Lettre de la Société Francophone de Chronobiologie

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 34 - Numéro 4 Décembre 2002

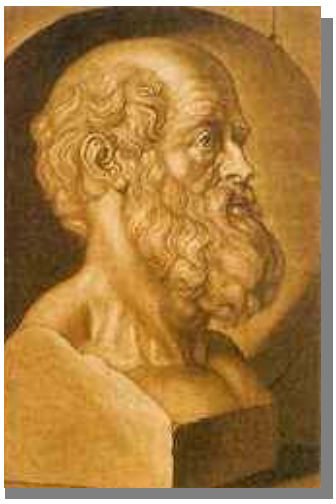
EDITORIAL :

http;//www.univ-st-etienne.fr/sfc

ETHIQUE ET CHRONOBIOLOGIE : *Dura lex… sed lex* !

Il est désormais bien établi que toute expérimentation qu'elle soit animale ou humaine doit être soumise à des comités d'éthique chez l'animal (comités d'éthique en expérimentation animale des universités, commissions scientifiques, organismes de recherche ...) ou chez l'homme (CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale). Si les CCPPRB sont bien en place depuis la loi Huriet/Serusclat et sont même actuellement l'objet de projets de modifications et d'harmonisation avec les règlements Européens, les comités chez l'animal sont moins bien structurés. A ce sujet, un numéro de la revue STAL (Sciences et techniques de l'animal de laboratoire, vol. XXVII, 2002) fait le point sur les problèmes soulevés par l'éthique en expérimentation animale.

Le chronobiologiste, confronté comme tout chercheur à cet aspect de l'expérimentation, est concerné à plusieurs titres : chez l'animal, reconnaissance du caractère indispensable de l'expérimentation animale, mais souci du bien être des animaux, évitement de la douleur chaque fois que cela est possible, qualification et responsabilité de l'expérimentateur… chez l'homme, protection des sujets aussi bien volontaires sains consentants et rémunérés que sujets malades ayant donné un consentement libre et éclairé. Chez l'animal comme chez l'homme, la dimension chronobiologique de nos protocoles



(Suite page 78)

SOMMAIRE

Éditorial 77

1srt World Congress of Chronobiology (Sapporo) 79

Publications récentes 79

Congrès conjoint SFC SE 80

Tables des matières du tome 34 de Rythmes 81

Vers la *e-SFC*… Répondez à notre enquête 81

Les noyaux suprachiasmatiques à l'épreuve du temps 82

XVIème Int. Symposium on night and shiftwork 86

Concours logo SFC 87

Un effort pour vos contributions à Rythmes 88

(Suite de la page 77)
oblige souvent à plus de mesures, plus de sujets ou d'animaux, et donc un coût supérieur.

Pourtant, que l'on ne se trompe pas : bien sûr, nous sommes confrontés à une augmentation de tâches administratives, bien entendu cela génère des frais financiers supplémentaires (assurance obligatoire, droits de présentation au Comité…), évidemment la recherche et l'inclusion de sujets ou de patients devient plus difficile : mais la loi est depuis quelques années très claire… *dura lex sed lex* !

Plus de dix ans après la loi Huriet-Serusclat beaucoup de chercheurs, y compris les médecins qui devraient être les plus concernés, n'appliquent pas toujours la règle, volontairement ou par négligence : le combat est de toute manière perdu d'avance : non seulement des sanctions pénales ont déjà été appliquées mais de plus la publication de résultats dans les revues scientifiques est de plus en plus soumise à la fourniture d'un avis du comité d'éthique animale.

Curieusement, car l'expérimentation animale précède le plus souvent la recherche chez l'homme, les comités d'éthique, devenus les CCPPRB (comités consultatifs de protection des personnes en recherche biomédicale), ont été créés officiellement chez l'homme (Loi Huriet/Serusclat de 1990) avant la mise en place de comités animaux. Petit à petit dans les instances de recherche et les tutelles, des comités d'éthique animale se mettent en place.

Dans ce contexte, le chronobiologiste est-il plus concerné qu'un autre chercheur ?

Bien qu'il soit obligé, de par la dimension chronobiologique, à un nombre plus important des expériences, pour prendre en compte le facteur temps, le chronobiologiste a du développer des outils adaptés à ces contraintes expérimentales : l'utilisation de méthodes télémétriques par exemple, autorisant l'acquisition des données par enregistrement continu durant de longues périodes, permet d'éviter le stress de contention, les manipulations fréquentes et diminue au final le nombre d'animaux nécessaires : le chronobiologiste est donc plus éthique que tout autre chercheur !

Chez l'homme la chronopharmacologie à montré dans le domaine des médicaments, par exemple, que le choix d'une heure préférentielle d'administration permet d'améliorer la tolérance et ou l'efficacité… ce qui est bien évidemment éthique !

N'oublions pas que ces comités ne sont pas « scientifiques » mais éthiques et jugent donc du caractère éthique d'un protocole et non de son aspect scientifique, ce qui est souvent à l'origine de discussions, de conflits et d'incompréhensions : pourtant l'un et l'autre sont quelques fois difficiles à dissocier : comment par exemple ne pas souligner des erreurs méthodologiques manifestes dont on sait qu'elles ne permettront pas à l'étude de déboucher sur des résultats scientifiquement corrects : au final on aura dépensé de l'argent public ou privé, tué des animaux ou causé des désagréments à des patients… pour rien !

Pour faire partie d'un comité d'éthique je peux témoigner de nombreuses questions quelques fois angoissantes que les membres d'un comité se posent dans un souci de défense des patients ou des sujets sains et non dans un but de persécution des expérimentateurs ou des responsables du protocole.

Dans un souci d'aide très pratique le CCPPRB de Nice, parmi d'autres, édite des procédures sur son site internet (http://ccpprb.unice.fr/), qui permettent de disposer d'une maquette pour déposer un dossier au comité d'éthique.

Ces quelques réflexions pourraient faire l'objet d'un débat par exemple à notre prochain congrès national de Saint Etienne dont vous trouverez l'annonce dans ce numéro et pour lequel je vous encourage vivement à vous inscrire et à communiquer.

Pr. Bernard BRUGUEROLLE

Président de la Société Francophone de Chronobiologie

1st World Congress of Chronobiology

September 9 - 12, 2003

Hokkaido University, Sapporo, Japan

http://www.e-convention.org/wcc2003/

Chair: K. Honma
Vice Chair: S. Shibata

Program Committee of 1st WCC

Chair : K. Honma (JSC)
Vice Chair: S. Shibata (JSC)
F. Levi (AMC)
P. Pevet (EPBR)
F. Portaluppi (ESC)
Y. Touitou (FSC)
D. Weinert (ISC)
I. E. Ashkenazi (ISRMC)
H. Zengil (SC-T)
D. G. Harper (SLTBR)
R. Silver (SRBR)

Secretary's Office

Department of Physiology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo 060-8638 Japan
Phone: +81-11-706-6058
Fax: +81-11-706-7871

Registration Office

c/o EC Inc., President Bldg. 5F, Minami 1-jo, Nishi 5-Chome, Chuo-ku, Sapporo 060-0061 Japan
Phone : +81-11-231-2289
Fax: +81-11-221-0496
E-mail : *wcc2003@ec-inc.co.jp*

Publications récentes

Le temps du vivant

Madeleine Lafaurie, Ed.

Presses Universitaires Franc-Comtoises, 328 pages. (2002)

Cet ouvrage rassemble sous trois grandes rubriques – le temps de la cellule, le temps biologique, le vivant dans le temps- 67 contributions de chercheurs de sciences de la vie et de la santé, mais aussi des sciences de l'homme et de la société, de la physique et de la théologie appartenant aux universités de Franche-Comté et de Neuchâtel.

La ville 24 heures sur 24

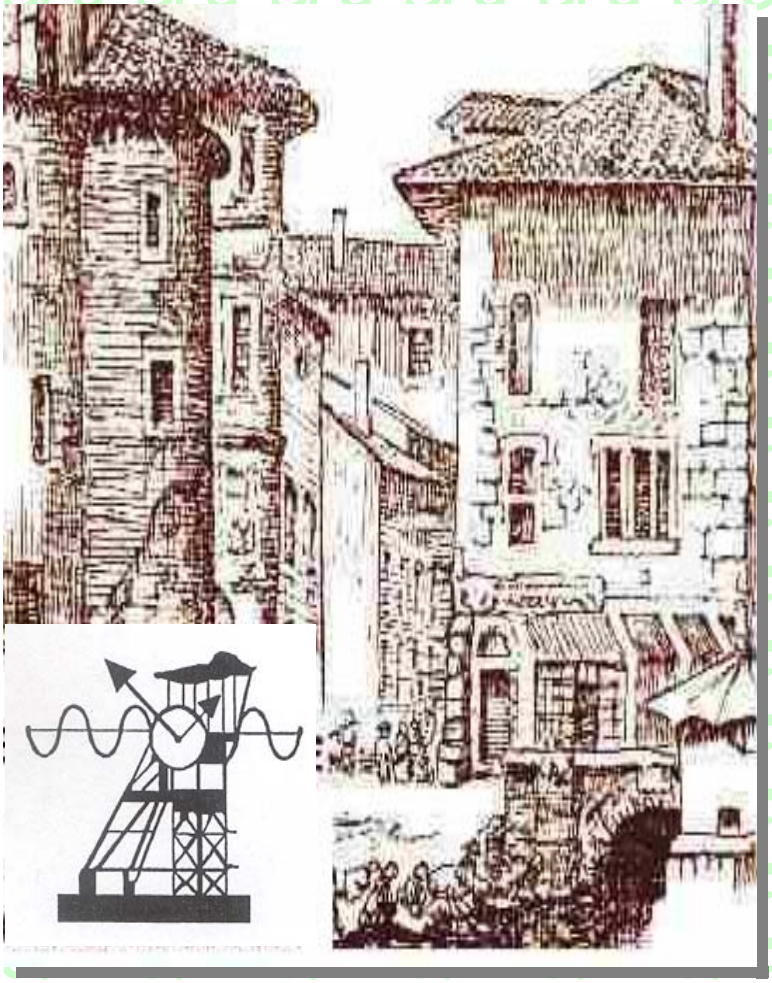
L. Gwiazdzinski, Ed.

Editions de l'Aube, Datar (2003)

L.Gwiazdzinski appartient au groupe de prospective « Temps et territoires » de la DATAR. Ce groupe conduit une réflexion sur le problème de l'aménagement temporel du territoire. Le sous-titre de l'ouvrage « Regards croisés sur la société en continu » est bien choisi car il traduit la diversité des approches pour « penser » la ville de demain.

La Lettre de la Société Francophone de Chronobiologie est prête à publier le résumé d'ouvrages édités par ses membres ou susceptibles de les intéresser

CONGRÈS CONJOINT DE LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE CHRONOBIOLOGIE ET DE LA SOCIÉTÉ D'ÉCOPHYSIOLOGIE les 10-11 et 12 juin 2003 à SAINT-ÉTIENNE (LOIRE)



Exposés généraux prévus pour chacune des sessions

- La génétique des rythmes chez les drosophiles par F. Rouyer (UPR CNRS Gif surYvette)
- La mélatonine et les rythmes circadiens chez les mammifères par P. Pévet (UMR CNRS Strasbourg)
- La photoréception circadienne par H.M. Cooper (INSERM Lyon)
- Sommeil et Vigilance : actualités 2003 par J.L. Valatx (INSERM Lyon)
- Chronopharmacology. From animal to man par B. Lemmer (Ruprecht Karls Universität Heidelberg)
- Adaptations aux conditions extrêmes et rythme circadien chez les animaux souterrains par F. Hervant (UMR CNRS Lyon)
- Rythmes saisonniers et arrêts de développement chez les invertébrés par P. Vernon (UMR CNRS Rennes)

Pour tous renseignements et inscription, s'adresser à

Bernard BUISSON

Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée
Faculté des Sciences et Techniques
23 rue du Docteur Paul Michelon
42023 Saint-Étienne Cedex 2
Tel : 04 77 48 15 20 - Fax : 04 77 48 51 16
bernard.buisson@univ-st-etienne.fr

Rythmes : Table des matières du tome 34 (2002)

N° 1

Editorial du Président : Où il est question de sexe et de Chronobiologie 1

L. Gwiazdzinski : Le temps a rendez-vous avec l'espace 2

L. Baillaud : Temps et rythmes ; notes de lecture : corrections 7

12ème Colloque de l'ACM : résumés des communications 8

Annonce du XVIIème Congrès de la Société Française de Recherche sur le sommeil 20

F. Halberg, G. Cornelissen, G. Katinas,D. Hillman & O. Schwartzkopff : Season's Appreciations 2000 (seconde partie) 21

N° 2

Editorial du Président 33

Diplôme d'Université de Chronobiologie 34

Compte rendu de l'Assemblée Générale du 14 Mai 2002 à Paris 35

34ème Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie : Résumés des Conférences et communications orales 37

Vers la e-SFC… Répondez à notre enquête 48

34ème Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie : Résumés des communications affichées 49

P. Pevet : Les rythmes biologiques/Chronobiologie 61

Concours de LOGO de la SFC 63

N° 3

Editorial du Président : Publications scientifiques et chronobiologie 65

Congrès conjoint de la SFC et de la Société d'Ecophysiologie 66

1st World Congress of Chronobiology (Sapporo - Japon) 67

Vers la e-SFC… Répondez à notre enquête 68

Prix « Jeune chercheur » 2003 70

Mosbacher Kolloquium : The rhythm of life : molecular mechanisms of circadian clocks 71

B. Bruguerolle : Rythmes biologiques, aliments et médicaments 72

Concours de LOGO de la SFC 75

N° 4

Editorial du Président : Etique et chronobiologie : *dura lex, sed lex.* 77

1st World Congress of Chronobiology (Sapporo - Japon) 79

Publications récentes 79

Congrès conjoint de la Société Francophone de Chronobiologie et de la Société d'Ecophysiologie 80

Table des matières du Tome 34 de Rythmes 81

Vers la e-SFC… Répondez à notre enquête 81

F. Aujard : Les noyaux suprachiasmatiques à l'épreuve du temps 82

XVIth International Symposium on Night and Shift Work. 86

Concours de LOGO de la SFC 87

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)

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

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.

PAPIER

Les noyaux suprachiasmatiques à l'épreuve du temps

Fabienne Aujard

Ecophysiologie, UMR CNRS/MNHN 8571,
4 avenue du Petit Château, 91800 Brunoy, France.
Tel : (33) 1 60 47 92 37, Fax : (33) 1 60 46 81 18
e-mail : fabienne.aujard@wanadoo.fr

Le vieillissement affecte diverses fonctions biologiques, parmi lesquelles le système circadien n'échappe pas à la règle. Les recherches en chronobiologie de ces dernières années ont montré que le vieillissement s'accompagnait souvent d'une diminution voire d'une perte des capacités d'adaptation de l'organisme et ceci se traduit par une perturbation de la plupart des rythmes biologiques aussi bien saisonniers que journaliers (Touitou et Haus 1992). Chez l'Homme âgé, la première fonction perturbée est le rythme veille/sommeil, les personnes âgées présentant des insomnies la nuit et de la somnolence le jour, ce qui entraîne une très forte diminue de la qualité de vie de ces personnes âgées (Witting et al 1990). De plus, la plupart des rythmes hormonaux présentent une baisse d'amplitude et une désynchronisation par rapport aux facteurs externes (Mirmiran et al. 1992). La plupart de ces altérations présentes dans le vieillissement physiologique sont encore plus accusées dans les cas de vieillissement pathologique cérébral de type maladie d'Alzheimer (Swaab et al 2002).

Les effets de l'âge sur le système circadien des mammifères ont été beaucoup étudiés ces deux dernières décennies, en particulier chez les rongeurs. Le paramètre comportemental le plus étudié est le rythme circadien d'activité locomotrice, qui montre des altérations nettes avec l'âge. Ces modifications sont caractérisées par un raccourcissement de la période en libre cours chez le rat et le hamster (Pittendrigh and Daan 1974, Witting et al 1994), et un allongement chez la souris (Possidente *et al.* 1995, Mayeda *et al.* 1997), une diminution d'amplitude du rythme (Penev *et al.* 1997, Scarbrough *et al.* 1997) et une resynchronisation plus lente suite à un décalage dans le cycle jour/nuit (Zhang *et al.* 1996).

Les noyaux suprachiasmatiques (NSC) pourraient être un élément essentiel dans les processus d'altération des rythmes physiologiques et comportementaux avec l'âge puisque leur bon fonctionnement est indispensable à la synchronisation des rythmes circadiens. Les tentatives de resynchronisation de l'activité rythmique des NSC (par exposition à de fortes intensités lumineuses ou par administration de mélatonine) ont permis de diminuer le sentiment de malaise observé chez les personnes âgées présentant des phénomènes de désynchronisation des rythmes. Le fait que le vieillissement entraîne l'altération de l'expression de nombreux rythmes physiologiques et comportementaux qui sont sous la dépendance des NSC, et le délai entre l'apparition des altérations des rythmes et les premières atteintes générales suggèrent que l'origine des troubles est à rechercher dans les mécanismes propres à l'horloge.

A l'heure actuelle, de nombreuses études démontrent une atteinte des NSC avec l'âge, que ce soit au niveau morphologique ou fonctionnel. Cependant, des variantes apparaissent dans les résultats, notamment en fonction de l'espèce étudiée. Récemment, les avancées scientifiques permettant des explorations précises au niveau cellulaire ou moléculaire ont permis d'apporter de nouveaux éléments de réponse à la question du vieillissement des NSC mais soulèvent également de nouvelles questions. C'est pourquoi est présentée ci-dessous une revue non exhaustive des études touchant aux effets de l'âge sur les NSC, revue qui permet de visualiser les données disponibles à l'heure actuelle selon différents niveaux d'exploration du fonctionnement de la principale horloge biologique des mammifères.

1. Morphologie générale des NSC

Une des façons d'essayer de comprendre si les effets du vieillissement sur les rythmes circadiens ont leur origine dans l'altération des NSC est d'évaluer l'anatomie de cette structure cérébrale. Madeira et al (1995) démontrent chez le rat que le volume total des NSC, ainsi que le nombre total de cellules (neurones à vasopressine, VIP, GRP, somatostatine et astrocytes) ne sont pas affectés par l'âge, et ce quel que soit le sexe des animaux. Cependant, l'étude détaillée des populations de neurones en fonction des neuropeptides qu'ils contiennent donnent des résultats différents.

2. Neuropeptides

Le nombre de neurones à vasopressine diminue de 31% chez le rat âgé, mais les cellules restantes sont plus grosses que celles présentes chez les animaux jeunes, ce qui expliquerait que le volume des NSC ne soit pas affecté par l'âge (Roozendaal et al 1987). Une possible prolifération astrocytaire au cours du vieillissement pourrait aussi expliquer en partie l'absence de modification du volume des NSC et du nombre total de cellules avec l'âge (Mouton et al 2002). Des résultats semblables sont observés pour les neurones à VIP, qui présentent une diminution de 36% du nombre de neurones chez le rat âgé (Chee et al 1988). Chez l'Homme, les résultats varient en fonction du sexe, avec une diminution du nombre de cellules à vasopressine (Zhou et Swaab 1999) et à VIP (Zhou et al 1995) uniquement chez l'homme âgé, alors qu'aucune différence n'apparaît chez la femme âgée.

Le contenu neuropeptidique des neurones des NSC est aussi intéressant à étudier du point de vue de leur rythmicité circadienne. Dans le cadre d'études post-mortem sur des NSC d'hommes de différents âges, Hofman et Swaab (1994) ont montré qu'avec l'âge le rythme circadien de vasopressine dans les NSC diminuait d'amplitude, et même disparaissait chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Liu et al 2000). Le rythme saisonnier de vasopressine diminue également d'amplitude chez l'homme âgé (Hofman et Swaab 1995). Enfin, une étude expérimentale chez le rat âgé a montré que le rythme circadien de VIP dans les NSC disparaissait avec l'âge (Kawakami et al 1997). Ces résultats convergent donc vers une altération du contenu en neuropeptides dans les NSC.

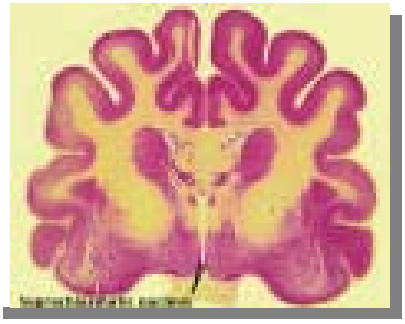
(Suite de la page 82)

3. Activité fonctionnelle des NSC

La réponse des NSC à un stimulus lumineux informe de l'activité fonctionnelle de cette structure cérébrale, à travers l'activation des cellules cibles. Le métabolisme glucidique des NSC est altéré chez le rat âgé comparé aux rats plus jeunes (Wise et al 1988), l'expression de gènes précoces (par exemple, c-fos, jun-B, jun-D) est altérée avec l'âge chez le rat (Sutin et al 1993), le hamster (Zhang et al 1996) et la souris (42% pour c-fos et 48% pour jun-B ; Benloucif et al 1997). L'expression de c-fos est aussi altérée chez un primate âgé, le Microcèbe (Aujard et al 2001a). Par ailleurs, l'injection de PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide) à des NSC en culture, peptide connu pour être transmis par la rétine aux NSC suite à une stimulation lumineuse, induit la production de AMPc chez le rat et cette production est altérée chez le rat âgé (Krajnak et Lillis 2002).

4. Activité électrophysiologique des NSC

Les NSC sont une structure pacemaker qui présente des oscillations endogènes *in vivo* comme *in vitro*. L'étude de l'activité électrique de neurones maintenus *in vitro* sur tranche de NSC a révélé une diminution de la fréquence d'activité électrique spontanée chez le rat âgé (Satinoff et al 1993) et chez le hamster âgé (Watanabe et al 1995), accompagnée chez cette dernière espèce d'un raccourcissement de la période du rythme d'activité électrique. Par ailleurs, le décalage de phase en réponse à une injection de cAMP est légèrement diminué chez le rat âgé en comparaison du décalage observé chez le rat adulte (Ruby et al 1998). Il semble donc que les neurones de NSC d'animaux âgés conservent une activité rythmique *in vitro*, même si celle-ci est réduite en amplitude, lorsque la structure tissulaire est présente. Cependant, il est intéressant de noter que lorsque la structure tissulaire est absente, c'est-à-dire lorsque les neurones en culture ont été dissociés les uns des autres, on retrouve une diminution avec l'âge de la fréquence des potentiels d'actions, avec en plus une disparition complète du rythme circadien d'activité électrique spontanée (Aujard et al 2001b). Ceci suggère que la persistance d'une rythmicité circadienne de chaque neurone au sein des NSC d'individus âgés requiert la connexion des neurones entre eux. La présence d'un réseau neuronal ou l'émission de certaines substances encore inconnues pourraient être indispensables à l'expression d'un rythme d'activité électrique *in vitro* au sein de cette structure pacemaker.



5. Les gènes de l'horloge

Grâce aux avancées technologiques, il est maintenant possible de suivre non seulement *in vivo* mais aussi *in vitro* certaines transcriptions de gènes de l'horloge. Ainsi, *in vivo*, Per1 et Per2 mesurés à deux heures du jour et de la nuit présentent des rythmes circadiens persistants chez les souris âgées par rapport aux souris plus jeunes, mais l'amplitude de per2 est réduite chez les souris âgées (Weinert et al 2001). Chez le rat âgé, les rythmes circadiens de Per1, Per2 et Cry1 sont maintenus mais la réponse à un stimulus lumineux est atténuée pour Per1 et Per2 (Asai et al 2001). In vitro, le rythme circadien de Per1 sur tranche de NSC de rat âgé persiste remarquablement bien pendant de nombreux jours, la seule différence par rapport aux rats adultes résidant dans un léger raccourcissement de la période circadienne chez les rats âgés (Yamazaki et al 2002). Ces résultats sont pour l'instant en contradiction avec ceux obtenus par l'étude de l'activité électrique de tranches de NSC. Il semble que l'activité électrique soit plus affecté par l'âge (ou éventuellement par le maintien en culture) que les gènes de l'horloge. Il serait très intéressant de pouvoir suivre les gènes de l'horloge à l'échelle de la cellule isolée pour faire le parallèle avec l'activité électrique spontanée.

Les différentes études de l'effet de l'âge sur les NSC montrent de nettes altérations à différents niveaux, et surtout au niveau fonctionnel. Tout particulièrement, les réponses à un stimulus lumineux sont généralement altérées, et on peut se demander si ce phénomène provient d'un dysfonctionnement interne à l'horloge ou plutôt d'une altération du signal envoyé par la rétine aux NSC. La réduction du décalage de phase de l'activité locomotrice et de l'expression de c-fos dans les NSC de hamster âgé suite à un flash lumineux (Zhang et al 1996) vont dans ce sens. Cependant, une étude précise du signal lumineux perçu par la rétine de hamster âgé et transmis aux NSC indique que le signal envoyé par la rétine est maintenu intact chez les animaux âgés (Zhang et al 1998). De ce fait, ce serait plutôt la capacité des NSC à recevoir et intégrer ce signal qui serait altérée dans le cadre du vieillissement.

L'altération du contenu neuropeptidique des neurones des NSC suggère une altération propre à cette structure. Pour confirmer ces observations, il est possible de faire un croisement avec les résultats obtenus dans le cadre des greffes de NSC de fœtus. En effet, la transplantation de tissu fœtal contenant du NSC restaure le rythme circadien d'activité locomotrice chez des animaux adultes précédemment lésés (Boer et al 1998). Chez des animaux âgés, la transplantation de NSC de fœtus restaure le rythme circadien de CRH (corticotropin releasing hormone - Cai et al 1997a), de VIP mais pas de vasopressine (Li et Satinoff 1998) et restaure l'expression de c-fos dans les NSC de l'hôte (Cai et al 1997b). Ces résultats montrent la dépendance directe de certains neuropeptides à la présence de NSC fonctionnels, et suggèrent que les propriétés des cellules de NSC d'animaux âgés sont préservées et deviennent entièrement fonctionnelles en présence de produits non encore déterminés provenant de la greffe fœtale.

Enfin, la persistance d'une rythmicité circadienne au niveau moléculaire *in vitro* sur tranche de NSC de rats âgés ouvre des perspectives de recherche sur la correspondance entre l'intégrité des gènes de l'horloge chez l'individu âgé et l'altération des activités électrique et neuropeptidergique. La compréhension des mécanismes sous-jacents à l'altération de l'horloge avec l'âge, que ce soit au niveau cellulaire, tissulaire ou à l'échelle de l'organisme, aidera à comprendre le fonctionnement du système circadien et devrait permettre dans le futur la mise en place de protocoles thérapeutiques visant à restaurer les rythmes circadiens perturbés chez les personnes âgées.

(Suite page 84)

(Suite de la page 83)

Domaine	Type	Effet de l'âge	Espèce	Référence
Morphologie				
	Volume, nb de neurones	Pas d'effet	Rat	Madeira et al 1995
Neuropeptides				
Nb de cellules	Neurones à AVP	↘	Rat	Roozendaal et al 1987
	Neurones à AVP	↘	Homme	Zhou and Swaab 1999
	Neurones à VIP	↘	Homme	Zhou et al 1995
	Neurones à VIP	Pas d'effet	Femme	Zhou et al 1995
	Neurones à VIP	↘	Rat	Chee et al 1988
Rythmes	Rythme circad. d'AVP	Amplitude ↘	Homme	Hofman et Swaab 1994
	Rythme circad. d'AVP	Disparition	Homme avec AD	Lui et al 2000
	Rythme saison.d' AVP	Amplitude ↘	Homme	Hofman et Swaab 1995
	Rythme circad. de VIP	Disparition	Rat	Kawakami et al 1997
Activité fonctionnelle				
Stimulus lumineux	Métabolisme du glucose	↘	Rat	Wise et al 1988
	Expression de c-fos	↘	Rat	Sutin et al 1993
	Expression jun-B et jun-D	↘	Rat	Cai et Wise 1996
	Expression CREB et c-fos	↘	Hamster	Zhang et al 1996
	Expression c-fos et jun-B	↘	Souris	Benloucif et al 1997
	Expression de c-fos	↘	Microcèbe	Aujard et al 2001a
Injection de PACAP	Induction de cAMP	↘	Rat	Krajnak et Lillis 2002
Electrophysiologie				
Sur tranche	Taux d'activité	↘	Rat	Satinoff et al 1993
	Décalage suite inj. cAMP	± ↘	Rat	Ruby et al 1998
	Période de libre cours	+ courte	Hamster	Watanabe et al 1995
Sur neurone isolé	Taux d'activité	↘	Souris	Aujard et al 2001b
	Période de libre cours	Disparition	Souris	Aujard et al 2001b
Gènes de l'horloge				
In vivo, rythme circad.	Per1 et Per2	Amplitude ↘	Souris	Weinert et al 2001
	Per1, Per2, Cry1	Pas d'effet	Rat	Asai et al 2001
Stimulus lumineux	Expression de Per1	↘	Rat	Asai et al 2001
In vitro	Rythme circad. Per1	Pas d'effet	Rat	Yamazaki et al 2002
	Période libre cours Per1	+ courte	Rat	Yamazaki et al 2002

Tableau récapitulatif des principaux effets du vieillissement observés au niveau des noyaux suprachiasmatiques. (AVP = vasopressine, VIP = vasoactive intestinal polypeptide, CREB = cyclic-AMP response element-binding protein, PACAP = pituitary adenylate cyclase activating peptide, AD = maladie d'Alzheimer, circad. = circadien, saison. = saisonnier).

(Suite de la page 84)

References

1. Asai M, Yoshinobu Y, Kaneko S, Mori A, Nikaido T, Moriya T, Akiyama M, Shibata S (2001) Circadian profile of Per gene mRNA expression in the suprachiasmatic nucleus, paraventricular nucleus, and pineal body of aged rats. J Neurosci Res 66:1133-1139.
2. Aujard F, Dhkissi-Benyahya O, Fournier I, Claustrat B, Schilling A, Cooper HM, Perret M (2001a) Artificially accelerated aging by shortened photoperiod alters early gene expression (Fos) in the suprachiasmatic nucleus and sulfatoxymelatonin excretion in a primate. Neuroscience 105 (2): 403-412.
3. Aujard F, Herzog ED, Block GD (2001b) Circadian rhythms in firing rate of individual suprachiasmatic nucleus neurons from adult and middle-aged mice. Neuroscience 106:255-261.
4. Benloucif S, Masana MI, Dubocovich MI (1997) Light-induced phase shifts of circadian activity rhythms and immediate early gene expression in the suprachiasmatic nucleus are attenuated in old C3H/HeN mice. Brain Res 747:34-42.
5. Boer GJ, van Esseveldt LE, Rietveld WJ (1998) Cellular requirements of suprachiasmatic nucleus transplants for restoration of circadian rhythm. Chronobiol Internat 15:551-566.
6. Cai A, Lehman MN, Lloyd JM, Wise PW (1997b) Transplantation of fetal suprachiasmatic nuclei into middle-aged rats restores diurnal Fos expression in host. Am J Physiol 272:R422-R428.
7. Cai A, Scarbrough K, Hinkle DA, Wise PM (1997a) Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats. Am J Physiol 273:R1764-R1770.
8. Chee CA, Roozendaal B, Swaab DF, Goudsmit E, Mirmiran M (1988) Vasoactive intestinal peptid neuron changes in the senile suprachiasmatic nucleus. Neurobiol Aging 9:307-312.
9. Hofman MA, Swaab DF (1994) Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. Brain Res 651:134-142.
10. Hofman MA, Swaab DF (1995) Influence of aging on the seasonal rhythm of the vasopressin-expressing neurons in the human suprachiasmatic nucleus. Neurobiol Aging 16:965-971.
11. Kawakami F, Okamura H, Tamada Y, Maebayashi Y, Fukui K, Ibata Y (1997) Loss of day-night differences in VIP mRNA levels in the suprachiasmatic nucleus of aged rats. Neurosci Lett 222:99-102.
12. Krajnak K, Lillis TO (2002) Aging alters light- and PACAP-induced cAMP accumulation in the suprachiasmatic nucleus of female rats. Brain Res 950:297-303.
13. Li H, Satinoff E (1998) Fetal tissue containing the suprachiasmatic nucleus restores multiple circadian rhythms in old rats. Am J Physiol 275:R1735-R1744.
14. Liu RY, Zhou JN, Hoogendijk WJG, van Heerikhuize J, Unmehopa UA, Hofman MA, Swaab DF (2000) Decreased vasopressin gene expression in the biological clock of Alzheimer disease patients with or without depression. J Neuropathol Exp Neurol 59:314-322.
15. Madeira MD, Sousa N, Santer RM, Paula-Barbosa MM, Gundersen HJ (1995) Age and sex do not affect the volume, cell numbers, or cell size of the suprachiasmatic nucleus of the rat: an unbiased stereological study. J Comp Neurol 361:585-601.
16. Mayeda AR, Hofstetter JR, Possidente B (1997) Aging lengthens TauDD in C57BL/6J, DBA/2J, and outbred SWR male mice (*Mus musculus*). Chronobiol Int 14:19-23.
17. Mirmiran M, Swaab DF, Kok JH, Hofman MA, Witting W, Van Gool WA (1992) Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. Brain Res 93:151-162.
18. Mouton PR, Long JM, Lei DL, Howard V, Jucker M, Calhoun ME, Ingram DK (2002) Age and gender effects on microglia and astrocyte numbers in brains of mice. Brain Res 956:30-35.
19. Penev PD, Zee PC, Turek FW (1997) Quantitative analysis of the age-related fragmentation of hamster 24-h activity rhythms. Am J Physiol 273:R2132-2137.
20. Pittendrigh CS, Daan S (1974) Circadian oscillations in rodents: a systematic increase of their frequency with age. Science 186:548-550.
21. Possidente B, McEldowney S, Pabon A (1995) Aging lengthens circadian period for wheel-running activity in C57BL mice. Physiol Behav 57:575-9.
22. Roozendaal B, van Gool WA, Swaab DF, Hoogendijk JE, Mirmiran M (1987) Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging. Brain Res 409:259-264.
23. Ruby NF, Edgar DM, Heller HC, Miller JD (1998) The aged suprachiasmatic nucleus is phase-shifted by cAMP *in vitro*. Brain Res 779: 338-341.
24. Satinoff E, Li H, Tcheng TK, Liu C, McArthur AJ, Medanic M, Gillette MU (1993) Do the suprachiasmatic nuclei oscillate in old rats as they do in young ones? Am J Physiol 265:R1216-22.
25. Scarbrough K, Losee-Olson S, Wallen EP, Turek FW (1997) Aging and photoperiod affect entrainment and quantitative aspects of locomotor behavior in Syrian hamsters. Am J Physiol 272:R1219-1225
26. Sutin EL, Dement WC, Heller HC, Kilduff TS (1993) Light-induced gene expression in the suprachiasmatic nucleus of young and aging rats. Neurobiol Aging 14:441-446.
27. Swaab DF, Dubelaar EJ, Hofman MA, Scherder EJ, van Someren EJ, Verwer RW (2002) Brain aging and Alzheimer's disease; use it or lose it. Prog Brain Res 138:343-373.
28. Touitou Y, Haus E (1992) Biological rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Springer Verlag, New York.
29. Watanabe A, Shibata S, Watanabe S (1995) Circadian rhythm of spontaneous neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of old hamster *in vitro*. Brain Res 695:237-9.
30. Weinert H, Weinert D, Schurov I, Maywood ES, Hastings MH (2001) Impaired expression of the mPer2 circadian clock gene in the suprachiasmatic nuclei of aging mice. Chronobiol Internat 18: 559-565.
31. Wise PM, Cohen IR, Weiland NG, London ED (1988) Aging alters the circadian rhythm of glucose utilization in the suprachiasmatic nucleus. Proc Natl Acad Sci U S A 85:5305-9.
32. Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF (1990) Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 27:563-72.
33. Witting W, Mirmiran M, Bos NP, Swaab DF (1994) The effect of old age on the free-running period of circadian rhythms in rat. Chrobiol Internat 11:103-112.
34. Yamazaki S, Straume M, Tei H, Sakaki Y, Menaker M, Block GD (2002) Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks. Proc Natl Acad Sci U S A 99:10801-10806
35. Zhang Y, Kornhauser JM, Zee PC, Mayo KE, Takahashi JS, Turek FW (1996) Effects of aging on light-induced phase-shifting, Fos expression and CREB phosphorylation in the hamster suprachiasmatic nucleus. Neuroscience 70:951-961.
36. Zhang Y, Brainard GC, Zee PC, Pinto LH, Takahashi JS, Turek FW (1998) Effects of aging on lens transmittance and retinal input to the suprachiasmatic nucleus in golden hamsters. Neurosci Lett 258:167-170.
37. Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF (1995) VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 16:571-576.
38. Zhou JN, Swaab DF (1999) Activation and degeneration during aging: a morphometric study of the human hypothalamus. Microsc Res Tech 44:36-48.

A TRIBUTE TO PROFESSOR PETER COLQUROUN

Opening lecture: Biological rhythms and human performance by Simon Folkard

1. New work relations health impact

- De-regulation of working time
- Legislation: international and intercontinental agreements
  - Informal work
  - Work of underage children . Aged workers

2. Diversity and equity: dealing with biological and social differences

- Sleep and biological rhythms . Gender
- Ethical aspects . Economic status

3. Multidimensional aspects related to health and well-being

- Sleep disturbances
- Cardiovascular effects
- Reproductive hazards
- Psychiatric disorders
- Nutrition
- Early aging
- Combined effects of environmental and organizational factors

4. Building a safe environment

- Prevention oftraffic accidents
- Risk assessment of working conditions
- Ergonomic and organizational approaches
- Methodological aspects of shiftwork research: comprehensiveness and limitations
- Questionnaires . Interviews
- Laboratory studies
- Epidemiological design
- Evening debate
- Changes in work schedules or worker strategies: do they generate the same effects?

THE OFFICIAL SYMPOSIUM LANGUAGE IS ENGLISH

CONGRESS VENUE

Hotel Parque Balneario

Avenida Ana Costa, 555, Santos, SP, Brasil
Phone: 55-13-3289-5700

Fax: 55-11- 3171-3022
http://www.parquebaineario.com.br

Santos is located on the Atlantic coast, 72 km from the city of Sào Paulo. It is the most important port in South America. Located not far from the city is the Marine State Park "Laje de Santos". This spot is excellent for diving; the visibility on sunny days is 20m deep (visits by boat every weekend). An orchidarium, joumeys by cable car, hicking trails around Mount Serrat for a bird's eye view of the city and the bay, are some of the tourist attractions. Santos boasts a garden extending over 5 km along the beaches and it will be included in the Guinness Book of Records as the largest ofits kind in the world. Additional information will be available at http://www.santos.sp.gov.br

REGISTRATION FORM

Depósito no Banco do Brasil (001), Agência 1898-9.

Endereço da agência: Rua Botucatu, 720, Vila Clementino, São Paulo, 04023-000.

Conta Corrente número 9742 X em nome de AFIP Turno, CNPJ 47.673.793/0001-73, São Paulo, SP.

Valor do cheque ou depósito: segundo taxa de compra do dólar comercial na data do depósito, em reais, correspondente à categoria de registro.

Registration will be returned unprocessed if proper payment was not provided or was incomplete.

http://www.fsp.usp.br/shiftwork2003/

RETURN THE REGISTRATION TO:

EVENTUS- Shiftwork 2003

Fax: 55-11-3361-3089

The registration form call also be sent as an attached file to: shiftwork2003 @edu.usp.br

REFUND POLICY

Cancellation of registration will be accepted under the following circumstances:

Until August 10th, 2003, refund 80 percent of paid value

Until September 18th, 2003, refund 50 percent of paid value

After September 19th ,2003, no refund. Only substitution of participants will be accepted.

SFC CONCOURS LOGO de la S.F.C. SFC

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 inconsidérée 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** *bernard.millet@univ-fcomte.fr*.

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. En effet, 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 devez faire envoyer vos contributions en document attaché. 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/OpenOffice, TeX et LaTeX**. Hors ces 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 les formats PC sont préférés, car cela évite des manipulations.

De même, évitez les lignes blanches pour marquer les paragraphes ainsi que les mises en page complexes, que nous devrons 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 devez 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.*

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 :

Fabienne Aujard

Jacques Beau

Alain Blanc

Bernard Bruguerolle

Bernard Buisson

Bernard Millet

Jean-François Vibert

Rythmes est édité par la Société Francophone de Chronobiologie, Siège Social : Faculté des Sciences et Techniques. Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr Paul Michelon, 42023 Saint-Étienne Cedex 2. Directeur de la publication : 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**.