

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 38 - Numéro 3

Septembre 2007

Éditorial

Il y a quelques semaines déjà, nous étions réunis à Paris. Avant toute chose, je voudrais encore une fois, remercier nos collègues parisien(ne)s et particulièrement Fabienne (maintenant heureuse maman) pour la qualité du programme scientifique, la perfection de l'organisation matérielle et la chaleur de l'accueil. Organiser un colloque dans un lieu aussi prestigieux était un challenge. Ce fût un challenge

l'atmosphère de ce lieu s'accordait parfaitement avec la diversité des rythmes de l'environnement



remerciement. Je remercie également tous les participants du colloque qui, par leurs présentations et discussions, ont fait l'intérêt scientifique de cette réunion. La participation a été importante et globalement les forces vives francophones de la discipline étaient présentes.

Quels enseignements pouvons-nous tirer de ces quelques jours de présentation ? D'abord, il faut le souligner, le dynamisme et la jeunesse de notre société. La politique spécifique « jeunes », initiée il y a quelques années, commence vraiment à porter ses fruits. Le nombre des nouveaux membres (voir le rapport de l'assemblée générale) parle de lui-même. Les prix scientifiques attribués par les sociétés scientifiques sont des outils majeurs dans la définition d'une politique scientifique. Nous avons fait le pari de transformer le prix de la SFC (attribué chaque année) en un prix prestigieux (Nouveaux critères pour attirer les jeunes, si possible déjà établis, dotation conséquente)

(Suite page 58)

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

Sommaire

Éditorial	57
CR de l'AG de la SFC	60
Résumés des présentations	62
Annonces de congrès	
Manifestations Scientifiques	87
Rubriques	
Mise à jour de l'annuaire électronique	58
Notre site Web	59



(Suite de la page 57)

pour récompenser et attirer les meilleurs. C'était notre première année d'expérimentation. Je puis, je crois, conclure que l'expérimentation a été réussie puisque le comité d'attribution n'a pu départager deux dossiers excellents et, à titre exceptionnel, a attribué deux prix. Les prix du meilleur poster, de la meilleure communication, comme les bourses de voyage sont aussi au cœur de notre politique et la joie de nos récipiendaires à l'annonce de leur nom montre que cette politique a un impact certain.

Le présent conseil en début de mandat avait exprimé la volonté de regrouper les forces vives de la discipline (continuation d'une politique amorcée par nos prédécesseurs) et de faire en sorte que notre société devienne pour les jeunes comme pour les moins jeunes une société de référence dans la discipline. Beaucoup de chemin reste à parcourir mais globalement nous ne pouvons que nous féliciter de l'évolution.

Cette évolution permet à la SFC, notre Société, d'asseoir sa place et sa réputation dans l'évolution actuelle du monde scientifique. Dans mes derniers éditoriaux, j'ai beaucoup insisté sur les sociétés savantes qui sont à la base de l'organisation sociale du monde scientifique. J'ai également beaucoup insisté sur les risques de la dispersion de nos forces dans un trop grand nombre de sociétés. L'existence de ce grand nombre de sociétés relevait de l'évolution conceptuelle même de la discipline et traduisait l'existence de courant de pensées différentes. La SFC s'est activement engagée dans les processus de regroupement en cours (par exemple fusion avec l'ACM, association de la SFC avec l'EBRS) et une clarification du paysage se mettait en place. Devons-nous être optimiste ? Je ne sais pas ou plus exactement je ne sais plus. Une tentative de relance de l'«International Society for Chronobiology» portée par des collègues qui il y a quelques années animaient cette société est en cours (www.chronoint.org). Cette société avait pratiquement disparue du paysage scientifique et l'Union Internationale des Sociétés nationales de Chronobiologie était née de cette quasi-disparition. Pourquoi cette relance ? Bien évidemment, nous ne pouvons répondre à cela qu'à titre individuel, mais notre société est aussi directement interpellée et bien évidemment une nouvelle réflexion collective va s'imposer. Si vous souhaitez prendre position, n'hésitez pas : les colonnes de RYTHMES sont aussi faites pour ce type de débat.



Strasbourg, le 20 octobre 2007

Paul Pévet
Président

Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel:

Fax:

Titres, fonctions

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 59).

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

Jeudi 25 Octobre 2007

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

Index des forums | Recherche | Déconnexion

Forum	Sujets	Messages	Dernier message
La SFC - Tout ce qui concerne la vie de la SFC			
A propos de la SFC Discussions sur la société elle-même. Quels sont ces buts actuels. Quelles doivent être ses orientations futures? Activité sur ce forum : <input type="text"/>	0	0	n/a
La revue 'Rythmes' Discussions concernant le contenu de la revue. Quels sujets aimeriez-vous voir abordé lors de la prochaine édition? Activité sur ce forum : <input type="text"/>	0	0	n/a
Le congrès annuel Tout ce qui concerne l'organisation de cet événement. Des commentaires sur la dernière édition? Des suggestions pour la prochaine? Activité sur ce forum : <input type="text"/>	0	0	n/a
Le site de la SFC Des commentaires ou suggestions sur ce site. Activité sur ce forum : <input type="text"/>	2	2	Mer. 30 Mars. 2005 (18h28) Par:
La chronobiologie - Les discussions concernant la chronobiologie.			
Discussions générales Les sujets ne concernant pas un forum particulier. Activité sur ce forum : <input type="text"/>	0	0	n/a
La recherche Les recherches sur la chronobiologie. Disciplines concernées Activité sur ce forum : <input type="text"/>	0	0	n/a
Enseignements L'enseignement de la chronobiologie. Activité sur ce forum : <input type="text"/>	0	0	n/a

Légende
 Forum public en lecture Forum réservé aux membres

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.

Compte-Rendu de l'Assemblée Générale de la SFC

20 septembre 2007, Paris

Etienne Challet
Secrétaire général

Ouverture de la séance à 18h00 sous la Présidence de Paul Pévet, en présence de 34 membres.

1. Bilan des adhérents

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

151 adhérents sont à jour de leur cotisation, alors qu'ils étaient 144 à la même époque l'an dernier.

16 nouvelles personnes depuis l'an dernier souhaitent adhérer à la SFC :

1. VIOLA Antoine, Dr, Guildford
2. AIRIAU Françoise, Dr, Vannes
3. GIROUD Sylvain, Doct, Strasbourg
4. RIEDEL Marc, Doct, Sance
5. BONNEFONT Xavier, Dr, Montpellier
6. BUR Isabelle, Doct, Montpellier
7. DUMONT Marie, Pr, Montréal
8. POIRET Jacques, Dr, Wavrin
9. SCD Université de Tours
10. Swets Information Services
11. DELAUNAY Franck, Pr, Nice
12. TEBOUL Michèle, Dr, Nice
13. GRECHEZ-CASSIAU Aline, Dr, Nice
14. GUILLAUMOND Fabienne, Dr, Nice
15. PETERI Brigitta, Dr, Nice
16. GOLDBETER Albert, Pr, Bruxelles

Pour ce qui est des membres de l'Association de Chronobiologie Médicale (ACM) intégrés à la SFC, 20 adhéraient déjà à la SFC et deux sont devenus membres de plein droit de la SFC (et de l'EBRS, bien entendu):

- FILIPSKI Elisabeth, Dr, Villejuif
- LI Xiao-Mei, Dr, Villejuif

2. Bilan financier par la Trésorière

L'état des finances est présenté par Berthe Vivien, notre Trésorière-adjointe.

A la date du 19 septembre 2007, le CCP est crédité de la somme de 4 541,58 € et le livret de Caisse d'Epargne de 11 684,00 €; soit un avoir total de 16 225,58 €.

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

3. Cotisations 2008

Pour 2007-08, la cotisation standard est maintenue à 25 €, à 12,5 € pour les retraités. A noter que l'inscription à la SFC est systématiquement majorée de 5 € pour l'envoi du bulletin RYTHMES au format papier (voir p 61 : *Note de la rédaction*). La cotisation gratuite est toujours pour les étudiants sous réserve qu'ils soumettent un article pour RYTHMES.

4. Discussion sur le congrès SFC 2008

Pour l'édition 2008, le 40^e congrès de la SFC se déroulera à Caen. C'est bien sûr l'équipe de **Damien Davenne** qui en prend la charge.



5. Bulletin RYTHMES

La fréquence des parutions du bulletin est de 4 numéros par an. L'accès au bulletin en ligne est possible pour ceux qui le souhaitent à partir du site internet de la Société (<http://www.sf-chronobiologie.org/revue.php>). **Fabienne Aujard**, Rédactrice en Chef, relance un appel aux adhérents présents pour qu'ils soumettent des articles au bulletin.

Fabienne rappelle également aux doctorants, membres de la SFC à titre gracieux, qu'ils se sont engagés à soumettre un article à RYTHMES dans les deux ans qui suivent la date de première inscription.

6. Site internet de la SFC

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

Sa maintenance est toujours assurée par **Sophie Lumineau**, Secrétaire-adjointe. Le site est un très bon support pour la gestion de la société, en particulier pour la liste des membres et le bulletin RYTHMES. Néanmoins, bien que chaque membre puisse participer au forum de discussions ou facilement placer lui-même, grâce à son code d'accès obtenu par

(Suite page 61)

(Suite de la page 60)

retour de courrier électronique, tous les types d'annonces (congrès, offres d'emploi, actualités diverses), ces rubriques sont exclusivement remplies par Sophie ou Etienne !

7. Renouveau d'une partie du Conseil d'Administration

Concernant le renouvellement du Conseil d'Administration, voici quelles étaient les échéances :

- Deux membres étaient en fin de 2^e mandat (non renouvelable) : **Bruno Claustrat** et **Ingrid Aragon**
- Quatre membres étaient en fin de 1^{er} mandat (renouvelable) : **Fabienne Aujard**, **Etienne Challet**, **Jean Clairambault** et **René Clarisse**. Parmi ces derniers, Jean a décidé de ne pas postuler pour un second mandat. Les trois autres proposent leur candidature pour effectuer un second mandat au CA. Ces candidatures sont acceptées à l'unanimité.

L'Assemblée accepte également à l'unanimité la proposition du Conseil d'Administration que **Francis Lévi** (ex-président de l'ACM), **Albert Goldbeter** et **Franck Delaunay** deviennent membres du Conseil en remplacement des 3 départs.

8. Prix Jeune chercheur/jeune chercheuse 2007

Un jury composé de 4 membres du Conseil d'Administration n'ayant pas co- publié avec les candidat(e)s a choisi le lauréat 2007. Après des discussions animées et au vu de la grande qualité de deux candidats, le CA a décidé, à titre exceptionnel d'attribuer deux Prix Jeune chercheur/jeune chercheuse (1500 € chacun) à **Frédéric Gachon** (voir p. 74), chargé de recherche à l'INSERM à Montpellier ainsi qu'à **Florent Revel** (voir p. 85), chercheur post-doctorant chez Hoffmann-La Roche à Bâle.

9. Bourse de voyage

Cette année, le CA a attribué une bourse voyage de 500 € à **Stéphane Dissel** (voir p. 71), chercheur post-doctoral à Leicester (UK), pour qu'il vienne faire une présentation orale portant sur le fonctionnement de l'horloge circadienne chez la Drosophile.

10. Propositions pour les prochains congrès de la SFC

Le prochain congrès de la European Biological Rhythms Society (EBRS) aura lieu à Strasbourg du 22 au 28 août 2009.

Pour cette raison, le CA a suggéré de ne pas maintenir notre congrès annuel en 2009. Le 41^e congrès de la SFC sera donc repoussé à 2010, dans une ville qui reste à définir. Les personnes intéressées de prendre en charge cette organisation sont d'ailleurs invitées à se manifester auprès du CA.

11. Points divers



- Le congrès de l'EBRS est à nouveau évoqué.

- Bruno Claustrat propose de diffuser RYTHMES à titre gracieux aux universités de sciences et facultés de médecine. Le problème se pose pour les bibliothèques qui adhèrent depuis de nombreuses années à la SFC pour recevoir RYTHMES.

Note de la rédaction

Une nouvelle raison de préférer le format PDF de Rythmes transmis sous forme électronique

Essayez donc de cliquer sur les liens du format papier de Rythmes et vous comprendrez...

Et bien, en PDF, ça marche ! Tous les liens des sites et les adresses de courriel dans Rythmes sont désormais actifs... sur la version électronique.

Paris 2007 - Résumés des présentations

Conférences, communications orales et affichées par ordre alphabétique du premier auteur

DÉTERMINATION DE CLASSES DE CHRONOTOXICITÉ DE L'IRINOTÉCAN CHEZ LA SOURIS

C. Ahowesso, X-M. Li, F. Lévi

INSERM U776 "Rythmes biologiques et cancers" et Université Paris
-Sud, Hôpital Paul Brousse 14-16 Avenue PV Couturier
94800 - Villejuif (France)

Le but du projet est d'identifier les caractéristiques génomiques et phénotypiques qui déterminent le schéma optimal d'administration de l'irinotécan (CPT11), afin d'individualiser le schéma chronothérapeutique. Dans cette première étape, nous cherchons à identifier 3 classes de chronotoxicité, définies par des profils circadiens de tolérance distincts chez la Souris. Des souris (270 ♂ et 270 ♀) de 3 lignées (C57BL/6, B6D2F1 et B6CBAF1) de 6 à 8 semaines sont synchronisées en LD12:12 pendant 3 semaines avant le début du traitement. Une dose thérapeutique de CPT11 (50 à 80 mg/kg/jour selon la lignée) est administrée par voie intraveineuse pendant 4 jours à l'un des six stades circadiens (3, 7, 11, 15, 19 ou 23h Après le Début de la Lumière -hADL). La toxicité est évaluée d'après la survie et la perte de poids corporelle quotidienne. On observe une mortalité précoce d'origine pseudo-cholinergique durant les 3 premiers jours du traitement et une toxicité tardive traduite par une perte de poids corporelle qui est maximale entre les jours 5 et 7. Ces toxicités varient significativement en fonction de la lignée, du sexe, et de l'heure d'administration du CPT11. Toutes heures d'injection et tous sexes confondus, la perte de poids maximale (moyenne \pm SEM) est de -9,3% pour la lignée C57BL/6, -7,8% pour les B6D2F1 et -6,9% pour les B6CBAF1 (ANOVA, $p < 0.001$). La perte de poids est moindre chez les femelles que chez les mâles, mais cette différence liée au sexe prédomine dans la lignée B6D2F1 (♂, -9,13%; ♀, -6,8%, $p < 0.001$). Un rythme circadien de tolérance est validé séparément chez les souris ♂ ou ♀ de chaque lignée, avec des caractéristiques (amplitude, h du maximum) apparemment différentes. En particulier, nous repérons l'heure de moindre toxicité du CPT11 à 7 hADL chez les C57BL/6 ♂, à 11 hADL chez les B6D2F1 ♀ et à 15hADL chez les B6BAF1 ♂ ou ♀. Ces résultats confortent l'hypothèse de différentes classes de chronotoxicité. La modélisation mathématique de ces résultats orientera leur confirmation expérimentale. Celle-ci conduira à l'exploration des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels en jeu et de leurs régulations par l'horloge circadienne. *Projet soutenu par l'Union Européenne (Contrat TEMPO, Temporal genomics for tailored chronotherapeutics, LSHG-CT-2006-037543) et l'Université Paris Sud.*

EFFET DE L'OBSCURITÉ CONTINUE SUR LE RYTHME LOCOMOTEUR DE TALITRUS SALTATOR (CRUSTACÉ, AMPHIPODE) ISSU DE DEUX POPULATIONS TUNISIENNES

A. Ayari¹, D. Bohli¹, E. Morgan²
& K. Nasri-Ammar

¹Unité de recherche « Biologie Animale et Systématique Evolutive »,
Faculté des Sciences de Tunis, Campus Universitaire de Tunis El
Manar I 2092, Tunis, Tunisie. ²School of Biosciences, The University
of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, ENGLAND.
ayari_amel13@yahoo.fr

Le rythme de l'activité locomotrice des individus de *Talitrus saltator* (Amphipode, supra littoral) a été expérimentalement étudié au niveau de deux plages géomorphologiquement différentes situées au niveau de la côte ouest du golfe de Tunis : flèche de Kalet et Andalou (KA) et nouvelle embouchure de Oued Medjerda (OM). *Talitrus saltator* représente un excellent bioindicateur de la stabilité des plages et des dunes côtières. Trente individus ont été collectés puis ont été placés dans une enceinte climatique durant 15 jours en obscurité continue et dans des conditions constantes de température et d'humidité. L'analyse des actogrammes en double plot ainsi que les courbes d'activité moyenne par heure et par jour ont permis de mettre en évidence la phénologie du rythme locomoteur des individus testés. En effet, chez les deux populations, les profils obtenus sont plutôt de type pluri-modal (>60%). De plus, les analyses par Periodogramme ont permis de définir un rythme circadien dont la période endogène est supérieure à 24 heures ($\tau_{KA} = 24h53' \pm 56'$



et $\tau_{OM} = 24h35' \pm 40'$) avec une composante circatidale proche de 12 heures ($\tau_{KA} = 13h56' \pm 15'$ et $\tau_{OM} = 12h17' \pm 24'$). Les deux périodes circadienne et circatidale du rythme locomoteur sont mieux définies chez les individus de la population de Oued Medjerda. Des différences hautement significatives, entre les deux populations, ont été révélées aussi bien au niveau de la durée de la période circatidale que du taux de mortalité. Ces résultats sont interprétés en rapport avec les adaptations du rythme locomoteur de cette espèce face aux contraintes environnementales.

Remerciements au Projet WADI (INCO-CT2005-015226)

LE TIMESOME : INTERACTOME MALE-FEMELLE DU TEMPS BIOLOGIQUE HUMAIN ET BIOLOGIE DE SYSTEMES.

HJ. Bendayan^(1,2)

haim-james.bendayan@chups.jussieu.fr

(1) Département de Génétique de la Neurotransmission, CNRS UMR
7091, Bâtiment CERVI, Hôpital Pitié Salpêtrière,
89 Boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris.

(2) Ge express, Génomique Fonctionnelle et Biologie de Systèmes pour
la Santé, CNRS UMR 7091-7, rue Guy Moquet, BP8,
94801 Villejuif Cedex.

(Suite page 63)

(Suite de la page 62)

La Vie est une palpitation microscopique incessante en harmonie avec la rotation astrale de notre planète. Ceci inflige des variations circadiennes et saisonnières à nombreuses variables biologiques et cellulaires (énergie, division, différenciation hormonale, réparation de l'ADN, expression de gènes...), ainsi qu'à l'expression clinique de certains symptômes et dans le déroulement de certaines affections depuis la naissance à la sénescence. Ces phénomènes oscillatoires sont largement cliniquement décrits dans la littérature pour être préférentiellement révélés le jour ou la nuit, selon les saisons, selon l'âge et le sexe de façon à s'adapter au phénomène cyclique de l'environnement (cycle lumière/obscurité et repos/activité). Malheureusement, la valorisation de ces données n'est pas pratiquement appliquée dans la médecine moderne ou la vie sociale.

Depuis la commande centrale des noyaux suprachiasmatiques et ses interactions dans les tissus périphériques, le phénomène oscillatoire du contrôle transcriptionnel des gènes et de leurs protéines contribue au modelage adaptatif de l'organisme à son environnement.

La possibilité de détection d'informations génomiques en temps réel et intégrées depuis la cellule à l'organisme humain en tant que variables du temps biologique (ID-clock), reste encore un rêve qui pourrait prochainement être réalisé au niveau des sciences médicales grâce au développement de la biologie de systèmes. Le projet Timesome dévoile sa méthodologie pour réaliser ce rêve et certains paradigmes du temps biologique chez l'homme ou chez la femme. Les conséquences de cette recherche, sont en ligne directe pour le décodage selon le genre de signatures génomiques ou de « circuits » temporalisés et cartographiés essentiels aux sciences du vivant.

L'accessibilité bioinformatique de ces informations représente un outil capital pour le développement de médecines ciblées et individualisées (oncologie, pathologie métabolique et cardiovasculaire, neuropsychiatrie, pédiatrie et développement fœto-maternel, vieillissement). L'importance en santé publique de cette recherche (prévention et chrono-risque), en dehors de sa composante éthique, implique une multidisciplinarité nécessaire à l'amélioration des outils informatifs de l'« état de bonne santé » et à une meilleure approche des maladies.

LA RYTHMICITE DE LA PHAGOCYTOSE RETINIENNE CHEZ LE RONGEUR DIURNE *ARVICANTHIS ANSORGEI*

C Bobu (1), CM Craft (2), M Masson-Pévet (1), D Hicks (1).

(1) INCI, Dép. de Neurobiologie des Rythmes, Strasbourg, France;
(2) The Mary D. Allen Laboratory for Vision Research, D E I, Dep. of Cell and Neurobiology, Keck School of Medicine, Los Angeles, California, 90089-9112, USA.

La rétine est un organe neuro-sensoriel qui présente deux fonctions distinctes : d'une part elle est responsable de la synchronisation de l'horloge centrale et d'autre part elle assure le traitement des informations visuelles. Nous avons étudié un processus d'une grande importance pour la survie et le bon fonctionnement des photorécepteurs (PR) : la phagocytose des segments externes des PR par l'épithélium pigmentaire de la rétine et son activité rythmique. Les dysfonctionnements de ce processus peuvent provoquer des pathologies oculaires graves, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Notre travail ciblait les

cônes, photorécepteurs essentiels pour la vision diurne, présentent 30% chez *Arvicanthis ansorgei* comparé à 3% chez la souris ou le rat. Pour l'étude quantitative et qualitative de la phagocytose des deux types cellulaires : cônes et bâtonnets, nous avons employé la technique d'immunohistochimie à fluorescence avec l'utilisation des anticorps primaires spécifiques (anti-rhodopsine pour les bâtonnets et anti m-opsine pour les cônes rouges-verts).



L'analyse a été faite par une méthode morphométrique sur des rétines des animaux sacrifiés à différents points horaires sur un cycle jour-nuit de 24h (LD12:12). Les résultats obtenus ont montré que la quantité des phagosomes de bâtonnets est basse pendant la phase d'obscurité, et présente un pic maximal 1-2 heures après le début du jour. De même, le nombre des phagosomes de cônes rouges-verts est maximal 1-2 heures après le début du jour mais en quantité moins importante que les bâtonnets. En conclusion la phagocytose des segments externes des cônes et des bâtonnets peut être observée simultanément chez *Arvicanthis ansorgei*. Les profils de phagocytose des deux types cellulaires sont similaires, mais avec des amplitudes différentes. Cette espèce de rongeur peut être un bon modèle animal pour étudier l'activité rythmique et la pathologie de la rétine (et en particulier celles des photorécepteurs).

RÉGULATION CIRCADIENNE DU SOMMEIL ET DE L'HUMEUR AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL

D Boivin

Centre d'étude et de traitement des rythmes circadiens, Centre de Recherche de l'Hôpital Douglas (Université McGill), 6875 boulevard Lasalle, Montréal, Qc, Canada.

diane.boivin@douglas.mcgill.ca

Les femmes mentionnent deux fois plus fréquemment que les hommes souffrir de problèmes d'insomnie. Les perturbations du sommeil sont plus prononcées en phase lutéale tardive et chez les patientes souffrant de troubles dysphoriques prémenstruels. Au cours de cette conférence, seront présentées des évidences indiquant que la variation circadienne du sommeil et de l'humeur change au cours du cycle menstruel et qu'une interaction complexe entre des facteurs circadien et menstruel affecte la qualité du sommeil chez la femme. Cette avenue de recherche

(Suite page 64)

(Suite de la page 63)

est importante pour améliorer notre compréhension des effets de la physiologie féminine sur le sommeil et les rythmes circadiens.

VASOPRESSINERGIC NEURONS IN THE BED NUCLEUS OF STRIA TERMINALIS: THE SYRIAN HAMSTER, AN EXCEPTION?

**M. Bolborea^{1,2}, S. Steinlechner², P. Pévet¹,
M. Masson-Pévet¹ and P. Klosen¹**

¹Département de Neurobiologie des Rythmes, INCI, CNRS UMR7168/LC2, Université Louis Pasteur, Strasbourg, France. ²Department of Zoology, School of Veterinary Medicine, Hannover, Germany.

The vasopressin neurons in the Bed Nucleus of Stria Terminalis (BNST) project to several structures in the mammalian forebrain, in particular the Lateral Septum (LS) and the Lateral Habenula. These neurons are involved in different seasonal functions (i.e. reproductive behaviour, hibernation ...). This vasopressin system is sexually dimorphic (more developed in males than in females) and present in almost all vertebrates (vasotocin in non-mammals). However, the Syrian or golden hamster (*Mesocricetus auratus*), males or females, does not have these vasopressin neurons in the BNST. In 1930, Saul Adler and Israel Aharoni, captured a single female and her pups from Aleppo, Syria. All the Syrian hamsters used all over the world (as pets and laboratory animals) are descendants of this litter.

We tried to determine if the absence of vasopressin neurons in the BNST of Syrian hamsters is a breeding artefact, due to the reduced genetic stock of the original animals. We used the immunohistochemistry for neurophysin 2, galanin and the non-radioactive *in situ* hybridization for vasopressin. We compared male and female "standard" Syrian hamsters (SH) to freshly captured "wild type" Syrian hamsters (SH wt), using male rats as controls. As expected, male rats displayed vasopressin neurons in the BNST and vasopressin fibres in the LS. However, neither the "standard" nor the "wild-type" Syrian hamster, of either sex, showed vasopressin cell bodies in the BNST or vasopressin fibre staining in the LS. The galanin fibre staining was indistinguishable in all three species.

Thus, it appears that the absence of vasopressinergic neurons in the BNST in *Mesocricetus auratus* is not a breeding artefact. Normally, the vasopressin neurons co-express galanin and the galanin system appear normal in the Syrian hamster. Galanin might compensate for vasopressin in the functions regulated by the BNST and the LS. As this sexually dimorphic vasopressin (or vasotocin) system is present in all other vertebrates studied today, the loss in the Syrian hamster appears to be recent. We will perform the same experiments in a related species, the Turkish hamster (*Mesocricetus brandti*) to evaluate this hypothesis.

L'HORLOGE CIRCADIENNE PARTICIPE AU DIMORPHISME SEXUEL DU METABOLISME HEPATIQUE

X Bonnefont, I Bur, N Chauvet, P Mollard.

Institut de Génomique Fonctionnelle, CNRS UMR 5203, INSERM U661, Universités Montpellier 1&2, 141 Rue de la Cardonille, 34094 Montpellier Cedex 5.

Notre horloge biologique repose sur des mécanismes moléculaires très conservés au cours de l'évolution. Comme ces mécanismes de base sont les mêmes chez les mâles et les femelles, l'analyse des animaux dont l'horloge a été génétiquement modifiée passe très rarement par

l'étude des phénotypes sexuellement dimorphiques. Nous avons étudié l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme hépatique dont le niveau de transcription est différent entre les deux sexes. Dans le foie des souris dont l'horloge circadienne n'est pas fonctionnelle suite à l'invalidation des gènes horloges *Cry1* et *Cry2* (*Cry*^{-/-}), ce dimorphisme sexuel est très fortement altéré. Ceci est particulièrement dû au fait que les mâles *Cry*^{-/-} présentent un profil transcriptionnel proche de celui des femelles alors que les femelles *Cry*^{-/-} ne présentent pas ou peu d'altération par rapport aux contrôles. Cette féminisation du foie des mâles *Cry*^{-/-} ressemble fortement au phénotype d'animaux mâles dont la pulsativité d'hormone de croissance (GH) est supprimée. Pour vérifier que ce profil de GH est altéré chez les mâles *Cry*^{-/-}, nous avons mimé un profil sauvage chez ces animaux mutants par des injections répétées de GH. Ce traitement ramène l'expression des gènes dans le foie des mâles *Cry*^{-/-} à un niveau comparable à celui des mâles contrôles. L'horloge circadienne participe donc aux différences entre mâles et femelles, notamment concernant l'activité métabolique. Ceci souligne donc la nécessité de tenir compte de ces différences lors des protocoles de chronothérapie. Enfin, nos données suggèrent fortement que le rythme ultradien de GH est dépendant de l'horloge circadienne et démontrent l'importance du système circadien dans l'ensemble des phénomènes rythmiques, quelle que soit leur période.

EFFETS DE LA DEGENERESCENCE RETINIENNE SUR LA SYNCHRONISATION A LA LUMIERE DU RYTHME DE L'ACTIVITE LOCOMOTRICE CHEZ LE RAT

D. Boudard, J. Mendoza, M. Masson-Pévet, D. Hicks

Département de Neurobiologie des Rythmes - INCI UMR 7168/LC2 CNRS - Université Louis Pasteur

La synchronisation des SCN à la lumière dépend de l'information provenant directement d'une partie des cellules ganglionnaires via le tractus rétino-hypothalamique. Ces cellules qui expriment la mélanopsine sont en outre intrinsèquement photoréceptives (ipRGCs). La mélanopsine s'est donc imposée comme candidat idéal de la photoréception circadienne. Des souris *Opn4*^{-/-} qui n'expriment pas cette opsine montrent, en obscurité constante, une diminution de la sensibilité au changement de phase induit par un créneau de lumière. Cependant, au cours d'un cycle d'alternance lumière/obscurité de 12h/12h, l'activité locomotrice de ces mêmes souris reste synchronisée et le phénomène de masquage reste intact. Ces données laissent supposer que la mélanopsine n'est pas l'unique responsable de l'intégration du message photique. Une possibilité serait que les opsines des photorécepteurs classiques et la mélanopsine agissent ensemble. Nous avons testé cette hypothèse en utilisant un modèle de dégénérescence rétinienne induite : le modèle MNU (N-Nitroso-N-méthylurée) dans lequel les animaux présentent d'une part une diminution puis une disparition totale de la couche des photorécepteurs mais aussi une diminution de l'expression de mélanopsine. L'utilisation de ce modèle permet aussi de s'affranchir des éventuels phénomènes compensatoires liés à l'utilisation des animaux transgéniques.

Ici, nous suivons les effets de la disparition des photorécepteurs et de la variation de l'expression de la mélanopsine sur la synchronisation à la lumière de l'activité loco-

(Suite page 65)

(Suite de la page 64)

motrice. Des rats Long-Evans sont placés dans des cages d'actimétrie et leur activité locomotrice est enregistrée en continu. Dix jours après le début des enregistrements une moitié des animaux reçoit une injection intrapéritonéale de MNU (75mg/kg). La perte de photorécepteurs et la quantité de mélanopsine exprimée dans les rétines de ces animaux sont ensuite corrélées à la réponse de l'activité locomotrice à plusieurs stimuli lumineux.

RECHERCHE PAR CRIBLE RNAI DE NOUVEAUX GÈNES IMPLIQUÉS DANS LA REGULATION DU CYCLE CIRCADIEN CHEZ LA DROSOPHILE.

S.Bouleau, B.Martin, F.Rouyer

UPR2216 (NGI), av de la terrasse 91198 Gif-sur-Yvette

La recherche de mutations altérant le fonctionnement de l'horloge chez la drosophile a abouti à la caractérisation des gènes *per* et *tim*, dont les produits s'associent pour entrer dans le noyau de la cellule au cours de la nuit et inhiber l'activation transcriptionnelle de leurs propres gènes par les facteurs de transcription CLOCK et CYCLE. Cette boucle d'autorégulation négative génère des oscillations des quantités de transcrits *per* et *tim*, tandis que les oscillations des protéines PER et TIM sont décalées d'environ 5 heures. Il apparaît en effet que les mécanismes centraux de l'oscillateur circadien reposent dans une large mesure sur le contrôle de la stabilité des protéines d'horloge. Ces mécanismes impliquent la phosphorylation, l'ubiquitination et la dégradation des protéines principales que sont PERIOD, TIMELESS et CLOCK.



Afin d'isoler de nouveaux gènes codant pour des protéines régulatrices de l'horloge moléculaire, nous réalisons un crible à grande échelle basé sur l'expression ciblée de transgènes RNAi dans les principaux neurones régulant le cycle circadien. Les drosophiles exprimant les RNAi sont testées dans des moniteurs d'activité locomotrice, en condition d'obscurité constante, afin d'effectuer une mesure de la rythmicité circadienne.

La période des drosophiles sauvages est d'environ 24h. Pour l'instant sur environ 500 RNAi testés, 6 donnent des modifications de la période : allongement, raccourcissement ou arythmicité. Ces gènes codent pour diverses protéines telles que des facteurs de transcription, une ubiquitine ligase ou des protéines de fonction inconnue. Ces protéines n'avaient jusqu'alors jamais été montrées comme impliquées dans la régulation de l'horloge moléculaire.

ANOMALIES DE LA SYNAPTOGÈNE ET DE LA SYNTHÈSE DE MÉLATONINE DANS L'AUTISME

T Bourgeron

Institut Pasteur, Université Paris 7

Défini par Leo Kanner en 1943, l'autisme se caractérise par un trouble des interactions sociales réciproques, un trouble de la communication verbale et non verbale, et un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Des études génétiques récentes ont permis d'identifier une voie synaptique, comprenant des molécules d'adhérence cellulaire (neuroglines et neuexines) et une protéine d'échafaudage (SHANK3), qui est impliquée dans ce syndrome. Ces protéines sont cruciales pour la formation et le maintien des synapses et pour l'équilibre correct entre les courants synaptiques excitateurs et inhibiteurs. Parallèlement, des taux bas de mélatonine ont été rapportés chez des individus avec autisme, mais la cause de ce déficit était inconnue. Des délétions d'une région chromosomique PAR1 incluant le gène *ASMT*, codant la dernière enzyme HIOMT de la synthèse de mélatonine, ont été précédemment identifiées chez des individus avec autisme. Nous avons séquencés tous les exons du gène *ASMT* chez des individus avec autisme (n=250) et comparé les fréquences allélique aux témoins (n=255). Des variations non synonymes du gène (N17K, K81E, G306A et L326F) ont été identifiées. Parmi ces variations, une mutation modifiant l'épissage (IVS5+2T>C) est retrouvée chez deux familles avec autisme et absente chez les témoins. Les analyses biochimiques ont indiqué une diminution significative de l'activité HIOMT plaquettaire ($P=2 \times 10^{-12}$) et de la mélatonine sanguine ($P=3 \times 10^{-11}$) chez les patients comparé aux témoins. Pris ensemble, ces résultats nous renseignent sur deux voies biologiques – la synaptogenèse et la synthèse de mélatonine –, qui probablement en interagissant ensemble, jouent un rôle dans la susceptibilité à l'autisme.

ETUDE CHRONOBIOLOGIQUE DES EFFETS DE L'HYPOXIE MODÉRÉE PROLONGÉE SUR LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

C Bourrilhon, P Van Beers, O Coste

Institut de Médecine Aéronautique du Service de Santé des Armées, Brétigny-sur-Orge

Lors des vols de longue durée sur avion de transport pressurisé, le personnel et les passagers sont exposés à une hypoxie hypobare modérée prolongée. 2400 m et de 3600 m constituent les limites réglementaires civiles et militaires en matière de pressurisation. Nous avons montré précédemment qu'une exposition diurne à une hypoxie modérée correspondant à une altitude cabine de 3600 m perturbait le pattern circadien de la glycémie. De plus, certains sujets se plaignaient de troubles cliniques en rapport avec l'hypoxie d'altitude avec en particulier une baisse de l'appétit. Le but de cette étude a consisté à étudier le comportement alimentaire de sujets soumis à une hypoxie modérée prolongée. 20 volontaires sains de sexe masculin, âgés de 20 à 40 ans et synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne, ont été soumis de 08h00 à 16h00, à 4 semaines d'intervalle, à 2 niveaux d'hypoxie simulée en caisson hypobare correspondant aux altitudes de 2400 m, puis de 3600 m. Pour chaque altitude, le comportement alimentaire a été étudié pen-

(Suite page 66)

(Suite de la page 65)

dant deux nycthémères consécutifs (J_0 : référence, et J_1 : exposition hypoxique) au moyen d'échelles visuelles analogiques explorant en particulier la sensation de faim, de satiété. Une appréciation hédonique du repas était également proposée. Enfin une évaluation visuelle et olfactive du repas était effectuée.

Résultats : Nous avons mis en évidence des fluctuations journalières au cours de l'exposition hypoxique du comportement de prise alimentaire quel que soit le niveau d'exposition (niveau mer, altitude 2400 m, altitude 3600 m). Les échelles visuelles analogiques de faim et de satiété ont des variations en miroir. Cette image en miroir est retrouvée quel que soit le niveau d'exposition. Nous observons qu'au niveau 3600 mètres, la sensation de faim est significativement diminuée alors que la satiété est significativement augmentée en comparaison avec l'exposition au niveau mer ($P < 0.05$). Après 4 heures d'exposition à l'altitude 3600 mètres, l'appréciation hédonique du repas pris en altitude est significativement améliorée alors que nous n'observons pas de différence significative au niveau 2400 mètres. Nous retrouvons les mêmes variations avec les évaluations visuelles et olfactives du repas au niveau 3600 mètres.

En somme ces résultats montrent que le comportement alimentaire est modifié lors d'une exposition aiguë à l'hypoxie. Le niveau d'altitude est important à prendre en compte pour évaluer les modifications comportementales de la prise alimentaire. Ces modifications comportementales sont donc susceptibles d'expliquer les modifications biologiques observées précédemment.

FLUCTUATIONS JOURNALIÈRES DES CAPACITÉS ATTENTIONNELLES ET EFFET DE L'ÂGE

Bouzaouache I.*, Bellaj T., Ben Atia M.*** et Bouaziz M.******

* Institut Supérieur des Sciences Humaines de Tunis,

** Faculté des Sciences Humaines et Sociales de Tunis,

*** Faculté des Sciences de Bizerte,

**** Faculté des Sciences de Tunis

Introduction : L'étude des fluctuations journalières des capacités attentionnelles se heurte à de nombreuses difficultés, dont principalement la grande divergence des travaux décrits dans la littérature. La problématique d'une rythmicité dans l'activité cognitive étant relativement récente, il n'y pas encore d'unanimité sur les modes opératoires, ni sur les échantillons de sujets, ni encore sur les situations dans lesquelles les expériences sont menées. L'approche des rythmes de l'activité mentale est d'autant plus délicate qu'il est également à craindre que la rythmicité observée à travers une performance exprime une combinaison de rythmes élémentaires susceptibles eux-mêmes de se contrarier. L'attention, en l'occurrence, est une fonction impliquée à différents niveaux du traitement de l'information, et occupe une position centrale dans notre cognition. D'un autre côté, nombre d'études soupçonnent le vieillissement d'être préjudiciable aux capacités attentionnelles, mais beaucoup de controverses entourent encore cette question. Dans ce travail, nous nous sommes interrogés sur la réalité des effets de l'avancement en âge sur l'efficacité de la fonction attentionnelle et son profil journalier.

Méthode : Pour cet objectif, et dans le souci de cibler plus spécifiquement les processus activateurs et inhibi-

teurs de l'attention, notre étude s'est basée sur des tâches simples qui ne sollicitent pas de compétences particulières (telles que la lecture ou le calcul mental). Il s'agit de tâches informatisées de temps de réaction inspirées du paradigme de Jahanshahi et al., (1992) (TRS, TRC non indicé, TRC indicé) pour « l'activation », et du paradigme de Tipper (1985) (interférence simple, Priming Négatif) pour « l'inhibition ». Ces outils offrent de nombreux avantages dont essentiellement la simplicité de leurs consignes et l'opportunité d'explorer à travers une même consigne des processus différents. Trois groupes de sujets, d'âge contrasté (20 adolescents, $M = 14,37$ ans ; 30 jeunes $M = 24,13$ ans ; et 30 âgés $M = 69,01$ ans), ont bien voulu participer à notre expérience. Les passations sont réalisées à des intervalles réguliers de 2h, entre 8h et 22h.

Résultats : L'analyse des rythmes ne montre pas de fluctuations significatives chez les groupes les plus jeunes. Chez les sujets âgés par contre, les indices relatifs aux mécanismes activateurs et inhibiteurs connaissent un rythme journalier avec une période de 6h environ pour l'inhibition, et d'environ 4h pour l'activation. La sommation de ces deux indices montre un profil équivalent à celui décrit dans la littérature pour la vigilance, aspect tonique et non spécifique de l'attention.

Conclusion : Nos données suggèrent d'abord que l'altération de la performance avec l'âge serait plus liée à un ralentissement des capacités perceptivo motrices et de la vitesse de traitement qu'à une altération des processus attentionnels. Ces résultats vont dans le sens des approches dites "globales" du vieillissement, dont le postulat principal est que la plus grande partie des différences liées à l'âge dans le fonctionnement cognitif peuvent être attribuées à un nombre limité de facteurs. Ils nous ont aussi permis de proposer un modèle cognitif hypothétique de gestion des ressources, dont certaines formes seraient sensibles à l'âge, et dans lequel le cortex préfrontal jouerait un rôle de gestionnaire central. L'existence d'une forme d'oscillateur dans le cortex préfrontal pourrait bien correspondre à l'une des nombreuses expressions de la plasticité cérébrale chez la personne âgée.

EVOLUTION DIFFERENTIELLE AU COURS DES 24 H DE LA TEMPERATURE CORPORELLE ET DE LA FREQUENCE CARDIAQUE CHEZ DES OPERATEURS POSTES : INTERACTION ENTRE FACTEURS ENDOGENES ET EXOGENES.

M. Cariou, E. Galy, C. Mélan

Laboratoire CLEE6 Travail & Cognition, Université Toulouse2

En situation de travail, l'évolution des rythmes circadiens est généralement évaluée à l'aide d'indicateurs subjectifs, et plus particulièrement de la vigilance subjective. Les résultats indiquent que cette mesure est peu sensible à des facteurs exogènes liés à l'organisation du travail ou l'activité de travail elle-même, mais fortement dépendante des mécanismes de régulation endogènes (Akerstedt, 2007). Chez ce type de population peu de travaux se sont intéressés à l'évolution au cours des 24 h de paramètres connus pour être influencés par des facteurs exogènes, telle que la tension ressentie affectée par des stressors de nature variée. De plus, l'utilisation de paramètres sub-

(Suite page 67)

(Suite de la page 66)

jectifs soulève la possibilité d'une auto-censure par les opérateurs, en particulier pour les réponses portant sur la période nocturne.

Dans cette étude de terrain, nous avons relevé auprès d'opérateurs travaillant en 3x8 (n=17) des indicateurs subjectifs et psychophysiologiques à neuf reprises sur les 24 h (pour chaque poste : 1 h après le début, au milieu, 1 h avant la fin). Nous avons postulé que la vigilance subjective et la température sublinguale évolueraient selon une courbe circadienne classique, alors que la tension ressentie et la fréquence cardiaque (enregistrement en continu) seraient déterminés par la tâche assurée, et évolueraient de manière similaire au cours des trois postes de travail. En accord avec ces hypothèses, les résultats révèlent que température et vigilance subjective varient significativement entre les trois postes de travail (analyse de variance) et que leurs valeurs sont très fortement corrélées sur les 24h (coefficient de Pearson). La fréquence cardiaque et la tension ressentie, bien que non corrélées, présentent une hausse significative en début de poste comparé aux deux autres moments du poste, indépendamment du poste assuré. Cette hausse indiquerait que la prise en main de la supervision d'un process dynamique engendre une charge cognitive accrue (mise à jour de la représentation de l'état du système, programmation des opérations), qui masquerait les influences endogènes (Andorre-Gruet et al., 1998).

EFFETS PLUS MARQUÉS DE LA CAFÉINE AU COURS DU VIEILLISSEMENT SUR LE SOMMEIL DIURNE DE RÉCUPÉRATION

J. Carrier, J. Roy, L. Girouard, M. Fernandez-Bolanos, D. Filipini

Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologique de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Département de psychologie de l'Université de Montréal (supportée par CRSNG, IRSC, FRSQ)

Bien que la caféine soit souvent consommée pour contrer la somnolence causée par la privation de sommeil, le décalage horaire ou le travail de nuit, peu d'études ont



évalué les effets de la caféine à différents moments circadiens.

Nous avons récemment démontré que la caféine montre des effets plus marqués sur le sommeil si elle est prise durant la nuit avant un épisode de sommeil de récupération de jour, que durant la soirée avant un épisode de sommeil nocturne (Carrier et al. 2006). Notre équipe a aussi observé que la caféine produisait en général des effets similaires sur le sommeil chez les jeu-

nes et les gens d'âge moyen lorsqu'elle était prise en soirée (Drapeau et al. 2006). Quelques différences sur l'EEG quantifié en sommeil avaient cependant suggéré que les gens d'âge moyen puissent être plus sensibles aux effets de la caféine. Nous avons donc évalué les effets de la caféine sur le sommeil de récupération de jour après une privation de sommeil de 25 heures chez les sujets jeunes (J) et les sujets d'âge moyen (AM). 24 sujets ont participé aux conditions caféine (200 mg ; équivalent à 2 tasses de café) et placebo (lactose) dans un protocole expérimental croisé à double-insu (12 J, 20-40 ans; 12 AM, 40-60 ans). Les sujets étaient privés de sommeil pendant une nuit et le sommeil de récupération de jour débutait le matin, une heure après l'heure habituelle de lever. Les sujets ont reçu une capsule de 100 mg de caféine (ou placebo) durant la nuit, 3 heures avant le coucher et 100 mg de caféine (ou placebo), une heure avant. Comparativement au placebo, la caféine a augmenté la latence de sommeil et elle a diminué la durée de sommeil, le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal dans les deux groupes d'âge lors du sommeil de récupération de jour. Toutefois, la caféine a réduit la durée de sommeil et l'efficacité de sommeil de façon plus marquée chez les sujets d'AM que chez les J. La caféine affecte donc grandement le sommeil de récupération de jour, et ce spécialement chez les personnes plus âgées.

LE VIEILLISSEMENT, RELATION ENTRE LES RYTHMES BIOLOGIQUES ET LE SYSTEME IMMUNITAIRE

F Cayetanot¹, M, Perret², F Aujard²

¹Lab PNV UMR 6153 Av. escadrille Normandie Niémen, 13397 Marseille cedex 20

²Lab Mécanismes Adaptatifs et Evolution UMR CNRS/MNHN 7179 1 av. du Petit Château, 91800 Brunoy

Les rythmes biologiques sont présents chez tous les organismes, le développement se caractérise par la mise en place des rythmes, et à l'inverse le vieillissement s'accompagne d'une modification des rythmes et du fonctionnement de l'horloge biologique centrale. Un trouble majeur du vieillissement se trouve être la perturbation du rythme veille-sommeil. Qui peut également être présent chez les sujets jeunes avec des insomnies plus ou moins importantes par exemple. Il a été montré que le taux d'interférons- γ (IFN γ) était diminué chez les sujets souffrants d'insomnie ainsi que le ratio IFN γ /IL4, ce qui reflète une perturbation de la fonction immunitaire de l'organisme. Il a récemment été montré un lien entre l'expression des ARNm du gène *Per 2* et l'expression des ARNm d'IFN γ dans la rate et le taux d'IFN γ dans le sérum de souris mutante (*mPer2^{Brdml}*). Ces perturbations du système immunitaire peuvent-elles participer aux troubles des rythmes survenant avec l'âge ?

Chez le microcèbe (*microcèbus murinus*), petit primate nocturne, nous avons depuis de nombreuses années évalués les dommages liés au vieillissement sur différentes fonctions de l'organisme, il a ainsi été montré une modification du rythme activité-repos, du rythme de température corporelle, des fonctions hormonales et plus récemment une modification de l'expression de différents neuropeptides ou protéines au sein de l'horloge biologique centrale. La présence de récepteurs aux IFN γ dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN) montre que les interférons pourraient participer aux perturbations des

(Suite page 68)

(Suite de la page 67)

rythmes biologiques par une intervention directe sur les cellules de l'horloge. Une étude longitudinale chez les microcèbes, montre que le taux d'IFN γ augmente avec l'âge. Cette augmentation est corrélée avec l'évolution de différents paramètres qui caractérisent le vieillissement, de l'activité locomotrice, ainsi l'augmentation de l'activité diurne est corrélée au niveau d'IFN γ , et du rythme de température corporelle avec un allongement du délai d'apparition de la température minimum après le début du jour chez les sujets âgés corrélé avec l'augmentation des IFN γ . Le raccourcissement de la période endogène de ces primates lors du vieillissement l'est également. L'augmentation des taux des cytokines lors du vieillissement est un facteur qui interviendrait dans les mécanismes d'apoptose qui pourraient survenir chez ces primates âgés et participer au dysfonctionnement de l'horloge biologique centrale.

L'ANALYSE DE PER1 ET PER2 DANS LE CERVEAU ANTÉRIEUR RÉVÈLE UN FONCTIONNEMENT DIFFÉRENTIEL DES OSCILLATEURS CÉRÉBRAUX

E. Challet(1), C.A. Feillet(1), J. Mendoza(1) U. Albrecht(2), P. Pévet(1)

(1) INCI, Dépt NBR, Strasbourg, France ; (2) Div Biochimie, Univ Fribourg, Fribourg, Suisse

Les mécanismes par lesquels les noyaux suprachiasmatiques (SCN) génèrent des oscillations de gènes d'horloge (*Per1*, *Per2*, *Cry1* entre autres) sont de mieux en mieux connus. L'expression de *Per1* et *Per2* a également été observée dans le cerveau hors SCN, mais leur fonction dans ces oscillateurs putatifs reste peu connue. Pour déterminer si l'expression des protéines PER était ubiquitaire dans le cerveau antérieur, nous avons étudié par IHC les rythmes de PER1 et PER2 chez des souris nourries à volonté. Une expression différentielle a été obtenue, les structures cérébrales étudiées exprimant l'une, l'autre ou les deux protéines PER. Nous avons également étudié par HIS l'expression de *Cry1* chez des souris mutantes pour *Per1* ou *Per2*. Quand une structure cérébrale exprime PER1 et/ou PER2, des altérations dans l'expression de *Cry1* ont été détectées chez les mutants respectifs comparés aux souris de souche sauvage. La restriction alimentaire est connue pour affecter l'expression des gènes d'horloge dans plusieurs oscillateurs, notamment périphériques comme le foie. Ici nous avons déterminé l'expression des protéines PER dans le cerveau antérieur de souris soumises à une restriction alimentaire. Certaines structures comme la corne d'Ammon ou le gyrus denté présentaient ou pas de modifications en cas de restriction. En revanche, de nombreuses structures hypothalamiques ont présenté des changements similaires d'expression de PER1 (sur-expression) et de PER2 (avance de phase). De plus, les modifications d'expression de *Cry1* en réponse à la restriction alimentaire sont altérées sélectivement en fonction des structures considérées chez les souris mutantes pour *Per1* ou *Per2*. Ces résultats supportent l'hypothèse selon laquelle le système circadien n'implique pas une horloge cérébrale unique, mais un système d'oscillateurs cérébraux multiples fonctionnant avec des rouages différents.

APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES COMPLÉMENTAIRES DANS L'ANALYSE DES RYTHMICITES DE L'ATTENTION JOURNALIÈRE DE L'ENFANT DE 10-11 ANS.

R Clarisse¹³, N.Le Floc'h²³, O Vallée⁴, F Testu¹³ & L Gouthière⁵

¹ EA 2114 Vieillesse et développement adulte - Université de Tours - rene.clarisse@univ-tours.fr

³ ERTE 1053 Aménagement des temps de vie et comportements humains - Université de Tours

² UPRES EA 3984 - Processus Cognitifs et conduites Interactives - Université de Paris X Nanterre

⁴ UR EA 3269 - Laboratoire d'Analyse Spectroscopique et d'Energétique des Plasmas - Université d'Orléans

⁵ Laboratoire de statistiques appliquées et d'informatique biomédicale - 37320 Esvres, France

L'attention de l'enfant en milieu scolaire est soumise à des variations qui ont pu être mises en évidence par la méthode du chronogramme. Grâce à ces travaux, il a pu être montré que les fluctuations de l'attention décrivent un profil journalier « classique » qui se construit et se stabilise chez l'enfant de 6 à 11 ans. En chronopsychologie, les protocoles utilisent le plus souvent quatre mesures journalières pour préserver les qualités écologiques du recueil. Les psychologues doivent en effet souvent faire face à la contrainte de ne pas pouvoir disposer de séries temporelles aussi importantes que celles recueillies par les physiiciens ou les biologistes. Des recherches exploratoires ont cependant permis d'approfondir ces données à partir d'un nombre de mesures supérieur à celui habituellement retenu (Testu, 1982 ; 2000). Dans la continuité de ces travaux, le but de la recherche était d'affiner le profil journalier de l'attention en multipliant les mesures journalières et de mobiliser dans ce projet l'appui de deux approches méthodologiques complémentaires (méthode chronobiométrique et méthode bio-mathématique). Les performances attentionnelles ont été recueillies auprès de 69 élèves (30 filles et 39 garçons), scolarisés en fin de cycle primaire (âge moyen : 10,5 ± 0,34). Les enfants ont été sollicités pour des épreuves de barrage de nombres réalisées en passation collective. Afin de disposer de 16 mesures journalières et pour contrôler les biais expérimentaux, le plan utilisé comprend pour chaque participant, quatre passations sur une même journée, répétées sur quatre jeudis en décalant les mesures de 20 à 25 minutes. Le profil « classique » majoritairement présent à cet âge est confirmé par l'analyse de variance à 4 et à 16 mesures répétées. Dans ce dernier cas, deux inflexions sont observées à l'issue des pauses récréatives. La méthode du cosinor permet, quant à elle, de confirmer que les valeurs temporelles expérimentales présentent une rythmicité sinusoïdale. Pour la dernière méthode empruntée aux bio-mathématiciens, le profil « classique » est également confirmé. Par ailleurs, se référant à des propriétés de la physique, les inflexions pourraient traduire un phénomène de fatigue qu'il est possible d'anticiper pour optimiser la courbe journalière de l'attention. Ce modèle met ainsi en évidence le rôle activateur des pauses pour relancer l'attention comme cela a pu être observé chez l'adulte au travail (Mackworth, 1958 ; Lancry & Lancry-Hoestlandt, 1992). L'ensemble des résultats souligne la valeur prédictive d'une modélisation de la courbe journalière de l'attention des enfants pour adapter l'aménagement du temps scolaire aux rythmicités endogènes.

L'ALLELE COURT DE PER3 EST ÉTROITEMENT ASSOCIE AVEC LE SYNDROME DE RETARD DE PHASE (DSPS)

B Claustrat, H Bastuji, J Brun, F Claustrat, P Franco, L Kocher, Z Nejjari, T Petitjean, P Latour

(Suite page 69)

(Suite de la page 68)

Services de Radioanalyse et de Neurogénétique
et Fédération du Sommeil, Hospices Civils de Lyon

Archer et al ont montré qu'un polymorphisme de *Per3* est significativement corrélé avec le chronotype. De plus l'allèle le plus court (4 répétitions) est fortement associé avec le DSPS (Sleep 2003 26,413). Un résultat inverse (allèle long avec 5 répétitions) a cependant été obtenu par Pereira et al (Sleep 2005 28, 29) dans l'hémisphère Sud. Nous rapportons nos résultats à propos du polymorphisme de *Per3*.

Sujets et méthode : 72 témoins et 9 patients présentant un DSPS selon la classification internationale ont été inclus dans l'étude. Les profils de 24h de mélatonine et de cortisol plasmatiques ainsi que de la température rectale ont été déterminés chez les patients. Le chronotype a été évalué à l'aide du questionnaire de Horne et Ostberg. L'étude du génotype a été réalisée par la méthode du RFLP.

Résultats : Les témoins se répartissent en 22 sujets du matin, 41 intermédiaires et 9 du soir. Le polymorphisme de *Per3* n'est pas corrélé avec la préférence du matin ou du soir. L'allèle court à 4 répétitions est retrouvé chez 8/9 patients présentant un DSPS (7 étant homozygotes)

Conclusion: Nos résultats sont en accord avec ceux d'Archer à propos du DSPS. Un patient issu de l'hémisphère sud présente le polymorphisme 4/4, en désaccord avec le résultat de Pereira. Par contre nos résultats obtenus pour les témoins ne montrent pas de relation entre le polymorphisme de *Per3* et la préférence diurne, ni de parenté génotypique entre les sujets du soir et le DSPS.

EFFETS DE L'HYPOXIE MODÉRÉE PROLONGÉE SUR LA STRUCTURE CIRCADIANNE HUMAINE : DONNÉES CONCERNANT LA RÉCUPÉRATION

O Coste^{1, 2}, P Van Beers¹, Y Touitou²

¹ Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées, Brétigny-sur-Orge

² Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris

Lors des vols de longue durée sur avion de transport, le personnel et les passagers sont exposés à une hypoxie hypobare modérée prolongée résultant de la pressurisation de la cabine. Nous avons montré précédemment que l'exposition diurne à une hypoxie modérée correspondant à une altitude cabine de 2400 m et de 3600 m (limites réglementaires civiles et militaires en matière de pressurisation) perturbait l'expression des principaux marqueurs circadiens. Le but de cette nouvelle étude a consisté à étudier la récupération circadienne après une exposition hypoxique similaire. 20 volontaires sains de sexe masculin, âgés de 20 à 40 ans et synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne, ont été soumis de 08h00 à 16h00, à 4 semaines d'intervalle, à 2 niveaux d'hypoxie correspondant aux altitudes de 2400 m, et de 3600 m simulées en caisson hypobare. Pour chaque altitude, les marqueurs circadiens ont été étudiés pendant trois nycthémes consécutifs (J₀ : référence, J₁ : exposition hypoxique et J₂ : récupération). Les marqueurs retenus ont été la température centrale mesurée en continu par télé-métrie (Vitalsense ®), le cortisol et la 6-sulfatoxymélatonine (6-SM) urinaires, dosés sur 2 prélè-

vements quotidiens fractionnés de 08h00 à 20h00 et de 20h00 à 08h00. Les résultats obtenus concernant la température montrent une augmentation de la température. Le retard dans la chute de la température le soir, initialement mis en évidence à 3600 m, est retrouvé en récupération (J₂) pour les deux altitudes étudiées, laissant suggérer un véritable retard de phase induit par l'exposition hypoxique. L'excrétion urinaire du cortisol conserve son profil circadien habituel. Une augmentation diurne du cortisol est observée à J₁ à 3600 m seulement. L'excrétion urinaire de la 6-SM conserve également son profil circadien habituel. Une augmentation nocturne de la 6-SM est observée à J₁ pour l'exposition à 3600 m, ce qui peut expliquer la diminution du pic plasmatique nocturne observée précédemment. Ces nouvelles observations confirment et précisent donc nos premiers résultats. De plus, l'hypoxie pourrait induire un véritable retard de phase du système circadien observable le lendemain de l'exposition.

CARACTERISATION MOLECULAIRE ET FONCTION DU FACTEUR ACTIVATEUR DE TRANSCRIPTION 5

G. Cretenet, A. Saumet, F. Gachon

Equipe Avenir Inserm, Institut Génétique Humaine CNRS UPR 1142, 141 rue de la Cardonille 34396 Montpellier cedex 5.

Le facteur de transcription ATF-5 (activating transcription factor 5), aussi nommé ATFx ou ATF-7, appartient à la famille des facteurs de transcription pouvant se lier au site de réponse à l'AMP cyclique (ATF/CREB) qui représentent un large groupe de protéines possédant une région basique leucine zipper (bZip). Des études montrent que ATF-5 est impliqué dans des processus cellulaires variés tel que la différenciation de cellules souches neuronales en oligodendrocytes ou en neurones, le métabolisme d'acides aminés ou encore l'apoptose. Malgré tout, il existe peu d'informations sur son action au niveau moléculaire. En effet son site consensus de liaison à l'ADN ainsi que ses partenaires de dimérisation ou ses gènes cibles restent indéfinis. D'autre part nous avons montré que ATF-5 présentait une régulation circadienne au niveau transcriptionnel et qu'il était fortement exprimé dans le foie comparativement aux autres organes. Cela implique que l'expression de ATF-5 est liée à la boucle de régulation circadienne impliquant les activateurs transcriptionnels BMAL1 et CLOCK et leurs répresseurs que sont les protéines PERIODS et CRYPTOCHROMES. Plus précisément, il semble que l'expression de ATF-5, maximum lors de la transition nuit-jour, soit régulée par les récepteurs nucléaires des familles ROR et REV-REB. Ainsi ATF-5 pourrait agir comme effecteur secondaire de l'horloge circadienne au niveau du métabolisme hépatique de manière antiphasique par rapport aux protéines PARbZip. Le but de notre étude vise donc à établir les caractéristiques moléculaires manquantes de ATF-5 ainsi que sa fonction *in vivo* sur le métabolisme de la souris.

POTENTIALISATION DE LA SYNCHRONISATION PHOTIQUE SUR L'HORLOGE CIRCADIANNE PRINCIPALE VIA LES GÈNES PERS ET LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES ORPHELINS : UNE CLÉ POUR COMPRENDRE LA DIURNALITÉ ?

M Cuesta, J Mendoza, D Clesse, P Pévet, E Challet

INCI, Département de neurobiologie des Rythmes, Strasbourg, France

(Suite page 70)

(Suite de la page 69)

Chez les mammifères, l'horloge circadienne principale, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC), est capable d'imposer une rythmicité à de nombreuses fonctions biologiques via la transcription et la traduction de gènes horloges (*Pers*, *Crys*...). Les NSC peuvent être synchronisés par la lumière et par des informations non-photiques comme celles transmises par le système sérotonergique. Chez les rongeurs nocturnes, il existe dans les NSC un rythme de libération nocturne de sérotonine (5-HT) provenant des noyaux du raphé. De plus, des injections d'agonistes des récepteurs 5-HT_{1A/7}, comme le (+)8-OH-DPAT, induisent des avances de phase de l'activité locomotrice pendant le jour subjectif corrélées avec une diminution transitoire de l'expression des gènes *Per1* et *Per2*. Enfin, ces composés réduisent les déphasages induits par la lumière pendant la nuit subjective. Le système sérotonergique étant également impliqué dans la régulation du cycle veille-sommeil, nous avons étudié ses effets chez une espèce diurne, *Arvicanthis ansorgei* pour déterminer si la 5-HT joue un rôle différent entre espèces nocturnes et diurnes.

Contrairement aux espèces nocturnes, le contenu en 5-HT des NSC atteint sa valeur maximale de jour et la fenêtre de sensibilité des NSC pour la fluoxétine (inhibiteur de recapture de la 5-HT) ou le (+)8-OH-DPAT correspond à la nuit subjective. Ces deux composés provoquent des avances de phases de l'activité locomotrice mais ils ne modifient pas l'expression des gènes *Per1* et *Per2*. De manière opposée aux animaux nocturnes, fluoxétine et (+)8-OH-DPAT potentialisent les déphasages induits par la lumière via une implication des gènes *Per1*, *Per2*, *Rev-erba* et *Rorβ*. Ces résultats montrent que la modulation sérotonergique des NSC est opposée entre animaux nocturnes et diurnes, représentant probablement une des clés permettant de comprendre ce qui différencie « nocturnalité » et « diurnalité ».

HOW DROSOPHILA MORNING AND EVENING OSCILLATORS RESPOND TO LIGHT?

P Cusumano, M Picot, A Klarsfeld, E Chélot et F Rouyer.

Institut de Neurobiologie Alfred Fessard (NGI, CNRS UPR 2216), Gif-sur-Yvette, France

The drosophila circadian rhythms of locomotor activity are controlled by several groups of clock neurons in the brain. In each hemisphere, these neurons are bilaterally clustered in 6 groups: 3 groups of dorsal neurons (DN), 2 groups of ventral lateral neurons (LNv) and 1 group of dorsal lateral neurons (LNd). It has been shown recently that the bimodal activity of the flies in light-dark conditions is controlled by at least two different oscillators: one resides in the PDF-expressing LNv and controls the morning bout of activity, whereas the other is located in the LNd and generates the evening one. We are interested in understanding how the light stimuli entrain the morning and evening oscillators and how these oscillators com-



municate with each other to control the bimodal activity of the animal.

Flies carrying morning, evening or both oscillators and impaired for photoreception pathways or neuropeptide transmission were analyzed for their activity rhythms in light-dark cycles. Our results indicate that the evening oscillator is a slave oscillator that integrates cryptochrome and PDF signalling to control and synchronize the activity of the animal in light-dark cycles.

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE L'HORLOGE DES MAMMIFÈRES

H Dardente

School of Biological Sciences, Zoology Building, University of Aberdeen, Aberdeen AB24 2TZ, Scotland (UK)

Chez les mammifères, comme chez les autres organismes, le mécanisme moléculaire de l'horloge est constitué de boucles de rétrocontrôle impliquant un ensemble de gènes et leurs protéines (gènes horloge). Pour fonctionner de façon précise il est indispensable que le déroulement des événements (transcription, traduction, modifications post-traductionnelles etc...) soit rigoureusement contrôlé. Les modifications post-traductionnelles, en particulier les phosphorylations et leurs conséquences (translocation nucléaire, activation, signature pour la dégradation etc...), ont fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières années. Outre le rôle crucial des phosphorylations il est maintenant reconnu que d'autres mécanismes, tels que le remaniement chromatinien, contribuent également à la genèse de la rythmicité. Pour le fonctionnement des horloges, le concept qui prévaut actuellement est clairement globaliste: une horloge pour chaque tissu et des mécanismes similaires pour toutes ces horloges. Toutefois, pour des raisons à la fois qualitatives et quantitatives, ce concept est assez réducteur. Enfin, les différents efforts de criblages génétiques à l'ENU et autres approches globales ont permis d'identifier d'autres gènes impliqués dans l'horloge rendant parfois assez floues les limites du concept de gène horloge. Il s'agit ici de faire le point sur les connaissances actuelles et d'essayer de définir quels seront les prochains enjeux de la recherche dans ce domaine qui évolue très rapidement.

PRATIQUE RÉGULIÈRE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET RYTHME DE LA VIGILANCE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

D Davenne¹, S Dupont¹, P Denise²,

¹*Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives, EA2131, Université de Caen, France*

²*Equipe Attention, Orientation et Fonctions Exécutives, EA3917, Université de Caen, France*

Au cours du vieillissement la rythmicité circadienne de la vigilance est considérablement affectée ; les qualités du sommeil nocturne et de l'éveil diurne se dégradent. L'insomnie qui en résulte est source de nombreuses plaintes et conduit bien souvent à une prise abusive de substances hypnogènes, alors que la dégradation de l'éveil diminue considérablement la qualité de vie. Ces altérations peuvent être mises en parallèle avec la sédentarisation observée avec l'avancée en âge. De nombreuses études montrent que le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la dépense énergétique quotidienne. Or, il sem-

(Suite page 71)

(Suite de la page 70)

blerait que l'activité physique puisse être considérée comme un puissant synchroniseur de la rythmicité circadienne.

Sur ces bases, nous avons construit un protocole pour d'étudier l'effet d'une pratique trihebdomadaire d'un exercice physique modéré (gymnastique volontaire) d'une durée d'une heure trente, sur le rythme veille-sommeil. A près sélection, 22 personnes âgées ($66,8 \pm 4,5$) ont été retenues pour un tirage au sort qui les a réparti dans le groupe expérimental ($n=11$) et le groupe contrôle ($n=11$). Tous les sujets ont passé les tests dits de « pré-entraînement » qui ont permis de recueillir les données suivantes : (i) la qualité et la quantité de sommeil par polysomnographies en laboratoire du sommeil et par un enregistrement actimétrique pendant 5 jours consécutifs et, (ii) la qualité de l'éveil par actimétrie et par un test de conduite monotone sur simulateur pendant une heure,

Les résultats montrent que l'entraînement physique, malgré son intensité modérée, a été efficace sur chacun des paramètres recueillis chez les sujets du groupe expérimental par comparaison avec le groupe contrôle.

En conclusion, l'activité physique pourrait être un facteur de resynchronisation interne de la rythmicité circadienne, permettant une meilleure répartition de la veille et du sommeil au cours du nyctémère.

EFFETS D'UNE ANESTHESIE GENERALE AU PROPOFOL SUR LES RYTHMES CIRCADIENS DE LA TEMPERATURE, DE L'ACTIVITE LOCOMOTRICE ET DE LA CORTICOSTERONE CHEZ LE RAT

G Dispersyn^{1,2}, L Pain^{3,4}, O. Coste², Y Toutou¹

¹Biochimie médicale et Biologie moléculaire, INSERM U713, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris, France;

²Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées, Brétigny-sur-Orge, France;

³Faculté de Médecine, INSERM U666/GERCA;

⁴CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France.

Le propofol est un des anesthésiques généraux les plus utilisés grâce à ses propriétés pharmacocinétiques avantageuses (courte demi-vie de distribution et d'élimination). Il a été montré que quand le propofol est injecté à la transition activité-repos chez des rats en obscurité constante il entraîne une avance de phase d'une heure du rythme activité-repos. Le but de notre travail est d'étudier les effets du propofol sur la structure circadienne en conditions LD 12:12. 40 rats mâles Wistar (âge 5 semaines) ont été placés en cage individuelle et maintenus sous un cycle L/D 12:12 pendant 4 semaines. Le propofol (10mg/ml) a été injecté à la dose de 120 mg/kg et l'intralipide 10% à la dose de 10ml/kg (contrôle). Les rats étaient équipés d'un implant téléométrique enregistrant en continu l'activité et la température. 3 groupes de rats correspondant à 3 horaires d'injection ont été étudiés : milieu de la phase de repos (CT6), 2-h avant le début de l'activité (CT10) et 4-h après le début de la phase d'activité (CT 16). Après 15 jours de synchronisation les rats reçurent une injection de propofol (ou intralipide) puis une seconde injection 2 semaines plus tard. Les rats ont été sacrifiés par décapitation 1h après la seconde injection. Le sang du tronc a été prélevé, centrifugé et congelé jusqu'au dosage (RIA). Nos résultats montrent que le Propofol affecte les profils de la température, de l'activité et de la corticostérone aux 3 stades circadiens étudiés, l'effet le plus marqué se produisant à CT 16 : avance de phase du

rythme de l'activité locomotrice ($01:39 \text{ h} \pm 11 \text{ min}$, $p<0.001$) et de l'acrophase de la température ($01:28 \text{ h} \pm 8 \text{ min}$, $p<0.05$) le jour suivant l'anesthésie. De plus, le propofol augmente significativement la sécrétion de corticostérone 1-h après anesthésie : 108% ($p<0.05$), 61% ($p<0.03$) et de 157% ($p<0.006$) pour les groupes CT 6, CT 10 et CT 16, respectivement. Le pic matinal de la corticostérone est aboli 1-h après anesthésie. Ces résultats suggèrent que le propofol entraîne une désynchronisation de la structure circadienne du rat.

UN GROUPE DE NEURONES DORSAUX INFLUENCENT L'HORLOGE CIRCADIENNE DE LA DROSOPHILE

S Dissel, C P Kyriacou et E Rosato

Département de Génétique, Université de Leicester, Grande-Bretagne

En condition de jour-nuit (LD), la *Drosophile* manifeste une activité locomotrice bimodale avec un pic le matin et un le soir. L'horloge circadienne de la *Drosophile* qui contrôle les rythmes d'activité locomotrice est basée sur l'expression rythmique des gènes *period* (*per*) et *timeless* (*tim*). *Per* et *tim* oscillent dans environ 150-200 neurones du cerveau de la mouche. Ces neurones sont subdivisés en plusieurs groupes dorsaux et latéraux. Plusieurs récentes publications ont décrit l'importance des neurones latéraux ventraux (LNvs) dans le contrôle du pic d'activité du matin et celle des neurones latéraux dorsaux (LNds) dans le contrôle du pic du soir. Nous avons exprimé CRY \square , une forme mutante du photorécepteur CRYPTOCHROME (CRY) dans un groupe de neurones dorsaux qui n'expriment pas ou très peu CRY (que nous nommons DNs TIM⁺, CRY⁻). L'activité locomotrice de ces transgéniques en condition d'obscurité continue (DD) est surprenante car les mouches manifestent un rythme d'activité avec une période d'environ 22.5h. Ce résultat est intéressant car des études précédentes ont conclu que ce groupe de neurones dorsaux n'était pas en mesure d'influencer l'activité locomotrice des mouches. Afin de confirmer que les DNs TIM⁺, CRY⁻ sont en effet des contributeurs importants de l'activité locomotrice de la *Drosophile*, plusieurs manipulations génétiques ont été effectuées qui ont permis de générer des rythmes longs, courts ou même une arrhythmie complète. Ces effets s'accompagnent par des changements au niveau de l'oscillation de l'horloge des LNvs, suggérant un lien neuronal direct entre DNs TIM⁺, CRY⁻ et LNvs. Ce lien semble essentiel afin de générer une activité locomotrice rythmique et nos études suggèrent aussi que le mécanisme de l'horloge circadienne est régulé d'une manière différente dans les DNs TIM⁺, CRY⁻.

CONTRIBUTION DE LA RÉGULATION HOMÉOSTATIQUE DANS L'EXPRESSION DU CHRONOTYPE MATIN/SOIR

M. Dumont et V. Mongrain

Laboratoire de chronobiologie, Hôpital du Sacré-Cœur et Université de Montréal, Québec, Canada.

Le chronotype classe les individus principalement en fonction de leur préférence pour un horaire de sommeil hâtif (types matin) ou tardif (types soir), comparé à la population générale. Cette préférence a été associée à une phase circadienne respectivement plus hâtive ou plus tardive. Certains indices suggèrent que la régulation ho-

(Suite page 72)

(Suite de la page 71)

méostatique, qui règle la pression au sommeil en fonction de la durée de l'éveil antérieur, pourrait aussi être différente entre les chronotypes matin et soir: les personnes matinales semblent être plus affectées que les vespérales par le manque de sommeil et elles pourraient avoir un taux plus rapide d'accumulation de pression homéostatique au sommeil. Dans l'étude présentée ici, 12 types matin et 12 types soir ont été sélectionnés par questionnaire et étudiés en laboratoire pendant 5 jours consécutifs. Le sommeil a été enregistré par polysomnographie et le déroulement de l'activité EEG à ondes lentes (AOL, 1-5 Hz) a été quantifié avant et après 2 nuits de fragmentation du sommeil. Cette technique avait pour avantage d'augmenter la pression homéostatique sans modifier l'horaire de sommeil des sujets. Chaque volontaire a été étudié en fonction de son horaire de sommeil spontané. Les résultats appuient l'hypothèse d'une dynamique homéostatique plus rapide chez les types matin que chez les types soir. Durant la nuit de référence, l'architecture du sommeil des 2 groupes était très similaire, mais le taux de diminution de l'AOL au cours de la nuit était plus rapide chez les types matin, particulièrement en région frontale. De plus, l'augmentation de l'AOL durant la nuit de récupération a été plus grande chez les types matin que chez les types soir. Parmi les sujets étudiés, certains types matin et soir avaient une phase circadienne similaire et intermédiaire, malgré une différence significative pour l'horaire de sommeil spontané. Les analyses par sous-groupes ont révélé que les différences dans le déroulement de l'AOL étaient spécifiques au sous-groupe de chronotypes avec phases circadiennes intermédiaires, et ne se retrouvaient pas entre types matin et types soir avec des phases circadiennes avancées ou retardées. Ces résultats montrent que le chronotype peut être déterminé indépendamment par des variations individuelles du processus circadien ou du processus homéostatique de régulation du sommeil.

APTITUDE PHYSIQUE ET PARAMÈTRES DE LA RYTHMICITÉ CIRCADIENNE DE LA TEMPÉRATURE ORALE

S Dupont, D Davenne

Centre de Recherche en Activités Physiques et Sportives, EA2131, Université de Caen, France

Le vieillissement s'accompagne souvent d'une dégradation de la rythmicité circadienne qui se traduit par une réduction de l'amplitude du rythme de la T° et une avance de phase. Par ailleurs chez le sujet jeune, quelques études, mettent en évidence qu'une pratique physique régulière influence la stabilité des rythmes circadiens et augmentent l'amplitude de leurs oscillations. Ces effets pourraient être dus à l'influence qu'exercerait l'activité physique directement sur l'horloge interne. Pour des problèmes de dégradation de la qualité de vie des personnes âgées, la question se pose de savoir si les paramètres qui caractérisent la rythmicité circadienne de la température corporelle chez ces personnes pouvaient être mis en relation avec leur niveau d'entraînement physique.

77 personnes, âgées de 68±6,5 ans, ont participé à cette étude. Pour chacune d'elle, le niveau d'entraînement physique a été évalué par l'intermédiaire d'une batterie de test permettant de quantifier leur capacité aérobie, leur force musculaire et leur niveau de souplesse. En parallèle, la rythmicité circadienne de leur température orale a été recueillie environ toutes les 2 heures, grâce à un ther-

momètre inséré au champ frein de la langue dans des conditions standardisées de repos pendant 5 jours consécutifs. Pour pouvoir faire des statistiques, nous avons fait 3 groupes de sujets en fonction de leur aptitude aérobie (10 à 20 ml.min⁻¹.kg⁻¹, n=21 ; 20 à 30 n=35 ; 30 à 40, n=21).

Les résultats montrent que, plus le niveau d'entraînement s'élève, plus l'amplitude des rythmes de la T° est grande. Un léger retard de phase est observé seulement pour le groupe de sujets les plus entraînés. Pour conclure, nous avons mis en évidence l'existence d'une relation entre l'aptitude physique et l'amplitude du rythme de la température corporelle chez la personne âgée. Cette observation pourrait expliquer que la sédentarisation s'accompagne d'une dégradation de la rythmicité circadienne et ouvre des perspectives en terme de réentraînement de l'horloge biologique interne par la pratique régulière d'activité physique.

NUCLEAR FACTOR KAPPA B (NFκB) RHYTHM IN SYRIAN HAMSTER PINEAL GLAND

¹Ferreira, ZS; ¹Markus, RP; ²Pevet, P & ²Simonneaux, V.

¹Lab. Chronopharmacology, Institute of Bioscience, University Sao Paulo, Brazil,

²Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Dep. Neurobiologie des Rythmes, ULP, Strasbourg, France.

Recently we reported that NFκB in the rat pineals is constitutively activated and modulates melatonin synthesis, being also a target for cytokines and glucocorticoids (Ferreira et al., 2005; J Pin Res. 38:182; Fernandes et al., 2006; J Pin Res. 41:344). Differences in species have been reported for the nighttime regulation of AA-NAT. For *Aa-nat* transcription de novo synthesis of stimulatory transcription factors is required in the Syrian hamster, but not in the rat pineal (Sinitzkaya et al. 2006; Endocrinol 147:5052).

AIM: Considering species diversity and the role for NFκB in the control of *Aa-nat* gene in rat pineals, we addressed the question of NFκB expression in the Syrian hamster pineals.

METHODS: NFκB was analyzed by EMSA using nuclear extracts from pineals of female Syrian hamster (*Mesodricetus auratus*) housed under 14/10h light/dark cycle (LD) and sacrificed every 1-3h along 24h (n=3-6 per time point).

RESULTS: Three clear bands were visualized with nuclear extracts of Syrian hamsters pineals. The specificity of these three different NFκB-DNA complexes detected was confirmed by competition with specific and non-specific unlabeled oligonucleotides. A rhythmic variation in the active form of NFκB was found in nuclear extracts from animals sacrificed at different times of the day, with a peak observed at ZT10 (5 – 25 times over lowest value depending on the complex) and the lowest levels at ZT21. In vivo administration of PDTTC (50-200 mg/kg, ip. ZT9), an antioxidant which has been shown to inhibit NFκB binding activity, significantly inhibited all the three NFκB-DNA binding complexes observed on ZT10 in a concentration-dependent manner.

CONCLUSION: The present results show that the NFκB-DNA complexes are rhythmically expressed in Syrian

(Suite page 73)

(Suite de la page 72)

hamster pineal glands. These data open a molecular pathway to investigate a role for NFκB regulation of *Aanat* transcription in the Syrian hamster. Support: CAPES, COFECUB, FAPESP, CNPq.

RYTHME DE SÉCRÉTION DE LA MÉLATONINE DANS UNE NOUVELLE ENTITÉ TUMORALE : TUMEUR PAPILLAIRE DE LA RÉGION PINÉALE

M. Fèvre-Montange¹, J. Leston², J. Champier¹, J. Guyotat², C. Mottolèse², A. Jouvet³, B. Claustrat⁴.

(1) Inserm U842 Fac Med Laennec, Université de Lyon,

(2) Service de Neurochirurgie,

(3) Service de Neuropathologie

(4) Laboratoire de Radioanalyse, Centre de Pathologie EST, Hôpital Neurocardiologique.

Parmi les tumeurs de la région pinéale, nous avons décrit une nouvelle tumeur originaire de l'organe sous-commissural, la tumeur papillaire de la région pinéale (TPRP) qui vient d'être reconnue par l'OMS en 2007. 41 cas de TPRP sont décrits dans la littérature à ce jour. Nous avons étudié la sécrétion rythmique de mélatonine plasmatique chez 3 patients porteurs de TPRP en comparaison avec celle de 6 patients porteurs de tumeur gliale et de 5 patients présentant un gliome de la lame tectale, considérés comme sujets témoins, avant et/ou après exérèse chirurgicale. De plus, la capacité de synthèse de mélatonine a été analysée par l'expression des ARN messagers (ARNm) codant les enzymes de synthèse de la mélatonine (tryptophane hydroxylase, TPH, N-acétyltransférase, NAT et hydroxyindol-O-méthyl transférase, HIOMT) par RT-PCR quantitative sur une TPRP maintenue en culture primaire et sur 10 tumeurs du parenchyme pinéal (TPP) et une pinéale normale prélevées de jour.

Un rythme de mélatonine est observé en préopératoire chez un patient porteur d'une TPRP et chez les 6 patients avec une tumeur gliale. L'amplitude est variable mais comparable à celle des sujets témoins. L'absence du rythme après chirurgie pour 2 TPRP provient de l'exérèse complète de la glande pinéale. Les cellules tumorales de la TPRP n'expriment pas les transcrits codant la TPH, la NAT et l'HIOMT alors que la pinéale normale et les TPP expriment ces messagers, de façon variable selon la différenciation des tumeurs.

Le rythme de sécrétion de la mélatonine peut être conservé dans des tumeurs de la région pinéale ne provenant pas du pinéalo-cyte. L'absence des transcrits des enzymes de synthèse de la mélatonine seulement dans la TPRP est en accord avec l'histogenèse de cette tumeur. Le bénéfice d'un traitement par la mélatonine pourrait être évalué chez les patients qui ne présentent plus de rythme après chirurgie.

EFFETS DU DÉCALAGE HORAIRE CHRONIQUE SUR LA CHRONOTOXICITÉ DE L'OXALIPLATINE ET SES MÉCANISMES CHEZ LA SOURIS

E Filipski, J Carrière et F Lévi

INSERM, U 776, « Rythmes biologiques et cancers » & Univ Paris-Sud, Villejuif F-94800, France.

La toxicité et l'efficacité de l'oxaliplatine (I-OHP) présentent un rythme circadien chez la souris et chez les patients cancéreux. Le décalage horaire chronique (DHC)

altère la physiologie circadienne et les horloges moléculaires, et accélère la croissance tumorale chez la Souris. Nous étudions l'effet du DHC sur les rythmes de toxicité de l'I-OHP et ses mécanismes moléculaires dans le jéjunum, cible principale de toxicité de cet anticancéreux.

120 souris B6D2F1 ont été synchronisées par LD 12:12 ou soumises à un DHC consistant en une avance de 8 h du cycle LD tous les 2 jours pendant 10 jours. Une dose unique de I-OHP (17 mg/kg) a été injectée ip à un de 6 stades circadiens. Après récupération complète de la toxicité, les rythmes des ARNm de *Per2*, *Rev-erba* et *Bmal1* et des gènes impliqués dans la détoxification de l'I-OHP (*GCS*, *GSTP*) ou la réparation des adduits pt-ADN (*ERCC1*, *XPA*) ont été déterminés par qPCR.

Les rythmes d'activité et de température mesurés par télémétrie sont altérés ou supprimés chez les souris en DHC. En LD12:12, le I-OHP induit une perte de poids maximale qui dépend de l'heure d'injection (ZT15, -2.6±0.7 %; ZT3, -5.3±0.7 %; p=0.009). Le DHC majore la toxicité du I-OHP, sans en modifier le rythme (ZT15, -4.6±0.6 %; ZT3, -8.2±0.7 %; p=0.001). Dans la muqueuse jéjunale, *Per2*, *Rev-erba* et *Bmal1* présentent des rythmes semblables à ceux décrits dans le foie en LD12:12. Ces rythmes de gènes-horloge sont supprimés en DHC. En LD12:12, l'expression de *ERCC1*, *XPA*, *GCS* et *GSTP1* est supérieure pendant la phase d'obscurité (+28, 16, 17 et 20%, respectivement) ce qui rend compte du rythme de toxicité de l'I-OHP. Le DHC réduit l'expression moyenne de *ERRC1* et *XPA* (p=0.008, p=0.017), diminuant les capacités de réparation, sans modifier leur variation circadienne.

Les altérations de la physiologie circadienne et de l'horloge moléculaire provoquées par le DHC majorent la toxicité du I-OHP, mais n'en modifie pas le rythme. Ces résultats sont en faveur d'une régulation circadienne des gènes de détoxification et de réparation qui passe par l'horloge circadienne, mais aussi par des mécanismes réfractaires aux variations de photopériode.

Projet soutenu par: ARTBC et ARC (grant N°3342), Hôpital Paul Brousse Villejuif, France ; the European Union through the Network of Excellence BioSim, Contract No. LSHB-CT-2004-005137.

LA MÈRE INFLUENCE L'ONTOGÈNESE DES RYTHMES CHEZ L'OISEAU

L Formanek, S Lumineau, C Houdelier, MA Richard-Yris

UMR CNRS 6552 Ethologie Evolution Ecologie - Université de Rennes 1 – Campus de Beaulieu – 35042 Rennes Cedex

Les influences postnatales de la mère sur les rythmes biologiques (physiologiques et comportementaux) ont été largement étudiées chez les mammifères, montrant principalement une synchronisation des jeunes animaux sur le rythme de leur mère. Paradoxalement, très peu d'études ont testé l'existence d'effets maternels sur l'ontogène



se des rythmes chez les oiseaux, bien que des effets sur d'autres caractéristiques biologiques aient été relevés (ex : émotivité, caractéristiques sociales...). Dans cette expérience, nous

(Suite page 74)

(Suite de la page 73)



avons cherché à mettre en évidence le rôle postnatal de la mère dans le développement de la rythmicité endogène du jeune, chez la caille japonaise (*Coturnix coturnix japonica*). Plus particulièrement, nous avons examiné l'influence des caractéristiques rythmiques de la mère sur l'ontogénèse des rythmes de ses jeunes.

Nous avons, pour cela, comparé la rythmicité de jeunes caillies, de souche standard, élevées par des femelles génétiquement sélectionnées pour la présence ou l'absence d'un rythme circadien d'activité alimentaire. Nous avons, enregistré, en condition d'obscurité constante, les rythmes endogènes ultradiens et circadiens d'activité alimentaire de ces jeunes caillies, deux semaines après leur émancipation. Nos résultats ont montré que les mères adoptives transmettaient leur phénotype rythmique à leurs petits. Il s'agit d'une influence à long terme car elle perdure au moins 5 semaines après l'émancipation des jeunes. Il existe donc une transmission épigénétique des caractéristiques rythmiques endogènes de la mère à ses jeunes.

RYTHMICITÉ HORMONALE AUTONOME DE L'HYPOPHYSE : MISE EN ÉVIDENCE ET CARACTÉRISATION D'UNE EXPRESSION CIRCADIANNE DE LA PROLACTINE DANS UNE LIGNÉE SOMATOLACTOTROPE

A. M. François-Bellan, F. Guillaumond¹, O. Bosler, S. Guillen, D. Becquet et J.L. Franc

CNRS-UMR 6544, Univ. de la Méditerranée, Marseille
¹CNRS-UMR 6548, Univ. de Nice-Sophia Antipolis

Au sein du système circadien, on sait aujourd'hui que ce sont les tissus et organes périphériques qui déterminent les fonctions rythmiques de l'organisme au travers de l'expression de gènes spécifiques contrôlés par les gènes de l'horloge. Au niveau de l'hypophyse, il a été montré que chaque cellule lactotrope, exprime individuellement, le gène de la prolactine (PRL) de manière circadienne (Leclerc et Boockford, *Endocrinology*, 146, 2782-2790, 2005). Dans le but de déterminer si l'adénohypophyse est effectivement un oscillateur capable de générer de manière autonome une rythmicité hormonale circadienne, nous avons recherché si un rythme d'expression de la PRL peut être observé à l'échelle d'une population cellulaire. En utilisant une lignée de cellules somatolactotropes, les cellules GH4C1, synchronisées entre elles par application d'un choc sérique, nous avons montré que la PRL présente un profil circadien d'expression. De plus,

en montrant que ce rythme est sous la dépendance d'une protéine de l'horloge, BMAL1, nous avons montré que c'est l'oscillateur moléculaire hypophysaire qui gouverne cette rythmicité. Après la création, par sélection, de lignées cellulaires GH4C1 exprimant de façon stable le promoteur du gène de la PRL affecté de différents types de mutation, nous avons pu suivre le profil d'activation de ces différentes constructions pendant plusieurs cycles. En modélisant les cinétiques par une équation cosinor, nous avons pu montrer l'implication d'une séquence E-Box dans la rythmicité d'activation du promoteur. Toutefois, cette séquence ne lie pas directement les complexes CLOCK/BMAL1 mais un facteur inhibiteur qui interagit avec un autre élément de régulation, le facteur de transcription Pit-1, via son site de fixation P2 qui joue lui aussi un rôle dans l'activation rythmique du promoteur. Ce facteur de liaison à la E-Box qui est en cours d'identification par une stratégie de couplage de la résonance plasmonique de surface et de la spectrométrie de masse, pourrait constituer un relais entre l'oscillateur moléculaire et le rythme d'expression de la PRL.

PROTÉINES PARbZIP ET MÉTABOLISME DU FOIE

F. Gachon^{1,4,5}, T. Claude², N. Luenberger³, F. Fleury Ollela¹, F. Kuipers², W. Wahli³ et U. Schibler¹

¹Dpt Molecular Biology, Univ of Geneva, Switzerland;
²Dpt Pediatrics, Univ Medical Center, Groningen, The Netherlands;
³Center for Integrative Genomics, Univ of Lausanne, Switzerland;
⁴Inserm, Equipe Avenir, Montpellier, France;
⁵CNRS, Institut de Génétique Humaine - UPR 1142, Montpellier, France

Chez les mammifères, de nombreux aspects de la physiologie et du comportement sont sujets à des oscillations quotidiennes dirigées par un système endogène de contrôle du temps appelé l'horloge circadienne. L'oscillateur circadien n'existe pas uniquement dans le noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus, mais également dans la plupart des tissus périphériques. Cet oscillateur exerce principalement sa fonction en contrôlant l'expression des gènes dans les différents organes. Nous cherchons à présent à comprendre les mécanismes permettant de traduire cette régulation transcriptionnelle des gènes en une régulation circadienne de la physiologie de l'animal. Une hypothèse serait que l'oscillateur moléculaire régule lui-même l'expression d'autres facteurs de transcription, qui contrôleraient eux-mêmes différentes enzymes ou régulateurs physiologiques permettant d'agir sur le métabolisme de l'animal. Parmi ces facteurs de transcription contrôlés par l'horloge circadienne, il semble que ceux de la famille des PARbZIP puissent jouer un rôle important. Pour définir la fonction de ces protéines chez l'animal, nous avons généré par croisements successifs des souris dans lesquelles ces trois gènes ont été inactivés. Ces souris montrent une dérégulation de gènes codant pour des enzymes impliquées dans de nombreux aspects du métabolisme du foie, particulièrement celui des lipides. En particulier, un grand nombre de ces enzymes sont connues pour être régulées par le récepteur nucléaire PPAR α capable d'activer l'expression de ces gènes cibles en utilisant les acides gras comme ligand. Ce facteur étant impliqué dans de nombreux aspects du métabolisme et de la physiologie, il est très intéressant de comprendre comment PPAR α est régulé par l'horloge circadienne. Nous avons pu démontrer que les protéines PARbZip jouaient un rôle fondamental dans le contrôle de l'activité transcriptionnelle de PPAR α en régulant l'expression des enzymes de la famille des acétyl-CoA thioesté-

(Suite page 75)

(Suite de la page 74)

ses impliquées dans la synthèse des acides gras dans le foie. Il semble donc que les protéines PARbZip contrôle l'activité de PPAR α en régulant de façon circadienne le métabolisme des lipides dans le foie.

MODÉLISATION DES RYTHMES CIRCADIENS : DU MÉCANISME MOLÉCULAIRE AUX TROUBLES DU SOMMEIL

A Goldbeter et J-C Leloup

Unité de Chronobiologie théorique, Faculté des Sciences,
Université Libre de Bruxelles, Campus Plaine, CP 231,
B-1050 Bruxelles, Belgique

Les études génétiques et biochimiques des rythmes circadiens nous permettent de proposer un modèle de biologie computationnelle pour l'horloge circadienne des mammifères. Ce modèle fondé sur le réseau d'interactions régulatrices impliquant les gènes *Per*, *Cry*, *Bmal1*, et *Clock* prédit l'apparition d'oscillations circadiennes en conditions d'obscurité constante. Quand on incorpore l'effet de la lumière qui est d'induire l'expression du gène *Per*, le modèle rend également compte de l'entraînement de l'horloge circadienne pas des cycles lumière-obscurité (cycles LD). Nous pouvons utiliser ce modèle non seulement pour clarifier le mécanisme moléculaire des rythmes circadiens, mais aussi pour examiner les bases dynamiques de certains troubles physiologiques chez l'homme liés au dysfonctionnement de l'horloge circadienne, comme les syndromes d'avance de phase (FASPS) ou de délai de phase (DSPS) du sommeil. L'approche computationnelle montre que l'absence d'entraînement par le cycle LD correspond à un autre trouble du sommeil connu sous le nom de « Non-24h sleep-wake cycle syndrome ». Le modèle suggère des stratégies de biologie systémique pour restaurer le comportement périodique normal de l'horloge circadienne.

COMMENT LES RYTHMES BIOLOGIQUES PEUVENT-ILS INTÉRESSER L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ?

B. GUARDIOLA-LEMAITRE

SERVIER MONDE, 22 rue Garnier - 92578 NEUILLY-SUR-SEINE

C'est une évidence que la rotation de la terre sur elle-même et autour du soleil, génère des rythmes circadiens (alternance jour/nuit) et saisonniers. Ces rythmes sont nécessaires à la vie, car ils gèrent la fonctionnalité biologique des organismes. Ainsi, un rongeur hibernant ou non, laissé dans l'obscurité complète pendant plusieurs semaines, présente une altération de la rythmicité et/ou de ses fonctions biologiques (activité locomotrice/sommeil, température corporelle, métabolisme hépatique, prise alimentaire, reproduction, sécrétion hormonale, de corticostérone et de mélatonine, etc.). L'alternance jour/nuit, joue un rôle d'entraînement rythmique primordial sur les Noyaux Supra-Chiasmiques (NSC), horloge biologique centrale gérant en partie l'homéostasie de nombreuses fonctions biologiques de notre organisme. La mélatonine exerce également un rétro-contrôle endogène sur la rythmicité des NSC. Si la rythmicité endogène de ces noyaux rentre en conflit avec des rythmes exogènes imposés, comme (1) ceux rencontrés par l'homme dans la vie moderne (voyage transméridiens, stress, travail posté, vie sociale désorganisée, absence ou dette de sommeil, etc...), (2) ou lors du vieillissement, alors on voit apparaître des pathologies telles que des troubles du sommeil, la dépression, ou l'augmentation de la fréquence d'appari-

tion de cancer, de diabète et d'obésité par exemple. Dans ces pathologies les rythmes de sécrétion de la mélatonine sont altérés. Chez les patients déprimés, les rythmes circadiens désorganisés pendant la maladie sont restaurés lorsque les patients sont guéris par un traitement avec les antidépresseurs. Bien que les connaissances acquises grâce à la *chronopharmacologie* dans les années 70 aient démontré l'existence d'un rythme circadien (1) des substances biologiques (histamine, cortisol, sérotonine, mélatonine, etc.) ou de fonctions biologiques (pression sanguine, etc...), (2) ou de la sensibilité circadienne des organes à l'administration de substances exogènes, il a fallu attendre les années 90 pour que l'industrie pharmaceutique s'intéresse à la restauration des troubles des rythmes circadiens pour le traitement de certaines pathologies. La dépression est la première pathologie qui bénéficie de cette approche innovante par un médicament « *chronobiotique* ». L'Agomélatine, agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT1, MT2 (situés principalement dans les NSC), et antagoniste 5HT2C, administrée en fin de journée (période de sensibilité des récepteurs) synchronise l'ensemble des cellules des noyaux suprachiasmiques. Si certains aspects du mécanisme d'action de l'Agomélatine au niveau du Système Nerveux Central restent encore à élucider, les études cliniques contrôlées menées chez plus de 3 000 patients déprimés ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du médicament. Agomélatine restaure également les rythmes veille/sommeil désorganisés chez les patients déprimés. Ainsi, la restauration de rythmes biologiques circadiens (ou bien la prévention de leur désorganisation), est-elle une voie importante pour le traitement de certaines pathologies. La découverte récente des « *gènes de l'horloge* » localisés dans l'ensemble des cellules de l'organisme, l'élucidation de leurs fonctions dans l'homéostasie cellulaire, devraient encore apporter des perspectives nouvelles pour la recherche de nouveaux médicaments.

CHARACTERISING A MAMMALIAN CIRCANNUAL PACEMAKER

D Hazlerigg

School of Biological Sciences, Zoology Building, University of Aberdeen,
Aberdeen AB24 2TZ, Scotland (UK)

Seasonal changes in the Earth's environment lead organisms to undergo long-term cyclical changes in physiology and behaviour. These so-called circannual rhythms may be endogenously driven and are typically synchronised to the sidereal year through sensitivity to changes in day length (photoperiod). In mammals, photoperiodic responses are relayed via changes in the duration of nightly secretion of the pineal hormone melatonin, which acts on melatonin receptor expressing cells in the hypothalamus & pars tuberalis (PT) of the pituitary. The PT has the capacity to drive a long-term (period = 41 weeks) rhythm of prolactin secretion in the absence of descending hypothalamic input to the pituitary. There is a permissive requirement for melatonin for this process, & photoperiodically mediated changes in melatonin signal duration shift the phase of this circannual rhythm. Melatonin acts on PT cells to produce photoperiod-dependent changes in the rhythmical expression of canonical clock genes, and these correlate with changes in the seasonal phenotype. Collectively these data support the hypothesis that the PT acts a circannual pacemaker, dependent on the circadian melatonin signal.

(Suite page 76)

(Suite de la page 75)

SAISONNALITÉ, CHANGEMENTS CLIMATIQUES ET AJUSTEMENTS ADAPTATIFS DES RYTHMES BIOLOGIQUES

P-Y Henry

Département Ecologie et Gestion de la Biodiversité – UMR 7179,
Muséum National d'Histoire Naturelle, 1, avenue du Petit Château,
91800 Brunoy, France

Les rythmes biologiques sont une réponse adaptative permettant aux organismes d'ajuster leurs besoins aux variations temporelles de leur environnement. Ainsi, les variations saisonnières des ressources trophiques ont conduit à l'évolution de rythmes circannuels phénologiques, ajustant les rythmes circadiens et infradiens aux disponibilités énergétiques. Les variables environnementales impliquées dans l'entraînement de ces rythmes saisonniers peuvent être de type abiotiques, telles que la photopériode ou la température, mais un ajustement plastique de l'entraînement des rythmes aux ressources réellement disponibles devrait être favorisé dans les environnements où les rythmes saisonniers varient fortement entre années. Par exemple, en milieu tropical sec, la reproduction est ajustée à la période de saison des pluies, période qui elle-même peut varier entre années, notamment sous les effets des oscillations climatiques d'El Niño. Les changements climatiques en cours entraînent une modification de ces cycles saisonniers, avec une augmentation en fréquence des saisons 'hors normes' durant lesquelles les disponibilités en ressource sont perturbées (cf. sécheresses, précipitations extrêmes). Ces changements des cycles climatiques sont une contrainte à laquelle les organismes doivent s'adapter. Mais quelle adaptation est attendue : adaptation génétique par sélection naturelle et évolution de nouveaux rythmes circadiens et circannuels ? Ou adaptation par sélection d'une forte flexibilité des rythmes ? Tous les organismes ont-ils la possibilité de répondre adaptativement, ou certains risquent-ils d'être maladaptés et décliner ? Je présenterais une synthèse de connaissances théoriques et empiriques sur les voies possibles et attendues d'ajustement des rythmes biologiques en réponse aux changements climatiques.

ETUDE DES CRYPTOCHROMES, PHOTORECEPTEURS À LA LUMIÈRE BLEUE PRÉSENTS CHEZ LES PLANTES ET LES ANIMAUX, IMPLIQUÉS DANS L'ENTRAÎNEMENT DE L'HORLOGE CIRCADIENNE

Hoang, N¹, Schleicher, E.², Kacprzak S.², Bouly, JP¹, Picot, M.⁴, Wu, W.¹, Berndt, A.³, Wolf E.³, Bittl, R.² & Ahmad, M.^{1,5*}

¹ Université Paris VI, FRE-CNRS 2846, Casier 156, 4, Place Jussieu, Paris 75005, France

² Freie Universität Berlin, Fachbereich Physik, 14195 Berlin, Germany

³ Max Planck Institute of Molecular Physiology, Department of Structural Biology, 44227 Dortmund, Germany

⁴ Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, CNRS UPR 2216,

91198 Gif-sur-Yvette, France

⁵ Penn State University, Media, PA 19063 USA

Les cryptochromes sont des photorécepteurs à la lumière bleue, très répandus au sein des règnes animaux et végétaux. Chez les mammifères comme les souris, les cryptochromes sont présents dans tous les types cellulaires, et des souris mutantes KO pour les cryptochromes sont entièrement dépourvues de rythme circadien. Cependant, les cryptochromes de mammifère font partie intégrante de l'horloge circadienne et ne nécessitent pas de lumière pour être effectifs. Plus bas dans le règne animal, les

drosophiles possèdent un cryptochrome photosensible impliqué dans le rephasage de l'horloge dans les tissus périphériques. Les cryptochromes de drosophile fonctionnent donc comme des senseurs de lumière. Chez les plantes, les cryptochromes font partie d'une famille de photorécepteurs régulant de nombreux aspects du rythme circadien. Dans le but de comprendre le mécanisme d'activation des cryptochromes dans ces systèmes variés, nous présenterons une étude comparative des réponses à la lumière du cryptochrome de plante (*Arabidopsis thaliana* Atcry1), d'insecte (*Drosophila* Dmcr1) et humain (HsCRY1). Nous avons montré que les cryptochromes étaient activés par un nouveau mécanisme impliquant la photoréduction d'une flavine, et que cette réaction avait lieu in vivo dans l'organisme ainsi que dans des cellules vivantes en culture. Ce mécanisme d'activation serait important pour la fonction du cryptochrome. Nous avons ensuite démontré, via une utilisation novatrice de la technique de spectroscopie EPR, que le cryptochrome des insectes utilisait le même photocycle que celui des cryptochromes de plantes. De manière surprenante, une réaction similaire a été trouvée chez le cryptochrome humain HsCRY1, en dépit de l'absence de réponse (in vivo) de ce cryptochrome à la lumière. Ces expériences démontrent qu'il existerait donc un mécanisme très conservé permettant la réponse à la lumière entre les cryptochromes de plantes et des animaux, qui refléterait un exemple d'évolution convergente. Ces résultats suggèrent que les rythmes circadiens des humains, probablement dans les tissus périphériques, pourraient être sensibles à la lumière via les cryptochromes.

RYTHME CIRCADIEN D'ACTIVITÉ ET REPOS (CIRCACT) ALTÉRÉ : VALEUR PRONOSTIQUE POUR LA SURVIE CHEZ LES PATIENTS (PATS) ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE (CCM).

P. F. Innominato¹, T. Moreau², M. C. Mormont³, S. Giacchetti¹, J. Waterhouse⁴, C. Focan⁵, T. Gorlia⁶, C. Garufi⁷, G. A. Bjarnason⁸, F. A. Lévi¹

¹INSERM U776 & Medical Oncology Department, Chronotherapy Unit, Paul Brousse Hospital, Villejuif & Paris XI University, Orsay, FRANCE,

²INSERM U780, Villejuif, FRANCE,

³ Pfizer Canada Inc., CANADA,

⁴ Research Institute for Sport and Exercise Sciences,

John Moores University, Liverpool, UNITED KINGDOM,

⁵Oncology, CHC-Clinique Saint-Joseph, Liege, BELGIUM,

⁶EORTC Data Center, Brussels, BELGIUM,

⁷Medical Oncology, Istituto Regina Elena, Roma, ITALY,

⁸Medical Oncology, The Toronto-Sunnybrook Regional Cancer Centre, Toronto, ON, CANADA.

Objective: L'altération du CircAct a accéléré la croissance tumorale dans des modèles expérimentaux (JNCI 2002, 2005; Cancer Res 2004). Le CircAct était corrélé à la survie dans deux études (étud) chez les pats atteints de CCM (étud 1, Clin Cancer Res 2000; étud 2, ASCO 2005 #3553). Ici nous avons essayé de fournir une stratification pronostique indépendante basée sur le CircAct basale, comme premier pas vers le développement d'un modèle pronostique globale centré sur la physiologie circadienne.

Méthodes: Le CircAct a été mesuré en continu et sans moyens invasives pendant 72 heures avant la chimiothérapie avec un accéléromètre du poignet, chez deux groupes indépendants de 169 (60% antérieurement traités) pats atteints de CCM à l'hôpital Paul Brousse (étud 1) et de 130 pats chimio-naïves atteints de CCM enregistrés dans l'essai clinique international EORTC 05963 (étud 2).

(Suite page 77)

(Suite de la page 76)

La distribution de l'activité pendant le repos et la veille a été mesurée quantitativement et objectivement avec le paramètre robuste et validé $\langle O \rangle$ (50=pas de rythme ; 100=rythme bien marqué). Les courbes de survie d'après Kaplan et Meier avec les tests du logrank et les modèles de régression d'après Cox ont été utilisés pour les analyses.

Résultats: Dans les deux études, les pats avec $\langle O \rangle \leq 92$ (21% dans l'étéd1 et 22% dans l'étéd2) montraient une survie globale significativement plus courte que les pats avec $\langle O \rangle > 92$. Le risque relative (RR) était 0.37 [95%IC: 0.25 à 0.55] ($p < 0.0001$) dans l'étéd1 et 0.56 [0.36 à 0.87] ($p = 0.01$) dans l'étéd2. La valeur pronostique du CircAct altéré persistait après ajustement pour le l'état général (selon l'échelle de l'OMS) (RR=0.46 [0.30 à 0.69], $p = 0.0002$ dans l'étéd1; RR=0.61 [0.38 à 0.97], $p = 0.04$ dans l'étéd2).

Conclusions: La stratification pronostique indépendante pour la survie des pats atteints de CCM basée sur le CircAct basal altéré a lieu en utilisant un seuil de 92 pour $\langle O \rangle$ dans les deux études séparés. Les études futures ajouteront d'autres marqueurs de la physiologie circadienne (cortisol, mélatonine, gènes de l'horloge) au fin d'améliorer ultérieurement cette stratification pronostique ayant pour but de développer un traitement individualisé pour les pats avec CCM.

MISE EN ÉVIDENCE DES COMPOSANTS MOLÉCULAIRES D'UNE HORLOGE CIRCADIENNE PÉRIPHÉRIQUE (PERIOD1, 2, CLOCK, REB-ERB-ALPHA) EXPRIMÉS PAR DES CELLULES EXFOLIÉES DU TUBE DIGESTIF DE PRÉMATURÉS.

B Kaeffer, C Des Robert, M-C Alexandre, A Pagniez, A Legrand, V Amarger, A Küster, H Piloquet, M Champ, I Le Huërrou-Luron (*), J-C Rozé

INRA, UMR Phan (kaeffer@nantes.inra.fr) et Senah Rennes (*)

Contexte : Afin de suivre la maturation gastrointestinale de prématurés, nous avons adapté une méthode pour isoler des cellules exfoliées du tube digestif et phénotypé les cellules. **Patients/matériel et Méthodes :** Nous avons analysé les aspirats de liquide gastrique résiduel de 89 prématurés (âge gestationnel de 24-36 semaines; après avis favorable du comité d'éthique (GNEDS)). Les cellules exfoliées ont été recherchées par microscopie (Hoechst 33258 et immunodétection de cytokératines-18, PERIOD1 et CLOCK). L'origine humaine a été vérifiée par amplification de sites des chromosomes X et Y. Le phénotype a été recherché par détection RT-PCR de cytokératine-18, récepteur au facteur de croissance épidermique (r-egf), et SLC26-A7-1 (échangeur d'anions des cellules pariétales de l'estomac), oct-4 (cellules-souches adultes), period2, rev-erb-alpha-1 et clock (horloge circadienne).

Résultats : Le phénotype épithélial a été confirmé par immunomarquages fluorescents des cytokératines-18 et par Western blot sur un pool de résidus. Nous avons détecté les ARN messagers codant pour : beta-actine (tous sauf un exclus), cytokératines 18 (8 échantillons positifs (+) / 8 échantillons au total), r-egf (5+/5), SLC26-A7-1 (13+/19), et oct-4 (16+/19), period2 (17+/17), rev-erb-alpha-1 (4+/4) et clock (25+/26). **Conclusion :** La récupération de cellules gastriques exfoliées serait possible toutes les trois heures en raison des soins prodigués aux prématurés. Cette technique devrait permettre d'étudier l'acquisition des rythmes circadiens par l'épithélium gastro

-intestinal, élargissant le champ d'investigation des études sur le syndrome métabolique qui a été lié aux dysfonctionnements des gènes de l'horloge de la souris (Reddy et al., 2006) et sur le développement fonctionnel du système circadien périphérique après la naissance décrit chez le raton (Sladek et al. 2007).

SYNCHRONISATION DE L'HORLOGE CÉRÉBRALE LARVAIRE DE LA DROSOPHILE PAR LA LUMIÈRE ET PAR LA TEMPÉRATURE

A Klarsfeld, M Picot et F Rouyer

Institut de Neurobiologie Alfred Fessard (NGI, CNRS UPR 2216), CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex.

L'horloge circadienne présente dans le cerveau de la larve de Drosophile ne comprend que neuf neurones par hémisphère (contre près de 100 dans le cerveau adulte) : 5 neurones latéraux (LN), et deux paires de neurones dorsaux (DN1 et DN2). Le système visuel larvaire, qui constitue l'une des voies de synchronisation de l'horloge par la lumière, est lui aussi très simple. Chacun des deux « yeux » comprend une douzaine de photorécepteurs, qui n'expriment que les rhodopsines 5 et 6, et contactent les LN (Malpel et al, 2002). Le cryptochrome (CRY), une protéine sensible à la lumière bleue, constitue l'autre voie de photo-synchronisation de l'horloge larvaire. Il agit directement dans les neurones d'horloge qui l'expriment : 4 des neurones latéraux, et les DN1 (Klarsfeld et al, 2004). Les DN2, qui ne l'expriment pas, oscillent en anti-phase par rapport à tous les autres.

Nous avons montré que l'expression forcée de CRY dans les DN2 suffisait à les mettre en phase avec les autres neurones. Nous avons fait l'hypothèse que les DN2 étaient intrinsèquement « aveugles », et que leur signal de phase provenait d'autres neurones d'horloge. Les LN qui expriment CRY expriment aussi un neuropeptide, le Pigment-Dispersing-Factor (PDF), qui joue un rôle important dans le fonctionnement de l'horloge cérébrale adulte. Nous avons constaté que les DN2 ne sont plus phasés chez un mutant *pdf⁰* (Picot et al, en préparation). Des mutants du récepteur au PDF sont également affectés. Le PDF transmet donc l'information de phase du cycle jour-nuit aux DN2. L'expression ectopique de CRY dans ces cellules y restaure des oscillations moléculaires (avec une phase cette fois identique à celle des autres neurones), en accord avec une action cellulaire-autonome.

Des cycles de température (25°C-19°C) pendant la vie larvaire suffisent à synchroniser l'horloge, dans l'obscurité (Malpel et al, 2004). Nous avons mesuré les oscillations moléculaires correspondantes dans le cerveau larvaire, sauvage et *pdf⁰*. Le PDF n'est pas nécessaire à la synchronisation des DN2 par des cycles 25°C-19°C. Ceux-ci confèrent la même phase que des cycles jour-nuit, à tous les neurones sauf aux 4 LN qui expriment le PDF. Ceux-ci adoptent l'anti-phase des DN2, tandis que l'amplitude de leurs rythmes est réduite. De manière surprenante, des cycles de température n'agissent donc pas de la même manière sur les différents neurones d'horloge, et les neurones aveugles pourraient jouer un rôle particulier dans la réponse à ces cycles.

A l'aide de mutants spécifiques des rhodopsines larvaires, nous avons d'autre part montré qu'elles interviennent toutes les deux dans la synchronisation de l'horloge larvaire par la lumière, et confirmé que les autres rhodopsi-

(Suite page 78)

(Suite de la page 77)

nes n'intervenaient pas. L'horloge larvaire s'est révélée beaucoup plus sensible à la lumière rouge que l'horloge adulte. Enfin nous avons mis en évidence une interaction inattendue entre les voies opsine- et CRY-dépendantes. Nous analysons les mécanismes de cette interaction.

RYTHMICITÉS JOURNALIÈRE ET SAISONNIÈRE CHEZ UN RONGEUR DIURNE : *LEMNISCOMYS BARBARUS*

M. Lahmam^a, A. El M'Rabet^a, A. Ouarour^a, P. Pével^b et P. Vuillez^b

a: Faculté des Sciences, Laboratoire de Biologie et Santé, Tétouan, Maroc.

b: Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Département de Neurobiologie des Rythmes, UMR/LC2 7168/CNRS/ULP, Strasbourg, France.

La recherche de rongeurs diurnes est importante en terme de chronobiologie ne serait ce que pour avoir des modèles expérimentaux « homologues à l'Homme ». Par des enregistrements de l'activité locomotrice (roue) sous différentes conditions d'éclairage nous avons démontré que *Lemniscomys barbarus*, est un rongeur diurne. En LD contrôlée (14/10) par exemple, les animaux présentent 68% de leur activité pendant la phase lumineuse. Cette rythmicité est bien d'origine circadienne puisqu'elle se maintient avec une période propre en conditions constantes ($\tau=23,53h$ en DD et $24,33h$ en LL). Nous avons également observé que la composition neuronale des noyaux suprachiasmatique (NSC, siège de l'horloge biologique principale) est similaire à ce qui a été décrit chez les autres rongeurs, en particulier les rongeurs nocturnes de laboratoire (rat, souris, hamster). Les NSC sont caractérisés par la présence de deux sous régions, une dorso-médiane riche en neurones exprimant l'AVP et une ventro-latérale contenant des neurones exprimant le VIP et le GRP et recevant une dense innervation NPY. De plus, nous avons observé que *L. barbarus*, n'est sexuellement actif qu'au printemps et en été et donc qu'il présente une reproduction saisonnière, de type jour long. Nous avons également étudié l'effet de la photopériode (14/10, 10/14, 16/08, 08/16, 12/12) sur l'activité locomotrice. L'angle de phase entre le début ou la fin d'activité et la transition N/J ou J/N varie en fonction de la photopériode. Dans tous les cas, l'activité locomotrice est toujours majoritairement diurne mais anticipe l'arrivée du jour et la durée de cette anticipation est inversement proportionnelle à celle de l'allongement de la phase lumineuse. Nous avons également comparé l'expression des neuropeptides dans les



NSC en LD (14/10) et en LD (10/14) : Le nombre de cellules à AVP et la densité de l'innervation NPY augmentent en photopériode courte. Aucune variation significative des cellules à VIP et à GRP n'est notée. *Lemniscomys barbarus* est donc un rongeur à la fois diurne et photopériodique. Son utilisation comme modèle expérimental ouvre des perspectives importantes en chronobiologie.

ETUDE DE LA PROTÉINE TRIP12-LIKE DANS L'HORLOGE CIRCADIENNE CHEZ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

A. Lamaze, A. Lamouroux & F. Rouyer

UPR2216 (NGI), av de la terrasse 91198 Gif-sur-Yvette

L'horloge circadienne est basée sur deux boucles de rétroactions transcriptionnelles où l'expression des principaux gènes d'horloge est régulée par leur produit permettant ainsi une expression cyclique. Cette mécanique est relativement bien conservée entre les mammifères et les diptères. Chez *Drosophila melanogaster*, le complexe constitué des facteurs de transcription CLOCK (CLK) et CYCLE (CYC), qui reconnaît les motifs E-box des promoteurs de ses gènes cibles, active la transcription des gènes *period* (*per*), *timeless* (*tim*), *vriille* (*vri*). En retour, le complexe PER/TIM inhibe sa transcription en interagissant dans le noyau avec le complexe CLK/CYC, la protéine VRI inhibe l'expression du gène *clk*.

Ces boucles ne pourraient fonctionner avec une période constante sans régulation de l'activité des protéines via des cascades de modifications post-traductionnelles. Des kinases, phosphatases et ubiquitines ligases ont déjà été mises en évidence pour leurs rôles dans cette mécanique. Le laboratoire a identifié un gène s'exprimant principalement dans les neurones d'horloge. *Trip12-like* code pour une ubiquitine ligase putative. Ce gène a été nommé ainsi du fait de son homologie avec le gène *trip12* humain (thyroid receptor interacting protein 12). La perte partielle de l'expression du gène par RNAi provoque un allongement de la période des rythmes d'activité veille/sommeil. Cette élongation est confirmée en immunofluorescence via le décalage des cycles de protéines PER et TIM dans les neurones d'horloge. De plus on observe un niveau plus élevé de protéines CLK chez nos mutants. Enfin, la protéine interagit physiquement avec les trois principales protéines d'horloges CLK, PER et TIM. Nous avons émis l'hypothèse que l'allongement de la période est due à une stabilité plus importante ou un retard dans la dégradation de ces protéines.

INCIDENCE DE L'ORGANISATION DU TRAVAIL ET DU STRESS PROFESSIONNEL PARENTAL SUR LES RYTHMICITES DE L'ATTENTION D'ENFANTS DE 5 A 10 ANS

N. Le Floch^{1,3}, R. Clarisse^{2,3} & F. Testu^{2,3}

n.lefloch@u-paris10.fr

¹ EA 3984 - Processus Cognitifs et conduites Interactives, Université de Paris X Nanterre

² EA 2114 Vieillesse et développement adulte, Université de Tours

³ ERTe 1053 Aménagement des temps de vie et comportements humains, Université de Tours

De nombreux travaux ont permis de montrer les liens entre stress professionnel, organisation du travail et santé. Il est également acquis que la qualité du vécu professionnel diffuse positivement ou négativement sur la per-

(Suite page 79)

(Suite de la page 78)

sonne au travail et hors travail, affectant l'ensemble de ses sphères de vie (Curie & Hajjar, 1987). Les interférences entre vie de travail et vie familiale concernent alors la personne elle-même mais aussi son entourage familial. Différents auteurs suggèrent l'incidence possible du travail des parents sur les apprentissages des enfants mais relèvent le peu de données disponibles sur ce sujet (Gadbois, 2004). Le but de cette recherche était d'étudier les effets de l'organisation du travail et du stress professionnel de parents en activité sur les niveaux et les variations de l'attention de leurs enfants.

L'étude a porté sur 460 enfants (254 garçons et 206 filles) âgés de 5 à 10 ans et répartis selon trois niveaux d'âge. Les enfants ont été sollicités pour des épreuves de barrage de nombres réalisées en passation collective à raison de quatre passations par jour du lundi au vendredi (8h45, 11h15, 13h45 et 16h15). Leurs deux parents actifs ont répondu par questionnaires anonymés renseignant des données qui concernent l'organisation du travail du père et de la mère et leur niveau de stress professionnel respectif.

Selon les principaux résultats, l'exposition soutenue à des contraintes organisationnelles et à un niveau de stress professionnel élevé des parents s'accompagnait pour l'enfant de moindres performances attentionnelles et de variations journalières moins contrastées. Ces effets étaient modérés par l'âge de l'enfant. Des effets différenciés étaient relevés selon l'origine paternelle ou maternelle des caractéristiques du travail. Les niveaux et les variations de l'attention des enfants de 5-6 ans et de 7-8 ans apparaissaient sensibles aux seules contraintes issues du travail maternel. Les niveaux de performance des 9-10 ans différaient principalement sous l'effet des contraintes organisationnelles et du stress professionnel paternel sans affecter les profils attendus à cet âge. Les caractéristiques de l'organisation du travail agissantes étaient celles qui induisaient une activité professionnelle des parents irrégulière, peu prévisible pour l'enfant et décalée de la vie sociale. Pour tous les résultats décrits, il n'a pas été observé de différences selon le genre de l'enfant.

La fonction régulatrice de la famille sur les rythmicités psychologiques de l'enfant pourrait être affectée par certaines organisations du travail. Les différences observées dans les résultats selon l'origine paternelle ou maternelle des facteurs étudiés confortent la considération d'une contribution parentale spécifique de chacun des deux parents relevée dans la littérature. Enfin, nous avons pu observer chez les enfants de 9-10 ans la stabilisation du profil attentionnel identifié par Gates (1916) et nommé "profil classique" par Testu (1982). Si l'organisation du travail parental semble affecter les niveaux attentionnels à tous les âges étudiés, en revanche, avec la maturation de l'enfant, les rythmicités psychologiques journalières apparaissent, quant à elles, moins sensibles à ce synchroniseur parental.

EFFICACITE DE LUNETTES PHOTOTHERAPIQUES SUR LA SECRETION DE MELATONINE CHEZ LE SUJET SAIN

P.Lemoine¹, J.Brun², F. Borson-Chazot³, D.Cohen-Tannoudji⁴, J. Julien¹, B. Claustra².

¹Clinique psychiatrique de Meyzieu,
²Service d'Endocrinologie

Il n'existe pas à l'heure actuelle de système optimum pour la photothérapie du SAD. Nous rapportons les effets sur la sécrétion de mélatonine de lunettes photothérapeutiques Somnavue® permettant l'administration de lumière dans des conditions totalement ambulatoires.

Matériel et méthodes : Les lunettes comportent 6 diodes (3 vertes, 2 bleues, 1 rouge) produisant environ 1200 lux de lumière blanche au niveau de l'œil. Dix volontaires de sexe masculin ont porté au cours de 4 séances randomisées, à partir de 1 heure du matin, le Somnavue® pendant 1 h ou 2 h, le Lumino® (casque de photothérapie) ou un placebo. Les prélèvements sanguins pour dosage radioimmunologique de mélatonine, ont été réalisés toutes les heures entre 21h et 1h puis toutes les demi-heures entre 1h et 5h.

Résultats : Les lunettes Somnavue® étaient parfaitement tolérées, les sujets décrivaient tout au plus une sensation de chaleur au niveau de l'arête du nez. L'inspection visuelle montrait une baisse de mélatonine chez 9 sujets sur 10. Le test de Friedman, pratiqué sur les aires sous la courbe évaluant la baisse de mélatonine entre 1h et 3h du matin, montrait un effet traitement par rapport au placebo. Les comparaisons multiples montraient une différence significative entre Somnavue® 1h ou Lumino® versus placebo. ($p < 0.01$ ou $p < 0.05$).

Conclusion : Le Somnavue® apparaît comme un système d'administration de lumière efficace et bien toléré ; des améliorations (positionnement des sources lumineuses autour de la pupille) doivent être apportées.

LE SYSTÈME CIRCADIEN, CIBLE THÉRAPEUTIQUE

F Lévi¹, I Iurisci^{1,2}, XM Li¹, E Filipski¹, P Innominato¹ et J Beau¹

¹INSERM U776 « Rythmes biologiques et cancers » & Univ Paris-Sud, Hôpital P Brousse, Villejuif, F-94800 ;

²Département d'Oncologie et de Neurosciences, Univ. "G. D'Annunzio", 66013 Chieti, Italie.

Plusieurs médicaments modifient la physiologie circadienne ou l'expression rythmique des gènes de l'horloge dans les modèles expérimentaux. Cette disruption circadienne pourrait contribuer aux processus de toxicité et nuire à l'efficacité des traitements. Cependant, en pratique médicale, elle est difficile à caractériser et donc à traiter. Chez le Rat ou la Souris, nous mettons en évidence l'altération des rythmes d'activité-repos et de température après administration d'une dose thérapeutique d'alkylant (cisplatine, oxaliplatine), d'antimétabolite (gemcitabine, L-alanosine), d'antimitotique (vinorelbine) ou d'inhibiteur de kinases cyclines-dépendantes (seliciclib). Les perturbations consistent en une suppression transitoire de la structure circadienne et/ou une réduction du mesor et/ou de l'amplitude et/ou un décalage de phase. L'importance de ces altérations croît avec la dose, et est supérieure lorsque le médicament est administré à l'heure de toxicité maximale. Une désynchronisation interne transitoire entre les deux rythmes physiologiques est même observée après gemcitabine à ZT23 ou seliciclib à ZT19 (heures respectives de plus grande toxicité). Les altérations circadiennes induites par les traitements anticancéreux pourraient contribuer à une moindre efficacité antitumorale et

(Suite page 80)

(Suite de la page 79)

rendre compte ainsi de la coïncidence entre chronotolérance et chronoefficacité. L'enregistrement continu du rythme d'activité-repos de 20 patients cancéreux montre que la chimiothérapie altère la physiologie circadienne de façon statistiquement significative pour 4 paramètres (coefficient d'autocorrélation r_{24} , indice de dichotomie $I < O$, méso et amplitude). Afin de mieux caractériser la dynamique de ces perturbations et leur récupération, nous avons développé un enregistreur thermique entièrement inclus dans la résine des systèmes d'accès vasculaires habituellement implantés pour administrer la chimiothérapie aux patients cancéreux. Ce nouveau dispositif enregistre la température intracorporelle avec une résolution de 0.1°C et une précision absolue de 0.2°C chaque 10 min pendant une durée minimale de 2 ans. Les données sont transmises à un récepteur et transférées sur PC. Actuellement en phase industrielle, les premières implantations humaines du Celsite Rhythm (BBraun) sont prévues fin 2007. Outre le suivi prolongé et non invasif du système circadien, le Celsite Rhythm permettra une meilleure définition de la phase du système circadien et contribuera à personnaliser la chronothérapie.

Projet soutenu par l'Union européenne (Réseau d'excellence BIOSIM, Contrat No. LSHB-CT-2004-005137 et Projet TEMPO, contrat No LSHG-CT-2006-037543), l'Association pour la Recherche sur le Temps Biologique et la Chronothérapie, hôpital Paul Brousse, Villejuif, et BBraun Médical, Chasseneuil (France).

ALTÉRATIONS DU SYSTÈME CIRCADIEN DE L'HÔTE ET DE LA TUMEUR AU COURS DE LA PROGRESSION TUMORALE CHEZ LA SOURIS

XM Li¹, E Filipki¹, P Innominato¹, R Smaaland¹, B Claustrat² et F Lévi¹

¹INSERM U776 « Rythmes biologiques et cancers » & Univ Paris-Sud, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, F-94800 ;

²Centre de médecine nucléaire, Hôpital neurocardiologique, Lyon, Fr

Les altérations des rythmes circadiens favorisent la progression tumorale et raccourcissent la survie chez la Souris porteuse de tumeur et chez les patients cancéreux. Ici, nous étudions les effets de la prolifération cancéreuse sur la physiologie circadienne et la coordination circadienne du cycle cellulaire dans une tumeur transplantable de la Souris.

Des souris B6D2F1 mâles de 7 semaines sont synchronisées par LD12:12. Un capteur téléométrique est implanté dans la cavité péritonéale pour enregistrer les rythmes circadiens d'activité locomotrice et de température. Un fragment d'ostéosarcome de Glasgow est ensuite implanté par voie sous-cutanée. Le sang et la tumeur sont prélevés à l'un des six stades circadiens (3, 7, 11, 15, 19 ou 23 h Après le Début de la Lumière) aux jours 9 et 10 (stade précoce) et aux jours 12 et 13 (stade avancé) après inoculation de tumeur. La corticostéronémie est déterminée par RIA. Les tumeurs sont disséquées et pesées. La distribution des phases du cycle cellulaire dans la tumeur est analysée par cytométrie en flux avec double marquage à l'iode de propidium et à l'anti Ki-67.

Les rythmes circadiens d'activité, de température et de corticostéronémie présentent des altérations mineures et non significatives au cours de la croissance tumorale. Au contraire, dans la tumeur au stade avancé, la proportion des cellules en phase G2/M augmente, tandis que le taux des cellules apoptotiques diminue par rapport au stade précoce (G2/M : $33 \pm 1\%$ vs $29 \pm 1\%$, $p = 0.002$; Apopto-

se : $15 \pm 1\%$ vs $10 \pm 0.6\%$, $p < 0.001$). Les rythmes circadiens des phases G1, S ou G2/M et de l'apoptose sont validés significativement dans les tumeurs précoces, alors que ce n'est pas le cas pour les tumeurs avancées.

Conclusion : La progression tumorale est associée à une altération du contrôle circadien de la division cellulaire et de l'apoptose plutôt que de la physiologie circadienne de l'hôte. Les modifications de l'organisation circadienne de la tumeur pourraient contribuer à sa propre progression.

Projet soutenu par l'Union européenne (the Network of Excellence BioSim, Contrat No. LSHB-CT-2004-005137) et ARC (Grant n° 3342), Villejuif, Fr

VALEUR ADAPTATIVE DES RYTHMES JOURNALIERS COMPORTEMENTAUX

S. Lumineau, C. Houdelier et M.-A. Richard-Yris.

UMR CNRS 6552, Université de Rennes A, Campus de Beaulieu, Avenue du Général Leclerc, 35042 Rennes Cedex, sophie.lumineau@univ-rennes1.fr

En conditions naturelles, les animaux organisent leurs activités suivant des rythmes journaliers en réponse aux contraintes de l'environnement dans lequel ils vivent. Selon le moment du nyctémère où se situe leur phase active, ils occupent alors une niche écologique temporelle particulière qui peut être de quatre types: diurne, nocturne, crépusculaire ou arythmique. Cette niche écologique temporelle est spéci-spécifique mais peut montrer des variations notamment saisonnières ou encore sous la pression de compétition interspécifique. Chez les espèces diurnes, la structure journalière des comportements à forte dépense énergétique (principalement alimentation et locomotion) est généralement de type bimodal même si des structures mono- ou poly-phasiques existent. Ce rythme journalier bimodal constitue une réponse adaptative aux contraintes de l'environnement dont les facteurs varient de manière cyclique et prévisible en accord avec les besoins énergétiques de l'animal. En particulier, ils représentent une adaptation temporelle de l'organisme aux variations journalières de lumière, de disponibilités des ressources trophiques mais aussi d'autres facteurs de l'environnement biotique comme par exemple la présence de prédateurs.

LES RYTHMES DE L'HIBERNATION

A. Malan

CNRS-INCI, Neurobiologie des Rythmes, 67084 STRASBOURG

L'hibernation des mammifères s'inscrit dans un rythme circannuel avec une horloge endogène. En plus de la reproduction, celle-ci contrôle la préparation automnale (engraissement ou amassage, choix alimentaires, croissance du tissu adipeux brun) et le réveil printanier, pour lequel elle est particulièrement nécessaire. Outre la vasopressine et l'axe hypothalamo-gonadique, la régulation de ce rythme met en jeu l'effet intracérébral de peptides hépatiques, dont le passage par la barrière hémato-encéphalique fait lui-même l'objet d'un contrôle saisonnier. Au cours de l'hiver, les épisodes de torpeur avec hypothermie sont entrecoupés de retours temporaires à l'euthermie (« réveils », dont la période varie de quelques jours à quelques semaines suivant les espèces. Selon Tu et McKnight (2006) cette organisation assurerait la ségrégation temporelle de phénomènes métaboliques incompatibles entre eux. Cette périodicité fait intervenir les

(Suite page 81)

(Suite de la page 80)

noyaux suprachiasmatiques (NSC), probablement en combinaison avec un phénomène de type sablier, caractérisé par la diminution progressive du seuil de réponse à des stimuli extéroceptifs susceptibles de provoquer un réveil. Quant au rythme circadien, sa persistance ou non lors des épisodes de torpeur reste très controversée. Elle est incontestable dans certaines études. On ignore encore si son absence dans d'autres relève de différences entre les espèces ou les variables étudiées, ou encore des capacités de détection insuffisantes des méthodes employées. Quoi qu'il en soit, l'augmentation de l'incorporation relative de 2-déoxyglucose dans les NSC, dans un contexte où la synthèse protéique moyenne du cerveau est diminuée d'un facteur 1000 et où l'animal est le plus souvent en libre cours (obscurité du terrier), traduit l'importance de la conservation de leur fonctionnement. Enfin, il existe en hibernation profonde un rythme respiratoire avec des apnées de l'ordre de l'heure, entraînant des oscillations de pression partielle d'oxygène dans un rapport de dix à un, dont les conséquences fonctionnelles sont inéluctables, bien qu'elles soient encore inconnues. Dans l'ensemble, l'hibernation se traduit donc par plus et non par moins de rythmicité, ce qui en fait un modèle d'étude plein de promesses.

MAITRISE DE LA SAISONNALITÉ DE LA REPRODUCTION CHEZ LES OVINS : UN NOUVEAU TRAITEMENT PHOTOPÉRIODIQUE

B. Malpaux, D. Chesneau.

UMR INRA - CNRS - Université François Rabelais de Tours - Haras Nationaux, Physiologie de la Reproduction et des Comportements, 37380 Nouzilly (France)

Les ovins présentent une reproduction saisonnée ce qui entraîne des variations de production de la viande et du lait au cours de l'année. Face à une demande constante des consommateurs, les éleveurs utilisent des traitements hormonaux ou photopériodiques pour maîtriser la période de reproduction. Chez cette espèce, les traitements photopériodiques reposent sur l'utilisation de jours longs (16 h de lumière/jour) pendant 2 à 3 mois, suivie de celle de jours courts (8 h/jour) pendant 2 à 3 mois, les premiers préparant les animaux à répondre à l'effet stimulant des seconds. Dans les conditions pratiques, les jours courts sont très difficiles à utiliser (difficulté technique d'obscurcir totalement les bâtiments d'élevage) et l'effet « jours courts » est obtenu par l'intermédiaire d'un implant de mélatonine qui délivre cette hormone pendant 80 jours. Pour des raisons de coût et d'image de marque des produits animaux, les traitements hormonaux, mélatonine incluse, sont contestés. Pour proposer une alternative, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle l'activité sexuelle peut être induite chez les ovins en bloquant l'effet inhibiteur des jours longs de la même manière qu'en stimulant avec des jours courts ou de la mélatonine. Douze béliers ont été traités avec 60 jours longs (16 h lumière/jour). Ils ont ensuite été répartis en deux lots (J0): le lot témoin (T), maintenu en jours longs pendant 100 jours supplémentaires, et le lot expérimental (LL) éclairé de manière continue pendant la même durée pour supprimer toute information photopériodique. Ce traitement a effectivement induit une suppression du rythme nyctéméral de sécrétion de mélatonine (concentrations <30 pg/ml pendant 30 heures à J33). Le volume testiculaire des animaux LL a augmenté graduellement à partir de J0 contrairement au lot témoin. En J74, le volume testiculaire



était de $288 \pm 19 \text{ cm}^3$ (moyenne \pm ES) et de $205 \pm 6 \text{ cm}^3$ dans les lots LL et T, respectivement ($p < 0,01$, Mann et Whitney). Ces résultats démontrent que le retrait d'une information photopériodique inhibitrice aboutit à une induction de l'activité sexuelle chez le bélier. Des expériences complémentaires sont en cours pour vérifier que les caractéristiques de cette induction sont comparables à celles obtenues par exposition à des jours courts.

REAL-TIME IMAGING OF THE SUPRACHIASMATIC CIRCADIAN CLOCKWORK

E Maywood

Neurobiology Division, MRC-Laboratory of Molecular Biology, Hills Road, Cambridge, CB2 0QH, UK

Circadian timekeeping in mammals is driven by transcriptional/post-translational feedback loops that are active within both peripheral tissues and the circadian pacemaker of the suprachiasmatic nuclei (SCN). Recent genetic screens in mice have been instrumental in identifying genes encoding the intracellular mechanism that underlies circadian timing. During circadian day CLOCK and BMAL1 proteins form heteromeric complexes which, acting via E-box DNA regulatory sequences, drive the expression of *Period* (*Per1-3*) and *Cryptochrome* (*Cry1, 2*) genes. Cytoplasmic PER and CRY complexes accumulate in the nucleus and thereby inhibit expression of *Per* and *Cry* genes. PER and CRY are subsequently degraded by the proteasome and these events establish a delayed transcription/post-translational negative feedback loop, oscillating with a period of about a day. Mutations that slow the proteasomal degradation of CRY prolong the phase of negative feedback and thereby lengthen circadian period, whereas mutations that destabilise PER accelerate the clock. This feedback loop then drives daily waves of gene expression that determines the pattern of neural and paracrine output from the SCN, and its responsiveness to afferent signals from retina and brain.

A major technical advance has been the development of real-time imaging using reporter genes to monitor cellular circadian gene expression in organotypic SCN slices from *mPER2-luciferase*, *mPer1::luciferase* or *mPer1::GFP* transgenic mice. Peripheral tissues have also been shown to have local, self-sustaining circadian clocks. Thus the current model of the mammalian timing system has the SCN as the principal pacemaker, cued to solar time by its retinal innervation, co-ordinating activity of multiple local oscillators distributed across tissue systems synchronising them to solar time and to each other. In this

(Suite page 82)

(Suite de la page 81)

way adaptive temporal integration of physiology, behaviour and metabolism is sustained throughout the individual.

Supported by Medical Research Council, U.K and EUClock

THE CLOCK IN THE CELL: INSIGHTS INTO PRIMORDIAL CLOCK MECHANISMS FROM COMPARATIVE STUDIES WITH SIMPLE SYSTEMS

M Merrow

University of Groningen, the Netherlands

Circadian timing systems rule our lives, dictating physiology, metabolism and behaviour. Living against the clock compromises performance and quality of life, and individuals suffering from higher levels of social jetlag (a recurring sleep debt, usually associated with the work week) are more likely to be smokers. Living with the clock concerns the circadian phase of entrainment, which varies between individuals (chronotype) and is not easily determined. Given that circadian clocks are found in organisms of all phyla, we use a comparative approach and employ simple model systems to probe the molecular mechanism of the clock in entrainment. Previously, we have shown residual circadian entrainment in the absence of so-called core clock genes. Based on this work, I will discuss new ideas concerning consensus clock genes (the 'phoscillator'), mechanisms and properties.

DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE EN CYCLISME A LA VALORISATION INDUSTRIELLE

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

CRAPS EA2131, Université de Caen Basse-Normandie.

Les fluctuations journalières de la performance cycliste en condition aérobie ont pu être analysées au cours d'études successives. Les principaux résultats indiquent des variations diurnes des variables métaboliques (Consommation d'oxygène, Ventilation, Fréquence cardiaque) en situation d'exercice sous-maximal avec une réduction des amplitudes de fluctuation pour des intensités d'exercice élevées.

La batyphase du rythme de la capacité de performance interviendrait vers 06:00 h et l'acrophase serait proche de 18:00 h. La technique de pédalage présente elles aussi des fluctuations diurnes fines qui ferait suite aux modifications journalières du fonctionnement du système musculo-squelettique (Souissi et Davenne, 2004). Ces procédures de détection des fluctuations journalières en situation d'exercice physique sont en partie limitées par le niveau de fiabilité et de précision des dispositifs de mesures disponibles. La compréhension des phénomènes observée est désormais dépendante de l'évolution des techniques d'enregistrement disponibles. Ainsi, l'accès à la mesure continue de la température interne constitue un enjeu majeur de l'évolution des études en chronobiologie. La mise à disposition d'un dispositif fiable, simple d'utilisation et non invasif permettrait de systématiser



les enregistrements de cette variable. Il s'agit alors de valoriser auprès des industriels l'intérêt qu'ils ont à développer ce type de dispositif en accédant ainsi à des applications nouvelles offrant de nouvelles perspectives de marché. Dans ce contexte, les laboratoires de recherche en physiologie disposent de ressources fondamentales pour l'accompagnement et le développement des projets industriels innovants.

RELATION BETWEEN CIRCADIAN REST-ACTIVITY RHYTHM, QUALITY OF LIFE AND SURVIVAL IN CANCER PATIENTS

A. Parganiha^{1,1}, J. Waterhouse², A. Karaboue^{1,3}, P. Innominato^{1,3}, I. Iurisci^{1,4}, S. Giacchetti³, T. Moreau⁵ and F. Lévi^{1,3}

¹INSERM U776, Rythmes Biologiques et Cancers, Hôp. Paul Brousse, Villejuif 94800, France ;

²Research Institute for Sports and Exercise Sciences, John Moores University, Liverpool, UK;

³Unité de Chronothérapie, Dpt de Cancérologie, Hôp. Paul Brousse, Villejuif, France;

⁴Dept of Oncology & Neurosciences, Univ. "G. d'Annunzio", Chieti, Italy;

⁵Univ. Paris-Sud, UMR-S0776, Orsay, F-91405, France

Background: Rest-activity rhythm is a major physiology output that offers a window on circadian timing system function in patients. Wrist actigraphy monitoring provides a simple and non-invasive tool for estimating circadian system function in cancer patients. Although several studies document rest-activity patterns in clinically healthy and critically ill subjects, their sample size is insufficient to resolve critical issues for tailoring chronotherapeutic delivery to circadian timing system status.

Objective: The aim of the present study is to investigate the association between circadian rest-activity rhythm parameters, quality of life dimensions, and survival in a large multicenter cohort of cancer patients.

Methods: We gathered rest-activity records from 584 patients with metastatic cancers. Rest-activity was monitored non-invasively in each patient using a small-sized wrist-worn piezoelectric accelerometer (Mini-Motionlogger, Actigraph, Ambulatory Monitoring Inc., Ardsley, New-York, USA). Actigraphy data were gathered with 1- or 2-minute epoch length over at least 48 consecutive hours. A comprehensive database is close to construction completion with approximate 87% records ≥ 72 h. The following items have been validated and entered in the database for each patient: prior cancer and treatment history, baseline patient's characteristics and QOL questionnaire, chemotherapy protocol received after actigraphy assessment, early and late toxicities, best treatment response, progression free survival and survival. Robust rhythm parameters including 24-h average, amplitude, peak time, autocorrelation coefficient, and dichotomy indices have been computed and entered in the database for all the patients. Comprehensive descriptive and statistical analyses of the relationship between the rest-activity rhythm parameters, patients' demographics, quality of life dimensions, toxicity, and treatment and survival outcome are ongoing.

Results: Findings will be presented.

Conclusion: This study will establish the design of prospective international database for assessing the relationship between circadian rest-activity rhythm and quality of

(Suite page 83)

(Suite de la page 82)

life, subjective symptoms, progression free survival and survival in cancer patients.

Acknowledgement: Recipient of a post doctoral fellowship from Université Paris-SUD-XI.

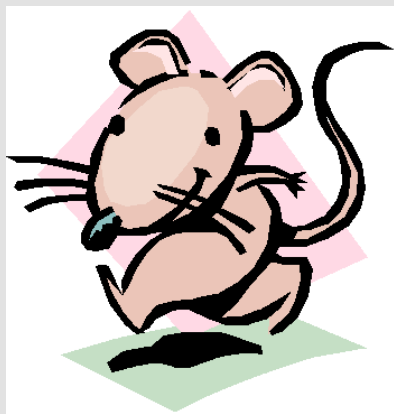
LA MÉLATONINE ET LA PHOTOPÉRIODE RÈGULENT L'EXPRESSION DU GÈNE DE LA Δ -AMINOLÉVULINATE SYNTHÉTASE ET PAR LA MÊME LA VOIE DE BIOSYNTHÈSE DE L'HEME DANS LA GLANDE DE HARDER DE RAT

H. Puy¹, Y. Touitou², Y. Djeridane²

¹Centre Français des Porphyries, Service de Biochimie, INSERM U409, Hôpital Louis Mourier, 92700 Colombes.

²Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie,

Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, INSERM U713, 75013 Paris.



La glande de Harder (GH) des rongeurs est un organe orbitaire paire qui enveloppe du côté nasal la partie médiopostérieure du globe oculaire. Chez les rongeurs, cet organe considéré comme faisant partie de l'axe rétine-glande pinéale, est source de mélatonine et est

caractérisé par une forte activité porphyrinogénique, la protoporphyrine IX (PPIX), précurseur de l'hème et pigment photosensible et principale porphyrine de la GH. Le but de ce travail a été d'étudier les variations jour/nuit des concentrations de la PPIX, de l'activité et du mode d'expression de la ferrochélatase (FECH), enzyme qui catalyse la chélation du fer au noyau protoporphyrine pour former l'hème, et de la δ -aminolévulinatase synthétase (ALA-S), enzyme limitante pour la synthèse des porphyrines, ainsi que la régulation de la voie de biosynthèse de l'hème. Les paramètres biologiques porphyriniques hardériens ont été comparés à ceux d'un organe contrôle, le foie. Des rats Wistar mâles âgés de 3 semaines synchronisés par un cycle de lumière:obscurité de 12:12 durant 3 semaines ont été sacrifiés à 2 stades circadiens : 6 (milieu de la phase photophase) et 18 (milieu de la scotophase) heures après le début de la lumière. Les tissus de GH et de foie ont été prélevés immédiatement après le sacrifice. Les résultats montrent que les concentrations de PPIX sont 628 à 672 fois plus élevées dans la GH que dans le foie, sans différences jour/nuit. L'hyperconcentration de PPIX dans la GH est la conséquence directe d'une faible expression du gène de la FECH, 5 à 7 fois plus faible que dans le foie, combinée à une surexpression du gène de l'ALA-S, 10 fois plus élevée que dans le foie. L'activité et l'expression du gène de la FECH ne présentent pas de différences jour/nuit. Alors que l'activité et l'expression du gène de l'ALA-S montrent des différences jour/nuit dans la GH avec des taux d'activité et d'ARNm significativement plus élevés au milieu de la scotophase. La mélatonine (10 mg/kg) administrée au milieu de la photophase provoque une augmentation du taux de l'ARNm de l'ALA-S dans la GH à un niveau semblable à celui observé en scotophase. Par ailleurs, l'exposition à la lumière conti-

nue, connue pour inhiber la synthèse de mélatonine endogène, abolit les différences jour/nuit du taux de l'ARNm de l'ALA-S observées dans les conditions standard de 12:12. Nos résultats montrent pour la première fois que l'expression constitutive du gène de l'ALA-S dans la GH de rat suggère un mécanisme de contrôle transcriptionnel où la mélatonine et la photopériode régulent la biosynthèse de l'hème.

LE RYTHME CIRCADIEN D'EXPRESSION DE L'ARNM DE LA TRYPTOPHANE HYDROXYLASE-2 DANS LES NOYAUX DU RAPHE EST INDUIT PAR LE RYTHME DE CORTICOSTERONE ET MODULÉ PAR L'ACTIVITE LOCOMOTRICE.

S. Raison, ZS. Malek, D. Sage, P. Pévet.

Dpt de Neurobiologie des Rythmes INCI-UMR 7168, CNRS-ULP Strasbourg.

L'innervation sérotoninergique des noyaux suprachiasmatiques (SCN) issue des noyaux du Raphé participe aux mécanismes de synchronisation de l'horloge circadienne. Nous avons démontré précédemment l'existence de variations circadiennes des taux d'ARNm de la tryptophane hydroxylase-2 (Tph2, enzyme limitante de la synthèse de sérotonine) dans les corps cellulaires des noyaux du Raphé médian (RM) et dorsal (RD). Les mécanismes responsables de cette expression circadienne demeurent inconnus. Les SCN pourraient générer ce rythme par l'intermédiaire de différents messagers, notamment de nature hormonale et comportementale. Nous avons ainsi évalué l'implication des glucocorticoïdes et de l'activité locomotrice sur l'expression du gène *tph2* dans le RD et le RM par hybridation *in situ*.

L'abolition du rythme de sécrétion de corticostérone après surrénalectomie (groupe ADX) entraîne la suppression du profil rythmique de l'ARNm-Tph2 dans le RD et le RM. La restauration expérimentale du pic nocturne de corticostérone en rajoutant cette hormone dans l'eau de boisson des rats ADX (groupe CORT), permet d'induire de nouveau un profil rythmique de l'ARNm-Tph2. Une activité locomotrice volontaire pendant 6 semaines augmente le niveau d'expression de l'ARNm-Tph2 sans augmentation concomitante des taux plasmatiques de corticostérone. Cette activité locomotrice induite à long terme entraîne de plus, une variation significative des taux d'ARNm-Tph2 chez les rats surrénalectomisés. Nos résultats démontrent que les deux messagers étudiés (corticostérone et activité locomotrice) modulent l'expression du gène *tph2* dans les noyaux du Raphé: la sécrétion rythmique de corticostérone induit le rythme d'ARNm-Tph2 et l'activité locomotrice module l'amplitude de l'expression du gène *tph2*.

Ainsi les neurones sérotoninergiques pourraient être considérés comme une cible de ces sorties endocrine et comportementale des SCN et assurer, *via* leurs efférences, la distribution d'un message circadien dans différentes structures cibles, un rétrocontrôle sur l'activité de l'horloge.

DESYNCHRONISATION INTERNE ET TOLERANCE AU TRAVAIL POSTE

A. Reinberg et I. Ashkenazi

(Suite page 84)

(Suite de la page 83)

Chronobiologie, Fondation A. de Rothschild, 29 rue Manin 75940 Paris Cx 19; Chronobiology & Human Genetics, University of Tel Aviv, Faculty of Medicine, Israel

But : L'intolérance au travail posé pourrait résulter d'une sensibilité individuelle à une désynchronisation interne. (Reinberg A. et al Nature, 1984; 308 : 272 -274). Chez certains Travailleurs Postés (TP) dont des rythmes circadiens sont désynchronisés (Veille sommeil, température orale, force musculaire des deux mains) s'observent des symptômes d'intolérance (troubles du sommeil, fatigue persistante, troubles du comportement, usage de somnifères). Pour vérifier cette hypothèse des résultats antérieurs (Reinberg et al Eur J Appl Physiol 1988; 57:15-25) ont été re analysés.

Sujets et Méthodes : 48 hommes. Ordre aléatoire de leur recrutement pour l'étude puis, formation de 3 groupes: TP à bonne tolérance (n=14), à mauvaise tolérance – plaintes cliniques > 1 an (n=19) et ex postés (n= 15) soustraits au travail de nuit depuis 1.5 à 20 ans du fait d'une très mauvaise tolérance mais sans symptôme lors de l'étude. Séries temporelles individuelles > 15 jours, avec 1 ou 2 postes de nuit. Journal de sommeil. Auto mesures: température orale et force musculaire des 2 mains (dynamomètre Colin Gentile). 4 à 5 tests/24h. Statistiques: Période prédominante Tau quantifiée par spectre de puissance (De Prins). Test t, Chi 2, coefficient de corrélation r.

Résultats et commentaires. **1** - L'âge moyen des TP à bonne tolérance (m=44.9 +/- 2.1 sem) > TP à mauvaise tolérance (m=40.1 +/- 2.6 avec p<0.001) lui-même > ex-TP (m=33.4 +/- 1.7 avec p=0.000). **2** - La durée du travail posté (années) chez les TP à bonne tolérance (m=19.9 +/- 2.2 sem) > TP à mauvaise tolérance (=15.7 +/- 2.2 avec p<0.002) lui-même > ex-postés (m=10.7 +/- 1.2 avec p = 0.000). **3** - La corrélation entre l'âge du sujet et la durée du TP est > chez les sujets tolérants (r = 0.97 avec p=0) que les non tolérants (r = 0.80 avec p< 0.001) et que les ex-postés (r = 0.72 avec p<0.01). **4** - Le tau du rythme veille sommeil fut de 24h chez tous les sujets. Le nombre de rythmes désynchronisés (tau différant de 24h) fut le plus grand chez les TP non tolérants et le plus petit chez les tolérants (Chi 2 = 38.8 avec p=0). **5** - Chez les ex-postés les symptômes d'intolérance et la désynchronisation interne furent réduits ou nuls après le retour au seul travail de jour (suivi clinique de 1.5 à 20 ans – médiane = 12 ans - de 15 sujets). Tout se passe comme si les TP non tolérants sont plus sensibles que les TP tolérants à la désynchronisation interne des rythmes étudiés.

EXPRESSION CIRCADIENNE DES GÈNES HORLOGE DANS LES PHOTORÉCEPTEURS DU RAT

C. Sandu, M. Masson-Pévet, D. Hicks, M.P. Felder-Schmittbuhl

UMR 7168 - INCI, Département de Neurobiologie des Rythmes, 5 rue Blaise Pascal, Strasbourg

La rétine des mammifères contient une horloge circadienne autonome qui contrôle une variété de processus cellulaires, biochimiques et physiologiques. Les gènes horloge exprimés dans la rétine ont été identifiés mais la localisation cellulaire et les mécanismes moléculaires de l'horloge circadienne de la rétine ne sont pas encore connus. Chez les vertébrés non-mammifères, l'horloge circadienne réti-

nienne est localisée dans la couche des photorécepteurs. Plusieurs processus rythmiques jouant un rôle critique dans la fonction rétinienne ont été décrits dans les photorécepteurs des mammifères, ce qui suggère que ces cellules pourraient contenir l'horloge circadienne. L'objectif de notre étude est d'identifier les gènes horloge exprimés au niveau de la couche des photorécepteurs du rat et de caractériser leur expression au cours du cycle circadien en utilisant la PCR quantitative en temps réel (qPCR). Les photorécepteurs sont isolés à partir de rétines prélevées pendant des cycles de 24h par une technique mécanique qui permet d'obtenir des tranches pures de la couche des photorécepteurs. Nos données préliminaires montrent que tous les gènes horloge testés sont exprimés au niveau de la couche des photorécepteurs et que l'expression de certains d'entre eux a un rythme circadien.

REGULATION DES RYTHMES CIRCADIENS PAR LA KINASE WEE1 ?

A. Saumet, G. Cretenet, F. Gachon

IGH- CNRS UPR1142- Equipe Avenir, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier cedex 5

Chez les mammifères, de plus en plus d'évidences indiquent que l'horloge circadienne et le cycle cellulaire ne sont pas deux processus biologiques indépendants, mais au contraire qu'ils présentent des caractéristiques communes. Par exemple, l'expression de certains gènes impliqués dans le cycle cellulaire - tels que *c-Myc*, la *cycline D1*, et la kinase *Wee1* - est régulée de manière circadienne. Dans cette étude, nous nous intéressons au lien entre cycle cellulaire et rythmes circadiens et en particulier au rôle potentiel de la kinase WEE1, impliquée dans le contrôle de la transition G2-M du cycle cellulaire. Le but de ce projet est de déterminer si cette kinase WEE1 pourrait être impliquée dans la phosphorylation de composants de l'horloge circadienne. En effet, l'effet des modifications post-traductionnelles, notamment la phosphorylation, commence à peine à émerger comme un mécanisme important de la régulation de l'horloge circadienne. S'il a été démontré que les Caséine Kinases peuvent jouer un rôle en phosphorylant les protéines PERIODs, ce sont pour le moment les seules kinases impliquées dans l'horloge circadienne identifiées. Lors de travaux préliminaires, nous avons pu observé que l'ARNm de *Wee1* a la particularité d'avoir une expression circadienne même dans des cellules qui ne se divisent pas, ce qui laisse penser qu'elle pourrait avoir une fonction en dehors du cycle cellulaire. Nous étudierons donc l'expression de la protéine WEE1 et son activité kinase dans des extraits de souris en fonction du rythme circadien. De plus, l'utilisation de cellules embryonnaires de souris dans lesquelles l'expression de *Wee1* peut être supprimée par le système Cre-LoxP inducible par le tamoxifène, nous permettra d'étudier sa capacité à influencer la régulation des cycles cellulaires et circadiens dans des cellules en culture. Enfin, nous utiliserons un criblage génétique de façon à caractériser de nouveaux substrats de cette enzyme dans le but de mieux comprendre sa fonction dans la cellule et de caractériser son éventuel rôle dans la régulation de la physiologie par les rythmes circadiens.

INFLUENCE DU MOMENT DE LA JOURNÉE ET DE LA PRÉFÉRENCE CIRCADIENNE SUR LE FONCTIONNEMENT COGNITIF : COMPARAISON DE DEUX AS-

(Suite page 85)

(Suite de la page 84)

PECTS TEMPORELS

**C. Schmidt^{1,2}, F. Collette^{1,3}, C. Cajochen²,
P. Peigneux^{1,3}**

¹ Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège, Belgique -

² Centre de Chronobiologie,

Centres Universitaires Psychiatriques de Bâle, Suisse

³ Unité de neuropsychologie, Université de Liège, Belgique

⁴ UR2NF, Université Libre de Bruxelles, Belgique

Un nombre croissant de données scientifiques suggère que la performance cognitive peut varier au cours de la journée en fonction de nos rythmes circadiens. De plus, les différences chronobiologiques interindividuelles jouent un rôle important dans cette variation. Ainsi, les humains peuvent présenter des différences plus ou moins importantes dans la synchronisation d'une vaste gamme de comportements. Ces paramètres reflètent le chronotype spécifique à chaque individu. Les différences chronotypiques ont pour conséquence que les capacités individuelles s'exprimeront différemment selon le moment de la journée auquel celles-ci sont évaluées. La plupart des études ayant investigué cet aspect se sont basées sur des temps dits « externes » (testing le matin et le soir à des heures externes fixes ; e.g. 9h00 vs. 18h00) sans prendre en compte le cycle de veille-sommeil spécifique à l'individu et donc son chronotype. Dans la présente étude, nous avons comparé ces deux aspects temporels. En testant 11 sujets du matin et 12 sujets du soir systématiquement 1h30 (testing du matin) et 10h30 (testing du soir) après leur réveil, c'est-à-dire en fonction de leur horloge interne indépendamment de l'heure du jour, nous avons observé que la variation journalière dans les performances en fonction des chronotypes ne se marque que modérément (interaction chronotype*moment de testing pour toutes les mesures ; $p > 0.05$) dans une tâche montrant des variations journalières consistantes lorsque testées à des heures externes fixes (PVT ; 11 sujets du matin vs. 14 sujets du soir testés le soir et le matin selon un horaire fixe ; interaction significative chronotype*moment de testing pour le temps de réaction (TR) médian et pour les 10% des TR les plus lentes ; $p < 0.05$). Ces résultats indiquent qu'une partie des résultats observés dans les études ayant été effectués dans des conditions de vie normales et se basant sur un testing en temps externe sont probablement explicables par des facteurs confondants comme des positions différentielles sur la courbe circadienne, des différences dans des facteurs comme l'inertie de sommeil et le nombre d'heures éveillés au moment du testing.

KISS-1 ET RFRP : DE NOUVEAUX GÈNES POUR LE CONTRÔLE SAISONNIER DE LA REPRODUCTION

**Simonnaux V¹, Revel FG^{1,2}, Pévet P¹, Sabouraud M¹,
Mikkelsen JD²,**

1. Département de Neurobiologie des Rythmes,
Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives,
UMR-7168/LC2, CNRS - Université Louis Pasteur, Strasbourg, France
2. Department of Translational Neurobiology, NeuroSearch A/S,
Ballerup, Denmark

Chez les espèces saisonnières, la photopériode régule la fonction de reproduction de façon à ce que la naissance des petits se produise à la saison la plus favorable de l'année. Chez les mammifères, un système photoneuroendocrine contrôle ces phénomènes via une hormone de la glande pinéale, la mélatonine. Cependant, le(s)

substrat(s) neuroanatomique(s) et les mécanismes cellulaires par lesquels la mélatonine contrôle l'axe reproducteur sont peu connus. Récemment nous avons analysé quels systèmes moléculaires hypothalamiques sensibles à la mélatonine pourraient contrôler la reproduction saisonnière chez le hamster doré (*Mesocricetus auratus*).

La découverte récente que le système Kiss-1/GPR54 représente un stimulateur puissant de l'axe gonadotrope a bouleversé le domaine de la biologie de la reproduction. Nous avons montré que Kiss1 est exprimé dans les noyaux arqués et antéro-ventro-périvericulaire de l'hypothalamus de hamsters mâles à des niveaux nettement plus élevés en photopériode longue (PL; sexuellement actifs) qu'en photopériode courte (PC; sexuellement inactifs). Dans le noyau arqué, l'inhibition de l'expression Kiss1 expression en PC est médiée par la mélatonine et non par la testostérone. De plus, l'administration intracérébroventriculaire prolongée de kisspeptine à des hamsters en PC est suffisante pour induire une reprise de l'activité gonadique, en dépit des conditions photopériodiques inhibitrices, suggérant que la diminution de l'expression de Kiss-1 en PC est à l'origine de l'arrêt de l'axe reproducteur.

Par ailleurs, nous avons montré que l'expression d'un autre gène, le *Rfrp* (RFamide-related peptide) est modulée par la photopériode. *Rfrp* encode pour des peptides impliqués dans la régulation de plusieurs fonctions neuroendocrines dont la reproduction. Nous avons observé que *rfrp* est exprimé dans une région entre l'hypothalamus dorso-médian et ventro-médian avec des niveaux plus élevés en PL qu'en PC. Ces variations sont contrôlées par la mélatonine et non les stéroïdes sexuels. Il a été montré précédemment que la lésion de cette zone, qui contient des récepteurs de la mélatonine, empêche le contrôle photopériodique de la reproduction. Par conséquent, il est possible que les neurones exprimant les *Rfrp* dans l'hypothalamus dorso/ventro-médian, soit la cible de la mélatonine pour le contrôle saisonnier de la reproduction.

Ces variations photopériodiques de *Kiss-1* et *rfrp* semblent spécifiques des espèces saisonnières car elles ne sont pas constatées chez le rat Wistar de laboratoire. En conclusion, ces nouvelles données suggèrent que Kiss-1 et RFRP sont des acteurs essentiels du contrôle saisonnier de la reproduction. La découverte de tels neurones, directement et/ou indirectement sensibles aux effets de la mélatonine, ouvre des perspectives prometteuses pour comprendre les mécanismes d'action cellulaires et moléculaires de cette hormone.

EFFETS COUPLÉS DE L'ÂGE ET DE LA TEMPÉRATURE AMBIANTE SUR L'ORGANISATION TEMPORELLE DE LA TORPEUR CHEZ LE MICROCÈBE : UN MÉCANISME À FORTE VALEUR ADAPTATIVE ?

J. Terrien, F. Aujard

UMR CNRS/MNHN 7179 – Mécanismes adaptatifs et Evolution –
4 Avenue du petit Château – 91800 Brunoy.
terrien@mnhn.fr

Le maintien de la normothermie chez les mammifères est caractérisé par l'expression d'un rythme journalier de température corporelle (T_c) soumis aux variations journalières et saisonnières de la température ambiante (T_a). Le

(Suite page 86)

P
r
i
x
J
e
u
n
e
C
h
e
r
c
h
e
u
r

(Suite de la page 85)

Microcèbe est un primate nocturne présentant des rythmicités circadienne et saisonnière très marquées. Chez cette espèce, la mise en place de la torpeur journalière pendant les premières heures de sommeil diurne est indépendante de la photopériode, suggérant une valeur adaptative forte de ce mécanisme. Dans ce cadre, les effets du vieillissement et de la modification de Ta sur l'organisation temporelle de la torpeur ont été testés sur des microcèbes en période hivernale (jours courts, JC : LD 10/14) ou estivale (jours longs, JL : LD 14/10). Le suivi de la rythmicité circadienne a été effectué par enregistrement téléométrique de la Tc pendant des périodes successives de 10 jours à 25°C, 12°C et 34°C. L'amplitude de la torpeur, l'heure de descente thermique (H_{desc}) et l'heure du minimum de Tc (H_{min}) ont été estimées.

A 25°C, les animaux adultes et âgés expriment des rythmes journaliers d'amplitude similaire, qu'ils soient en hiver ou en été. En JC, la Tc commence à descendre en moyenne 130±23 min avant l'allumage des lumières, alors que H_{min} , légèrement plus tardive de 50 minutes chez les âgés, est égale à -83±13 min chez les adultes. En JL, H_{desc} = 60±18 min alors que H_{min} = -177±41 min. A 12°C en SDJC, la descente thermique est retardée chez les adultes sans modification chez les âgés. H_{min} n'est pas directement affectée par le froid mais la Tc atteint son minimum plus tard chez les âgés que chez les adultes, entraînant un approfondissement de la torpeur. A 12°C en JL, aucune modification de l'organisation temporelle du rythme journalier n'est observée chez les adultes alors que H_{desc} intervient 20 min plus tard chez les âgés. A 34°C en JL, l'organisation temporelle est conservée chez les animaux adultes comme âgés avec une réduction de l'amplitude thermique. La descente thermique est néanmoins plus précoce de 50 min chez les âgés par rapport aux adultes. A 34°C en JC, on observe une forte réduction de l'amplitude thermique journalière, encore plus accrue chez les âgés, avec retard de H_{desc} chez tous les animaux (H_{desc} = 40±20 min). H_{min} n'est pas affectée chez les adultes alors qu'elle est très retardée chez les âgés (H_{min} = -452±32 min).

Les modulations de la torpeur sont donc dépendantes de la photopériode. Les effets de l'âge sur l'organisation temporelle, peu visibles à 25°C, sont révélés lors de l'exposition au froid et au chaud. Les animaux âgés semblent répondre par la modulation de l'amplitude du rythme de Tc, alors que les adultes semblent ajuster les événements temporels. Enfin, le début de la descente thermique semble être un paramètre plus facilement modulable que H_{min} , paramètre à la valeur adaptative la plus forte.

SYNCHRONISATION, MELATONINE ET DESORDRES PSYCHIATRIQUES

Y. Touitou

Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire,
Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie 91 boulevard de l'Hôpital
75634 PARIS CEDEX 13

La mélatonine, principale hormone de la glande pinéale, est un marqueur de l'organisation temporelle circadienne. Un certain nombre de propriétés biologiques de la mélatonine ont été décrites parmi lesquelles une action antioxydante, immunomodulatrice et oncostatique. Un des effets les plus importants à considérer du point de vue de l'organisation circadienne est l'activité chronobiotique de

l'hormone car elle est capable d'ajuster le fonctionnement de l'horloge en déplaçant la phase circadienne de certains rythmes. Les désordres psychiatriques dont la symptomatologie clinique est souvent décrite comme cyclique ont fait l'objet d'études expérimentales ayant pour but de rechercher chez les patients souffrant de désordres psychiatriques 1) la/les modification(s) du profil circadien de la mélatonine avec comme objectif la recherche d'un marqueur biologique de ces troubles 2) l'effet de la mélatonine ou de ses agonistes comme agents pharmacologiques avec comme objectif le renforcement de l'organisation temporelle et l'amélioration des désordres cliniques. Les travaux de notre groupe sur le sujet seront présentés.

CONSTRUCTION DE MESSAGES SAISONNIERS PAR L'HORLOGE CIRCADIENNE

P Vuillez, B Tournier, P Pévet.

Neurobiologie des rythmes, INCI, UMR 7168 CNRS-ULP, Strasbourg.

Parallèlement à leur organisation journalière orchestrée par les noyaux suprachiasmatiques (NSC), les Mammifères s'adaptent par anticipation aux variations saisonnières de l'environnement. Chez les Hamsters par exemple, le passage d'une photopériode longue (PL) à une photopériode courte (PC) provoque un allongement du pic nocturne de mélatonine, message endocrinien indispensable à la préparation à l'hiver. Considérant que la lumière est la principale information régulatrice de l'activité circadienne des NSC et que ceux-ci contrôlent la synthèse de mélatonine, nous avons émis l'hypothèse que l'horloge pouvait être le site clé de la traduction biologique de la photopériode et de sa distribution.

Nous avons d'abord démontré chez deux espèces de hamsters que la durée de la phase de photosensibilité en terme d'expression de *c-Fos* dans les NSC est différente en fonction du passé photopériodique. Les mécanismes moléculaires de genèse et de distribution de la rythmicité journalière sont aussi affectés par la photopériode puisque nous observons que les profils rythmiques des ARNm de gènes horloges et de gènes de sortie de l'horloge varient dans les NSC avec les changements de régimes lumineux. Tous les rythmes d'ARNm sont modifiés (en phase, durée ou amplitude). Les effets les plus spectaculaires concernent *Clock* et *Bmal1*, impliqués dans la boucle positive et la régulation de l'expression des gènes de sortie de l'horloge. En particulier, l'ARNm de *Clock*, constitutif en PL, devient rythmique en PC chez le Hamster doré ou diminue en niveau moyen chez le Hamster d'Europe.

Il est intéressant de noter que le passage d'une PL à une PC a des répercussions plus rapides sur l'expression des gènes horloges que sur celle des gènes de sortie de l'horloge (*Avp*, *Vip*) et que sur celle de la *Nat* (enzyme de synthèse de la mélatonine). La chronologie de toutes ces modifications démontre que les NSC intègrent rapidement le changement de photopériode avant que les changements de la durée de sécrétion de mélatonine soient évidents. La mélatonine n'est pas nécessaire à cette intégration.

Les NSC seraient donc capables de construire et distribuer un message saisonnier. Le gène *Clock* semble particulièrement important dans le fonctionnement saisonnier des NSC, y compris, nous le verrons, au cours de la physiologie annuelle peu comprise « d'état photoréfractaire ».

Annonces de congrès

GRC Gordon Research Conferences

Gordon research Conference on Pineal Cell Biology

20-25 avril 2008,

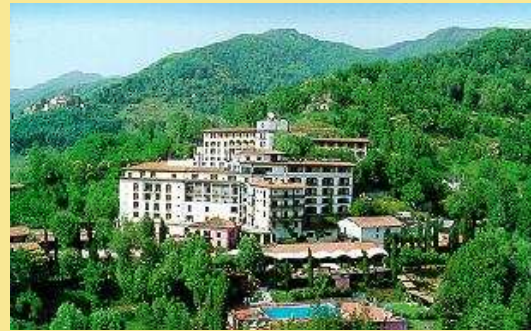
Il Ciocco,

Lucca (Barga), Italie

Chair: [Jorg H. Stehle](#)

Vice Chair: [David R. Weaver](#)

<http://www.grc.org/programs.aspx?year=2008&program=pineal>



Society for Research on Biological Rhythms

11th Biennial Meeting

Du 17 au 21 mai 2008, à Sandestin, Florida (USA)

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



13th International Hibernation Symposium

Hypometabolism in animals : hibernation, torpor and cryobiology


6-12 août 2008, Swakopmund, Namibie



<http://www.ihs2008.com/>

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 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 Berthe.vivien@free.fr

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

Ont contribué à ce numéro

Fabienne Aujard

Jacques Beau

Etienne Challet

Sophie Lumineau

Paul Pévet

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.