf, *.doc ou *.txt après avoir été produits par un traitement de texte standard. Pour tout autre format que ces formats répandus, nous consulter.

Il est impératif de nous faire parvenir un fichier texte sans retours à la ligne multiples, tout en conservant l'accentuation. De même, ne mettez pas de lignes blanches pour marquer les paragraphes ni mises en page complexes, que nous devons de toutes façons changer pour rester dans le style du journal.

Les images pourront être en tiff, bmp, gif, jpeg, jpg, png ou epsf. Rythmes est mis en page sur un PC, donc les formats PC sont préférés, car cela évite des manipulations.

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à fabienne.aujard@wanadoo.fr avec copie à jean-francois.vibert@upmc.fr et beau@vjf.inserm.fr.

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Jean-François Vibert

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Paul Pévet pevet@neurochem.u-strasbg.fr
Vice président	Bruno Claustrat bruno.claustrat@chu-lyon.fr
Secrétaire général	Etienne Challet challet@neurochem.u-strasbg.fr
Secrétaire adjointe	Sophie Lumineau Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr
Trésorière	Fabienne Aujard fabienne.aujard@wanadoo.fr
Trésorière adjointe	Berthe Vivien-Roels vivien@neurochem.u-strasbg.fr

Les articles publiés dans ce bulletin reflètent l'opinion de leurs auteurs, et en aucun cas celle de la Société Francophone de Chronobiologie.

Ont contribué à ce numéro

Fabienne Aujard

Jacques Beau

Bernard Bruguerolle

Etienne Challet

Sophie Lumineau

Paul Pévet

Jean-François Vibert

... et tous les auteurs des résumés.

Rythmes est édité par la Société Francophone de Chronobiologie, Siège Social : Faculté des Sciences et Techniques. Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr Paul Michelon, 42023 Saint-Étienne Cedex 2. Directeur de la publication : Bernard Bruguerolle. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard. Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

Site Web : <http://www.sf-chronobiologie.org> Numéro ISSN 0154-0238.