



EDITORIAL

C'est à Paris que s'est tenu le 34^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie à l'invitation du Professeur Yvan Touitou du 14 au 16 Mai 2002.

Je voudrais remercier très chaleureusement, au nom de tous, Yvan Touitou et son équipe pour la parfaite organisation du congrès, l'excellente tenue scientifique des sessions et la chaleur de leur accueil. Pour tous ceux qui n'auraient pu venir à Paris, nous publions, comme depuis deux ans maintenant, les résumés des communications du congrès dans ce numéro.

Je retiendrais tout particulièrement de cette réunion le très bon niveau scientifique et malgré, ou à cause du caractère transversal de notre discipline, l'homogénéité des exposés qui nous ont permis de successivement aborder : les mécanismes et contrôle des rythmes circadiens, la modélisation des rythmes biologiques, l'adaptation aux phénomènes périodiques dont le vieillissement, les rythmes neuroendocriniens, la physiopathologie des rythmes circadiens, l'approche chronobiologique en cancérologie, les aspects concernant sommeil, fatigue et attention pour finir par la désynchronisation. La participation a été très fournie puisque nous étions plus de 115 inscrits et l'assistance aux exposés a été soutenue jusqu'au dernier jour.

Pour la troisième fois, le prix « jeune chercheur » de la société a été attribué : c'est donc Marie Laure Garidou (Strasbourg) qui a été récompensée, pour la qualité scientifique de son travail sur la régulation de la synthèse de mélatonine, mais aussi pour son implication présente et à venir dans le domaine des rythmes. Ce prix lui a été remis au cours de la soirée de gala à Montmartre dans une ambiance festive, très sympathique et ... musicale.

Je voudrais rappeler à cette occasion que les candidats primés par la société depuis deux ans ont fait preuve, à la suite de la remise de ce prix, d'une continuité de la qualité de leur recherche dans le domaine des rythmes en publiant des articles de très bon niveau.

L'assemblée générale de la Société s'est réunie ainsi que le conseil d'administration pour traiter un certain nombre de questions dont le compte rendu figure dans ce numéro.

Au cours de l'assemblée, il a été mentionné le lancement d'un petit

(Suite page 34)

<http://www.univ-st-etienne.fr/sfc>

SOMMAIRE

Éditorial	33
DU de Chronobiologie	34
Compte rendu de l'AG de la SFC	35
Résumé des conférences et communications orales du 34 ^{ème} Congrès de la SFC	37
Vers la e-SFC... Répondez à notre enquête	48
Résumé des communications affichées du 34 ^{ème} Congrès de la SFC	49
Les rythmes biologiques/ Chronobiologie	61
Concours LOGO de la SFC	63
Chronobiologistes... encore un effort pour vos contributions à Rythmes.	64
Annonces de colloques	36; 60

(Suite de la page 33)

concours pour récompenser (inscriptions offertes aux prochains congrès de la SFC) celle ou celui qui inventera un logo original pour notre société : j'ai déjà reçu deux propositions et attends impatientement les prochaines !

Je vous remercie tous de nous signaler, pour diffusion dans le bulletin, les livres, thèses, DEA, soutenances d'HDR, distinctions, enseignements, congrès, sites Internet...relatifs à la chronobiologie. Je vous rappelle également que notre secrétaire général, Alain Blanc, a créé un site pour la SFC hébergé sur le site de l'Université Jean Monnet de Saint Etienne (<http://www.univ-st-etienne.fr/sfc/>) que je vous encourage à aller consulter pour nous faire des suggestions, corrections ou mises à jour.

Nous pouvons dès à présent annoncer que les prochains Congrès de la Société se tiendront à Saint Etienne en 2003, Rennes en 2004 et Strasbourg en 2005. Par ailleurs le premier congrès de la Fédération mondiale des sociétés de chronobiologie aura lieu en Septembre 2003 à Sapporo au Japon : la SFC devrais y proposer un ou deux symposium.

Je souhaite de bonnes vacances à ceux qui ne sont pas encore partis et espère pour ceux qui en reviennent qu'ils sont « correctement » resynchronisés !!

Pr. Bernard BRUGUEROLLE

Président de la Société Francophone de Chronobiologie

DIPLOME D'UNIVERSITE DE CHRONOBIOLOGIE

Année Universitaire 2002 - 2003

Un enseignement de Chronobiologie est organisé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, sous la direction du Professeur Yvan Touitou. Il a pour but de donner une formation théorique et pratique aux étudiants pour leur permettre l'utilisation des méthodes chronobiologiques. Le diplôme est ouvert aux médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, internes des hôpitaux, maîtres ès sciences et, sur proposition du directeur d'enseignement, aux candidats intéressés par la Chronobiologie ayant tous autres titres et travaux. L'enseignement se déroule sous la forme de 4 séminaires de 2 jours chacun, en novembre, décembre, janvier, février. Il est dispensé à la Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière à Paris. Les étudiants salariés peuvent s'inscrire dans le cadre de la formation permanente (prise en charge de l'inscription par l'employeur). Ce Diplôme d'Université a reçu l'agrément du Haut Comité de la Formation Pharmaceutique Continue (HCFCP).

La date limite des inscriptions est fixée au 15 novembre 2002.

L'enseignement porte sur les aspects fondamentaux et appliqués des rythmes biologiques, de la cellule à l'homme. Il est sanctionné par un examen écrit et oral permettant l'obtention du Diplôme d'Université.

Le programme des cours est le suivant :

- **Mardi 12 et mercredi 13 novembre 2002** : Propriétés fondamentales et méthodes d'étude des rythmes biologiques.
- **Lundi 9 et mardi 10 décembre 2002** : Rythmes à l'échelon cellulaire et moléculaire : mécanismes. Pharmacologie et toxicologie.
- **Lundi 13 et mardi 14 janvier 2003** : Chronothérapie.
- **Lundi 3 et mardi 4 février 2003** : Développement, vieillissement et adaptation. Photopériodisme et entraînement des rythmes.

Les candidats intéressés doivent faire une demande écrite précisant leur formation universitaire au Professeur Yvan Touitou, D.U. de Chronobiologie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris.

Pr Y. TOUITOU

Service de Biochimie Médicale
Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière
91 boulevard de l'Hôpital
75634 PARIS CEDEX 13

Tel : 01 40 77 96 63

Fax : 01 40 77 96 65

COMPTE RENDU DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 14 MAI 2002 À PARIS

Ouverture de la séance à 18h30 sous la Présidence de Bernard Bruguerolle

Nombre d'adhérents.

L'effectif de 131 membres à jour de cotisation correspond à celui de l'année dernière à la même époque, tandis qu'à la fin de l'année on comptait 187 adhérents. Si le comportement des retardataires n'a pas changé, on devrait atteindre cet effectif en décembre.

Le Secrétaire Général précise que l'estimation de la pyramide des âges des membres n'est pas possible, les retours du questionnaire distribué l'an passé étant trop peu nombreux.

Soumission des nouvelles candidatures

ARNOULD Jean-Denis	Médecin La Couronne	CES CANDIDATURES SONT APPROUVÉES PAR L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE
CHAPOTOT Florian	CRSSA La Tronche	
CHARLES Martine	Médecin Vannes	
CLAIRAMBAULT Jean	INRIA Rocquencourt	
GARIDOU ML	Université de Strasbourg	
LAROCHE Béatrice	CNRS Gif sur Yvette	
MICHEL Sandrine	Université de St Etienne	
MOSSER Laurent	Médecin Pournoy la Chétive	
PETIT Géraldine	Université de St Etienne	
SAUVAN Benoit	Centre Mercure Anglet	
SEDOGLAVIC Alexandre	Ecole Polytechnique de Palaiseau	
SIMON Nicolas	Faculté de Médecine Marseille	
VIDAL Johanna	Faculté de Médecine Marseille	

Rapport financier

L'état des finances est présenté par notre Trésorier, Bernard Buisson. A la date du 18 mai 2002, le CCP est crédité de la somme de 10 891,86 Euros et le livret de Caisse d'Épargne de 4 908,00 Euros. Soit un avoir total de 15 799,86 Euros. Il est suggéré au Trésorier de transférer une partie du CCP sur le compte de la Caisse d'Épargne. Par ailleurs on évoque l'idée d'ajouter à notre contrat avec la MAIF une assurance responsabilité civile pour les congrès.

L'Assemblée remercie le Trésorier pour la bonne tenue des comptes et accorde le quitus à l'unanimité.

Le point sur le bulletin

Le Rédacteur en Chef, Bernard Millet, est excusé, mais nos collègues Jacques Beau et Jean-François Vibert, responsables de la mise en page, sont présents. L'occasion pour eux de demander le respect des consignes, rappelées dans chaque numéro, pour l'envoi des articles. Les résumés des communications de ce congrès paraîtront bientôt. Le traditionnel appel à articles (en particulier ceux des lauréats du prix jeune chercheur), mais aussi à résumés de thèses et d'HDR est lancé.

L'envoi du bulletin par courrier électronique est de nouveau proposé. Les membres qui souhaitent le recevoir sous cette forme bénéficieront de la couleur, ils ne recevront pas d'exemplaire papier. Pour profiter de cette nouvelle formule, envoyez votre adresse électronique à vibert@u444.jussieu.fr

Organisation des prochains congrès

Les trois prochains rendez-vous sont fixés :

(Suite page 36)

- à Saint-Etienne en 2003 (en collaboration avec la Société d'Ecophysiologie) ;
- à Rennes en 2004 ;
- à Strasbourg en 2005.

Relations avec la Fédération Mondiale des Sociétés de Chronobiologie

Le prochain congrès aura lieu à Sapporo (Japon) en septembre 2003. Plusieurs thèmes sont proposés par des membres de la SFC (B. Bruguierolle, D. Claude, F. Lévy, P. Pévet et Y. Touitou) :

- rythmes et environnement ;
- vieillissement, mélatonine et sommeil ;
- horloge circadienne et mécanismes de synchronisation et de distribution des messages ;
- modélisation et pharmacodynamique ;
- rythmes biologiques et cancer .

La SFC pourrait proposer une aide financière de 1 220 Euros à répartir entre 4 de ses représentants (305 Euros chacun). A signaler que P. Pévet représente également le conseil scientifique de la « European Pineal and Biological Rhythms Society ». Ces propositions seront prochainement évoquées lors du congrès de la Société Américaine des Rythmes Biologiques.

Evolution du site Internet

Le site est hébergé gratuitement par l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne à l'adresse suivante :

<http://www.univ-st-etienne.fr/sfc>

Outre un historique de la Société rédigé par Bernard Canguilhem, cet annuaire propose les fiches des adhérents qui ont souhaité y figurer. Les informations, accessibles par classement alphabétique et mots clefs, se limitent aux coordonnées professionnelles et aux activités de recherche et d'enseignement (dans le domaine de la chronobiologie). A la demande, on peut faire apparaître un lien permettant d'accéder directement à son site propre.

Merci de vérifier que les informations vous concernant soient toujours d'actualité. Si ce n'est pas le cas, signalez le au Secrétaire Général. Si vous souhaitez apparaître dans cet annuaire retournez lui la fiche insérée dans ce bulletin.

Un logo pourrait agrémenter le site web. Un grand concours est donc lancé pour la création d'un logo. Le lauréat se verra offrir trois années d'inscription gratuite aux prochains congrès de la Société.

Questions diverses

- Prix du jeune chercheur : Le prix 2002 est attribué à Marie Laure Garidou (Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, UMR CNRS-ULP 7518, Strasbourg) pour son travail sur l'évaluation de différences interspécifiques dans la régulation de la synthèse de mélatonine. Le chèque de 550 Euros lui a été remis lors du banquet.

Les candidatures à ce prix sont peu nombreuses. Pour le rendre plus attractif, la dotation sera portée à 1000 Euros dès l'année prochaine. Par ailleurs, l'engagement du candidat à poursuivre son activité professionnelle dans le domaine des rythmes biologiques est supprimé. En effet, les jeunes doctorants ne savent pas toujours dans quel domaine scientifique ils trouveront un emploi. La commission d'évaluation se réserve le droit de ne pas attribuer le prix si aucun dossier n'atteint le niveau souhaité.

- En réponse à une question sur le renouvellement du Conseil d'Administration, il est rappelé qu'une partie du Conseil est renouvelée tous les deux ans et que cette opération a eu lieu à Tours l'année dernière.

La séance est levée à 19h30.

Alain Blanc

Secrétaire Général

Annonce de Congrès

THE RHYTHM OF LIFE: MOLECULAR MECHANISMS OF CIRCADIAN RHYTHMS

Ce colloque est organisé par Birgit Piechulla et Franziska Wollnik.

Pour recevoir les informations ultérieures au sujet de cette réunion, envoyer un e-mail à l'adresse suivante: info@gbm-online.de

54. Mosbacher Kolloquium
28-30 März 2003
Alte Mälzerei, Mosbach, Baden

RÉSUMÉS DES CONFÉRENCES
ET
COMMUNICATIONS ORALES

RECHERCHE DE MARQUEURS DU VIEILLISSEMENT ET FONCTIONNEMENT DES NOYAUX SUPRACHIASMATIQUES CHEZ UN PRIMATE.

F. Aujard¹, O. Dkhissi-Benyahya², H. Cooper², M. Perret¹

¹ Ecophysiologie, UMR CNRS 8571, 4 av. du Petit Château, 91800 Brunoy, ² Cerveau et vision, INSERM U371, 18 av. du Doyen Lépine, 69675 Bron.

Parce que l'activité rythmique des noyaux supra-chiasmatiques (NSC) est altérée avec l'âge de façon précoce chez la souris, les NSC seraient une des premières structures à être atteinte au cours du vieillissement. Confirmer cette hypothèse nécessite la validation de marqueurs fiables du vieillissement à mettre en relation avec le fonctionnement des NSC. Le Microcèbe (*Microcebus murinus*), primate prosimien malgache, a une durée de vie en captivité d'environ 8 à 10 ans et présente un vieillissement accéléré lorsqu'il est exposé à des cycles photopériodiques saisonniers plus courts qu'une année. L'étude du fonctionnement des NSC au cours du vieillissement a été testée par mesure de l'expression de Fos en réponse à un flash lumineux chez des microcèbes adultes, âgés ou ayant été soumis à un vieillissement artificiel accéléré. Les animaux âgés et accélérés présentent une même réduction d'environ 70% de l'expression de Fos dans les NCS par rapport aux animaux adultes. L'évaluation de marqueurs du vieillissement par des tests comportementaux (équilibre) et hématologiques (immunocompétence) ont été effectués chez 23 microcèbes adultes (1 à 5 ans), 13 âgés (6 à 11 ans) et 15 accélérés (7 à 10 cycles saisonniers). Chez les animaux âgés, les capacités d'équilibres diminuent ($P < 0,01$) et le nombre de granulocytes augmente ($P < 0,05$) par rapport aux adultes. Ces résultats se retrouvent également chez les animaux accélérés. Des corrélations existent donc sur l'ensemble des animaux entre le nombre de cycles saisonniers vécus et le nombre de granulocytes d'une part ($R = 0,527$, $P < 0,01$), et les performances d'équilibre d'autre part ($R = -0,740$, $P < 0,001$). Pour ces deux paramètres, une altération apparaît de façon très nette dès l'âge de 6 ans (ou 6 cycles saisonniers). Il serait donc intéressant d'explorer le fonctionnement cellulaire des NSC autour de cet âge critique pour déterminer si les altérations du NSC avec l'âge anticiperaient les atteintes des fonctions périphériques, ce qui permettrait de mieux comprendre et peut-être de prédire le déclenchement du processus de vieillissement chez le Microcèbe.

IMPORTANCE DES RYTHMES CIRCADIENS DANS L'HÉPATOCARCINOGENÈSE INDUITE PAR LA DIÉTHYLNITROSAMINE (DEN) CHEZ LE RAT.

H. Barbason,

Université de Liège, rue Belle Maison, 7, 4877 OLNE, Belgique.

Dans les conditions physiologiques (croissance postnatale ou régénération), la prolifération et l'activité fonctionnelle spécifique du foie présentent une relation d'exclusion mutuelle associée à un rythme circadien spécifique à chaque fonction. Cette synchronisation est attribuée à la variation circadienne des corticoïdes, inhibiteurs de la synthèse du DNA et inducteurs de nombreuses enzymes spécifiques de l'organe. Au cours de l'hépatocarcinogénèse induite par la DEN, les cellules précancéreuses initiées par le cancérigène (DEN, 2 semaines) persistent jusqu'à la mort de l'animal, sans transformation maligne. Mais, la synchronisation circadienne reste normale. La promotion de ces cellules initiées peut être obtenue par le prolongement du traitement cancérigène ou par l'administration d'un agent promoteur. Dans ce cas, la synchronisation circadienne des corticoïdes, de la prolifération et de l'activité fonctionnelle est progressivement abolie. Ceci engendre une prolifération asynchrone qui accorde aux cellules initiées un avantage prolifératif qui les amène au stade nodulaire. Cet avantage mitotique, accumule dans ces lésions, de nombreuses aberrations chromosomiques dont celles impliquées dans la transformation maligne.

FONCTION MODÈLE DU RYTHME D'UNE POPULATION, CONSTRUCTION À PARTIR DE LA TRANSFORMATION EN ONDELETTES

J. Beau¹, T. J. Beau², 1

¹ Chronothérapeutique des Cancers, Inserm EPI 118, 12 av. P. Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, ² Physique Corpusculaire Cosmologie, UMR 7553 IN2P3 CNRS, 11 pl. M. Berthelot, 75005 Paris

Afin de résoudre les difficultés liées à la variabilité interindividuelle dans une population, nous définissons une fonction modèle (FctMod) associée à un rythme biologique (RB). Cette fonction étant représentative de la population, les études peuvent s'opérer directement sur la FctMod. La méthode proposée utilise la propriété qu'ont les transformées en ondelettes (WT), de représenter un maximum d'information d'un signal à partir d'un nombre réduit de coefficients. La construction de la FctMod passe par plusieurs étapes. Après nor-

(Suite page 38)

(Suite de la page 37)

malisation la transformation est effectuée sur chacune des séries de la population. Pour chaque WT, un seuillage élimine les valeurs de la transformée présentant une valeur relative faible. La sommation des WT donne la transformée de la FctMod, obtenue dans le domaine temporel par inversion. Un taux d'élimination par seuillage, jusqu'à 90 %, dans les WT, conserve une corrélation avec la série initiale toujours supérieure à 0.9. Cette technique est testée sur le rythme de l'activité de 4 lignées de souris : B, C, BC, CB. On peut repérer l'acrophase d'un RB par la mesure de l'adéquation du rythme au synchroniseur, caractérisée par le doublet {????}, le maximum de la corrélation et sa position. Ces mesures, effectuées sur les FctMod, permettent d'améliorer les résultats d'une précédente analyse génétique utilisant l'analyse spectrale. Nous vérifions ici que les F1 montrent un effet d'hétérosis par rapport aux lignées B et C et que la position de l'acrophase indique une dominance de la lignée B. La FctMod associée à une série de rythmes, série unique débarrassée des variations interindividuelles, permet d'aborder les problèmes portant sur une caractéristique importante mais difficile à appréhender : la morphologie d'un rythme, et répondre plus aisément à la question assez mal résolue de la position de l'acrophase d'une population. Ces valeurs présentent un intérêt particulier dans les traitements chronothérapeutiques qui nécessitent la connaissance des heures de maximum d'efficacité et de toxicité.

LA MALADIE DU SOMMEIL : ÉVOLUTION DES RYTHMICITES ULTRADIENNES ET NYCTHÉMÉRALES.

A. Blanc¹, M. Hassnaoui¹, B. Berge¹, M. Réhailia¹, B. Buisson¹, L. Bourdon², F. Chapotot², R. Cespuoglio³, S. Bisser⁴, A. Buguet⁵ (1)

Faculté des Sciences, 23 rue Michelon, 42023 St-Etienne. (2)CRSSA, Grenoble La Tronche. (3)INSERM 480, Lyon. (4) Institut de neurologie tropicale de Limoges, Centre international de recherches médicales de Franceville (Gabon). (5) IMTSSA, Marseille.

L'alternance veille-sommeil constitue un processus continu que l'on divise en un certain nombre d'états ou stades. L'enregistrement polyhypnographique permet de différencier 6 états, la veille (codée 0), le sommeil orthodoxe léger (1 et 2) et profond (3 et 4) et le sommeil paradoxal (5). Des enregistrements polyhypnographiques de 24 heures ont été réalisés en Angola, au Congo et en Côte d'Ivoire chez des patients atteints de trypanosomose humaine africaine. Différents degrés de la maladie (phase lymphatico-sanguine et phase de méningoencéphalite) sont étudiés et comparés aux enregistrements de sujets sains. L'organisation temporelle de la succession des différents stades est examinée par la méthode de concordance, particulièrement adaptée à ces données puisqu'elle permet l'analyse de séries qualitatives courtes. Le sommeil essentiellement nocturne des sujets sains présente une structure ultradienne de période voisine de 2 heures. L'évolution de la maladie se traduit par une diminution de la différence jour-nuit qui est même complètement abolie chez les patients les plus atteints. Les épisodes de sommeil se succèdent alors tout au long

du nyctémère selon une période un peu plus courte que celle du sujet sain (90 minutes). Cette diminution reste à confirmer. La distribution de l'activité de ces malades illustre parfaitement la notion de Basic Rest Activity Cycle (BRAC), le cycle ultradien de base étant masqué par la composante nyctémérale chez les sujets sains.

IMPACT DES TRANSPORTS SCOLAIRES SUR LE SOMMEIL ET LA FATIGUE D'ENFANTS ET D'ADOLESCENTS DU DÉPARTEMENT DU NORD

S.Bourgeois-Bougrine, P.Cabon, R.Mollard, A.Coblentz

Laboratoire d'Anthropologie Appliquée, 45 rue des Saints-Pères 75270 Paris Cedex 06

Cette étude consiste à évaluer la nature et l'ampleur des perturbations induites par les trajets scolaires sur le sommeil, la fatigue et l'hygiène de vie des enfants et des adolescents utilisant les transports scolaires collectifs. La démarche retenue a consisté à effectuer une enquête par questionnaires et agenda de sommeil et d'activité auprès de 1106 élèves du primaire, du collège et du lycée. Les résultats obtenus indiquent que la dette de sommeil et la fatigue sont plus influencées par l'heure du début du trajet aller que par sa durée. A titre d'exemple on peut citer les résultats obtenus chez les collégiens : la durée de sommeil et le pourcentage d'enfants fatigués sont respectivement de 8h30 et 67% pour un départ avant 7h, de 9h49 et 47% pour un départ après 8h et de 10h32 et 34% pour les jours sans cours le matin. En raison de la faible fréquence des moyens de transport, certains enfants doivent partir tôt de chez eux alors qu'ils ont de faibles durées de trajet. Il en résulte à la fois une dette de sommeil et un temps d'attente élevé devant l'établissement. Les trajets scolaires n'influencent pas la fréquence et la nature de la prise du petit déjeuner : le manque d'appétit semble constituer la première raison justifiant l'absence de petit déjeuner et, lorsqu'il est pris, sa composition est loin d'être complète. La durée de présence à l'établissement détermine le temps consacré aux devoirs scolaires et aux loisirs. Ces résultats confirment la nécessité d'une réflexion sur l'harmonisation des transports scolaires, sur les possibilités d'accueil des enfants à leur arrivée à l'établissement, sur le temps de présence à l'établissement et enfin sur la possibilité prise d'"en cas" pendant les périodes de récréation, en particulier le matin.

EFFET DE PHASE DU SOMMEIL PENDANT LES JOURS DE REPOS SUR LE SOMMEIL DIURNE DE TRAVAILLEURS DE NUIT PERMANENTS

S.Bourgeois-Bougrine, R.Mollard, A.Coblentz

Laboratoire d'Anthropologie Appliquée, 45 rue des Saints-Pères 75270 Paris Cedex 06

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la plage horaire du sommeil pendant les jours de repos sur la durée du sommeil diurne après le poste de nuit chez des agents de centres de tri postal affectés en travail de nuit permanent. Un échantillon de 125 agents de sexe masculin ont rempli un questionnaire de sommeil et un agenda pendant 8 à 12 jours consé-

(Suite page 39)

(Suite de la page 38)

cutifs. 74% des agents travaillent 3 nuits par semaine (3N) et les autres (26%) 4 nuits par semaine (4N). Les horaires de coucher pendant les jours de repos varient entre 21h et 5h30 du matin. En d'autres termes, il a été observé qu'un fort pourcentage d'agents (39% des agents en 3N et 50% de ceux en 4N) continuent à se coucher tard (après minuit) pendant les jours de repos. Les agents ont été classés en deux groupes : ceux qui se couchent "avant minuit" (AvM) et ceux qui se couchent "après minuit" (ApM) pendant les jours de repos. Dans ce dernier groupe (ApM) les agents présentent des durées de sommeil diurne significativement plus élevées que ceux du groupe AvM (3N : 6h58 contre 5h58 ; 4N : 7h25 contre 6h04). Les agents qui se couchent ApM sont en général plus jeunes, plutôt de tendance du soir et surtout n'ont pas d'enfant. Ainsi, malgré un nombre faible de nuits travaillées, le groupe d'agents se couchant ApM présente probablement une adaptation plus marquée au travail de nuit, qui se traduit par un sommeil de jour de durée relativement élevée. Ceci pose la question du travail de nuit en poste fixe ou en alternance et souligne l'importance de prise en compte des caractéristiques démographiques du personnel concerné dans l'affectation au travail de nuit.

CARACTÉRISTIQUES DES SIESTES À BORD LORS DE VOLS TRANSATLANTIQUES EN ÉQUIPAGE À DEUX

P. Cabon, X. Estruch, S. Bourgeois-Bougrine, R. Mollard, A. Coblentz

Laboratoire d'Anthropologie Appliquée, 45 rue des Saints-Pères 75270 Paris Cedex 06. JJ Speyer Airbus Industrie, Toulouse

Les effets néfastes de l'inertie du sommeil sur les performances sont maximums lorsque le réveil survient lors des stades 3 et 4. En raison des problèmes de sécurité des vols que cela peut engendrer, les caractéristiques des siestes en vol de 20 pilotes ont été étudiées par des techniques d'électrophysiologie. Au cours de 10 rotations transatlantiques de nuit en équipage à 2, les pilotes étaient encouragés à dormir au cours de périodes de repos limités à 45 mn. Cette durée doit normalement permettre d'éviter la survenue du sommeil lent profond. Les enregistrements réalisés indiquent que sur les 40 périodes de repos, 26 comportent au moins un épisode de sommeil (65%). La durée du sommeil est significativement plus élevée pour les vols retours (30,1 mn) que pour les vols allers (13,3 mn). La latence d'endormissement est plus faible pour les vols retours (5,2 mn) que pour les vols allers (12,1 mn). La composition en stades de sommeil diffère également significativement entre les deux types de vol. Au cours des vols allers, un seul épisode de stade 3 et 4 a été constaté contre 5 pour les vols retours. Au cours de ces vols retours, le délai moyen d'apparition du stade 3 s'élève à 26,5 mn et à 26,9 pour le stade 4. Ces résultats suggèrent qu'une inertie du sommeil importante est susceptible de survenir à la suite des siestes effectuées lors des vols retours, malgré la durée du repos limitée à 45 mn. Ces résultats sont discutés en termes de recommandations pour la

gestion des cycles activité-repos en vol.

FONCTIONNEMENT DE L'HORLOGE CIRCA-DIENNE CHEZ UN RONGEUR DIURNE, ARVICANTHIS ANSORGEI: APPROCHE COMPORTEMENTALE ET MOLÉCULAIRE

E. Challet, I. Caldelas, B. Pitrosky et P. Pévet.

Neurobiologie des rythmes, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Louis Pasteur, 67000 Strasbourg.

Le système circadien des modèles rongeurs a été essentiellement étudié chez des espèces nocturnes, comme le Rat, la Souris ou le Hamster doré. Le travail présent a été effectué chez un rongeur diurne: *Arvicanthis ansorgei*. Le rythme d'activité locomotrice a été suivi dans diverses conditions d'éclairement. Chez des animaux d'abord exposés à une lumière constante puis transférés en obscurité constante, la période endogène a été raccourcie de 24.6 ± 0.1 h à 24.0 ± 0.1 h. Suite à une exposition à des photopériodes variées (de 16 h de lumière par jour à 08 h de lumière par jour), l'heure du début de la période active a été nettement modifiée, survenant 2 h avant l'allumage des lumières en photopériode courte et 30 min après l'allumage des lumières en photopériode longue. Par ailleurs, la courbe de réponse de phase à la lumière est proche de celles déjà connues chez les rongeurs nocturnes, les stimulations lumineuses en obscurité permanente induisant des retards de phase en début de nuit subjective et des avances de phase en fin de nuit subjective. L'expression circadienne des gènes-horloges *Per1*, *Per2*, *Bmal1* et *Cry2* a été déterminée dans les noyaux suprachiasmatiques d'*Arvicanthis ansorgei* maintenus en obscurité constante. L'expression des gènes *Per1* et *Per2* est maximale en début et milieu de jour subjectif alors que celle de *Bmal1* et *Cry2* est maximale en début de nuit subjective. De plus, un créneau lumineux stimule l'expression de *Per1* et de *Per2* pendant la nuit subjective alors qu'il réduit l'expression de *Cry2* au même moment. En revanche, l'expression de *Bmal1* n'a pas été altérée par la lumière. Ainsi, le système circadien chez *Arvicanthis ansorgei* présente des similitudes avec celui des rongeurs nocturnes « classiques ». Ce travail suggère que cette espèce diurne est un modèle expérimental prometteur pour l'étude des rythmes circadiens, en particulier dans une perspective biomédicale.

TOXICITÉ ET EFFICACITÉ ANTITUMORALE DE L'OXALIPLATINE SUR L'OSTÉOSARCOME DE GLASGOW CHEZ LA SOURIS : UN MODÈLE MATHÉMATIQUE

J. Clairambault1, D. Claude2, E. Filipinski3, T. Granda3, F. Lévi3. 1

Université Paris VIII, INRIA-Rocquencourt et INSERM EPI 0118 ; 2Université Paris-Sud, CNRS-Supélec, INRIA-Rocquencourt et INSERM EPI 0118 ; 3INSERM EPI 0118, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France.

Afin d'étudier des schémas thérapeutiques chronomodulés, avec une bonne tolérabilité, dans le traitement de tumeurs par médicaments cytotoxiques administrés par voie parentérale, nous proposons un mo-

(Suite page 40)

(Suite de la page 39)

dèle mathématique de l'action d'une chimiothérapie sur la population des cellules tumorales d'une part, sur une population de cellules saines à renouvellement rapide d'autre part. L'application choisie pour l'identification des paramètres du modèle est le traitement par l'oxaliplatine de l'ostéosarcome de Glasgow chez la souris.

Les variables du système d'équations différentielles ordinaires considéré sont les concentrations en médicament actif (dans le compartiment circulant, dans la tumeur et dans la muqueuse jéjunale), la population des entérocytes jéjunaux (villosités et cryptes), et la population des cellules tumorales. L'identification des paramètres du modèle se fait sur les données de la littérature et sur des données du laboratoire (évolution de la taille tumorale en fonction du traitement).

Le modèle, qui a été implanté en SCILAB (<http://www-rocq.inria.fr/scilab>) pour la simulation des équations différentielles, montre l'intérêt du schéma chromomodulé par rapport à la perfusion continue des mêmes doses quotidiennes, lorsque la phase de début d'injection est bien choisie. Il permet aussi d'étudier les effets sur l'efficacité thérapeutique et sur la tolérabilité du traitement d'une modification des paramètres du schéma (dose quotidienne, période, début et durée de l'injection, forme).

ÉVALUATION DES CONSÉQUENCES DES TRANSPORTS SCOLAIRES SUR LES NIVEAUX ET LES VARIATIONS DE L'ATTENTION ET SUR LES DURÉES DE SOMMEIL NOCTURNE D'ENFANTS SCOLARISÉS DE 7-8 ANS.

R. Clarisse, N. Le Floc'h, C. Fournier, F. Testu.

Laboratoire de Psychologie Expérimentale - U.P.R.E.S - E. A. 2114 : Vieillesse et Développement Adulte : Cognition, Rythmicité, Adaptation. Université François Rabelais, 3 rue des Tanneurs, 37041 Tours Cedex 1

L'objectif de la recherche est de déterminer l'incidence de l'usage des transports scolaires sur les variations journalières et hebdomadaires de l'attention et sur les durées de sommeil nocturne pour des enfants de 7 à 8 ans. L'expérimentation a été réalisée auprès de 31 élèves de CE1. L'attention est mesurée par un test de barrage de nombres et par un double barrage de figures. La durée de sommeil est consignée jour après jour par les parents sur une grille de sommeil indiquant sur une semaine et pour chaque jour, l'heure de coucher et l'heure de lever de l'enfant. Les épreuves sont passées collectivement selon le principe d'un plan expérimental tournant. Les tests sont proposés à 4 moments de la journée : 9h00, 11h30, 13h30 et 16h00 et les passations ont lieu chaque jour de classe de la semaine.

Les résultats permettent de confirmer l'existence d'une rythmicité journalière pour des épreuves d'attention aussi bien pour le groupe expérimental que pour le groupe témoin mais le mode de transport utilisé ne différencie pas les groupes de sujets entre eux.

Concernant la durée de sommeil nocturne, si l'on relève une durée moindre pour les enfants utilisant un

mode de transport collectif, cette différence est non significative. Elle permet par ailleurs de mettre en évidence ce qui apparaît comme un synchroniseur externe produit par la

famille aussi bien pour le groupe expérimental que pour le groupe témoin. Ce « donneur de temps » social interviendrait pour réguler chez les enfants utilisant les transports scolaires, les pertes de sommeil du matin, avoisinant 20 à 25 minutes, par un horaire de coucher régulier et non tardif les veilles de classe.

Ces résultats confirment le rôle prépondérant et régulateur que peut jouer la famille comme productrice de rythmes de vie de l'enfant. Ils confirment également l'enjeu d'un début de classe décalé (9h00) par rapport aux horaires du matin habituellement pratiqués dans les écoles élémentaires (8h30) afin de préserver aux enfants et tout particulièrement à ceux ayant recours aux transports scolaires, un lever matinal le plus proche possible d'un lever non provoqué.

LA SÉCRÉTION DE MÉLATONINE DES MIGRAINEUSES EST HYPERSENSIBLE A LA LUMIÈRE (300 LUX).

B. Claustrat¹, J. Brun¹, C. Chiquet², G. Chazot³ and F. Borson-Chazot⁴

¹Service de Radioanalyse, ³Service de Neurologie, ⁴Centre de Médecine Nucléaire, Hôpital Neuro-Cardiologique, ²Service d'Ophthalmologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Les taux de mélatonine (MLT) sont diminués chez les migraineuses pendant la crise et à la période inter-crise et la lumière est un facteur déclenchant. Ces données nous ont conduit à tester la sensibilité à la lumière de la sécrétion de MLT dans la migraine familiale à la période inter-crise.

Onze migraineuses (8 avec aura, 3 sans aura), présentant au moins 2 crises par an et moins d'une crise par mois, sans relation avec les règles, et onze femmes contrôles appariés selon l'âge ont été incluses dans l'essai. Les deux groupes ne présentent pas de trouble majeur de la vision, en particulier des couleurs. Chaque sujet est étudié 2 fois à 4 semaines d'intervalle exactement, en début de cycle. A chaque session, après tirage au sort, la lumière (300 lux avec le casque Lumino? pour photothérapie) ou le placebo (casque éteint) sont administrés pendant 30 minutes entre 0 h 30 et 1 h. Les sujets sont dans la pénombre à partir de 19 h 30 et portent des lunettes noires jusqu'à la fin de l'essai (4 h) sauf quand la lumière est administrée. Des échantillons sanguins sont prélevés à 20 h, 21, 22, 23, 24, 0 h 30, 0 h 45, 1 h, 1 h 30, 2, 3 et 4 h et les taux de MLT plasmatique sont déterminés par radioimmunologie.

Aucun sujet n'a quitté prématurément le protocole, en particulier aucune crise migraineuse n'est apparue. Au cours des sessions placebo, les migraineuses présentent des taux de MLT plus élevés que les témoins (ANOVA, $p = 0,002$). La soustraction des deux profils plasmatiques (lumière et placebo) entre 0 h 30 et 4 h et le calcul de l'aire sous la courbe (?AUC) et de l'amplitude maximum de diminution de MLT (?) montrent que l'effet de la lumière est plus marquée chez les migraineuses que chez les contrôles (?AUC = -58.9 ± 55.8

(Suite page 41)

(Suite de la page 40)

vs $+13.1 \pm 41.9$ pg.h.ml⁻¹, $p = 0.005$; ? = -47.8 ± 31.9 vs -17.6 ± 12.3 pg/ml, $p = 0.03$, U test). La sécrétion de MLT chez un échantillon de jeunes femmes migraineuses est donc hypersensible à la lumière en dehors de la crise.

EFFET DE L'ALCOOL SUR LES SÉCRÉTIONS HORMONALES SELON L'HEURE D'ADMINISTRATION. UNE ÉTUDE CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN

T. Danel et Y. Touitou.

Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. 75634 Paris Cedex 13

Introduction. Les effets de l'alcool sur les sécrétions hormonales rapportés dans la littérature sont contradictoires car non seulement l'âge, le sexe, les morbidités associées, le type d'alcoolisation (aiguë ou continue), la quantité d'alcool absorbée sont différents mais aussi l'heure d'administration de l'alcool. Nous avons rapporté, après d'autres, que l'effet de l'alcool sur la température chez le volontaire sain était différent selon le moment d'administration. Nous avons testé dans le présent travail l'hypothèse d'un effet différent de l'alcool selon l'heure d'administration sur le profil circadien de 7 sécrétions hormonales chez 11 volontaires sains. Matériels et méthodes. Le profil circadien de la sécrétion de mélatonine, d'hormones stéroïdes (cortisol et testostérone) et d'hormones pituitaires (FSH, LH, TSH, PRL) a été étudié durant 26 heures chez 11 hommes volontaires sains âgés de 18 à 30 ans, au cours d'un essai randomisé en simple aveugle comparant une session d'alcoolisation (256 gr régulièrement répartis sur 26 heures) à une session placebo. Les prélèvements sanguins ont été effectués à 12:00, 15:00, 18:00, puis par 30 min entre 18:00 et 04:00 puis à 05:00, 06:00, 07:00, 08:00, 11:00, 15:00. Une analyse de la variance (ANOVA) a testé l'hypothèse d'un effet de l'alcool sur les sécrétions hormonales. L'effet temps a été apprécié en utilisant la correction de Bonferroni ($p < 0.002$ a été considéré comme significatif). Résultats. Les courbes de sécrétion (ANOVA) sont différentes pour la testostérone, la FSH et la TSH dans la session avec alcool comparée à la session sans alcool. L'effet temps (chronesthésie) est retrouvé pour la TSH. L'ANOVA est à la limite de la significativité pour le cortisol ($p = 0,06$), mais le facteur temps y est significatif.

RYTHMICITÉ CIRCADIANNE DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL DANS LE SYNDROME DE DÉPENDANCE.

T. Danel et Y. Touitou.

Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. 75634 Paris Cedex 13

Introduction. La perte de contrôle et le désir impérieux de consommer (ou « craving ») sont les signes principaux de la dépendance. L'observation clinique nous a amené à penser que les « craving » ne surviennent pas de façon aléatoire dans la journée mais à des heures identiques d'un jour à l'autre chez un même sujet. Le caractère rythmique de la consommation peut être rapproché de ce que Edwards définissait en 1978 comme une « fixation progressive des moda-

lités de consommation » et qu'il retenait comme un des critères les plus pertinents du diagnostic de dépendance. Nous proposons de reconsidérer ce critère qui n'a pas été repris par les critères diagnostiques de la dépendance du DSM et de la CIM. Matériel et méthodes. 250 personnes ont été sélectionnées sur les critères de la dépendance à l'alcool du DSM4 : 189 hommes et 61 femmes, d'âge moyen 43,18 (+ 9,51) ans, dont la consommation moyenne d'alcool était de 198 gr/l (211 pour les hommes, 147 pour les femmes). Un questionnaire a évalué si le premier craving de la journée survenait à heure fixe, et s'il était soumis à variation en fonction de l'activité sociale des personnes (semaine/week-end, période de travail/période de congés). La typologie de l'alcoolisme, le niveau et la durée d'exposition, l'existence de signes physiques de sevrage ont été déterminés. Résultats. 80% des personnes répondant aux critères du syndrome de dépendance à l'alcool rapportent que le premier craving de la journée survient à heure fixe, et pour 77% d'entre eux cette heure n'est pas influencée par l'activité sociale. Ni la typologie, ni le niveau et la durée d'exposition ni les symptômes de sevrage physique ne sont prédictifs de cette rythmicité qui semble être une caractéristique du syndrome de dépendance.

MODIFICATION DU RYTHME DES ACCIDENTS DE LA ROUTE DURANT LE MOIS DE RAMADAN

M. Dogui, S. Layouni*, M. Ben Aissa**, M. C. Mrabet**, H. Hadj Mabrouk, R. Hadj Mabrouk*

** Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine de Monastir; Unité de Recherche : "Neurophysiologie de la Vigilance, de l'Attention et des Performances", ** Observatoire National de la Circulation, Unité ESTAS ; INRETS*

L'inversion du rythme de la prise alimentaire durant le mois de Ramadan est à l'origine d'une modification du rythme veille-sommeil pouvant être à l'origine d'une baisse de la vigilance diurne dont les conséquences sur la conduite automobile n'ont pas été étudiées.

Ce travail a pour but de dégager les éventuelles modifications du rythme des accidents de la route durant le mois de Ramadan.

Matériel et Méthode : Ce travail est basé sur l'analyse des données d'accidents colligés par l'Office National de la Circulation (l'O.N.C.) durant trois années (1996, 1997 et 1998) sur l'ensemble du territoire de la Tunisie. Seuls les accidents impliquant au moins un véhicule à quatre roues sont retenus. Les données analysées sont le jour, l'heure, le lieu et les conséquences de l'accidents. L'étude statistique s'est basée sur l'analyse des séries temporelles (analyse spectrale) et le test non paramétrique "Chi carré".

Résultat : 8797 accidents sont retenus dont 975 survenant durant le mois de Ramadan. Le nombre d'accident par jour est de 10,96 pendant le mois de Ramadan, significativement plus élevé que pour le reste de l'année (7,78). Il en est de même du nombre de blessés graves et de décès (11,18 / jour versus 7,11 / jour). La répartition horaire des accidents révèle une périodicité de 24 h réalisant un rythme circadien. Le pic des accidents se situe entre 17 et 19 heures en dehors du mois de Ramadan. Ce rythme est corrélé

(Suite page 42)

(Suite de la page 41)

avec la densité du trafic. Pendant le mois de Ramadan, le pic est plus précoce entre 15 et 17 h, avant la rupture du jeûne.

Discussion: Les résultats témoignent d'une augmentation du nombre d'accidents et de leur gravité au cours du mois de Ramadan. Ceci pourrait être en rapport avec l'hypovigilance diurne et la baisse des performances. Le décalage du pic d'accidents suggère aussi un décalage de "l'heure de pointe" et donc de la densité du trafic du fait des modifications des horaires de travail.

ÉTUDE DU RYTHME CIRCADIEEN DE LA SECRETION DE MELATONINE DANS LA VIEILLESSE EXTRÊME ET DANS LA DEMENCE SENILE

Ferrari E., Albertelli N., Rossi G., Cravello L., Salmoiraghi F., Solerte SB, Fioravanti M., Bonacasa R., Magri F.

Dept. de Médecine Interne et Thérapie Médicale, Chaire de Gériatrie et Gériatrie, Université de Pavia, Italie

Plusieurs rythmes biologiques sont impliqués dans les processus d'adaptation de l'organisme aux variations cycliques du milieu, et en particulier l'on reconnaît à la sécrétion circadienne de mélatonine un rôle de synchroniseur interne de plusieurs fonctions biopériodiques. Étant donnée l'existence de modifications de la sécrétion de mélatonine strictement liées au vieillissement, il nous a paru intéressant d'étudier l'organisation rythmique circadienne au cours du vieillissement physiologique et pathologique. En particulier, nous avons étudié 33 sujets cliniquement normaux âgés de 66 à 94 ans, 48 sujets atteints de démence sénile (dégénérative ou vasculaire) âgés de 68 à 94 ans, 20 centenaires (100-106 ans) et 22 sujets jeunes de contrôle (19-43 ans). Chez les sujets normaux de différents âges, ainsi que dans la démence sénile nous avons évalué le rythme circadien de la mélatonine plasmatique sur des échantillons de sang recueillis toutes les 4 heures pendant le jour et toutes les 2 heures au cours de la nuit. Chez les centenaires, on a mesuré l'excrétion de la 6-sulfatoxymélatonine

(aMT6s) dans deux échantillons d'urine de 12 heures (recueillis de 8 à 20 h. et de 20 à 8 h.) Par rapport aux sujets jeunes, les vieillards et tout particulièrement les sujets atteints de démence sénile montraient un profil circadien de la mélatonine plasmatique nettement aplati, à cause de la réduction élective du pic nocturne. La réduction du pic nocturne de la mélatonine était en relation soit avec l'âge soit avec la gravité de la démence (score du MMSE). Une réduction liée à l'âge de l'amplitude du rythme de la mélatonine était évidente chez les sujets cliniquement normaux comme chez les sujets atteints de démence. De même, l'excrétion urinaire d'aMT6s diminuait avec l'âge. Toutefois, en exprimant les valeurs d'excrétion diurne et nocturne en pourcentage du total des 24 heures, seuls les sujets jeunes et les centenaires présentaient une excrétion nocturne d'aMT6s significativement plus élevée la nuit que le jour, c'est-à-dire un comportement normal. En conclusion, le vieillissement comme la réduction des fonctions cognitives sont des facteurs capables de réduire la sécrétion de mélatonine. Toutefois la persistance d'une certaine organisation circadienne du « signal mélatoni-

que » chez les centenaires, que l'on peut considérer comme exemple de « succès du vieillissement », pourrait être un indicateur de l'âge biologique et de l'état de santé.

TROUBLES DE L'ORGANISATION CIRCADIEENNE DES FONCTIONS NEUROENDOCRINIENNES DANS LA CEPHALEE EN GRAPPE

Ferrari E., Cravello L., Camozzi D., Bonacina M., Sarra S., Magri F.

Dept. de Médecine Interne et Thérapie Médicale, Chaire de Gériatrie et Gériatrie, Université de Pavia, Italie.

L'intérêt des chronobiologistes pour les syndromes céphalgiques est lié à plusieurs facteurs d'ordre soit clinique, c'est-à-dire la périodicité des crises (qui caractérise la plupart des céphalées primaires), soit d'ordre physiopathologique, étant donnée la fréquence des troubles de plusieurs rythmes biologiques au cours de la migraine. Parmi les céphalées primaires, la céphalée en grappe ou cluster headache (KUNKLE 1952) est un modèle typique de céphalée avec crises périodiques. En effet dans la variété « épisodique » on observe une périodicité saisonnière évidente, avec des crises douloureuses groupées dans des périodes plus ou moins durables, dites « grappes » ou « cluster periods », qui sont séparées entre elles par des périodes dépourvues de crises. Au contraire, dans la variété « chronique » les crises se succèdent de façon presque continue. En outre, dans les deux variétés, on retrouve une rythmicité circadienne et ultradienne de la survenue des crises. Plusieurs facteurs suggèrent l'existence de troubles hypothalamiques dans la céphalée en grappe, et il est bien connu que l'étude des rythmes circadiens représente un moyen sensible pour l'évaluation clinique de l'état fonctionnel du système hypothalamo-limbique.

Nous avons étudié le rythme circadien de plusieurs hormones plasmatiques (PRL, cortisol, ??EP, et ??LPH), de la tension artérielle et de la température orale (choisie comme rythme de référence) chez des sujets atteints de céphalée en grappe de type épisodique ou bien chronique en période d'activité de la maladie.

En général la variété chronique de la maladie montrait une altération plus grave de la structure temporelle circadienne, par rapport à la variété épisodique. Toutefois, même dans la forme épisodique il n'était pas possible de détecter un rythme circadien statistiquement significatif pour des facteurs impliqués dans le contrôle de la douleur, tels la ??EP et la ??LPH.

Les troubles de l'organisation circadienne de plusieurs rythmes neuroendocriniens dans la céphalée en grappe pourraient être l'expression du défaut d'adaptation de l'organisme vis-à-vis des changements cycliques du milieu, auquel on reconnaît un rôle de facteur de risque pour l'apparition des crises de céphalée.

CONCEPTS CHRONOBIOLOGIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER PULMONAIRE CHEZ L'HOMME

C. Focan,

Clin. St-Joseph-Liège (B).

Nous reverrons en détail les données expérimenta-

(Suite page 43)

(Suite de la page 42)

les et cliniques formant la base pour proposer une approche chronobiologique au traitement du cancer pulmonaire, notamment non à petites cellules (CPNPC).

Tant chez l'animal que chez l'homme ont été observés des rythmes circadiens de la cinétique de division cellulaire, des paramètres immunologiques (sous-populations lymphocytaires) et endocriniens (mélatonine, cortisol, IGF-1, hormone de croissance), des marqueurs tumoraux (CEA). Par ailleurs, une chronopharmacologie et une chronotolérance aux drogues actives dans les cancers pulmonaires ont été d'abord observées chez l'animal. Des études cliniques de phase I-III ont été ensuite développées et ont plus récemment confirmé la chronopharmacologie de la plupart des agents anticancéreux utilisés dans le cancer pulmonaire (sauf l'étoposide ?), et la chronotolérance de l'hôte à ces médicaments (2 études randomisées) et enfin une large étude de phase II a établi la valeur de ces concepts chronobiologiques pour améliorer l'index thérapeutique dans le CPNPC avancé.

CHRONOTHERAPIE DES TUMEURS DE LA TÊTE ET DU COU CHEZ L'HOMME.

C. Focan, F. Kreutz, L. Longrée, N. Moeneclay, D. Focan-Henrard,

Clinique St-Joseph-Liège (B).

G. Bjarnasson et al (Canada) ont mis en évidence dans les cellules de la muqueuse buccale, une variation circadienne de l'activité des cyclines contrôlant la division cellulaire, de l'apoptose et plus récemment de l'expression de 5 gènes-horloges (clock-genes). Antérieurement, nous avions montré une cinétique de division plus active le matin (de 30 %) dans les cellules des cancers épidermoïdes de la cavité buccale. Nous avons traité récemment 48 patients (31H ; 17 F ; age median : 60 ans, 39-84), souffrant de cancer tête et cou de stade avancé par une chrono-chimiothérapie en perfusion 12 sur 24 heures durant 5 jours (puis repos de 16 jours) associant du 5 FU (700 mg/ m²/jour – pic à 4 h), de l'acide folinique (300 mg/m²/jour – pic à 4 h) et du carboplatine (40, 55 et finalement 60 mg/m²/jour – pic à 16 h). La tolérance s'est avérée très favorable (grades 3 + 4 ; % patients : granulocytes 35,4 ; leucocytes 14,6 ; plaquettes 22,9 ; mucite 18,8 ; autres ? 2,1) confirmant les études de chronotolérance menées avec cette association dans les cancers pulmonaires. La majorité des patients ont aussi pu recevoir une radiothérapie au prix d'une toxicité muqueuse accrue en cas d'irradiation conjointe (35,7 % vs 15 %). Neuf rémissions complètes (19 %) et 21 rémissions partielles (44 %) ont été observées ; les patients en stade 4 ont eu un taux de réponse inférieur à celui des patients en stade < 4 (56 vs 89 %). La survie sans progression fut de 13 mois (long terme-LT 30 %) tandis que la survie médiane globale fut de 34,4 mois (LT : 47 %). Les survies ont été meilleures dans les stades plus précoces (LT : 71 % vs 40 % dans les stades 4) et chez les patients irradiés (LT : 61 % vs 31 %).

En conclusion : la dimension temporelle peut être importante pour la prise en charge des cancers de la tête et du cou, tant au niveau de la tolérance au traitement (chimio +/- radiothérapique) qu'au niveau de l'évo-

lution tumorale. L'index thérapeutique pourrait être amélioré par cette approche.

RELATIONS ENTRE EXPOSITION A LA LUMIÈRE ET RYTHME VEILLE-SOMMEIL CHEZ DES SUJETS ÂGÉS NON DÉMENTES DANS DES STRUCTURES DE LONG SÉJOUR

B. Goichot, S. Vinzio, G. Kaltenbach*, G. Brandenberger.**

*Services de Médecine Interne et Nutrition et * Médecine Interne et Gériatrie, Hôpitaux Universitaires, 67098 Strasbourg Cedex ; ** Laboratoire de Régulation Physiologique et des Rythmes Biologiques, Faculté de Médecine, 67091 Strasbourg Cedex*

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les sujets non démentes hospitalisés dans les unités de long séjour, et sont responsables d'une consommation importante de psychotropes. De nombreux facteurs peuvent être impliqués : intrinsèques (vieillesse, comorbidités susceptibles d'induire des troubles du sommeil, dépendance pour certaines fonctions physiologiques) et extrinsèques (réveils nocturnes pour les soins, nuisances sonores, faible stimulation par les synchroniseurs environnementaux). Nous avons étudié les relations entre le rythme activité/repos et l'exposition lumineuse chez 12 patients non démentes (MMS ? 26/30) résidant dans un long séjour depuis plus de 3 mois. Un enregistrement actimétrique de 15 jours couplé à une mesure de la luminosité ambiante (Actiwatch-L®) a été effectué chez tous les patients, associé à une mesure de la mélatonine salivaire par intervalle de 30 min le premier soir. L'actimétrie était analysée par la méthode non paramétrique développée par Van Sommeren (Chronobiol. Int. 1999;16:505-18). Brièvement, IS (interdaily stability) quantifie l'« invariabilité » entre les jours c'est à dire la force du couplage entre le rythme et des zeitgebers supposés stables. Il varie entre 0 (bruit) et 1 (stabilité parfaite). IV (intradaily variability) donne une indication de la fragmentation du rythme (nombre de transitions entre repos et activité). L'intensité lumineuse quotidienne moyenne, l'intensité maximale, et le temps passé au dessus des seuils de 50 Lux et 1000 Lux ont été calculés pour chaque sujet. Par rapport à un groupe de sujets du même âge non institutionnalisés, l'IS et l'amplitude relative sont abaissées et l'IV plus élevée. La luminosité moyenne est de 70 Lux et le temps passé au dessus de 1000 Lux est de moins de 15 min par jour. Sur l'ensemble des sujets, il existe une corrélation négative entre l'exposition lumineuse et l'IV qui témoigne du rôle de la lumière sur la structure du rythme activité/repos. Des études d'intervention visant à évaluer les effets d'une augmentation de l'exposition lumineuse chez des résidents en long séjour non démentes sont justifiées.

CONTRÔLE DE RYTHME DANS UN MODÈLE DU CYCLE DE LA PROTÉINE PER CHEZ LA DROSOPHILE

B. Laroche (1), J. Clairambault (2), D. Claude (3) .
(1)

Université Paris-Sud, Laboratoire des Signaux et Systèmes, CNRS-SUPELEC, 91192 Gif-sur-Yvette, France ; (2) Université Paris VIII ; INRIA-Rocquencourt ; Hôpital Paul Brousse, INSERM EPI 01 18, Villejuif, France ; (3) Université Paris-Sud,

(Suite page 44)

Grâce à un modèle dynamique non linéaire du cycle de synthèse et dégradation de la protéine PER chez la *Drosophile* proposé par A. Goldbeter, D. Claude et J. Clairambault ont étudié dans un récent article des schémas périodiques théoriques d'activation/inhibition du taux de traduction de l'ARN messager en protéine PER non phosphorylée, permettant de restaurer le rythme circadien du cycle chez des types mutants, à période endogène courte ou longue, en lui donnant une période endogène de 24 heures.

Or, si l'on se place du point de vue du contrôle des systèmes dynamiques, cette étude peut être complétée en exploitant des caractéristiques bien particulières du modèle. On peut tout d'abord cartographier les états d'équilibres (points d'équilibres et cycles) en fonction de deux paramètres principaux qui sont le taux de traduction de l'ARN messager et le taux de dégradation maximum de la protéine PER, le paramètre caractéristique du type de mutant. Cette étude permet de confirmer que pour ce type de modèle mathématique, une technique d'activation ou d'inhibition constante du taux de traduction ne permet pas la restauration recherchée du rythme. On peut ensuite exploiter le fait que le modèle possède une propriété mathématique connue sous le nom de "platitude différentielle". Cela se traduit concrètement par la possibilité de calculer des schémas périodiques d'activation et d'inhibition du taux de traduction de l'ARN messager conduisant le système à fonctionner sur un cycle dont on peut choisir le rythme à l'avance (par exemple 24 heures). Cette approche démontre de nouveau qu'il n'est pas possible dans ce cadre d'atteindre une forme de cycle fixée à l'avance, mais elle aboutit en revanche à la synthèse d'un schéma de commande permettant de s'en rapprocher le plus possible.

Des exemples de simulations illustrent cette technique de contrôle très générale qui s'applique à tout système susceptible d'être correctement représenté par un modèle "différentiellement plat".

RYTHMES SAISONNIERS DE REPRODUCTION CHEZ LES ANIMAUX DOMESTIQUES: MODÈLES D'ÉTUDE ET APPLICATIONS EN ÉLEVAGE.

Benoît Malpoux, Hélène Tricoire, Agnès Daveau, Martine Migaud, Philippe Chemineau.

UMR INRA-CNRS-Université de Tours, « Physiologie de la Reproduction et des Comportements », 37380 Nouzilly.

L'existence d'un rythme annuel de reproduction est une caractéristique de la majorité des espèces animales. Malgré la domestication liée au développement de l'élevage, certaines espèces comme les ovins, les caprins ou les équins ont conservé ce caractère saisonnier. En particulier, chez les ovins, une baisse importante de la production spermatique est observée entre février et juillet chez les mâles alors que les femelles présentent généralement un arrêt des ovulations à ce moment de l'année. La saisonnalité de la reproduction a été largement étudiée chez les ovins à double titre: la connaissance des mécanismes sous-jacents et le développement de traitements de maîtrise de la saison de

reproduction en élevage. Les ovins constituent un modèle de choix pour étudier les mécanismes neuroendocriniens de la saisonnalité pour plusieurs raisons : les variations saisonnières de reproduction sont très exprimées, leur longue durée de vie autorise l'étude d'une horloge annuelle sur plusieurs cycles, la taille de leur encéphale permet d'accéder spécifiquement à différentes structures nerveuses et la possibilité de faire des prélèvements sanguins répétés conduit à une analyse fine de la sécrétion des hormones à libération pulsatile. Comme chez la plupart des espèces à reproduction saisonnée, les variations annuelles de photopériode contrôlent l'activité sexuelle. L'information photopériodique est traduite en rythme circadien de sécrétion de mélatonine par la glande pinéale (sécrétion élevée pendant la nuit, faible pendant le jour). La durée de sécrétion nocturne de mélatonine qui est proportionnelle à la durée de la nuit est la caractéristique importante de ce rythme de sécrétion. L'utilisation du modèle ovin a permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes impliqués dans les effets de la mélatonine sur la reproduction : (1) la mélatonine modifie la fréquence de libération des pulses de Gonadotropin-Hormone Releasing Hormone (GnRH), (2) la mélatonine agit sur des récepteurs localisés dans l'hypothalamus pré-mamillaire, et (3) la mélatonine est libérée parallèlement dans le sang et le liquide céphalo-rachidien mais les concentrations sont environ 100 fois plus élevées dans ce dernier milieu.

Sur le plan de la maîtrise de la reproduction, des traitements utilisant la lumière ont été développés pour avancer la saison sexuelle ou pour induire une activité sexuelle pendant la saison de repos sexuel. Ces traitements sont basés sur l'action stimulante des jours courts. Les jours longs peuvent être utilisés préalablement pour sensibiliser les animaux aux jours courts. L'utilisation de la mélatonine peut se substituer à l'exposition à des jours courts. Ces traitements permettent d'induire des cycles œstriens chez la femelle et une production spermatique élevée chez les mâles. Un effort important est en cours pour analyser les bases génétiques de la saisonnalité afin d'obtenir des marqueurs génétiques utilisables pour sélectionner les animaux reproducteurs les moins saisonnés.

LA SUPPRESSION DES BULBES OLFACTIFS MODIFIE LA PÉRIODE ET L'ENTRAÎNEMENT PAR LA LUMIÈRE DES RYTHMES CIRCADIENS CHEZ UN PRIMATE.

M. Perret, M. Seguy et A. Schilling.

CNRS UMR 8571, 4 ave du petit château, F-91800 Brunoy.

Chez les rongeurs, les modifications physiologiques et comportementales liées la suppression des bulbes olfactifs suggèrent que les bulbes olfactifs auraient un effet direct sur les structures cérébrales contrôlant les rythmes biologiques. En utilisant des méthodes télémétriques chez un primate nocturne (*Microcebus murinus*), les rythmes de température corporelle (Tb) et d'activité locomotrice (LA) ont été étudiés chez des mâles bulbectomisés (N=10) et des témoins (N=10). En condition de libre cours (0.002lux), la bulbectomie ne modifie pas les profils du rythme circadien de Tb, caractérisé par la présence d'une phase de torpeur en fin de nuit subjective

(Suite page 45)

(Suite de la page 44)

avec des Tb minimales de $35.2 \pm 0.1^\circ\text{C}$ (N = 20). Par contre elle entraîne un raccourcissement significatif de la période circadienne ($22.4 \pm 0.2\text{h}$ versus 23.4 ± 0.3 chez les témoins) sans cependant changer le ratio nuit/jour. En cycle photopériodique entraîné (12h/12h), la bulbectomie modifie les paramètres de la torpeur diurne avec en particulier des Tb minimales apparaissant plus tardivement. En réponse à une avance ou un retard de phase de 6h, la resynchronisation des rythmes de Tb et LA sur le nouveau cycle imposé est perturbée avec un retard de 2 à 3 jours chez les animaux bulbectomisés, comparé aux réponses des témoins. Enfin, en libre cours ou en cycle entraîné, la bulbectomie se traduit par une augmentation de l'activité locomotrice pendant la phase de repos subjectif ou diurne. Les effets dépresseurs de la bulbectomie dans l'expression des rythmes journaliers confirmeraient ainsi l'existence de connexions directes entre les bulbes olfactifs et les structures cérébrales régulatrices des rythmes biologiques. Chez le Microcèbe, primate pour lequel la communication chimique est prépondérante dans les relations sociales, ces interactions pourraient jouer un rôle prépondérant dans l'entraînement social des rythmes biologiques.

DÉVELOPPEMENT D'UN NOUVEAU MODELE ANIMAL POUR L'ÉTUDE DE LA CHRONOPHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS EN PERFUSION LONGUE.

Prémaud¹, A. Rousseau¹, M. Laurentie², M. Gicquel² et P. Marquet¹.

¹Service de Pharmacologie et Toxicologie, CHU Limoges.
²AFFSA, Fougères.

Objectifs : mise au point d'un modèle animal adapté à l'étude des variations chronobiologiques de la pharmacocinétique de médicaments anticancéreux administrés en perfusion longue chez l'homme (? 24h) et justifiant d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique.

Méthodes : chaque expérimentation était réalisée chez 4 porcs (race Landrace X Large White Piétrain) de 30 kg environ, maintenus, avant et pendant les expérimentations, dans un environnement standardisé : cycle obscurité/lumière 12h : 12h, température et débits d'air stables. Chaque animal recevait une perfusion continue de 60 heures à débit constant (et contrôlé) éventuellement précédée par une dose de charge. Deux médicaments anticancéreux ont été étudiés : le méthotrexate et la doxorubicine. Les doses administrées étaient calculées de façon à atteindre les concentrations « stables » ciblées en thérapeutique. Des prélèvements sanguins étaient réalisés toutes les heures afin d'étudier simultanément les cinétiques sériques de cortisol et de médicament. L'analyse des rythmes était réalisée par la méthode du cosinor.

Résultats : un rythme circadien des concentrations sériques de cortisol a été observé chez tous les animaux à l'exception d'un porc qui avait présenté des signes de toxicité majeure dus à un surdosage en méthotrexate. Cette étude a montré un effet chronocinétique du méthotrexate avec une acrophase située en milieu de période diurne (vers 13h00). En revanche, il n'a pas été observé de variations périodiques significatives des

concentrations sériques de doxorubicine.

Conclusion : les résultats obtenus sont en faveur de la validation du modèle animal proposé. Le rythme circadien du méthotrexate, s'il était confirmé chez l'homme, pourrait contribuer à l'optimisation de ce traitement.

L'ORGANISATION TEMPORELLE CIRCADIENNE DE LA PEAU HUMAINE: SA VALEUR ADAPTATIVE VIS-À-VIS DES VARIATIONS PÉRIODIQUES DE L'ENVIRONNEMENT

A. Reinberg.

Unité de Chronobiologie. Fondation A. de Rothschild. 25-29 rue Manin, 75940 Paris, Cedex 19

De multiples fonctions de la peau d'adultes sains varient suivant des rythmes circadiens. L'analyse de cet ensemble de rythmes a pour objectif de montrer que la distribution temporelle de leurs pics et creux respectifs est organisée de telle sorte qu'elle favorise les fonctions d'organe protecteur, pendant le jour et de nombreux aspects du renouvellement cellulaire, pendant la nuit. Les processus biologiques et physiologiques suivants sont examinés : Nombre des mitoses, Circulation du sang capillaire, Perte d'eau transépidermique, pH, etc. (y compris de la peau faciale: I. Le Fur et al. J. Invest. Dermatol. 2001, 117: 718-724), Taux de divers métabolites et d'enzymes, Réactivité de la peau aux agents chimiques (histamine, allergènes, antagonistes des récepteurs H1, durée de l'anesthésie locale), Vitesse de pénétration transcutanée d'agents pharmacologiques (lidocaïne, nicotines de méthyl et d'hexyl). Il apparaît que, comme les autres systèmes de l'humain (systèmes respiratoire, cardiovasculaire, endocrinien, etc.), la peau saine est le siège de rythmes circadiens et ultradiens, dont les pics et les creux sont organisés de manière cohérente dans l'échelle du nyctémère.

PÉRIODE DES RYTHMES DU TEMPS DE RÉACTION AUX SIGNAUX LUMINEUX : DIFFÉRENCES ENTRE MAIN DROITE ET GAUCHE. EFFETS DE L'ÂGE ET DU SEXE

A. Reinberg, A. Bicakova-Rocher et M. Mechkouri
Fondation A. de Rothschild. - Paris.

Chez l'homme adulte sain, la période du rythme du temps de réaction de la main dominante (MD) reste nyctémérale (tau = 24h) lors d'une tâche complexe, alors que, dans les mêmes conditions, la période du rythme de la main non-dominante (MND) peut devenir ultradienne (tau < 24h). A.Reinberg et al. & Y. Shub et al. (Cognit Brain Research 1997, 6 :135-40 & 141-46).

But des recherches. L'âge et le sexe ont-ils un effet sur la période tau des rythmes des temps de réaction des mains (MD & MND) lors de tâches complexes ? SUJETS. Volontaires sains. Études longitudinales de 13 à 20 jours. Ni médicament, ni tabac, ni alcool. 9 adolescents (10,7 à 16,0 ans - 5M et 4F) et 15 adultes (18,1 à 67,7 ans - 8M et 7F). Trois d'entre eux furent étudiés à deux reprises. Conditions habituelles de vie. Activité diurne de 08.00h ± 1 h à 23.00 ± 1.30h. Méthodes. De 3 à 5 fois/24h les variables suivantes furent mesurées : Température orale (thermomètre électronique); force

(Suite page 46)

(Suite de la page 45)

musculaire des fléchisseurs des 2 mains (dynamomètre Colin-entile-France) ; Temps de réaction simple (TRS) Signal jaune, réponse MD et MND ; Temps de réaction de choix (TRC), Signal jaune, rouge ou vert et randomisation des consignes pour l'utilisation de MD et MND suivant la couleur du signal. (Psycholog 24 Biophydem France). Veille-sommeil (Journal-Actigraphie de 14 sujets). Statistiques. Tau: spectre de puissance (J. De Prins) – cosinor : Amplitude A et niveau moyen M. Test t et Chi2 (histogrammes de tau). ANOVA. Résultats & Conclusion. 1/ Confirmation : la tâche difficile (TRC) est associée à des rythmes de période tau = 24h de la MD, alors que la MND passe à un tau < 24h. Lors de la tâche simple (TRS) les rythmes (MD & MND) ont des tau = 24h. 2/ Les modifications de tau des rythmes de MND pour la tâche difficile n'est pas liée au sexe des sujets. 3/ Ces modifications ne s'observent pas chez les adolescents. La période de leurs rythmes de MD et de MND, aussi bien pour TRS et TRC est, le plus souvent, de tau < 24h. 4/ Les interactions entre les tau des rythmes cognitifs et ceux des variables physiologiques (température, force musculaire des mains, veille-sommeil) sont rares. 5/ Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse d'horloges biologiques fonctionnelles du cortex cérébral avec des différences interhémisphériques.

UN MODELE MATHEMATIQUE DE LA NEPHROTOXICITE DES AMINOGLYCOSIDES

F. Rougier (1), S. Corvaisier (1), M. Ducher (1), D. Claude (1-2), R. W. Jelliffe (3), P. Maire (1-3).

(1) ADCAPT, Service Pharmaceutique, Hôpital Antoine Chariot, Hospices civils de Lyon, Francheville, France ; (2) Université Paris-Sud (Laboratoire des Signaux et Systèmes, CNRS-SUPELEC) ; INRIA-Rocquencourt ; Hôpital Paul Brousse, INSERM EPI 01 18, Villejuif, France ; (3) Laboratory of Applied Pharmacokinetics, University of Southern California, School of Lmedicine, Los Angeles, USA

Les aminoglycosides sont des antibiotiques bactéricides dont l'activité est concentration-dépendante, c'est-à-dire dont l'efficacité (vitesse de bactéricidie) est directement corrélée aux concentrations sériques. Les indications concernent essentiellement les infections sévères, confirmées ou présumées, à bacilles à Gram négatif aérobies et à staphylocoques sensibles à la métiline. La voie rénale est la voie essentielle d'élimination des aminoglycosides et la principale limite à leur utilisation est leur accumulation dans le cortex rénal qui peut conduire à la survenue d'une néphrotoxicité pouvant aboutir à une insuffisance rénale aiguë (Il existe aussi pour les aminoglycosides un risque d'ototoxicité).

Plus de cinquante ans après la découverte du premier aminoglycoside, la streptomycine, les conditions d'apparition de la néphrotoxicité sont encore difficiles à prédire, le rein étant un organe complexe dont les mécanismes de fonctionnement sont soumis à de multiples contrôles. La capacité fonctionnelle du rein est déterminée par le débit de filtration glomérulaire dont la régulation repose sur des mécanismes de contrôle très efficaces et qui peut être estimé indirectement par la mesure des taux sériques de substances endogènes comme la créatinine qui est le marqueur le plus utilisé en clinique. D'autre part, il a été démontré que la fonction rénale est soumise à un rythme circadien et, en conséquence, l'or-

ganisme présente une sensibilité circadienne aux effets indésirables des substances exogènes à élimination rénale prépondérante.

Nous proposons une modélisation de la toxicité rénale des aminoglycosides en unifiant dans un système différentiel de dimension 9 les aspects chronobiologiques et plus de quarante années de connaissances physiopathologiques. Ce modèle décrit successivement le comportement pharmacocinétique des aminoglycosides, leur accumulation dans le cortex rénal, leur effet sur les cellules rénales, leur conséquence sur la fonction rénale par l'intermédiaire du feedback tubuloglomérulaire et finalement l'évolution de la concentration sérique de la créatinine considérée comme un marqueur de la toxicité.

La simulation du modèle met en évidence l'influence prépondérante de la forme et des heures d'application du schéma d'administration dans la recherche d'une minimisation de la toxicité et dans la vitesse de récupération de la fonction rénale après arrêt du traitement.

TEST RAPIDE D'IDENTIFIABILITÉ : APPLICATION A DEUX MODÈLES BIOLOGIQUES

A. Sedoglavic (1-2), F. Ollivier (2), D. Claude (3)

(1)Projet Algorithme, INRIA-Rocquencourt, F-78153 Le Chesnay Cedex ; (2) Laboratoire GAGE, École Polytechnique, F-91128 Palaiseau Cedex ; (3) Université Paris-Sud (Laboratoire des Signaux et Systèmes, CNRS-SUPELEC) ; INRIA-Rocquencourt ; Hôpital Paul Brousse, INSERM EPI 01 18, Villejuif, France.

Nous présentons des outils nouveaux permettant l'étude de l'observabilité et de l'identifiabilité des systèmes.

Tester l'observabilité ou l'identifiabilité d'un modèle mathématique consiste à décider si, respectivement, ses variables ou ses paramètres peuvent, au moins en théorie, se déduire de la connaissance de son comportement entrée-sortie, en correspondance avec la connaissance des actions, médicamenteuses ou autres, qui sont appliquées au système modélisé et des mesures expérimentales réalisées sur l'évolution résultante des observables du système.

Le test présenté permet d'obtenir l'ensemble des paramètres pouvant être théoriquement estimés à partir des mesures disponibles. De plus, dans le cas où tous les paramètres d'un modèle ne peuvent pas être déduits d'un comportement entrée-sortie donné, il est possible d'indiquer le nombre minimal et le genre des mesures supplémentaires devant être réalisées pour pouvoir estimer l'ensemble des paramètres.

Nous donnerons un bref aperçu de méthodes, issues des mathématiques, de l'automatique et de l'informatique, permettant de tester l'identifiabilité tout en insistant sur leur utilisation concrète au service de la modélisation en biologie.

Nous illustrerons notre propos par l'étude de deux exemples : le modèle de A. Goldbeter proposé pour représenter les oscillations circadiennes de la protéine PER chez la Drosophile et un modèle de la toxicité rénale des aminoglycosides, modèle dans lequel apparaissent les aspects chronobiologiques connus en phy-

(Suite page 47)

MÉLATONINE ET AUTISME

S. Tordjman, N. Pichard, Y. Touitou.

CNRS UMR 7593 Vulnérabilité, Adaptation et Psychopathologie et Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, 91 Bd de l'Hôpital, 75634 Paris

Des observations cliniques ainsi que plusieurs recherches rapportent l'existence de troubles du rythme veille-sommeil chez des enfants autistes avec plus particulièrement une irrégularité de ce rythme associé à une durée réduite du sommeil total, une augmentation du temps de latence d'endormissement, ainsi que des réveils nocturnes et précoces matinaux. Par ailleurs, l'hypersérotinémie plaquettaire constitue l'anomalie biochimique la plus souvent rencontrée dans l'autisme et fait l'objet d'un consensus. Les troubles du sommeil précédemment décrits et l'hypersérotinémie autistique suggèrent l'implication de possibles anomalies de la mélatonine.

La présente étude a porté sur 50 enfants autistes appariés à un groupe contrôle sur l'âge, le sexe et le stade de puberté de Tanner. Des mesures du rythme veille-sommeil ont été réalisées au moyen de questionnaires parentaux et d'enregistrements actimétriques. La sévérité des troubles autistiques et le niveau d'efficacité intellectuelle ont été évalués respectivement par l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) et les échelles de Weschler.

Les dosages radioimmunologiques de la 6-sulfatoxymélatonine (6SM) ont été effectués à partir du recueil des urines sur une nuit pendant 12 heures, de 20h00 à 8h00.

Les résultats ont mis en évidence des taux de 6SM (moyenne \pm SD, ng/mg de créatinine) significativement plus bas chez les enfants autistes ($42,9 \pm 5,6$, $n=50$) comparés au groupe contrôle ($100,2 \pm 11,4$, $n=88$) ($t=4,51$, $p=0,0001$). Nous avons trouvé que cette diminution de 6SM urinaire était également associée à la sévérité des troubles autistiques. Les implications de ce travail, notamment sur le plan thérapeutique, seront discutées.

EFFETS DES CHAMPS MAGNÉTIQUES CHEZ L'HOMME. L'HYPOTHÈSE DE LA MÉLATONINE

Y. Touitou, J. Lambrozo, A. Auzéby, A. Bogdan.

Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, 91, bd de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13, Service des Etudes Médicales, EDF-GDF, 75009 Paris.

L'un des résultats les plus reproductibles dans la recherche des effets biologiques liés à l'exposition des rongeurs aux champs magnétiques est la diminution de la sécrétion de mélatonine, principale hormone sécrétée par la glande pinéale. Les désordres cliniques rapportés à cette diminution de l'hormone ou à des modifications de son rythme circadien rendent la recherche des effets des champs magnétiques chez l'homme particulièrement importante, d'autant plus qu'un certain nombre d'études épidémiologiques ont rapporté ces mêmes désordres cliniques chez des sujets vivant ou travaillant

dans un environnement exposé. De plus, une diminution de la sécrétion de l'hormone pourrait être une part des explications de certains résultats épidémiologiques faisant état de la relation entre champ magnétique et cancer. Dans cette étude, nous présentons les résultats du rythme circadien de la mélatonine chez 15 hommes exposés depuis 1 à 20 ans à un champ magnétique de 50 Hz (de 0.1 à $> 0.3 \mu T$) de façon chronique et quotidiennement dans le cadre de leur travail et de leur logement.

Les résultats sont comparés à ceux de 15 hommes non exposés qui servent de contrôle. Les prélèvements sanguins ont été réalisés toutes les heures de 20H à 08H. Les recueils urinaires ont porté sur les urines de nuit. Ce travail montre clairement sur des sujets chroniquement exposés pendant une très longue durée aux champs magnétiques que l'hypothèse de la mélatonine pour expliquer les signes cliniques observés ou la relation éventuelle entre champ magnétique et cancer ne paraît pas devoir être rapportée à une perturbation de la sécrétion de mélatonine.

RYTHME VEILLE-SOMMEIL CHEZ LE RAT PINÉALÉCTOMISÉ. EFFET DE LA LUMIÈRE PERMANENTE ET DE LA MÉLATONINE.

J.L. Valatx¹, B. Claustrat², F. Ploye², D. Bourdon¹, P. Pévet³,

1INSERM U480, Lyon, 2Radio analyse, Hôpital Neuro-Cardiologique, Lyon, 3CNRS URA1332, Strasbourg.

Chez le rat pinéalectomisé (PX) les rythmes circadiens du sommeil ne semblent pas modifiés en alternance lumière obscurité (LD). Lors de l'exposition à la lumière permanente (LL) chez le rat entier, le rythme circadien du sommeil et de la température est remplacé par un rythme ultradien de 4 à 6 heures. La sécrétion de mélatonine est très réduite.

Le but de ce travail est d'étudier, chez le rat PX, les effets de la lumière permanente et du traitement chronique par la mélatonine sur les rythmes de sommeil et de température cérébrale.

Matériel & Méthodes. Chez 10 rats Wistar PX et 2 contrôles, 10 jours après l'implantation d'électrodes corticales et musculaires et d'une thermistance cérébelleuse, les enregistrements sont effectués en LD pendant 5 jours. Puis l'exposition LL est réalisée. Après deux semaines d'exposition, la mélatonine est administrée pendant 2 semaines dans l'eau de boisson de façon à reproduire son rythme endogène, selon deux doses 100 $\mu g/l$ de 9 à 17h et 500 $\mu g/l$ de 9h à 13h. Puis, la mélatonine est remplacée par de l'eau pendant une semaine. Enfin, l'éclairage revient en LD. Les enregistrements polygraphiques sont poursuivis pendant toute cette période. Le dosage de l'aMT6s est effectué dans toutes les conditions.

Résultats. En LD, les durées (24h, Jour, Nuit) de sommeil lent (SL) et de sommeil paradoxal (SP) des rats PX ne sont pas différentes de celles des rats contrôles. Les rythmes circadiens des 2 sommeil sont très similaires dans les 2 groupes. En LL, les durées du SP sont augmentées de 12.3% et de 21.3% chez les PX et les contrôles respectivement. Chez les rats

(Suite de la page 47)

contrôles, la période de 24h est remplacée par un rythme ultradien de 5-6 heures alors que chez les PX la période 24h persiste avec une amplitude diminuée. Le traitement par la mélatonine ne modifie pas les durées du sommeil dans les deux groupes d'animaux. Le rythme ultradien des rats contrôles n'est pas modifié, tandis que, chez les PX, le rythme du sommeil suit le rythme imposé de la mélatonine : durée minimum pendant la nuit subjective et pic pendant le jour subjectif. Le rythme de la température cérébelleuse suit celui de l'éveil.

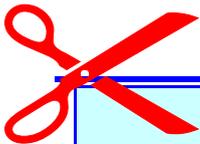
UN MODELE DE RYTHMOGENESE RESPIRATOIRE JETANT UN PONT ENTRE LES THEORIES DE RESEAU ET DE PACEMAKER.

J-F Vibert, E. K. Kosmidis,

ESI, INSERM U444, Faculté de Médecine St-Antoine, Paris 12

La genèse de la respiration se produit au niveau du tronc cérébral. On ne sait toujours pas si elle est due à des unités pacemaker ou à des propriétés de réseau. En utilisant un modèle nous démontrons que les deux théories ne sont pas mutuellement exclusives. Nous proposons une architecture de réseau, basée sur des données expérimentales, qui tire profit du bruit pour déclencher et maintenir le rythme respiratoire. Nous rapportons des simulations montrant comment le rythme respiratoire

pourrait émerger d'un système de deux réseaux mutuellement reliés, le complexe préBotzinger (pBC) et le centre pneumotaxique (PC), en utilisant des entrées aléatoires (bruit) en tant que force d'entraînement. Ensuite, nous ajoutons une population de cellules pacemaker au noyau pBC. Les cellules pacemaker se fondent avec la population générale et suivent le rythme induit par le bruit. Elles peuvent induire le rythme à leur propre fréquence caractéristique si le niveau du bruit devient trop bas. En résumé, dans ce modèle, le pBC est le centre, dont l'activité est commencée par des pacemakers chez les nouveau-nés ou un bruit externe chez les adultes. Chez ces derniers, les pacemakers sont complètement masqués par l'alternance de l'excitation et l'inhibition à laquelle ils sont soumis comme n'importe quel autre neurone dans le pBC. Une fois démarrée, l'activité croissante du pBC est une propriété induite par la nature excitatrice du réseau. Ceci déclenche le PC qui en retour inhibe le pBC et commence l'expiration. Le modèle explique la plupart des situations expérimentales (changement de fréquence en fonction du bruit, entraînement, recyclage par stimulation, etc.) et reproduit l'apnée, un phénomène non encore expliqué. Si, pour n'importe quelle raison, le bruit devient trop faible, le réseau devient silencieux, et les pacemakers deviennent les seules unités actives capables de redémarrer une nouvelle inspiration, fournissant une sécurité par ce système de secours. Des mesures de sécurité de cette sorte sont attendues d'un système aussi essentiel que la respiration.



Vers la e-SFC... Répondez à notre enquête !

Nom : _____ Prénom : _____

RYTHMES :

A l'avenir souhaitez-vous recevoir le bulletin en courrier électronique (couleur) :
.....ou en version papier (noir et blanc) :

ANNUAIRE SFC :

L'annuaire des membres de la SFC est en ligne sur le site : <http://www.univ-st-etienne.fr/sfc>

Vérifiez que vous êtes bien dans l'annuaire ainsi que les informations qui vous concernent et demandez les modifications éventuelles au Secrétaire Général si nécessaire.

Si vous n'y êtes pas, et que vous souhaitez y figurer, remplissez le questionnaire ci-dessous et retournez le au Secrétaire Général :

Adresse professionnelle :

Tel. : _____ fax : _____

mél : _____

Mots clefs de l'activité de recherche :

Enseignement de la chronobiologie

Date de naissance

(cette information n'apparaît pas dans l'annuaire, elle nous permet d'estimer la pyramide des âges des membres de la SFC)

Il est rappelé que tous les adhérents disposent d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression des données qui les concernent (art. 34 de la loi « Informatique et Liberté ». Pour l'exercer, adressez vous à au Secrétaire Général.

Alain Blanc, Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée
Faculté des Sciences et Techniques
23, rue P Michelon
42023 ST-ETIENNE cedex 2 FRANCE

RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS AFFICHÉES

EFFETS D'UNE VARIATION DES APPORTS ALIMENTAIRES EN AGPI N-3 (ACIDES GRAS POLYINSATURÉS DE LA SÉRIE N-3) SUR L'HORLOGE CIRCADIANNE CHEZ LE HAMSTER : ÉTUDE HISTOLOGIQUE ET COMPORTEMENTALE.

G. Champeil-Potokar (1), I. Denis (1), C. Papillon (2), J.M. Alessandri (1), M. Lavielle (2).

(1) LNSA, (2) NFV, INRA, 78350 Jouy-en-Josas.

Les membranes des cellules nerveuses sont particulièrement riches en acide docosahexaénoïque (DHA), AGPI de la série n-3. Cette teneur en DHA dépend des apports alimentaires en AGPI n-3, souvent insuffisants dans le régime occidental. Or, un déficit membranaire en DHA a des conséquences fonctionnelles néfastes sur les tissus naturellement riches en DHA comme le cerveau et la rétine. Afin d'évaluer les effets d'une variation des apports alimentaires en AGPI n-3 sur la fonctionnalité de l'horloge circadienne chez le hamster, nous avons mené en parallèle une étude comportementale et une étude histologique. Les objectifs sont d'évaluer les effets des AGPI n-3 sur l'activité locomotrice des hamsters après un déphasage de plusieurs heures du cycle (synchronisation des rythmes) et sur la plasticité du réseau astrocytaire des noyaux suprachiasmatiques (NSC) au cours du cycle jour/nuit (révélation immunohistochimique de la GFAP, caractéristique des astrocytes). Les analyses sont réalisées sur des hamsters âgés de 3 mois recevant soit un régime équilibré en AGPI n-6/n-3 (huiles d'arachide et de colza) soit un régime dépourvu d'AGPI n-3 (huile d'arachide). Les analyses lipidiques ont montré une diminution de la teneur en AGPI n-3 (DHA, 22:6n-3) et une augmentation parallèle de la teneur en AGPI n-6 (22:5n-6) dans les deux principales classes de phospholipides membranaires chez les animaux carencés en AGPI n-3. Ces animaux présentent une hyperactivité nocturne, comparés à ceux recevant le régime équilibré et semblent avoir une meilleure synchronisation de leur activité à la suite d'un décalage horaire. Les hamsters carencés en AGPI n-3 présentent des différences significatives dans la distribution de la GFAP dans les NSC entre la fin du jour et le début de la nuit. Les animaux équilibrés en AGPI n-6/n-3 ne présentent pas de différence aux trois temps étudiés. Ces premiers résultats suggèrent qu'une variation de la teneur membranaire en AGPI n-6/n-3 peut induire des variations dans la fonctionnalité de l'horloge chez le hamster.

PLASTICITÉ GLIALE DU NOYAU SUPRACHIASMATIQUE AU COURS DU NYCTHÉMÈRE. RÉGULATION PAR LES GLUCOCORTICOÏDES.

Becquet D., Bouvet R, François-Bellan AM, Guillaumond F, Anglade G, Bosler O.

IFR Jean-Roche, Fac. de médecine nord, Bd P. Dramard, 13916 Marseille Cédex 20

Le réseau astrocytaire du noyau suprachiasmatique (NSC) pourrait jouer un rôle majeur dans la synchronisation photique de l'horloge circadienne, non seulement en permettant le couplage des oscillateurs neuronaux entre eux mais aussi en contribuant aux réarrangements anatomiques supposés se produire au cours du cycle jour/nuit. Nous avons recherché chez le rat des indices d'une dynamique rythmique du réseau astrocytaire du NSC et étudié le rôle régulateur possible des glucocorticoïdes, sur la base de nos données récentes montrant l'implication de leurs fluctuations circadiennes dans la synchronisation de l'horloge par la lumière.

L'analyse cosinor de l'expression nycthémerale, sur western blots de NSC, de la protéine acide glio-fibrillaire (GFAP) utilisée comme index dynamique, met en évidence l'existence d'un rythme caractérisé par une augmentation d'un facteur 10 en fin de nuit. Des préparations immunohistochimiques permettent de localiser cette augmentation dans la partie ventrolatérale du noyau, principale cible des afférences photiques. Ce rythme GFAP n'est plus visible lorsque les animaux sont maintenus en obscurité constante, ce qui démontre sa nature strictement nycthémerale. Sous entraînement photique, il persiste après surrénalectomie mais présente alors une amplitude deux fois moindre. En régulant l'expression d'une protéine du cytosquelette que l'on sait jouer un rôle majeur dans la plasticité astrocytaire, les glucocorticoïdes pourraient donc agir sur la dynamique du réseau glial du NSC au cours du nycthémerale, ce qui est conforme à notre conception selon laquelle leurs fluctuations journalières participeraient à la synchronisation de l'horloge circadienne par la lumière via une régulation rythmique des interactions neurones/glie au sein du pacemaker.

LES FEUILLETS INTERGÉNICULES LATÉRAUX (FIL) NE SONT PAS NÉCESSAIRES À L'INHIBITION DE L'HIBERNATION PAR L'ACTIVITÉ DE ROUE CHEZ LE HAMSTER DORÉ.

J. Menet, P. Vuillez, M. Saboureau et P. Pévet,

Laboratoire de neurobiologie des rythmes, UMR 7518 CNRS ULP, 12 rue de l'université, 67000 Strasbourg, France.

Les animaux ont développé des stratégies physiologiques et comportementales qui leur permettent de s'adapter par anticipation aux variations saisonnières de leur environnement. Chez les mammifères, les noyaux suprachiasmatiques (NSC), construisent un message photopériodique à partir des fluctuations saisonnières de la durée du jour. Ce message est ensuite distribué en particulier via la durée de libération nocturne de mélatonine par la pinéale. Cela permet, par exemple, à la photopériode courte (PC) d'induire un arrêt de la reproduction chez le Hamster syrien. Si ces animaux sont soumis à la PC et au froid (7°C), ils présentent en plus

(Suite page 50)

(Suite de la page 49)

des phases d'hypothermie (cycle d'hibernation). Nous avons récemment démontré que les FIL qui projettent sur les NSC, jouent un rôle modulateur dans l'intégration par l'horloge circadienne des changements de la photopériode. La lésion des FIL retarde cette intégration. Des études dans le domaine des rythmes circadiens nous apprennent de plus que les FIL participent à la médiation d'informations non-photiques (par exemple l'activité de roue) aux NSC. Or le libre accès à une roue inhibe partiellement l'atrophie des gonades des hamsters en PC et inhibe l'hibernation de ces animaux maintenus au froid. Quel peut être alors le rôle des FIL dans l'inhibition par l'activité de roue de l'intégration de la PC par les NSC ? Nous avons suivi par télémétrie la température corporelle de hamsters transférés en conditions hivernales (PC, 7°C) et répartis en quatre groupes : avec/sans accès à une roue, intacts/porteurs d'une lésion bilatérale des FIL. Nous confirmons que l'activité de roue empêche l'hibernation mais de façon identique chez les animaux intacts et lésés. Le rôle des FIL n'est donc pas crucial dans l'effet de la roue. De plus, tous les animaux sans roue hibernent mais la lésion des FIL modifie nettement certains paramètres de l'hibernation. Les animaux lésés comparés aux intacts entrent en torpeur plus tôt (50 vs 70 jours après transfert en PC), retrouvent une normothermie stable plus tôt et sont en hypothermie moins longtemps (18 vs 32% du temps total de l'expérimentation).

PROFIL D'EXPRESSION DES TRANSCRITS DU GÈNE NOCTURNIN DANS LA RÉTINE D'UNE SOURIS ATTEINTE DE DÉGÉNÉRESCENCE DES PHOTORÉCEPTEURS.

W. Barbot¹, M. Wasowicz², A. Dupressoir¹, C. Versaux-Botteri² et T. Heidmann¹

(1) IGR, UMR1573, CNRS, Villejuif ; (2) INSERM U450, Paris.

Le gène Nocturnin possède un profil d'expression ubiquitaire obéissant à une régulation circadienne dans le foie et dans la rétine. Des études récentes, effectuées dans la rétine du Xenope et de la Souris, ont montré d'une part que les transcrits étaient majoritairement localisés dans les photorécepteurs, et d'autre part, qu'ils présentaient un niveau maximum d'expression dans les heures suivant l'extinction de la lumière. Nous avons recherché quel pouvait être le profil d'expression rétinien du gène Nocturnin chez des Souris dystrophiques dont les photorécepteurs dégénèrent dès les premières semaines de vie. Pour cela, nous avons utilisé des Souris de souche CBA/J (rd) âgées de 3 à 4 mois, soumises soit à une alternance de 12 h de lumière/12 h d'obscurité (LD), soit à une obscurité complète (DD) pendant 5 jours avant le sacrifice. Les rétines des Souris LD et DD étaient prélevées toutes les 3 heures durant le nyctémère et préparées pour l'hybridation in situ. En parallèle, le niveau d'expression circadien des transcrits du gène Nocturnin dans le foie était vérifié par RT-PCR. Dans la rétine des Souris dystrophiques LD et DD, les transcrits du gène Nocturnin sont localisés principalement dans les cellules ganglionnaires et chez les Souris LD, ils sont aussi observés dans des sous-populations cellulaires de la couche nucléaire interne. Le niveau d'expression est beaucoup plus faible chez

les Souris DD que chez les Souris LD. Par ailleurs, l'expression rythmique observée dans les rétines des Souris normales apparaît plus faible (voire inexistante) chez les Souris dystrophiques. En revanche, cette rythmicité est parfaitement conservée dans le foie. En conclusion, la dégénérescence des photorécepteurs ne supprime pas l'expression du gène Nocturnin dans la rétine mais provoque un déplacement des territoires d'expression vers les cellules des couches plus internes. Nos résultats suggèrent une influence des photorécepteurs sur l'expression rythmique du gène Nocturnin, mais aussi présupposent l'existence d'autres mécanismes capables d'induire la rythmicité dans le foie mais indépendants de la perception de la lumière par les photorécepteurs.

RÉENTRAÎNEMENT DU RYTHME DE L'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE CHEZ LE HAMSTER D'EUROPE APRÈS UNE AVANCE DE PHASE DE 8 HEURES DU DÉBUT DE LA NUIT : INFLUENCE DE LA SAISON ET DE LA MÉLATONINE ENDOGÈNE.

M. Saboureau, A. Malan et P. Pévet.

Neurobiologie des Rythmes, ULP/CNRS-UMR 7518, 12 rue de l'Université, 67000 Strasbourg

Chez les Mammifères, de nombreuses études ont montré l'influence de la mélatonine (Mel) dans la régulation des rythmes saisonniers. Son rôle dans la régulation des rythmes circadiens est encore mal défini. En effet, si la capacité de la Mel exogène à synchroniser et entraîner l'activité locomotrice d'animaux en libre cours ou à accélérer le réentraînement des rythmes après un déphasage du cycle jour/nuit est bien établie, le rôle de la Mel endogène reste énigmatique. Toutefois, il est connu qu'après un déphasage, le rat pinéalectomisé est réentraîné plus rapidement que le rat intact. La vitesse de resynchronisation semble donc dépendre du taux circulant de Mel.

Le hamster d'Europe présente des variations saisonnières très marquées de son rythme nyctéméral de sécrétion de Mel. Une quasi disparition du rythme est observée au début de l'été alors que les taux de Mel sont élevés en automne. Nous avons donc étudié chez les mêmes animaux, pendant ces 2 saisons, les effets d'une avance de phase de 8 heures sur le réentraînement de l'activité locomotrice.

L'activité locomotrice dans la roue a été suivie en continu chez 8 mâles adultes (système Mini-Mitter) maintenus à 20±2°C et soumis : a) en automne à une photopériode courte (LD 8:16) et b) au printemps à une photopériode longue (LD 16:8). Après un mois d'adaptation, le début de la nuit de chaque régime photopériodique a été avancé de 8 heures. Nous avons calculé le temps nécessaire au réentraînement.

En automne, quand les animaux sont au repos sexuel et présentent des taux de Mel élevés, après une avance de phase de 8 heures la resynchronisation est rapide (moy ± SEM : 4 ± 1 j ; 1-2 à 6-7 j). Au contraire, au printemps, quand les animaux ont une activité sexuelle élevée et des taux de Mel très bas, le réentraînement est relativement long (moy ± SEM : 15±2 j ; 6 à 20 j). La mélatonine endogène paraît donc jouer un rôle important dans le fonctionnement de l'horloge cir-

(Suite page 51)

(Suite de la page 50)

dienne, du moins chez le hamster d'Europe.

INFLUENCES DE LA MELATONINE ET DE LA TESTOSTERONE SUR L'ACTIVITE CIRCADIENTE CHEZ DES MALES DE CAILLE JAPONAISE.

S Lumineau*, C Guyomarc'h*, B Vivien-Roels* et C Houdelier*.

* UMR CNRS 6552 *Ethologie Evolution Ecologie* – Université de Rennes 1 – Campus de Beaulieu - 35042 Rennes Cedex, +UMR CNRS 7815 *Neurobiologie des fonctions Rythmiques et saisonnières* - Université de Strasbourg - 12, rue de l'université - 67000 Strasbourg.

Chez les oiseaux, l'organisation temporelle des activités est dépendante de l'état interne de l'individu comme des facteurs de l'environnement dans lequel l'animal vit. Dans cette étude, nous nous avons cherché à identifier les influences de facteurs hormonaux sur l'organisation circadienne du comportement. Dans un premier temps, nous avons étudié l'effet de la mélatonine dont l'implication dans la régulation du système circadien est établie chez les mammifères mais reste encore peu claire chez les oiseaux. Dans un second, étant donnée l'influence des stéroïdes sur l'organisation circadienne, nous avons testé l'effet de la testostérone chez des mâles castrés.

Pour cela, nous avons utilisé des Cailles japonaises issues de lignées sélectionnées pour la présence très marquée ou pour l'absence d'un rythme circadien d'alimentation. Les oiseaux furent castrés à l'âge de 3 semaines et maintenus en conditions constantes durant les expériences. L'activité alimentaire individuelle a été enregistrée en continu à l'aide de détecteurs munis de cellules photosensibles placés au dessus des mangeoires. De nos expériences, il est apparu que

- L'administration cyclique de mélatonine synchronisait le rythme circadien d'activité alimentaire.

- L'administration continue de testostérone induisait le rythme circadien chez des oiseaux arythmiques et modulait la netteté de ce rythme avec un effet dose-dépendant.

Ainsi, ces résultats nous permettent de poser l'hypothèse de l'implication de la mélatonine dans la régulation de l'activité circadienne et de l'existence d'un couplage hormonal entre le système circadien central et le système reproducteur chez la Caille.

EFFET D'UNE STIMULATION LUMINEUSE CYCLIQUE DIRECTIONNELLE SUR LE RYTHME DE PONTE CHEZ LA CAILLE JAPONAISE.

C.Houdelier, C.Guyomarc'h, S. Lumineau et JP Richard.

UMR 6552 Ethologie-évolution-Ecologie. Rennes.

Chez les oiseaux, l'influence de la lumière, transmittant à travers le crâne et stimulant les zones centrales sensibles, est connue au moins dans le contrôle des réponses photopériodiques. Nous nous proposons ici, de contrôler l'efficacité d'une information lumineuse cyclique de type alternance jour/nuit, stimulant directement l'encéphale, sur le rythme de ponte.

Dix femelles sont équipées d'un dispositif émettant un faisceau unidirectionnelle de lumière blanche sur la

tête de l'oiseau. L'expérimentation se déroule en DD selon 2 phases : en phase 1, le dispositif est allumé pendant 17 jours de 6h à 20h, simulant ainsi une photopériode LD 14/10. En phase 2 (témoin), le dispositif reste éteint mais des visites sont effectuées 2 fois par jour, aux heures d'allumage et d'extinction, pendant 10 jours. Toutes les femelles sont ainsi maintenues en DD. Un système d'enregistrement par caméra infrarouge permet la détermination des heures de ponte individuelles.

En phase 1, seuls les dispositifs de 5 femelles ont pu être allumés. Les femelles stimulées et les femelles non illuminées présentent des intervalles de ponte différents (Mann-Whitney, $p=0.009$, $N=10$). Les premières expriment une période proche de 24h : 24.2 ± 0.1 h ($N=5$). Inversement, les secondes expriment une périodicité supérieure à 24h : 25.3 ± 0.1 h ($N=5$). En phase 2, les oiseaux sont en libre-cours et les périodes du rythme de ponte sont identiques pour les deux groupes (Mann-Whitney, $p=0.71$, $N=9$) : respectivement 25.0 ± 0.1 h ($N=4$) et 25.2 ± 0.1 h ($N=5$). Ainsi, une stimulation lumineuse exercée uniquement à travers le crâne de l'animal permet la synchronisation du rythme de ponte sur les conditions photopériodiques imposées. Les récepteurs oculaires ne semblent donc pas intervenir de manière prépondérante dans la transmission de l'information lumineuse vers les oscillateurs centraux dans le contrôle du rythme de ponte.

SUR LES ACTIVITÉS QUOTIDIENNES DE DÉPLACEMENT DU BLACK-BASS

G. Petit, M. Beauchaud, C. Bouchut et B. Buisson.

Biologie Animale et Appliquée, Faculté de Sciences et Techniques, 42023 Saint-Etienne Cedex

Les informations fournies constituent une partie d'une étude réalisée sur ce poisson carnivore d'eaux douces dans le contexte de l'action européenne COST 827 intitulée : "Voluntary feed intake in fish". Elles concernent les activités rythmiques de ce poisson successivement placé en LD, en LL et en LD à température constante. Il convient de préciser que les quelques données existantes étaient contradictoires.

Les activités de chaque poisson non nourri sont enregistrées à l'aide d'un système vidéo comprenant une caméra sensible aux infra rouges. Ce qui est nécessaire aux enregistrements nocturnes. Ces données, afin de mettre en évidence d'éventuelles périodes, sont traitées par la méthode de concordance. Celle-ci a été mise au point dans le Laboratoire et permet de détecter simultanément des périodicités ultradiennes et circadiennes.

En LD, les déplacements du Black-bass sont essentiellement diurnes et la méthode met en évidence une période de 24 heures. Nous observons que durant la photophase ces déplacements peuvent se répartir selon un mode unimodal ou selon un mode pluri-modal.

C'est un poisson donné qui peut passer de l'un à l'autre au fil des jours.

Nous avons ensuite constaté que dès le passage

(Suite page 52)

(Suite de la page 51)

en LL, le Black-bass devient actif en permanence. La méthode de concordance ne décèle ni périodicité ultradienne, ni périodicité circadienne.

Le poisson montrera à nouveau une activité diurne dès l'imposition d'un LD.

Nous devrions conclure que l'alternance de photophases et scotophases, ne synchronise pas mais entraîne les déplacements du Black-bass. Le rythme devrait alors être qualifié de nyctéméral et non pas de circadien. Il y a cependant lieu de se demander si le niveau d'éclairement n'est pas trop élevé (0,5 w/m²) pour permettre l'expression de l'horloge circadienne. La littérature signale de toute façon que la mise en évidence de cette dernière est difficile chez les poissons. C'est néanmoins possible grâce à des flash lumineux imposés à des poissons placés en DD.

VARIATIONS SAISONNIÈRES DES HORMONES STÉROÏDES SEXUELLES CHEZ LE LAPIN DOMESTIQUE *ORYCTOLAGUS CUNICULUS*.

F. Hadj-Bekkouche et O.Dalli.

Laboratoire d'endocrinologie. Faculté des Sciences biologiques. USTHB. Bab-Ezzouar. BP N°32 El-Alia. Alger. Algérie.

Ce travail se rapporte à l'étude de l'activité de l'appareil reproducteur, au cours de l'année, chez le mâle et la femelle des populations locales algériennes du lapin domestique, *Oryctolagus cuniculus*.

30 animaux, 15 mâles et 15 femelles (isolées de ces derniers) sont soumis aux conditions naturelles de température, lumière et hygrométrie. Un relevé quotidien des 2 paramètres est effectué. L'eau et l'aliment sont fournis normalement. Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau de la veine marginale entre 10 et 11 heures afin d'éviter les variations liées au nyctémère. Leur fréquence varie entre 4 et 18 par mois. Après centrifugation, le plasma est conservé à -20°C jusqu'au moment du dosage. Les hormones, testostérone, oestradiol et progestérone sont évaluées par RIA sur kits.

La testostéronémie, chez le mâle, varie entre 1,28 0,03ng/ml (novembre) et 2,76 0,30ng/ml (décembre janvier). La différence est hautement significative ($p < 0,001$) entre le mois de décembre et les mois de juin, août, octobre et novembre. L'oestradiolémie est de 68,01 9,03pg/ml en janvier. La valeur la plus basse se situe en août (16,64 2,38pg/ml). La différence est hautement significative ($p < 0,001$) entre le mois de janvier et les mois de février, mars, avril, juin et août. La progestérone élevée en août (805,50 117,7pg/ml) diminue de façon hautement significative à partir du mois d'octobre. Une corrélation semble exister entre les conditions extérieures et les teneurs plasmatiques hormonales. Les basses températures (22°C) et un degré hygrométrique de 83% coïncident avec l'élévation de la testostérone et de l'oestradiol. Celles-ci diminuent au mois d'août avec une température de 32°C et un degré d'humidité de 71%, tandis que les teneurs en progestérone augmentent. Ces résultats laissent suggérer que la saison froide favoriserait la reproduction chez les populations locales algériennes du lapin domestique.

NORADRÉNALINE ET RÉGULATION JOURNALIÈRE ET SAISONNIÈRE DE LA SYNTHÈSE DE MÉLATONINE CHEZ UN RONGEUR DIURNE .

ML. Garidou(1), B. Sicard(2), V. Simonneaux(1), P. Pévet(1) et B. Vivien-Roels(1).

(1) UMR CNRS-ULP 7518, Strasbourg, France, (2) IRD, Bamako, Mali

Il est démontré chez les rongeurs nocturnes, que la noradrénaline (NA) est le neurotransmetteur majeur de la stimulation nocturne de la synthèse de la mélatonine par la glande pinéale. Nous avons donc abordé cette question chez un rongeur diurne, *Arvicanthis ansorgei* ; une espèce tropicale particulièrement abondante dans les plaines inondables du sud du Mali. L'étude en laboratoire de l'implication de la NA dans la synthèse de mélatonine chez *A. ansorgei* montre que : (i) l'agoniste α -adrénergique isoprotérénol administré de jour (10 mg/kg) stimule la synthèse de mélatonine dans la glande pinéale ; (ii) l'antagoniste α -adrénergique propranolol administré de nuit (20 mg/kg) inhibe la synthèse de mélatonine. Chez *A. ansorgei*, comme chez les rongeurs nocturnes, la NA est donc bien le neurotransmetteur majeur dans la stimulation nocturne de la synthèse de mélatonine par la glande pinéale. Le suivi saisonnier de l'activité de la glande pinéale, chez une population d'*A. ansorgei* vivant sur les plaines inondables de la région de Samaya au Mali (12°33'14.8"N / 8°03'1.3"W) montre que, comme la plupart des rongeurs photopériodiques nocturnes, *A. ansorgei* présente des variations saisonnières de l'amplitude et de la durée de la synthèse de mélatonine en conditions naturelles. De plus, nous avons montré qu'une injection d'isoprotérénol stimule la synthèse de mélatonine lorsque les animaux sont capturés en janvier et en juin, mais pas lorsqu'ils sont capturés en novembre. La réponse à la stimulation noradrénergique des systèmes de synthèse de la glande pinéale présente donc des variations saisonnières qui pourraient expliquer les différences d'amplitude du rythme de mélatonine observées en conditions naturelles. Comme le montre le tableau ci-après, cette différence de réponse pourrait dépendre des variations saisonnières de certains facteurs écophysiologiques ; en particulier des ressources alimentaires.

	Température	Humidité	Photopériode	Res-sources	ISO
Jan	Faible	Faible	Jours courts	Graines	+
Juin	Forte	Forte	Jours longs	Graines	+
Nov.	Forte	Forte	Jours courts	Végétaux	0

EFFETS DU DIAZÉPAM ET DE SES MÉTABOLITES SUR LA SYNTHÈSE ET LA SÉCRÉTION DE MÉLATONINE PAR LA GLANDE PINÉALE DE RATS. ÉTUDE IN VIVO ET IN VITRO.

Y. Djeridane et Y. Touitou.

Faculté de Médecine de la Pitié-Salpêtrière, Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, 91 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

Les benzodiazépines sont des psychotropes em-

(Suite page 53)

(Suite de la page 52)

ployés dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. Le Diazépam (DZP) et ses 3 métabolites : Nordiazépam, Oxazépam et Témazépam, sont des anxiolytiques largement utilisés en thérapeutique. Nous avons montré antérieurement que l'administration de DZP (3 mg/kg) in vivo à des rats inhibe la synthèse de mélatonine dans la glande pinéale. Par contre, nous avons observé qu'une concentration de 10⁻⁴ M (et non 10⁻⁵ ou 10⁻⁶ M) de cette benzodiazépine stimule la sécrétion de mélatonine in vitro. Nous avons posé comme hypothèse que l'effet inhibiteur du DZP in vivo pourrait être dû non pas au DZP lui-même mais à ses métabolites. Pour vérifier cette hypothèse nous avons étudié les effets in vivo et in vitro du Nordiazépam (NZP), Oxazépam (OZP) et Témazépam (TZP), sur la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale de rats Wistar mâles âgés de 9 semaines, maintenus sous un cycle lumière:obscurité de 12:12, et sacrifiés au milieu de la phase obscure.

Pour l'étude in vivo, les drogues ont été administrées en aigu par injection sous-cutanée, une heure avant le début de la phase obscure, à une dose de 3 mg/kg. Après le sacrifice, les glandes pinéales et le sang ont été prélevés pour le dosage de la mélatonine et des activités enzymatiques de la N-acétyltransférase (NAT) et de l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT). Pour l'étude in vitro, les effets des 4 benzodiazépines ont été examinés sur des glandes pinéales en périfusion (une glande/chambre) pendant 570 min. Les drogues (10⁻⁴ M) ont été infusées dans la solution de périfusion, Krebs-Ringer, pendant 30 minutes, 300 minutes après le début de la périfusion. La mélatonine a été dosée dans les périfusats collectés toutes les 30 min. Le DZP administré in vivo induit chez le rat une diminution significative (-70 %) de l'activité de la NAT, enzyme limitante pour la synthèse de mélatonine dans la glande pinéale, et du contenu en mélatonine dans la glande pinéale (-40 %), ainsi qu'une diminution des concentrations plasmatiques de mélatonine (-40 %). L'activité de l'HIOMT n'est pas altérée par le DZP. A l'inverse, le DZP (10⁻⁴ M) in vitro, entraîne une augmentation (+40 %) de la sécrétion de mélatonine. NZP, OZP et TZP sont sans effets sur la production de mélatonine dans la glande pinéale, quelles que soient les conditions expérimentales in vivo ou in vitro. Nos résultats montrent ainsi que l'effet inhibiteur du DZP in vivo sur la synthèse de mélatonine n'est pas lié au métabolisme de la benzodiazépine. On peut penser que les effets d'inhibition (in vivo) ou de stimulation (in vitro) du DZP sur la production de mélatonine soient liés à la capacité du DZP de modifier la sensibilité (par exemple down-regulation) de son propre récepteur, mais d'autres mécanismes pourraient être également impliqués.

EFFET DE S22153, ANTAGONISTE DE LA MELATONINE SUR LE CYCLE ACTIVITE-REPOS ET LE RYTHME THERMIQUE DE LA SOURIS B6D2F1 SYNCHRONISEE PAR LD 12 : 12 OU EXPOSEE EN LUMIERE CONSTANTE

XM. Li¹, E. Mocaër² et F. Lévi¹.

¹INSERM E 0118 « Chronothérapie des Cancers »,

Hôpital Paul Brousse, Villejuif, Fr ; ²Institut de Recherches Internationales Servier, Courbevoie, Fr.

En lumière constante (LL), la période (?) endogène du cycle activité-repos et celle du rythme thermique chez la Souris B6D2F1 s'allongent à 25.5 h. La sécrétion de mélatonine (MLT) chez cette souris hybride est rythmique, avec un pic situé en fin de phase de repos. Nous avons étudié l'effet de S22153, antagoniste de la MLT sur le cycle activité-repos et le rythme thermique à l'aide un capteur transplantable chez la souris B6D2F1. En LD 12 :12, l'administration d'une dose unique de S22153 (20 mg/kg, ip) ne modifie pas les paramètres du cycle activité-repos, ni du rythme thermique en cas d'injection à 10 heures Après le Début de la Lumière (hADL). Lorsque le S22153 est administré à 15 ou 21 hADL, il provoque un retard de phase du rythme thermique. L'administration quotidienne pendant 10 jours de S22153 à 21 hADL provoque un retard de phase significatif du rythme thermique et du cycle activité-repos. Au contraire l'administration à 10 hADL provoque une avance de phase du rythme thermique, sans affecter la phase du cycle activité-repos. nous avons ensuite étudié l'effet de S22153 sur les rythmes circadiens de la souris dans les conditions d'un allongement de la période circadienne provoquée par une exposition en LL. Nous avons confirmé la capacité d'un traitement quotidien pendant 3 semaines par la MLT seule (1 mg/kg/inj, sc à 16:00 h) à calibrer à 24 h la période circadienne chez tous les animaux maintenus en LL où la période spontanée était d'environ 26 h. Un résultat semblable a été obtenu avec le S22153 seul (??= 24 ± 0.1 h). Cependant, dès l'arrêt du traitement, le système circadien se remet en libre cours et la période de ces deux rythmes redevient ?26 h. Au contraire, l'administration quotidienne de l'association de S22153 et de MLT (à 15 min d'intervalle) a produit une synchronisation circadienne sur 24 ± 0.1 h non seulement durant le traitement, mais aussi pendant les 10 jours qui suivent son arrêt (? = 23.5 ± 0.3 h pour la température et 23.5 ± 0.2 h pour l'activité). Cet effet de synchronisation durable pourrait avoir des applications en cas de désynchronisation chronique.

MÉLATONINE ET VIEILLISSEMENT : UNE ÉTUDE TRANSVERSALE

Zi-Yan ZHAO, Yi XIE, Yue-Rong FU, André Bogdan et Yvan TOUITOU*.*

*Shandong Academy of Medical Sciences, 250062, Jinan, R. P.Chine; *Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, 75013 Paris, France*

De nombreuses études ont montré que les concentrations plasmatiques et rythmes biologiques des hormones varient avec l'âge. Les hormones sont des messagers chimiques très importants pour les communications entre les cellules et les organes et leurs variations rythmiques sont essentielles à la vie. Il a été précédemment montré que la sécrétion nocturne de mélatonine baisse avec l'âge. Cependant, des données récentes dans la littérature ne soutiennent pas ce point. Notre travail porte sur l'étude des taux de mélatonine à 02:00 et 08:00 chez 144 sujets chinois de 30 à 110 ans d'âge.

(Suite page 54)

(Suite de la page 53)

Résultats. Les variations de la mélatonine (pic à nocturne et concentrations basses pendant le jour) sont similaires pour toutes les tranches d'âge. Un déclin significativement corrélé à l'âge a été retrouvé dans les échantillons nocturnes. Il débute à la soixantaine et atteint un niveau très significativement abaissé à 70 ans et au delà ($P < 0,01$ comparé avec la soixantaine). Les niveaux nocturnes de mélatonine étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes ($P < 0,05$). Chez les groupes les plus âgés, aucune différence dans les niveaux de mélatonine nocturnes n'ont été observés entre sujets sains et patients atteints d'hypertension et d'ischémie cardiaque. Pour vérifier ces résultats, nous avons aussi étudié le rythme circadien de la mélatonine dans quatre sous-groupes d'hommes sains de 31 à 63 ans, sur des prélèvements effectués toutes les 2h de 08:00 à 22:00 et toutes les heures de 22:00 à 08:00. Nos résultats montrent des profils généraux très semblables. Alors qu'aucune différence significative n'a été trouvée entre les tranches d'âge 30, 40 et 50, les taux nocturnes de mélatonine des sujets dans leur soixantaine étaient significativement plus bas que ceux des tranches d'âge plus inférieures.

Conclusions. Nous avons trouvé une corrélation négative entre âge et taux de mélatonine nocturne et, tout au moins chez les groupes de sujets de cette origine géographique et dans de conditions de vie identiques à celles du reste de la population, la diminution de l'amplitude du rythme de la mélatonine plasmatique n'est sensible qu'à partir de la soixantaine.

DISPARITION DES RYTHMES CIRCADIENS DE LA TEMPÉRATURE ET DE LA MÉLATONINE CHEZ UN PATIENT ATTEINT D'UN SYNDROME HYPOTHALAMIQUE.

B. Goichot, S. Vinzio, AE. Perrin, J. Ehrhart*, J. L. Schlienger, C. Simon, G. Brandenberger*.

*Service de Médecine Interne et Nutrition, Hôpitaux Universitaires, 67098 Strasbourg Cedex et *Laboratoire de Régulation Physiologique et des Rythmes Biologiques, Faculté de Médecine, 67091 Strasbourg Cedex.*

La pathologie des rythmes circadiens chez l'homme est dominée par les troubles de la synchronisation notamment chez les aveugles. Les atteintes des noyaux suprachiasmatiques s'intègrent le plus souvent dans des atteintes hypothalamiques plus diffuses dont les manifestations cliniques relèguent au second plan celles liées à d'éventuelles anomalies des rythmes. Nous rapportons l'observation d'un patient de 55 ans victime d'une rupture d'anévrysme de l'artère communicante antérieure en 1990 à l'origine d'importantes séquelles: insuffisance hypothalamo-hypophysaire partielle, épilepsie, troubles de la thermorégulation, troubles mnésiques et adipsie (absence de sensation de soif en présence d'une hyperosmolarité sanguine avec risque élevé d'hypernatrémie majeure). Ce patient était traité par thyroxine, hydrocortisone, vasopressine, et antiépileptiques. Lors d'une consultation de contrôle, sa femme signalait

des troubles du sommeil avec des nuits d'insomnie quasi-complète sans facteur déclenchant particulier.

Plusieurs enregistrements actimétriques confirmaient la persistance d'un rythme d'activité d'environ 24 h entrecoupés de nuits d'insomnie (1 à 2 fois par mois). Le patient était alors hospitalisé pour un enregistrement du sommeil, de la température rectale et des prélèvements salivaires de mélatonine. La lumière était éteinte entre 23h et 7h, et maintenue inférieure à 50 Lux entre 20 et 23h et entre 7 et 8h. Des prélèvements salivaires de mélatonine étaient effectués toutes les 30 min de 18 à 23h durant deux soirs et toutes les heures durant la journée. Chez ce patient, aucune variation de la température rectale n'était enregistré sur toute la période nocturne, et la mélatonine restait à des concentrations très basses sur l'ensemble des prélèvements. Il semble donc que ce patient présente une atteinte des noyaux supra-chiasmatiques responsable de l'abolition de plusieurs rythmes circadiens. Ces anomalies sont sans doute fréquentes chez les patients ayant des atteintes hypothalamiques et justifieraient une évaluation plus systématique de certains rythmes circadiens.

PERTURBATION DU SENS DU TEMPS ET LESION HÉMISPHERIQUE DROITE.

1J. Guigot, 1R. Manai, 2P. Vu, 3N. Guérin, 1Y. Samson, 2P. Pradat-Diehl, 3Y. Touitou, 2C. Morin.

1Urgences Cérébrovasculaires, 2Médecine Physique et de Réadaptation (Pitié-salpêtrière) et 3UPRES 1538 : Mécanismes et physiopathologie des rythmes circadiens (Université Paris 6).

Des troubles du sens du temps sont observés après accident vasculaire cérébral (AVC). Ces faits ne sont connus que par des constatations ponctuelles en médecine de réadaptation et des observations neurologiques anciennes qui font surtout état de lésions hémisphériques droites. Nous avons voulu vérifier ces observations.

Méthodes : 68 patients (âgés de moins de 75 ans, sans aphasia majeure et sans antécédent neurologique et/ou psychiatrique) hospitalisés dans l'Unité de Soins Intensifs du Service des Urgences Cérébrovasculaires ont participé volontairement à cette étude. 19 d'entre eux, n'ayant aucune lésion cérébrale, nous ont permis d'apprécier l'effet « réa » avec ses modifications des rythmes de veille, d'activité et d'éclaircissement et constituent le groupe de patients témoins (PT). 28 avaient une lésion hémisphérique gauche (PLHG) et 21 une lésion hémisphérique droite (PLHD). Tous pouvaient donner la date. Nous leur avons demandé, au moins deux fois au cours des sept jours suivant leur AVC, une estimation subjective de l'heure et noté l'amplitude et le sens (avance ou retard) de l'écart entre l'heure réelle et l'heure estimée. Nous avons effectué 84 mesures chez les PT, 171 chez les PLHG et 117 chez les PLHD. Nous avons comparé dans ces 3 groupes la proportion d'écarts supérieurs à 60mn et les écarts moyens en utilisant des tests statistiques paramétriques (?2 et F).

Résultats : un écart supérieur à 60mn entre l'heure réelle et l'heure estimée est validé ($p < 0,001$) chez :

- 8% des PT 1 % dans le sens d'un retard et 7%

(Suite page 55)

(Suite de la page 54)

dans le sens d'une avance

- 5% des PLHGuinement dans le sens d'une avance
- 24% des PLHD 7% dans le sens d'un retard et 17% dans le sens d'une avance

Le retard moyen est inférieur à 60mn pour les trois groupes (PT : 25 ± 4 mn, PLHG : 18 ± 2 mn, PLHD : 42 ± 10 mn). L'avance moyenne reste inférieure à 60mn chez les PT (16 ± 5 mn) et les PLHG (25 ± 3 mn). Elle est supérieure à 60mn chez les PLHD (90 ± 11 mn).

Conclusion : En cas de lésion hémisphérique droite, il existe une tendance statistiquement significative à estimer l'heure dans le sens d'une avance

CIRCADIAN AND ULTRADIAN RHYTHMS IN EPISODES OF FREQUENCY PER 1 HOUR IN MYOCARDIAL ISCHEMIA, SUPRAVENTRICULAR AND VENTRICULAR EXTRASYSTOLIA DAILY PROFILE IN OLD PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

R.Zaslavskaya *, **G.Dilmaggambetova ****, **L.Goncharov ***

Hospital N 60, Moscow, Russia; West Kazakstan medical Academy, Aktobe, Kazakstan .

Objective: to investigate chronostructure in frequency per 1 hour of episodes in myocardial ischemia, supraventricular extrasystolia and daily profile of ventricular extrasystolia in old patients with ischemic heart disease (IHD). Material and method: 80 patients with IHD (mean age 62 years old) were investigated by ECG-monitoring by Holter during 24 hours ("Astracard", Russia) before therapy. There were 816 episodes of myocardial ischemia; 16.401 episodes of supraventricular extrasystolia and 21.826 – ventricular extrasystolia. Number of episodes of myocardial ischemia per 1 hour for 24 hours as well as, frequency in episodes of supraventricular and ventricular extrasystolia were calculated and analysed by statistic methods including X², and individual and group (Cosinor-analyses) of F.Halberg. Results: data obtained testify to circadian rhythm of frequency in episodes of myocardial ischemia per 1 hours with acrophase at 15.09 and confident interval from 12.52 till 17.31. Frequency of supraventricular extrasystolia is characterized by ultradian rhythm with period of 12 hours and acrophases at 04.07 and 16.07 and confident intervals from 00.48 till 05.43 and from 12.48 till 17.43 respectively. Daily profile of frequency in episodes of ventricular extrasystolia is characterized by 2 peaks: at 08.00 and from 23.00 to 01.00 and minimum – at 12.00. Conclusion: there was established chronostructure of circadian rhythm of frequencies in episodes of myocardial ischemia, ultradian rhythm of ones in supraventricular extrasystolia and daily profile of frequency per 1 hour of episodes in ventricular extrasystolia in old patients with IHD.

ÉTUDE RYTHMOMETRIQUE DES VARIATIONS DE LA TENSION ARTERIELLE DANS LES PREMIÈRES HEURES DU MATIN

Bonacasa R.*, **Cravello L.**, **Falvo F.**, **Barbieri S.**, **Ferrari A.A.°**, **Ferrari E.**

*Dept.de Médecine Interne et Thérapie Médicale, Chaire de Gériatrie et Gériatrie, Université de Pavia, Italie ; * II.AA.*

RR. Pavia ; ° IRCCS « S. Matteo » Hospital in Belgioioso (Pavia) Italie.

Nous nous sommes proposé d'évaluer chez des sujets normaux ou bien hypertendus les effets de l'âge sur les modifications tensionnelles survenant dans les heures du matin.

L'enregistrement ambulatoire de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque moyennant l'appareil Spacelabs 90207 a été fait chez 38 sujets âgés avec tension artérielle normale (âge moyen $80,7 \pm 1$ a.), chez 31 vieillards hypertendus sans aucun traitement (âge moyen $82,7 \pm 8$) et chez 18 sujets jeunes de contrôle (âge moyen 44 ± 3).

La vitesse de variation de la tension artérielle systolique et diastolique entre 6 et 9 heures du matin était significativement plus élevée chez les sujets jeunes que chez les le vieillards normotendus (9 ± 1 mmHg/heure vs $3 \pm 0,6$ mmHg/heure, $p < 0,001$; $6,6 \pm 0,8$ mmHg/heure vs $3,7 \pm 0,5$ mmHg/heure, $p < 0,01$). La vitesse d'augmentation de la tension artérielle systolique de 6 à 9 heures était significativement plus grande chez les vieillards hypertendus que chez les sujets du même âge avec tension artérielle normale ($5,1 \pm 1$ mmHg/heure vs $3 \pm 0,5$ mmHg/heure, $p < 0,05$). Le même paramètre montrait chez les sujets normotendus une réduction significative liée à l'âge elle-même ($p < 0,05$).

L'incidence particulièrement élevée dans les premières heures du matin de pathologies cardio- et cérébro-vasculaires aiguës est un phénomène bien connu.

L'étude des variations rapides de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque qui se produisent à ce moment du cycle circadien semble être un moyen très utile pour l'évaluation des facteurs de risque d'événements cardio-vasculaires majeurs.

INFLUENCE DE L'HYPOXIE MODÉRÉE PROLONGÉE SUR LE RYTHME CIRCADIEEN DE LA TEMPÉRATURE CENTRALE

O. Coste (1,2), **M. Beaumont (1)**, **P. Van Beers (1)**, **D. Batéjat (1)** et **Y. Touitou (2)**.

(1) Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées, 91223 Brétigny/Orge. (2) Service de Biochimie médicale et Biochimie Moléculaire, Faculté de Médecine Pitié-Salpétrière, 75651 Paris Cedex 13.

Le but de ce travail a consisté à étudier, chez l'homme sain, dans une perspective aéronautique, l'impact d'une hypoxie modérée prolongée, sur le rythme circadien de la température centrale.

Dix volontaires sains de sexe masculin ont testé deux niveaux d'hypoxie, à quatre semaines d'intervalle, au cours d'une épreuve en caisson hypobare d'une durée de 8 heures à 2438 m (8000 ft), puis à 3657 m (12000 ft) (altitudes de rétablissement maximales réglementaires des cabines pressurisées dans l'aviation civile et le transport aérien militaire respectivement). La température centrale a été mesurée en continu par télé-métrie avec le système CorTempTM sur 5 nycthèmes pour chaque altitude testée : J0 (contrôle) un jour avant l'épreuve, J1 (jour de l'épreuve hypoxique effectuée de 08h00 à 16h00), J2 à J4 (récupération) les trois jours suivants. Les données obtenues ont été analysées

(Suite page 56)

(Suite de la page 55)

par une analyse de variance à mesures répétées à deux facteurs « jour » et « heure », ce qui a permis de comparer le rythme de température observé de J1 à J4 par rapport au contrôle J0 pour chaque altitude testée.

L'exposition à 8000 ft entraîne une avance de phase du rythme de température d'une heure par rapport à J0 avec récupération dès J2. Les effets sont plus marqués à 12000 ft avec une diminution de l'amplitude du rythme pendant au moins 48 heures sans modification de la phase.

Une hypoxie modérée prolongée résultant d'un vol de longue durée dans un avion pressurisé modifie donc le rythme circadien de la température centrale chez l'homme en dehors de tout décalage horaire.

RÔLE DE LA COORDINATION CIRCADIENNE DANS LA CROISSANCE TUMORALE

E. Filipinski, V. M. King†, X-M. Li, M-C. Mormont, T. Granda, B. Claustrat‡, M. H. Hastings* and F. Lévi.*

*INSERM E 0118, Hôp. P. Brousse, Villejuif, France, *Department of Anatomy, University of Cambridge, Cambridge, UK, ‡Service Radiopharmacie et Radioanalyse, Hôp. Neurocardiologique, Lyon, France*

Les altérations de rythmes circadiens ont une valeur pronostique de survie chez des patients cancéreux Clin. Cancer Res 2000, 6, 3038; JNCI 2000, 92, 994). Ces altérations peuvent être provoquées par la suppression de la coordination circadienne, contrôlée par les noyaux suprachiasmatiques (NSC). Nous avons développé un modèle animal (souris B6D2F1) pour étudier la conséquence d'une perturbation de la coordination circadienne causée par destruction des NSC ou par un « jet-lag » expérimental sur la croissance tumorale.

Exp1 : Les NSC étaient détruits par électrocoagulation chez 29 souris et 25 ont eu une opération blanche. 3 sem plus tard elles ont été inoculées s.c avec l'ostéosarcome de Glasgow (GOS) ou l'adenocarcinome pancréatique (PO3).

Exp2: un groupe de 16 souris était maintenu en LD 12:12 et le second a subi un jet-lag expérimental produit par une avance de phase de la lumière de 8h tous les 2 jours. Toutes les souris étaient inoculées avec GOS 10 jours après. Dans les deux exp, les rythmes de l'activité, température, corticostérone plasmatique et lymphocytes circulants étaient étudiés ainsi que la croissance tumorale.

Résultats. Exp1: les rythmes d'activité-repos et de température étaient abolis et ceux de corticostérone et lymphocytes très altérés chez les souris lésées. La croissance de chaque tumeur était 2-3 fois plus rapide chez les souris lésées par rapport aux contrôles. La taille moyenne de GOS (\pm SEM) au j12 (avant la mort du premier animal) était 1443 ± 203 mg chez les lésées vs 490 ± 93 mg chez les contrôles (t-test=0.002). La taille moyenne de PO3 au j 22 était 1447 ± 342 mg chez les lésées vs 749 ± 136 mg chez les contrôles (t-test=0.05). Exp2: L'avance de phase de 8-h du début de la lumière perturbe les rythmes d'activité-repos, température, corticostérone et lymphocytes. La tumeur pousse plus vite chez ces animaux que chez ceux maintenus en LD 12:12 (ANOVA, $p<0.001$). Au j11, la taille moyenne de GOS (\pm SEM) était 1330 ± 151 mg chez les souris avec

jet-lag et 647 ± 56 mg chez les contrôles (t-test=0.001).

Ces résultats montrent que la perturbation de la coordination circadienne peut accélérer croissance tumorale.

EFFET DE L'ÂGE SUR LA TOLÉRANCE ET L'ACTIVITÉ DE LA CHRONOTHÉRAPIE PAR 5-FU-AF-L-OHP CHEZ LES PATIENTS, ATTEINT DE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE (CCM) DANS UNE ÉTUDE RANDOMISÉE MULTICENTRIQUE

R. Zidani, F.Lévi, C. Focan, C. Garufi, P. Chollet, S. Jacobelli, L Dogliotti, A. LeRol, S. Giacchetti, C. Jasmin,

Liège-B, Villejuif-F, Roma- I., Clermont-Fd-F, , Chieti-I, Orbasano- I, Levallois-P.-F,

La perfusion chronomodulée (schéma, sch B) de 5-fluorouracile (5-FU), acide folinique (AF) et oxaliplatine (I-OHP) améliore la tolérance et l'activité de cette association par rapport à une perfusion constante (sch A). (JNCI 1994, 86 : 1608 ; Lancet 1997, 350 : 681). L'objectif de cette analyse rétrospective est de préciser le rôle de l'âge sur le traitement, la tolérance et l'efficacité de cette association selon la modalité de perfusion.

Les patients (pts) sont traités pendant 5 jours (j) tous les 21 j, par 5-FU (3000 mg/m²/cycle), AF (1500 mg/m²/c.) et I-OHP (125 mg/m²/c.) en sch A ou en sch B, en ambulatoire. Les pts sont divisés en deux groupes d'âge G1 (<= 65 ans) et G2 (> 65 ans, 85 des 278 pts (30.5%), sch A 45 et sch B 40). La diarrhée (dia) de grade 4 est 3 fois plus fréquente dans le G2 que dans le G1 : sch A : 21% vs 8% ; sch B : 10% vs 3%. La mucite de grade 3-4 est observée chez 78 % des pts du sch A et 17% de ceux recevant le sch B (?2=33; $p<0.001$). L'impotence fonctionnelle par neuropathie est notée chez 37% des pts du sch A et 11% en sch B dans le G1, (?2= 11 ; $p<0.001$). Dans le G2, une réponse objective est obtenue chez 29% des pts du sch A et chez 55% des pts du sch B (?2=6.0 ; $p=0.015$). Dans le G2, la survie médiane est de 15 mois dans le sch A et de 20.7 mois dans le sch B (Log Rank, $p=0.22$; Breslow, $p=0.08$). L'analyse multivariée ne montre pas de rôle de l'âge sur la réponse ou la survie. Conclusion : L'incidence de dia. sévère après perfusion de 5-FU-AF-I-OHP chez les pts âgés demande un ajustement de doses. La perfusion chronomodulée de l'association de ces trois anticancéreux améliore la tolérance et l'efficacité chez les pts atteint de CCM dans les 2 tranches d'âge considérées et, peut être administrée chez les pts âgés. Travail soutenu, en partie, par l'ARTBC, Hop P Brousse, Villejuif (F)

EFFET DE L'ONDANSETRON SUR LES RYTHMES DE TOXICITÉ DE L'OXALIPLATINE CHEZ LA SOURIS.

A.Khedhaier1, M.Ben Attia2, M.Sani2, B.Moussa Soumeiy2, K.Bouzouita3, L.Chouchane1,N. A. Boughattas4.

1Laboratoire d'Immuno-oncologie Moléculaire, Faculté de Médecine de Monastir, Tunisie. 2Laboratoire de Biosurveillance de l'Environnement, Faculté des Sciences de Bizerte, Tunisie. 3Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM), Bab Saâdoun,, Tunis, Tunisie. 4Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Monastir, Tunisie.

(Suite page 57)

(Suite de la page 56)

L'oxaliplatine (I-OHP) est un dérivé de platine non néphrotoxique doué d'activité anticancéreuse. L'ondansetron (Zophren®) est un antagoniste sérotoninergique spécifique des récepteurs 5-HT₃ ; il est utilisé en clinique comme traitement préventif des nausées et des vomissements induits par la radio- ou la chimio-thérapie.

L'objectif de cette étude vise à déterminer éventuellement le rythme circadien de la toxicité de l'oxaliplatine après un traitement préalable par l'ondansetron chez la Souris.

Une dose non létale d'ondansetron (2 mg/kg) a été administrée par voie i.p. à 4 stades circadiens (1, 7, 13 et 19 heures Après le Début de la Lumière : h.ADL), et ceci 15 minutes avant l'injection i.v. d'une dose potentiellement létale d'oxaliplatine (17 mg/kg). Un total de 80 Souris Swiss albinos mâles (20 Souris/horaire), âgées de 10-12 semaines et synchronisées depuis l'âge de 3 semaines par un cycle de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité (L/D : 12/12) a été utilisé. L'analyse statistique de la survie est déterminée par le test du khi-deux et par la méthode de Cosinor.

La toxicité létale varie significativement selon l'heure d'administration concomitante de ces deux substances ($p < 0.05$). Elle est maximale et deux fois plus importante à 7 h.ADL (30% de survie) par rapport aux autres moments (? 60% de survie). Le rythme de toxicité de I-OHP apparaît non modifié puisque le moment de meilleure tolérance est similaire avec ou sans ondansetron (situé entre le milieu et la fin de la phase d'activité nocturne).

Ces résultats pourraient contribuer à l'optimisation des protocoles de chimiothérapie anticancéreuse fondés sur les rythmes circadiens de tolérance aux dérivés de platine associés aux antiémétiques antisérotonergiques.

PROFIL D'EXPRESSION DES PROTÉINES BCL-2 ET P53 DANS L'ADÉNOCARCINOME MAMMAIRE MA13/C.

T. G. Granda , E. Filipski, F. Lévi.

INSERM EPI 0118, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Nous avons montré l'existence d'un rythme circadien de la réponse à la chimiothérapie par docetaxel chez la souris C3H/HeN porteuses de l'adénocarcinome mammaire MA13/C. Nous étudions sa relation avec l'expression de BCL-2 et p53 dans la moelle osseuse et dans le tissu tumoral.

L'adénocarcinome MA13/C a été greffée sur 48 souris. Le groupe contrôle (n=24) n'a pas reçu de tumeur. La moelle osseuse fémorale et un fragment de tumeur ont été prélevés 21 jours après transplantation tumorale, à 3, 7, 11, 15, 19 ou 23 Heures Après Début de la Lumière (HALO).

L'expression de BCL-2 dans la moelle osseuse suit un rythme circadien chez les souris témoins et chez celles porteuses de tumeur (Cosinor, $p < 0.05$). L'expression de BCL-2 dans la tumeur est plus forte que dans la moelle fémorale et ne présente pas de variation rythmique en fonction du moment d'échantillonnage ($p=0.56$). L'expression de p53 n'est rythmée en aucune groupe. Il n'y a pas de différence significative de l'expression de cette protéine entre la moelle et le tissu tumoral.

40 souris porteuses de tumeur, réparties en 4 groupes ont reçu une injection i.v. de docetaxel (23 mg/kg/inj) ou de véhicule (ethanol+Tween 80+glucose 5%) à 7 ou à 19 HALO. Elles ont été sacrifiées 12, 24, 36 ou 48 h après l'injection pour recueillir les échantillons de moelle et de tumeur. Après injection de docetaxel, BCL-2 s'exprime avec plus d'intensité, dans la moelle et dans la tumeur, qu'après injection de véhicule. L'expression de p53 ne diffère pas entre les souris traitées et celles qui ont reçu le véhicule. L'injection de docetaxel à 7 HALO cause une augmentation de l'expression de BCL-2 dans la moelle osseuse et dans la tumeur par rapport à la même injection effectuée à 19 HALO. Un effet similaire se produit sur l'expression de p53 dans la moelle osseuse.

Conclusion : Il existe une régulation circadien de l'expression de BCL-2 dans la moelle osseuse. Ce rythme est peu modifié par la présence de la tumeur. L'acrophase de BCL-2 coïncide avec le moment de meilleure tolérance et de meilleure efficacité du docetaxel dans ce modèle. Cette protéine anti-apoptose peut protéger la moelle osseuse de la toxicité de ce médicament davantage pendant la phase de lumière.

RECHERCHE D'UN RYTHME CIRCADIEN DU POUVOIR INFECTIEUX DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS SUR CULTURE D'ŒUFS EMBRYONNÉS DE POULES

J.M. Sueur, F. Anarratone, A. Gommeaux, W. Saguez.

Biobanque de Picardie, 16 rue Fernel B.P. 2719 – 80000 Amiens CEDEX 1

La culture sur œufs embryonnés de poules a longtemps constitué la seule technique de culture des chlamydia. Toutes les souches actuellement connues infectent et se multiplient dans les cellules endodermiques du sac vitellin d'embryons âgés de 6 à 8 jours.

Le seul facteur à ce jour étudié vis à vis du temps de survie des embryons est la concentration de l'inoculum pour laquelle il existe une proportionnalité. Il nous a paru intéressant d'étudier si ce pouvoir infectieux était susceptible de connaître un rythme biologique de type circadien.

A cet effet, 30 œufs ont été injectés avec une souche de Chlamydia trachomatis versus 30 œufs inoculés avec du liquide de Hanks comme lot témoin et ceci toutes les 4 heures sur un cycle de 24 h soit 6 injections plus une injection à T +24 h.

Le dénombrement des embryons tués 72 h après inoculation standardisée fait apparaître un pic de mortalité à 22 h et une variation du pouvoir infectieux en fonction de l'heure d'injection.

Après analyse statistique par le test de différence significative entre deux pourcentages observés, il apparaît une différence significative entre 10 heures et 22 heures et ceci à JO ($p < 0.05$) et confirmée 24 heures plus tard à J+1 ($p < 0.02$).

Le pic de mortalité observé à 22 heures est donc bien statistiquement confirmé et par la même, la chronobiologie du pouvoir infectieux démontrée.

L'étude des membranes vitellines recueillies après

(Suite page 58)

mortalité permettra d'affiner l'étude des variations du pouvoir infectieux.

ÉTUDE DE LA VARIATION DU DÉBIT D'ISOPRÈNE DANS LES GAZ EXPIRÉS DE PATIENTS BPCO STABLES EN RELATION AVEC LEUR ACTIVITÉ JOURNALIÈRE

MN Loiseaux-Meunier*, C Désormière -Vourzay*, D Caillaud**;

*Laboratoire de Biochimie, CHU Gabriel-Montpied, 58 rue Montalembert 63003 Clermont-Ferrand ; **Service de Pneumologie, CHU Gabriel-Montpied, 58 rue Montalembert 63003 Clermont-Ferrand

L'isoprène (2-méthyl-1, 3-butadiène) est un constituant normal des gaz expirés de l'homme. Son rôle n'est pas encore réellement démontré mais il pourrait être un indicateur de la pathologie inflammatoire et du stress oxydatif des poumons. Cependant l'interprétation des résultats dépend de plusieurs facteurs : la méthode de prélèvement, l'état d'éveil du sujet, le rythme circadien ainsi que la ventilation des sujets. Dans ce travail, nous avons analysé la variation du débit de l'isoprène pendant plusieurs heures chez vingt-cinq patients présentant une pathologie pulmonaire chronique stable (BPCO) (23 hommes, 2 femmes) (âge moyen ? écart-type : 64 ± 8 ans ; poids moyen \pm écart-type : 73 ± 17 kg ; VEMS moyen \pm écart-type : $48 \pm 15\%$). Les patients ne fument plus depuis six mois. Ce protocole a été réalisé entre 9h30 et 16h30. Les sujets sont restés assis de 9h30 à 11h30 et de 12h30 à 15h30. Les échantillons de gaz expirés ont été mesurés à 9h30-11h30-12h30-14h30-15h30-16h30. Pour l'analyse de l'isoprène nous avons utilisé le système « purge and trap » constitué d'un thermo-désorbiteur (TDU 890) et d'une chromatographie phase gazeuse (colonne capillaire AL2O3/KCL). Les gaz expirés sont concentrés dans des pièges en verre remplis de Carbotrap. Une analyse de variance (test de Friedman) et les tests post hoc de Wilcoxon sont réalisés avec le logiciel SYSTAT V.10. Les débits d'isoprène ont augmenté significativement lorsque les patients sont restés assis [9H30 ($m=0.22 \pm 0.10$)-11H30 ($m=0.28 \pm 0.12$), $p=0.01$; 12H30 ($m=0.25 \pm 0.11$)-14H30 ($m=0.30 \pm 0.14$), $p<0.01$ ou 15H30 ($m= 0.33 \pm 0.21$), $p<0.01$] alors qu'ils n'ont pas varié significativement lors de la marche [11H30 ($m=0.28 \pm 0.12$)-12H30 ($m=0.25 \pm 0.11$), ns; 15H30 ($m=0.33 \pm 0.21$)-16H30 ($m=0.32 \pm 0.18$), ns]. Ces résultats montrent que le débit d'isoprène dépend de l'activité. Il est suggéré que l'exercice diminue le débit d'isoprène et que le repos l'augmente. En tenant compte des conditions de prélèvement, la mesure de l'isoprène est une méthode non invasive permettant une investigation aisée chez les patients. D'autres études cliniques sont nécessaires pour évaluer ce constituant des gaz expirés.

INFLUENCE DE L'ÂGE ET DE MODIFICATIONS CIRCADIENNES SUR LES MARQUEURS DU STRESS OXYDANT ET DU MÉTABOLISME DES XÉNOBIOTIQUES CHEZ LE RAT WISTAR.

C. Martin(1), H. Dutertre-Catella(1), M. Radionoff (1), C. Benstaali(2), P. Rat(1), M. Thevenin(1), Y. Toutitou(2), J.-M. Warnet(1).

1Lab. Toxicologie, Paris 5 ; 2lab. Biochimie médicale et Biologie moléculaire, Paris 6

Certaines activités enzymatiques liées au cytochrome P450 peuvent présenter des variations au cours de la journée, en particulier les isoenzymes CYP3A dont l'activité est augmentée en période d'obscurité (Furukawa T., Toxicol. Lett., 1999, 108, 11-16). Le but de cette étude était de rechercher si une désynchronisation du rythme circadien pouvait influencer ces variations. Des lots de rats Wistar, jeunes (12 semaines) ou âgés (22 mois), ont été soumis tout d'abord à des cycles lumière-obscurité de 12h/12h (LO 12 :12) pendant 4 semaines, puis à des rythmes LO 18 :6 pendant une semaine (désynchronisation) ou 6 semaines (resynchronisation). Les activités de l'érythromycine N-déméthylase (CYP3A-dépendante), de l'éthoxycoumarine O-dééthylase (CYP1A-dépendante) et de l'aniline 4-hydroxylase (CYP2E-dépendante) ont été déterminées dans les microsomes hépatiques et rénaux à différentes heures après le début de l'obscurité (HADO). En parallèle, les déterminations suivantes : GSH, GSHPx, ATP, TBARS ont également été effectuées. Aucune modification significative des activités CYP1A- et CYP2E-dépendantes n'a été mise en évidence en fonction de l'HADO ; par contre, l'activité de l'érythromycine N-déméthylase (CYP3A-dépendante) a augmenté de façon significative pendant le 2e tiers de la période d'obscurité, aussi bien après une semaine qu'après six semaines. Ceci laisse à penser qu'après une semaine de LO 18 :6 les animaux étaient déjà resynchronisés sur ce nouveau rythme. Par ailleurs, l'activité de l'érythromycine N-déméthylase s'est révélée significativement plus faible chez les rats âgés que chez les rats jeunes, parallèlement à une diminution de GSH, GSHPx, ATP et à une augmentation des TBARS. Ces résultats confirment la plus faible résistance des rats âgés au stress oxydant. Ces variations soulignent la nécessité, lors de la conception d'études pharmacotoxicologiques, de prendre en compte à la fois les modifications circadiennes et l'âge des animaux expérimentés.

MODÉLISATION D'UNE VARIATION DIURNE DE L'ACTION ANESTHÉSIQUE LOCALE DE LA MÉPIVACAÏNE CHEZ L'ENFANT

S. Hadj Amor1, M. Ben Attia2, M. Letaief3, F. Maatoug1, K. Bouzouita4 & N. A. Boughattas3

1Faculté de Médecine Dentaire, 5019 Monastir, Tunisie ; 2Faculté des Sciences de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie ; 3Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie ; 4Faculté de Médecine, 1006 Tunis, Tunisie.

L'objectif de ce travail vise à déterminer, chez l'enfant, si la durée d'action pharmacologique de la mépivacaïne, agent anesthésique local appartenant au groupe des amino-amides, variait selon l'heure de son administration dans la journée. L'échantillon est constitué de 42 enfants (21 garçons vs 21 filles) de corpulence comparable, âgés entre 10 et 15 ans et synchronisés par une activité diurne (de 07 h à environ 23 h) et par un repos nocturne. Ces sujets inclus dans l'étude se sont présentés pour différentes pathologies au niveau des dents monoradiculées. Sept intervalles de 2 h (de 07.00 h à 21.00 h) ont été sélectionnés pour l'injection locale de la même dose de mépivacaïne (1.8 ml à 2%) à chacun de ces patients (6 patients/intervalle horaire). La durée de l'anesthésie locale est déterminée par l'apparition des premières sensations révélées par un test mécanique

(Suite page 59)

(Suite de la page 58)

associé à un test au froid. Les séries temporelles sont d'abord traitées par l'ANOVA à 3 facteurs, puis modélisées par Cosinor. La durée d'action de l'anesthésie locale varie de façon significative selon l'heure d'administration de la mépivacaïne dans la journée ($p < 0.001$). Elle est de 2 à 3 fois plus importante au milieu (39 min) qu'au début ou qu'à la fin de la journée (13 à 20 min). En revanche, l'ANOVA ne met pas en évidence, sur cet échantillon, d'effet(s) du(s) aux autres facteurs étudiés (sexe et type de pathologie) ni de leur interaction(s) avec le facteur temps. L'analyse par Cosinor révèle un rythme diurne significatif de l'anesthésie locale et, ce, indépendamment de tout facteur étudié ($p < 0.05$). L'acrophase est localisée aux environs de 14.00 h et le rythme ultradien semble être le rythme dominant, du fait que sa période possède le pourcentage maximal de la variance totale expliqué par le cosinor ajusté. La variation diurne de cette durée d'action ne pourrait pas être reliée à celle de la biodisponibilité plasmatique puisque le médicament est administré localement. Le mécanisme impliqué résulte probablement des rythmes circadiens de la perméabilité membranaire aux ions.

EFFECTS DU THIOSULFATE DE SODIUM ET DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL SUR LA CHRONONEUROTOXICITÉ DU NITROPRUSSIATE DE SODIUM CHEZ LA SOURIS

T. Tchacondo1, M. Ben Attia1, M. Sani1, F. Rouafii2, H. Trabelsi2, A. Reinberg3, K. Bouzouita2, M. Sakiy1 & N. A. Boughattas4 ;

1Faculté des Sciences de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie ; 2Laboratoire Nationale de Contrôle de Médicament, 1006 Tunis, Tunisie ; 3Fondation A. de Rothschild, 75940 Paris Cedex 19, France ; 4Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie.

La variation circadienne de la neurotoxicité comportementale (ataxie) du nitroprussiate de sodium (NPS) a été étudiée afin de déterminer, d'une part, l'heure optimale de tolérance et d'autre part, l'influence à la fois de la privation alimentaire et d'un traitement prophylactique au thiosulfate de sodium (TSS) sur ce type de toxicité. Des souris Swiss albinos mâles, âgées de 6 à 8 semaines ont été synchronisées par une alternance de 12 h de lumière et de 12 h d'obscurité (LD = 12/12). Les souris ont été réparties en 3 groupes et traitées comme suit : groupe A (NPS : 2.5 mg/kg, i.p.) ; groupe B (privation alimentaire + NPS : 2.5 mg/kg, i.p.) et groupe C (TSS : 1 g/kg, i.p. + NPS : 2.5 mg/kg, i.p.). Les groupes A et C sont nourris ad libitum et le groupe C a été privé d'aliments pendant 48 h avant l'injection du NPS. Six stades circadiens d'injection (1, 5, 9, 13, 17, 21 h. Après le Début de la Lumière : h.ADL) ont été utilisés pour chacun des 3 groupes. Le dysfonctionnement moteur, ou ataxie, a été évalué par le test de Courvoisier & Julou (1956). Les données des séries temporelles ont été d'abord analysées par le test du khi-deux puis validées par la méthode du Cosinor. En ce qui concerne le groupe A, on note que la neurotoxicité varie selon l'heure d'administration du NPS, avec une tolérance optimale en début de la phase d'activité nocturne. Dans le cas du groupe B, le pourcentage de cette tolérance au NPS semble augmenter et devient indépendant de l'heure d'administration du NPS. Le pré-traitement préventif par le TSS (groupe C) 5 min avant l'administration du NPS, protège contre la neurotoxicité et, ce, indépen-

damment de l'heure d'injection du NPS. Le TSS semble être un antidote efficace contre la neurotoxicité du NPS, ce qui prouve l'implication des cyanures libérés par le NPS dans ce type de toxicité. La privation alimentaire et le traitement préventif par le TSS semblent entraîner une augmentation du seuil de tolérance des souris vis à vis du NPS ainsi qu'une suppression des rythmes circadiens de la neurotoxicité de ce produit.

DÉVELOPPEMENT POSTNATAL DU RYTHME PHYSIOLOGIQUE DE LA RHODANÈSE HÉPATIQUE CHEZ LA SOURIS

M. Sani1, M. Ben Attia1, R. Abbassi1,3, T. Tchacondo1, M. Hajri1, A. Reinberg2 & N. A. Boughattas3 .

1Faculté des Sciences de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie ; 2Fondation A. de Rothschild, 75940 Paris Cedex 19, France ; 3Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie.

La rhodanèse, est une enzyme qui permet la détoxification des cyanures. L'objectif de ce travail est d'étudier l'évolution des rythmes physiologiques de la rhodanèse, durant les huit premières semaines de développement postnatal (DP) chez le Souriceau, avant sevrage, et chez la Souris jeune, après sevrage.

Des souriceaux et des jeunes souris Swiss âgés de 2 à 8 semaines ont servi à cette étude. Ces animaux ont été synchronisés, depuis leur mise bas jusqu'à la fin de l'expérience c.-à-d. 8 semaines de DP, par un cycle de lumière/obscurité (LD 12:12 ; L de 07.00 à 19.00). Six stades circadiens (1, 5, 9, 13, 17, 21 heures Après le Début de la Lumière - h.ADL) ont été choisis pour étudier la variation de l'activité de la rhodanèse hépatique par la méthode de Gary et al. (1982). Le rythme physiologique de la rhodanèse a été exploré à la 2ème, 4ème et 8ème semaine de DP. L'activité de la rhodanèse montre une différence significative liée au sexe (activité plus importante chez les femelles). L'activité nyctémérale de la rhodanèse durant la deuxième semaine de DP, période pré-sevrage, révèle un rythme à composantes circadienne et ultradienne. Le rythme présentant une période dominante est de type circadien dont l'acrophase est localisée au début de la photophase, aux environs de 03.00 h.ADL. Une semaine après sevrage (4ème semaine de DP), on note une altération des rythmes avec un glissement de l'acrophase chez les mâles vers la deuxième moitié de la photophase. À partir de la troisième semaine après sevrage, le rythme devient de type circadien avec un glissement de l'acrophase de la phase diurne vers la phase nocturne. Quatre à six semaines après sevrage, l'acrophase du rythme circadien se stabilise et elle va être localisée dans la première moitié de la phase d'obscurité. En période de pré-sevrage, la rhodanèse présente essentiellement un rythme diurne qui serait lié à celui de l'allaitement et que le contrôle photopériodique ne prend effet qu'à partir de la période post-sevrage.

EFFET DE LA PHOTOPÉRIODE ET DE LA THERMOPÉRIODE NATURELLES SUR LA CROISSANCE DE DEUX ESPÈCES DE MEDICAGO : SATIVA ET SCUTELLATA

N. Boughanmi1, M. Ben Attia1 & N. A. Boughattas2;

(Suite page 60)

(Suite de la page 59)

1Département des Sciences de la Vie, Faculté des Sciences de Bizerte, 7021 Zarzouna, Tunisie ; 2Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine, 5019 Monastir, Tunisie.

Les cycles saisonniers et annuels font partie des rythmes infradiens des vertébrés, des invertébrés et des végétaux. Le but du présent travail est d'étudier les relations qui peuvent exister entre la vitesse de croissance au stade jeune des luzernes et le rythme annuel des photopériodes et thermopériodes naturelles. La germination des graines de *Medicago sativa* et *Medicago scutellata* a été réalisée sur eau distillée durant les mois de février, mai, août et novembre. Les plantes sont cultivées en milieu hydroponiques en serre sous une photopériode et une thermopériode naturelles. Chaque trimestre, pendant une année, la croissance est mesurée par la production de matière sèche après 30 jours de culture de jeunes plantes. La matière sèche est estimée après un séjour de 24 heures, des plantes entières, à l'étuve de 80°C. Les séries temporelles sont d'abord traitées par l'ANOVA ; puis modélisées par la méthode du Cosinor. Pour ces deux espèces de *Medicago* étudiés, la meilleure croissance est obtenue entre le printemps et l'été ($p < 0.001$). En revanche, c'est durant l'automne et l'hiver qu'on observe le plus faible taux de croissance. Sur ces échantillons étudiés, l'ANOVA met en évidence des effets dus aux facteurs temps et température ainsi qu'une interaction entre ces 2 facteurs dont l'intensité est plus marquée chez l'espèce *M. scutellata*. Pour les deux espèces étudiées, la production de matière sèche suit un rythme annuel dont l'acrophase se situe à la mi-juin et dont le mésor se situe aux alentours des deux points équinoxiaux de l'année. On voit d'après nos résultats, que ces 2 cultivars de *Medicago* sont des plantes à jours longs dont la croissance au stade jeune dépend des différents paramètres de la photofraction mais aussi de la thermopériode, autrement dit du rythme circadien et annuel de la sensibilité à la température. Ainsi, pour ces 2 espèces de luzerne, la mise à fleur et la production de semence les plus rapides et les moins coûteuses sont obtenues durant les jours les plus longs de l'année et dont la température moyenne est aux alentours de 25°C.

VARIATIONS ANNUELLES DE LA GLYCÉMIE ET DE L'INSULINÉMIE CHEZ LE RAT MÂLE ET FEMELLE.

F.-Z. Niboucha-Belouchrani*, F. Hadj-Bekkouche*, B.C.I.J. Sutter**.

*Laboratoire de biologie et physiologie des organismes, FSB, USTHB, BP 32, 16 111, EL Alia, Bab-Ezzouar-Alger-Algérie. Fax : 021 24 79 17. **Laboratoire d'endocrinologie comparée, Université de Bordeaux I 16, Avenue des Facultés, 33 405 Talence, Bordeaux-France.

Les variations annuelles de la glycémie et/ou de l'insulinémie ont été étudiées chez de nombreuses espèces. A notre connaissance, aucune étude systématique portant sur les modifications de l'activité de cellule B pancréatique du Rat Wistar n'a été entreprise. Notre travail consiste à rechercher l'existence d'un cycle annuel de la glycémie et de l'insulinémie chez le Rat des deux sexes à jeun, puis estimer la capacité sécrétoire de la cellule B pancréatique par une épreuve dynamique : l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

L'étude a porté sur des rats Wistar adultes des sexes, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger. Dès réception, les rats sont déposés dans une pièce du laboratoire exposée aux variations climatiques naturelles (Bab-Ezzouar ; altitude 250 m, latitude 36°72'N, longitude 3°25'E). Le poids des rats varie entre 156±8g et 278±10g pour les mâles et entre 141±5g à 205±14g pour les femelles. L'injection des solutions glucosées se fait dans la veine saphène après anesthésie de l'animal (par 5mg/100g de poids corporel de Nembutal).

Le sang est prélevé au niveau de la queue, dans des microtubes Eppendorf (1.5ml) préalablement héparinés par 50µl d'héparine (Héparine Fournier 5000UI/ml, Paris, France).

L'évaluation de la glycémie a été réalisée par la méthode enzymatique à la glucose-oxydase (Trindler, 1969) et l'insulinémie par radioimmunos dosage au simple anticorps (Herbert et al. 1965). Les résultats montrent l'existence de cycles annuels voisins de la glycémie et de l'insulinémie chez le rat adulte à jeun des deux sexes. Une différence sexuelle à la tolérance au glucose est observée : chez la femelle le retour à la glycémie normale est identique tout au long de l'année ; chez le mâle, ce retour est souvent moins bon et de février à juin, le taux d'insuline circulant nécessaire est plus élevé.

Les indices insulino-géniques du mâle et de la femelle sont comparables. La valeur de l'indice est la meilleure quand les températures sont entre 10° et 18°, elle est la plus faible quand les températures sont extrêmes ; c'est à dire au-dessous de 10° et au-dessus de 20°. Enfin, les changements de l'indices ont toujours en retard d'un mois sur les variations de température.

En effet, l'état endocrinien du Rat peut être caractérisé par la prépondérance d'effets d'antagonistes contrebalancés ou non par l'insuline. Ceci peut entraîner une diminution de la liaison de l'insuline à ses récepteurs ou une diminution de son effet post-récepteur. Les deux effets entraînent une insulino-résistance comme celle observée chez le mâle au printemps.

Annnonce de Congrès

1ST WORLD CONGRESS OF CHRONOBIOLOGY

Pour obtenir des informations:

Secretary Office

Department of Physiology

Hokkaido University

Fax: +81 11 706 7871

<http://WWW.e-convention.org/wcc2003>

September 9-12 2003

Hokkaido University

Sapporo, Japan

LES RYTHMES BIOLOGIQUES/CHRONOBIOLOGIE

P. Pévet

Neurobiologie des fonctions rythmiques et saisonnières

UMR 7518 CNRS/Université L. Pasteur, Strasbourg

L'existence des rythmes biologiques est connue depuis la plus haute antiquité et les débats qui agitent régulièrement l'opinion quand se pose le problème des rythmes scolaires, ou lors des changements saisonniers d'heure légale, sans parler de l'explosion médiatique récente sur les "bienfaits" de la mélatonine, montrent leur impact profond dans le grand public.

Les rythmes biologiques ont longtemps été considérés comme un simple asservissement de nos fonctions vitales au milieu extérieur, et la prévalence au début du siècle du concept de constance du milieu intérieur en physiologie a fait que ce n'est que très récemment qu'une physiologie des rythmes s'est mise en place et développée (voir historique dans Canguilhem et Boissin 1998).

Même si dès les années 1920-1930 des résultats majeurs furent apportés, de l'avis général, l'acte de naissance de la science des rythmes biologiques est daté de 1960 (cold spring Harbor Symposium - biological clocks, New York). A partir de cette date le développement des recherches fut et est toujours explosif. Il n'est qu'à mentionner la revue Science (december 18, 1998) qui dans son analyse sur les 10 résultats scientifiques principaux de l'année 1998 (*discoveries that transform ours ideas about the natural world and also offer potential benefits to the society*) classe en très bonne position les rythmes biologiques (*A remarkable year for the clocks*).

A partir d'études systématiques précises de l'organisation temporelle des fonctions, la tentation de constituer une discipline scientifique individualisée ayant une méthodologie propre et des buts précis (notamment dans le cadre de l'efficacité des stratégies médicales) s'est fait jour dans les années 70-80. Très vite toutefois il est apparu que les rythmes biologiques correspondaient à une dimension particulière de la physiologie qui devait être abordée par les scientifiques au sein de leurs disciplines respectives (endocrinologie, neurobiologie, étude des comportements, physiologie cellulaire, biologie moléculaire etc.). L'approche pluridisciplinaire est nécessaire à la compréhension des mécanismes impliqués et peu de disciplines peuvent se vanter de rassembler des chercheurs d'horizons aussi divers, associant des biologistes (animaux et végétaux), des médecins, des physiciens spécialistes du traitement du signal ou de la modélisation ainsi que des psychologues et des philosophes.

En fait, les rythmes journaliers et saisonniers observés dans les processus biologiques, physiologiques et comportementaux sont une donnée fondamentale de tous les êtres vivants, végétaux et animaux, de l'organisme unicellulaire à l'homme. Pour survivre, les êtres vivants doivent s'adapter et anticiper les changements physiques de l'environnement (cycle jour/nuit, variations

climatiques associées aux saisons). Les rythmes biologiques reflètent donc la nécessité pour certains événements de se produire de façon optimale à un moment précis du jour ou de l'année. Le cycle veille/sommeil, le cycle d'activité locomotrice (diurne ou nocturne selon les espèces), l'involution et la reprise de l'activité sexuelle au cours de l'année, le cycle d'hibernation, les cycles métaboliques sont des exemples précis de ces processus physiologiques d'adaptation. L'existence des rythmes participe à l'autonomie de l'être vivant en lui permettant de vivre en symbiose avec son environnement. A ce titre l'étude des rythmes biologiques peut se rattacher à la physiologie environnementale, à l'écophysiologie, et, comme elle concerne tous les organismes vivants, à la physiologie comparée.

Les mécanismes fonctionnels utilisés à cet effet par les êtres vivants sont organisés autour d'horloges biologiques. Ces horloges, génétiquement déterminées, sont le siège de manifestations rythmiques fonctionnelles qui persistent en situation d'isolement (prouvant ainsi leur nature endogène) avec une période proche de 24h (horloges circadiennes) et sont entraînées à 24 h par divers synchroniseurs externes, en particulier le cycle jour/nuit mais aussi, par exemple, par les facteurs sociaux si importants chez l'Homme. Nos connaissances sur les mécanismes impliqués dans la genèse des rythmes ont beaucoup bénéficié des progrès de la biologie moléculaire. Aujourd'hui plusieurs gènes clés de l'horloge (*Clock, per 1, per 2, tim, bmal, cry1, cry2* etc., que l'on retrouve d'ailleurs dans tous les ordres du vivant) ont été clonés et les protéines formées correspondantes identifiées. Actuellement, de nombreuses études cherchent à comprendre comment ces gènes interagissent pour engendrer les rythmes circadiens.

Chez les mammifères l'horloge circadienne qui contrôle les grandes fonctions est localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. C'est par la libération rythmique de différents neurotransmetteurs au niveau de leurs terminaisons nerveuses efférentes que les NSC transmettent le signal circadien aux autres structures du cerveau. De par leurs connections avec la glande pinéale, les NSC jouent aussi un rôle dans les rythmes saisonniers contrôlés, en particulier, par la variation annuelle de la longueur des jours (photopériode). A partir des NSC, les informations photopériodiques sont transférées à la pinéale par une voie polyneuronal complexe partiellement identifiée. Dans la glande pinéale le message nerveux est traduit en un message hormonal: la sécrétion rythmique de mélatonine. Ce rythme est généré par l'horloge circadienne et représente un signal hormonal efférent de l'horloge dont l'un des rôles pourrait être d'imposer la rythmicité circadienne à des organes cibles de la mélatonine. Si la synthèse de mélatonine est rythmique, la durée de sa sécrétion est proportionnelle à la longueur

(Suite de la page 61)

de la nuit. Ce sont ces changements de la durée de sécrétion nocturne de la mélatonine au cours de l'année qui permettent à l'organisme de mesurer la photopériode et donc de s'adapter, par anticipation, aux changements saisonniers du climat. Les sites et mécanismes d'action de la mélatonine commencent à être identifiés et ces études représentent actuellement un axe très actif des travaux sur les rythmes.

Il est maintenant prouvé que l'intégrité fonctionnelle des organismes dépend de ces mécanismes. Un grand nombre d'individus présentent des dysfonctionnements causés par- ou associés à une déstructuration des rythmes biologiques, et, du fait des conditions de vie du monde moderne et du vieillissement général de la population, ce nombre augmente sans cesse. Les plus touchés numériquement sont les individus effectuant des travaux postés, les voyageurs effectuant des vols transméridiens, certains patients souffrant de dépression saisonnière ou d'autres troubles psychiatriques, certains insomniaques, et surtout les personnes âgées. Lors du travail nocturne, et durant les décalages horaires, une baisse des performances au travail est observée et de nombreux accidents industriels majeurs se sont produits pendant le travail de nuit (Tchernobyl, Three Mile Island, Bhopal).

Ces dernières années, grâce aux progrès de nos connaissances, il est apparu que différentes approches pouvaient être utilisées pour manipuler les rythmes biologiques. Ceci est fondamental sur le plan de la santé humaine, d'une bonne concentration dans le travail ou pour la production animale. Par exemple, dans le domaine du vieillissement, caractérisé par une perte de la structure temporelle des fonctions, la reconstruction d'un cycle circadien de veille/sommeil normal est maintenant envisageable. Des protocoles de soins prenant en considération la chronosensibilité de l'organisme humain sont maintenant au point, ce qui permet le développement de la chronopharmacologie et de la chronothérapie (asthme, cancer etc.). Nos connaissances sur les rythmes biologiques permettent également de prendre des mesures prophylactiques quand les conditions de vie imposent des changements temporels répétitifs (travail posté par exemple qui se développe constamment) ou rapides (vols transméridiens) de l'environnement. Bien que quelques rares observations montrent que l'Homme est aussi une espèce saisonnière et que ceci peut avoir un impact sur sa santé (dépression saisonnière) et son bien être, c'est dans le domaine de l'agriculture et de la zootechnie que les connaissances sur les rythmes saisonniers sont à la base d'applications nombreuses. Par exemple la manipulation de l'environnement photopériodique ou plus simplement le traitement par la mélatonine, constitue aujourd'hui des pratiques courantes qui confèrent une parfaite maîtrise dans le temps de la reproduction chez les volailles, ovins, caprins, bovins et équidés.

La compréhension de la physiologie des rythmes est indispensable puisqu'il s'agit d'une fonction majeure, inhérente au vivant (adaptation et anticipation aux changements journaliers et saisonniers de notre environnement dans son extraordinaire variabilité au-

tour du globe) et la maîtrise de connaissances très variées a déjà conduit à des applications réelles dont les perspectives de développement sont très importantes.

La compréhension de la physiologie des rythmes est toutefois difficile en raison - de la diversité des événements biologiques étudiés (ex : cycle veille/sommeil, rythmes des sécrétions hormonales, de l'hibernation, du métabolisme ou encore de la reproduction etc.), - de la multiplicité des disciplines impliquées (neurobiologie, endocrinologie, neuroendocrinologie, biochimie, physiologie générale, environnementale et comparative, biologie cellulaire et moléculaire, biophysique, etc.), - des différents niveaux d'organisation envisagés (gène, protéine, cellule, organe, organisme entier, population, écosystème), et des différences entre les espèces.

L'impact fort des rythmes biologiques est venu ces dernières années de la volonté et de la capacité des spécialistes à intégrer les résultats des recherches fondamentales réalisées parallèlement sur des organismes primitifs unicellulaires (*Gonyaulax*, *Euglena*), des moisissures (*Neurospora*), des mollusques (e.g. *Aplysia*), des insectes (e.g. *Drosophila*), ou des vertébrés (Poissons, Oiseaux, Mammifères) avec les recherches fondamentales, cliniques et appliquées réalisées chez l'homme. Cette intégration est peut être la raison majeure qui a permis à l'opinion publique de comprendre l'intérêt de la recherche fondamentale sur les rythmes.

Néanmoins, si cela est vrai aux Etats Unis, et dans quelques pays européens, ce n'est pas encore le cas en France. Pourtant, la France a une très longue tradition scientifique dans ce domaine, et dans diverses universités (Lyon, Paris, Strasbourg) des enseignements spécifiques spécialisés sur les rythmes sont assurés. Pendant très longtemps des équipes françaises ont été, pour certains aspects, considérées comme étant des plus performantes. Pour mémoire je rappellerais simplement que, pour partie, la photoneuroendocrinologie est née et s'est développée dans notre pays et que c'est en France qu'ont été développés les travaux sur le contrôle photopériodique de la reproduction chez les espèces domestiques. Bien évidemment je ne peux passer sous silence les travaux concernant la glande pinéale et la mélatonine et ceux relevant de la chronopharmacologie et de la chronothérapie qui tous ont eu un impact certain dans la communauté internationale

Qu'en est il actuellement? La place de la France est aujourd'hui toujours honorable, mais au vu de son histoire, cette place n'est pas, ou n'est plus aussi importante qu'elle devrait être.

La France doit être plus impliquée dans le développement de cette discipline particulière de la physiologie dont l'impact futur en terme de santé publique (e.g. vieillissement), de production agricole ou d'écologie est très important. Les diverses équipes existantes sont prêtes, et pour se faire souhaitent pouvoir utiliser les outils les plus modernes. Mais pour cela, une vo-

(Suite page 63)

(Suite de la page 62)

lonté de politique scientifique forte doit se manifester dans cette direction, en terme de financement bien sûr, mais aussi en terme de structure. Comme dit précédemment, la mutidisciplinarité est le mot clé pour l'étude des rythmes biologiques. Il est vain de penser pouvoir regrouper dans quelques laboratoires l'ensemble des spécialistes nécessaires à une étude globale de la physiologie des rythmes. Il faut donc absolument favoriser et organiser la coopération scientifique entre les spécialistes de différentes disciplines afin d'atteindre une masse critique indispensable. En 1995, la *National Science Foundation* aux USA a lancé un grand programme coordonné sur les rythmes biologiques (*Center for Biological timing*) qui regroupe et finance une cinquantaine d'équipes. Au vu de l'origine des travaux les plus pointus qui sortent actuellement, il est clair que l'impact de ce programme sur le développement de la discipline a été énorme. Il est intéressant de noter que ce programme concerne non seulement les recherches fondamentales, cliniques et

appliquées, mais aussi la mise sur pied d'un enseignement spécialisé sur les rythmes biologiques et ce, aux différents niveaux de la formation, du lycée à l'université. L'an dernier, un programme similaire a été lancé en Allemagne qui regroupe et finance actuellement une douzaine d'équipes.

Le lancement en France d'une telle action coordonnée sur programme est absolument nécessaire. Elle seule permettrait de regrouper l'ensemble des spécialistes des diverses disciplines indispensables à l'étude des mécanismes internes (de la molécule aux gènes et jusqu'au niveau des régulations nerveuses et neuroendocrines) qui induisent l'activité rythmique et assurent la synchronisation des rythmes biologiques avec les variations périodiques de l'environnement.

*Remerciements : Cet article publié en 2000 dans l'ouvrage intitulé **Physiologie animale et humaine: vers une physiologie intégrative**, (RST n°2) Académie des Sciences, est reproduit avec l'aimable autorisation de la maison d'édition Tec & Doc.*



CONCOURS LOGO de la S.F.C.



Pourquoi un Logo pour notre société ?

La SFC doit se faire connaître et reconnaître par les moyens de communications actuellement utilisés par tous. Après la création d'un site Internet, il est logique de le faire également au travers d'un logo. Il ne s'agit pas de paranoïa ni de caprice esthétique ou de prétention inconsiderée mais plus d'une unité reconnue, un logo étant un objet d'identification visuelle destiné à être décliné sur tous les supports utilisables: il doit être reconnu par tous et ressenti par chacun comme sa « *propre identité* » en tant que membre de la Société.

Nous avons donc décidé lors du dernier Conseil d'Administration de la Société de lancer un concours parmi nos membres pour la création d'un logo de la SFC.

Il doit obéir à certains critères techniques :

- Le dessin (l'idéal serait de le fournir sur power point) doit être original, net et sans trop de détails car il pourra être réduit et photocopié en noir et blanc.
- Il doit, bien entendu être unique et original et ne pas évoquer d'autres logos ou Sociétés connues
- Il doit évoquer les spécificités de la Société Francophone de Chronobiologie (SFC) : rythmes biologiques, francophonie, dominante scientifique...
- Il doit rassembler l'ensemble et ne privilégier aucune composante particulière
- Il doit être intemporel et ne pas marquer la société à un moment donné de son histoire
- Les couleurs choisies doivent être compatibles avec la copie en noir et blanc : attention par exemple aux dégradés qui doivent être francs.

Le concours est donc lancé ! l'heureux gagnant sera récompensé par la gratuité de l'inscription aux deux prochains congrès de la SFC.

Pr. Bernard BRUGUEROLLE

Président de la Société Francophone de Chronobiologie

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

Vous pouvez (et devez!) contribuer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à **Bernard Millet, Laboratoire de Biologie et Ecophysiologie, Place Leclerc, 25030, Besançon Cedex, France.**

Maintenant, personne n'écrit plus à la main. C'est pourquoi, il est impératif de nous envoyer vos contributions sous forme informatique, textes et figures. Cela assurera la qualité de ce qui est reproduit. Tout document papier (figures comprises...) doit être « rescanné » et donc perd énormément en qualité. Aucune contribution papier ne pourra être acceptée sans être accompagnée de sa version informatique.

Vous pouvez faire parvenir vos contributions sous forme de disquettes Macintosh, MS/DOS-Windows (95, 98 ou NT) ou Unix/Linux (cp, tar, etc.), en indiquant sur l'étiquette votre nom, et sous quel système la disquette a été produite. Les fichiers seront préférentiellement sauvegardés au format RTF (Rich Text Format) après avoir été produits par un traitement de texte standard. Dans l'ordre des préférences, les formats suivants sont acceptés : **RTF, MS Word PC, MS Word Mac, StarOffice, TeX et LaTeX**. Hors ces 6 formats répandus, il est impératif de nous faire parvenir un fichier **texte ASCII** sans retour à la ligne, mais en conservant l'accentuation. Aucun autre format ne pourra être traité. Si vous ne pouvez vous passer d'utiliser un logiciel exotique, veuillez transférer votre texte directement dans le e-mail par un copier-coller ; en aucun cas en fichier attaché.

Les images pourront être en **tiff, bmp, gif, jpeg, jpg, png** ou **epsf**, Rythmes est mis en page sur un PC, donc pour ceux qui peuvent, les disquettes PC sont préférées, car cela évite des manipulations. De même, évitez les lignes blanches pour marquer les paragraphes ainsi que les mises en page complexes, que nous devons de toutes façons changer pour rester dans le style du journal. Dans le numéro 1 - 2, de juin 99 de RYTHMES nous vous expliquions en détail comment préparer votre texte afin de faciliter la tâche des bénévoles qui font Rythmes.

Enfin, vous pouvez envoyer vos contribution par courrier électronique à bernard.millet@univ-fcomte.fr avec copie à vibert@u444.jussieu.fr et jacques.beau@iut-cachan.u-psud.fr.

Pour tout problème de format de données, et en particulier de format d'image pour vos figures, vous pouvez vous adresser à Jacques Beau ou Jean-François Vibert, par courrier électronique.

Jacques Beau & Jean-François Vibert

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Bernard Bruguerolle Bernard.bruguerolle@univ-mrs.fr
Vice Président	Edgar Wagner wagner@uni-freiburg.de
Secrétaire Général	Alain Blanc alain.blanc@univ-st-etienne.fr
Secrétaire Général Adjoint	Jean Cambar doyen.pharmacie@u-bordeaux2.fr
Trésorier	Bernard Buisson bernard.buisson@univ-st-etienne.fr
Trésorier Adjoint	Roland Allemand roland.allemand@biomserv.univ-lyon1.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 :

Jacques Beau

Alain Blanc

Bernard Bruguerolle

Paul Pévet

Jean-François Vibert

... et bien sûr tous les contributeurs au 34^{ème} Congrès de la SFC.

Rythmes est édité par la Société Francophone de Chronobiologie, Siège Social : Faculté des Sciences et Techniques. Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr Paul Michelon, 42023 Saint-Étienne Cedex 2. Directeur de la publication : Bernard Bruguerolle. Rédacteur en chef : Bernard Millet. Réalisation : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Université de Saint-Étienne. Comité de rédaction : Jacques Beau, Bernard Millet, François Testu et Jean-François Vibert. **Impression** : Université de Saint-Étienne. **Numéro ISSN** 0154-0238.