

RYTHMES

Éditorial

Tous ensemble !

Dans quelques semaines, nous allons nous réunir à Lyon à l'occasion de notre congrès annuel.

Le programme scientifique mis sur pied par Bruno Claus-trat et ses collègues du comité d'organisation est très attrayant et je suis certain que ce congrès, comme les précédents, sera une nouvelle occasion de réunir toutes celles et tous ceux qui sont « fascinés » par notre discipline. Une fois de plus, nous pourrons ainsi démontrer notre dynamisme et montrer que la place que nous occupons dans cette discipline est très respectable.

La SFC, notre Société, fait aussi face aux évolutions du monde et, depuis quelques années, elle réagit et s'adapte pour nous représenter auprès des diverses instances et ce dans le respect de toutes les approches disciplinaires. De nouvelles évolutions doivent encore voir le jour pour, *in fine*, répondre totalement à nos objectifs : faire de la SFC une société scientifique reconnue, respectée et incontournable au plan international. Comme je l'ai déjà souligné dans mes derniers éditoriaux, les stratégies définies pour le présent mandat du CA concernaient la place de la SFC dans le concert mondial et notre représentativité dans le monde scientifique francophone. Deux actions prioritaires avaient été définies : à savoir, au niveau européen les relations de la SFC avec la «European Biological Rhythms Society» (EBRS) et au niveau francophone les relations avec l'«Association de Chronobiologie Médicale» (ACM).

Sur le premier point, nous avons réalisé totalement nos objectifs. Je rappellerai simplement qu'en avril 2005, lors de la dernière Assemblée Générale, les membres de la SFC ont décidé de proposer à l'EBRS une affiliation et qu'en septembre 2005 à Frankfort, les membres de l'EBRS ont voté l'affiliation de la « SFC ». Depuis cette date, tous les membres de la SFC sont membres de l'EBRS. Pour les membres de la SFC, l'intérêt de cette affiliation a été immédiatement

(Suite page 2)

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

Sommaire

Éditorial 1

Articles :

La mélatonine du liquide cérébro-spinal : un signal photopériodique ?

C. Legros, B. Malpoux 5

L'analyse spectrale mais c'est très simple !

J. Beau, J-F. Vibert 15

Annonces de congrès :

Manifestations Scientifiques 11

38^{ème} Congrès de la SFC 12

Programme 12

Rubriques :

Mise à jour de l'annuaire électronique 3

Notre site Web 4

Prix Jeune chercheur(se) 13

Chronobiology International :
Quoi de neuf ? 14

Les chronobiologistes
publient 23

Chronobiology International :
quoi de neuf ? 14

Chronobiologistes... 24

(Suite de la page 1)

évident, ne serait-ce que par la lecture du bulletin de l'EBRS. Moins évident, mais tout aussi important, est l'impact sur les deux sociétés en terme de nombre de membres actifs comme en terme de représentativité. Il est évident que ces échanges permettront de renforcer nos contacts avec nos partenaires des différents pays européens. C'est tous ensemble que nous pouvons répondre à notre ambition de réunir et de représenter l'ensemble des européens qui travaillent dans le domaine des rythmes.

Cette première action étant bien engagée, nos efforts se sont ensuite portés sur notre deuxième action prioritaire, à savoir, le regroupement dans la SFC de toutes les forces vives de notre discipline. Pour situer l'action dans son contexte général, scientifique et historique, il faut redire que l'évolution importante des bases conceptuelles de la chronobiologie, consécutive aux récents progrès technologiques, font que notre discipline est en pleine métamorphose. Nos connaissances sur la mécanistique des rythmes progressent tous les jours mais, parallèlement, notre communauté prend progressivement conscience que nos travaux peuvent permettre de répondre à certaines questions sociétales, tant au niveau de la santé que de l'organisation sociale du travail, sans oublier l'agronomie. Sur la base des connaissances fondamentales, une approche appliquée systématique en agronomie comme en médecine (de l'anesthésiologie à la cardiologie, en passant par l'oncologie) s'est progressivement mise en place. C'est dans ce cadre qu'il y a quelques années en 1986, un certain nombre de collègues ont créé l'«Association de Chronobiologie Médicale» (ACM).

Les temps changent. L'organisation même du système de recherche évolue en France, comme partout dans le monde et aujourd'hui, pour une discipline donnée, les deux types d'approches, fondamentales et appliquées, doivent aller de pair, non au niveau individuel des chercheurs, mais au niveau des communautés représentatives des disciplines. L'intérêt même de l'existence de sociétés scientifiques hyperspécialisées se pose et est posé. Nous sommes un certain nombre à penser que l'union fait la force et nous avons toujours milité pour que l'ACM rejoigne la SFC, à l'avantage de tous. En fait, il y a déjà plusieurs années que des discussions sur ce projet ont été engagées et pour mémoire, je rappelle que les statuts même de notre société avaient été changés pour assurer dans notre conseil d'administration une représentation équilibrée des différents aspects de la chronobiologie, des plus fondamentaux au plus appliqués.

Un comité de réflexion constitué de représentants du CA de la SFC et du CA de l'ACM s'est réuni en décembre dernier pour une nouvelle réflexion sur cette question importante. Cette réunion a été positive et nous a permis de faire des propositions précises aux deux sociétés. Ces propositions ont été discutées par le CA de la SFC lors d'une réunion exceptionnelle en février dernier. Le CA a estimé, pour permettre l'accueil de nos collègues de l'ACM, que la SFC devait affirmer sans ambiguïté aucune sa volonté et son ambition de représenter l'ensemble des chronobiologistes, quelle que soit leur sous-discipline propre. Pour ce faire, il a décidé de réécrire un des articles de nos statuts. La version proposée de cet article vous est présentée ci-dessous dans le présent numéro de «Rythmes». Prenez le temps de le lire, n'hésitez pas à nous envoyer vos commentaires et suggestions. La version finale de cet article (article 2) qui résultera de vos réactions, sera soumise au vote lors de l'Assemblée Générale de la SFC en mai prochain à Lyon. L'intégration de tous les membres de l'ACM dans la SFC sera également soumise à un vote. Bien évidemment, une démarche parallèle de l'ACM doit également se faire et aboutir.

Des propositions pour une nouvelle dénomination de notre société ont également été faites allant de «Société de Chronobiologie et Chronomédecine» à «Société pour l'Études des Rythmes Biologiques». Les discussions ont été longues et passionnées, mais *in fine* il est apparu que le terme «Chronomédecine» ajouté à Chronobiologie était contre-productif par rapport aux objectifs de cette fusion. La chronomédecine, part importante de la chronobiologie, se retrouve dans le mot «chronobiologie». De plus, le mot double introduisait l'idée de deux approches différentes dans la discipline, ce qui allait à l'encontre de nos efforts. Les termes «rythmes biologiques» nous ont paru aussi trop restrictifs par rapport au mot «Chronobiologie». Le CA a donc décidé de maintenir le nom «Société Francophone de Chronobiologie».

A bientôt donc à Lyon et je souhaite que ce mois de mai prochain reste dans l'histoire comme une date importante dans l'évolution de notre société.

A Strasbourg, le 3 Mars 2006

Paul Pévet, Président

Article 2 : Objet

Cette association a pour but de favoriser l'étude des rythmes biologiques par les chercheurs de langue française, notamment en provoquant des contacts entre les chercheurs de diverses disciplines intéressés par la recherche sur les rythmes biologiques.

(Suite page 3)

(Suite de la page 2)

Proposition de nouvelle rédaction

Article 2 : Objet

La SFC est une association de chercheurs francophones

- dans tous les domaines de la chronobiologie, de la recherche fondamentale à la recherche clinique et à la recherche appliquée,
- de tous les secteurs publics ou privés,
- de toutes nationalités.

Dans les pays francophones, elle a pour but de favoriser

- les **interactions entre chercheurs** de tous horizons, et de contribuer à l'animation et au **développement de l'activité scientifique**,
- la **diffusion des connaissances scientifiques** dans le cadre de l'éducation, de la formation des jeunes chercheurs, et de l'information du public,
- le **soutien aux recherches en chronobiologie** par les organismes publics et les établissements du secteur privé.

Elle participe dans le domaine international,

à la vie scientifique internationale et au rayonnement de la recherche effectuée dans les pays francophones en s'associant aux sociétés scientifiques internationales, European Biological Rhythms Society, International Fede-

ration of National Societies of Chronobiology, et en menant des actions conjointes avec les autres associations scientifiques thématiques ou nationales, en Europe et dans le monde.

Elle publie

- un bulletin trimestriel, RYTHMES,
- un serveur Web, diffusant des informations administratives et scientifiques, mais également un annuaire électronique des membres de la Société,

Elle organise

- Le Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie, manifestation qui regroupe les chercheurs des diverses disciplines intéressés par la recherche sur les rythmes biologiques. La fréquence de cette manifestation est définie par le CA (actuellement fréquence annuelle). Elle comporte des conférences plénières, des symposiums thématiques et des séances de communications affichées.
- Des Ateliers Thématiques à l'initiative de membres de la Société. Il s'agit de manifestations scientifiques touchant à un problème particulier de la chronobiologie. L'objet de ces ateliers thématiques est de faire le point sur des sujets spécifiques d'actualité ou en pleine évolution.
- Toute autre proposition d'action portée par des membres de la société pourra être soutenue par la société sous réserve de l'accord du CA.

Vos coordonnées accessibles sur la site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel:

Fax:

Titres, fonctions :

Courriel :

Adresse :

Mots clefs :

Envoi du Journal RYTHMES

De par votre adhésion à la SFC, vous abonne automatiquement et gratuitement 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. 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). Pour **conserver** l'envoi en version papier cochez la case correspondante ci-dessous. Pour la version électronique, il est impératif d'indiquer votre **adresse de courrier électronique**. Par défaut l'envoi sera fait par courrier électronique 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.

Je désire conserver la version papier de RYTHMES

Pensez à actualiser vos données

Utilisez ce formulaire pour une première inscription :

Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 4).

Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7168/LC2, Université Louis Pasteur
5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex
Tel: 03.88.45.66.93; Fax: 03.88.45.66.54
e-mail: challet@neurochem.u-strasbg.fr

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 fiche. 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

Mardi 14 Mars 2006

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

Accueil | Plan du site | Contact

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.

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...

A la une
➔ **38ème Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie**
Limite d'inscription et de soumission des résumés le 1er Mars 2006
➔ **Prix 2006 "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" de la SFC**
Date limite de soumission des dossiers le 31 mars 2006
➔ **CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL : quoi de neuf ?**
Annonce du Pr. Yvan TOUITOU, ex-Président de la SFC et co-Editeur-en-Chef de CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL
➔ **Affiliation de la SFC à la European Biological Rhythms Society (EBRS)**
Tout membre de la SFC devient membre de la EBRS
➔ **Stage de formation en Chronobiologie et Chronomédecine**
4th International Postgraduate Education Course on Chronobiology and Chronomedicine (PECCC-4)

Recherche
A propos de la SFC
Mieux connaître la SFC
Les statuts de la SFC
Conseil d'administration
Les activités de la SFC
Le congrès annuel
La revue Rythmes
Actualités
Evénements
Actualités diverses
Soutenances
Annonces
Stages et emplois
Propositions de thèses
Bibliographie
Espace membres
Service de publications
Gérer votre compte
Forums
L'annuaire des membres
Description des services
Les annonces en ligne
Les outils de recherche
Utiliser l'annuaire
Règles de publication
Liens
[Réduire le menu]

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.



La mélatonine du liquide cérébro-spinal : un signal photopériodique ?

Céline LEGROS & Benoît MALPAUX

Physiologie de la Reproduction et des Comportements, INRA-CNRS-Université de Tours-Haras Nationaux, IFR 135, 37380 NOUZILLY - FRANCE

De nombreux rôles ont été attribués au liquide cérébro-spinal (LCS) comme la protection du cerveau ou l'élimination des déchets cérébraux. De plus en plus, des données sont produites pour suggérer un rôle possible du LCS comme transporteur de signaux chimiques dans le cerveau et donc une implication dans la communication intra-cérébrale non-synaptique (Abbott, 2004). Parmi les signaux chimiques pour

tence d'un mécanisme spécifique de libération de la mélatonine dans le LCS et nous analyserons ensuite l'importance fonctionnelle de la présence de mélatonine dans ce milieu. L'ensemble de ces données suggère que, dans les conditions physiologiques, le LCS peut jouer un rôle de transport de la mélatonine de son lieu de synthèse vers ses cibles cérébrales et renforce l'hypothèse d'une implication du LCS dans la communication intra-cérébrale.

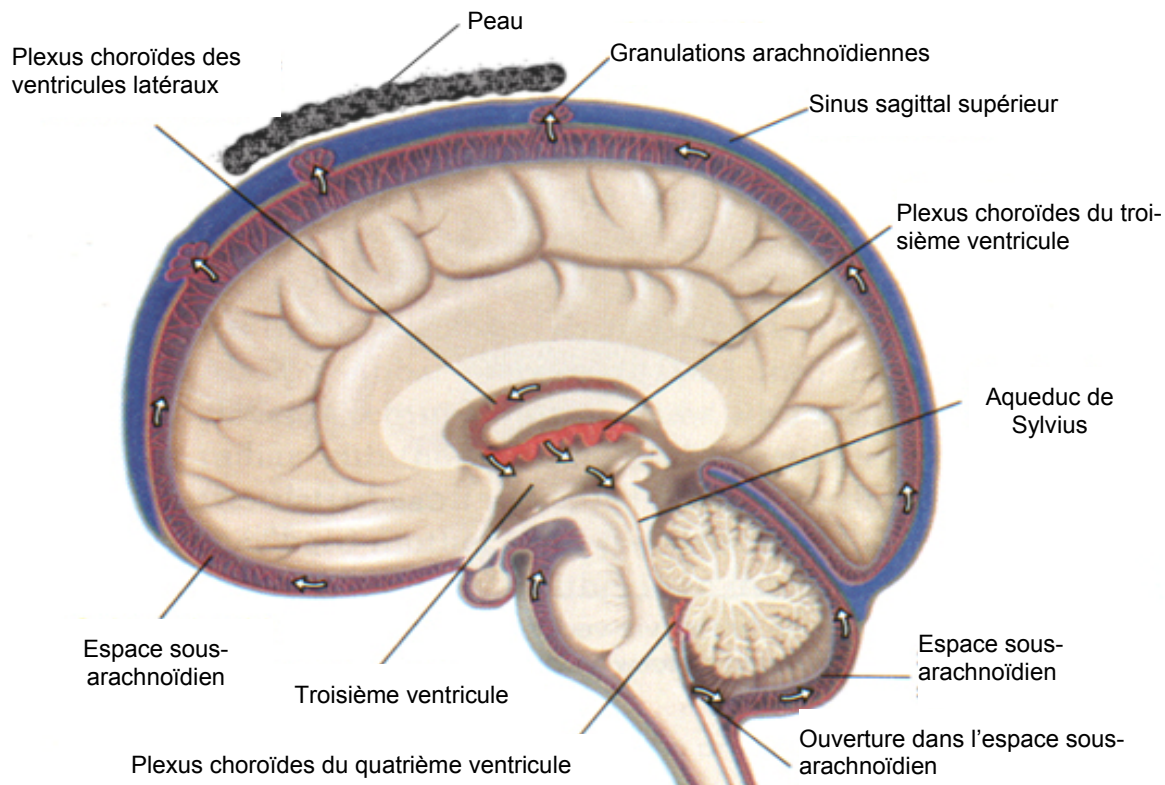


Figure 1 - Représentation schématique de la circulation du liquide cérébro-spinal sur une coupe sagittale d'un encéphale humain. Le LCS est sécrété par les plexus choroïdes des ventricules latéraux et/ou du troisième ventricule, puis circule dans le système ventriculaire pour ensuite rejoindre l'espace sous-arachnoïdien, pour finalement être réabsorbé dans le sang au niveau des granulations arachnoïdiennes (d'après www.colorado.edu/epob/epob3730rlynch/05cns.html).

lesquels le transport par le LCS pourrait être d'importance physiologique figure la mélatonine (MLT). Cette dernière est en effet, comme démontré chez certains mammifères, présente à fortes concentrations dans le LCS et produit certains de ses effets physiologiques par une action sur des cibles cérébrales (Tricoire et al., 2002). Après quelques rappels sur la physiologie du LCS, nous montrerons l'exis-

Origine et fonction du liquide cérébro-spinal

Le LCS, liquide incolore présent au niveau du cerveau et du canal rachidien, est majoritairement synthétisé et sécrété par les plexus choroïdes des ventricules latéraux (et/ou du troisième ventricule). Le

(Suite page 6)

(Suite de la page 5)

volume de LCS est variable d'une espèce à l'autre, 25ml chez l'Homme et 14ml chez le mouton (volume intracrânien). La production journalière est de l'ordre de 170ml/24h chez le mouton, l'ensemble du LCS serait donc renouvelé 12 fois par période de 24h (Evans et al., 1974).

Depuis plus d'un siècle l'idée prévaut que le LCS produit par les plexus choroïdes, circule dans le système ventriculaire (ventricules latéraux, troisième ventricule, aqueduc de Sylvius et quatrième ventricule) pour ensuite passer dans les espaces sous-arachnoïdiens encéphaliques et spinaux (à la sortie du quatrième ventricule) et enfin être réabsorbé au niveau des granulations arachnoïdiennes, dont les plus nombreuses sont à proximité du sinus sagittal supérieur (**Fig.1**). C'est donc au niveau de ce sinus veineux qu'a lieu la majeure partie de la réabsorption du LCS.

D'après ce modèle, le liquide cérébro-spinal ne ferait donc qu'un seul « passage » linéaire dans le cerveau. Des résultats relativement récents (pour revue voir Maurizi, 2000 ; Maurizi, 2003) laissent à penser qu'il pourrait exister un phénomène de recirculation / recyclage du LCS. Ce dernier ne serait pas réabsorbé dans sa totalité au niveau des granulations arachnoïdiennes du sinus veineux, mais repasserait via les plexus choroïdes dans le système ventriculaire selon un circuit fermé, d'une part pour se recharger en éléments indispensables à sa fonction et d'autre part « compléter » la production de LCS.

La composition du liquide cérébro-spinal est proche de celle du plasma sanguin, mais le LCS n'est pas un ultra-filtrat du plasma et résulte d'une sécrétion active. Les molécules présentes dans le LCS peuvent provenir du sang, être directement libérées dans le LCS par les cellules nerveuses en contact avec le LCS, ou diffuser depuis l'espace extracellulaire. De nombreuses substances actives sont retrouvées dans le liquide cérébro-spinal : un très grand nombre d'hormones comme les hormones « hypothalamiques », hypophysaires, stéroïdiennes, pancréatiques et neuroendocrines (comme la mélatonine) ainsi que des protéines de liaison et de transport, des neuropeptides, et des cytokines (Wood, 1982 ; Yuan & Desiderio, 2005).

De nombreuses fonctions sont attribuées au LCS. Du fait de sa présence autour du cerveau et dans les ventricules, le LCS a un rôle dans le positionnement et la protection du cerveau, dans le maintien de l'homéostasie du milieu péri-cérébral. Il a également un rôle non négligeable dans l'élimination des métabolites cérébraux ainsi que dans l'apport de nutriments aux cellules nerveuses et gliales. De plus, en relation avec les plexus choroïdes, le LCS va maintenir constant le microenvironnement cellulaire aussi bien en termes de pH que de composi-

tion protéique et hormonale (Nilsson et al., 1992). De nombreux auteurs suggèrent que le LCS serait une voie de communication, qui permettrait aux molécules présentes ou sécrétées directement dans le LCS d'atteindre rapidement diverses régions cérébrales. D'après Abbot (2004), ce rôle de médiateur de l'information serait relayé par le liquide extracellulaire (interstitiel) du cerveau dont l'origine et la composition sont liées à celle du LCS et participerait avec ce dernier à la communication non-synaptique de cellule à cellule et à l'apport de molécules dans des régions spécifiques du cerveau (Abbott, 2004).

L'idée que le LCS serait une voie physiologique pour le transfert d'informations est illustrée par diverses expériences d'injection de molécules radio-marquées. Des injections intra-cérébro-ventriculaires de ^{14}C -inuline (Proescholdt et al., 2000), ^{14}C -uridine (Jakoubek, 1976), de ^{125}I -leptine ou de ^{14}C et ^3H -mélatonine (Anton-Tay et al., 1988 ; Vitte et al., 1988), ont montré une distribution plus ou moins rapide des molécules dans l'ensemble du système ventriculaire et un passage des différentes molécules dans le cerveau (dans des proportions variables en fonction des molécules) dans les régions périventriculaires tout d'abord suivi d'un passage plus marqué dans certaines régions comme l'hypothalamus. Le passage des molécules dans le sens LCS vers tissu, comme cité précédemment, a également été montré dans le sens tissu vers LCS (Hoistad et al., 2005), ce qui est un argument supplémentaire en faveur d'un rôle important du liquide cérébro-spinal dans la communication intracérébrale non synaptique.

La mélatonine est présente en fortes concentrations dans le LCS

La principale source de la MLT de l'organisme est la glande pinéale. La mélatonine est libérée dans la

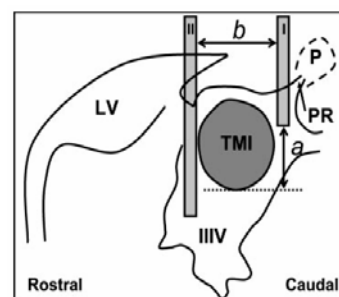


Figure 2 – Représentation schématique du système ventriculaire ovin et du site d'implantation des canules dans l'expérience de prélèvement de LCS en 2 endroits du 3^{ème} ventricule (IIIIV). En I, canule implantée dans le récessus pinéal (PR), en II celle dans la partie ventrale du 3^{ème} ventricule. Légendes : LV, les ventricules latéraux ; P, la glande pinéale ; TMI, la masse thalamique intermédiaire (d'après Tricoire et al., 2002)

(Suite page 7)

(Suite de la page 6)

veine de Galien pendant la nuit et rejoint la circulation périphérique (Arendt, 1986 ; Malpaux et al., 2001). Les taux diurnes de mélatonine sont indétectables. Les taux nocturnes sont très variables entre espèces mais également entre individus. Ainsi, chez le mouton, les concentrations dans la veine jugulaire varient de moins de 50 pg/ml à 1000 pg/ml selon les individus (Zarazaga et al., 1998). Cette variabilité inter-individuelle, répétable et héritable, n'est pas due à des variations de l'activité des enzymes de synthèse de la MLT mais à la taille de la glande pinéale et au nombre de pinéaloctes qu'elle contient (Coon et al., 1999). Les concentrations nocturnes de mélatonine sont également très variables selon la localisation du prélèvement sanguin. Ainsi, les concentrations de MLT sont 3 à 5 fois inférieures dans les artères carotides que dans les veines jugulaires. Cette différence résulte d'une dégradation hépatique et d'une captation par les tissus périphériques avant le retour au cerveau par les carotides.

La mélatonine est détectable dans le liquide cérébro-spinal de beaucoup d'espèces (Tricoire et al., 2003b). Selon les études, les concentrations mesurées de MLT sont très variables. Cette apparente incohérence entre études est liée en grande partie à la localisation des prélèvements de LCS et pourrait éventuellement être liée à des différences de morphologie de la glande pinéale entre espèces. Dans la *Cisterna magna* et le canal rachidien, les taux de mélatonine sont relativement faibles et comparables à ceux du sang : 30pg/ml chez le rat (Withyachumnarnkul & Knigge, 1980) ; 10-300pg/ml chez le mouton (Rollag et al., 1978) ; 20-40pg/ml chez le singe *Rhesus* (Perlow et al., 1981). Les prélèvements dans les ventricules latéraux ont révélé des taux nettement supérieurs à ceux de la *Cisterna magna* chez le mouton, la chèvre (600-2400pg/ml ; Kanematsu et al., 1989 ; Skinner & Malpaux, 1999), ainsi que récemment chez l'Homme (172pg/ml dans le ventricule droit vs. 27pg/ml dans une ponction lombaire, (Longatti et al., 2004). De plus, il existe des variations des concentrations de MLT au sein même du système ventriculaire. Ainsi, chez le mouton, il existe un rapport de 1 à 5 entre les taux mesurés dans les ventricules latéraux et ceux du troisième ventricule (525±212pg/ml et 2247±629pg/ml respectivement ; Skinner & Malpaux, 1999). Il en est de même chez l'Homme où ce rapport est de 1 à 3 (Longatti et al., 2004). Le profil nyctéméral de concentration de MLT est similaire à celui du sang. Ainsi, chez le mouton, les taux sont très élevés la nuit et faibles, mais non nuls, le jour : 1497±216pg/ml et 71±8pg/m respectivement, et les augmentations (début de nuit) et les diminutions (fin de nuit) de mélatonine sont synchrones dans le sang et le LCS (Skinner & Malpaux, 1999).

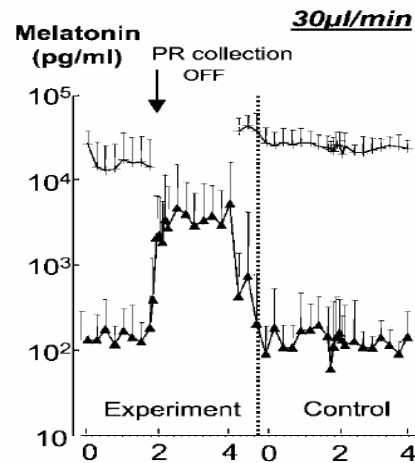


Figure 3 – Concentrations moyennes (\pm SEM) de MLT dans le LCS collecté dans le récessus pinéalien (+) et/ou dans la partie ventrale du 3^{ème} ventricule (▲). Lorsque le LCS n'est prélevé que dans la partie ventrale du 3^{ème} ventricule, les taux de MLT sont élevés (entre 2h et 4h, PR collection OFF), et sont similaires à ceux habituellement mesurés. Lorsque le LCS est collecté simultanément par les deux canules, les taux de MLT de la partie ventrale du 3^{ème} ventricule chutent fortement (très inférieurs à ceux habituellement mesurés) alors que les taux dans le LCS du récessus pinéalien sont très élevés, voire supérieurs à ceux de la base du 3^{ème} ventricule (d'après Tricoire et al., 2002)

L'origine de la mélatonine du liquide cérébro-spinal a longtemps été soumise à controverse. Plusieurs hypothèses ont été avancées : la première proposait une captation active de la MLT du sang périphérique vers le LCS, la seconde une libération par les plexus choroïdes après transport rétrograde depuis la veine de Galien, enfin la troisième une libération depuis la glande pinéale via le récessus pinéalien, une évagination du troisième ventricule dans la glande pinéale (Wood, 1982 ; Malpaux et al., 2002).

Les résultats obtenus chez le mouton (Tricoire et al., 2002) ont permis de démontrer que la MLT était libérée dans le LCS directement depuis la glande pinéale dans le troisième ventricule via le récessus pinéalien. En effet, le prélèvement simultané de LCS à l'aide de deux canules guides implantées dans le troisième ventricule (**Fig.2**) soit au niveau du récessus pinéalien (au sommet du troisième ventricule) soit dans la partie plus basale du troisième ventricule, montre que les taux de mélatonine à la sortie du récessus pinéalien sont beaucoup plus élevés que dans le reste du troisième ventricule (**Fig.3**). Dans ces mêmes conditions, la vitesse de prélèvement par la canule au niveau du récessus pinéalien influence fortement les taux de MLT mesurés par l'autre canule, suggérant que le prélèvement rapide de LCS à la source de la mélatonine

(Suite page 8)

(Suite de la page 7)

(récessus pinéalien) empêche la mélatonine de parvenir dans le reste du système ventriculaire. Cette conclusion est confirmée par le fait que l'obturation du récessus pinéalien à l'aide de colle biologique fait très fortement chuter les taux de mélatonine du LCS (diminution de 80%, soit environ 1000pg/ml pour les animaux obturés et 6500pg/ml pour les animaux contrôle).

La mélatonine du LCS est donc, au moins pour sa majeure partie, libérée directement dans le LCS au niveau du troisième ventricule depuis la glande pinéale, et ce par relargage direct de la MLT dans le LCS par les pinéaloctes en bordure de la glande ou à partir du liquide interstitiel de la glande pinéale, chargé en MLT par des pinéaloctes plus profond (Tricoire et al., 2003a). Un argument supplémentaire pour ce mécanisme spécifique de libération de la mélatonine dans le LCS réside dans l'absence de corrélation inter-individus entre les concentrations de MLT dans le sang et le LCS.

La MLT du LCS a-t-elle une fonction physiologique spécifique par rapport à celle du sang ?

La mélatonine exerce certains de ses effets sur des cibles cérébrales et la mélatonine du LCS pourrait constituer le signal critique pour ces actions. Ainsi, la mélatonine traduit les effets de la durée du jour sur la fonction de reproduction par une action dans l'hypothalamus. Chez les ovins, animaux dits de « jours courts », la mélatonine stimule l'activité de reproduction si sa durée quotidienne de présence est longue. Cet effet est observé plusieurs semaines après la modification de durée de mélatonine (passage en jours courts). A l'inverse, elle exerce un effet inhibiteur si sa durée de présence est courte (Karsch et al., 1988 ; Malpaux et al., 2001). Chez les ovins, la structure cible de la mélatonine pour exercer ce contrôle de l'activité de reproduction a été localisée. Il s'agit de l'hypothalamus pré-mamillaire (HPM), une structure bilatérale située à la base et de part et d'autre du troisième ventricule. L'HPM est limité en avant par le récessus infundibulaire, en arrière par les corps mamillaires, dorsalement par les colonnes du fornix et ventralement par la base du cerveau (Fig.4) (Malpaux et al., 1998). Cette région hypothalamique contient des récepteurs à la mélatonine (Fig.4) (Malpaux et al., 1998) de type 1 (oMT₁) (Mailliet et al., 2004 ; Migaud et al., 2004). Elle a été identifiée comme la cible de la MLT pour le contrôle de la reproduction en montrant que des micro-implants de MLT localisés dans cette région hypothalamique stimulent la sécrétion de LH de la même manière que des implants périphériques délivrant 200 fois plus de mélatonine. Un tel effet n'est observé dans aucune autre région hypothalamique (Lincoln & Maeda, 1992 ; Malpaux et al., 1998). Chez le hamster Syrien, un rôle équivalent a

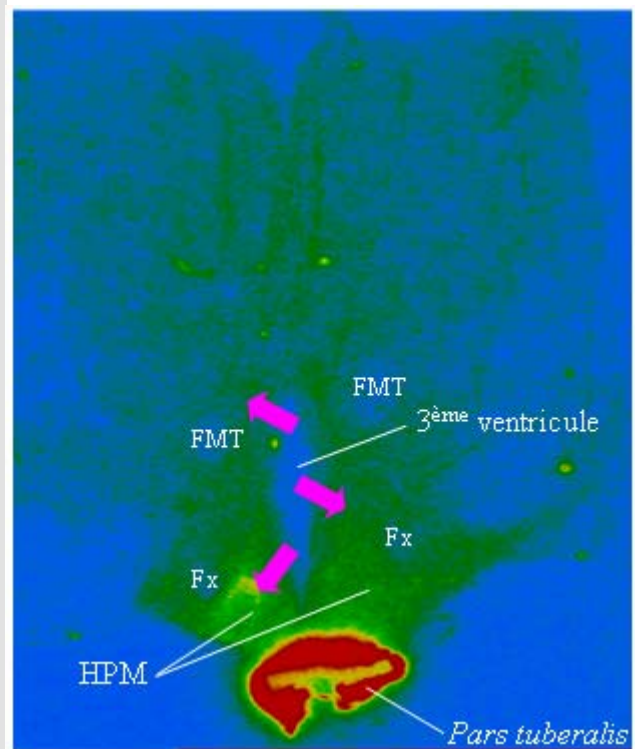



Figure 4 – Autoradiographie avec de la $2\text{-}^{125}\text{I}$ -MLT sur des coupes frontale d'hypothalamus ovin. La liaison de $2\text{-}^{125}\text{I}$ -MLT est retrouvée majoritairement sur la Pars tuberalis et l'HPM (hypothalamus pré-mamillaire). Du fait de l'étroite relation entre l'HPM et le 3^{ème} ventricule et des propriétés de la MLT, la MLT pourrait pénétrer dans l'HPM à partir du LCS. Légendes : Fx, colonnes du fornix ; FMT, faisceau mamillo-thalamique ;  passage de la MLT du LCS vers l'HPM

été attribué à l'hypothalamus médio-basal sur la base d'études de lésion et l'identification de récepteurs pour la mélatonine dans cette région (Maywood & Hastings, 1995 ; Maywood et al., 1996).

L'hypothalamus pré-mamillaire présente la particularité d'être en étroite relation avec le troisième ventricule. Il s'étend sur 3 à 4 mm de part et d'autre de ce dernier. La mélatonine est une molécule de très faible poids moléculaire (232g/mol), fortement lipophile. Du fait de sa petite taille et de son hydrophobicité, il est communément admis que la MLT pénètre relativement facilement dans les tissus et les cellules. Ceci est confirmé par des injections de mélatonine radiomarquée (Anton-Tay & Wurtman, 1969 ; Anton-Tay et al., 1988 ; Vitte et al., 1988) qui laissent à penser que la MLT passe du LCS vers le tissu. De plus la MLT est capable de diffuser dans le cerveau à partir des micro-implants de MLT sur environ 800µm autour de l'implant dans le tissu cérébral (Lincoln & Maeda, 1992), et d'induire une réponse physiologique lorsque ces mêmes implants sont situés dans le troisième ventricule (Malpaux et al., 2001). Ce phénomène de diffusion simple de la

(Suite page 9)

(Suite de la page 8)

MLT doit être relativisé du fait des quantités très importantes de MLT que représentent ces implants. L'ensemble de ces données suggère toutefois que la mélatonine est capable de pénétrer dans l'HPM à partir du liquide cérébro-spinal.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons étudié les concentrations tissulaires de MLT dans différentes situations physiologiques. Dans un premier temps, nous avons réalisé ces dosages tissulaires de mélatonine chez des animaux abattus en fin de nuit (taux de MLT parmi les plus élevés) et en milieu de journée (taux parmi les plus bas). Nous avons montré l'existence de gradients de concentration de MLT avec des taux plus élevés dans les structures périventriculaires et plus faibles dans celles qui sont plus éloignées des ventricules. La diffusion de MLT du LCS est responsable de ces gradients de concentration car la mélatonine est répartie uniformément dans le cerveau lorsque l'apport de mélatonine se fait exclusivement par la voie sanguine (perfusion de mélatonine exogène pendant le jour). De plus, les concentrations tissulaires induites par la MLT du LCS sont supérieures à celles que pourrait induire la MLT du sang. Ces résultats montrent donc que la mélatonine du LCS contribue de manière importante à l'augmentation des concentrations tissulaires de MLT, tout au moins dans les régions périventriculaires (Legros et al., 2005)

Plusieurs expériences ont été réalisées pour déterminer si cette diffusion de MLT du LCS était critique pour traduire les effets de la MLT sur la reproduction. Ces études ont démontré que la MLT du sang est suffisante pour induire une réponse à la photopériode mais la MLT du LCS semble indispensable pour que cette réponse se produise au moment « normal ». Par exemple, lorsque des brebis sont soumises à des jours longs inhibiteurs, elles deviennent photoréfractaires (réapparition spontanée d'un état d'activité sexuelle) après environ 180 jours. Des brebis dont les niveaux de MLT dans le LCS ont été réduits de 80 % en obturant le récessus pinéalien (Tricoire et al., 2003b) restent inhibées en jours longs mais le développement de l'état réfractaire est significativement retardé (216 vs 185 jours chez les témoins). Bien que les rôles respectifs de la mélatonine du sang et du LCS restent à analyser en détails, ces résultats suggèrent que la présence des taux élevés de MLT dans le LCS est nécessaire à l'obtention d'une réponse normale à la photopériode.

Conclusion

En conclusion, l'ensemble des données présentées dans cette revue suggère que le LCS peut constituer une voie de communication pour transporter la MLT de sa source vers ses cibles cérébrales. En effet, il existe un mécanisme spécifique de libération

de la MLT dans le LCS qui induit des concentrations de cette molécule beaucoup plus élevées que dans le sang. De plus, la MLT possède des cibles cérébrales, structures dans lesquelles l'augmentation nocturne des concentrations tissulaires dépend d'un apport de MLT par le LCS. Enfin, les études préliminaires réalisées à ce jour suggèrent que la MLT du LCS est nécessaire pour obtenir une réponse normale à la photopériode. Le liquide cérébro-spinal ne doit plus être considéré uniquement comme un simple moyen de protection du cerveau ou de véhicule pour les nutriments et les métabolites cérébraux, mais comme un réel moyen de communication qui peut permettre la transmission de l'information entre plusieurs régions cérébrales pour induire une réponse physiologique. Considérer le LCS comme un compartiment liquidien de même importance que le sang, revient à réévaluer toutes les données concernant les molécules circulant en parallèle dans ces deux circuits liquidien. En prenant l'exemple de la MLT, sur quelle concentration, celle du sang ou du LCS, doit-on se baser pour définir ce que l'on considère comme une dose physiologique et une dose pharmacologique ?

Références

- Abbott NJ (2004) Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int* 45:545-52.
- Anton-Tay F, Forray C, Ortega-Corona BG (1988) Sub-neuronal fate of intracerebroventricular injected 3H-melatonin. *J Pineal Res* 5:125-33.
- Anton-Tay, F. and Wurtman, R. J. Regional Uptake of ³H-Melatonin from Blood or Cerebrospinal Fluid by Rat Brain. *NATURE* 221. 69.
- Arendt J (1986) Role of the pineal gland and melatonin in seasonal reproductive function in mammals. *Oxf Rev Reprod Biol* 8:266-320.
- Coon SL, Zarazaga LA, Malpoux B, Ravault JP, Bodin L, Voisin P, Weller JL, Klein DC, Chemineau P (1999) Genetic variability in plasma melatonin in sheep is due to pineal weight, not to variations in enzyme activities. *Am J Physiol* 277:E792-7.
- Evans CA, Reynolds JM, Reynolds ML, Saunders NR, Segal MB (1974) The development of a blood-brain barrier mechanism in foetal sheep. *J Physiol* 238:371-86.
- Hoistad M, Samskog J, Jacobsen KX, Olsson A, Hansson HA, Brodin E, Fuxe K (2005) Detection of beta-endorphin in the cerebrospinal fluid after intrastriatal microinjection into the rat brain. *Brain Res* 1041:167-80.
- Jakoubek B (1976) Topographical differences of RNA labelling in rat brain after intraventricular administration of labelled RNA precursors. *Cell Tissue Res* 166:125-33.
- Kanematsu N, Mori Y, Hayashi S, Hoshino K (1989) Pres-

(Suite page 10)

- (Suite de la page 9)
- ence of a distinct 24-hour melatonin rhythm in the ventricular cerebrospinal fluid of the goat. *J Pineal Res* 7:143-52.
- Karsch FJ, Malpaux B, Wayne NL, Robinson JE (1988) Characteristics of the melatonin signal that provide the photoperiodic code for timing seasonal reproduction in the ewe. *Reprod Nutr Dev* 28:459-72.
- Legros C, Bernard S, Chesneau D, Malpaux B (2005) Melatonin Diffusion from the Cerebrospinal Fluid into the Cerebral Tissue. Abstract poster n°60, X Congress of the EPBRs, 1-5 septembre 2005, Frankfurt/Main.
- Lincoln GA, Maeda KI (1992) Reproductive effects of placing micro-implants of melatonin in the mediobasal hypothalamus and preoptic area in rams. *J Endocrinol* 132:201-15.
- Longatti P, Perin A, Rizzo V, Comai S, Bertazzo A, Allegrì G (2004) Endoscopic selective sampling of human ventricular CSF: a new perspective. *Minim Invasive Neurosurg* 47:350-4.
- Mailliet F, Audinot V, Malpaux B, Bonnaud A, Delagrè P, Migaud M, Barrett P, Viaud-Massuard MC, Lésieur D, Lefoulon F, Renard P, Boutin JA (2004) Molecular pharmacology of the ovine melatonin receptor: comparison with recombinant human MT1 and MT2 receptors. *Biochem Pharmacol* 67:667-77.
- Malpaux B, Daveau A, Maurice-Mandon F, Duarte G, Chemineau P (1998) Evidence that melatonin acts in the premammillary hypothalamic area to control reproduction in the ewe: presence of binding sites and stimulation of luteinizing hormone secretion by in situ microimplant delivery. *Endocrinology* 139:1508-16.
- Malpaux B, Migaud M, Tricoire H, Chemineau P (2001) Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms* 16:336-47.
- Malpaux B, Tricoire H, Mailliet F, Daveau A, Migaud M, Skinner DC, Pelletier J, Chemineau P (2002) Melatonin and seasonal reproduction: understanding the neuroendocrine mechanisms using the sheep as a model. *Reprod Suppl* 59:167-79.
- Maurizi CP (2000) A cycle of cerebrospinal fluid: supporting evidence and theoretical considerations. *Med Hypotheses* 54:417-22.
- Maurizi CP (2003) The puzzle of where cerebrospinal fluid is absorbed: new pieces. *Med Hypotheses* 60:102-3.
- Maywood ES, Bittman EL, Hastings MH (1996) Lesions of the melatonin- and androgen-responsive tissue of the dorsomedial nucleus of the hypothalamus block the gonadal response of male Syrian hamsters to programmed infusions of melatonin. *Biol Reprod* 54:470-7.
- Maywood ES, Hastings MH (1995) Lesions of the iodomelatonin-binding sites of the mediobasal hypothalamus spare the lactotropic, but block the gonadotropic response of male Syrian hamsters to short photoperiod and to melatonin. *Endocrinology* 136:144-53.
- Migaud M, Daveau A, Malpaux B (2004) MTRN1A Melatonin Receptors in the Ovine Pre-Mammillary Hypothalamus: Day-Night Variation in the Expression of the Transcripts. *Biol Reprod*.
- Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C (1992) Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain Res Brain Res Rev* 17:109-38.
- Perlow MJ, Reppert SM, Boyar RM, Klein DC (1981) Daily rhythms in cortisol and melatonin in primate cerebrospinal fluid. Effects of constant light and dark. *Neuroendocrinology* 32:193-6.
- Proescholdt MG, Hutto B, Brady LS, Herkenham M (2000) Studies of cerebrospinal fluid flow and penetration into brain following lateral ventricle and cisterna magna injections of the tracer. *Neuroscience* 95:577-92.
- Rollag MD, Morgan RJ, Niswender GD (1978) Route of melatonin secretion in sheep. *Endocrinology* 102:1-8.
- Skinner DC, Malpaux B (1999) High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus. *Endocrinology* 140:4399-405.
- Tricoire H, Locatelli A, Chemineau P, Malpaux B (2002) Melatonin enters the cerebrospinal fluid through the pineal recess. *Endocrinology* 143:84-90.
- Tricoire H, Malpaux B, Moller M (2003a) Cellular lining of the sheep pineal recess studied by light-, transmission-, and scanning electron microscopy: morphologic indications for a direct secretion of melatonin from the pineal gland to the cerebrospinal fluid. *J Comp Neurol* 456:39-47.
- Tricoire H, Moller M, Chemineau P, Malpaux B (2003b) Origin of cerebrospinal fluid melatonin and possible function in the integration of photoperiod. *Reprod Suppl* 61:311-21.
- Vitte PA, Harthe C, Lestage P, Claustrat B, Bobillier P (1988) Plasma, cerebrospinal fluid, and brain distribution of ¹⁴C-melatonin in rat: a biochemical and autoradiographic study. *J Pineal Res* 5:437-53.
- Withyachumnarnkul B, Knigge KM (1980) Melatonin concentration in cerebrospinal fluid, peripheral plasma and plasma of the confluens sinuum of the rat. *Neuroendocrinology* 30:382-8.
- Wood JH (1982) Neuroendocrinology of cerebrospinal fluid: peptides, steroids, and other hormones. *Neurosurgery* 11:293-305.
- Yuan X, Desiderio DM (2005) Proteomics analysis of pre-fractionated human lumbar cerebrospinal fluid. *Proteomics* 5:541-50.
- Zarazaga LA, Malpaux B, Bodin L, Chemineau P (1998) The large variability in melatonin blood levels in ewes is under strong genetic influence. *Am J Physiol* 274:E607-10.

Manifestations Scientifiques

Society for Research on Biological Rhythms



10^{ème} rencontre biennale à Sandestin, Floride, USA du 21 au 25 mai 2006

<http://www.conferences.uiuc.edu/conferences/conference.asp?ID=292>

Les 32^{èmes} journées d'études scientifiques et techniques de l'AFSTAL

<p>Bordeaux 31 mai - 2 juin 2006 32^{es} Journées d'études scientifiques et techniques AFSTAL 2006 “ Quelles espèces animales pour quels modèles ”</p>	<p>Association Française des Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire</p>
--	--

<http://www.alphavisa.com/afstal2006/>

5th Forum of European Neuroscience à Vienne, Autriche.

<p>5th FORUM OF EUROPEAN NEUROSCIENCE</p>	<p>July 8-12, 2006 Vienna Austria</p>	<p>HOST SOCIETIES: AUSTRIAN NEUROSCIENCE ASSOCIATION GERMAN NEUROSCIENCE SOCIETY</p>
---	---	--

<http://www.isn2005.at/Vienna2006/>

7^{ème} école d'été internationale de Chronopharmacologie

	<p>7.Course on Chronopharmacology</p>
--	--

Université de Heidelberg du 31 juillet au 8 août 2006

<http://www.chronopharmacology.de/>

38^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie

Le comité d'organisation du 38^{ème} congrès de la Société Francophone de Chronobiologie sera heureux de vous accueillir à Lyon du 9 au 11 mai 2006 (*Salle Molière – Vieux Lyon, 18 quai Bondy 69005 Lyon*).

En attendant cet événement, voici de plus amples informations, utiles à votre inscription et séjour à Lyon :

DATE LIMITE D'INSCRIPTION

La date limite de soumission des résumés est repoussée au **26 mars 2006**. Il reste encore des possibilités de présentations orales et de posters.

PARTICIPATION DES JEUNES CHERCHEURS, PRIX COMMUNICATIONS

Afin d'inciter une participation accrue des jeunes chercheurs (M2, doctorants, post-doctorants), plusieurs prix seront décernés pour les meilleures présentations affichées et en particulier orales, dont le montant du prix sera supérieur. **Un nombre important de communications orales (> 20)** est ouvert aux jeunes chercheurs. Le congrès de la SFC est une excellente opportunité pour présenter ses résultats (même préliminaires) en langue française et dans une atmosphère conviviale, avant d'aller les défendre dans des congrès internationaux. Nous espérons donc un grand nombre de communications de la part des plus jeunes d'entre nous et une participation active de tous lors de notre congrès.

LA SALLE MOLIERE ET LES HOTELS

La Salle Molière (monument classé) est située au centre du Vieux Lyon sur les quais de Saône (voir plan de Lyon). Pour une visite virtuelle de la salle, visitez l'URL suivante :

http://www.lyon.fr/static/vdl/contenu/visites/virtuelles/salles_municipales/palais_de_bondy/index.htm

Afin de faciliter vos démarches dans la recherche d'un hôtel, nous avons dressé une liste des établissements (avec leurs liens internet) proches de la Salle Molière, vous permettant de vous rendre au congrès à pied (5-10 minutes) ou à vélo pour les plus sportifs. Vous pouvez d'ores et déjà réserver votre chambre à prix négocié. N'attendez pas trop, le nombre est limité.

Pour obtenir les formulaires d'inscription, de résumés et les hôtels, contacter:

Ouria DKHISSI-BENYAHYA
INSERM U-371, Cerveau et Vision
Département de Chronobiologie,
18 avenue du Doyen Lépine, 69500 Bron FRANCE
Tel: (33)4.72.91.34.87 Fax: (33)4.72.91.34.61

e-mail: benyahya@lyon.inserm.fr

Responsible:

Bruno CLAUSTRAT
Email: bruno.claustrat@chu-lyon.fr
Tél.: 04 72 35 72 84 Fax.: 04 72 35 73 05

Programme prévisionnel

Mardi 9 mai 2006

13:00 – 13:30 : Accueil des participants

Symposium 1 : Mécanismes moléculaires des horloges biologiques de la bactérie à l'Homme

13:30 - 14:00 : U. Albrecht (University of Fribourg, Switzerland) Molecular mechanisms of entrainment

14:00 - 14:45 : Communications orales (3 x 15 min)

14:45 - 15:45 : Communications affichées

15:45 - 16:00 : Pause café

Symposium 2 : Gènes de l'horloge et pathologies : cancer et cycle cellulaire

16:00 – 16:30 : M. von Schantz (University of Surrey, UK) Genetic variability in clock genes and the human circadian timing system

16:30 – 16:50 : M. Teboul (Université de Nice-Sophia Antipolis, Villefranche/mer, France) Interactions des gènes horloges et gènes du cycle cellulaire

16:50 – 17:10 : P. Innominato (Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France) Cytokines sériques associées au cancer: effet sur les rythmes circadiens et sur la Qualité de Vie des patients

17:10 – 17:30 : J. Clairambault (Université Paris XI, INRIA, Le Chesnay, France) Bases de modélisation pour la synchronisation des horloges circadiennes

17:30 – 18:30 : Communications orales (4x 15 min)

Mercredi 10 mai 2006

Special Lecture:

08:30 – 09:15 : M.J. Challamel (INSERM U480, Lyon) Ontogenèse du rythme veille-sommeil ; du fœtus à l'enfant

Symposium 3 : Maturation du système circadien – Mélatonine – Cycle veille-sommeil

09:15 – 09:45 : C. Cajochen (Centre for Chronobiology, Basel, Switzerland) Age-related changes in circadian regulation of human sleep

09:45 – 10:15 : E.J. Van Someren (Institute for Brain Research, Amsterdam, The Netherlands) Effects of age on the circadian timing system

10:15 – 10:30 : Pause café

10:30 – 10:50 : C. Peyron (CNRS UMR 5167, Lyon, France) Mécanismes de régulation des hypocrélines/orexines: composantes circadiennes et homéostatiques

10:50 – 11:10 : A. Nicolas (CHU le Vinatier Lyon, France) Le syndrome de retard de phase pur existe-t-il ?

11:10 – 12:30 : Communications orales (5 x 15 min)

12:30 – 14:00 : Déjeuner

Symposium 4 : Mécanismes de la photoréception circadienne chez les non Vertébrés et Vertébrés

14:00 – 14:30 : R. Lucas (University of Manchester, UK) Inner retinal photoreceptors in non image forming light responses

14:30 – 14:50 : C. Gronfier (INSERM U371, Bron, France) Photoréception circadienne chez l'Homme

14:50 – 15:35 : Communications orales (3 x 15 min)

15:35 – 15:50 : Pause café

15:50 – 16:35 : Communications affichées

16:35 – 17:05 : Hot topics (2 x 15 min)

17:05 – 18:00 : Assemblée générale

20:00 : Dîner de Gala

Jeudi 11 mai 2006

Symposium 5 : Entraînement photique et non-photique des horloges biologiques

09:00 - 09:30 : R. Hut (University of Groningen, The Netherlands) Dawn and dusk in entrainment of the circadian timing system

09:30 - 09:50 : E. Challet (CNRS UMR7168/LC2 - Université Louis Pasteur, Strasbourg, France) Entraînement non photique des rythmes

09:50 - 10:10 : N. Lakhdar-Ghazal (Université Mohamed V, Rabat, Maroc) Contrôle des rythmes saisonniers chez les rongeurs

10:10 - 10:30 - F. Revel (CNRS UMR7168/LC2 - Université Louis Pasteur, Strasbourg, France) La reproduction saisonnière du hamster tient à un KISS

10:30 – 10:45 : Pause café

10:45 – 12 :00 : Communications orales de 15 min (5 x 15 min)

12:00 – 13:30 : Déjeuner

13:30 – 14:00: D. Davenne (Université de Caen-Basse Normandie, Caen, France) Chronobiologie et activités physiques et sportives : travaux récents du groupe caennais

14:00 – 14:20 : C. Legros (INRA-CNRS-Université de Tours-Haras Nationaux, Nouzilly, France) Diffusion de la mélatonine du liquide cérébro-spinal vers le tissu cérébral

14:20 – 15:05 : Communications orales de 15 min (3 x 15 min)

15:05 : Clôture du colloque

Prix 2006 "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse"

La Société Francophone de Chronobiologie attribue chaque année un prix "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" d'un montant de 1000 €. Ce prix est accordé sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques.

Conditions d'attribution

Le prix sera attribué à un chercheur ou une chercheuse de moins de 32 ans révolus, d'expression française.

Le ou la lauréat(e) s'engage à rédiger un article dans sa spécialité pour le journal RYTHMES.

Le prix 2006 sera attribué à l'occasion du 38^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie qui se déroulera à Lyon en mai 2006.

Composition du dossier

Chaque dossier de candidature sera fourni en 6 exemplaires et comprendra:

- un *curriculum vitae* avec photo;
- une page résumant les travaux principaux;

- une description des résultats et perspectives en un maximum de 10 pages, références comprises;
- une liste des publications scientifiques;
- éventuellement, une lettre de présentation du Directeur du laboratoire.

**Date limite d'envoi du dossier :
31 mars 2006**

Nota : la commission d'évaluation se réserve le droit de ne pas attribuer le prix si aucun dossier n'atteint le niveau escompté.

Le dossier de candidature sera adressé à :

Etienne CHALLET,
Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7168/LC2, Université Louis Pasteur
5 rue Blaise Pascal,
67084 STRASBOURG Cedex

Tel: 03.88.45.66.93

Fax: 03.88.45.66.54

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

CHRONOBIOLOGY INTERNATIONAL : QUOI DE NEUF ?

Pr Yvan TOUITOU
Co-Editeur-en-Chef



Comme nouvel Éditeur en Chef de Chronobiology International avec Mike Smolensky, officieusement depuis Janvier 2005 et officiellement depuis le dernier trimestre 2005, je voudrais vous présenter en quelques mots ce journal et vous inciter ainsi à y soumettre les articles de votre laboratoire que vous jugez intéressants.

Chronobiology International a été créé en 1984, il y a 23 ans déjà, par Alain Reinberg et Mike Smolensky. Il a été un des tout premiers Journaux de Chronobiologie apparus dans l'édition scientifique. La chronobiologie est transdisciplinaire, le journal l'est aussi. Il publie depuis sa naissance des articles portant sur tous les domaines d'étude des Rythmes Biologiques, depuis l'aspect fondamental (génétique et biologie moléculaire, par exemple) jusqu'aux applications pratiques en particulier mais pas seulement, dans le domaine médical : sommeil, travail posté, désynchronisation, chronopharmacologie, chronotoxicologie, chronothérapie dans les différentes disciplines médicales. Le journal publie des revues générales, des articles originaux des communications courtes, des lettres à l'éditeur. Des numéros spéciaux sont également publiés chaque année soit sur un thème spécifique soit comme Proceedings de congrès internationaux. Ainsi la prochaine livraison 2006 de Chronobiology International sera un numéro double dédié aux Proceedings du Congrès de l'European Biological Rhythm Society.

Le journal est l'organe officiel des sociétés scientifiques suivantes : International Society of Chronobiology, Society for Light Therapy and Biological Rhythm Research, American Association of Chronobiology and Chronotherapeutics..

Je suis bien entendu extrêmement attaché à promouvoir la qualité du Journal en étant particulièrement attentif à la qualité des manuscrits qui sont soumis et en sollicitant des articles de revues générales (2 articles de revue générale sont déjà programmés pour 2006 : l'un sur les mécanismes moléculaires de l'horloge, l'autre sur rythmes biologiques anesthésie générale et médicaments) et des articles sur des travaux originaux auprès des chercheurs reconnus dans le domaine. Cette politique devrait entraîner de façon mécanique une augmentation de l'impact factor dont le dernier niveau, 1.590 en 2004, n'est pas satisfaisant. La politique d'incitation dont j'ai fait état ci-dessus et une étude prospective que j'ai réalisée me permettent de penser qu'un impact factor aux environs de 2.3 sera atteint en 2005, ce qui est une bonne première étape. L'étape suivante appartient à tous ceux qui feront confiance au Journal par la soumission de papiers de qualité.

Je souhaite vivement que les membres de la Société Francophone de Chronobiologie participent à l'expansion scientifique du Journal, à sa diffusion et à la qualité de ses articles en m'adressant leurs manuscrits à l'adresse suivante : touitou@ccr.jussieu.fr. Dans un but d'efficacité à la fois pour le journal et pour les auteurs, je demande aux reviewers une expertise rapide et je peux assurer que le retour aux auteurs des commentaires des experts se fera en moins d'un mois dans la majorité des cas. Vous trouverez les consignes aux auteurs du Journal sur le site suivant :

<http://www.tandf.co.uk/journals/authors/lcbiauth.asp>

Je reste à la disposition de chacun pour toute information supplémentaire.



Pr Yvan TOUITOU
Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie
91 boulevard de l'Hôpital, 75634 PARIS CEDEX 13
Tel : 01 40 77 96 63 Fax : 01 40 77 96 65

e-mail : touitou@ccr.jussieu.fr



L'analyse spectrale mais c'est très simple ! Précautions d'utilisation par le chronobiologiste.

Jacques Beau¹, Jean-François Vibert²

1- INSERM E 776, Rythmes biologiques et cancers, Hôpital P. Brousse, 94800, Villejuif,

beau@vjf.inserm.fr
jean-francois.vibert@upmc.fr

2 - Épidémiologie, Sciences de l'Information, Modélisation, INSERM UMR-S 707 ;
Faculté de Médecine P. & M. Curie Site St Antoine, 27 rue Chaligny 75012 Paris

L'analyse spectrale mais c'est très simple, enfin pour rester honnête pas tout à fait. Ce titre en forme de clin d'œil et d'hommage, renvoie à une série d'ouvrages de vulgarisation édités au milieu du siècle dernier [1] en voulant mettre en évidence, à destination du chronobiologiste, la vulgarisation d'une notion parfois un peu diffuse : l'analyse spectrale. Cette courte note désire aussi « répondre » au très scientifique article publié précédemment dans Rythmes (*Séries temporelles chronobiologiques : qualité des données, modélisation par Laurent Gouthière et Benoît Mauvieux, Rythmes, 4, 35, 99 :106 2005*) mais qui nous est apparu d'un niveau de complexité un peu éloigné des préoccupations quotidiennes du chronobiologiste de base. Il nous apparaît, en effet que l'analyse spectrale, si complexe fut-elle, mérite pour le chronobiologiste non spécialiste du traitement du signal, une approche plus pragmatique et surtout qui met plus en évidence, outre les objectifs de cette analyse, qui sont, *stricto sensu* du domaine de la compétence du chercheur, les difficultés d'interprétation des résultats et les précautions pour sa mise en œuvre, compte tenu des données qui sont disponibles et qui constituent souvent un élément sur lequel nous n'avons aucune action si une ré-

flexion en amont n'a pas été effectuée. Ceci reste vrai pour les deux situations classiques, soit le chercheur utilise un logiciel spécialisé, comme celui qui nous a été présenté ou comme ceux que l'on peut trouver sur le Web en shareware, ou bien il confie son analyse à un spécialiste du traitement du signal dans le cadre d'une collaboration, auquel cas, afin que le dialogue soit pertinent, un minimum de connaissance des fondements de l'analyse spectrale s'impose. C'est une partie de ce minimum ... et peut être un peu plus, que nous proposons de donner ici mais de manière la plus pragmatique et la plus utilisable possible (sans trop entrer dans les concepts théoriques pour lesquels il existe par ailleurs une très bonne et très large littérature [2-3]) à destination des non spécialistes quitte à paraître simpliste aux professionnels. C'est pourquoi, afin de ne pas alourdir inutilement le texte nous ne ferons pas de démonstrations tout au plus des illustrations afin de soutenir le propos.

Ainsi nous nous proposons de répondre aux questions élémentaires suivantes (les réponses ne le sont malheureusement pas toujours) :

- qu'est-ce que l'analyse spectrale (AS) ,
- à quoi peut servir l'AS, et surtout comment doivent être saisies les données si l'on envisage une AS.
- enfin, une fois saisies les données comment peut-on effectuer les calcul au mieux.

L'analyse spectrale

Le signal est la manifestation d'un phénomène du monde sensible ; par exemple le phénomène est la température corporelle d'un sujet, le signal peut alors être l'évolution temporelle de ce phénomène. Il s'agit là d'une notion abstraite ; pour le chercheur qui étudie la température ou pour le praticien qui s'intéresse à son évolution, des valeurs numériques ou analogiques associées à ce concept doivent être utilisées. Il s'en suit que le signal caractérisant le phénomène est susceptible de multiples représentations. Parmi les plus classiques nous pouvons citer :

- la représentation temporelle (figure 1), qui peut être caractérisée par un graphique, c'est dans le cas de la chronobiologie le premier aspect utilisé pour appréhender l'évolution du phénomène ;

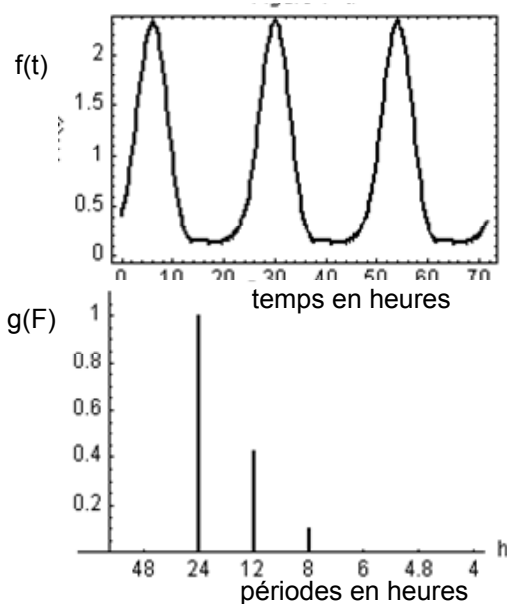


Figure 1. Représentations temporelle $f(t)$ et fréquentielle $g(F)$ d'un signal circadien issu d'une simulation donné par l'équation l'Eq - 1.

(Suite page 16)

(Suite de la page 15)

- la représentation analytique, qui associe une équation mathématique à son évolution (équation généralement issue d'une modélisation simplifiant la forme du signal, c'est le cas bien connu du Cosinor [4]) ; exemple, l'équation ci-dessous pour un signal circadien ($\omega = 2\pi/24$) possédant deux harmoniques respectivement à 12 et 8 heures.;

$$r(t) = \sin(\omega t) + 0.43\sin(2\omega t - 1.65) + 0.1\sin(3\omega t + 2.8)$$

- la représentation fréquentielle (figure 1) présentée souvent sous la forme d'un graphe, le spectre, qui renseigne sur les rythmes propres contenus dans le phénomène. Bien que la phase de chaque composante soit contenue dans le spectre celui-ci est souvent restreint à l'amplitude de chaque composante.

Les travaux de Fourier [5] permettent d'établir une correspondance entre le domaine temporel défini par une fonction du temps $f(t)$ et le domaine spectral défini par une fonction de la fréquence $g(F)$ par un double jeu de relations :

$$f(t) \Rightarrow g(F), \text{ transformation de Fourier}$$

$$\text{et } g(F) \Rightarrow f(t), \text{ transformation de Fourier inverse.}$$

L'analyse spectrale correspond à la première relation celle qui permet de déterminer à partir de la représentation temporelle les composantes spectrales du signal, c'est à dire leur fréquence, leur amplitude et leur phase relative. La seconde relation correspond à la reconstruction du signal à partir de tout ou partie du spectre retenu ; la phase est indispensable dans ce dernier cas.

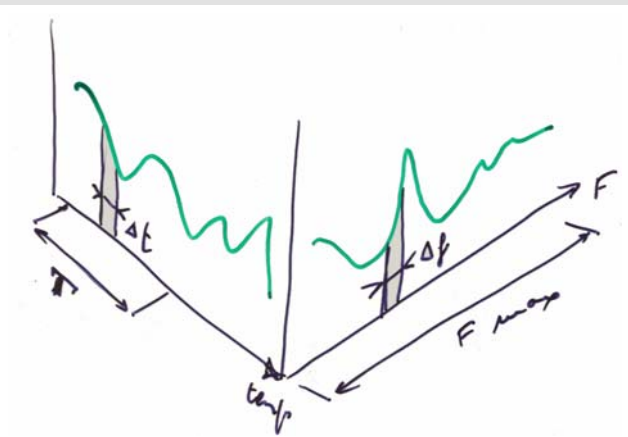


Figure 2 : C'est un même signal, portant une énergie unique, qui est observé soit dans l'espace des temps, soit dans l'espace des fréquences.

Il est important de bien se rendre compte qu'il s'agit d'un seul et même signal (Figure 2), que l'on observe soit dans le domaine temporel, soit dans le domaine fréquentiel, qu'il ne s'agit que de deux représentations de la même chose, et qu'il est toujours possible de passer de l'une à l'autre des re-

présentations... pour autant que l'on connaisse TOUT le signal. Et c'est là que le bât risque de blesser, car en pratique on ne connaît le signal qu'à travers des instruments de mesure (qui de toutes manières le perturbent...) qui ne permettent d'en connaître qu'une image imparfaite. Comment rendre cette image la moins imparfaite possible, c'est là le grand problème, extrêmement important si l'on ne veut pas faire de conclusions erronées.

Utilisation de l'analyse spectrale

Les objectifs de l'utilisation de l'AS, même restreints à la chronobiologie sont bien sûr extrêmement variés. Cependant on peut citer quelques cas classiques où son intervention semble largement attestée. Tout d'abord il faut distinguer deux cas l'identification et la comparaison.

La première question qui se pose à l'investigateur est de caractériser une évolution temporelle comme étant sous tendue par un rythme ou non ; historiquement la méthode du Cosinor prétendait répondre à cette question. En réalité cette méthode contenait en filigrane la notion de modèle, un modèle sinusoïdal (avec éventuellement quelques harmoniques pour les versions les plus élaborées) ce qui risquait bien sûr de dénier un aspect rythme à des structures temporelles parfaitement rythmées mais de formes très éloignées de la sinusoïde. À cet égard, une analyse spectrale permet de mettre en évidence des éléments rythmiques bien qu'ils puissent être notablement éloignés de la forme sinusoïde. Un exemple sonore paradoxal est celui de la cloche dont la hauteur du son est parfaitement identifiée par l'oreille humaine mais qui ne possède pas, dans son spectre, d'énergie à la fréquence fondamentale !

Une fois la notion de rythme établi il convient de caractériser ce dernier en fonction des objectifs visés par le protocole expérimental. Selon ce dernier il peut s'agir (liste évidemment non exhaustive) de :

- la détermination de la période, celle-ci peut être étudiée pour un rythme inconnu (*a priori* non circadien) ou en libre cours. Nous ne saurions trop rappeler ici que la mesure et *a fortiori* la valeur de la période pour un rythme circadien synchronisé n'a aucun sens car elle ne peut être que 24 heures (sauf absence de rythme). Si d'aventure une autre valeur stable devait être relevée elle ne serait due qu'à des artefacts de calcul, d'échantillonnage ou de non stationnarité et donc de valeur instantanée sans grand intérêt sauf si c'est la non stationnarité qui est étudiée.
- la détermination de l'amplitude, de telle ou telle composante ; souvent il s'agit de relever l'amplitude de la composante principale, celle du synchroniseur ou du rythme propre. Dans le cas de l'identification c'est une première indication

(Suite page 17)

(Suite de la page 16)

pour valider s'il existe un rythme ou non mais la significativité statistique ultérieure du modèle supposé doit être préférée. Dans le cas de comparaison la variation de l'amplitude est un bon indicateur de la perturbation (ou l'amélioration) du rythme ou de la mesure d'un effet étudié par le protocole expérimental.

- la détermination de la phase de la composante principale, appelée acrophase pour les phénomènes circadiens et d'allure sinusoïdale, cette technique est moins bonne en analyse spectrale que par les méthodes de régression (Cosinor).
- l'observation de composantes réparties sur l'ensemble du spectre.
- l'analyse par fenêtre glissante, non traitée ici.

Problèmes et solutions liées au bon usage de l'analyse spectrale

L'étude des rythmes biologiques est celle des séries temporelles, en effet aujourd'hui, d'une part le relevé des variables biologiques étudiées s'effectue sous forme de suites numériques mais aussi, les traitements de ces suites sont réalisés par des logiciels qui traitent des données numériques. Le problème des logiciels est celui des systèmes complexes : si l'on fournit des entrées, il produit des sorties. Il reste au chercheur à appréhender la validité de ces sorties, cette difficulté étant aggravée par l'aura de la prétendue puissance et infaillibilité de l'informatique *a fortiori* lorsque le logiciel donne de beaux dessins.

Nous ne développerons dans ce bref exposé que quelques points essentiels pour effectuer une analyse spectrale dans les meilleures conditions : la fréquence d'échantillonnage et la durée de la fenêtre d'observation qui doivent être examinées en amont, et donc envisagées avant la mesure, mais aussi l'échantillonnage en fréquence et les perturbations infradiennes qui peuvent être palliés en aval, au moment des calculs.

Fréquence d'échantillonnage

Les règles relatives à l'échantillonnage sont régies par le théorème de Shannon :

$$F_e > 2 F_{max} \quad \text{ou bien} \quad 2 T_e < T_{min}$$

F_e est la fréquence d'échantillonnage ; en chronobiologie on préfère souvent la notion de période, son inverse - $T_e = 1/F_e$ - plus parlant. En effet, si un rythme de période 24 h a du sens pour un biologiste dire que sa fréquence est 11.57 μHz semble peu informatif. $F_{max} = 1/T_{min}$ est la fréquence maximale contenue dans le spectre. Le théorème de Shannon impose donc, afin que l'échantillonnage soit correct, que la fréquence d'échantillonnage soit supérieure à deux fois celle de la fréquence maximale. Dans le cas où la fréquence d'échantillonnage est trop fai-

ble, on observe ce que l'on appelle un repliement du spectre, autrement dit, on trouve dans le signal des fréquences plus basses qui n'existent en réalité pas dans le signal (Figure 3).

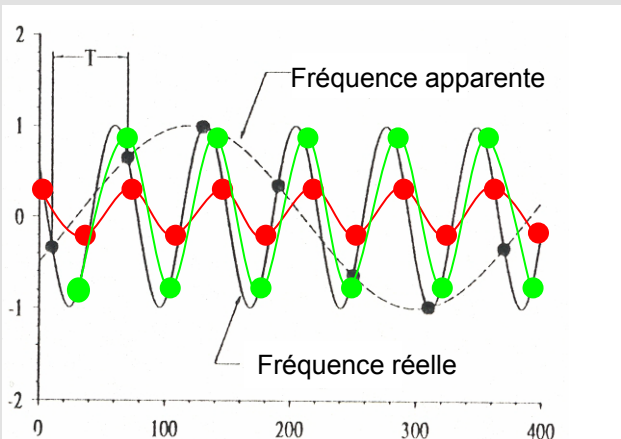


Figure 3 : Repliement du spectre. Un signal à haute fréquence (noté Fréquence réelle en trait plein noir) apparaît comme étant de plus basse fréquence (noté Fréquence apparente en tirets noirs) s'il est échantillonné avec une période d'échantillonnage (T) inférieure à la période de Shannon. Les échantillonnages en rouge et vert sont à la fréquence de Shannon, mais selon l'endroit où l'échantillonnage commence, l'amplitude apparente est différente. Mais la fréquence reste correcte dans les deux cas.

Précisons deux points. Dans l'hypothèse où le signal serait parfaitement sinusoïdal et de période 24 heures il faudrait donc échantillonner à un maximum de 12 heures. Nonobstant le fait qu'il est risqué de se placer en limite du théorème : selon les phases relatives du signal et de l'échantillonnage on peut aussi bien tomber sur la batyphase et l'acrophase, auquel cas on repérera le rythme, que sur deux valeurs proches de zéro auquel cas on risque de conclure à l'absence de rythme. Mais en réalité nos signaux ne sont jamais strictement sinusoïdaux et contiennent donc des harmoniques par exemple à 12 et 8 h pour un signal circadien. Dans ces conditions un échantillonnage à 3 h s'impose soit 8 points par jours. Les sciences de l'ingénieur sont à cet égard grandement favorisées car la plupart des signaux à traiter sont issus de dispositifs analogiques donnant un signal électrique et de ce fait peuvent subir un filtrage avant l'échantillonnage afin de respecter le critère de Shannon. Ce filtrage, qui consiste à éliminer par filtrage passe bas toutes les fréquences supérieures à $2 F_e$, dit antirepliement (ou *antialiasing*) ne peut être envisagé pour des données biologiques que dans des cas très particuliers [6]. Il ne reste donc pour pallier ce problème que quelques pistes :

- la connaissance du phénomène peut fournir une indication, études antérieures, impossibilités physiologiques, etc. ;

(Suite page 18)

(Suite de la page 17)

- on peut aussi, par principe, effectuer ce qui est manifestement un suréchantillonnage mais outre le fait que cette technique est inutilement onéreuse (prélèvements, stockage et traitements) elle n'est une garantie que de croyance si le phénomène est inconnu ;
- un mauvais échantillonnage va donner un spectre déformé. On peut alors, dans une phase exploratoire effectuer des mesures à deux fréquences d'échantillonnage différentes (n'ayant pas un rapport simple entre elles pour ne pas tomber sur un cas particulier). Si les deux spectres sont identiques alors même la fréquence la plus basse convient et l'allure du spectre nous fournit la valeur de F_{max} qui à son tour va nous donner la valeur de F_e correcte la plus économique. Si ce n'est pas le cas il faut utiliser une nouvelle fréquence plus élevée et réitérer le test.

Revenons pour terminer sur la notion d'échantillonnage correct. Cela signifie précisément et sans aucune ambiguïté que le signal échantillonné contient exactement les mêmes informations que le signal étudié. En d'autres termes l'échantillonnage est une opération réversible complète. On peut d'ailleurs retrouver le signal original par un simple filtrage ce qui est fait très couramment avec les productions musicales. Ceci montre bien qu'il est parfaitement inutile et peu économique d'opérer un suréchantillonnage au sens de Shannon.

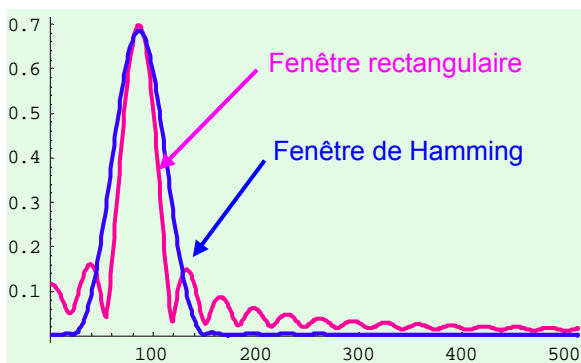


Figure 4. Analyse spectrale d'une sinusoïde à l'aide d'une fenêtre rectangulaire (fenêtre naturelle), le spectre montre une largeur du lobe principal modérée mais des rebonds dus au $\sin(x)/x$ de la transformée de Fourier de la fenêtre rectangulaire et à l'aide d'une fenêtre de Hamming qui élargie la raie spectrale mais fait disparaître les rebonds susceptibles de faire songer à des raies supplémentaires.

Autre point, on comprend bien qu'avec la fréquence de Shannon, sans suréchantillonnage, on ne pourra jamais déceler QUE la fréquence du signal, et en rien son amplitude, puisque si l'on commence à échantillonner à des moments différents par rapport à la phase du signal, on reconstruira un signal de même fréquence, mais d'amplitude différente (Figure 3)

Il faut bien comprendre enfin qu'échantillonner un signal revient à n'en prendre qu'une valeur à intervalles réguliers. On pourrait représenter ce signal comme une suite de lignes verticales ayant l'amplitude du signal échantillonné séparées par des zéros ; le temps entre 2 traits verticaux étant la période d'échantillonnage. Reconstituer le signal original à partir de cet échantillon revient à remplir les vides (les zéros), et cela se fait en filtrant en passe bas le signal, ce qui élimine les fréquences élevées que représentent les échelons (les traits verticaux).

Fenêtre de mesure

Par rapport au signal étudié, le signal recueilli commence à un instant donné et se termine T_w plus tard. Cette durée constitue la fenêtre d'observation et son importance est fondamentale. Cette notion de fenêtre n'a de sens que pour une saisie longitudinale, une saisie transversale, sur une période et plusieurs sujets se prête d'ailleurs mal à une AS. La durée de la mesure conditionne la résolution spectrale. La résolution, ou pouvoir séparateur, permet d'apprécier si deux composantes proches sont discernables ou pas selon la relation : $\Delta f_m \approx 1/T_w$, le signe \approx indiquant « de l'ordre de », cet ordre impliquant un coefficient dépendant de l'ensemble des conditions de calcul mais peu différent de 1. Deux exemples, pour un signal circadien étudié avec une fenêtre de 3 ou 10 jours, T_{max} et T_{min} représentent les raies les plus proches de la raie circadienne susceptibles d'être distinguées :

$$T_w 3 = 24 * 3 \Rightarrow T_{max} = 36 \text{ et } T_{min} = 18.00 \text{ et}$$

$$T_w 10 = 24 * 10 \Rightarrow T_{max} = 26.66 \text{ et } T_{min} = 21.8$$

Nous venons de préciser que le signal capté diffère du signal étudié, le premier est soumis à un fenêtrage et le second est sensé être continu par rapport à la mesure et même, dans le cas de l'utilisation de l'AS être stationnaire ce qui est souvent loin d'être vérifié.

Mathématiquement cela correspond à une opération très simple : le produit d'une fonction genre porte ou créneau valant « 0 » ou « 1 » selon que l'on se trouve avant ou après la mesure ou bien pendant la mesure. Nous dirons qu'alors nous avons affaire à une fenêtre de mesure rectangulaire. Dans ces conditions, qui sont les conditions de toutes les mesures, l'analyse effectuée n'est pas celle du signal étudié mais celui du signal fenêtré. C'est à dire une composition (le mathématicien dira une convolution) entre le spectre du signal étudié et celui de la fenêtre. Le résultat est le suivant : la fenêtre rectangulaire ayant une transformée de Fourier de forme $\sin(x)/x$ chaque composante spectrale (ce qui serait une raie spectrale au sens de la série de Fourier) du signal étudié est « élargie »

(Suite page 19)

(Suite de la page 18)
selon cette fonction (voir figure 4).

Deux constatations s'imposent :

- la composante spectrale ne correspond pas à une « raie » infiniment mince comme on pourrait l'espérer au sens d'une composante sinusoïdale du signal ; cela a été évoqué à propos de la notion de discrimination spectrale et explique que deux composantes voisines peuvent ne pas être discriminées ;
- en dehors du lobe principal définissant la composante spectrale utile (sa fréquence, son amplitude et aussi sa phase non discutée ici) il apparaît des rebonds (dus à la forme du $\sin(x)/x$) dont l'importance non négligeable peut faire songer à des composantes artefactes. Ces éléments peuvent être extrêmement préjudiciables lors des problèmes d'identification en particulier avec des composantes non synchrones ou même avec des composantes harmoniques.

L'élimination des rebonds est chose aisée en utilisant une fenêtre d'apodisation (de pondération). La technique est la suivante : une fenêtre abrupte, comme la fenêtre rectangulaire, conduit pour sa transformée de Fourier à des éléments spectraux de fréquence élevée alors qu'une fenêtre plus « douce » atténue ces composantes de fréquence élevée. La figure 5 montre un exemple d'un tel fenêtrage sur un signal extrêmement simple : une sinu-

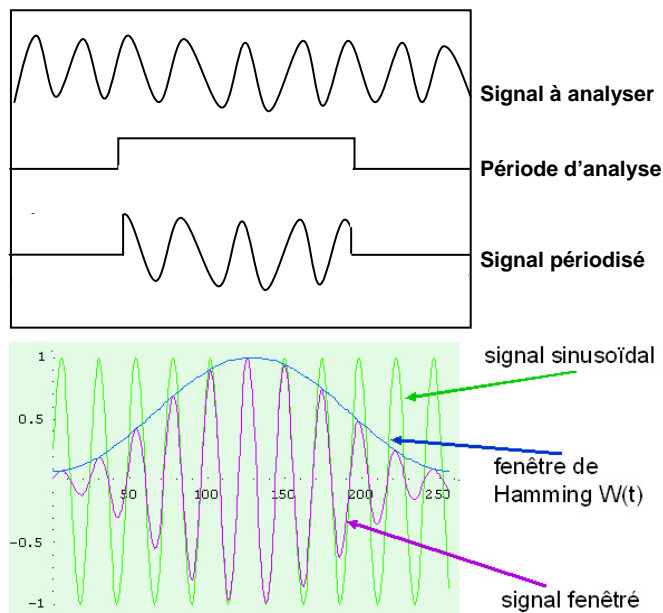


Figure 5. En haut, un signal à analyser, et le temps pendant lequel il est analysé. Le résultat est le signal original convolué avec la période d'analyse qui est donc rajoutée aux périodes propres du signal. En bas, fenêtrage d'une sinusoïde par une fenêtre de Hamming ; celle-ci permet d'atténuer les brusques transitions dues au fenêtrage naturel et diminue les rebonds dans la transformée de Fourier.

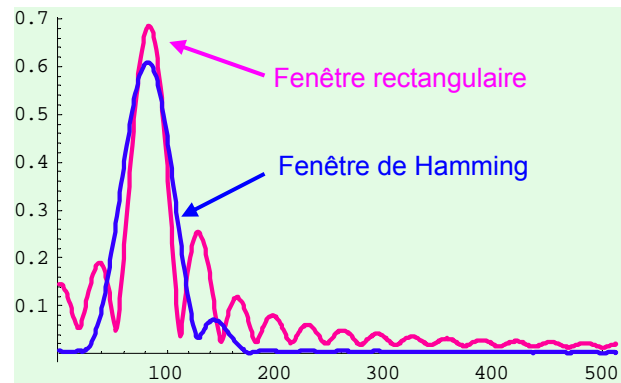


Figure 6. Analyse d'un signal circadien, avec une durée d'observation de 2.67 jours, et possédant deux composantes : avec une fenêtre rectangulaire qui permet une possible discrimination des composantes mais un risque de confusion par des raies artefactes parasites et par une fenêtre de Hamming qui supprime les composantes artefactes mais confond les deux composantes.

soïde. La fenêtre présentée ici est la fenêtre de Hamming qui est une forme cosinusoïdale d'expression :

$$W(t) = 0.54 - 0.46 * \text{Cos}\left(\frac{1}{T} * \pi * (t-1)\right)$$

L'effet de cette fenêtre sur la détermination des composantes spectrales est visible sur la figure 4. Sur cette même figure on constate que outre le fait, souhaitable, de disparition des rebonds parasites il apparaît un phénomène d'élargissement de la raie. Ceci n'est pas sans conséquence sur le pouvoir discriminatoire de l'analyse pratiquée comme le montre l'exemple suivant illustré à la figure 6. Le signal étudié est issu d'une simulation qui a pour forme analytique :

$$R(t) = 1. * \sin\left(\frac{2\pi}{24} t\right) + 0.5 * \sin\left(\frac{2\pi}{12} t\right)$$

qui fait apparaître deux composantes respectivement à 24 et 12 h d'amplitudes 1 et 1/2. Il apparaît clairement ici que nous n'allons que de Charybde en Scylla puisque la fenêtre rectangulaire nous permet une relative discrimination des deux composantes mais nous donne des raies artefactes qui peuvent induire de mauvaises interprétations sur d'autres éventuelles composantes et la fenêtre de Hamming, *a contrario*, élimine bien les artefactes parasites mais ne permet plus de distinguer correctement les deux composantes. Ici il n'y a plus de solutions *post hoc*. Ce qu'il « aurait » fallu faire c'est augmenter la largeur de la fenêtre comme on peut le constater sur la figure 7 qui utilise une fenêtre de Hamming mais avec une

(Suite page 20)

(Suite de la page 19)

durée d'observation 7 fois plus longue (2.67 jours dans le premier cas de la figure 6 et 21 dans le second cas de la figure 7). Il apparaît alors clairement que d'une part, aucune raie artefacte ne vient polluer le spectre et que d'autre part les deux compo-

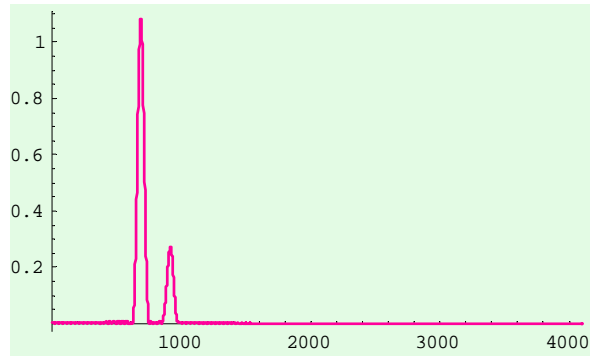


Figure 7. Analyse spectrale d'un signal circadien possédant deux composantes avec une fenêtre de Hamming et une durée d'observation de 21 jours. La discrimination est correcte et aucunes raies artefactes ne viennent perturber le spectre.

santes sont parfaitement discriminées.

Repliement de spectre dû à la fenêtre de mesure

Un examen attentif de la figure 4 montre que le spectre n'est pas symétrique par rapport à la composante principale. Cela est dû au repliement des fréquences négatives de la transformée de la fenêtre rectangulaire comme illustré sur la figure 8. Cette sommation du coté positif produit des phénomènes difficilement prévisibles sur les spectres complexes

compte tenu des phases relatives des composantes, avec des augmentations ou des diminutions sur la mesure des amplitudes. Il apparaît clairement sur la figure que le phénomène est d'autant plus grave que le $\sin(x)/x$ de la transformation de la fenêtre rectangulaire est plus ou moins proche de la fréquence

zéro. En d'autres termes que la largeur de la fenêtre

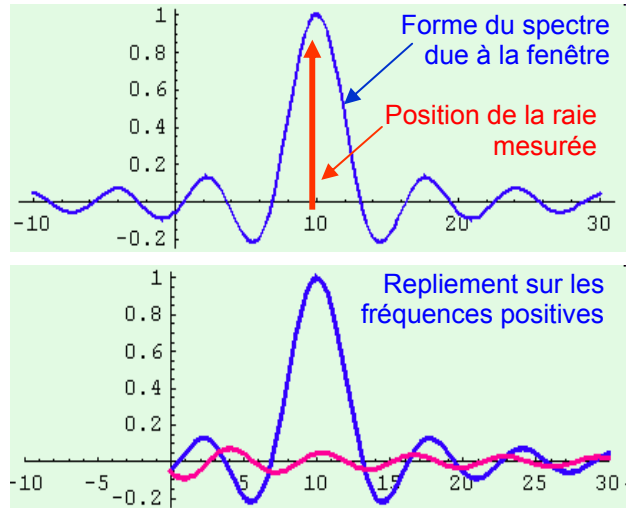


Figure 8. Résultat théorique d'une transformation de Fourier avec une fenêtre rectangulaire opérée sur une sinusoïde et résultat spectral limité aux fréquences positives du repliement.

est plus ou moins grande vis à vis de la fréquence de la composante étudiée.

Le phénomène est d'autant plus marqué que les rebonds sont importants et est donc minimisé, si la durée de la mesure est suffisante, par l'utilisation d'une fenêtre de pondération comme la fenêtre de Hamming. La figure 9 illustre ce problème en montrant pour les deux types de fenêtre étudiées les effets conjoints de la phase relative du signal par rapport à celle de l'échantillonnage et la largeur de la fenêtre. Pour donner un exemple numérique, avec une fenêtre de 3 jours, l'erreur maximale (avec la phase pire) avec la fenêtre rectangulaire est proche de 1 h et avec la fenêtre de Hamming de 20'

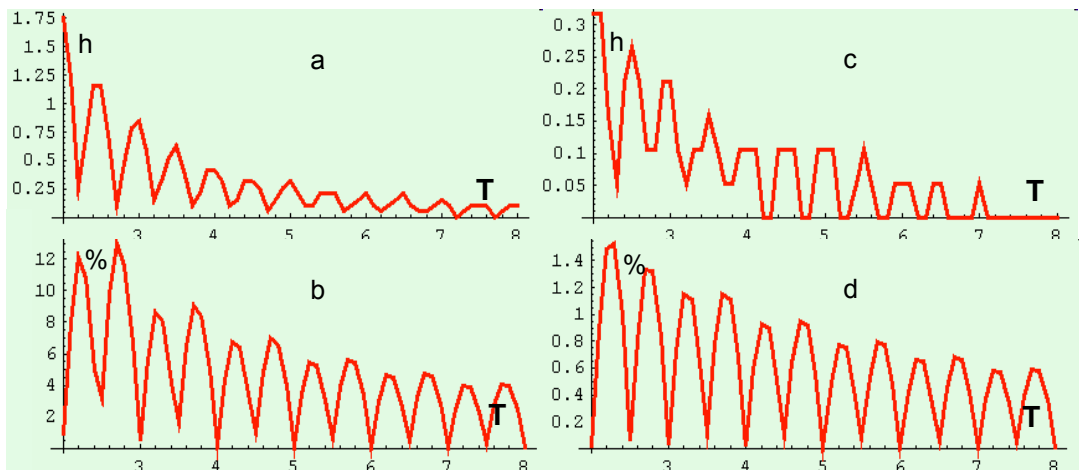


Figure 9. Autoperturbation d'une raie circadienne due au repliement vers les fréquences positives en utilisant une fenêtre rectangulaire (a et b) et une fenêtre de Hamming (c et d). En a et c l'erreur sur la mesure de la période est donnée en heures et en b et d l'erreur sur la détermination de l'amplitude est donnée en % . Les calculs ont été conduit en faisant varier la largeur T_w de la fenêtre et les valeurs présentées sont les maximums selon la phase relative des raies.

(Suite page 21)

(Suite de la page 20)

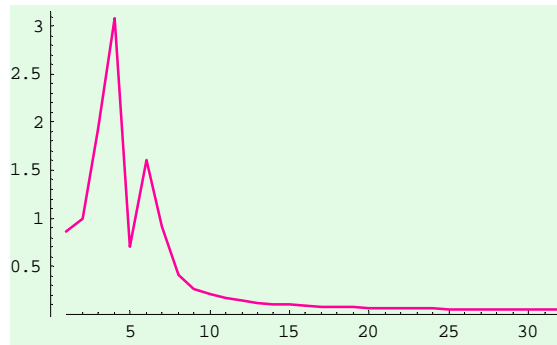


Figure 10. Analyse spectrale d'un signal circadien possédant deux composantes avec une fenêtre rectangulaire de 2.67 jours et une période d'échantillonnage de 1 h soit 64 échantillons. La résolution en fréquence ne permet pas de repérer finement la valeur de la période.

tandis que l'amplitude est affectée de 8 % dans le premier cas et 1.2 % dans le second.

Échantillonnage en fréquence

L'analyse spectrale est le plus souvent effectuée par FFT (Fast Fourier Transform) [7]. Cette méthode impose généralement un nombre d'échantillons de la forme $N = 2^p$. Dans ces conditions, si T_e est la période d'échantillonnage alors les échantillons fréquentiels donnés par la FFT sont au pas de $1/N T_e$. Par exemple, comme on peut le constater sur la figure 10 correspondant à l'analyse du signal décrit par l'Eq - 1, dans les conditions suivantes : $T_e = 1h$, $N = 64$ et $T_w = 2.67 j$, la discrétisation fréquentielle donne les points à 64 h, 32 h, 21.33 h, 16 h, etc. Conclusion, bien qu'il s'agisse d'un signal parfaitement circadien on ne peut pas trouver 24 h ! Corrélativement si la durée de la fenêtre de mesure, ou la fréquence d'échantillonnage avait été différente on aurait pu trouver 24 h. Par exemple, toujours avec 64 échantillons, et une période d'échantillonnage de 1.125 h, ce qui donne une fenêtre de 3 jours, les fréquences trouvées sont 72 h, 36 h, 24 h, 18 h, etc. et dans ce cas on ne peut pas trouver autre chose que 24 h ce qui est sans doute pire que le problème précédent.

Nous savons cependant que d'après le théorème de Shannon toute l'information contenue dans le signal est conservée dans le signal échantillonné, il en est de même pour le « signal » échantillonné que constitue le spectre. Pour résoudre cette question on peut effectuer une interpolation mais plus simplement ajouter des zéros au signal pour augmenter artificiellement le nombre N et multiplier ainsi le nombre d'échantillons fréquentiels et donc diminuer le pas de fréquence. Le nombre de zéros ajoutés doit être tel que, au total, la taille du signal dont on calcule la FFT soit de la forme $N' = 2^q \times 2^p = M \times 2^p$. Ce facteur M correspond au facteur multipli-

catif du nombre de points de fréquence et permet donc d'atteindre la précision que l'on souhaite sur la détermination de la période et de l'amplitude de chaque composante. Par exemple, et c'est le cas des figures 4, 6 et 7, en utilisant au total 2^{16} échantillons les valeurs possibles des fréquences autour de 24 h sont : 24.38 h, 24.09 h, 23.81 h, etc. Cette précision est en général suffisante pour les applications courantes et totalement compatibles avec la puissance actuelle des micro-ordinateurs. En effet, la FFT [7], évite les redondances de calcul en combinant séquentiellement des sommes de produits. Elle ne peut s'appliquer que si le nombre d'échantillons N est une puissance de deux ($N = 2^m$). Dans ce cas, alors que la transformée de Fourier classique nécessite (N^2) opérations, la FFT n'en nécessite que ($2 \times m \times M$).

Perturbations infradiennes

Comme nous l'avons déjà évoqué à propos du repliement du spectre dû à la fenêtre de mesure la composante étudiée peut être perturbée par des rebonds liés au fenêtrage. Dans un précédent paragraphe nous avons étudié les « auto-perturbations » par repliement il faut également envisager le cas fréquent de perturbations par des raies de fréquence plus basse ; c'est le cas en particulier de la perturbation des mesures circadiennes par des composantes infradiennes mais ceci reste valable pour toutes les interférences entre composantes. Ce problème est illustré par la figure 11. Comme

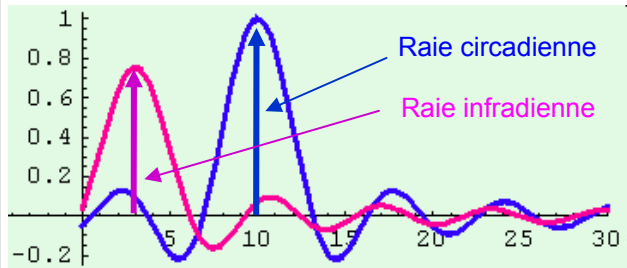


Figure 11. Perturbation d'une raie circadienne par une composante infradienne. Les rebonds de la raie infradienne apportent une perturbation sur les valeurs de la composante circadienne.

pour le repliement, les lobes secondaires de la raie infradienne peuvent venir perturber la raie circadienne. Il s'en suit une erreur tant sur la valeur de la fréquence mesurée que sur la valeur de son amplitude. Ces erreurs sont évaluées sur un exemple de composante circadienne perturbée par une composante infradienne à 80 h et d'amplitude égale à 75 % de la composante circadienne. Les figures 12 montrent les résultats. Pour des durées de fenêtre faibles les valeurs sont énormément entachées d'erreur et ceci plus avec la fenêtre de Hamming ce qui s'explique par l'élargissement de la raie occa-

(Suite page 22)

(Suite de la page 21)

sionné par cette fenêtre. En revanche pour des durées plus élevées, la fenêtre de Hamming montre

[8], EEG, potentiels évoqués [9]), nécessitent de bien être conscient des problèmes d'échantillonnages si l'on veut être sûr de poser de bons diagnostics. Chaque expérimentation est un cas particulier,

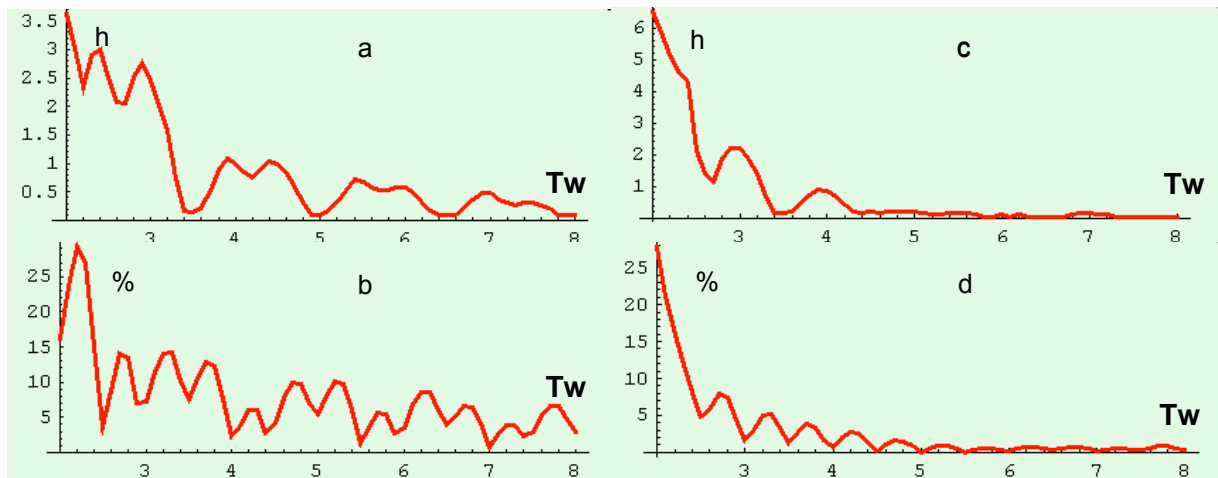


Figure 12. Perturbation d'une raie circadienne introduite par une composante infradienne en utilisant une fenêtre rectangulaire (a et b) et une fenêtre de Hamming (c et d). En a et c l'erreur sur la mesure de la période est donnée en heures et en b et d l'erreur sur la détermination de l'amplitude est donnée en %. Les calculs ont été conduits en faisant varier la largeur T_w de la fenêtre et les valeurs présentées sont les maximums selon la phase relative des raies.

son avantage par la suppression des lobes secondaires.

Ce problème, comme le précédent autorise une solution *a posteriori* : le filtrage. Deux solutions simples s'offrent à nous soit utiliser un filtre passe haut pour éliminer la composante gênante ou plus simplement, lorsque la composante infradienne est assez basse en fréquence, opérer une correction en soustrayant des données brutes une « tendance » qui peut être une fonction très simple comme une droite ou une fonction polynomiale de faible degré. Dans tous les cas il apparaît clairement que l'utilisation d'une durée de mesure suffisante constitue déjà une bonne précaution.

Conclusion

Le chemin de l'analyse spectrale semble semé d'embûches, cependant pour éviter les écueils quelques précaution peuvent être prises avant les mesures et au moment des calculs. Il apparaît clairement que le choix d'une fréquence d'échantillonnage suffisante est indispensable car l'erreur sur le spectre introduite par la non satisfaction du critère de Shannon ne peut pas être palliée ultérieurement. À l'inverse, effectuer un suréchantillonnage ne se justifie en rien et peut entraîner des conséquences économiques (financières, en temps, en sujets, en stockage, etc.) lourdes. La durée de la fenêtre d'observation est moins souvent évoquée, elle revêt cependant une importance considérable car c'est elle qui conditionne le pouvoir discriminatoire de l'analyse. Un certain nombre d'analyses médicales, effectuées en routine (études électrophysiologiques

néanmoins les divers exemples donnés ici permettent de voir que pour un système circadien une durée de mesure supérieure à trois jours s'impose, 5 jours est un bon compromis entre le coût de l'expérimentation et la qualité des mesures.

Il faut être méfiant vis à vis de l'échantillonnage en fréquence lequel, soit nous empêche de voir la période réelle du phénomène, soit nous conduit à une conclusion erronée. Le palliatif simple proposé ici consiste, si le nombre d'échantillons est trop petit, à ajouter des zéros avant d'effectuer les calculs. Un nombre total de 2^{16} valeurs traitées par une FFT est suffisant dans la plupart des cas. Enfin, si des composantes proches de celles étudiées viennent perturber les résultats, un cas fréquent est celui d'une pollution de la composante circadienne par une composante infradienne, une correction à l'aide d'un filtrage ou d'une régression simple permet de minimiser le problème dans la mesure où une fenêtre d'observation suffisante n'avait pas pu être utilisée initialement.

En outre, il ne faut pas omettre que toutes ces erreurs varient considérablement avec les phases relatives des composantes ce qui a pour effet d'augmenter la variance des mesures et peut interdire la mise en évidence de différences existant en fait.

Références

1 Aisberg E., *La radio mais c'est très simple*, Société des éditions radio, Paris, 1950.

(Suite page 23)

(Suite de la page 22)

- 2 Max J., 1989, *Méthodes et techniques de traitement du signal et applications aux mesures physiques*. Tomes 1 et 2, Masson, Paris.
- 3 De Prins J. Cornelissen G., 1971, *Analyse spectrale discrète*. Bull. Classe Sci. Acad. Roy. Bel., II, p 1243-1266.
- 4 Nelson W., Tong Y.L., Lee J.K., Halberg F., *Method for COSINOR rhythmometry*, *Chronobiologia*, 1979, 6, p 305-322.
- 5 Fourier J., *Théorie analytique de la chaleur*. Firmin Didot, Paris, 1822. Fac-simile J. Gabay, Paris, 1988.
- 6 Beau J., *The thermometer and the calorimeter, or the best choice for data acquisition in the sampling of biological rhythms*, *Chronobiology Intern.*, 1990, 7, 4, p 341-347.
- 7 Cooley J. W., Tukey J. W., 1965, *An algorithm for the machine computation of complex Fourier series*, *Math. Comp.*, 19, p 297-301.
- 8 Costa, J., J.-F., Vibert, A., Hugelin, G., Dupoirier, P., Roche, et A., Pascal, *Traitement digital en temps réel de décharges de neurones uniques dans des signaux neurophysiologiques multiunitaires*. *Automatisme* 1974, 19: 352-357
- 9 Nuwer MR, Lehmann D, Lopes Da Silva F, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert J-F *IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEGs and EPs*. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 1994, 91 (1), 1-5

Analyses d'ouvrages

Lucien BAILLAUD

Les chronobiologistes publient

Notre revue « Rythmes » a récemment signalé (mars 2005) la deuxième édition du livre d'**Alain Reinberg**, « **Chronobiologie médicale, chronothérapie** », éditée par Flammarion en 2003 (298 p., 60 Euros, ISBN : 2-257-12139-2.)

Ce volume est impressionnant par la quantité des questions traitées et par la rigueur de leur exposition. C'est la réédition d'un ouvrage publié en 1991 par le pionnier de la chronobiologie médicale française. Dès 1957, il y a bientôt cinquante ans, Alain Reinberg faisait paraître avec Jean Ghata son « Que-sais-je ? » sur les rythmes biologiques. Depuis lors, la science a avancé ; entre-temps, Alain Reinberg mettait en place la chronopharmacologie : à la conférence de Montreux du 8 septembre 1968, il pouvait parler de celle-ci comme de son « Baby » ; cela ne l'empêchait pas de multiplier les recherches dans de nombreux domaines de la chronobiologie humaine.

L'ouvrage comporte la collaboration de onze autres auteurs, mais c'est visiblement lui le maître d'œuvre. On va d'une présentation générale des rythmes biologiques et de la dimension temporelle de la médecine à la pratique clinique et à la recherche clinique. Les expériences sont décrites de manière précise ; la référence habituelle concerne un adulte sain se couchant normalement vers 23 heures et se levant vers 7 heures.

Les aspects cliniques sont inaugurés par le cas de l'asthme nocturne et de sa chronothérapie. Le rythme des foins manifeste des rythmes circadiens et saisonniers : une chronopharmacologie se révèle efficace. Une série de pathologies sont ainsi passées en revue. Le praticien trouvera une table des heures optimales d'administration des médicaments.

Des chapitres sont consacrés à des phénomènes temporels de la vie sociale et à leurs implications biologiques, voire médicales : le travail posté, les vols transméridiens, les changements saisonniers de l'heure légale. La prévention routière devrait tenir compte du chapitre sur les « heures noires » : il y a un lourd maximum d'accidents entre 0 et 4 heures du matin ; par ailleurs, c'est absorbé le soir que l'alcool, même à dose modérée, abaisse le plus fortement les performances (comme les temps de réaction).

Ce livre peut être lu avec profit par tous les chronobiologistes, médicaux ou non, et aussi par l'ensemble des professionnels de la santé. On y voit ce que c'est que des travaux solides et bien discutés.

Une autre publication signalée par « Rythmes » en mars 2005 : **Alain Reinberg**, « **Nos horloges biologiques sont-elles à l'heure ?** » Collection « Les petites Pommes du Savoir », n° 32, éditions Le Pommier, 239 rue Saint-Jacques, 75005 Paris, 2004 (64 pages, 4 Euros, ISBN : 2-74650187-2).


C'est un tout petit ouvrage, un opuscule, sur les horloges biologiques, qui doit atteindre un lectorat différent de celui des autres livres de l'auteur, à l'allure de « pavés ». Il s'agit d'un panorama concis mais assez large de la chronobiologie moderne, concernant l'ensemble du monde vivant.

Il est centré sur l'Homo sapiens ; Alain préfère dire « l'humain » plutôt que « l'homme » parce que l'homme, comme plusieurs autres animaux domestiques, porte un nom différent selon son sexe, ce qui peut conduire à des équivoques.

Le lecteur trouvera là des notions élémentaires, comme le fait que l'organisation temporelle de l'humain se règle selon certains synchroniseurs. Et puis, en dehors des connaissances fondamentales, il sera intéressé de savoir qu'il y a des médicaments plus efficaces à certaines heures de la journée, ou encore qu'il y a des horloges biologiques qui régulent l'adaptation des êtres vivants au cycle des saisons.

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
Lucien Baillaud
Jacques Beau
Etienne Challet
Céline Legros
Sophie Lumineau
Benoît Malpaux
Paul Pévet
Yvan Touitou
Jean-François Vibert

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 : Paul Pévet. 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.