

RYTHMES

Éditorial

De la « Société Francophone de Chronobiologie » à la « Société Francophone de Chronobiologie et Chronomédecine » ?

Comme je l'ai indiqué dans mon éditorial d'octobre, en septembre dernier à Frankfort, les membres de la « European Biological Rhythms Society » (EBRS) ont voté l'affiliation de la « Société Francophone de Chronobiologie ». Nous avons tous été très satisfaits de ce vote qui a concrétisé une des actions fortes de la SFC. Encore une fois, notre objectif - tout en protégeant notre communauté - était de permettre à tous les membres de la SFC d'être partie prenante des grandes évolutions qui se dessinent sous nos yeux depuis plusieurs années. Depuis septembre dernier, tous les membres de la SFC sont donc membres de l'EBRS. Comment cette affiliation se traduit-elle concrètement? En termes de cotisation, il n'y aura pas de double cotisation à payer. Les membres de la SFC payent normalement leur cotisation annuelle à la SFC et ceci vaut cotisation pour l'EBRS. C'est au niveau de notre trésorière que se règlent les choses. Elle reverse 10% des cotisations perçues au trésorier de l'EBRS. Plus concrètement, vous allez recevoir par mail - probablement avant que vous ne lisiez ces quelques lignes - un exemplaire du dernier bulletin de l'EBRS. Vous serez ainsi directement informé de la dimension internationale de notre communauté européenne. Bien évidemment tous les membres de l'EBRS vont aussi recevoir un exemplaire de « Rythmes ». Nous croyons que ces échanges permettront de renforcer nos contacts avec nos partenaires des différents pays européens. C'est tous ensemble que nous pouvons répondre à notre ambition de réunir et de représenter l'ensemble des européens qui travaillent dans le domaine des rythmes.

L'évolution importante des bases conceptuelles de la chronobiologie, consécutive aux récents progrès technologiques, font que notre discipline est en pleine métamorphose. Nos connaissances sur la mécanistique des rythmes progressent tous les jours mais, parallèlement, notre communauté prend progressivement conscience que

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

Sommaire

Éditorial 81

Articles :

La Pars Tuberalis, relais endocriné de la mélatonine.

H. Dardente 85

Séries temporelles chronobiologiques

L. Gouthière, B. Mauvieux 99

Annonces de congrès :

Pineal Gordon conference 82

38^{ème} Congrès de la SFC 97

Rubriques :

Mise à jour de l'annuaire électronique 83

Notre site Web 84

Le mot de la trésorière 96

Post-doc 96

Prix Jeune chercheur(se) 97

Résumé de thèse 98

Les chronobiologistes publient 107

Sommaire du volume 36 de Rythmes 107

Chronobiologistes... 108

nos travaux peuvent permettre de répondre à certaines questions sociétales tant au niveau de la santé que de l'organisation sociale du travail. La chronobiologie est devenue une discipline fondamentale respectée et le temps semble venu, sur ces bases, de développer une approche systématique en chronomédecine impliquant de nombreuses disciplines médicales, de l'anesthésiologie à la cardiologie en passant par l'oncologie. Il y a longtemps que certains de nos collègues se sont directement impliqués dans ces approches médicales et l'« Association de Chronobiologie Médicale » avait été créée par certains d'entre eux, en son temps, sur cette base. Ces efforts individuels ont eu un impact et certains de nos collègues ont acquis dans le domaine une notoriété internationale. Il faut reconnaître toutefois que la notion de chronobiologie n'a pas encore vraiment été totalement intégrée par la communauté médicale. Les temps changent. L'organisation même du système de recherche évolue en France comme partout dans le monde et aujourd'hui pour une discipline donnée les deux types d'approches, fondamentales et appliquées doivent aller de pair, non au niveau individuel des chercheurs, mais au niveau des communautés représentatives des disciplines.

La SFC a su, depuis une dizaine d'années, évoluer, et est devenue une société de référence de la discipline, du moins pour ce qui concerne les approches fondamentales. Le rôle d'une société scientifique se doit d'être plus large et en particulier, elle doit représenter l'ensemble de notre communauté en démontrant à la société civile que nos travaux, que nos approches, permettent et permettront de répondre pour partie aux problèmes qui se posent à elle. Pour pouvoir faire cela, la SFC doit continuer à évoluer et regrouper tous les aspects de notre discipline. C'est parce qu'elle représentera, qu'elle aura ou pas la possibilité de jouer le rôle qui doit être le sien.

Je propose donc, pour que tous se retrouvent dans une organisation commune, que la « Société Francophone de Chronobiologie » évolue vers une « Société Francophone de Chronobiologie et Chronomédecine ». Une réunion extraordinaire du CA de la SFC va bientôt être convoquée pour réfléchir sur ce point. Des réflexions sont également engagées au niveau du conseil de l'ACM. Je souhaite que nous puissions vous présenter en mai prochain à Lyon lors de notre assemblée générale, des propositions concrètes. Pour cela nous avons besoin de vos avis. N'hésitez pas à nous écrire, faites nous savoir votre opinion. Merci d'avance.

Paul Pévet
Président

GORDON RESEARCH CONFERENCES: Pineal Cell Biology

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

<http://www.grc.org/programs/2006/pineal.htm>

Pour la conférence **Pineal Cell Biology**

Chair: **Gregory M Cahill**

Vice Chair: **Jorg H Stehle**



Santa Ynez Valley Marriott
Buellton, CA USA

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

M, Mme ou Mlle, Prénom, Nom :

Titres, fonctions :

Adresse :

Tel:

Fax:

Adresse électronique :

Mots clefs :

Pensez à actualiser vos données !

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

(voir page 84 pour la procédure sur le site)

Envoi du Journal RYTHMES

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

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

ou la version papier de RYTHMES ²

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

² Cocher la case correspondant à votre choix

A renvoyer à :

Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7168/LC2, Université Louis Pasteur
5 rue Blaise Pascal, F-67084 STRASBOURG Cedex, France
Tel: (+33) (0)3 88 45 66 93
Fax: (+33) (0)3 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 fi-

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

Lundi 06 Juin 2005

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

Recherche
dans tout le site
> recherche avancée

Bienvenue sur le site de la SFC.

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

A la une

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

Qui sommes-nous

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

Consulter

- ◆ **La revue 'Rythmes'**
Découvrez la revue publiée par la SFC.
- ◆ **Les événements à venir**
Colloques, congrès ou émissions en rapport avec la chronobiologie...
- ◆ **Les annonces en ligne.**
Offres d'emplois, de stages, sujets de thèses...

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

Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

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

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

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

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

Sophie LUMINEAU



La Pars Tuberalis, relais endocrine de la mélatonine.

Hugues Dardente

Centre de Recherche de L'Hôpital Douglas, 6875 bld LaSalle,
H4H1R3 Montreal, QC, Canada

1- Localisation et morphologie de la Pars Tuberalis

La Pars Tuberalis (PT) est une partie morphologiquement distincte de l'adénohypophyse des Vertébrés (Gross, 1984 ; pour revue, Wittkowski et

et située sous l'éminence médiane jusqu'à la tige pituitaire qu'elle encercle complètement (Figure1). Dans sa partie la plus rostrale, elle se présente sous la forme de deux groupes cellulaires situés de part et d'autre du plan sagittal (voir Figure1). Ces deux groupes cellulaires se rejoignent

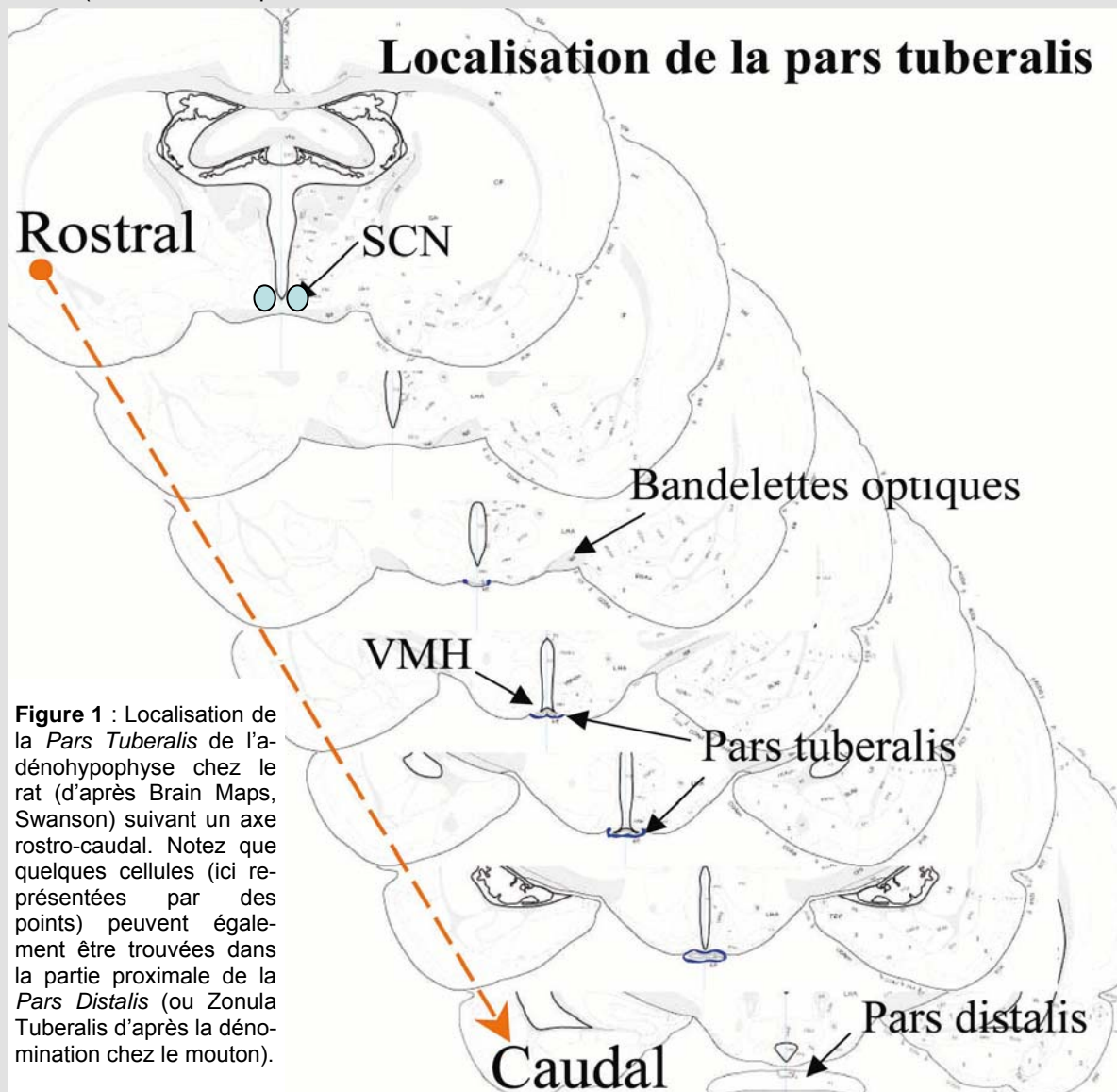


Figure 1 : Localisation de la Pars Tuberalis de l'adénohypophyse chez le rat (d'après Brain Maps, Swanson) suivant un axe rostro-caudal. Notez que quelques cellules (ici représentées par des points) peuvent également être trouvées dans la partie proximale de la Pars Distalis (ou Zonula Tuberalis d'après la dénomination chez le mouton).

al., 1999). Elle constitue un épithélium glandulaire d'épaisseur variable suivant l'espèce (très mince chez les rongeurs, 2-4 couches cellulaires, et jusqu'à 75 couches chez le mouton, Gross, 1984). Elle s'étend suivant l'axe rostro-caudal depuis une partie postérieure au chiasma optique

gnent ensuite pour former un feuillet continu. L'épaisseur de ce feuillet augmente suivant l'axe antéro-postérieur chez certaines espèces, notamment le hamster doré (*Mesocricetus auratus*). La PT n'est pas un tissu nerveux mais endocrine qui trouve son origine embryologique dans la partie

antéro-ventrale de la poche de Rathke qui émane de la paroi pharyngée (pour revue : Burrows *et al.*, 1999). Elle est séparée de la *Pars Distalis* (PD) de l'adénohypophyse par un tissu conjonctif : le récessus d'Atwell au travers duquel les vaisseaux afférents du plexus primaire du système porte hypophysaire pénètrent dans la PD (pour revue, Stoeckel *et al.*, 1979). La PT est donc un tissu assez diffus puisque criblé par une très riche vascularisation de vaisseaux porte de diamètre assez important. Sur un plan phylogénétique il semble que la PT soit présente chez presque tous les Tétrapodes, (Pearson *et al.*, 1998 ; Mohanty *et al.*, 1997), à l'exception de certains reptiles (Mohanty et Naik, 1997 ; Ferrandino *et al.*, 2001).

et PD n'est pas nette : des cellules spécifiques de la PT peuvent être trouvées dans la partie ventrale proximale de la PD (appelée *zonula tuberalis*) alors que des cellules gonadotropes (issues d'une migration depuis la PD) sont présentes dans la PT (Rudolf *et al.*, 1993 ; Böckers *et al.*, 1996). Des observations ultra structurales et fonctionnelles suggèrent que ces cellules ne sont pas les cibles de la mélatonine dans la PT, tout du moins chez le mouton (Morgan *et al.*, 1991). Les cellules spécifiques sont petites, de forme ovoïde, et présentent des granules de sécrétion (Stoeckel *et al.*, 1979) de nombre et taille variables suivant l'espèce. Les hormones sécrétées, tout du moins celles identifiées, sont des hormones également sécrétées par la PD. Fait remarquable, l'activité sécrétoire de ces cellules est

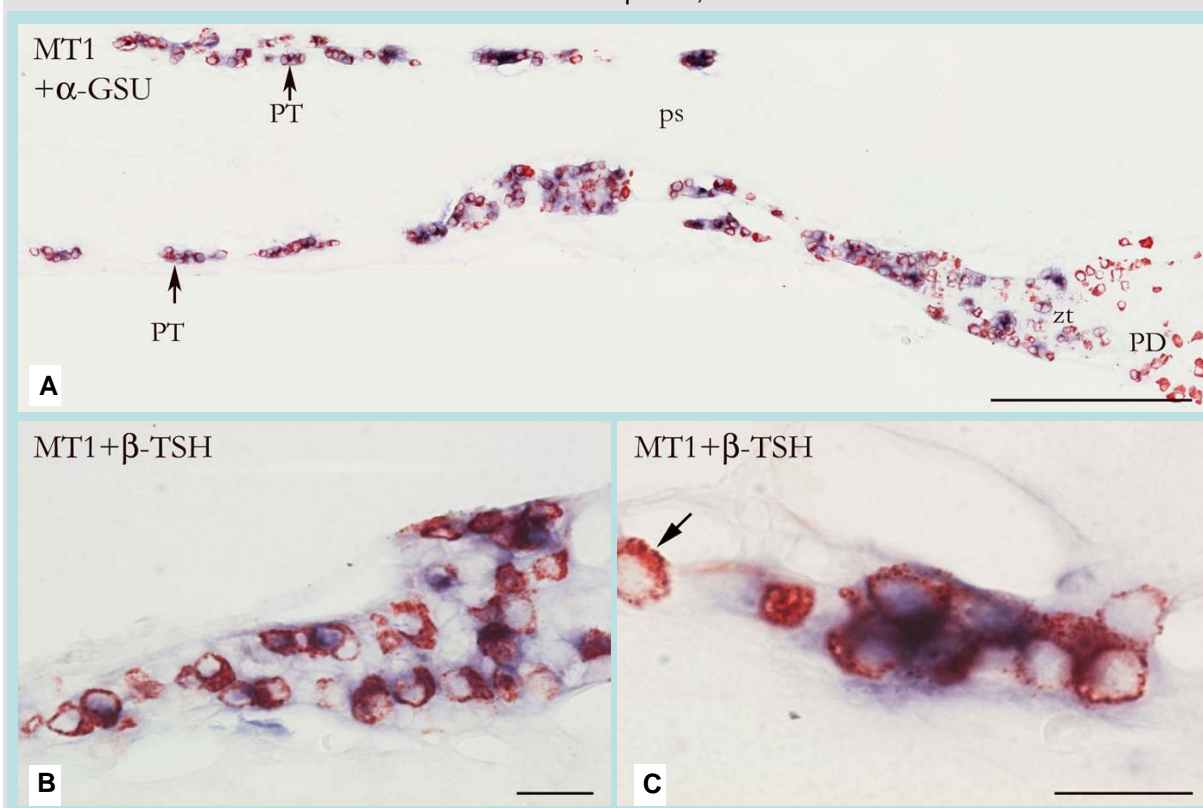


Figure 2 : Co-localisation de l'ARNm du récepteur MT1 de la mélatonine (en bleu) avec les hormones hypophysaires (en rouge) α -GSU (sous-unité commune des hormones glycoprotéiques; 2A) et β -TSH (2B et 2C) dans des cellules de la *Pars Tuberalis* du hamster d'Europe. 2A-C : coupes para-sagittales, 2A : zt pour zonula tuberalis et ps pour tige pituitaire, 2C la flèche indique une cellule β -TSH + mais ARNm MT1-. D'après Dardente *et al.*, 2003a.

2- Histologie de la PT

Trois types cellulaires distincts sont représentés dans la PT : des cellules dites spécifiques de la PT, des cellules folliculo-stellaires et des cellules gonadotropes semblables à celles de la PD. La distribution suivant les axes rostro-caudal et parasagittal des différents types cellulaires ainsi que leurs proportions respectives sont variables suivant les espèces. Par ailleurs, la limite entre PT

influencée par la photopériode aussi bien chez le hamster sibérien (Wittkowski *et al.*, 1984 ; Böckers *et al.*, 1995) que chez le mouton (Böckers *et al.*, 1996). Les cellules folliculaires sont de petite taille, leur noyau est irrégulier. Il ne semble pas qu'elles présentent d'activité sécrétoire. Ces cellules sont immunoréactives pour la protéine S-100, marqueur des cellules gliales, chez différentes espèces incluant l'Homme (Marin *et al.*, 1989, Kameda, 1996a et b, Mabuchi *et al.*, 2004, Perez

(Suite de la page 86)
Romera et al., 2005).

3. La PT, tissu endocrine

3.1. La β -TSH, produit sécrétoire majeur?

Il est bien établi que les cellules spécifiques de la PT expriment la β -TSH chez de nombreuses espèces : rat (Gross, 1983 ; Sakaï *et al.*, 1992, 1999 ; Rudolf *et al.*, 1993 ; Klosen *et al.*, 2002), hamster sibérien (Bergmann *et al.*, 1989 ; Böckers *et al.*, 1995 ; Bockmann *et al.*, 1996 ; Wittkowski *et al.*, 1988), hamster d'Europe (Dardente *et al.*, 2003a), souris (Bockmann *et al.*, 1997a) ou macaque (Bock *et al.*, 2001). Chez le mouton, seul le messager a été détecté (Böckers *et al.*, 1996) ce qui suggère des modifications post-transcriptionnelles différentes chez cette espèce. L'expression de β -TSH par les cellules de la PT du rat ne peut être modulée ni par la thyrolibérine (TRH) hypothalamique, ni par la thyrotropine (T_4) puisque la PT semble ne pas en exprimer les récepteurs respectifs (Bockmann *et al.*, 1997b ; Sakaï *et al.*, 1999). Donc, contrairement aux thyrotropes de la PD, les cellules spécifiques de la PT sont affranchies de tout rétrocontrôle par l'axe hypothalamo-thyrotrope. Enfin, le facteur de transcription *Pit-1* élément indispensable à la détermination d'un type cellulaire (comme les thyrotropes) dans la PD (Dasen *et al.*, 1999) est absent des cellules à β -TSH de la PT (Lin *et al.*, 1994 ; Sakaï *et al.*, 1999). Donc, bien qu'elles sécrètent la β -TSH, les cellules spécifiques de la PT ne devraient pas être considérées comme étant des cellules thyrotropes. Ces cellules représentent la cible cellulaire de la mélatonine dans la PT (i.e. elles expriment le récepteur MT1) aussi bien chez un rongeur non photopériodique, le rat (Klosen *et al.*, 2002) que chez un rongeur photopériodique, le hamster d'Europe (Dardente *et al.*, 2003a, Figure 2). Les gonadotropes n'expriment pas le récepteur MT1.

3.2. Hormones gonadotropes : β -LH et β -FSH

Ces deux hormones sont souvent co-localisées (Gross, 1984 ; Dardente *et al.*, 2003a). La proportion relative des cellules gonadotropes présente d'importantes variations interspécifiques mais aussi interindividuelles. Présentes en faible nombre dans la PT du rat (Baker *et al.*, 1975 ; Gross, 1983 ; Klosen *et al.*, 2002) ou du hamster d'Europe (Dardente *et al.*, 2003a), elles sont très abondantes dans les PT du mouton (Tillet *et al.*, 1990 ; Pelletier *et al.*, 1992 ; Böckers *et al.*, 1996 ; Skinner et Robinson, 1996, 1997) ou du poulet (Kameda *et al.*, 1998). Par ailleurs, elles sont absentes de la PT du hamster sibérien (Wittkowski *et al.*, 1988). La présence de gonadotropes dans la PT résulterait d'une migration à partir de la PD (Böckers *et al.*, 1996).

3.3. La sous-unité α (α -GSU)

Cette sous-unité est commune aux hormones glycoprotéiques (β -TSH, β -LH et β -FSH). La spécificité de toutes ces hormones leur est donc conférée par la sous-unité β . L' α -GSU est présente dans la PT de toutes les espèces de Mammifères étudiées, y compris les primates (Stoeckel *et al.*, 1994 ; Wittkowski *et al.*, 1988 ; Bockmann *et al.*, 1996, 1997a ; Böckers *et al.*, 1994, 1995, 1996 ; Bock *et al.*, 2001). Chez le macaque, les auteurs rapportent une expression de l'ARNm très importante mais un immunomarquage assez léger (Bock *et al.*, 2001). Tout comme pour la β -TSH chez le mouton, il est probable que d'importantes modifications post-transcriptionnelles soient à l'origine de ce résultat.

Étrangement, le nombre de cellules exprimant la sous-unité α semble supérieur à celui des cellules exprimant les différentes sous-unités β réunies chez la majorité des espèces étudiées. De tels résultats ont amené à postuler que l' α -GSU libre pourrait avoir des effets physiologiques. Begeot *et al.* (1984) ont rapporté que la sous-unité α isolée induit spécifiquement la différenciation de cellules lactotropes pituitaires en culture. Plus récemment, il a été observé que cette sous-unité pouvait augmenter la sécrétion de prolactine chez des embryons de mouton (Chabot *et al.*, 2001). Toutefois, comme les résultats ne sont pas reproduits chez l'adulte et qu'il n'existe apparemment pas de récepteurs spécifiques de cette sous-unité isolée, il semble improbable qu'elle ait une action physiologique propre (Morgan et Williams, 1996). L'existence d'une nouvelle hormone glycoprotéique spécifique de la PT appelée tubéraline, a été avancée pour expliquer la forte expression d' α -GSU (Stoeckel *et al.*, 1994). Cette hypothèse semble toutefois fort improbable.

4. La PT : Un ensemble de particularités

4.1. Aspect morpho fonctionnel

La PT est un tissu endocrine situé à l'interface entre éminence médiane et PD. Par ailleurs, elle est très largement traversée par les vaisseaux du système porte du plexus primaire hypophysaire. Dans cette région se trouvent de nombreuses terminaisons de cellules neuro-endocrines qui sécrètent dans la circulation des messagers hormonaux (releasing factors) régulant le fonctionnement de la PD. La PT pourrait donc jouer un rôle sur la PD, soit en influençant la transmission synaptique de messagers hormonaux, soit en modulant le flux de ces signaux, ou bien encore en sécrétant un facteur propre.

4.2. Aspect moléculaire

La PT représente un site majeur d'action de la mélatonine puisqu'elle exprime une très forte densité de récepteurs de la mélatonine chez tous les Mammifères étudiés (rat : Williams et Morgan, 1988 ; Williams, 1989 ; mouton : Morgan *et al.*, 1989 ; de

(Suite page 88)

(Suite de la page 87)

Reviere *et al.*, 1989 ; Pelletier *et al.*, 1990 ; hamster d'Europe : Skene *et al.*, 1991 ; primates : Stankov *et al.*, 1993). Les recherches se sont, dès lors, orientées vers une définition du rôle de la PT comme médiateur de la photopériode vers la PD. Effectivement, la PD possède des récepteurs de la mélatonine chez le nouveau-né, mais ceux-ci disparaissent totalement au cours de l'ontogenèse (Vanecek, 1988 ; Vanecek et Kosar, 1994). D'après les résultats obtenus par autoradiographie chez les souris invalidées pour le récepteur MT1 (Liu *et al.*, 1997), il semble que ce site de liaison soit majoritaire dans la PT comme ailleurs dans le cerveau. Le faible niveau d'expression du récepteur MT2 ne permettant pas une détection aisée, il est toutefois virtuellement impossible d'exclure sa présence dans la PT. Le MT2 n'est toutefois pas indispensable à l'obtention d'une réponse photopériodique (Weaver *et al.*, 1996).

4.3. Précocité de l'activité sécrétoire

Lors du développement de l'hypophyse, l'activité sécrétoire de la PT s'exprime avant celle de la PD. Ainsi, chez le rat, les cellules exprimant l' α -GSU peuvent être mises en évidence dès E12-E14 alors que l'ARNm n'est exprimé qu'à partir de E17 dans la PD et la protéine n'est détectable qu'à partir de E17-18 (Stoeckel *et al.*, 1993). Des résultats similaires ont été rapportés pour l'expression de β -TSH chez le rat et la souris (Sakaï *et al.*, 1999 ; Seuntjens et Deneff, 1999). Un rôle de la PT dans la différenciation de la PD est donc suggéré.

5. Les récepteurs de la mélatonine dans la *Pars Tuberalis*

5.1. Régulations circadiennes

La densité des récepteurs de la mélatonine chez le rat, le mouton ou le hamster doré présente des variations nycthémerales avec un pic durant la phase lumineuse du nycthémer et un minimum en fin de nuit (Gauer *et al.*, 1993a et b ; Piketty et Pelletier, 1993 ; Recio *et al.*, 1998a et b). Ces variations sont donc inversement corrélées au taux de mélatonine plasmatique et suggèrent un phénomène de régulation négative de la mélatonine sur ses récepteurs dans la PT (Gauer *et al.*, 1993b ; Piketty et Pelletier, 1993). Ces variations persistent en DD mais sont abolies suite à une pinéalectomie confirmant le rôle majeur du ligand dans la régulation de ses sites spécifiques (Gauer *et al.*, 1994a ; Recio *et al.*, 1998a et b ; Guerrero *et al.*, 2000). En accord avec ces résultats, la pinéalectomie ou une exposition en LL entraînent une augmentation de la densité des récepteurs de la mélatonine (Gauer *et al.*, 1992, 1994a). Cette régulation positive n'est toutefois que transitoire et la densité des récepteurs est diminuée de près de 50% un mois et demi après pinéalectomie (Gauer *et al.*, 1994a). Ce dernier résultat indi-

que que la mélatonine (1) pourrait avoir une action stimulatrice à long terme sur la synthèse des récepteurs mais (2) n'est pas indispensable à leur synthèse. A l'inverse, l'application d'un créneau de lumière d'une heure durant la nuit, qui a pour effet une suppression de la mélatonine plasmatique, entraîne une augmentation de l'ARNm et de la protéine du récepteur MT1 (Schuster *et al.*, 2000 ; Guerrero *et al.*, 2000). L'injection de mélatonine avant le créneau lumineux inhibe cette augmentation (Guerrero *et al.*, 2000). Enfin, lorsque les animaux sont en DD, un créneau lumineux durant le jour subjectif entraîne une augmentation de l'ARNm du récepteur MT1 (Schuster *et al.*, 2000). Tous ces résultats indiquent que la régulation de la densité des récepteurs de la mélatonine dans la PT dépend de la mélatonine elle-même (Hazlerigg *et al.*, 1993).

5.2. Régulations photopériodiques

5.2.1 Régulation des récepteurs de la mélatonine

L'expression de l'ARNm du récepteur MT1 ainsi que la densité des sites de liaison de la mélatonine présentent des variations photopériodiques très marquées (Dardente *et al.*, 2003a). La densité maximale chez les reproducteurs de jours longs (hamsters par exemple) est observée durant le printemps et l'été (Skene *et al.*, 1993 ; Masson-Pévet et Gauer, 1994, Recio *et al.*, 1996, 1998b). Chez les reproducteurs de jours courts, la densité maximale est observée durant l'automne et l'hiver chez le vison (Messenger *et al.*, 1997) ou en été chez le mouton (Piketty, 2001). Les régulations de la densité des récepteurs de la mélatonine dans la PT sont donc dépendantes de l'espèce. Chez le hamster doré, reproducteur de jours longs, l'injection de mélatonine à des animaux en LP entraîne une diminution des récepteurs de la mélatonine ainsi qu'une régression testiculaire (Gauer *et al.*, 1994b). La diminution de la densité des récepteurs n'est pas modifiée chez des animaux castrés ou des animaux recevant un implant sous-cutané de testostérone (Skene *et al.*, 1993 ; Recio *et al.*, 1998a). La testostérone pourrait néanmoins exercer un rétrocontrôle négatif sur les sites de liaison de la mélatonine (Recio *et al.*, 1998a). D'un point de vue plus général, les conséquences physiologiques de ces variations (tant circadiennes que saisonnières) demeurent encore à clarifier.

5.2.2 Régulation de la fonction endocrine

De nombreux travaux ont rapporté des variations saisonnières de l'activité endocrine des cellules de la PT. Chez le hamster sibérien, reproducteur de jours longs, les granules de sécrétion sont beaucoup plus nombreux en photopériode longue qu'en photopériode courte (Merks *et al.*, 1993). Les immunomarquages pour l' α -GSU (Bockman *et al.*, 1996) ainsi que pour la β -TSH (Bergmann *et al.*, 1989 ;

(Suite page 89)

(Suite de la page 88)

Wittkowski *et al.*, 1988 ; Böckers *et al.*, 1995) suivent la même tendance. La diminution des immunoréactivités est la conséquence d'une diminution des ARNm respectifs (Böckers *et al.*, 1997). Ce cas de figure se retrouve chez un autre rongeur photopériodique, le hamster d'Europe (Dardente *et al.*, 2003a). La transcription et la traduction de ces sous-unités dans la PT sont donc régulées par la photopériode (Wittkowski *et al.*, 1992, 1999).

6. PT et contrôle photopériodique de la reproduction

De par ses caractéristiques morphologiques ainsi que sa localisation, il est pratiquement impossible de pratiquer une ablation de la PT. Dès lors, des solutions différentes doivent être adoptées pour étudier sa fonction. La pose d'implants de mélatonine constitue une voie d'approche intéressante. Cette opération délicate ne peut être conduite que chez de gros Mammifères, et elle a été employée chez le mouton par Malpaux *et al.* (1994, 1995). Les résultats obtenus montrent que l'action photopériodique de la mélatonine sur l'axe gonadique ne semble pas médiée par la PT mais plutôt par l'hypothalamus médio-basal (Malpaux *et al.*, 1993 ; Maywood et Hastings, 1995). Il est par contre fermement établi que la PT est impliquée dans la régulation photopériodique de sécrétion de prolactine (PRL) par la PD (Malpaux *et al.*, 1995 ; pour revue, Johnston, 2004). Lincoln et Clarke (1994, 1995) ont mis au point un protocole opératoire aboutissant à une déconnection hypothalamo-pituitaire chez le mouton. Chez ces animaux, seules les variations de PRL persistent, avec un maximum en photopériode longue (Lincoln et Clarke, 1994). De plus, un traitement à la mélatonine chez des animaux en photopériode longue conduit à une réduction des taux de PRL circulante (Lincoln, 1994 ; Lincoln et Clarke, 1995). Parallèlement, des études ont été conduites *in vitro*. Un milieu conditionné de cellules de PT ovin ou la co-culture de cellules de la PT, qui ne produisent pas de PRL, avec des cellules de la PD entraîne une augmentation de la sécrétion de PRL dans le milieu de culture (Hazlerigg *et al.*, 1996a ; Morgan *et al.*, 1996). Des résultats analogues ont également été obtenus chez le hamster doré (Stirland *et al.*, 2001). Chez cette espèce, l'application de forskoline, qui stimule l'adénylate cyclase et donc la production d'AMPc, a un effet opposé à celui de l'application de mélatonine (Stirland *et al.*, 2001). Toutefois le rôle joué par les sites de liaison de la mélatonine dans la PT semble complexe. En fait, en absence de forskoline l'application de mélatonine semble n'affecter aucune voie de transduction (Morgan, 2000). La diminution du taux d'AMPc par la mélatonine n'intervient que lorsque la voie a été préalablement stimulée (Vanecek, 1998). Morgan (2000) propose donc que le rôle de la mélatonine serait de prévenir toute activation cellulaire par

des signaux externes et de maintenir le tissu dans un état inhibé en quelque sorte. Récemment il a été proposé que le rôle stimulateur (augmentation de l'AMPc) pourrait être joué par l'adénosine via des récepteurs de type A2b, très fortement exprimés dans la PT (von Gall *et al.*, 2002a) ou par le biais du PACAP (Barrett *et al.*, 2002).

D'autres résultats suggèrent l'existence d'un prolactin-releasing factor sécrété par la PT. Lorsque des hamsters sont soumis à une photopériode courte, ils subissent une régression testiculaire. Celle-ci toutefois ne persiste pas avec une exposition prolongée ; les animaux deviennent alors photo réfractaires et, en dépit de la photopériode courte, présentent une recrudescence gonadique. Or, Böckers *et al.* (1997) ont constaté que l'augmentation d'expression de PRL dans la PD coïncide avec le début de la recrudescence et intervient après que l'expression de l' α -GSU dans la PT ait augmenté. L' α -GSU pourrait-elle alors être le le facteur responsable du contrôle de la sécrétion de PRL par la PT (connu sous le nom de « tubéraline » (Stoeckel *et al.*, 1994) ? Ceci semble exclu (voir partie 3.3), de même est exclu le bFGF, un autre candidat potentiel (Graham *et al.*, 1999). Une étude a permis l'identification de deux protéines sécrétées par la PT de bovins (Guerra et Rodriguez, 2001). La nature exacte des ces protéines n'a pas été déterminée et des anticorps produits contre ces protéines conduisent à des résultats variables selon les espèces. L'identité de la tubéraline demeure donc inconnue.

7. Une horloge dans la PT ?

La première observation de l'expression d'un gène de l'horloge dans la PT remonte à 1997 (Sun *et al.*, 1997). Les auteurs rapportent deux faits très intéressants : (1) l'expression de *Per1* dans la PT est rythmique, avec un pic au début du jour (i.e. lorsque la mélatonine n'est plus présente dans le flux sanguin) ; (2) cette expression rythmique est observée chez des souris présentant une synthèse rythmique de mélatonine (C57/BL6) mais pas chez des souris déficientes pour la synthèse de l'hormone (129/SvEvBrd). Ceci a amené Sun *et al.* (1997) à émettre l'hypothèse que l'expression de *Per1* dans la PT pourrait être mélatonine dépendante.

Ces résultats ont conduit l'équipe de P.J. Morgan à étudier l'expression de *Per1* et d'un autre gène, *Icer*, dans la PT de rongeurs photopériodiques : les hamsters sibérien et doré. ICER peut agir au niveau des sites CRE, avec un rôle antagoniste de celui de P-CREB (i.e. ICER est un inhibiteur de la transcription). Le but de ces études était de vérifier si *Per1* présentait une expression rythmique dans la PT de ces espèces et d'évaluer le rôle des conditions photopériodiques sur ces expressions. Les études de Messenger *et al.* (1999, 2000) démontrent que (1) *Per1* est rythmiquement exprimé dans la PT de ces

(Suite page 90)

(Suite de la page 89)

deux rongeurs photopériodiques, avec un pic qui intervient peu après la transition nuit/jour et (2) l'expression de *Per1* est affectée par la photopériode. L'amplitude du pic est réduite en photopériode courte (SP) comparativement à la photopériode longue (LP). Cette diminution d'expression des gènes *Per* est bien convertie en variations de niveaux de protéines (Nuesslein-Hildesheim *et al.*, 2000). Ce patron d'expression de *Per1*, avec un pic à la transition nuit/jour a également été rapporté chez le rat (Dardente *et al.*, 2003b, Shieh *et al.*, 2005). Par ailleurs, une injection de mélatonine avant la transition nuit/jour conduit à une diminution du pic de *Per1* (Messenger *et al.*, 1999, 2000) et la suppression de la mélatonine suite à la pinéalectomie chez le hamster doré, qui est sans effet sur le rythme d'expression de *Per1* dans les SCN, abolit totalement l'expression de *Per1* dans la PT (Messenger *et al.*, 2001). Enfin, *Per1* n'est pas exprimé dans la PT de souris invalidées pour le gène MT1 alors que la rythmicité est préservée chez les souris KO pour le gène MT2 (von Gall *et al.*, 2002a, 2005). Il semble donc que l'expression de *Per1* dans la PT soit sous le contrôle direct de la mélatonine via les récepteurs MT1.

Chez le mouton, des résultats similaires ont également été obtenus. L'expression de *Per1* est plus forte durant le jour que durant la nuit, et beaucoup plus importante en LP qu'en SP (Morgan *et al.*, 1998). De plus, *Per1* peut être induit dans des cellules de PT en culture par adjonction de forskoline (Morgan *et al.*, 1998). Alors que la mélatonine seule n'a aucun effet sur l'expression de *Per1*, elle est capable d'inhiber l'induction de l'expression du gène par la forskoline, selon un mode d'action décrit précédemment (Hazlerigg *et al.*, 1993 ; Morgan *et al.*, 1998). Ces résultats indiquent que l'expression de *Per1* est sensible aux taux d'AMPc, comme déjà démontré dans les SCN (Travnickova-Bendova *et al.*, 2002 ; Gau *et al.*, 2002).

Est-il possible que la PT héberge un oscillateur périphérique, ou tout au moins un système de mesure temporel utilisant les gènes de l'horloge comme substrat, comme démontré dans d'autres tissus périphériques ? L'un des pré requis serait alors que non seulement *Per1* ou *Tim* (Zylka *et al.*, 1998) mais également les autres composants de l'horloge moléculaire soient exprimés dans la PT suivant des profils compatibles avec le fonctionnement de l'horloge tel qu'il est actuellement décrit.

Lincoln *et al.* (2002) ont donc entrepris une étude des gènes de l'horloge dans la PT de moutons maintenus en LP et en SP. Les auteurs montrent que la PT exprime *Per1*, *Per2* mais également *Cry1*, *Cry2* ainsi que les membres de la boucle po-

sitive, *Bmal1* et *Clk*. Les transcrits de tous ces gènes oscillent et leurs profils sont influencés par la photopériode. Globalement, les phases des pics des différents ARNm sont compatibles avec le modèle moléculaire. Les ARNm des gènes *Per* sont en décalage de phase d'environ 12h par rapport à ceux de *Clk* et de *Bmal1*, alors que les ARNm des gènes *Cry* présentent un pic durant le début de la nuit. Là encore, les niveaux relatifs des ARNm de *Per1* sont plus faibles en SP qu'en LP, indiquant un mécanisme de contrôle transcriptionnel semblable à celui observé chez les hamsters dorés et sibériens. D'ailleurs, tout comme pour les hamsters, malgré cette diminution d'amplitude en SP, le pic de *Per1* présente la même phase en LP qu'en SP ; il se situe en début de jour. Par contre, les pics de *Cry1* et *Cry2* restent ancrés au début de la nuit, c'est à dire qu'ils se trouvent décalés de près de 8h entre les deux photopériodes (LP 16/8 et SP 8/16). Les auteurs de cette étude notent que les profils observés pour les ARNm de ces deux gènes sont corrélés aux profils de mélatonine, i.e. les pics des ARNm des *Cry* interviennent lorsque les taux de mélatonine plasmatique augmentent.

Lincoln *et al.* (2003) ont donc proposé que la relation de phase entre les pics des ARNm *Per* et des ARNm *Cry* constitue un système de mesure d'intervalle de temps dans la PT, directement sous le contrôle de la mélatonine. Ce modèle est un modèle de coïncidence interne. Brièvement, à condition que les variations observées pour les ARNm conduisent bien à des variations semblables au niveau des protéines, la formation des dimères PER-CRY (Field *et al.*, 2000 ; Griffin *et al.*, 1999 ; Kume *et al.*, 1999) devrait être différente en LP et en SP. Comme ces dimères interviennent pour inhiber l'activité transcriptionnelle du dimère CLK/BMAL1, qui est responsable (en partie) du contrôle des sorties de l'horloge, il résulterait de cette différence photopériodique de phase des ARNm *Per* et *Cry*, une différence dans la sortie du mécanisme moléculaire. Ainsi pourrait être contrôlée, au niveau saisonnier, la sécrétion de tubéraline et donc le profil de sécrétion de PRL par la PD.

Dans ce système, l'expression des *Cry* serait directement mélatonine dépendante. Cette hypothèse a été testée en effectuant des injections de mélatonine chez le mouton (Hazlerigg *et al.*, 2004) et le rat (Dardente *et al.*, 2003b, Figure 3). Dans ces deux études, le résultat est très clair : la mélatonine induit l'expression de *Cry1* dans la PT. Chez la souris, *Cry1* est également exprimé rythmiquement, avec un pic nocturne ; ce pic est aboli chez les souris KO MT1 mais pas chez les souris KO MT2 (von Gall *et al.*, 2005). L'induction de *Cry1* a également été rapportée dans la PT de la caille japonaise après appli-

(Suite page 91)

(Suite de la page 90)

cation non pas de mélatonine mais d'un stimulus lumineux (Yasuo et al., 2004). Alors que la mélatonine affecte les expressions de *Per1* et de *Cry1* dans la PT, il a été montré qu'elle est sans effet sur

présente plusieurs caractéristiques remarquables qui sont compatibles avec le modèle proposé par Lincoln et al. (2002) : rapidité et caractère transitoire. Par ailleurs, comme le démontrent les résultats chez le rat (Dardente et al., 2003b), une élévation relativement modeste des niveaux circulants de

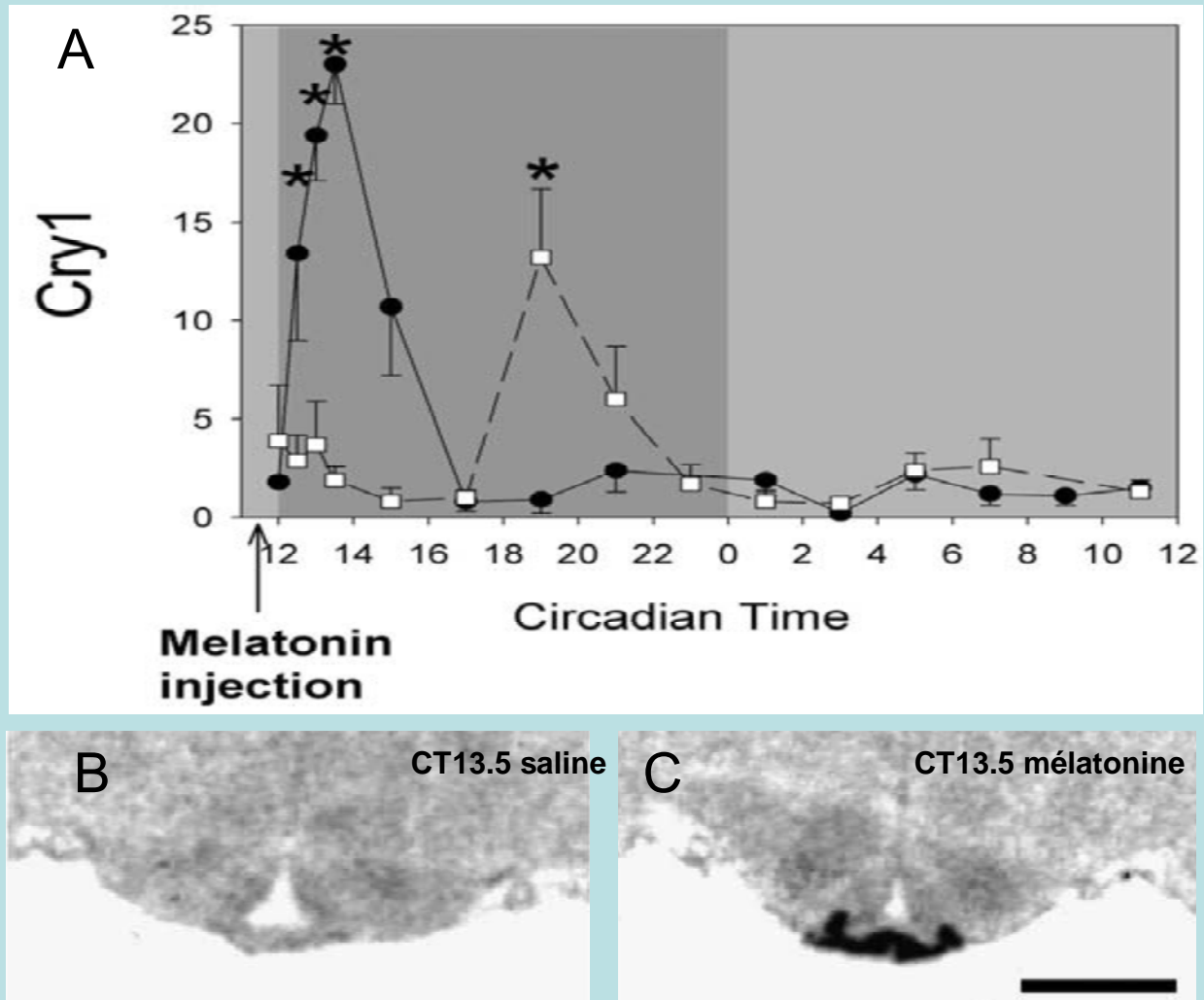


Figure 3 : Effet d'une injection sous-cutanée unique de mélatonine à CT 11.5 sur l'expression de l'ARNm du gène *Cry1* dans la *Pars Tuberalis* du rat. 3A : profils d'expression de l'ARNm du gène *Cry1* chez des rats injectés avec la mélatonine (points noirs) ou avec le solvant (saline; carrés blancs) pendant les 24h suivant l'injection. 3B et 3C montrent l'effet de la mélatonine 2h après son injection : l'ARNm de *Cry1* est rapidement et fortement induit. 3A : Notez que l'induction par la mélatonine n'est que transitoire et que l'ARNm de *Cry1* présente un pic endogène (groupe saline) en fin de nuit subjective (vers CT19). D'après Dardente et al., 2003b.

l'expression des gènes de l'horloge dans les SCN, aussi bien chez le rat (Poirel et al., 2003), le mouton (Johnston et al., 2005) ou la caille japonaise (Yasuo et al., 2002). Ceci indique une différence majeure dans les mécanismes d'entraînement de ces deux tissus par la neurohormone.

L'induction de *Cry1* dans la PT par la mélatonine

mélatonine (de 20pg/ml durant le jour à 80-90pg/ml lors du pic endogène) suffit à induire cette expression de *Cry1*. Enfin, alors que les taux de mélatonine plasmatique chez les animaux injectés avec de la mélatonine restent pharmacologiques pendant une longue durée (12h après injection, ils sont tou-

(Suite page 92)

(Suite de la page 91)

jours supérieurs à ceux du groupe contrôle), le pic de *Cry1* n'est que transitoire. *Cry1* agirait comme un indicateur de l'arrivée de la mélatonine et non comme un marqueur de durée.

Les modalités de l'induction de *Cry1* sont inconnues. L'augmentation des taux de mélatonine devrait conduire à une diminution des taux d'AMPc. Comment cette diminution pourrait-elle expliquer l'induction du gène ? Les deux hypothèses les plus simples (bien qu'il y en ait d'autres) sont : (1) la diminution d'AMPc entraîne la dégradation rapide d'un facteur qui inhibe de façon tonique l'expression du gène ou alternativement, (2) elle entraîne la synthèse (ou seulement la liaison) d'un facteur favorisant la transcription du gène. Nous avons vu précédemment que l'induction (stimulus dépendante) de *Per1* dépendait de P-CREB, donc le tandem P-CREB/ICER pourrait être un candidat. Toutefois, la diminution des taux d'AMPc par la mélatonine entraîne, logiquement, une diminution de P-CREB dans la PT (McNulty *et al.*, 1994, 1996). Il semble donc improbable que ce soit P-CREB qui induise l'expression de *Cry1*. Est-il alors envisageable que ICER effectue une inhibition tonique de l'expression de *Cry1*, qui serait levée par la mélatonine ? Comme l'ont démontré Messenger *et al.* (1999, 2000), l'ARNm de *Icer* présente un pic en début de jour, en phase avec celui de *Per1*, suggérant un mode de régulation commun des deux gènes (i.e. via P-CREB). Il semble donc que les taux de protéine ICER vont présenter des niveaux élevés durant le jour subjectif puis décliner. Il est donc peu probable que ICER soit impliqué dans un verrouillage du promoteur de *Cry1* durant la nuit. De plus, il ne semble pas qu'il y ait de fenêtre temporelle de sensibilité pour l'induction de *Cry1* par la mélatonine ; chez le mouton, l'effet est observé tout au long du nyctémère sans variation d'amplitude (Johnston *et al.*, 2005).

Des résultats récents (Etchegaray *et al.*, 2003) permettent d'envisager un nouveau scénario dans lequel un autre acteur, le facteur de transcription, REV-ERB α , serait impliqué. Le promoteur de *Cry1* contient un RORE (toutefois fort éloigné du site d'initiation de la transcription...), élément de réponse commun aux récepteurs nucléaires orphelins ROR (Retinoid-related Orphan nuclear Receptors) et REV-ERB. Une des prédictions serait que l'injection de mélatonine "déverrouille" la transcription de *Cry1*, peut-être en empêchant l'inhibition exercée par REV-ERB α . Toutefois, les premiers résultats obtenus chez le mouton (Hazlerigg *et al.*, 2004) sont plutôt difficiles à concilier avec ce scénario.

Enfin, autre possibilité pour expliquer l'induction de *Cry1* dans la PT : la présence d'un récepteur nu-

cléaire/facteur de transcription pour la mélatonine. Cette hypothèse est envisageable et a été très bien discutée par d'autres auteurs (Hazlerigg *et al.*, 1996b). Le rôle putatif du ROR β ayant été exclu, la mélatonine n'a toutefois toujours pas, à ce jour, de récepteur nucléaire identifié. Il n'est par contre pas exclu que, par d'autres voies qu'une liaison directe à la mélatonine, les récepteurs nucléaires ROR (stimulateurs transcriptionnels) soit impliqués dans cette induction. Le récepteur ROR β serait un candidat puisqu'il est exprimé fortement dans la PT où il est co-localisé avec le récepteur MT1 (Klosen *et al.*, 2002). Enfin, une fois expliqué le mécanisme d'induction de *Cry1* par la mélatonine il sera toujours temps de déterminer pourquoi l'effet est opposé (répression) pour d'autres gènes de l'horloge (Johnston *et al.*, 2005)...

Les mécanismes responsables de l'induction de *Cry1* d'une part et de la modification immédiate du profil de sécrétion de PRL lorsque les animaux sont basculés de SP en LP d'autre part (Hazlerigg *et al.*, 2004) demeurent inconnus. Bien qu'un lien causal entre ces événements soit tentant, les résultats dont on dispose ne permettent pas de conclure. Il semble même douteux qu'un mécanisme d'horloge (possédant par définition une certaine inertie à l'entraînement) puisse expliquer des modifications endocrines aussi rapides. En fait les résultats obtenus chez des animaux photo réfractaires (hamster, Johnston *et al.*, 2003 ; mouton, Hazlerigg *et al.*, 2004 et Lincoln *et al.*, 2005) ne s'accordent pas du tout avec une régulation de la sécrétion de PRL contrôlée par une horloge circadienne dans la PT mais plutôt avec un mécanisme indépendant de type horloge saisonnière. Effectivement, lorsque les animaux deviennent photo réfractaires (après une exposition prolongée à la SP chez le hamster, qui entraîne une recrudescence gonadique spontanée ou après une exposition prolongée à la LP chez le mouton) les profils de PRL remontent rapidement ou diminuent régulièrement (hamster et mouton, respectivement). Pourtant, aucune modification des gènes de l'horloge dans la PT n'est observée; ceux-ci suivent la photopériode. Néanmoins, parallèlement, les expressions des sous-unités hormonales α -GSU et β -TSH sont modifiées, trahissant une altération du fonctionnement des cellules et donc, un lien potentiel avec le phénomène photo réfractaire. Un lien causal n'a toutefois pas été formellement démontré ; est-ce une modification de la physiologie de ces cellules qui initie le phénomène photo réfractaire ou bien cette modification n'est-elle qu'une conséquence découlant du phénotype photo réfractaire ? Pour toutes ces raisons, le rôle physiologique de la PT et de son horloge circadienne demeurent toujours assez mystérieux.

(Suite page 93)

(Suite de la page 92)

References

- Baker, B.L. and Yu, Y.Y. (1975). Immunocytochemical analysis of cells in the pars tuberalis of the rat hypophysis with antisera to hormones of the pars distalis. *Cell Tissue Res.* 156, 443-449.
- Barrett, P., Messenger, S., Schuster, C., Moar, K.M., Mercer, J.G., and Morgan, P.J. (2002). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide acts as a paracrine regulator of melatonin-responsive cells of the ovine pars tuberalis. *Endocrinology* 143, 2366-2375.
- Begeot, M., Hemming, F.J., Dubois, P.M., Combarnous, Y., Dubois, M.P., and Aubert, M.L. (1984). Induction of pituitary lactotrope differentiation by luteinizing hormone alpha subunit. *Science* 226, 566-568.
- Bergmann, M., Wittkowski, W., and Hoffmann, K. (1989). Ultrastructural localization of thyrotropin (TSH)-like immunoreactivity in specific secretory cells of the hypophyseal pars tuberalis in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Cell Tissue Res.* 256, 649-652.
- Bock, N., Bockers, T.M., Bockmann, J., Nowak, P., Buse, E., and Wittkowski, W. (2001). The Pars tuberalis of the monkey (*Macaca fascicularis*) hypophysis: cell types and hormone expression. *Cells Tissues. Organs* 169, 55-63.
- Bockers, T.M., Sourgens, H., Wittkowski, W., Jekat, A., and Pera, F. (1990). Changes in TSH-immunoreactivity in the pars tuberalis and pars distalis of the fetal rat hypophysis following maternal administration of propylthiouracil and thyroxine. *Cell Tissue Res.* 260, 403-408.
- Bockers, T.M., Bockmann, J., Fauteck, J.D., Kreutz, M.R., Bock, R., and Wittkowski, W. (1994). Pars tuberalis-specific cells in the ovine pituitary do express the common alpha-chain of glycoprotein hormones: an in situ hybridization and immunocytochemical study. *Eur. J. Endocrinol.* 131, 540-546.
- Bockers, T.M., Niklowitz, P., Bockmann, J., Fauteck, J.D., Wittkowski, W., and Kreutz, M.R. (1995). Daily melatonin injections induce cytological changes in pars tuberalis-specific cells similar to short photoperiod. *J. Neuroendocrinol.* 7, 607-613.
- Bockers, T.M., Bockmann, J., Fauteck, J.D., Wittkowski, W., Sabel, B.A., and Kreutz, M.R. (1996). Evidence for gene transcription of adenylylating hormones in the ovine pars tuberalis. *Neuroendocrinology* 63, 16-27.
- Bockers, T.M., Bockmann, J., Salem, A., Niklowitz, P., Lerchl, A., Huppertz, M., Wittkowski, W., and Kreutz, M.R. (1997). Initial expression of the common alpha-chain in hypophyseal pars tuberalis-specific cells in spontaneous recrudescence hamsters. *Endocrinology* 138, 4101-4108.
- Bockmann, J., Bockers, T.M., Vennemann, B., Niklowitz, P., Müller, J., Wittkowski, W., Sabel, B., and Kreutz, M.R. (1996). Short photoperiod-dependent down-regulation of thyrotropin-alpha and -beta in hamster pars tuberalis-specific cells is prevented by pinealectomy. *Endocrinology* 137, 1804-1813.
- Bockmann, J., Kreutz, M.R., Wittkowski, W., and Bockers, T.M. (1997). TSH expression in murine hypophyseal pars tuberalis-specific cells. *Acta Anat. (Basel)* 160, 189-194.
- Bockmann, J., Bockers, T.M., Winter, C., Wittkowski, W., Winterhoff, H., Deufel, T., and Kreutz, M.R. (1997). Thyrotropin expression in hypophyseal pars tuberalis-specific cells is 3,5,3'-triiodothyronine, thyrotropin-releasing hormone, and pit-1 independent. *Endocrinology* 138, 1019-1028.
- Burrows, H.L., Douglas, K.R., Seasholtz, A.F., and Camper, S.A. (1999). Genealogy of the Anterior Pituitary Gland: Tracing a Family Tree. *Trends Endocrinol. Metab.* 10, 343-352.
- Chabot, V., Gauthier, C., Combarnous, Y., and Taragnat, C. (2001). Stimulating effect of glycoprotein hormone free alpha-subunit and daily gonadotropin releasing hormone treatment on prolactin release from 50-day ovine foetal pituitary explants. *J. Neuroendocrinol.* 13, 199-208.
- Dardente, H., Klosien, P., Pevet, P., and Masson-Pevet, M. (2003). MT1 melatonin receptor mRNA expressing cells in the pars tuberalis of the European hamster: effect of photoperiod. *J. Neuroendocrinol.* 15, 778-786.
- Dardente, H., Menet, J.S., Poirel, V.J., Streicher, D., Gauer, F., Vivien-Roels, B., Klosien, P., Pevet, P., and Masson-Pevet, M. (2003). Melatonin induces Cry1 expression in the pars tuberalis of the rat. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 114, 101-106.
- Dasen, J.S., O'Connell, S.M., Flynn, S.E., Treier, M., Gleiberman, A.S., Szeto, D.P., Hooshmand, F., Aggarwal, A.K., and Rosenfeld, M.G. (1999). Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell* 97, 587-598.
- de Reviere, M.M., Ravault, J.P., Tillet, Y., and Pelletier, J. (1989). Melatonin binding sites in the sheep pars tuberalis. *Neurosci. Lett.* 100, 89-93.
- Etchegaray, J.P., Lee, C., Wade, P.A., and Reppert, S.M. (2003). Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock. *Nature* 421, 177-182.
- Ferrandino, I., Viscardi, G., and Grimaldi, M.C. (2001). An immunohistochemical study of adenylylating cells in the viviparous reptile *Chalcides chalcides*. *Histochem. J.* 33, 1-8.
- Field, M.D., Maywood, E.S., O'Brien, J.A., Weaver, D.R., Reppert, S.M., and Hastings, M.H. (2000). Analysis of clock proteins in mouse SCN demonstrates phylogenetic divergence of the circadian clockwork and resetting mechanisms. *Neuron* 25, 437-447.
- Gau, D., Lemberger, T., von Gall, C., Kretz, O., Le Minh, N., Gass, P., Schmid, W., Schibler, U., Korf, H.W., and Schutz, G. (2002). Phosphorylation of CREB Ser142 regulates light-induced phase shifts of the circadian clock. *Neuron* 34, 245-253.
- Gauer, F., Masson-Pevet, M., and Pevet, P. (1992). Pinealectomy and constant illumination increase the density of melatonin binding sites in the pars tuberalis of rodents. *Brain Res.* 575, 32-38.
- Gauer, F., Masson-Pevet, M., and Pevet, P. (1993). Melatonin receptor density is regulated in rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei by melatonin itself. *Brain Res.* 602, 153-156.
- Gauer, F., Masson-Pevet, M., Skene, D.J., Vivien-Roels, B., and Pevet, P. (1993). Daily rhythms of melatonin binding sites in the rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei; evidence for a regulation of melatonin receptors by melatonin itself. *Neuroendocrinology* 57, 120-126.
- Gauer, F., Masson-Pevet, M., Stehle, J., and Pevet, P. (1994). Daily variations in melatonin receptor density of rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei are distinctly regulated. *Brain Res.* 641, 92-98.
- Gauer, F., Masson-Pevet, M., and Pevet, P. (1994). Seasonal regulation of melatonin receptors in rodent pars tuberalis: correlation with reproductive state. *J. Neural Transm. Gen. Sect.* 96, 187-195.
- Graham, E.S., Hazlerigg, D.G., and Morgan, P.J. (1999). Evidence for regulation of basic fibroblast growth factor gene expression by photoperiod and melatonin in the ovine pars tuberalis. *Mol. Cell Endocrinol.* 156, 45-53.
- Griffin, E.A., Jr., Staknis, D., and Weitz, C.J. (1999). Light-independent role of CRY1 and CRY2 in the mammalian circadian clock. *Science* 286, 768-771.
- Gross, D.S. (1983). Hormone production in the hypophysial pars tuberalis of intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology* 112, 733-744.
- Gross, D.S. (1984). The mammalian hypophysial pars tuberalis: a comparative immunocytochemical study. *Gen. Comp. Endocrinol.* 56, 283-298.
- Guerra, M. and Rodriguez, E.M. (2001). Identification, cellular and subcellular distribution of 21 and 72 kDa proteins (tuberalins?) secreted by specific cells of the pars tuberalis. *J. Endocrinol.*

(Suite page 94)

(Suite de la page 93)
168, 363-379.

Guerrero,H.Y., Gauer,F., Schuster,C., Pevet,P., and Masson-Pevet,M. (2000). Melatonin regulates the mRNA expression of the mt(1) melatonin receptor in the rat Pars tuberalis. *Neuroendocrinology* 71, 163-169.

Hazlerigg,D.G., Gonzalez-Brito,A., Lawson,W., Hastings,M.H., and Morgan,P.J. (1993). Prolonged exposure to melatonin leads to time-dependent sensitization of adenylate cyclase and down-regulates melatonin receptors in pars tuberalis cells from ovine pituitary. *Endocrinology* 132, 285-292.

Hazlerigg,D.G., Hastings,M.H., and Morgan,P.J. (1996). Production of a prolactin releasing factor by the ovine pars tuberalis. *J. Neuroendocrinol.* 8, 489-492.

Hazlerigg,D.G., Barrett,P., Hastings,M.H., and Morgan,P.J. (1996). Are nuclear receptors involved in pituitary responsiveness to melatonin? *Mol. Cell Endocrinol.* 123, 53-59.

Hazlerigg,D.G. (2001). What is the role of melatonin within the anterior pituitary? *J. Endocrinol.* 170, 493-501.

Hazlerigg,D.G., Andersson,H., Johnston,J.D., and Lincoln,G. (2004). Molecular characterization of the long-day response in the Soay sheep, a seasonal mammal. *Curr. Biol.* 14, 334-339.

Johnston,J.D., Cagampang,F.R., Stirland,J.A., Carr,A.J., White,M.R., Davis,J.R., and Loudon,A.S. (2003). Evidence for an endogenous per1- and ICER-independent seasonal timer in the hamster pituitary gland. *FASEB J.* 17, 810-815.

Johnston,J.D. (2004). Photoperiodic regulation of prolactin secretion: changes in intra-pituitary signalling and lactotroph heterogeneity. *J. Endocrinol.* 180, 351-356.

Johnston,J.D., Tournier,B.B., Andersson,H., Masson-Pevet,M., Lincoln,G.A., and Hazlerigg,D.G. (2005). Multiple effects of melatonin on rhythmic clock gene expression in the mammalian pars tuberalis. *Endocrinology*, in press.

Kameda,Y. (1996). Ultrastructural immunogold localization of vimentin and S-100 protein in guinea pig pars tuberalis. *J. Histochem. Cytochem.* 44, 511-518.

Kameda,Y. (1996). Differential distribution of S-100 protein and vimentin in the hypophyseal pars tuberalis of the guinea pig. *J. Histochem. Cytochem.* 44, 501-510.

Kameda,Y., Miura,M., and Ohno,S. (1998). Localization and development of chromogranin A and luteinizing hormone immunoreactivities in the secretory-specific cells of the hypophyseal pars tuberalis of the chicken. *Histochem. Cell Biol.* 109, 211-222.

Klosen,P., Bienvenu,C., Demarteau,O., Dardente,H., Guerrero,H., Pevet,P., and Masson-Pevet,M. (2002). The mt1 melatonin receptor and RORbeta receptor are co-localized in specific TSH-immunoreactive cells in the pars tuberalis of the rat pituitary. *J. Histochem. Cytochem.* 50, 1647-1657.

Kume,K., Zylka,M.J., Sriram,S., Shearman,L.P., Weaver,D.R., Jin,X., Maywood,E.S., Hastings,M.H., and Reppert,S.M. (1999). mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell* 98, 193-205.

Lin,S.C., Li,S., Drolet,D.W., and Rosenfeld,M.G. (1994). Pituitary ontogeny of the Snell dwarf mouse reveals Pit-1-independent and Pit-1-dependent origins of the thyrotrope. *Development* 120, 515-522.

Lincoln,G., Messenger,S., Andersson,H., and Hazlerigg,D. (2002). Temporal expression of seven clock genes in the suprachiasmatic nucleus and the pars tuberalis of the sheep: Evidence for an internal coincidence timer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99, 13890-13895.

Lincoln,G.A. (1994). Effects of placing micro-implants of melatonin in the pars tuberalis, pars distalis and the lateral septum of the forebrain on the secretion of FSH and prolactin, and testicular size in rams. *J. Endocrinol.* 142, 267-276.

Lincoln,G.A. and Clarke,I.J. (1994). Photoperiodically-induced cycles in the secretion of prolactin in hypothalamo-pituitary dis-

connected rams: evidence for translation of the melatonin signal in the pituitary gland. *J. Neuroendocrinol.* 6, 251-260.

Lincoln,G.A. and Clarke,I.J. (1995). Evidence that melatonin acts in the pituitary gland through a dopamine-independent mechanism to mediate effects of daylength on the secretion of prolactin in the ram. *J. Neuroendocrinol.* 7, 637-643.

Lincoln,G.A., Andersson,H., and Hazlerigg,D. (2003). Clock genes and the long-term regulation of prolactin secretion: evidence for a photoperiod/circannual timer in the pars tuberalis. *J. Neuroendocrinol.* 15, 390-397.

Lincoln,G.A., Johnston,J.D., Andersson,H., Wagner,G., and Hazlerigg,D.G. (2005). Photorefractoriness in mammals: dissociating a seasonal timer from the circadian-based photoperiod response. *Endocrinology*.

Liu,C., Weaver,D.R., Jin,X., Shearman,L.P., Pieschi,R.L., Gribkoff,V.K., and Reppert,S.M. (1997). Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 19, 91-102.

Mabuchi,Y., Shirasawa,N., Sakuma,E., Hashimoto,Y., Kuno,M., Coombs,R.J., Herbert,D.C., and Soji,T. (2004). Intercellular communication within the rat anterior pituitary: relationship between LH-RH neurons and folliculo-stellate cells in the pars tuberalis. *Cell Tissue Res.* 317, 79-90.

Malpoux,B., Daveau,A., Maurice,F., Gayraud,V., and Thiery,J.C. (1993). Short-day effects of melatonin on luteinizing hormone secretion in the ewe: evidence for central sites of action in the mediobasal hypothalamus. *Biol. Reprod.* 48, 752-760.

Malpoux,B., Daveau,A., Maurice,F., Locatelli,A., and Thiery,J.C. (1994). Evidence that melatonin binding sites in the pars tuberalis do not mediate the photoperiodic actions of melatonin on LH and prolactin secretion in ewes. *J. Reprod. Fertil.* 101, 625-632.

Malpoux,B., Skinner,D.C., and Maurice,F. (1995). The ovine pars tuberalis does not appear to be targeted by melatonin to modulate luteinizing hormone secretion, but may be important for prolactin release. *J. Neuroendocrinol.* 7, 199-206.

Marin,F., Boya,J., Lopez-Carbonell,A., and Borregon,A. (1989). Immunohistochemical localization of intermediate filament and S-100 proteins in several non-endocrine cells of the human pituitary gland. *Arch. Histol. Cytol.* 52, 241-248.

Masson-Pevet,M. and Gauer,F. (1994). Seasonality and melatonin receptors in the pars tuberalis in some long day breeders. *Biol. Signals* 3, 63-70.

Maywood,E.S. and Hastings,M.H. (1995). Lesions of the iodomelatonin-binding sites of the mediobasal hypothalamus spare the lactotropic, but block the gonadotropic response of male Syrian hamsters to short photoperiod and to melatonin. *Endocrinology* 136, 144-153.

McNulty,S., Ross,A.W., Barrett,P., Hastings,M.H., and Morgan,P.J. (1994). Melatonin regulates the phosphorylation of CREB in ovine pars tuberalis. *J. Neuroendocrinol.* 6, 523-532.

McNulty,S., Ross,A.W., Shiu,K.Y., Morgan,P.J., and Hastings,M.H. (1996). Phosphorylation of CREB in ovine pars tuberalis is regulated both by cyclic AMP-dependent and cyclic AMP-independent mechanisms. *J. Neuroendocrinol.* 8, 635-645.

Merks,T., Schulze-Bonhage,A., and Wittkowski,W. (1993). Photoperiod-dependent changes in exocytotic activity in the hypophyseal pars tuberalis of the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Cell Tissue Res.* 273, 287-291.

Messenger,S., Caillol,M., George,D., and Martinet,L. (1997). Seasonal variation of melatonin binding sites in the pars tuberalis of the male mink (*Mustela vison*). *J. Neuroendocrinol.* 9, 523-528.

Messenger,S., Ross,A.W., Barrett,P., and Morgan,P.J. (1999). Decoding photoperiodic time through Per1 and ICER gene amplitude. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 96, 9938-9943.

Messenger,S., Hazlerigg,D.G., Mercer,J.G., and Morgan,P.J. (2000). Photoperiod differentially regulates the expression of

(Suite page 95)

(Suite de la page 94)

- Per1 and ICER in the pars tuberalis and the suprachiasmatic nucleus of the Siberian hamster. *Eur. J. Neurosci.* 12, 2865-2870.
- Messenger,S., Garabette,M.L., Hastings,M.H., and Hazlerigg,D.G. (2001). Tissue-specific abolition of Per1 expression in the pars tuberalis by pinealectomy in the Syrian hamster. *Neuroreport* 12, 579-582.
- Mohanty,B., Das,S., and Naik,D.R. (1997). Immunocytochemistry of the pars tuberalis of the pituitary gland in some Indian wild birds: a comparative study. *Gen. Comp Endocrinol.* 108, 109-118.
- Mohanty,K.C. and Naik,D.R. (1997). Immunohistochemistry and tinctorial affinity of adenohypophysial cells of the rat snake *Ptyas mucosus* (Colubridae). *Gen. Comp Endocrinol.* 105, 302-313.
- Morgan,P.J., Williams,L.M., Davidson,G., Lawson,W., and Howell,E. (1989). Melatonin receptors on ovine pars tuberalis: characterization and autoradiographical localization. *J. Neuroendocrinol.* 1, 1-4.
- Morgan,P.J., King,T.P., Lawson,W., Slater,D., and Davidson,G. (1991). Ultrastructure of melatonin-responsive cells in the ovine pars tuberalis. *Cell Tissue Res.* 263, 529-534.
- Morgan,P.J., Webster,C.A., Mercer,J.G., Ross,A.W., Hazlerigg,D.G., MacLean,A., and Barrett,P. (1996). The ovine pars tuberalis secretes a factor(s) that regulates gene expression in both lactotropic and nonlactotropic pituitary cells. *Endocrinology* 137, 4018-4026.
- Morgan,P.J. and Williams,L.M. (1996). The pars tuberalis of the pituitary: a gateway for neuroendocrine output. *Rev. Reprod.* 1, 153-161.
- Morgan,P.J., Ross,A.W., Graham,E.S., Adam,C., Messenger,S., and Barrett,P. (1998). oPer1 is an early response gene under photoperiodic regulation in the ovine pars tuberalis. *J. Neuroendocrinol.* 10, 319-323.
- Morgan,P.J. (2000). The pars tuberalis: the missing link in the photoperiodic regulation of prolactin secretion? *J. Neuroendocrinol.* 12, 287-295.
- Nuesslein-Hildesheim,B., O'Brien,J.A., Ebling,F.J., Maywood,E.S., and Hastings,M.H. (2000). The circadian cycle of mPER clock gene products in the suprachiasmatic nucleus of the siberian hamster encodes both daily and seasonal time. *Eur. J. Neurosci.* 12, 2856-2864.
- Pearson,A.K., Hayes,T.B., and Licht,P. (1998). Immunochemical identification of thyrotropes and gonadotropes in the pars distalis and pars tuberalis of the toad (*Bufo boreas*) with reference to ontogenic changes. *Gen. Comp Endocrinol.* 111, 83-94.
- Pelletier,J., Counis,R., de Reviers,M.M., and Tillet,Y. (1992). Localization of luteinizing hormone beta-mRNA by in situ hybridization in the sheep pars tuberalis. *Cell Tissue Res.* 267, 301-306.
- Perez,R.E., Mohamed,F., Filipa,V., Fogal,T., Dominguez,S., Scardapane,L., and Piezzi,R. (2005). Ultrastructural and immunocytochemical studies of the viscacha (*Lagostomus maximus maximus*) pituitary pars tuberalis. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.* 284A, 431-438.
- Piketty,V. and Pelletier,J. (1993). Melatonin receptors in the lamb pars tuberalis/median eminence throughout the day. *Neuroendocrinology* 58, 359-365.
- Piketty,V. (2001). Absence of sexual dimorphism in pars tuberalis [125I]-melatonin binding sites of lambs slaughtered in June and in October. *J. Pineal Res.* 30, 50-55.
- Poirel,V.J., Boggio,V., Dardente,H., Pevet,P., Masson-Pevet,M., and Gauer,F. (2003). Contrary to other non-photoc cues, acute melatonin injection does not induce immediate changes of clock gene mRNA expression in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience* 120, 745-755.
- Recio,J., Pevet,P., Vivien-Roels,B., Miguez,J.M., and Masson-Pevet,M. (1996). Daily and photoperiodic melatonin binding changes in the suprachiasmatic nuclei, paraventricular thalamic nuclei, and pars tuberalis of the female Siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *J. Biol. Rhythms* 11, 325-332.
- Recio,J., Pevet,P., and Masson-Pevet,M. (1998). Regulation of melatonin receptors in the pars tuberalis of Syrian hamsters transferred from long to short photoperiod: implication of melatonin and testosterone. *J. Neuroendocrinol.* 10, 303-308.
- Recio,J., Gauer,F., Schuster,C., Pevet,P., and Masson-Pevet,M. (1998). Daily and photoperiodic 2-125I-melatonin binding changes in the pars tuberalis of the Syrian hamster (*Mesocricetus auratus*): effect of constant light exposure and pinealectomy. *J. Pineal Res.* 24, 162-167.
- Rudolf,T., Filler,T., and Wittkowski,W. (1993). Pars tuberalis specific cells within the pars distalis of the adenohypophysis. An ontogenetic study. *Anat. Anz.* 175, 171-176.
- Sakai,T., Inoue,K., and Kurosumi,K. (1992). Light and electron microscopic immunocytochemistry of TSH-like cells occurring in the pars tuberalis of the adult male rat pituitary. *Arch. Histol. Cytol.* 55, 151-157.
- Sakai,T., Sakamoto,S., Ijima,K., Matsubara,K., Kato,Y., and Inoue,K. (1999). Characterization of TSH-positive cells in foetal rat pars tuberalis that fail to express Pit-1 factor and thyroid hormone beta2 receptors. *J. Neuroendocrinol.* 11, 187-193.
- Schuster,C., Gauer,F., Guerrero,H., Lakhdar-Ghazal,N., Pevet,P., and Masson-Pevet,M. (2000). Photic regulation of mt1 melatonin receptors in the Siberian hamster pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei: involvement of the circadian clock and intergeniculate leaflet. *J. Neuroendocrinol.* 12, 207-216.
- Seuntjens,E. and Denef,C. (1999). Progenitor cells in the embryonic anterior pituitary abruptly and concurrently depress mitotic rate before progressing to terminal differentiation. *Mol. Cell Endocrinol.* 150, 57-63.
- Shieh,K.R., Yang,S.C., Lu,X.Y., Akil,H., and Watson,S.J. (2005). Diurnal rhythmic expression of the rhythm-related genes, rPeriod1, rPeriod2, and rClock, in the rat brain. *J. Biomed. Sci.* 12, 209-217.
- Skene,D.J., Masson-Pevet,M., and Pevet,P. (1991). Characterization of melatonin binding sites in the pars tuberalis of the european hamster. *J. Neuroendocrinol.* 4, 189-192.
- Skene,D.J., Masson-Pevet,M., and Pevet,P. (1993). Seasonal changes in melatonin binding sites in the pars tuberalis of male European hamsters and the effect of testosterone manipulation. *Endocrinology* 132, 1682-1686.
- Skinner,D.C. and Robinson,J.E. (1996). The pars tuberalis of the ewe: no effect of season or ovariectomy on the distribution, density or presence of immunoreactive cells. *Cell Tissue Res.* 284, 117-123.
- Skinner,D.C. and Robinson,J.E. (1997). Luteinising hormone secretion from the perfused ovine pars tuberalis and pars distalis: effects of gonadotropin-releasing hormone and melatonin. *Neuroendocrinology* 66, 263-270.
- Stankov,B., Capsoni,S., Lucini,V., Fauteck,J., Gatti,S., Gridelli,B., Biella,G., Cozzi,B., and Fraschini,F. (1993). Autoradiographic localization of putative melatonin receptors in the brains of two Old World primates: *Cercopithecus aethiops* and *Papio ursinus*. *Neuroscience* 52, 459-468.
- Stirland,J.A., Johnston,J.D., Cagampang,F.R., Morgan,P.J., Castro,M.G., White,M.R., Davis,J.R., and Loudon,A.S. (2001). Photoperiodic regulation of prolactin gene expression in the Syrian hamster by a pars tuberalis-derived factor. *J. Neuroendocrinol.* 13, 147-157.
- Stoeckel,M.E., Hindelang-Gertner,C., and Porte,A. (1979). Embryonic development and secretory differentiation in the pars tuberalis of the mouse hypophysis. *Cell Tissue Res.* 198, 465-476.
- Stoeckel,M.E., Hindelang,C., Klein,M.J., Poissonnier,M., and

(Suite page 96)

(Suite de la page 95)

Felix, J.M. (1993). Early expression of the glycoprotein hormone alpha-subunit in the pars tuberalis of the rat pituitary gland during ontogenesis. *Neuroendocrinology* 58, 616-624.

Stoekel, M.E., Hindelang, C., Klein, M.J., Poissonnier, M., and Felix, J.M. (1994). Expression of the alpha-subunit of glycoprotein hormones in the pars tuberalis-specific glandular cells in rat, mouse and guinea-pig. *Cell Tissue Res.* 278, 617-624.

Sun, Z.S., Albrecht, U., Zhuchenko, O., Bailey, J., Eichele, G., and Lee, C.C. (1997). RIGUI, a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* period gene. *Cell* 90, 1003-1011.

Tillet, Y., Pelletier, J., Tramu, G., and de Reviere, M.M. (1990). The sheep pars tuberalis: an immunohistochemical study. Demonstration of the presence of glycoprotein and lipotropin hormones. *Histochemistry* 94, 403-408.

Travnickova-Bendova, Z., Cermakian, N., Reppert, S.M., and Sassone-Corsi, P. (2002). Bimodal regulation of mPeriod promoters by CREB-dependent signaling and CLOCK/BMAL1 activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99, 7728-7733.

Vanecek, J. (1988). The melatonin receptors in rat ontogenesis. *Neuroendocrinology* 48, 201-203.

Vanecek, J. and Kosar, E. (1994). Ontogenesis of melatonin receptors in anterior pituitary and pars tuberalis of golden hamsters. *Physiol Res.* 43, 379-382.

Vanecek, J. (1998). Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev.* 78, 687-721.

von Gall, C., Garabette, M.L., Kell, C.A., Frenzel, S., Dehghani, F., Schumm-Draeger, P.M., Weaver, D.R., Korf, H.W., Hastings, M.H., and Stehle, J.H. (2002). Rhythmic gene expression in pituitary depends on heterologous sensitization by the neurohormone melatonin. *Nat. Neurosci.* 5, 234-238.

von Gall, C., Stehle, J.H., and Weaver, D.R. (2002). Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res.* 309, 151-162.

von Gall, C., Weaver, D.R., Moek, J., Jilg, A., Stehle, J.H., and

Korf, H.W. (2005). Melatonin plays a crucial role in the regulation of rhythmic clock gene expression in the mouse pars tuberalis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1040, 508-511.

Weaver, D.R., Liu, C., and Reppert, S.M. (1996). Nature's knockout: the Mel1b receptor is not necessary for reproductive and circadian responses to melatonin in Siberian hamsters. *Mol. Endocrinol.* 10, 1478-1487.

Williams, L.M. and Morgan, P.J. (1988). Demonstration of melatonin-binding sites on the pars tuberalis of the rat. *J. Endocrinol.* 119, R1-R3.

Williams, L.M. (1989). Melatonin-binding sites in the rat brain and pituitary mapped by in-vitro autoradiography. *J. Mol. Endocrinol.* 3, 71-75.

Wittkowski, W., Hewing, M., Hoffmann, K., Bergmann, M., and Fechner, J. (1984). Influence of photoperiod on the ultrastructure of the hypophysial pars tuberalis of the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Cell Tissue Res.* 238, 213-216.

Wittkowski, W., Bergmann, M., Hoffmann, K., and Pera, F. (1988). Photoperiod-dependent changes in TSH-like immunoreactivity of cells in the hypophysial pars tuberalis of the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus*. *Cell Tissue Res.* 251, 183-187.

Wittkowski, W., Bockmann, J., Kreutz, M.R., and Bockers, T.M. (1999). Cell and molecular biology of the pars tuberalis of the pituitary. *Int. Rev. Cytol.* 185, 157-194.

Yasuo, S., Yoshimura, T., Bartell, P.A., Iigo, M., Makino, E., Okabayashi, N., and Ebihara, S. (2002). Effect of melatonin administration on qPer2, qPer3, and qClock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of Japanese quail. *Eur. J. Neurosci.* 16, 1541-1546.

Yasuo, S., Watanabe, M., Tsukada, A., Takagi, T., Iigo, M., Shimada, K., Ebihara, S., and Yoshimura, T. (2004). Photoinducible phase-specific light induction of Cry1 gene in the pars tuberalis of Japanese quail. *Endocrinology* 145, 1612-1616.

Zylka, M.J., Shearman, L.P., Levine, J.D., Jin, X., Weaver, D.R., and Reppert, S.M. (1998). Molecular analysis of mammalian timeless. *Neuron* 21, 1115-1122.

Le mot de la trésorière

Chers collègues,

L'année 2005 est terminée et cela mérite bien un bilan des cotisations. La société compte le nombre très honorable de 160 adhérents à jour de leur cotisation, auxquels on peut ajouter 18 adhérents qui ne sont en retard que d'un an.

Je vous rappelle que vous pouvez vous acquitter dès à présent de votre cotisation 2006 (tarif normal : 25 €, retraité : 12,5 €). Pour les étudiants, la cotisation est gratuite. Il leur suffit d'envoyer une fiche d'inscription au secrétaire général.

Merci à tous pour votre fidélité à la SFC.

Bonne année à tous

Fabienne Aujard



Post-doc

Proposition de post-doctorat en **génétique moléculaire des rythmes circadiens** à l'Institut de Neurobiologie Alfred Fessard du CNRS à Gif-sur-Yvette, à pourvoir en 2006. Le contrat est financé par l'ANR pour 3 ans et a pour thème « Contrôle post-traductionnel des protéines d'horloge dans l'oscillateur circadien de la drosophile ».

Contact : François Rouyer

Institut de Neurobiologie Alfred Fessard,

CNRS UPR 2216, av. de la terrasse,
91198 Gif-sur-Yvette

tel: 01 69 82 34 36

email: rouyer@iaf.cnrs-gif.fr,

web: <http://www.inaf.cnrs-gif.fr/ngi/rouyer/index.html>

Fournir un *curriculum vitae*, une liste de publications, ainsi que les coordonnées de trois scientifiques de référence.

Prix 2006 "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" de la Société Francophone de Chronobiologie

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

Conditions d'attribution

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

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

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

Composition du dossier

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

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

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

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

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

Le dossier de candidature sera adressé à :

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

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

La Société Francophone de Chronobiologie sera heureuse de vous accueillir à son 38^{ème} Congrès qui se déroulera à Lyon du mardi 9 Mai 2006 au jeudi 11 Mai 2006 .

D'ici quelques semaines, vous recevrez un formulaire d'inscription.

Programme prévisionnel :

Chronobiologie humaine, Cancer et cycle cellulaire, Gènes de l'horloge et pathologies, Vieillesse et maladies neuro-dégénératives, Mécanismes de la photoréception circadienne chez les non-vertébrés et vertébrés, Entraînement photique et non-photique des horloges biologiques, Ontogenèse du système circadien, Mécanismes moléculaires des horloges biologiques de la bactérie à l'homme, Chronobiologie végétale, Communications libres...

Renseignements :

bruno.claustrat@chu-lyon.fr, cooper@lyon.inserm.fr

Comité d'organisation :

Jocelyne Brun, Bruno Claustrat, Howard Cooper, Ouria Dkhissi-Benyahya, Michelle Fèvre-Montange, Claude Gronfier



Entrées photiques et non-photiques des noyaux suprachiasmatiques chez le rat: rôle du système sérotonergique

Caroline GRAFF

Résumé de thèse



Chez les mammifères, les rythmes circadiens sont contrôlés par une horloge biologique, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN), qui est entraînée à 24 h par des facteurs externes. Ces informations sont véhiculées par trois afférences majeures : le tractus rétinohypothalamique (RHT), le tractus géniculohypothalamique (GHT) et le tractus sérotonergique. Les facteurs photiques de nuit provoquent des décalages de phase du rythme d'activité locomotrice impliquant la libération de glutamate par le RHT et l'expression de *c-fos* et des gènes horloges dans les SCN. Les facteurs non-photiques de jour induisent des avances de phase du rythme d'activité locomotrice en relation avec la libération de la sérotonine (5-HT) du tractus sérotonergique. Les facteurs photiques et non-photiques peuvent interagir et moduler leurs effets respectifs. Ces mécanismes d'interaction encore mal connus, sont l'objet de mon projet de thèse.

Dans la première partie de ce travail, nous avons étudié l'interaction entre un facteur photique et un facteur non-photique sur différents paramètres circadiens chez des souris placées en cycle lumière/obscurité et soumises quotidiennement à un nourrissage hypocalorique diurne (souris hypocaloriques). Nous avons montré chez ces souris que le rythme d'activité locomotrice, de sécrétion de mélatonine et d'expression de la vasopressine est significativement modifié par rapport aux témoins. De plus, une avance de phase significative de l'expression de deux gènes horloges a été mise en évidence. Nous avons obtenu des variations majeures des décalages de phase et de l'expression de gènes horloges dans les SCN, induits par la lumière chez les souris hypocaloriques. Le nourrissage hypocalorique diurne est donc un facteur non-photique capable de moduler l'effet d'entraînement de la lumière chez la souris.

La lésion des afférences sérotonergiques des SCN entraîne une nette réduction des effets synchroniseurs du nourrissage hypocalorique diurne, suggérant l'implication de la 5-HT dans les mécanismes neuronaux sous-jacents. Chez le rat, les agonistes de la 5-HT miment les effets de la lumière sur différents paramètres de l'horloge. L'hypothèse selon laquelle la 5-HT pourrait jouer un rôle dans l'interaction fonctionnelle entre les facteurs photiques et non-photiques au sein des SCN mérite d'être testée en étudiant les effets de type photiques de la 5-HT chez le rat.

Dans la deuxième partie du travail, nous avons tenté de localiser les récepteurs sérotonergiques impliqués dans les effets de type photique de la 5-HT. Sachant que les agonistes sérotonergiques agissent au niveau des SCN, les récepteurs sérotonergiques mis en jeu peuvent être présynaptiques ou postsynaptiques. Pour tester l'hypothèse présynaptique, nous avons étudié l'effet synchroniseur d'un agoniste sérotonergique non-spécifique, la quipazine, chez des animaux ayant une lésion des afférences sérotonergiques, du GHT ou du RHT. Nos résultats suggèrent une localisation sur les terminaisons du RHT des récepteurs 5-HT impliqués dans ces effets. Pour identifier le sous-type de récepteurs sérotonergiques, l'utilisation d'un agoniste et un antagoniste spécifiques du récepteur 5-HT₃ nous a permis de mettre en évidence le rôle de ce récepteur dans les effets de type photique de la 5-HT sur le rythme d'activité locomotrice. Toutefois, un autre sous-type de récepteur 5-HT participe à l'induction de l'expression de c-FOS dans les SCN par la quipazine. De plus, nos résultats montrent l'implication des récepteurs NMDA qui sont activés par la libération de glutamate dans les effets d'avance de phase du rythme d'activité locomotrice et de l'expression de c-FOS dans les SCN, induits par la quipazine. Ainsi, les effets synchroniseurs de la 5-HT chez le rat font intervenir les récepteurs 5-HT₃ présynaptiques localisés sur les terminaisons du RHT, qui entraînent la libération de glutamate et par conséquent qui induisent des décalages de phase comportementaux de type photique.

Thèse soutenue le 21 novembre 2005,

en co-tutelle, sous la co-direction de P Pévet, Strasbourg et F. Wollnik, Stuttgart.



Séries temporelles chronobiologiques : qualité des données, modélisation

Laurent Gouthière¹, Benoît Mauvieux²

1- Laboratoire de Statistiques Appliquées et d'Informatique Biomédicale, Expert Soft Tech., 7 chemin de la Birotte, F-37320 Esvres, France

2 - Laboratoire du Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives (CRAPS) - UPRES EA 2131 - Université de Caen, 2, Boulevard Maréchal Juin, F-14032 Caen Cedex, France

Correspondance : Laurent Gouthière, Tél. +33 247 582 641, l.gouthiere@euroestech.net, <http://www.euroestech.fr>

Résumé :

La problématique qui se pose au sujet de l'analyse des rythmes a fait l'objet de réflexions chez les méthodologistes. Seulement beaucoup de questions sont restées sans réponses. Nous proposons à travers cet exposé une méthodologie qui permet de définir les étapes qui nous paraissent essentielles dans l'analyse scientifique des rythmes.

La qualité des données est une notion nouvelle qui est présente depuis longtemps dans l'industrie et qui semble essentielle dans toute expérimentation scientifique. Ainsi l'expérimentateur peut juger du degré d'exploitabilité de ses échantillons de données et par delà du degré de validité des résultats d'exploitation. Nous proposons de donner quelques méthodes.

La recherche des périodes est aussi l'objet d'une grande problématique. On dispose pour cela de différentes méthodes mais il faut pouvoir déterminer celle qui est la plus adaptée et la plus fiable comme nous le montre la diversité des résultats dans les publications scientifiques. Nous proposons des méthodes spectrales dont deux nouvelles issues de la régression et complémentaires à la méthodologie « Cosinor ».

La modélisation par contre utilise différents modèles. Nous nous intéresserons aux modèles issus de la régression (le modèle cosinus) et plus particulièrement aux tests complémentaires qui permettent de juger d'une bonne modélisation.

Introduction :

Dans le domaine de l'analyse statistique des rythmes différentes écoles se côtoient et on notera plus particulièrement les travaux de l'école Belge et Américaine avec des auteurs comme Jean de Prins (1, 2) ou Germaine Cornélissen (1, 3), les travaux de l'école Allemande dans ce domaine sont aussi remarquables.

La problématique dans l'analyse statistique des rythmes porte à ce jour principalement sur les points suivants.

- L'absence d'une méthodologie nous permet

d'observer une grande diversité dans les publications scientifiques.

- Le choix du modèle périodique. Nous rappellerons que le modèle sinusoïdal (cosinusoïdal) a été adopté à cause de sa simplicité et parce que qu'il semble toujours être le mieux adapté. Mais cependant il peut présenter différentes variations suivant que le modèle est mono-rythmique ou non et possède une amplitude ou une phase complexe fonction du temps.
- La recherche de la période est toujours la deuxième grande problématique et jusque là peu de méthodes spectrales ou non semblent dignes d'intérêt. Nous proposons ici des méthodes spectrales dont deux, particulièrement fiables, sont issues de la régression.

Notre méthodologie est une alternative à l'analyse statistique Bayésienne et classique : l'Exploratory Data Analysis (EDA). Un grand nombre des graphiques que nous présenterons ici sont issus de l'EDA (4)

1. Méthodologie d'analyse des données dans le cadre de l'étude de rythmicité

Le premier point essentiel de cette méthodologie est la normalisation. En effet une méthodologie normalisée permet d'adopter un langage commun. L'EDA est une méthode Normalisée par le US National Institute of Standard et Technology (Il est difficile pour le moment de trouver un organisme Européen)

Nous avons choisi des méthodes issues de l'EDA principalement pour les raisons suivantes : L'EDA parmi ces concepts n'impose pas un type particulier de modélisation, l'analyse des données précède la modélisation, les méthodes d'analyses sont principalement graphiques et donc beaucoup plus « parlantes » pour le Chronobiologiste.

Des tests complémentaires performants viennent compléter les études graphiques.

2. Etapes essentielles dans l'analyse des données

(Suite page 100)

(Suite de la page 99)

2.1 Qualité des données

La notion de qualité est une notion issue de l'industrie. Elle a été créée afin d'améliorer la productivité. Elle est déjà présente dans la recherche scientifique sous d'autres formes et nous avons cherché à introduire cette notion au niveau de l'échantillonnage dans le cadre de l'analyse de données en Chronobiologie.

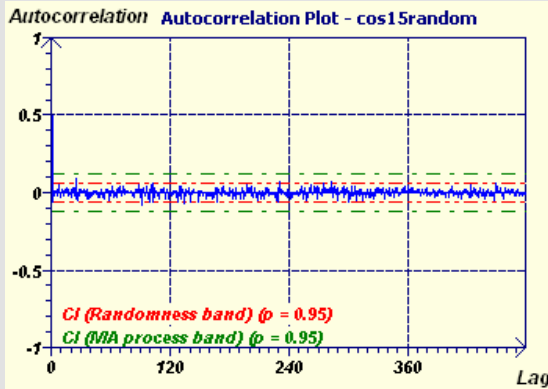


Figure 2.1-a : Courbe d'autocorrélation : Le caractère aléatoire est marqué lorsque la courbe se rapproche de zéro (Fonction cosinus aléatoire de période 15)

- Le graphe de probabilité Normale (6)

Les conditions nécessaires à une bonne qualité des données sont les suivantes :

- Absence de répartition aléatoire des données qui traduirait effectivement l'étude d'un phénomène sans intérêt ou même l'absence de phénomène. Le diagramme d'autocorrélation (5) permet de mettre en évidence un caractère aléa-

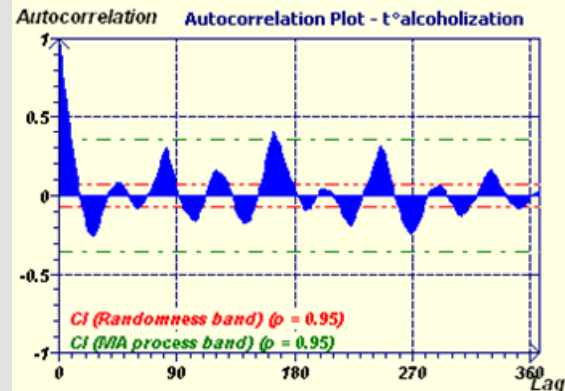


Figure 2.1-b : Courbe d'autocorrélation : Caractère aléatoire non marqué. On pourra noter l'aspect sinusoïdal de la courbe (Etude de la température de sujets alcoolisés)

La qualité permet ainsi d'apporter suffisamment de critères pour juger si un échantillon de données d'un phénomène étudié est susceptible d'être exploitable et de présumer de même des résultats.

Pour cela on dispose de différents outils graphiques comme :

- Le diagramme de décalage (« Lag Plot »)
- Le diagramme d'autocorrélation (5)

toire (voir figures 2.1-a, 2.1-b)

- Indépendance des données. En effet le caractère dépendant des données introduit une relation supplémentaire dans les données et risque de fausser la modélisation et de nombreux tests statistiques. On peut employer dans ce cas le diagramme de décalage (voir figures 2.1-c, 2.1-d) complété par un test de Q Ljung Box (7) Cependant certains auteurs nous font remarquer

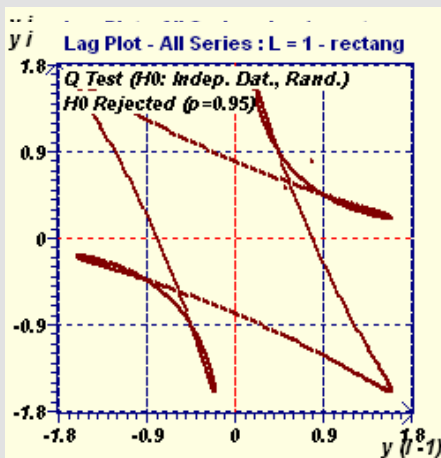


Figure 2.1-c : « Lag plot » et Q test : Données fortement dépendantes (Etude d'un signal rectangulaire)

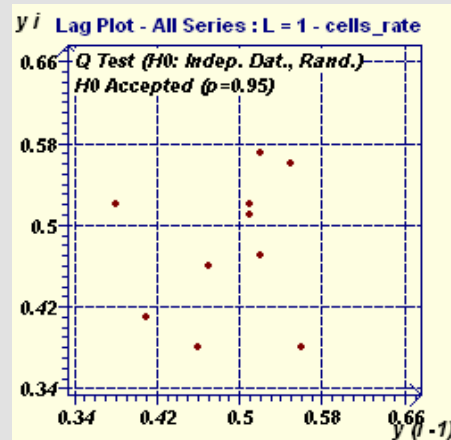


Figure 2.1-d : « Lag plot » et Q test. Données indépendantes (Etude de la vitesse de prolifération de fibroblastes)

(Suite page 101)

(Suite de la page 100)

que les données provenant de séries temporelles sont souvent fortement corrélées (5)

- La non existence d'un caractère stationnaire limitant d'une manière marquée l'intérêt d'étude de périodicité. Un calcul complémentaire du PACF (Partial AutoCorrelation Function) permet de tester cette hypothèse. L'emploi du diagramme d'autocorrélation et un certain type d'analyse spectrale (selon Blochner) permet de détecter ce type de caractère (voir figures 2.1-e, 2.1-f)

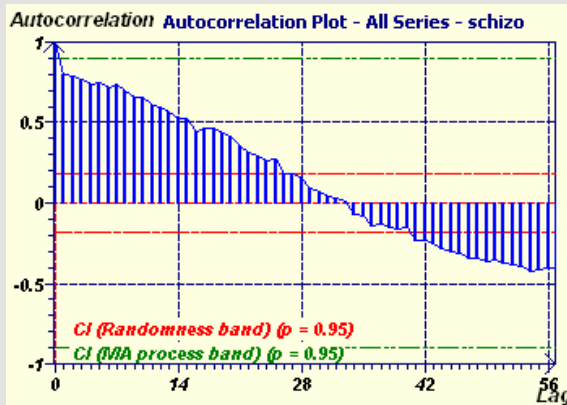


Figure 2.1-e : Courbe d'autocorrélation. La présence d'un phénomène de type stationnaire est probable (Etude de l'activité intellectuelle d'un patient schizophrène : L'activité a été ralentie au bout de 60 jours par la Chlopropazine)

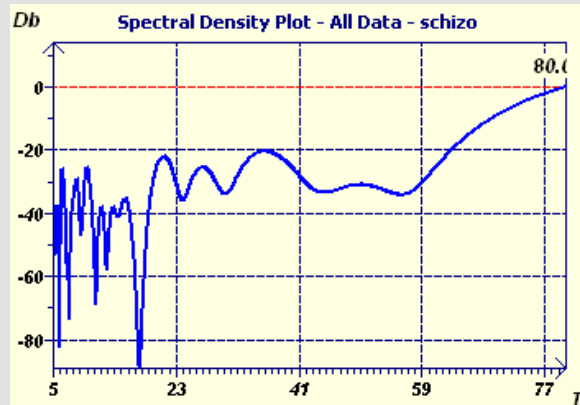


Figure 2.1-f : Analyse spectrale selon Blochner. On peut observer plusieurs pics avant 60 jours. Ce type de spectre est un complément à l'analyse des processus « auto-régressifs » et stationnaires (Même étude que pour la figure 2.1-e)

- La répartition normale des données est souhaitable (voir figures 2.1-g, 2.1-h) On emploie le graphe de probabilité Normale (6) Un test complémentaire de Kolmogorov-Smirnov (K-S test) permet de confirmer ou d'infirmer cette hypo-

2.2. Recherche de la périodicité

Le choix de la méthode spectrale de recherche de périodicité peut être effectué selon le critère équi-réparti ou non équi-réparti dans le temps des données de l'échantillon.

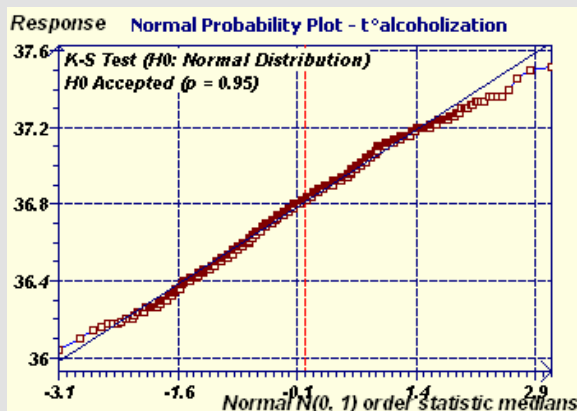


Figure 2.1-g : Graphe de Normalité. Répartition des données selon une distribution « Normale » avec K-S test (Etude de la température de sujets alcoolisés)

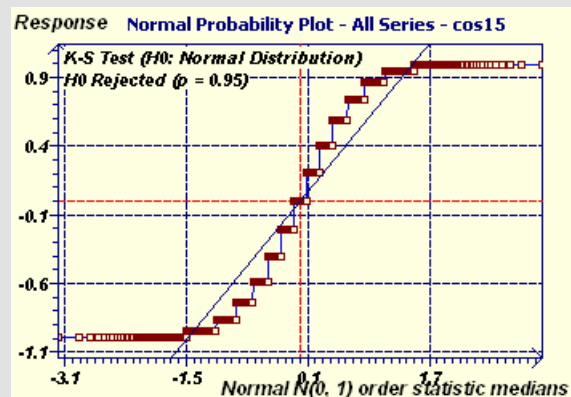


Figure 2.1-h : Graphe de Normalité. Répartition des données selon une distribution non « Normale » avec K-S test (Etude d'une fonction étalon cosinus de période 15)

(Suite page 102)

(Suite de la page 101)

2.2.1 Données non équi-réparties :

Si les données sont non équi-réparties, seules trois méthodes sont envisageables. Nous préconisons les méthodes suivantes qui parmi l'ensemble des méthodes utilisables présentent la plus grande fiabilité :

- **Le spectre du « percent rhythm » :** Le spectre

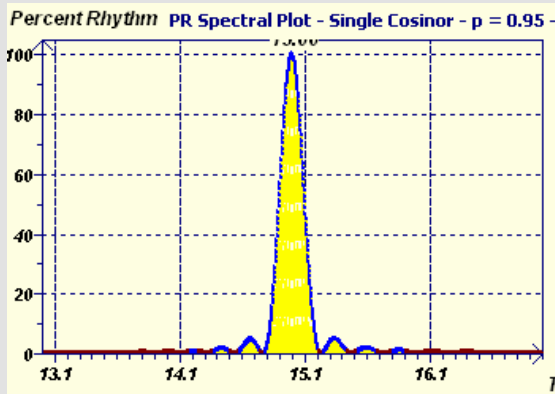


Figure 2.2.1-a : Spectre du « Percent Rhythm » permet de détecter la période de 15. Ce spectre permet de détecter une période suivant le test d'« Amplitude nulle » (Etude d'une fonction cosinus étalon de période 15)

principe à la fois la régression et l'analyse de Fourier (voir figures 2.2.1-e, 2.2.1-f)

2.2.2 Données équi-réparties :

Les méthodes spectrales dérivées de l'analyse de Fourier sont seulement applicables dans le cas de données équi-réparties, les méthodes dérivées de la régression restent aussi applicables dans ce cas (voir paragraphe précédent)

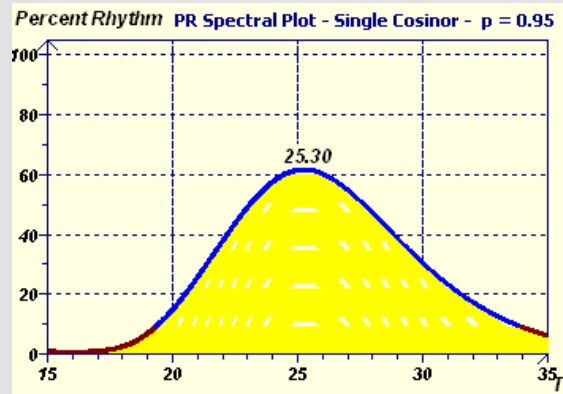


Figure 2.2.1-b : Spectre du « Percent Rhythm » permet de détecter la période de 25,3 heures. (Etude de l'activité de Hamsters sous l'action d'antidépresseurs)

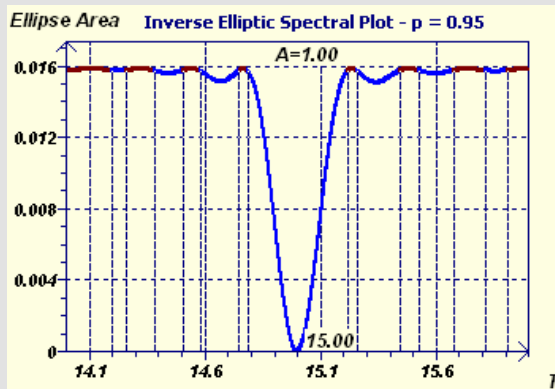


Figure 2.2.1-c : Spectre elliptique inverse (normalisé) permet de détecter la période de 15. Ce spectre permet de détecter une période suivant le test de l'« Ellipse » (Etude de la fonction cosinus étalon de période 15)

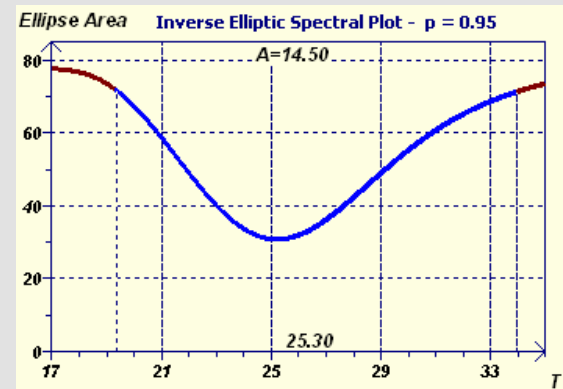


Figure 2.2.1-d : Spectre elliptique inverse (normalisé) permet de détecter la période de 25,3 heures. En bleu l'intervalle de confiance sur la détermination de la période à la probabilité donnée (Etude de l'activité de Hamsters sous l'action d'antidépresseurs)

du « Percent Rhythm » a pour principe le test d'« Amplitude nulle » (3, 8) (voir figures 2.2.1-a, 2.2.1-b)

- **Le spectre Elliptique Inverse.** : Le spectre Elliptique Inverse a pour principe le test de l'« Ellipse » (3, 8) (voir figures 2.2.1-c, 2.2.1-d)

Ces analyses spectrales existent aussi dans le cadre de recherche de périodes de population .

- **Le périodogramme de Lomb and Scargle.** : Le périodogramme de Lomb et Scargle (9) a pour

Nous présenterons ici les plus performantes et leur intérêt. Elles sont issues la plupart de méthodes employées en Astronomie. Leur inconvénient est leur fiabilité moyenne c'est à dire la répétabilité moyenne dans la détermination de résultats exacts. On présentera les analyses spectrales suivantes :

- **Spectre Autospectral selon Jenkins et al** (10) : C'est un spectre provenant de la transformée de Fourier de la fonction d'autocorrélation

(Suite page 103)

(Suite de la page 102)

avec quelques modifications (voir figures 2.2.2-a, 2.2.2-b)

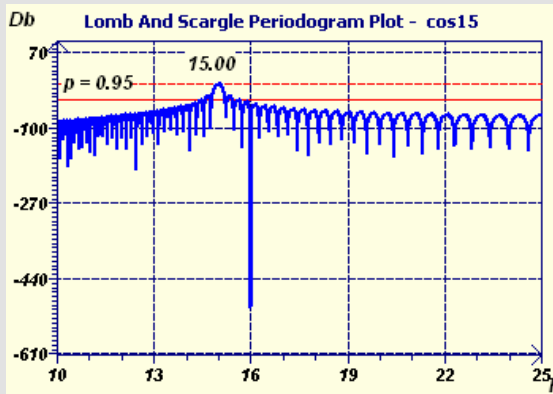


Figure 2.2.1-e : Le périodogramme de Lomb et Scargle (normalisé) permet une détection proche des méthodes précédentes, mais avec moins de fiabilité (Etude d'une fonction cosinus étalon de période 15)

rythmique, l'emploi de la fonction cosinus classique calculée par régression semble le mieux adapté (figures 2.3.1-a, 2.3.1-b) Cependant il faut vérifier que l'amplitude et la phase restent constantes. En

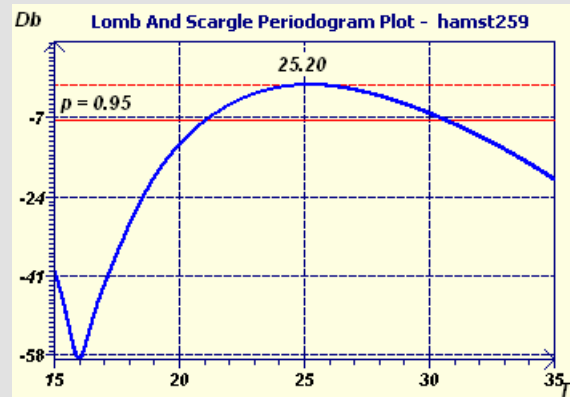


Figure 2.2.1-f : Le périodogramme de Lomb et Scargle présente un pic principal à 25,2 heures (Etude de l'activité de Hamsters sous l'action d'antidépresseurs)

- **Autopériodogramme selon Jenkins et al (10) :** Le principe de ce spectre est le même que le précédent avec d'autres modifications (voir figures 2.2.2-c, 2.2.2-d)

effet les phénomènes biologiques mono-rythmiques ne semblent pas entièrement suivre ce type de modèle. On observe souvent une expression de la phase plus complexe (ou de l'amplitude) L'emploi de spectres de démodulation complexes permet de

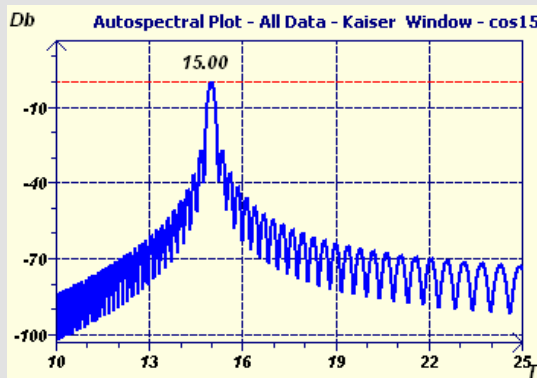


Figure 2.2.2-a : Spectre Autospectral (normalisé) selon Jenkins et al (Fenêtrage de Kaiser) On arrive à une approche de la période exacte (Etude d'une fonction cosinus étalon de période 15)

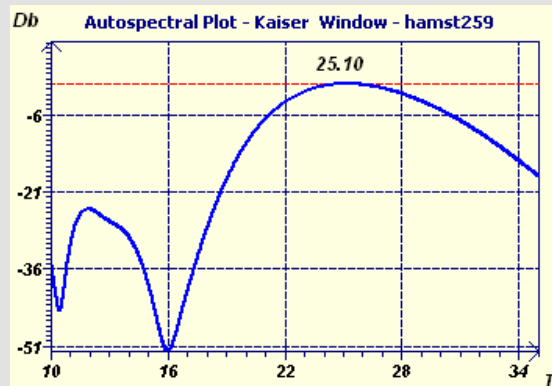


Figure 2.2.2-b : Spectre Autospectral (normalisé) selon Jenkins et al. On observe un pic remarquable à 25,1 heures (Etude de l'activité de Hamsters soumis à des antidépresseurs)

- **Périodogramme de Fisher :** Le périodogramme de Fisher est employé en Chronobiologie. C'est une méthode qui n'est pas contestée, mais pourtant qui présente, à notre avis, beaucoup moins d'intérêt que les méthodes déjà précédemment citées (voir figures 2.2.2-k, 2.2.2-l).

vérifier si le modèle classique ($y(t) = a\cos(2\pi t/T + \Phi) + M$) n'est pas une fonction complexe du temps (figures 2.3.1-c, 2.3.1-d)

2.3 Modèle et validation statistique du modèle

2.3.1 Modélisation par régression

Dans le cadre de l'étude d'un modèle mono-

2.3.2 Validation statistique du modèle

Le modèle calculé par régression doit absolument vérifier les hypothèses suivantes. Dans le cas contraire l'étude statistique peut être fortement remise en cause.

- Indépendance des résidus (voir figure 2.3.2-e)

(Suite page 104)

(Suite de la page 103)

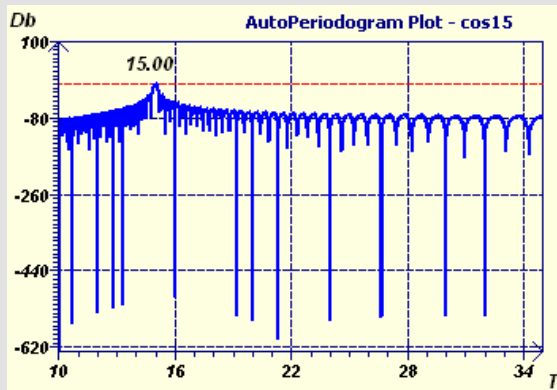


Figure 2.2.2-c : Autopériodogramme (normalisé) selon Jenkins et al. Un pic remarquable à 15 (Etude d'une fonction cosinus étalon de période 15)

la période, les méthodes spectrales issues de la

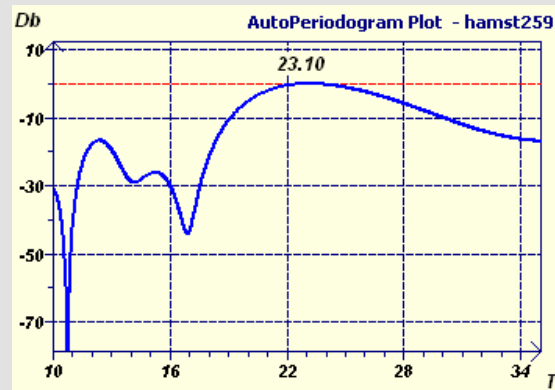


Figure 2.2.2-d : Autopériodogramme (normalisé) selon Jenkins et al. On observe un pic remarquable à 23,1 heures (Etude de l'activité de Hamsters soumis à l'action d'antidépresseurs)

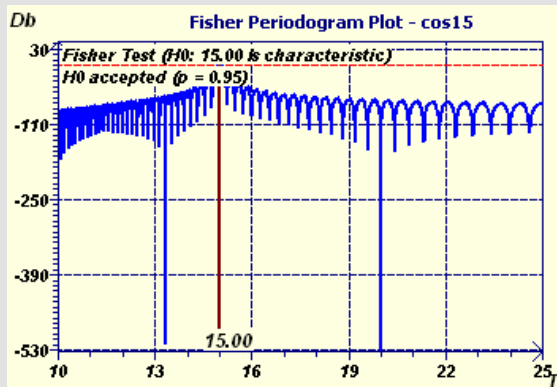


Figure 2.2.2-e : Périodogramme de Fisher (normalisé) C'est une méthode directement issue des DFT (Discrete Fourier Transforms) avec un test statistique sur la fondamentale à 15 dans cet exemple (Etude d'une fonction cosinus étalon de période 15)

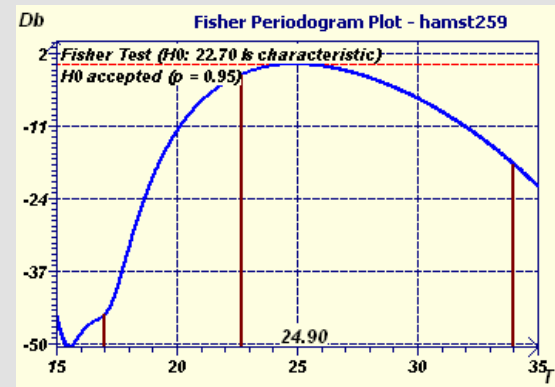


Figure 2.2.2-f : Périodogramme de Fisher (normalisé) La fondamentale testée est à 22,7 heures (Etude de l'Activité de Hamsters soumis à l'action d'antidépresseurs)

- Moyenne des résidus nulle (voir figure 2.3.2-f)
- Normalité des résidus (voir figure 2.3.2-g)
- Homogénéité de la variance des résidus, lors de l'étude de différents groupes (voir figure 2.3.2-h).

Conclusion :

La méthodologie exposée ici à travers des graphiques d'EDA introduit la notion de qualité dans l'échantillonnage. Celle-ci pourra être complétée ultérieurement par d'autres tests complémentaires. Nous pensons plus particulièrement à la détermination de la taille minimale de l'échantillon. Ceci a déjà été abordé par certains auteurs (1) mais son application dans le cadre de la Chronobiologie semble difficile. On peut aussi essayer de déterminer la taille minimale de l'échantillon après modélisation, en étudiant le comportement des résidus.

Pour répondre à la problématique de recherche de

régression nous ont montré leur plus grande fiabilité par rapport à celles provenant de l'analyse de Fourier. Il existe par exemple d'autres méthodes comme plus particulièrement le MESA (Maximum Entropy Spectral Analysis) (11), la méthode des « Concordances » (12) qui présentent aussi un intérêt certain.

Nous avons cherché à présenter l'utilisation de ces méthodes d'une manière la plus abordable possible pour le Chronobiologiste. Le lecteur trouvera dans la consultation de la bibliographie le complément théorique nécessaire.

Note : Les graphiques sont issus du logiciel Time Series Analysis Serial Cosinor du Laboratoire de Statistiques Appliquées (<http://www.euroestech.fr>) Les différents échantillons de données proviennent d'études que nous avons effectuées et qui ont donné lieu pour certaines à des publications (13) et d'autres qui sont en cours.

(Suite page 105)

(Suite de la page 104)

Références :

(1) de Prins J, Cornélissen G et Malbecq W, Statistical Procedures in Chronobiology and Chronopharmacology, Annual Review of Chronopharmacology 1986; Vol. 2: pp. 27-141.

(5) Box GEP, Jenkins GM, and Reinsel GC, Time Series Analysis: Forecasting and Control, Third edition, Prentice Hall, 1994.

(6) Chambers J, Cleveland W, Kleiner B, and Tukey P, Graphical Methods for Data Analysis, Wadsworth, 1983.

(7) Ljung, GM and Box GEP. , On a measure of lack of fit in time series models. Biometrika 1978, 65: pp. 553-564.

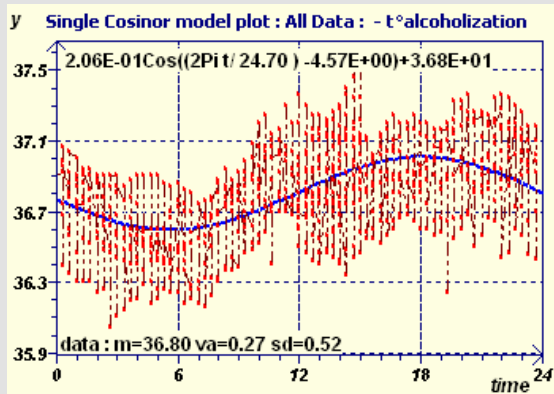


Figure 2.3.1-a : Modèle de période 24,7 heures calculé par régression « cosinus » $y(t) = a\cos(2\pi t/T + \Phi) + M$ (Etude de la température de sujets alcoolisés)

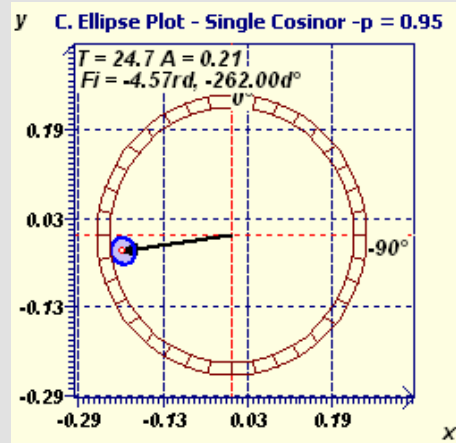


Figure 2.3.1-b : Ellipse de confiance selon le « Single Cosinor » (14) La période est de 24,7 heures. Plus la surface de l'ellipse est faible plus la précision sur la détermination de la période est importante (Etude de la température de sujets alcoolisés)

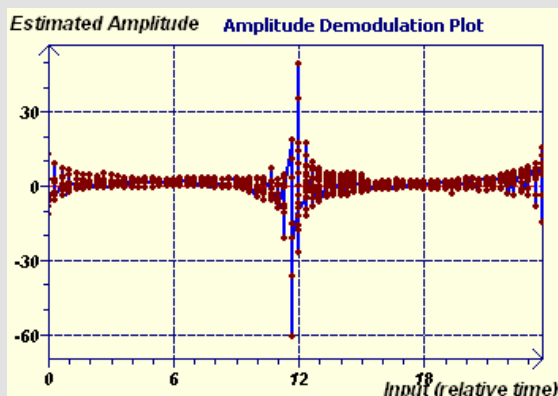


Figure 2.3.1-c : Spectre de démodulation complexe en amplitude. L'amplitude pour une période de 24,7 heures reste suffisamment constante pour que l'on puisse affirmer qu'elle ne soit pas une fonction complexe du temps (Etude de la température de sujets alcoolisés)

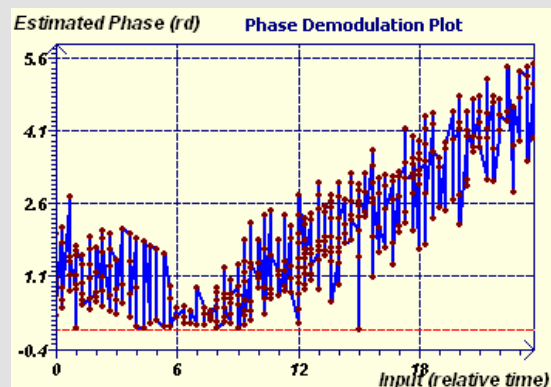


Figure 2.3.1-d : Spectre de démodulation complexe en phase. La phase ne reste pas constante au cours du temps. Elle croît durant la phase d'éveil, décroît pendant la phase de sommeil et se stabilise lors du réveil. Dans ce cas la phase peut être une fonction complexe du temps et le modèle s'écrit $y(t) = a\cos(2\pi t/T + \Phi(t)) + M$ (Etude de la température de sujets alcoolisés)

(2) de Prins J, Comment Définir un Rythme par une Méthodologie Scientifique, Les Rythmes Lectures et théories, sous la direction de J.J. Wunenburger, Centre culturel international de Cerisy, "Conversciences", L'Harmattan, ISBN 2-7384-1355-2, 1991, pp. 57-65.

(3) Cornélissen G, Halberg F, Stebbings J, Halberg E, Carandente F, Hsi B, Chronobiometry: with pocket calculators and computer systems, La Ricerca Clin. Lab., 1980, 10: pp. 333-385.

(4) Tukey J, Exploratory Data Analysis, Addison-Wesley, 1977.

(8) Gaudeau C, Gouthière L, Méthodologie d'analyse des rythmes dans les systèmes non linéaires, Les rythmes: Lectures et Théories, Centre Culturel International de Cerisy, "Conversciences", L'Harmattan Paris ISBN 2-7384-1355-2, 1991, pp. 31-56.

(9) Scargle JD, Studies in astronomical time series analysis. II - Statistical aspects of spectral analysis of unevenly spaced data, AA (NASA, Ames Research Center, Space Science Div., Moffett Field, CA), Astrophysical Journal 1982, Part 1, vol. 263, Dec. 15 pp. 835-853.

(Suite page 106)

(Suite de la page 105)

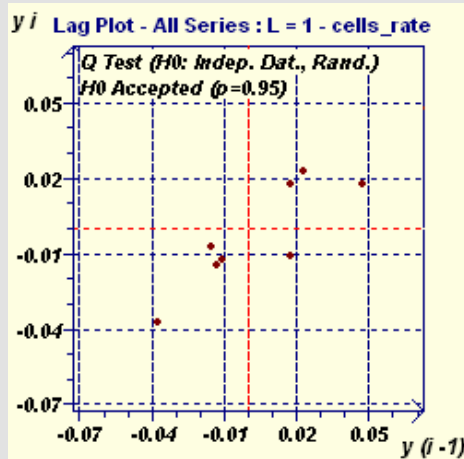
(10) Jenkins GM and Watts, Spectral Analysis and Its Applications, Holden-Day, 1968.

(11) Burg JP, Maximum entropy spectral analysis. Ph. D. thesis, Dep. Geophysics Stanford Univ., Stanford, CA, 1975.

(12) Hassnaoui M, Pupier R and M. Rehalia M, A Concordance Method For Analyzing Categorical Time Series. An Application For The Search of Periodicities, Biological Rhythm Research 2000, Vol.31, No.2, pp. 177-201.

(13) Mauvieux B, Gouthière L, Sesboué B et Davenne D, Etudes Comparées Des Rythmes Circadiens De La Température et Reflet Actimétrique Du Sommeil De Sportifs Et Sédentaires En Poste Régulier De Nuit, Canadian Journal Applied of Physiology, 28(6): 831-887, 6 Décembre 2003.

(14) Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F, Methods for cosinor-rhythmometry, Chronobiologia;6:305-323, 1979.



2.4. Residuals distribution - Goodness of fit :

- Adjusted r^2 : -3.75E-01
- Residual Sums of Squares : 1.79E-02
- χ^2 Test (H0: Normal residuals distribution) H0 accepted : 0.9500
- K-S Test (H0: Normal residuals distribution) H0 accepted : 0.9500
- Average Test (H0: RS Average = 0) H0 accepted : 0.9500
- Q Test (H0: Independent Residues) H0 accepted : 0.9500
- K-S Test is the Kolmogorov and Smirnov test
- Average Test (H0: RS Average = 0) is a test of average on the average sum of residues
- Q Test is the Ljung-Box Q-statistic lack-of-fit hypothesis test

Figure 2.3.2-e : « Lag plot » avec Q test sur les résidus provenant d'un modèle de période d'ordre 1 de 43,5 jours (Etude de la vitesse de prolifération de fibroblastes)

Figure 2.3.2-f : Tests de « goodness of fit » sur un modèle de période 43,5 jours (Etude de la vitesse de prolifération de fibro-)

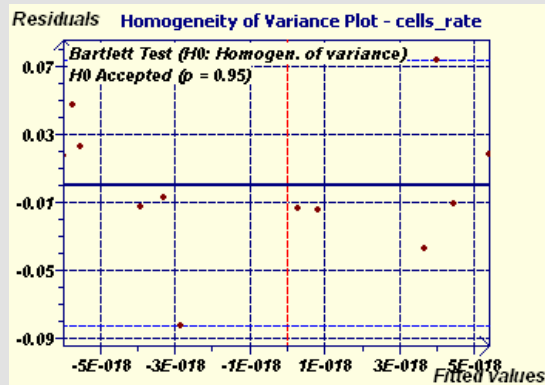
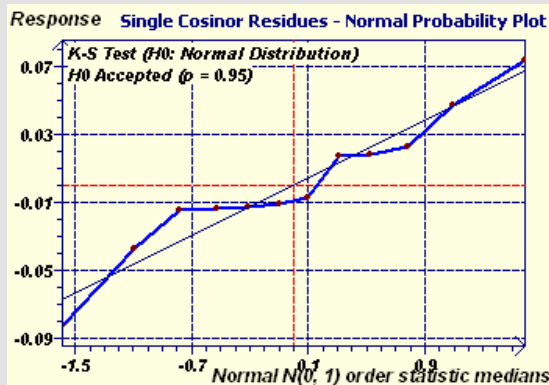


Figure 2.3.2-g : Graphe de probabilité Normale et K-S test ($p = 0,95$, $\alpha = 1-p$) sur les résidus d'un modèle de période 43,5 jours. Le test démontre ici la Normalité de la répartition des résidus pour $p = 0,95$. (Etude de la vitesse de prolifération de fibroblastes)

Figure 2.3.2-h : Graphe d'homogénéité de la variance et test de Bartlett des résidus ($p = 0,95$, $\alpha = 1-p$) Le test démontre ici une bonne homogénéité de la variance pour $p = 0,95$ (Etude de la vitesse de prolifération de fibroblastes)

Commémoration

Commémoration du centenaire de la naissance d'Erwin Bünning le 23 janvier 2006, Université de Tübingen D-72070 Tübingen. Programme non encore précisé, comportant notamment l'exposé de l'hypothèse de Bünning pour l'interprétation du photopériodisme.

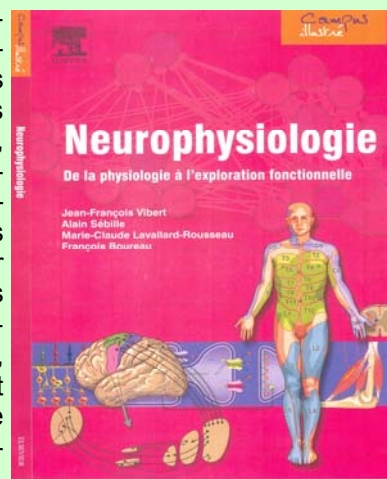
Contact : Wolfgang Engelmann Email : engelmann@uni-tuebingen.de

Neurophysiologie.

De la physiologie à l'exploration fonctionnelle

Jean-François Vibert, Alain Sebille,
Marie-Claude Lavallard-Rousseau, François Boureau

Fruit de plus de vingt-cinq ans d'expérience de l'enseignement de la neurophysiologie, ce livre fait le point des connaissances actuelles dans ce domaine. Les rythmes biologiques sont évoqués à propos de l'EEG, du sommeil, des rythmes circadiens et de la respiration. Par ses applications pratiques, l'ouvrage s'attache à expliquer de façon compréhensible comment fonctionne le système nerveux, et montre les conséquences cliniques de ses dysfonctionnements. Les lecteurs sont mis en situation de comprendre ce fonctionnement pour pouvoir interpréter correctement des résultats d'explorations fonctionnelles. C'est pourquoi chaque fois qu'il est nécessaire, les auteurs détaillent l'exploration de la fonction décrite, ainsi que les résultats observés lors d'un dysfonctionnement ou d'une lésion. L'abondante iconographie en couleur, propre à cette collection, illustre avec justesse un texte clair et complet.



Neurophysiologie, à la suite de *Neuroanatomie* (déjà paru dans la même collection), est destiné aux étudiants en médecine, en sciences paramédicales et, plus généralement, aux professionnels de santé.

Elsevier, Collection Campus Illustré


ISSN : 1768-1650, ISBN : 2-84299-688-7, 240 pages (Broché), Format : 21 x 29,7

Sommaire du volume 36 de Rythmes

N° 1		Colloques	54	électronique	64
Éditorial	1	Master de Gestion des temps		Chronobiologistes...	80
Notre nouveau site Web	3	éducatifs	56	N° 4	
Mise à jour de l'annuaire		Sujet de thèse	58	Éditorial	81
électronique	4	Annonce de Post-Doc	59	Articles :	
Colloques	5	Chronobiologistes...	60	La <i>Pars Tuberalis</i> , relais	
Synchronisation des noyaux		N° 3		endocrine de la mélatonine.	85
suprachiasmatiques II	6	Éditorial	61	Séries temporelles	
Écoles d'été	23	Articles :		chronobiologiques	99
37 ^{ème} congrès de la SFC	25	Ai-je découvert quoi que ce		Annonces de congrès :	
Prix 2005 "Jeune Chercheur/		soit en chronobiologie ?	65	Pineal Gordon conference	82
Chercheuse"	27	Les Récepteurs Nucléaires		38 ^{ème} Congrès de la SFC	97
Annonce de livre	27	dans le Système Circadien.	71	Rubriques :	
Chronobiologistes...	28	Des horloges du matin et du		Mise à jour de l'annuaire	
N° 2		soir dans le cerveau de		électronique	83
Éditorial	29	la drosophile.	76	Notre site Web	84
Notre site Web	31	Annonces de congrès :		Le mot de la trésorière	96
Mise à jour de l'annuaire		Pineal Gordon conference	62	Post-doc	96
électronique	32	European Sleep Research		Prix Jeune chercheur(se)	97
Composition du Bureau	33	Society	79	Résumé de thèse	98
37 ^{ème} congrès de la SFC	34	Meeting of the EORTC		Les chronobiologistes	
Compte rendu de l'AG	35	Chronotherapy Group	75	publient	107
Colloques	36	Rubriques :		Sommaire du volume	36
Résumés du congrès	37	Notre site Web	63	de Rythmes	107
		Mise à jour de l'annuaire		Chronobiologistes...	108

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

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

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

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

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

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

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

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Jean-François Vibert

Société Francophone de Chronobiologie

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

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

Ont contribué à ce numéro

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Etienne Challet
Hugues Dardente
Caroline Graff
Laurent Gouthière
Benoît Mauvieux
Paul Pévet
François Rouyer
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.