

# RYTHMES

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

## Sommaire

**Éditorial** 1

*Le mot de la Secrétaire Générale de la SFC* 5

### Article

*J. Terrien : Effets du vieillissement sur la plasticité des rythmes journaliers de température corporelle et d'activité locomotrice chez un primate non-humain.* 6

**Annonces de formation et congrès** 4, 17, 18

### Rubriques

*Mise à jour de l'annuaire électronique* 2

*Notre site Web* 3

*Chronobiologistes* 19



## Éditorial

L'incident de la centrale nucléaire de Fukushima constitue une tragique conséquence du récent tremblement de terre au Japon. D'ores et déjà, les émissions d'iode 125 radioactif ont conduit les populations des environs proches de la centrale à absorber des pastilles d'iode non radioactif, afin que leur glande thyroïde soit protégée d'une évolution cancéreuse. La fuite radioactive véhicule d'autres radio-isotopes générateurs de radiations ionisantes qui agressent le corps dans son entier et provoquent des modifications de la structure de l'ADN. L'administration de pastilles d'iode ne protège donc que le seul corps thyroïde. D'autres composés tels que l'Amifostine possèdent des propriétés radioprotectrices reconnues par l'Antiradiation Drug Development Program du Service Médical de l'US Army et validées pour un usage clinique. Cependant, l'Amifostine ne peut être administré que par voie intra-veineuse, il est coûteux et non utilisable pour des expositions prolongées à la radioactivité.

Les lecteurs avisés auront pressenti la suite : A. Korkmaz, DX Tan et ....Russel Reiter dans un très récent éditorial paru dans le TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011:10 (2) argumentent pour l'utilisation de la mélatonine, « an established radioprotective agent against Japan'nuclear disaster ». Cet éditorial *pro domo* s'appuie en particulier sur :

- un résultat *ex vivo* obtenu par Vijayalaxmi, Reiter et col (Mutation Res 1998, 397 203-208) montrant une réduction de l'altération de l'ADN induite par un rayonnement gamma chez des sujets ayant ingéré au préalable 300mg de mélatonine
- un résultat *in vivo* obtenu par Vijayalaxmi, Meltz, Reiter et col (Mutation Res

(Suite page 2)

(Suite de la page 1)

1999, 425\_21-27) montrant l'effet protecteur contre les radiations gamma (815cGy) chez des souris ayant préalablement reçu une injection IP de mélatonine (250mg/kg)

- un résultat *in vitro* obtenu par Das et col (Int J Radiat Biol 2011, Mar 14) montrant que les dommages infligés à l'ADN monocytaire par les RX ou les neutrons ainsi la mort cellulaire sont contre-carrés par la présence de mélatonine 2mM

Ces résultats, pour intéressants qu'ils soient, appellent les commentaires classiques, à savoir que de très fortes doses de mélatonine sont nécessaires, conduisant à des concentrations sanguines très élevées, environ 1000 fois les valeurs



physiologiques chez l'homme, et les effets positifs observés obéissent à une cinétique rapide. La portée pratique de ces études paraît donc modeste, en particulier dans le cadre d'une prévention au long cours des effets des radiations ionisantes par la mélatonine. Ces résultats ne doivent pas cependant faire rejeter l'intérêt potentiel des propriétés anti-

oxydantes et anti-radicaux libres de la mélatonine dans d'autres applications chez l'homme. C'est ainsi qu'à la suite des travaux du groupe italien de Gatto montrant l'efficacité de la mélatonine à forte dose dans le choc septique du nourrisson, des essais cliniques de neuroprotection chez le nouveau-né prématuré ont commencé.

**Bruno Claustrat**  
Président

## Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel

Fax

Titres, fonction

Courriel :

Adresse

Mots clefs :



### Pensez à actualiser vos données

Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;

Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 3).

**Ouria Dkhissi-Benyahya**, secrétaire générale de la SFC  
INSERM U846, Institut Cellule Souche et Cerveau  
Département de Chronobiologie  
18 avenue du Doyen Lépine, 69500 BRON  
Tel : 04.72.91.34.87  
Fax : 04.72.91.34.61

Email : [ouria.benyahya@inserm.fr](mailto:ouria.benyahya@inserm.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>

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



The screenshot shows the homepage of the Société Francophone de Chronobiologie. At the top, there is a navigation bar with the SFC logo and the tagline 'L'étude des rythmes du monde vivant'. The main content area is divided into several sections: a search bar, a sidebar menu with categories like 'A propos de la SFC', 'Actualités', and 'Bibliographie'; a central 'A la une' section featuring a list of upcoming events such as the '3ème congrès mondial de chronobiologie' in Puebla, Mexico, and the 'Gordon Conference in Chronobiology' in Oxford, UK; and a right-hand sidebar with sections for 'Qui sommes-nous', 'Consulter', and 'Membre? > Vous identifier'. The footer contains contact information and a copyright notice for Didier Durand - 2004.

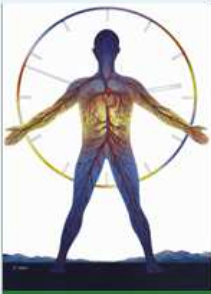
### Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

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.





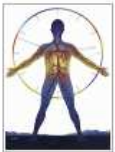
# 12. Course on Chronopharmacology

[Introduction](#) | [Lectures](#) | [Registration](#) | [Software](#) | [About us](#)

## Introduction

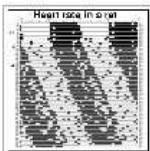
Responsible: Prof. Björn Lemmer Email: [bjoern.lemmer@pharmtox.uni-heidelberg.de](mailto:bjoern.lemmer@pharmtox.uni-heidelberg.de)

### Aim of the Course on Chronopharmacology



Chronotherapeutics is gaining increasing interest in medicine, pharmacy, drug delivery and in the use of drugs as a pharmacological tool in animal experiments. It is the intention of the Course to promote and encourage these developments by reaching out to scientists and practitioners in medicine, biology, pharmacy, molecular biology, veterinary medicine and in experimental and clinical pharmacology.

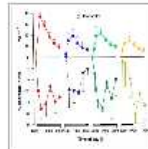
### Circadian Rhythm



A biological rhythm is an adaptive phenomenon of both individuals and species relating to predictable changes in environmental factors linked to the rotation of the earth around its axis in 24 hours as well around the sun in 365 days. Circadian rhythms are endogenously driven by biological clocks found in single cells, flowers, animals and men and in which "clock genes" are expressed.

### Chronopharmacology

The study of rhythmic, predictable-in-time differences in the effects and/or pharmacokinetics of drugs both in experimental animals and in men. It investigates the effects/side effects of drugs upon temporal changes in biological functions or symptoms of a disease as well as drug effects as a function of biologic timing.



#### Welcome

Announcement of the 12.th International Summer Course. The course will take place at the [University of Heidelberg](#) from

**July, 25. - August, 2. 2011**

For additional information write to [Chronopharmacology](#).

#### Read the review article about the discovery of rhythms in humans

published in Chronobiol. Int. 2009

[Online](#) or [PDF-file](#)

You can also [download](#) scans of the original historical articles cited in the review.

#### Supported by

Pfizer Pharma GmbH, Berlin

#### News

[11.01.2011](#) Schedule for the 12. Course on Chronopharmacology

## XII Congress of the EBRS 2011 in Oxford, United Kingdom, August 20-26, 2011



August 20-26, 2011  
Oxford, England

XII Congress of the  
**European Biological Rhythms Society**

In association with  
the Japanese Society for Chronobiology

## XII Congress of the EBRS 2011 in Oxford, United Kingdom, August 20-26, 2011

Le 12e congrès de l'EBRS sera réalisé en association avec la Japanese Society For Chronobiology.

Responsible:

**Russell Foster**

Email:

[Russell.Foster@eye.ox.ac.uk](mailto:Russell.Foster@eye.ox.ac.uk)

Site web:

<http://ebrs-online.org/index.html>

## PRIX JEUNE CHERCHEUR/CHERCHEUSE DE LA SFC

**C**omme chaque année, la Société Francophone de Chronobiologie attribue un prix "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" d'un montant de 1500 €. Ce prix est accordé sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques.

Le prix sera attribué à un chercheur ou une chercheuse de moins de 35 ans révolus, d'expression française. Afin de s'assurer de la présence du ou de la lauréat(e) lors du congrès annuel, l'attribution du prix inclut une bourse de voyage.

Le ou la lauréat(e) s'engage à rédiger un article dans sa spécialité pour le journal RYTHMES et à venir présenter ses travaux au XII<sup>ième</sup> congrès de l'*European Biological Rhythms Society* qui se tiendra à Oxford, du 20 au 26 août 2011. Les candidats au prix Jeune Chercheur devront soumettre de leur côté, un résumé de leurs travaux en tant que 1<sup>er</sup> au-

teur, au comité scientifique de l'EBRS (<http://www.ebrs-online.org/>).

### Composition du dossier

Chaque dossier de candidature sera fourni sous forme d'un fichier pdf 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.

Le dossier de candidature devra être envoyé au plus tard **le 30 avril 2011** par courriel à la Secrétaire Générale Ouria Dkhissi-Benyahya

[ouria.benyahya@inserm.fr](mailto:ouria.benyahya@inserm.fr)

## BOURSE DE VOYAGE DE LA SFC

**L**a Société Francophone de Chronobiologie (SFC) attribue chaque année des bourses de voyage à des jeunes chercheurs ou chercheuses francophones (doctorants ou post-doctorants) pour venir présenter en personne leurs travaux au congrès annuel de la Société Francophone de Chronobiologie. Cette année, le congrès de la SFC ayant été reporté, les lauréats présenteront leurs travaux au XII<sup>ième</sup> congrès de l'*European Biological Rhythms Society* qui se tiendra à Oxford, du 20 au 26 août 2011. Les candidats aux bourses de voyage devront soumettre de leur côté, un résumé de leurs travaux en tant que 1<sup>er</sup> auteur, au comité scientifique de l'EBRS (<http://www.ebrs-online.org/>). Les lauréat(e)s s'engagent également à devenir membres de la SFC s'ils ne les ont déjà (adhésion gratuite pour les doctorants) et à remercier la SFC dans leur présentation orale ou affichée.

Les bourses de voyage n'excéderont pas 1000 €.

La sélection des candidats sera réalisée par une commission d'évaluation sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques.

### Composition du dossier

Chaque dossier de candidature sera constitué d'un fichier PDF unique comprenant :

- un *curriculum vitae* avec photo;
- une page présentant les travaux principaux;
- un résumé de la présentation prévue;
- une liste des publications scientifiques;
- éventuellement, une lettre du Directeur du laboratoire d'accueil.

Le dossier de candidature sera adressé au plus tard **le 30 avril 2011** par courriel à la Secrétaire Générale Ouria Dkhissi-Benyahya

[ouria.benyahya@inserm.fr](mailto:ouria.benyahya@inserm.fr)

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

## Le mot de la Secrétaire Générale de la SFC

**N**ous vous rappelons qu'une partie du Conseil d'Administration de la SFC doit être renouvelée et que les personnes souhaitant faire acte de candidature au Conseil d'Administration de la SFC doivent se faire connaître au plus tôt.

Les échéances pour l'année 2011 sont :

- Trois membres sont en fin de 2<sup>e</sup> mandat (non renouvelable):
  - Fabienne AUJARD (trésorière),
  - René CLARISSE

- Etienne CHALLET (ex-secrétaire général)
- Trois membres sont en fin de 1<sup>er</sup> mandat (renouvelable) :
  - Franck DELAUNAY (trésorier adjoint),
  - Albert GOLDBETER
  - Francis LEVI.
- Benoît MALPAUX souhaite démissionner du CA .

**Ouria Dkhissi-Benyahya**  
Secrétaire Générale



## Effets du vieillissement sur la plasticité des rythmes journaliers de température corporelle et d'activité locomotrice chez un primate non-humain.

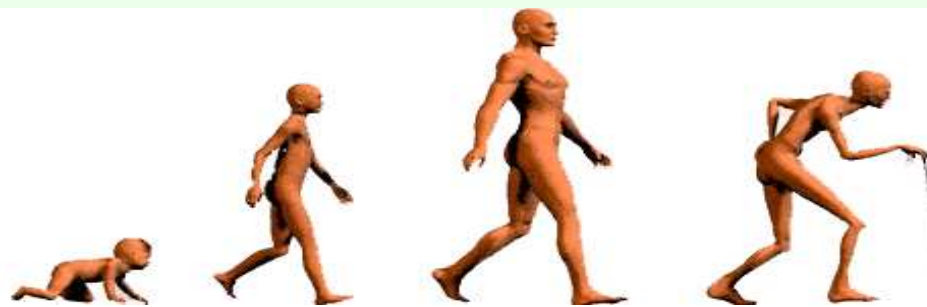
Prix 2010  
jeune chercheur

Jeremy TERRIEN

Green Lab, Department of Neuroscience,  
University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390

### Introduction.

Les mammifères entretiennent des interactions actives avec leur milieu, dont certains paramètres, comme la température ambiante ( $T_a$ ), peuvent varier de façon importante et inattendue. L'homéothermie, composante homéostatique essentielle, permet de maintenir la température corporelle ( $T_c$ ) dans une gamme de normothermie stable afin de préserver l'intégrité cellulaire face à une variation brutale de la  $T_a$ . Les mécanismes mis en jeu impliquent alors divers processus thermorégulateurs pour produire et conserver de la chaleur. Ces mêmes mécanismes sont également impliqués dans l'expression de la rythmicité journalière de la  $T_c$  ou des rythmes activité/sommeil. Ainsi, les comportements générateurs de chaleur tels que l'activité locomotrice (AL), dont l'expression est fortement rythmique, jouent un rôle important dans la gestion de l'homéothermie. De nombreuses études décrivent les effets de la photopériode et du vieillissement sur l'entraînement de l'horloge biologique. Nous proposons de présenter dans ce papier, après quelques rappels bibliographiques, la mise en évidence chez un primate non-humain des variations et des limites de la synchronisation des rythmes d'AL et de  $T_c$  sur les cycles photopériodiques lors de challenges thermiques froids et chauds.



### Homéostasie et vieillissement.

Le maintien de l'homéostasie consiste en une stabilisation active des constantes physico-chimiques de l'organisme contre les perturbations de l'environnement (Cooper 2008). L'homéostasie nécessite également l'établissement d'un équilibre entre toutes les fonctions centrales, métaboliques, endocriniennes. Pour autant, les composantes de l'organisme ne sont pas fixes et connaissent des variations modérées qui confèrent aux organismes une certaine plasticité dans leur physiologie. Bien

que caractérisée par la relative constance de ses paramètres, la rythmicité journalière des fonctions biologiques n'en est pas moins plastique et joue un rôle majeur dans la capacité d'adaptation des organismes aux changements de l'environnement (Dubruille & Emery 2008; Yerushalmi & Green 2009).

Cependant, cette plasticité est altérée au cours du vieillissement, augmentant la vulnérabilité des personnes âgées face aux changements de l'environnement. En effet, le processus du vieillissement induit des changements à des niveaux génétiques et épigénétiques dans tout l'organisme, rompant l'équilibre établi entre les fonctions métaboliques. L'activité musculaire, la balance énergétique, les systèmes nerveux, digestif et reproductif sont ainsi modifiés avec l'âge (Matsumoto *et al.* 2000; Wilson & Morley 2003; Carrascosa *et al.* 2008). Le système nerveux central (SNC) est particulièrement endommagé durant le processus de vieillissement. En effet, le stress oxydatif, produit systématique des réactions métaboliques, affecte le fonctionnement des cellules et entraîne l'apoptose (Sohal *et al.* 2002). Les neurones n'étant alors pas régénérés, leur nombre se réduit conduisant à une diminution de l'activité neuronale dans le cerveau. Les déficiences associées au vieillissement cérébral sont généralement suivies

par le déclin des fonctions périphériques métaboliques, reproductrices et cognitives. Ce phénomène dérive probablement de l'implication de la signalisation hormonale (GH, IGF-1, stéroïdes...) dans le bon fonctionnement de l'organisme et la synchronisation des fon-

ctions biologiques (Smith *et al.* 2005).

### Rythmicité et vieillissement.

L'une des manifestations majeures de déficience dans le maintien de l'homéostasie est l'altération avec l'âge de la rythmicité circadienne (Touitou & Haus 2000; Weinert 2000; Yamazaki *et al.* 2002; Cajochen *et al.* 2005), qui interfère avec les fonctions centrales, endocriniennes et métaboliques

(Suite page 7)



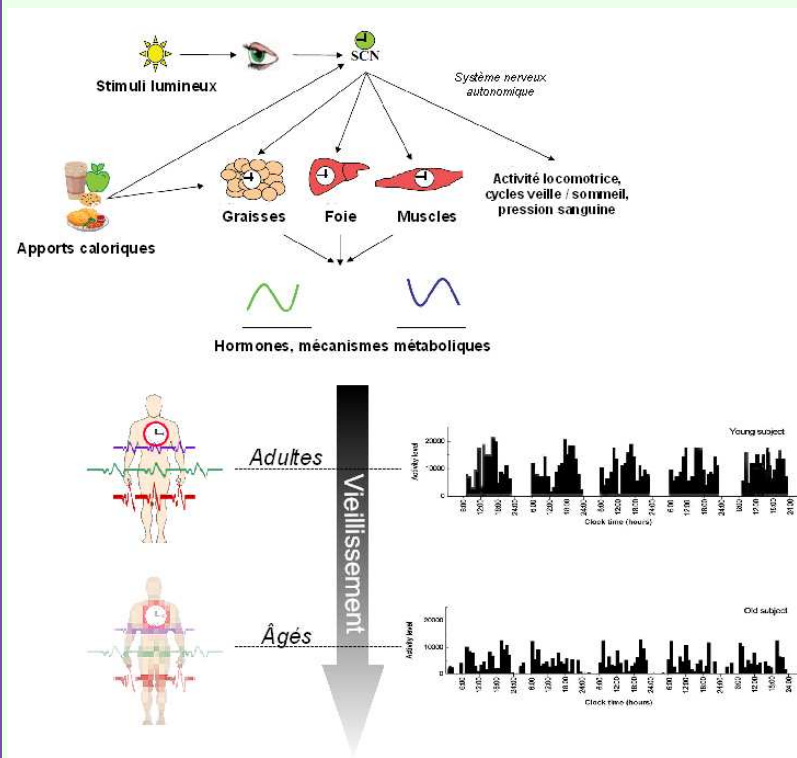
(Suite de la page 6)

(Figure 1). Une bonne synchronisation des fonctions biologiques sur les cycles de lumière assure un fonctionnement optimal de l'organisme et ainsi entretient la survie (Weinert & Waterhouse 2007). La rythmicité circadienne endogène, dont la période est proche de 24 heures, est contrôlée par une structure située dans la zone de pré-optique de l'hypothalamus antérieur appelée noyaux supra-chiasmatiques (Hensel 1981; Arancibia *et al.* 1996). Cette structure est considérée comme l'horloge biologique principale d'un organisme (Rusak 1989; Miller 1993) car elle synchronise de nombreuses fonctions biologiques sur la PP, par l'intermédiaire de la glande pinéale qui libère la mélatonine (Cajochen *et al.* 2002; Falcon *et al.* 2009). Les noyaux supra-chiasmatiques (SCN) contrôlent les différentes horloges situées dans les tissus périphériques pour

d'activité et de sommeil (Van Someren 2000; Huang *et al.* 2002) ainsi qu'une fragmentation des alternances activité/repos (Huang *et al.* 2002). Conformément à ces changements, les rythmes journaliers de Tc sont particulièrement altérés chez les personnes âgées (Monk *et al.* 1995; Van Someren *et al.* 2002). Ensemble, ces effets de l'âge suggèrent que les interactions de l'organisme avec son milieu sont altérées, mettant ainsi en péril l'efficacité des réponses mises en place lors d'un challenge environnemental fort. La plasticité phénotypique est en effet réduite au cours du vieillissement de par des altérations conjointes des systèmes de détection, d'intégration et de réponse aux conditions du milieu, menaçant ainsi le maintien des paramètres internes de l'organisme et par conséquent sa survie.

**Rythmicité et photopériode.**

Parmi les manifestations de la synchronisation de l'organisme sur les variations des stimuli environnementaux, la saisonnalité des fonctions biologiques joue un rôle majeur. En effet, la rythmicité journalière des fonctions biologiques est régie par la bonne synchronisation aux cycles environnementaux de la photopériode (Kortner & Geiser 2000). Une bonne synchronisation à la photopériode (PP) représente un élément clé pour un fonctionnement optimal de l'organisme et le maintien de la survie. En outre, la physiologie des petits mammifères est particulièrement bien synchronisée sur les variations saisonnières de la PP, les caractéristiques physiologiques variant conjointement aux modulations saisonnières de la disponibilité en nourriture et en eau. Une anticipation de la PP longue pour les espèces saisonnières se reproduisant en été induit donc une augmentation de l'activité, une augmentation des taux d'hormones sexuelles et une maturation des systèmes reproductifs afin de préparer la période d'accouplement. Connaissant le rôle des hormones stéroïdiennes en tant qu'agents thermogéniques (Hampl *et al.* 2006), de nombreux mammifères, comme le hamster d'Europe (Wollnik & Schmidt 1995), ou le hamster doré (Jefimow *et al.* 2004) présentent des niveaux plus élevés de Tc au cours de l'été que pendant l'hiver. Pendant les périodes de



**Figure 1.** Schéma représentatif de l'altération avec l'âge de la rythmicité circadienne, et par conséquent du maintien de l'homéostasie. La synchronisation des fonctions métaboliques est générée par les noyaux supra-chiasmatiques (SCN) après réception et intégration des signaux lumineux. En découlent l'expression de cycles veille/sommeil bien distincts chez l'adulte, mais significativement altérés (fragmentation, amplitude réduite) au cours du vieillissement. D'après (Froy 2010) et (Huang *et al.* 2002).

synchroniser le fonctionnement de l'organisme sur les rythmes de lumière auxquels il est soumis (Figure 1). Cet équilibre nécessite l'établissement d'interactions fortes entre les diverses fonctions de l'organisme, équilibre altéré avec l'âge. En particulier, les rythmes activité/repos sont particulièrement perturbés au cours du vieillissement (Figure 1), avec une discrimination moins nette entre les périodes

pénuries alimentaires en PP courte, les animaux entrent en état de repos et présentent des niveaux très bas de taux métaboliques. En outre, les capacités de thermorégulation sont fortement tributaires de l'acclimatation à une PP donnée du fait que la composition corporelle et le statut hormonal connaissent

(Suite page 8)

(Suite de la page 7)

des variations très fortes entre les saisons.

### **Thermorégulation et vieillissement.**

Les capacités thermorégulatrices, essentiellement contrôlées par la région pré-optique de l'hypothalamus antérieur (DiMicco & Zaretsky 2007), jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie des organismes. L'homéothermie consiste en la capacité d'un organisme à garder sa Tc dans une gamme relativement étroite, même lorsque l'environnement thermique varie fortement (Crompton *et al.* 1978). Ce processus physiologique représente un état dynamique de stabilité thermique entre l'organisme interne et son environnement extérieur. Ce mécanisme assure la protection de l'intégrité cellulaire ainsi que la survie. Une incapacité à maintenir la Tc dans une gamme physiologique restreinte, induisant des Tc anormalement basses ou élevées, conduit à des états physio-pathologiques d'hypo- ou d'hyperthermie. Le maintien de la normothermie, à savoir le maintien de la Tc dans une gamme physiologique, implique un équilibre entre les mécanismes de thermogenèse et de thermolyse.



**Figure 2.** Photos montrant l'évolution de la morphologie faciale du Microcèbe au cours du vieillissement. A noter que l'on observe assez aisément le blanchiment du poil chez l'animal vieillissant.

Le processus de thermogenèse, par lesquels la chaleur corporelle est produite, implique l'activation du métabolisme, l'activité musculaire et les hormones. La majeure partie de la chaleur produite par l'organisme provient de l'activité musculaire. Les mécanismes de thermolyse consistent à promouvoir la dissipation de la chaleur corporelle excédentaire pour éviter l'hyperthermie excessive. La vasodilatation, la sudation, et la respiration sont les voies les plus courantes pour diminuer la Tc chez les mammifères. Si l'Homme a su s'adapter à une grande diversité de climats, l'exposition à des températures ambiantes extrêmes induit des contraintes fortes pour l'organisme, pouvant le placer en grand danger d'hypo- ou d'hyperthermie, voire de mort. De nombreuses études épidémiologiques rapportent l'augmentation de la prévalence de décès chez les personnes âgées par hypo- ou hyperthermie (Ward & Cowley 1999; Fouillet *et al.* 2006; Rey *et al.* 2007). Ces données suggèrent que la thermorégulation, au même titre que les autres fonctions biologiques, est

altérée avec l'âge. Des déficiences physiologiques et comportementales doivent donc se produire, compromettant l'efficacité des réponses au froid ou au chaud.

### **Le Microcèbe, modèle particulièrement adapté.**

Le Microcèbe (*Microcebus murinus*: Ordre des Primates, Sous-ordre des Strepsirhini, Infra-ordre des Lémuriformes) est un petit prosimien nocturne (Figure 2) dont l'espérance de vie peut atteindre 8-10 ans en captivité (Perret 1997), ce qui est exceptionnel compte-tenu de sa petite taille (environ 100 g). De plus, sa disponibilité en captivité et sa maniabilité en font un modèle de choix pour les études sur le vieillissement. En outre, ce lémurien endémique de Madagascar présente des rythmes biologiques marqués, fortement dépendant de la PP (Perret 1992; Aujard *et al.* 1998; Perret *et al.* 1998; Genin & Perret 2000). Un transfert en PP longue (été) induit l'activation de la fonction de reproduction et une élévation du métabolisme de base. La PP courte (hiver) est caractérisée par une involution, particulièrement marquée chez les mâles, des parties génitales, une baisse de métabolisme de base et une

prise de poids corporel. Ainsi, la saisonnalité très marquée du Microcèbe permet de disposer de deux modèles biologiques différents en fonction de la PP à laquelle il est acclimaté. De plus, le Microcèbe a développé des stratégies physiologiques et comportementales de gestion de ses dépenses énergétiques, particulièrement utilisées en hiver. En

effet, le rythme de Tc, de grande amplitude, est caractérisé par une phase d'hypothermie en début de sommeil diurne (torpeur journalière) dont la durée et la profondeur varient en fonction de la PP et de la Ta (Aujard *et al.* 1998; Seguy & Perret 2005), de la disponibilité alimentaire (Seguy & Perret 2005) et des facteurs sociaux (Seguy & Perret 2005). En outre, le Microcèbe constitue un modèle primate majeur d'étude du vieillissement de part l'émergence avec l'âge de déficiences comportementales (Aujard & Perret 1998; Nemoz-Bertholet & Aujard 2003; Aujard *et al.* 2006b) et endocriniennes (Aujard & Perret 1998; Aujard *et al.* 2001; Perret & Aujard 2005). Les rythmes journaliers d'activité locomotrice (Cayetantot *et al.* 2005; Aujard *et al.* 2007) et les variations saisonnières du poids corporel, du métabolisme de base et des taux de testostérone deviennent également moins marqués avec l'âge (Aujard *et al.* 2006a; Perret & Aujard 2006). Les rythmicités journalières et saisonnières particulièrement mar-

(Suite page 9)



(Suite de la page 8)

quées chez ce primate, ainsi que les déficits observés au cours du vieillissement font du Microcèbe un modèle de choix dans l'étude des variations et des limites de la synchronisation des rythmes d'AL et de Tc sur les cycles photopériodiques face à des challenges thermiques froids et chauds.

**Plasticité de la phase d'hétérothermie.**

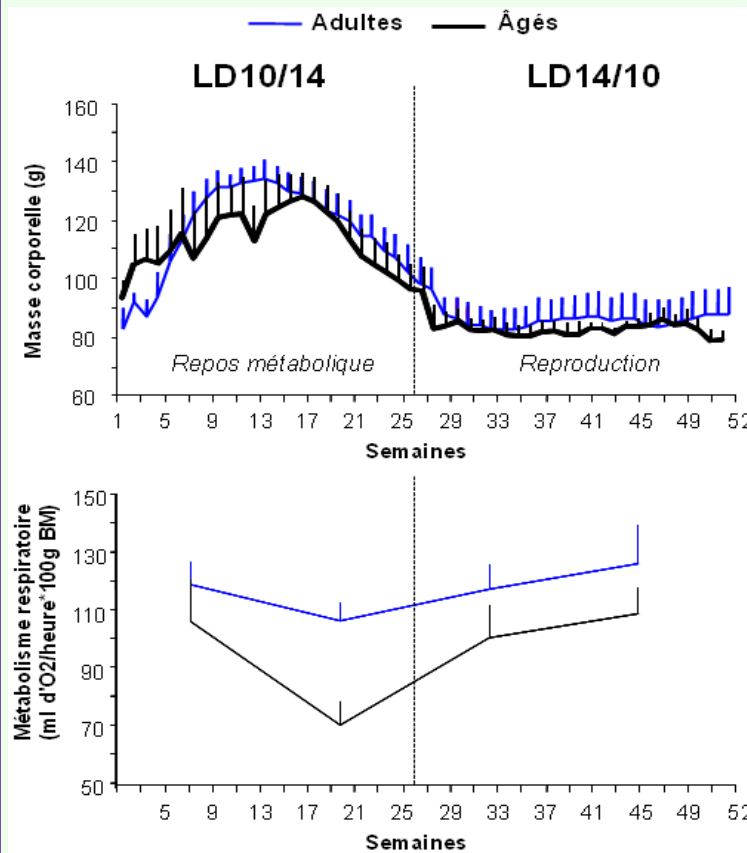
L'utilisation de l'hétérothermie journalière a été mise en évidence chez les marsupiaux, les rongeurs, les primates (Geiser 2004; Heldmaier *et al.* 2004) et plus particulièrement chez des espèces de petite taille comme le loir ou la musaraigne (Lovegrove *et al.* 1999). L'utilisation de l'hétérothermie est décrite comme très utile dans les régions aux conditions environnementales imprévisibles (Lovegrove 2003), comme Madagascar. En effet, la torpeur est un mécanisme qui permet de réaliser des économies importantes en eau et en énergie, par le biais de l'entrée en hypométabolisme (Geiser 2004; Heldmaier *et al.* 2004). La torpeur journalière consiste en fait en une dépression très marquée de l'activité métabolique en début de phase de repos (Heldmaier & Ruf 1992; Geiser 2004), entraînant une baisse drastique de la Tc. Durant la phase noc-

turne d'activité, le métabolisme est élevé et la Tc peut atteindre des valeurs très hautes. En anticipant la phase de repos, l'animal cesse son activité entraînant des diminutions conjointes du taux métabolique et de la Tc. L'organisation journalière de la torpeur a été démontrée comme étant sous forte influence des noyaux suprachiasmatiques (Ruby & Zucker 1992). Cependant, la profondeur et la durée de la torpeur dépendent de «l'état énergétique» de l'animal, ce qui dénote de fortes interactions entre les voies métaboliques et l'horloge biologique. En effet, si les conditions environnementales sont très difficiles, i.e. si les disponibilités en nourriture et eau sont très limitées, l'animal pourra effectuer des phases de torpeurs très longues. Ceci induit une variabilité notable dans les paramètres temporels de la rythmicité journalière du Microcèbe. En particulier, on peut s'intéresser à deux paramètres temporels caractéristiques de la torpeur: l'entrée en état d'hypométabolisme et l'heure d'atteinte du niveau le plus bas du métabolisme. Le premier paramètre correspond à l'heure à laquelle la descente de Tc commence (Hdesc), le second appelé Hmin correspond à l'heure à laquelle la valeur minimale de Tc est mesurée. Ces deux paramètres sont définis en référence à l'heure de début de nuit. En accord avec le fait que les valeurs soient mesurées avant (avance de phase) ou après (retard de phase) l'onset d'obscurité, les valeurs

sont positives ou négatives, respectivement. Cette plasticité est forte chez l'animal adulte, lui procurant la possibilité d'ajuster rapidement ses paramètres physiologiques aux variations du milieu. Nous faisons l'hypothèse que la capacité de l'animal âgé à ajuster les paramètres temporels de la phase d'hétérothermie sont moindres par rapport aux adultes et allons donner quelques exemples dans les sections suivantes.

**Le vieillissement ne perturbe pas la synchronisation saisonnière chez le Microcèbe.**

L'intégration par l'organisme des variations de la PP représente une donnée clé dans la synchronisation saisonnière des paramètres physiologiques et comportementaux. Le suivi du poids corporel et du métabolisme respiratoire permet la mise en évidence de ce phénomène de saisonnalité chez le Microcèbe. Lors du suivi de microcèbes adultes pendant une année entière, les résultats ont démontré que les signaux photopériodiques ont bien été intégrés, entraînant une acclimatation appropriée aux deux PP (Figure 3). Plus précisément, l'entrée en état de repos métabolique en hiver entraîne une prise de poids conséquente jusqu'à la moitié de l'hiver. Ensuite, par anticipation de l'été, saison pendant laquelle a lieu la reproduction chez



**Figure 3.** Graphiques montrant les variations saisonnières de la masse corporelle (en haut) et du métabolisme respiratoire (en bas) chez des microcèbes adultes et âgés. Les courbes montrent clairement que la rythmicité saisonnière est maintenue avec l'âge chez le Microcèbe.

(Suite page 10)

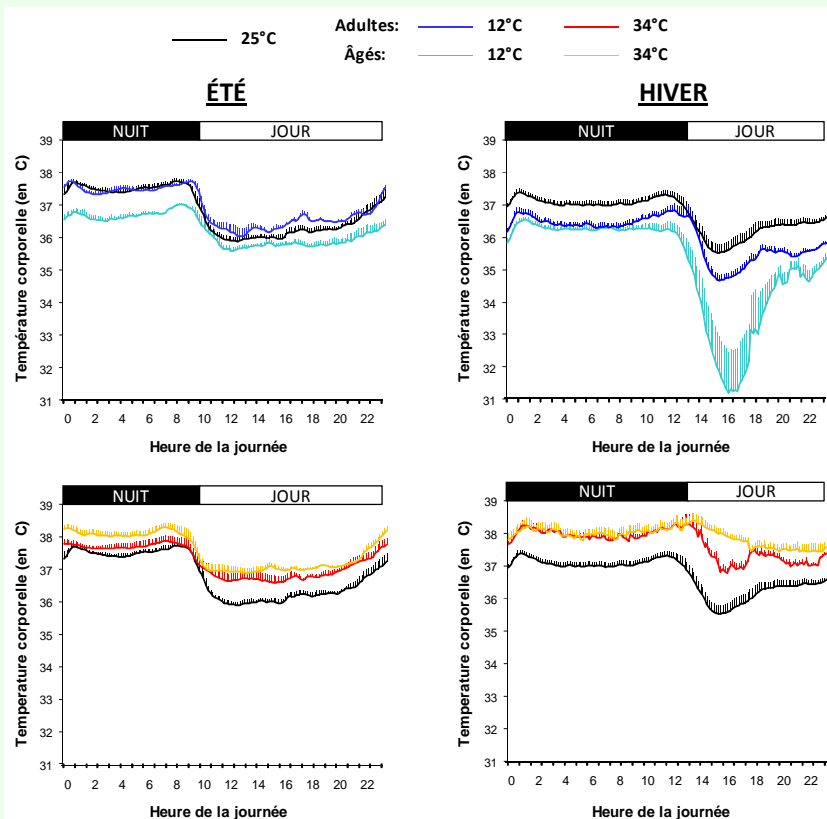
(Suite de la page 9)

cette espèce, le métabolisme augmente progressivement, entraînant une baisse drastique du poids corporel (Figure 3). Les animaux mâles ont alors un poids stable durant toute la période d'été. Le fait que la saisonnalité soit maintenue seulement en changeant la PP et sans modifier d'autres conditions environnementales montre que cette pression a une forte composante évolutive. La variation de lumière suffit à elle seule pour entraîner la totalité des mécanismes physiologiques et comportementaux bien distincts entre été et hiver.

Ainsi, la PP courte se caractérise par une anticipation de la saison de reproduction à venir en effectuant un maximum de réserves énergétiques, par anticipation du début de l'été (Genin *et al.* 2005). Cette anticipation pourrait représenter une pression de sélection très forte pour le microcèbe mâle qui doit assurer le succès de sa reproduction. Les testicules, totalement régressés pendant l'hiver (Pages-Feuillade 1988), croissent brusquement en fin d'hiver par anticipation de la PP longue pour être totalement fonctionnels au début de la saison de reproduction. La croissance des testicules est déclenchée sous l'impulsion de l'augmentation des taux plasmatiques de testostérone qui augmentent de façon progressive en fin d'hiver. Ainsi, la croissance des gonades s'effectue alors que la disponibilité en nourriture est encore faible (Schilling & Perret 1993), signifiant que l'animal adulte puise dans ses réserves pour alimenter ce processus. Ceci explique la diminution drastique du poids corporel observée en fin de PP courte.

Les animaux âgés expriment les mêmes variations annuelles de poids corporel que les animaux adultes (Figure 3), ce qui confirme que les variations saisonnières de la PP sont bien intégrées par l'organisme âgé. Par ailleurs, les taux d'IGF-1 sont également significativement moins élevés en hiver par rapport à l'été, chez les adultes comme chez les âgés (Terrien *et al.* 2008; Terrien *et al.* 2009b). Si la détection et l'intégration des variations de la PP ne semblent donc pas mises en cause au cours du vieillissement, l'efficacité de la réponse physiologique semble l'être. En effet, une diminution de la robustesse des rythmes saisonniers pourrait être liée à une perte progressive de fonction pour certains organes. Par exemple, la testostérone atteint des niveaux plus bas durant l'été chez le sujet âgé que chez les animaux adultes (Aujard & Per-

ret 1998). Des changements subtils doivent donc s'opérer en aval de l'intégration du signal lumineux et impliquer les tissus centraux et périphériques, effecteurs des diverses fonctions de l'organisme. Le fait que, de manière générale, la saisonnalité soit préservée avec l'âge, mais que des signaux subtils des effets du vieillissement soient détectables sous certaines conditions de PP, explique probablement que les effets du vieillissement sur les réponses thermorégulatrices soient différents selon que l'on soit en hiver ou été.



**Figure 4.** Graphiques montrant les variations de la température corporelle ( $T_c$ ) chez des microcèbes adultes (en haut) et âgés (en bas) acclimatés en été (à gauche) ou hiver (à droite). Les courbes montrent clairement que les perturbations au froid comme au chaud sont plus importantes en hiver qu'en été, les effets étant amplifiés avec l'âge.

***L'acclimatation en été procure des capacités de réponse accrue chez le Microcèbe, particularité préservée au cours du vieillissement.***

Comme déjà dit, les microcèbes acclimatés en été sont caractérisés par des testicules très proéminents, des taux de testostérone (Perret 1992; Perret & Aujard 2001) et des niveaux de l'activité locomotrice élevés (Terrien *et al.* 2009b). Les taux d'IGF-1 sont également élevés en été. Des niveaux élevés de dépense énergétique ont également été enregistrés en été, même chez les individus âgés (Figure 3). Aussi, les animaux acclimatés en été ont une

(Suite page 11)

(Suite de la page 10)

masse corporelle faible mais stable, expliquée en partie par une prise alimentaire constante. Du fait des coûts élevés de la reproduction en termes de dépense énergétique, la part alors allouée aux mécanismes de thermogénèse est probablement très faible en été. Néanmoins, le maintien de la Tc à un niveau élevé bénéficie des effets indirects des niveaux élevés de stéroïdes et d'activité locomotrice pendant la saison de reproduction. En outre, des résultats montrent que d'autres mécanismes thermogéniques plus spécifiques, tels que la thermogénèse de non-frisson (NST), sont moins exprimés en PP longue chez le hamster doré (Jefimow *et al.* 2004) ainsi que chez la gerbille (Zhang & Wang 2007). Ceci pourrait également être le cas chez le Microcèbe chez qui ont été observées des radiations de chaleurs inférieures en été qu'en hiver après activation de la NST (données non publiées).

Toutes ces particularités liées à la physiologie mise en place en été procureraient aux microcèbes, même âgés, une plus grande plasticité face aux changements environnementaux. En effet, lors de l'exposition au froid, la réduction des niveaux de Tc est limitée (Figure 4), ce qui avait déjà été observé chez un rongeur (Mzilikazi & Lovegrove 2002). Cette résistance à l'hypothermie est également conservée au cours du vieillissement (Figure 4). Ceci confirme que, bien que probablement diminuée avec l'âge, les sources de chaleur en PP longue seraient suffisantes pour assurer l'efficacité de la résistance au froid. De même, lors de l'exposition au chaud, les niveaux de Tc sont augmentés chez les animaux adultes et âgés, sans atteindre des valeurs extrêmes (Figure 4). Par ailleurs, les animaux expriment toujours une diminution de Tc tous les jours à 34°C, conformément au pattern d'hétérothermie (Figure 4). En outre, la diminution des niveaux d'activité, d'IGF-1 et de testostérone mesurés en été ont probablement contribué à contenir l'hyperthermie et à mettre en exergue les mécanismes de dissipation de chaleur.

### ***L'acclimatation en hiver révèle des difficultés notables chez les individus âgés.***

Une acclimatation à une PP courte entraîne une dépression métabolique (Figure 3), les animaux ajustant leur physiologie et leurs comportements aux faibles disponibilités en eau et nourriture, normalement rencontrées en situation naturelle (Humphries *et al.* 2003). Bien que les conditions environnementales soient largement favorables en captivité (nourriture et eau en quantité illimitée, température élevée constante), les animaux maintiennent l'expression de cette dépression métabolique en hiver. Des périodes largement marquées d'hypométabolisme ont été observées chez le Microcèbe, accompagnées par un engraissement consécutif à la diminution de la dépense énergétique. Ainsi, en

début d'hiver, alors que la prise alimentaire spontanée baisse, la masse corporelle continue d'augmenter (Figure 3). Des niveaux inférieurs de Tc sont enregistrés en hiver par rapport à l'été et des phases de torpeur sont observées (Terrien *et al.* 2008; Terrien *et al.* 2009a), permettant aux animaux de réaliser des économies d'énergie au profit de l'engraissement saisonnier. Néanmoins, les contraintes énergétiques sont visiblement plus fortes chez les animaux âgés par rapport aux adultes. En effet, les ajustements comportementaux sont particulièrement utilisés durant l'hiver chez les animaux âgés (Aujard *et al.* 2006b), afin de limiter les dépenses énergétiques (Perret 1998). Ces résultats suggèrent que les microcèbes âgés cherchent à limiter les dépenses énergétiques liées au maintien de leur Tc à un niveau élevé. Cette stratégie passerait par l'évitement d'une torpeur trop profonde, comme le suggère le choix spontané des animaux vers des nichoirs très chauds (Aujard *et al.* 2006b), ce qui permet d'envisager que l'efficacité de la torpeur en terme d'économie d'énergie pourrait être perturbée au cours du vieillissement. En concordance avec cette hypothèse, lors de l'exposition au froid, les animaux âgés expriment des phases de torpeur plus profondes que leurs homologues adultes. Cependant, ce pattern de Tc étant couplé à une balance énergétique négative chez les animaux âgés, ceci suggère que l'expression de torpeurs trop profondes en réponse à une baisse de température résulte probablement plus d'une contrainte physique, induisant un déséquilibre énergétique, que d'une stratégie d'économie d'énergie (Terrien *et al.* 2009a). Ainsi, une hypothèse d'altération des capacités à contenir la chaleur corporelle a été avancée au cours du vieillissement chez le Microcèbe, et des analyses thermographiques tendent à supporter cette possibilité (données non publiées). Cette déficience pourrait être liée à une altération des propriétés de la peau et du système vasculaire couplé à la signalisation endocrine associée, impliqués dans les phénomènes de vasoconstriction ou de vasodilatation. Par ailleurs, ces mêmes altérations pourraient également expliquer les déficiences observées lors de l'exposition au chaud chez les animaux âgés (Figure 4). En effet, ces animaux expriment des difficultés lors de l'entrée en état d'hypométabolisme en début de jour et n'expriment pas de façon nette une diminution de la Tc comme le font les animaux adultes. Cette déficience est d'ailleurs également couplée à une perte de poids corporel (données non publiées), révélatrice d'une contrainte subie au cours du vieillissement lors de l'exposition au chaud, résultant en un déséquilibre énergétique. En résumé, les deux expositions au froid et au chaud ont démontré que l'acclimatation en hiver réduit considérablement la capacité des animaux âgés à gérer efficacement le stress thermique. Par ailleurs, les réponses exprimées ont dans chaque cas abouti à une déficience

(Suite page 12)



(Suite de la page 11)

énergétique, témoin majeur de l'existence d'altérations aux niveaux métaboliques.

Paramètre	PP	Ta	Adultes	Âgés	ANOVA
Hdesc	ÉTÉ	12°C	47 ± 14	44 ± 18	NS
		25°C	47 ± 14	68 ± 22	NS
		34°C	74 ± 22	122 ± 18	NS
	HIVER	12°C	67 ± 15	101 ± 22	NS
		25°C	146 ± 21	114 ± 25	NS
		34°C	60 ± 23	20 ± 17	NS
Hmin	ÉTÉ	12°C	-209 ± 30	-280 ± 106	NS
		25°C	-156 ± 36	-198 ± 46	NS
		34°C	-299 ± 71	-302 ± 60	NS
	HIVER	12°C	-84 ± 14	-147 ± 15	**
		25°C	-83 ± 13	-136 ± 24	°
		34°C	-203 ± 46	-452 ± 32	**

**Tableau 1.** Effets des challenges thermiques froids ou chauds par rapport à 25°C sur la rythmicité journalière de la température corporelle en régime ad libitum (AL) enregistrées chez des microcèbes adultes et âgés acclimatés en été ou hiver. Notez que les ajustements réalisés sur l'onset de la descente thermique (Hdesc) au cours des différents challenges thermiques ne permettent pas de distinguer les animaux adultes et âgés. En revanche, des effets significatifs de l'âge sont mis en évidence sur l'onset de Tcmin (Hmin) lorsque les animaux sont acclimatés à l'hiver, dénotant des difficultés rencontrées par les animaux âgés pour ajuster Hmin en réponse aux challenges thermiques. Des ANOVAs ont été réalisées pour tester l'effet de l'âge pour chacun des paramètres et à chaque condition de Ta. NS= Non significatif; ° = 0,05 < p < 0,10; \*\* = p < 0,01.

### Ajustements des paramètres de la rythmicité journalière.

L'expression de la phase d'hypométabolisme chez le Microcèbe est particulièrement utile pour le suivi des paramètres caractéristiques de la rythmicité journalière. Lors de l'exposition au froid, l'expression de la torpeur est le mécanisme principal mis en place pour faire face aux conditions environnementales difficiles en hiver. Ainsi, ce phénomène se caractérise en terme de variations des paramètres temporels par l'avance de phase de l'onset de la descente thermique (Hdesc), observée chez les adultes comme chez les âgés (Tableau 1). En revanche, Hmin reste inchangée par rapport à 25°C, quelque soit l'âge de s animaux. De manière générale, il semble que Hdesc soit le paramètre sur lequel s'effectue la majorité des modulations des paramètres temporels de la torpeur en hiver en condition de challenge énergétique. Ainsi, l'entrée en état d'hypo-métabolisme peut se faire de façon très précoce après le début de l'activité nocturne, réduisant la fenêtre d'activité à quelques heures seulement. Ce phénomène est probablement amplifié en condition de captivité où les efforts pour

trouver la nourriture sont moindres que dans la nature.

En condition prolongée de restriction calorique

modérée, il est en effet possible d'observer une anticipation progressive de l'onset de la descente thermique sans qu'Hmin ne soit changée (données non publiées). Cette fixité pourrait signifier qu'Hmin aurait une très forte valeur adaptative en hiver, dont la fonction serait de prévenir l'animal d'épisode de torpeur prolongée. En effet, les espèces hétérothermes expriment la nécessité d'un réveil journalier, et ce probablement pour reconstituer autant que possible leur stock énergétique. Les espèces de petite taille ne disposent pas de réserves énergétiques suffisantes pour supporter efficacement des périodes de jeun prolongés, d'autant plus si les conditions environnementales sont difficiles, comme c'est le cas en hiver. La fixité d'Hmin est observée chez l'animal adulte mais semble perdue au cours du vieillissement (Tableau 1), cette altération pouvant éventuellement être mise en relation avec le déséquilibre énergétique observé chez les individus âgés exposés au froid en hiver (Terrien et al. 2009a). À l'inverse, l'acclimatation en été révèle une certaine fixité d'Hdesc lors de l'exposition au froid alors que les animaux expriment un retard de phase d'Hmin,

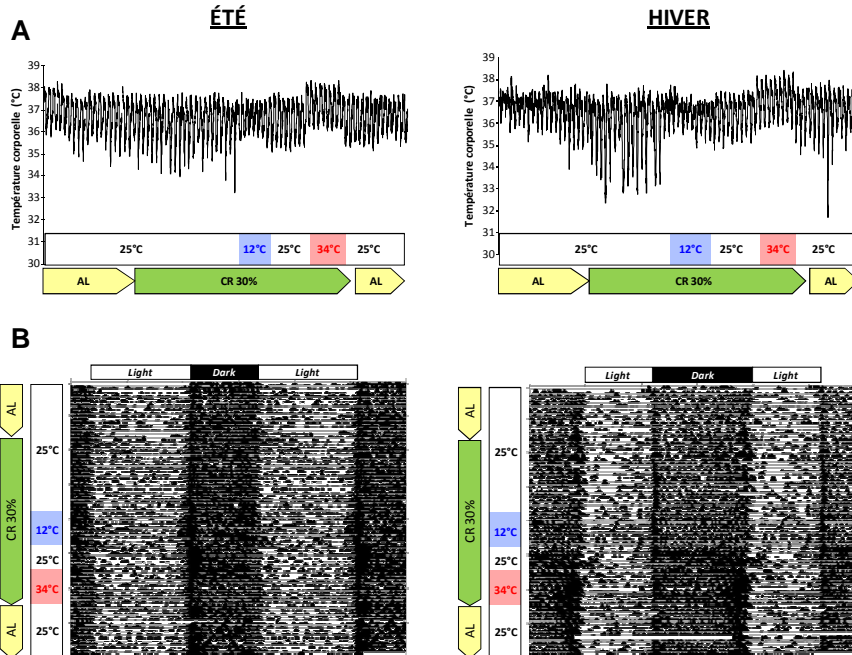
de manière similaire entre adultes et âgés (Tableau 1).

Lors des challenges thermiques chauds, l'organisation temporelle de la torpeur semble profondément perturbée, de manière très prononcée en hiver. En effet, en été, Hdesc est avancée alors qu'Hmin est retardée, de façon similaire entre adultes et âgés (Tableau 1). En revanche, Hdesc et Hmin sont retardées au chaud en été sans effet de l'âge. Le même effet est observé en hiver pour Hdesc. En revanche, de profondes perturbations au cours du vieillissement sont mises en évidences au niveau d'Hmin. En effet, l'onset de Tcmin est largement retardé chez tous les animaux, mais avec une proportion significativement plus forte chez les individus âgés par rapport aux adultes (Tableau 1). Ces modifications dénotent probablement encore de perturbations majeures du maintien de l'homéostasie au chaud, avec des incidences majeures sur la rythmicité journalière.

Aussi, ces résultats montrent que les microcèbes âgés semblent particulièrement vulnérables du point de vue de la rythmicité journalière en hiver, mais pas

(Suite page 13)

(Suite de la page 12)



**Figure 5.** Variations des rythmes journaliers de la température corporelle ( $T_c$  – A) et de l'activité locomotrice (AL – B) enregistrées chez des microcèbes adultes acclimatés en été ou en hiver et exposés à des challenges thermiques.

forcément en été. Ces résultats confirment les observations faites plus tôt sur les niveaux de  $T_c$ . Du fait qu'une bonne synchronisation avec les cycles jour/nuit est essentielle pour un fonctionnement optimal (Weinert & Waterhouse 2007), il est possible que la fragilité de la rythmicité quotidienne ait contribué à affaiblir les individus âgés. Ainsi, un déséquilibre du métabolisme peut avoir induit des facultés limitées dans le maintien de l'homéothermie lors des challenges froids et chauds chez les individus âgés acclimatés en hiver. De fait, le vieillissement est décrit comme perturbant les rythmes journaliers de  $T_c$  et de LA chez le Microcèbe (Cayetantot *et al.* 2005; Aujard *et al.* 2006b) comme dans d'autres espèces (Monk *et al.* 1995; McDonald *et al.* 1999; Yamazaki *et al.* 2002; Gunes & Zaybak 2008). De plus, la signalisation de la mélatonine est altérée avec l'âge chez cette espèce (Aujard & Vasseur 2001). Il est à envisager qu'un renforcement de la signalisation par la mélatonine pourrait rétablir des fonctions métaboliques efficaces, ce qui a déjà été testé chez l'animal (Magnanou *et al.* 2009) ou chez l'homme (Cajochen *et al.* 2002).

### **La restriction calorique, une façon d'entraîner la plasticité.**

La restriction calorique modérée est un protocole désormais bien défini comme entraînant des effets bénéfiques sur les mécanismes énergétiques. On peut également envisager que nombre de mécanismes physiologiques, parmi lesquels ceux responsables de la synchronisation des rythmes de  $T_c$  et

d'AL au régime photopériodique, pourrait être améliorés par ce biais. Ainsi, exposer de façon chronique des mammifères à une restriction calorique (RC) modérée pourraient entraîner la capacité à ajuster les paramètres de la rythmicité journalière et procurer aux animaux des capacités adaptatives plus grandes. Ces propriétés pourraient même se perpétuer avec l'âge et ainsi rendre les animaux âgés moins fragiles face à des changements environnementaux. En effet, la restriction calorique, en sollicitant un fort trade-off énergétique, est aujourd'hui bien établie comme interférant avec la synchronisation aux cycles de lumière (Froy 2007; Mendoza *et al.* 2007). D'ailleurs, la RC a déjà été décrite comme interférant avec la rythmicité journalière chez le Microcèbe (Giroud *et al.* 2008), de façon différentielle selon que l'animal est acclimaté en été ou en hiver.

Afin d'évaluer les potentiels effets de la RC sur les paramètres temporels représentatifs de la rythmicité journalière, des challenges thermiques, tels que ceux décrits auparavant, ont été réalisés sur des animaux adultes soumis à une RC de 30%. Du point de vue de la défense des niveaux de  $T_c$ , les résultats montrent tout d'abord que les effets du froid et du chaud sont moins grands après que les animaux aient été exposés à 4 semaines de RC en comparaison aux résultats décrits plus tôt en condition *ad libitum* (Figure 5A). Les effets limités du froid et du chaud sur la  $T_c$  sont d'ailleurs vérifiés, que les microcèbes adultes soient acclimatés en été ou en hiver (Figure 5). Si l'on s'intéresse plus particulièrement à la rythmicité de l'activité locomotrice au cours des différents traitements, on s'aperçoit que les expositions au froid et au chaud induisent une avance de phase de l'onset d'AL et un retard de phase de l'offset, entraînant un allongement de l'alpha (Figure 5B). Plus précisément, les pourcentages de variations des paramètres représentatifs de la rythmicité de l'AL (onset, offset, alpha) montrent que de manière générale les paramètres temporels représentatifs de la rythmicité journalière de l'AL sont fortement modifiés après RC en comparaison avec le régime *ad libitum* (Tableau 2). De même qu'en condition *ad libitum*, l'acclimatation en été permet la mise en évidence de variations plus grandes de ces paramètres qu'en hiver. Aussi, la capacité de maintenir la normothermie face aux stress froids et chauds serait associée à une plus grande variabilité des paramètres de la rythmicité journalière. La plasticité phy-

(Suite page 14)

(Suite de la page 13)

biologique étant déjà plus grande en été en comparaison à l'hiver, cette différence serait maintenue en condition de RC modérée, bien que des effets bénéfiques soient tout de même observés en hiver. Ces résultats tendent à confirmer ainsi un potentiel rôle de la RC dans un accroissement des capacités de l'organisme à ajuster ses paramètres temporels, parmi tous les effets bénéfiques déjà observés. Par ailleurs, ces résultats mettent encore un peu plus en avant les interactions qui existent entre le métabolisme et l'horloge biologique (Froy 2010; Jung-Hynes *et al.* 2010). Ces observations viennent également confirmer les récentes propositions faites sur un rôle possible des horloges centrales et périphériques dans la plasticité physiologique des organismes (Mendoza & Challet 2009).

PP	Ta	Régime	onset	offset	alpha
ÉTÉ	12°C	RC	+9,5%	-6,6%	+15,9%
		AL	↑	↑↑	↑
	34°C	RC	+0,3%	-8,4%	+8,3%
		AL	=	↑	↑
HIVER	12°C	RC	+2,2%	-7,3%	+9,6%
		AL	↑	↑↑	↑↑
	34°C	RC	+0,7%	-4,7%	+5,4%
		AL	=	↑	↑

**Tableau 2.** Effets des challenges thermiques froids ou chauds par rapport à 25°C sur la rythmicité journalière de l'activité locomotrice en condition de restriction calorique (RC) modérée enregistrés chez des microcèbes adultes. Les valeurs, comparées à celles obtenues en condition *ad libitum* (AL), montrent clairement une modification des paramètres temporels sous RC, en été comme en hiver.

### Conclusion.

Pour conclure, la plasticité des microcèbes âgés paraît manifestement être diminuée par rapport aux adultes, du moins sur une base journalière mais pas forcément saisonnière. Ceci contribue probablement à perturber le maintien de l'homéostasie. Enfin, la restriction calorique a été identifiée pour déclencher l'efficacité des mécanismes métaboliques favorisant le maintien du bilan énergétique. Ce stress chronique modéré, assimilée à la notion d'«Hormesis» (Rattan 2004; Hipkiss 2007), contribuerait à potentialiser la plasticité des individus vers des changements environnementaux. Par analogie, l'exposition chronique à de faibles températures ambiantes peuvent avoir des effets positifs sur le processus de vieillissement, comme déjà suggéré par des études chez la souris (Gordon 2001). En outre, tout protocole visant à en-

traîner la plasticité des fonctions biologiques dès le plus jeune âge semblent induire des effets bénéfiques sur l'apparition des pathologies associées à l'âge, allongeant ainsi de façon notable l'espérance de vie. De tels protocoles pourraient être envisagés chez l'Homme, du fait que même des stress minimes semblent déjà induire des effets significatifs.

### Références

Arancibia S, Rage F, Astier H, Tapia Arancibia L (1996). Neuroendocrine and autonomous mechanisms underlying thermoregulation in cold environment. *Neuroendocrinol.* **64**, 257-267.

Aujard F, Cayetanot F, Bentivoglio M, Perret M (2006a). Age-related effects on the biological clock and its behavioral output in a primate. *Chronobiol. Int.* **23**, 451-460.

Aujard F, Cayetanot F, Terrien J, Van Someren EJ (2007). Attenuated effect of increased daylength on activity rhythm in the old mouse lemur, a non-human primate. *Exp. Gerontol.* **42**, 1079-1087.

Aujard F, Dkhissi-Benyahya O, Fournier I, Claustrat B, Schilling A, Cooper HM, Perret M (2001). Artificially accelerated aging by shortened photoperiod alters early gene expression (Fos) in the suprachiasmatic nucleus and sulfatoxymelatonin excretion in a small primate, *Microcebus murinus*. *Neuroscience.* **105**, 403-412.

Aujard F, Perret M (1998). Age-related effects on reproductive function and sexual competition in the male prosimian primate, *Microcebus murinus*. *Physiol. Behav.* **64**, 513-519.

Aujard F, Perret M, Vannier G (1998). Thermoregulatory responses to variations of photoperiod and ambient temperature in the male lesser mouse lemur: a primitive or an advanced adaptive character? *J. Comp. Physiol. B.* **168**, 540-548.

Aujard F, Seguy M, Terrien J, Botalla R, Blanc S, Perret M (2006b). Behavioral thermoregulation in a non human primate: effects of age and photoperiod on temperature selection. *Exp. Gerontol.* **41**, 784-792.

Aujard F, Vasseur F (2001). Effect of ambient temperature on the body temperature rhythm of male gray mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *Int. J. Primatol.* **22**, 43-56.

Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A (2002). Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. In *9th Triennial Meeting of the European-Pineal-and-Biological-Rhythm-Society*. Aberdeen, Scotland: Blackwell Publishing Ltd, pp. 432-437.

Cajochen C, Munch M, Knoblauch V, Blatter K, Wirz-

(Suite page 15)



(Suite de la page 14)

- Justice A (2005). Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep. In 10th Congress of the European-Pineal-and-Biological-Rhythms-Society. Frankfurt, Germany: Taylor & Francis Inc, pp. 461-474.
- Carrascosa JM, Ros M, Andres A, Fernandez-Agullo T, Arribas C (2008). Changes in the neuroendocrine control of energy homeostasis by adiposity signals during aging. *Exp. Gerontol.* **44**, 20-25.
- Cayetanot F, Van Someren EJW, Perret M, Aujard F (2005). Shortened seasonal photoperiodic cycles accelerate aging of the diurnal and circadian locomotor activity rhythms in a primate. *J. Biol. Rhythms.* **20**, 461-469.
- Cooper SJ (2008). From Claude Bernard to Walter Cannon. Emergence of the concept of homeostasis. *Appetite.* **51**, 419-427.
- Crompton AW, Taylor CR, Jagger JA (1978). Evolution of homeothermy in mammals. *Nature.* **272**, 333-336.
- DiMicco JA, Zaretsky DV (2007). The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am J Physiol.* **292**, R47-R63.
- Dubrulle R, Emery P (2008). A Plastic Clock: How Circadian Rhythms Respond to Environmental Cues in *Drosophila*. *Mol. Neurobiol.* **38**, 129-145.
- Falcon J, Besseau L, Fuentes M, Sauzet S, Magnanou E, Boeuf G (2009). Structural and functional evolution of the pineal melatonin system in vertebrates. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1163**, 101-111.
- Fouillet A, Rey G, Laurent F, Pavillon G, Bellec S, Guihenneuc-Jouyau C, Clavel J, Jouglu E, Hemon D (2006). Excess mortality related to the August 2003 heat wave in France. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* **80**, 16-24.
- Froy O (2007). The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front. Neuroendocrinol.* **28**, 61-71.
- Froy O (2010). Metabolism and Circadian Rhythms-Implications for Obesity. *Endocr. Rev.* **31**, 1-24.
- Geiser F (2004). Metabolic rate and body temperature reduction during hibernation and daily torpor. *Annu. Rev. Physiol.* **66**, 239-274.
- Genin F, Perret M (2000). Photoperiod-induced changes in energy balance in gray mouse lemurs. *Physiol. Behav.* **71**, 315-321.
- Genin F, Schilling A, Perret M (2005). Social inhibition of seasonal fattening in wild and captive gray mouse lemurs. *Physiol. Behav.* **86**, 185-194.
- Giroud S, Blanc S, Aujard F, Bertrand F, Gilbert C, Perret M (2008). Chronic food shortage and seasonal modulations of daily torpor and locomotor activity in the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Am. J. Physiol.* **294**, R1958-R1967.
- Gordon CJ (2001). The therapeutic potential of regulated hypothermia. *Emergency Med. J.* **18**, 81-89.
- Gunes UY, Zaybak A (2008). Does the body temperature change in older people? *J. Clin. Nurs.* **17**, 2284-2287.
- Hapl R, Starka L, Jansky L (2006). Steroids and thermogenesis. *Physiol. Res.* **55**, 123-131.
- Heldmaier G, Ortman S, Elvert R (2004). Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Resp. Physiol. Neurobiol.* **141**, 317-329.
- Heldmaier G, Ruf T (1992). Body temperature and metabolic rate during natural hypothermia in endotherms. *J. Comp. Physiol. B.* **162**, 696-706.
- Hensel H (1981). Thermoreception and temperature regulation. *Monogr. Physiol. Soc.* **38**, 1-321.
- Hipkiss AR (2007). Dietary restriction, glycolysis, hormesis and ageing. *Biogerontology.* **8**, 221-224.
- Huang YL, Liu RY, Wang QS, Van Someren EJW, Xu H, Zhou JN (2002). Age-associated difference in circadian sleep-wake and rest-activity rhythms. *Physiol. Behav.* **76**, 597-603.
- Humphries MM, Thomas DW, Kramer DL (2003). The role of energy availability in Mammalian hibernation: a cost-benefit approach. *Physiol. Biochem. Zool.* **76**, 165-179.
- Jefimow M, Wojciechowski M, Tegowska E (2004). Seasonal changes in the thermoregulation of laboratory golden hamsters during acclimation to seminatural outdoor conditions. *Comp. Biochem. Physiol. A.* **139**, 379-388.
- Jung-Hynes B, Reiter RJ, Ahmad N (2010). Sirtuins, melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer. *J. Pineal Res.* **48**, 9-19.
- Kortner G, Geiser F (2000). The temporal organization of daily torpor and hibernation: circadian and circannual rhythms. *Chronobiol. Int.* **17**, 103-128.
- Lovegrove BG (2003). The influence of climate on the basal metabolic rate of small mammals: a slow-fast metabolic continuum. *J. Comp. Physiol. B.* **173**, 87-112.
- Lovegrove BG, Lawes MJ, Roxburgh L (1999). Confirmation of pleiomorphic daily torpor in mammals: the round-eared elephant shrew *Macroscelides proboscideus* (Macroscelidea). *J. Comp. Physiol. B.* **169**, 453-460.
- Magnanou E, Attia J, Fons R, Boeuf G, Falcon J (2009). The timing of the shrew: continuous melatonin treatment maintains youthful rhythmic activity in aging *Crocicidura russula*. *PLoS One.* **4**, e5904.
- Matsumoto AM, Marck BT, Gruenewald DA, Wolden-Hanson T, Naai MA (2000). Aging and the neuroendocrine regulation of reproduction and body weight. *Exp. Gerontol.* **35**, 1251-1265.
- McDonald RB, Hoban-Higgins TM, Ruhe RC, Fuller CA, Horwitz BA (1999). Alterations in endogenous circadian rhythm of core temperature in senescent Fischer 344 rats. *Am. J. Physiol.* **276**, R824-R830.
- Mendoza J, Challet E (2009). Brain clocks: from the suprachiasmatic nuclei to a cerebral network. *Neuroscientist.* **15**, 477-488.
- Mendoza J, Pevet P, Challet E (2007). Circadian and photic regulation of clock and clock-controlled proteins in the suprachiasmatic nuclei of calorie-restricted mice. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 3691-3701.

(Suite page 16)

(Suite de la page 15)

- Miller JD (1993). On the nature of the circadian clock in mammals. *Am. J. Physiol.* **264**, R821-832.
- Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ, Houck PR (1995). Circadian temperature rhythms of older people. *Exp. Gerontol.* **30**, 455-474.
- Mzilikazi N, Lovegrove BG (2002). Reproductive activity influences thermoregulation and torpor in pouched mice, *Saccostomus campestris*. *J. Comp. Physiol.* **172**, 7-16.
- Nemoz-Bertholet F, Aujard F (2003). Physical activity and balance performance as a function of age in a prosimian primate (*Microcebus murinus*). *Exp. Gerontol.* **38**, 407-414.
- Pages-Feuillade E (1988). Modalités de l'occupation de l'espace et relations interindividuelles chez un prosimien nocturne malgache (*Microcebus murinus*). *Folia Primatol.* **50**, 204-220.
- Perret M (1992). Environmental and social determinants of sexual function in the male lesser mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Folia Primatol.* **59**, 1-25.
- Perret M (1997). Change in photoperiodic cycle affects life span in a prosimian primate (*Microcebus murinus*). *J. Biol. Rhythms.* **12**, 136-145.
- Perret M (1998). Energetic advantage of nest-sharing in a solitary primate, the lesser mouse lemur (*Microcebus murinus*). *J. Mammal.* **79**, 1093-1102.
- Perret M, Aujard F (2001). Regulation by photoperiod of seasonal changes in body mass and reproductive function in gray mouse lemurs (*Microcebus murinus*): Differential responses by sex. *Int. J. Primatol.* **22**, 5-24.
- Perret M, Aujard F (2005). Aging and season affect plasma dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels in a primate. *Exp. Gerontol.* **40**, 582-587.
- Perret M, Aujard F (2006). [Aging and biological rhythms in primates]. *Médecine Science.* **22**, 279-283.
- Perret M, Aujard F, Vannier G (1998). Influence of daylength on metabolic rate and daily water loss in the male prosimian primate *Microcebus murinus*. *Comp. Biochem. Physiol. A.* **119**, 981-989.
- Rattan SI (2004). Aging, anti-aging, and hormesis. *Mech. Ageing Dev.* **125**, 285-289.
- Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Pavillon G, Bessemoulin P, Frayssinet P, Clavel J, Hemon D (2007). The impact of major heat waves on all-cause and cause-specific mortality in France from 1971 to 2003. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* **80**, 615-626.
- Ruby NF, Zucker I (1992). Daily torpor in the absence of the suprachiasmatic nucleus in Siberian hamsters. *Am. J. Physiol.* **263**, R353-362.
- Rusak B (1989). The mammalian circadian system: models and physiology. *J. Biol. Rhythms.* **4**, 121-134.
- Schilling A, Perret M (1993). Removal of the olfactory bulbs modifies the gonadal responses to photoperiod in the lesser mouse lemur (*Microcebus murinus*). *Biol. Reprod.* **49**, 58-65.
- Seguy M, Perret M (2005). Factors affecting the daily rhythm of body temperature of captive mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *J. Comp. Physiol. B.* **175**, 107-115.
- Smith RG, Betancourt L, Sun Y (2005). Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system. *Endocr. Rev.* **26**, 203-250.
- Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC (2002). Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radical Biology and Medicine.* **33**, 575-586.
- Terrien J, Zahariev A, Blanc S, Aujard F (2009a). Impaired Control of Body Cooling during Heterothermia Represents the Major Energetic Constraint in an Aging Non-Human Primate Exposed to Cold. *PLoS One.* **4**, e7587.
- Terrien J, Zizzari P, Bluet-Pajot MT, Henry PY, Perret M, Epelbaum J, Aujard F (2008). Effects of age on thermoregulatory responses during cold exposure in a nonhuman primate, *Microcebus murinus*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **295**, R696-703.
- Terrien J, Zizzari P, Epelbaum J, Perret M, Aujard F (2009b). Daily rhythms of core temperature and locomotor activity indicate different adaptive strategies to cold exposure in adult and aged mouse lemurs acclimated to a summer-like photoperiod. *Chronobiol. Int.* **26**, 838-853.
- Touitou Y, Haus E (2000). Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol. Int.* **17**, 369-390.
- Van Someren EJ (2000). More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiol. Int.* **17**, 313-354.
- Van Someren EJ, Raymann RJ, Scherder EJ, Daanen HA, Swaab DF (2002). Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications. *Ageing Res. Rev.* **1**, 721-778.
- Ward ME, Cowley AR (1999). Hypothermia: a natural cause of death. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* **20**, 383-386.
- Weinert D (2000). Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiol. Int.* **17**, 261-283.
- Weinert D, Waterhouse J (2007). The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. *Physiol. Behav.* **90**, 246-256.
- Wilson MM, Morley JE (2003). Invited review: Aging and energy balance. *J. Appl. Physiol.* **95**, 1728-1736.
- Wollnik F, Schmidt B (1995). Seasonal and daily rhythms of body temperature in the European hamster (*Cricetus cricetus*) under semi-natural conditions. *J. Comp. Physiol. B.* **165**, 171-182.
- Yamazaki S, Straume M, Tei H, Sakaki Y, Menaker M, Block GD (2002). Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 10801-10806.
- Yerushalmi S, Green RM (2009). Evidence for the adaptive significance of circadian rhythms. *Ecol. Lett.* **12**, 970-981.
- Zhang ZQ, Wang DH (2007). Seasonal changes in thermogenesis and body mass in wild Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Comp. Biochem. Physiol. Part A.* **148**, 346-353.



World Federation  
of Societies on  
Chronobiology



May 5 to 9, 2011



Puebla de Zaragoza, México



## III World Congress of Chronobiology

The meeting will be aimed to discuss how to improve Biodiversity Preservation, Life Quality and Health by Chronobiology

**The 3rd WORLD MEETING OF CHRONOBIOLOGY will be held from May 5-9 2011 in Puebla, Mexico**

The meeting will be aimed to discuss How to Improve Biodiversity Preservation, Life Quality and Health by Chronobiology  
Responsible: **Raúl Aguilar-Roblero**

**ABSTRACTS** for oral and poster presentations will be accepted from October 31, 2010 to January 31, 2011

Email: [3wcc@ifc.unam.mx](mailto:3wcc@ifc.unam.mx)  
Site web: <http://www.inb.unam.mx/wcc/index.html>

# GRC Gordon Research Conferences

**Gordon Conference in Chronobiology (June 12-17, 2011) Il Ciocco Hotel and Resort Lucca**  
La "Gordon Conference" 2011 sur la chronobiologie présentera les recherches de pointe sur les aspects moléculaires, cellulaires et comportementales des rythmes circadiens.  
Email: [M.MERROW@RUG.NL](mailto:M.MERROW@RUG.NL)  
Site web: <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2011&program=chrono>

### Chronobiology

**Integration: From Molecule to Organism**

June 12-17, 2011  
Il Ciocco Hotel and Resort  
Lucca (Barga), Italy

Chair:  
**Martha Merrow**

Vice Chair:  
**Michael Rosbash**



#### Application Deadline

Applications for this meeting must be submitted by **May 15, 2011**. Please apply early, as some meetings become oversubscribed (full) before this deadline. If the meeting is oversubscribed, it will be stated here. *Note:* Applications for oversubscribed meetings will only be considered by the Conference Chair if more seats become available due to cancellations.



First announcement

# 20th International Symposium on Shiftwork and Working Time

– Biological mechanisms and risk management in the 24h society

June 28 – July 1 • 2011  
Stockholm • Sweden

31 January 2011 :  
Deadline for abstract Submission

15 March 2011 :  
Notification of acceptance of abstracts

31 March 2011 :  
Last date for early registration

30 May 2011 :  
Final registration



The International Symposium on Shiftwork and Working Times is a biannual event. This symposium has a tradition of more than 30 years in providing up-to-date information on night and shiftwork, as well as new trends in working time organization.

The Symposium is organized by members of the Working Time Society, and of the Scientific Committee on Shiftwork and Working Time of the International Commission on Occupational Health (ICOH). The 20th International Symposium on Shiftwork and Working Time is organized by the Stress Research Institute, Stockholm University, Stockholm, Sweden.

All necessary information about the symposium can be found at


[www.shiftwork2011.se](http://www.shiftwork2011.se)

**Stress Research Institute**  
[www.stressresearch.se](http://www.stressresearch.se)



## 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 \*.doc, \*.rtf, 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 ou png. 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 [aujard@mnhn.fr](mailto:aujard@mnhn.fr) avec copie à [jean-francois.vibert@upmc.fr](mailto:jean-francois.vibert@upmc.fr) et [jacques.beau@inserm.fr](mailto:jacques.beau@inserm.fr).

**Fabienne Aujard**  
**Jacques Beau**  
**Jean-François Vibert**

### Société Francophone de Chronobiologie

<b>Président</b>	Bruno Claustrat <a href="mailto:bruno.claustrat@chu-lyon.fr">bruno.claustrat@chu-lyon.fr</a>
<b>Vice président</b>	Howard Cooper <a href="mailto:howard.cooper@inserm.fr">howard.cooper@inserm.fr</a>
<b>Secrétaire générale</b>	Ouria Dkhissi-Benyahya <a href="mailto:ouria.benyahya@inserm.fr">ouria.benyahya@inserm.fr</a>
<b>Secrétaire adjointe</b>	Sophie Lumineau <a href="mailto:Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr">Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr</a>
<b>Trésorière</b>	Fabienne Aujard <a href="mailto:aujard@mnhn.fr">aujard@mnhn.fr</a>
<b>Trésorier adjoint</b>	Franck Delaunay <a href="mailto:franck.delaunay@unice.fr">franck.delaunay@unice.fr</a>

### Ont contribué à ce numéro

**F. Aujard**

**J. Beau**

**B. Claustrat**

**O. Dkhissi-Benyahya**

**S. Lumineau**

**J. Terrien**

**J.-F. Vibert**

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

**Rythmes** est édité par la **Société Francophone de Chronobiologie**, Siège Social : Institut Cellule Souche et Cerveau Département de Chronobiologie 18 avenue du Doyen Lépine 69500 BRON.

Directeur de la publication : Bruno Claustrat. 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.