

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 35 - Numéro 1

Janvier 2004

EDITORIAL :

LE 35ÈME CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE CHRONOBIOLOGIE À SAINT ETIENNE

C'est à Saint Etienne que le 35^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie s'est tenu cette année du 10 au 12 Juin, organisé par Bernard BUISSON et Alain BLANC (Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Etienne). Cette réunion était conjointement organisée avec la Société d'écophysiologie. Je voudrais remercier très chaleureusement Bernard BUISSON, Alain BLANC et leur comité d'organisation pour l'excellente organisation du congrès (malgré le contexte social du moment qui a partiellement perturbé les déplacements des participants), la très bonne tenue scientifique des sessions et la chaleur de leur accueil. Pour tous ceux qui n'auraient pu venir à Saint Etienne, nous publions, comme chaque année maintenant, les résumés des communications du congrès dans ce numéro. Une fois de plus, je retiendrais de cette réunion le caractère transversal des exposés qui a permis, en intéressant chacun, d'aller du photopériodisme des plantes, en passant par l'entraînement et les modifications d'expression des rythmes, la génétique des rythmes ... à la chronobiologie appliquée aux médicaments. Cette transversalité, propre à notre société, non seulement n'a pas empêché mais surtout a suscité des débats et des discussions animées et passionnantes. Je retiendrais aussi la présence de nombreux jeunes participants en soulignant que cette présence se confirme depuis trois ans: j'espère qu'il s'agit bien ici de « la relève » qui témoigne de la bonne santé de notre société et augure de sa pérennité.

Comme à Marseille, Tours et Paris l'an dernier, le prix « jeune chercheur » de la société a été attribué pour la quatrième fois: un choix a du être fait et il faut bien redire que s'il n'y a qu'un élu, les autres candidatures ne sont pas démeritantes puisque nous disposons de quatre dossiers. Pourtant cette année, à titre exceptionnel, deux premiers prix ont été remis, non pas que le jury n'ait pas su ou pu trancher mais bien pour récompenser deux aspects différents de la chronobiologie: l'un fondamental et l'autre plus appliqué. Fabienne Guillaumond (Laboratoire de Mr. O. Bosler, Marseille, sous la Direction d' A. M. Fran-

(Suite page 2)

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

SOMMAIRE

Éditorial	1
Compte-rendu de l'Assemblée Générale	2
Résumé des communications au Congrès conjoint SFC SE	5
DU de Chronobiologie	23
Un effort pour vos contributions à Rythmes	24



(Suite de la page 1)

çois) a été récompensée pour la qualité scientifique de son travail concernant les mécanismes de contrôle par le noyau suprachiasmatique de deux facteurs de synchronisation, la MAPkinase et le facteur de transcription AP-1. Sébastien Moussay (Laboratoire de Mr. D. Davenne, C.R.A.P.S Caen) a également reçu le premier prix pour son travail dans le domaine de la chronobiologie des activités physiques et sportives plus particulièrement orienté sur la rythmicité circadienne du mouvement de pédalage. L'attribution de deux premiers prix, décernés à titre exceptionnel à deux lauréats, souligne la politique de promotion scientifique des jeunes chercheurs de notre Société que nous continuons à mener. Ces prix ont été remis au cours de la soirée de gala dans une ambiance chaleureuse et très sympathique.

L'assemblée générale de la Société s'est réunie à Saint-Etienne ainsi que le conseil d'administration pour traiter un certain nombre de questions dont le renouvellement du bureau et le remplacement de cinq membres du C. A. qui n'étaient plus rééligibles. Le compte rendu de l'assemblée générale qui figure dans ce numéro en donne plus de détails.

Les prochains Congrès de la Société devraient se dérouler à Rennes (2004), Strasbourg (2005) et probablement Lyon en 2006.

Je vous remercie tous de nous signaler, pour diffusion dans le bulletin, les livres, thèses, DEA, distinctions, enseignements, congrès, sites et liens Internet...relatifs à la chronobiologie : la vie de notre société et sa vitalité dépendent aussi de telles informations. Je vous encourage à aller consulter le site de la SFC hébergé sur le site de l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne (<http://www.univ-st-etienne.fr:8080/sfc/index.html>) pour nous faire des suggestions, corrections ou mises à jour que vous désiriez.

Je conclurai en vous rappelant nos prochaines échéances chronobiologiques: Sapporo, Japon du 9 au 12 Septembre 2003 pour le 1^{er} Congrès Mondial de la Fédération des sociétés Internationales de Chronobiologie.

D'ici là bonnes vacances à toutes et tous ou bonne reprise si vous revenez de congés.

Pr. Bernard BRUGUEROLLE

Président de la Société Francophone de Chronobiologie

COMPTE RENDU DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 10 JUIN 2003 À SAINT-ETIENNE

Ouverture de la séance à 18 h 30 sous la Présidence de Bernard Bruguerolle

Nombre d'adhérents.

Le nombre d'adhérents reste comparable à celui des années précédentes, avec 180-190 membres qui paient leur cotisation, parfois avec retard.

Soumission des nouvelles candidatures

DONATI Véronique, Paris, Médecin du sport

GOUTHIÈRE Laurent, Evres sur Indre, Labo Informatique BioMédicale

HERVET Alix, Paris, Docteur en Médecine

LE FLOC'H Nadine, Saint-Avertin, Etudiante à Tours en Psychologie

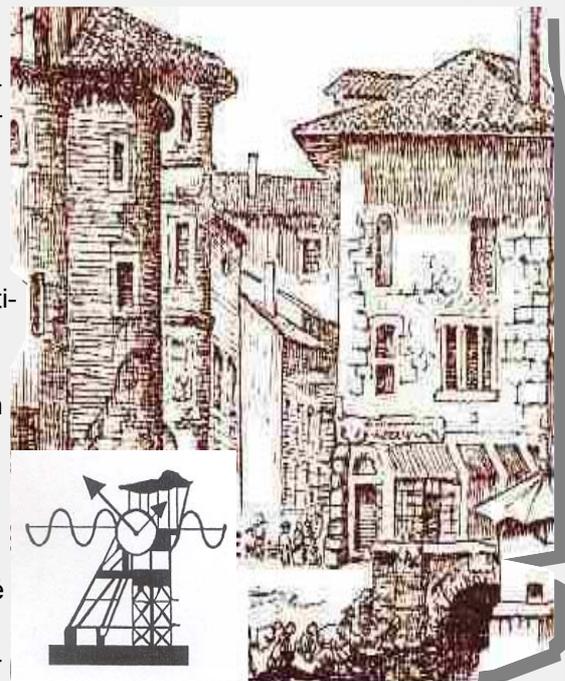
NARUSE Geneviève, Les Muneaux, CMP

NAZAT Isabelle, Loos, étudiante en chronobiologie

PARDINI Lissia, Nantes, INRA

ROGER Jean-Marc, Sadirac Médecin conseil Sécurité Sociale (Retraité)

SCHMITZ D, Forbach, Unisanté et Hôpital Marie Madeleine



(Suite page 3)

(Suite de la page 2)

Ces candidatures sont approuvées à l'unanimité par l'Assemblée Générale.

L'arrivée de nouveaux membres est capitale pour la vie de notre Société. Certains d'entre eux lui apportent un dynamisme essentiel et notre congrès annuel doit leur proposer une large place.

Rapport financier

L'état des finances est présenté par notre Trésorier, Bernard Buisson.

A la date du 10 juin 2003, le CCP est crédité de la somme de 7587,45 Euros et le livret de Caisse d'Épargne de 8716,00 Euros. Soit un avoir total de 16 301,45 Euros.

Comme cela avait été suggéré l'an dernier, une partie de l'avoir a été transférée du CCP sur le compte de la Caisse d'Épargne.

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, fait part des délais, parfois longs, de mise en page et de tirage de notre bulletin.

Les résumés des communications de ce congrès paraîtront bientôt. Le traditionnel appel à articles (en particulier celui d'une récente lauréate du prix « jeune chercheur »!), mais aussi à résumés de thèses et d'HDR est lancé.

Après avoir souvent abordé cette question sans prendre de décision, l'Assemblée Générale a voté à l'unanimité pour que le bulletin soit accessible au public sur le site Internet de la Société. Il est conseillé aux auteurs de privilégier les articles de synthèse et d'éviter les articles originaux, la parution dans « Rythmes » pou-

Bienvenue !
SFC
Société Francophone de Chronobiologie

Rechercher dans l'annuaire SFC

Accueil
Présentation de la SFC
Annuaire électronique
Aide sur la recherche

Contact

RYTHMES

La Société Francophone de Chronobiologie inaugure aujourd'hui son site web... pour mieux connaître l'historique ainsi que les activités de la SFC, consultez le [texte de présentation](#).

A votre disposition, une base de données regroupant les coordonnées des membres de la Société. En permanence, vous pouvez rechercher un membre de la SFC en entrant son nom ci-contre, à droite. En outre, vous pouvez accéder à la [liste abrégée](#)... et [consulter l'aide](#).

Pour toute information, vous avez la possibilité d'[adresser un mél au Secrétaire Général de la SFC](#).

Modifié le : 28/08/2003

vant nuire à l'acceptation ultérieure dans une autre revue.

Relations avec la Fédération Mondiale des Sociétés de Chronobiologie

Bernard Bruguerolle a été sollicité par le Président de cette fédération pour que la France organise le congrès mondial de 2006. Le budget d'une telle manifestation rebute d'éventuels organisateurs, et personne ne veut s'engager dans cette aventure. L'offre sera déclinée.

Renouvellement partiel du Conseil d'Administration

Trois membres du CA (B. Buisson, J. Cambar, F. Lévi) arrivent à la fin de leur deuxième mandat consécutif. Ils ne sont pas rééligibles. Deux autres membres (D. Claude et C. Guyomarc'h), en fin de premier mandat, n'ont pas souhaité se représenter (proche départ en retraite).

Une liste de candidatures spontanées et/ou sollicitées avaient été préalablement examinée par le CA. Le Président ayant sollicité sans succès d'autres candidatures dans l'assemblée, la liste suivante est mise au vote : **F. Aujard, E. Challet, J. Clairambault, R. Clarisse, S. Lumineau**. Les 28 votes exprimés comptent 27 oui et un bulletin blanc.

Les nouveaux membres du CA sont félicités.

Par ailleurs, les adjoints du Secrétaire et du Trésorier ayant donné leur démission, ces deux postes du Bureau seront bientôt pourvus sur décision du Conseil d'Administration.

(Suite page 4)

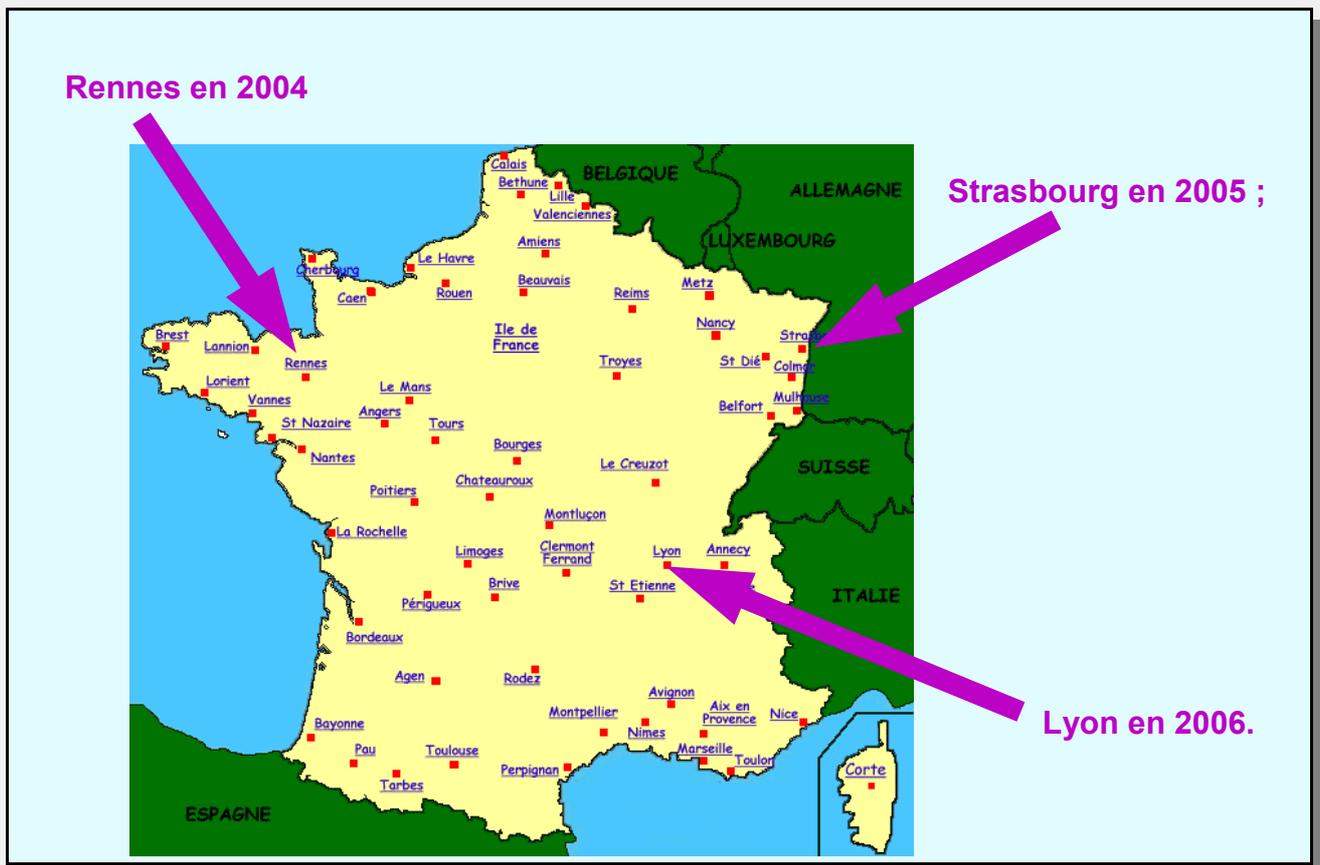
Organisation des prochains congrès

Les trois prochains rendez-vous sont fixés :

- à Rennes du 17 au 19 mai 2004 ;
- à Strasbourg en 2005 ;
- à Lyon en 2006.

Bruno Claustrat est d'accord pour prendre en charge cette réunion, mais il est prêt, pour ne blesser personne, à laisser son tour à toute équipe désireuse d'organiser le congrès. A suivre.

Le Trésorier propose que la SFC accorde une subvention de 750 Euros pour l'organisation des prochains congrès. Il précise que cette mesure n'est pas rétroactive, et qu'elle ne concerne pas la réunion stéphanoise.



La proposition est adoptée à l'unanimité.

Questions diverses

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

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

Il propose un annuaire des adhérents qui veulent 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.

A partir de 2004, le prix de la SFC sera doté de 1000 Euros. Par cette mesure, on souhaite encourager la participation de jeunes chercheurs aux activités de notre Société. A signaler que nous avons reçu plusieurs dossiers de bon niveau pour l'édition 2003 de ce prix. Devant cette abondance, et à titre exceptionnel, le Jury a décidé d'attribuer deux prix ex æquo à Mademoiselle Fabienne Guillaumond (Faculté de Médecine de Marseille) pour ses travaux sur la glande pinéale de rat, et à Monsieur Sébastien Moussay (UFR STAPS de l'Université de Caen) pour son étude des fluctuations temporelles de la gestuelle sportive. Félicitations à ces deux brillants lauréats.

La séance est levée à 19 h 30

Alain Blanc
Secrétaire Général

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

CHRONOPHARMACOCINÉTIQUE DE L'HIRUDINE CHEZ LE RAT

D. Abrial^a ; A. Blanc^a ; M. Réhailia^a ; P. Mismetti^b ; C. Bouchut^a, S. Laporte-Simitsidis^b ; H. Decousus^b ; B. Buisson^a

^a Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr. Paul Michelon, 42023 Saint-Etienne, France tel. (33) 4 77 48 15 20

^b Unité de Pharmacologie Clinique, Pavillon 5 Hôpital Bellevue, Bd Pasteur, 42055 Saint-Etienne, France tel. (33) 4 77 42 77 88

Cette présentation affichée propose un aperçu d'une analyse en cours de réalisation sur la pharmacocinétique d'un puissant antithrombotique à activité hautement spécifique : l'hirudine. L'objectif est de mettre en évidence l'influence de l'horaire d'administration sur les paramètres pharmacocinétiques d'une hirudine injectée par voie intraveineuse à des rats blancs. Les 36 animaux du protocole sont maintenus dans un régime lumineux de 12 heures de lumière suivi de 12 heures d'obscurité pendant plusieurs semaines. Puis ils sont inclus aléatoirement dans l'un des 6 groupes « horaires d'administration » fixés sur 24 heures : 0, 4, 8, 12, 16 et 22 heures. Les animaux sont traités et 3 observations de l'activité antithrombine (facteur IIa de la coagulation) sont effectuées sur chaque rat à des moments aléatoires. Cette mesure est un test spectrophotométrique sur substrat chromogénique de l'inhibition directe de la thrombine par l'hirudine.



Un modèle cinétique à deux compartiments est alors ajusté aux données en tenant compte des horaires d'administration. Les variations individuelles sont gérées par l'ajout d'effets aléatoires Gaussiens aux estimations des effets fixes (volumes de distribution, clairance, constantes de diffusions). Ces modèles mixtes sont ajustés par des méthodes de maximum de vraisemblance et de Monte Carlo par chaînes de Markov. Les logiciels NONMEM, BUGS et Splus sont

utilisés pour cette analyse.

Les résultats préliminaires montrent que les paramètres pharmacocinétiques varient significativement sur 24 heures, l'activité pharmacologique de l'hirudine est maximum le jour chez le rat.

VALIDATION DE LA MÉTHODE SQUELETTO- CHRONOLOGIQUE POUR L'ESTIMATION DE L'ÂGE CHEZ UN PRIMATE, MICROCEBUS MURINUS

F. Aujard¹, S. Croci², J. Castanet², J. Cubo², E. de Margerie², M. Perret¹ -

¹Ecophysiologie, DEGB MNHN, CNRS UMR 8571, 4 avenue du Petit Château, 91800 Brunoy. ²Equipe « Formations squelettiques », UPMC - Paris 6, CNRS UMR 8570, case 7077, 4 place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05.

La squelettechronologie permet d'estimer l'âge d'un individu à partir de l'enregistrement périodique de lignes d'arrêt de croissance (LAC) dans son squelette. Cette méthode, largement utilisée chez les vertébrés ectothermes, reste controversée chez les mammifères. En outre, la validation de la méthode n'a jamais été envisagée sur les os des primates. Pour tester la valeur de la squelettechronologie chez un primate, nous avons utilisé le Microcèbe (*Microcebus murinus*), prosimien à forte saisonnalité et d'une longévité potentielle de 12 ans. Après avoir calculé la vitesse de croissance osseuse en épaisseur à l'aide de marquages multiples par fluorochromes sur des juvéniles, nous avons étudié les lignes d'arrêt de croissance (LAC) des os longs sur une large population d'animaux captifs (43 mâles et 23 femelles, âgés de 0 à 11 ans). Le tibia, en particulier, présente des LAC distinctes dans la partie externe de sa corticale diaphysaire. La partie interne, relativement épaisse et vascularisée, résulte d'une croissance osseuse périostique rapide chez le jeune. Elle s'achève par une première LAC correspondant à la première saison de jours courts. Dans les deux sexes, le nombre de LAC est bien corrélé avec l'âge individuel, au moins jusqu'à 6 ans. La croissance en épaisseur de l'os persiste donc à l'âge adulte et une LAC supplémentaire se formerait chaque année. A partir de 5 ou 6 ans, la croissance osseuse et l'enregistrement des LAC s'arrêtent. L'âge réel d'un animal très âgé sera donc sous-estimé. Le mécanisme par lequel la photopériode agit sur la croissance osseuse reste à déterminer. Le rôle de la mélatonine, dont le taux diminue fortement avec l'âge chez cette espèce, peut être envisagé. En conclusion, cette étude permet pour la première fois la validation de la squelettechronologie dans l'estimation de l'âge à partir des marques de croissance osseuses chez un primate. Elle ouvre des perspectives sur l'étude des mécanismes à l'origine des variations photopériodiques de l'ostéogenèse périostique chez le Microcèbe.

(Suite page 6)

(Suite de la page 5)

MÉTHODE POUR DÉTERMINER, SUR LES PUCES À ADN, LES GÈNES EXPRIMANT UN RYTHME CIRCADIEN CHEZ LA SOURIS

JACQUES BEAU¹, FRANCK DELAUNAY², SAMUEL LACOCHE², ALINE GRÉCHEZ-CASSIAU² ET FRANCIS LÉVI¹

¹ chronothérapeutique des Cancers, Inserm E 0354, 94800 Villejuif

² Université de Nice-Sophia Antipolis, UMR CNRS 6078, 06230 Villefranche/mer

Les puces à ADN permettent de déterminer simultanément le niveau d'expression de milliers de gènes. Une observation le long du nyctémère doit permettre de déterminer ceux qui présentent un rythme circadien. Cet objectif est rendu délicat par deux aspects : comment qualifier la notion de «circadien» et quels gènes ressortissent à cette définition. De surcroît, le problème est rendu plus complexe par les difficultés de mesure sur les puces et le grand nombre de gènes. En effet, il est bien connu que sur un grand nombre de tests, entachés d'erreurs aléatoires, parmi ceux, objectivement négatifs, un certain nombre apparaîtront positifs et que d'autres, objectivement positifs, ne seront pas détectés. Notre méthode d'optimisation consiste à déterminer une fonction de coût par combinaison linéaire de paramètres indépendants, affectés d'un coefficient de pondération, et caractérisant l'aspect circadien. Les paramètres retenus sont : le coefficient de corrélation entre le rythme et le synchroniseur jour/nuit ; les valeurs extrémales ainsi que les valeurs moyennes et efficaces du rythme ; le coefficient de corrélation inter série (sur deux séries de 24 h) et l'amplitude de la raie circadienne de la FFT. Parmi les gènes représentés sur la puce certains, connus pour leur aspect circadien, sont pris comme références. Par ailleurs, nous construisons un ensemble de séries aléatoires de taille identique au nombre de gènes sur la puce. Nous effectuons alors une procédure d'optimisation de la fonction de coût, afin d'obtenir des valeurs qui classent les séries en plaçant celles de référence dans les premiers rangs et les aléatoires avec des scores les plus faibles possibles.

Sur des mesures effectuées sur les gènes exprimés dans le foie de la souris, nous obtenons une probabilité de détection de 100 % (les séries de référence se classent parmi les 180 premières sur les 6000 étudiées) avec un taux de fausse alarme inférieur à 1% pour 300 séries retenues comme circadiennes. Une fois effectué ce choix les 300 séries sont réparties selon l'acrophase afin de regrouper les différents gènes en 6 groupes balayant le nyctémère, dans chaque groupe les gènes étant considérés comme synchrones.

ETUDE LONGITUDINALE DE LA TEMPERATURE CORPORELLE AU COURS DE LA TRYPANOSOMIASE EXPERIMENTALE CHEZ LE RAT

BERGE, B.¹, BLANC, A.¹, REHAÏLIA, M.¹, CHEVRIER, C.², BOURDON, L.², HASSNAOUI, M.¹, DORKENOO, M.¹, BUISSON, B.¹, BUGUET, A.³

¹Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, Saint-Etienne ;

²Centre de recherche du service des armées, Grenoble ; ³Institut

de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille

L'infection par *Trypanosoma brucei brucei* (*T.b.b.*) induit des perturbations des rythmes circadiens lors du stade neurologique. Des hypothermies sont constatées chez les rats atteints par la maladie. Cette étude décrit l'organisation des températures corporelles et recherche l'instant de la dérégulation de leur rythme circadien lors de la trypanosomiase expérimentale, afin d'estimer le moment du passage en stade neurologique.

La température de 16 rats mâles Sprague-Dawley a été enregistrée de façon longitudinale. L'inoculation de *T.b.b.* est effectuée une semaine après le début de l'enregistrement. Les modifications de la distribution des températures sont suivies au cours de la maladie. En parallèle, le rythme nyctéméral de la température est étudié par la méthode du périodogramme du Chi².

La distribution des températures présente une bimodalité marquée chez les rats sains (p-value=0,01). Au cours de la maladie, la distribution se modifie progressivement dès les premiers jours de l'infection et jusqu'à la mort du rat en devenant clairement asymétrique, plus aplatie et unimodale (p-value>0,1). Une plus grande dispersion des températures vers de faibles valeurs (jusqu'à 35,2°C) et un décalage de 0,6°C du mode principal vers les hautes températures (p-value<0,001) sont observés. Par ailleurs, la dérégulation du rythme circadien de la température intervient à 10±2 jours.

Les températures du rat sain s'organisent autour de 2 points d'équilibre stable. Une dérive conjointe est montrée tant dans l'organisation des distributions vers un seul point d'équilibre stable que dans l'effondrement de l'expression de la période circadienne, intervenant en moyenne 10 jours après l'infection. Le stade neurologique coïnciderait avec cet événement et avec les hypothermies ponctuelles. Puisque la diminution de la température est un mécanisme régulé, considéré comme une stratégie adaptative réduisant le niveau métabolique de l'animal au repos, ces hypothermies sont-elles des mécanismes régulateurs ou conduisent-elles aux complications cliniques lors de la trypanosomiase ?

DETERMINATION DES SOREMPS (SLEEP ONSET RAPID EYE MOVEMENT PERIODS) LORS DE LA MALADIE DU SOMMEIL

BERGE, B.¹, REHAÏLIA, M.¹, BLANC, A.¹, BOURDON, L.², HASSNAOUI, M.¹, DORKENOO, M.¹, CESPUGLIO, R.³, TAPIE, P.⁴, BUISSON, B.¹, BUGUET, A.⁵

¹Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, Saint-Etienne ;

²Centre de recherche du service des armées ; ³INSERM U-480 ;

⁴Institut de neurologie tropicale, Limoges ; ⁵Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille

L'inoculation de *Trypanosoma brucei gambiense* par la mouche tsé-tsé est suivie d'une multiplication des parasites dans le système hémolympatique (stade I). Une dérégulation de la rythmicité circadienne du cycle veille sommeil est induite au stade II lorsque le parasite franchit la barrière hémolympatique.

(Suite page 7)

(Suite de la page 6)

méningée. Le diagnostic crucial des stades I et II doit être élucidé avant d'apporter un traitement approprié.

Les 25 malades étudiés, classés en trois groupes (3 patients en stade I, 11 en stade II précoce et 11 en stade II avancé) selon les symptômes cliniques et les tests biologiques, sont comparés à 6 volontaires sains. Un modèle stochastique markovien est utilisé pour décrire les enregistrements polyhypnographiques. Ces tracés sont analysés pour décrire la structure des états de vigilance, en terme de durée et d'enchaînements. Des tests de Smirnov sont utilisés pour comparer les distributions cumulées des latences au sommeil lent profond et au sommeil paradoxal.

Chez tous les individus, la distribution des durées de l'éveil est décrite par un mélange de lois exponentielles, suggérant que l'éveil est généré par plusieurs processus. Cette modélisation conduit à reconnaître 5 types d'éveils (W1-W5). En particulier, la limite entre l'éveil court (inférieur à 2 min) et les éveils longs constitue chez le sujet sain un seuil fonctionnel dans l'organisation des états de vigilance. Les transitions sont possibles vers tous les autres états à partir d'éveils courts tandis que les éveils longs conduisent seulement au sommeil lent léger. Le sommeil paradoxal succédant à un éveil long n'apparaît généralement qu'au stade II ($p=0,13$ pour le groupe des patients en stade II avancé). Des latences courtes au sommeil paradoxal (SOREMPs : *Sleep Onset Rapid Eye Movement Periods*) marquent le stade II de la maladie. Le critère séparant les latences « normales » des SOREMPs est situé à 12 min, proche de la valeur fournie par l'ICSD (*International Classification of Sleep Disorders*).

Ce modèle markovien, basé sur les enregistrements polyhypnographiques, permet de décrire la dérégulation de la structure interne du sommeil et de mieux définir les SOREMPs lors de la maladie du sommeil dans un but d'aide au diagnostic des stades I et II.

RYTHME CIRCADIEN DE LA CINEMATIQUE DU MOUVEMENT DE PEDALAGE CHEZ LE CYCLISTE

N BESSOT¹, S MOUSSAY¹, A GAUTHIER¹, B SESSBOUÉ², J LARUE¹ ET D DAVENNE¹.

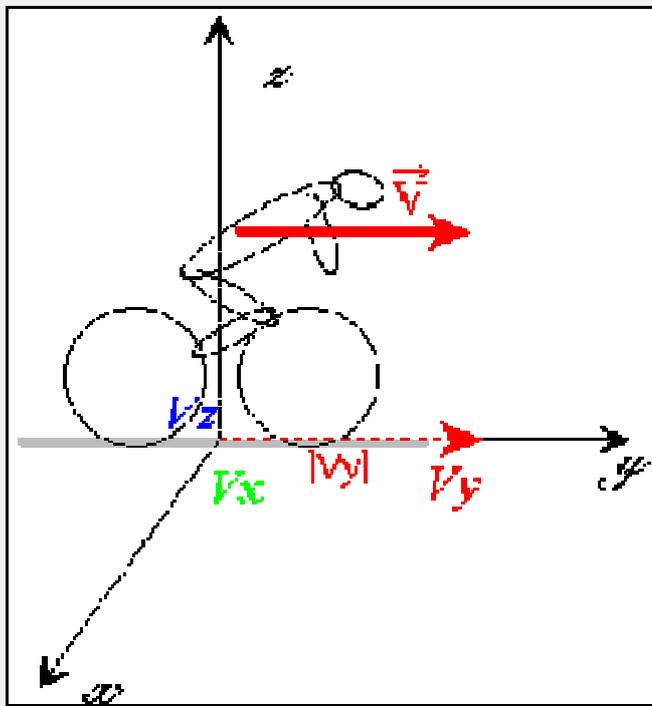
1 C.R.A.P.S. UPRES EA 2131, Université de Caen Basse-Normandie, UFR STAPS, 2 Boulevard du Maréchal Juin, 14032 Caen Cedex, France.

2 C.H.U. Caen, Institut Régional de Médecine du Sport, 14033 Caen Cedex, France.

En cyclisme, l'angle d'ouverture de la cheville est certainement un déterminant important de l'orientation de la force appliquée à la pédale et ainsi de l'efficacité du pédalage. Lors d'une étude précédente il a été observé que l'angle moyen d'ouverture de la cheville au cours du cycle de pédalage est supérieur à 18:00 h par rapport à 06:00h.. L'objectif de cette étude est d'une part d'étudier les variations circadiennes de la cinématique du pédalage et d'autres part d'identifier leurs origines.

10 cyclistes ont effectué un exercice sous maxi-

mal (50 % de la PMA) sur un cyclo-ergomètre (SRM High performance Ergometer). L'épreuve était constituée de trois paliers de 5 minutes ou la fréquence de pédalage était successivement imposée à 70 révolutions par minute, 90 révolutions par minute et 120 révolutions par minute, et cela à 5 heures distinctes de la journée (06:00 h, 10:00 h, 14:00, 18:00 et 22:00 h). L'angle d'ouverture de la cheville a été enregistrée et moyennée sur 5 cycles de pédalage.



Cette étude a montré que la cinématique du pédalage était modifiée au cours de la journée. On observe un rythme circadien de l'angle moyen, de l'angle minimum et maximum de mobilisation de la cheville au cours du cycle de pédalage. Ces observations pourraient s'expliquer par les fluctuations circadiennes de paramètres relatifs au geste de pédalage tels que l'activité neuromusculaire et la commande motrice.

EVOLUTION DES ACTIVITES CORTICOSURRENALIENNE ET GONADIQUE, AU COURS DE LA CROISSANCE PUBERTAIRE, CHEZ LE MOUTON D'MAN

N. BOUKENAOUI⁽¹⁾⁽²⁾, Z. AMIRAT⁽¹⁾ ET F. KHAMMAR⁽¹⁾

⁽¹⁾ Laboratoire de Recherches en Zones Arides, USTHB, BP 44 Alger Gare, 16000 Algérie

⁽²⁾ Département des Sciences Vétérinaires, Faculté Agrovétérinaire et Biologie, Université Sâad Dahleb, 09000 Blida, Algérie

Il s'agit dans cette étude de suivre le rythme de sécrétion des glucocorticoïdes totaux et des androgènes totaux chez le mouton D'Man, espèce très prolifique vivant dans le sud-ouest du Sahara Algérien.

Onze agneaux mâles élevés à la station expérimentale d'El-Goléa (30°34' N., 02°52' E.), sont soumis aux variations climatiques de température et de lumière naturelles. Après sevrage (3 mois), les agneaux sont nourris suivant les saisons à l'orge, à la luzerne fraîche, aux dattes sèches et au fourrage.

(Suite page 8)

(Suite de la page 7)

L'eau est fournie ad libitum. Les prélèvements sanguins (entre 9h00 et 12h00 toutes les 30 minutes) sont réalisés, par ponction de la veine jugulaire, tous les 15 jours de 1 jour après la naissance jusqu'à l'âge de 12 mois. Les hormones sont dosées par radioimmunologie.

Les valeurs les plus élevées en glucocorticoïdes sont observées durant les deux premières quinzaines de la vie ; les valeurs les plus basses entre 2 et 7 mois, suivies de valeurs intermédiaires entre 7 mois et demi et 12 mois. Le mode de sécrétion de ces hormones ne suit pas un rythme bien défini ; on note la présence d'un rythme nyctéméral à l'âge de 8 – 9 mois.

Les teneurs plasmatiques moyennes en androgènes totaux sont très faibles à la naissance, puis augmentent progressivement à partir de 1 mois pour atteindre des valeurs plus élevées à 7 mois. La première augmentation (+118% ; $p < 0,01$) est observée à l'âge de 3 mois et pourrait correspondre au début de l'installation de la puberté. On révèle la présence d'un rythme nyctéméral de sécrétion à partir de 2 mois avec des valeurs élevées à 9h00 et des valeurs basses à 12h00.

MALADIE DU SOMMEIL : TROUBLE DU RYTHME CIRCADIEN DU SOMMEIL ET SOREM, MARQUEUR PRECOCE DU STADE NERVEUX

BUGUET A.¹, BISSER S.^{2,3}, JOSENANDO T.³, CHAPOTOT F.⁴

¹Institut de médecine tropicale du service de santé des armées – Le Pharo, Marseille, France ; ²Institut de neurologie tropicale, Limoges, France ; ³Instituto de combate e controlo das tripanossomiases, Luanda, Angola ; ⁴Centre de recherches du service de santé des armées Emile Pardé, La Tronche, France

La maladie du sommeil à *Trypanosoma brucei gambiense* évolue en deux stades (1 : lymphaticosanguin ; 2 : méningo-encéphalitique ou nerveux) traités respectivement par pentamidine et mélarsoprol. Le mélarsoprol, un sel d'arsenic, peut provoquer une encéphalopathie mortelle dans environ 10 % des cas. Il est donc crucial de faire le diagnostic de stade, notamment dans les cas où clinique et biologie ne le permettent pas. Au stade neurologique, les enregistrements polysomnographiques (PSG) ont révélé deux altérations majeures : i) une dérégulation de l'alternance circadienne de la veille et du sommeil évoluant vers un sommeil polyphasique et ii) des épisodes de sommeil débutant par du sommeil paradoxal (SOREM des Anglo-Saxons). Chez l'Africain en bonne santé, comme partout ailleurs sur Terre, le sommeil paradoxal ne survient qu'après environ une heure de sommeil orthodoxe (stades 1, 2, 3 ou 4). Nous avons donc cherché à savoir si les troubles circadiens et/ou les SOREM pouvaient avoir une signification pathogénique particulière. Huit patients ont été enregistrés par PSG durant 48 heures avant et après traitement. Ils étaient considérés cliniquement et biologiquement comme étant au stade 1 (2 patients) ou au stade 2 (4 patients) ; pour 2 patients la décision a été difficile, ils ont été classés comme étant au « stade intermédiaire » et traités par pentamidine.

Les patients au stade 1 n'ont montré aucun signe : ni trouble du rythme circadien du cycle veille sommeil, ni SOREM. Comme les patients en stade 2, les patients en « stade intermédiaire » ont présenté des SOREM, bien qu'ils n'aient pas montré de trouble circadien évident. Ils peuvent donc être considérés comme des patients en stade 2. Ils auraient peut être dû être traités par mélarsoprol, comme l'a indiqué l'aggravation des signes deux semaines après traitement. Les SOREM pourraient représenter un marqueur de la pénétration du trypanosome dans le système nerveux central.

MODIFICATIONS AVEC L'ÂGE DU RYTHME JOURNALIER D'ACTIVITÉ LOCOMOTRICE CHEZ UN PRIMATE

F CAYETANOT¹; EW VAN SOMEREN²; F AUJARD¹.

¹CNRS UMR 8571, 4 ave du petit château, 91800 Brunoy, France. ²Netherlands Institute for Brain Research, Meibergdreef 33 1105AZ Amsterdam, Netherlands

Peu d'informations sont actuellement disponibles concernant l'effet du vieillissement sur les rythmes circadiens chez les primates, la plupart des études ayant été réalisées chez les rongeurs. Notre étude porte sur un primate nocturne, le Microcèbe (*Microcebus murinus*). Par enregistrement télémétrique, nous avons comparé le rythme journalier de l'activité locomotrice d'animaux adultes ($n=6$; 2-4 ans) et âgés ($n=8$; 6-8 ans) placés dans des cages individuelles maintenues dans différentes conditions de lumière : LD 14/10, avance puis retard de phase de 6h.. En LD 14/10, les animaux âgés présentent une diminution de la quantité d'activité locomotrice nocturne (10.0 ± 0.3 UA vs 27.1 ± 0.4 UA chez les adultes) ainsi qu'une augmentation de la fragmentation de cette activité locomotrice par rapport aux animaux adultes. Les microcèbes âgés présentent un début d'activité locomotrice plus précoce que les microcèbes adultes (53 ± 11 min avant le début de la nuit vs 31 ± 12 min chez l'adulte). En outre, une activité résiduelle est observée chez les microcèbes âgés en début de phase diurne. De ce fait, l'activité diurne représente une forte proportion de l'activité totale journalière (21%) alors que cette activité est entièrement limitée à la nuit chez les adultes. Chez les animaux âgés, le retard de phase de 6h entraîne une resynchronisation effective en 1.5 ± 0.5 j des rythmes d'activité locomotrice et de température interne, alors que l'avance de phase de 6h n'est compensée qu'en 3.5 ± 0.5 j. Ces valeurs ne diffèrent pas de celles obtenues chez les microcèbes adultes. En conclusion, le vieillissement chez le Microcèbe entraîne une diminution d'amplitude et une altération de la synchronisation du rythme d'activité locomotrice par rapport au cycle jour/nuit. Les facultés de resynchronisation suite à des décalages de phase ne sont pas altérées avec l'âge. Ces modifications liées à l'âge pourraient avoir pour origine une diminution de la sensibilité photique et/ou une altération du fonctionnement de l'horloge interne.

(Suite page 9)

(Suite de la page 8)

VARIATION JOUR/NUIT DE SÉROTONINE DANS LE SYSTÈME NERVEUX DE *DAPHNIA LONGISPINA* (CLADOCERA, CRUSTACEA)

S. CELLIER-MICHEL, J. ATTIA

Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr. Paul Michelon, 42023 Saint-Etienne, France tel. (33) 4 77 48 15 20

Ce travail porte sur la recherche du rôle des yeux et du système nerveux dans le contrôle des rythmes quotidiens de déplacement de Crustacés planctoniques.

Les migrations du zooplancton, connues depuis le 19^{ème} siècle, sont décrites comme des déplacements coïncidant plus ou moins avec les variations de l'éclairement. En fait des études antérieures ont montré que les rythmes d'activités comportementales de *Daphnia longispina*, persistant en LL, sont entraînés par les cycles lumineux et sont sous l'influence d'un rythme circadien et non nycthéral.

Des manifestations en relation avec l'horloge contrôlant les rythmes de déplacements de *D. longispina* ont été observés tels que des déplacements des pigments des ommatidies de l'œil.

Toutefois, un oscillateur interne ne peut contrôler le fonctionnement d'un tel dispositif que par le biais de médiateurs chimiques. Chez *Daphnia*, nous avons détecté par immunomarquage, la présence de sérotonine principalement au niveau du ganglion supra-œsophagien. L'immunoréactivité, principalement au niveau de deux neurones, est significativement plus élevée la nuit que le jour.

La sérotonine, une molécule largement répandue chez les vertébrés et les invertébrés, intervient dans de nombreux processus physiologiques et comportementaux. La connaissance du cycle quotidien de cette molécule pourrait confirmer sa participation dans le contrôle du rythme des migrations verticales chez les Cladocères du genre *Daphnia*. Enfin nous envisageons une étude avec un inhibiteur de la synthèse de la sérotonine : parachlorophenylalanine-méthylester. Si la sérotonine participe au contrôle du rythme circadien de l'activité locomotrice, son absence le modifiera.

SYNCHRONISATION DE L'HORLOGE CIRCA-DIENNE SUPRACHIASMATIQUE PAR DES STIMULI LUMINEUX ET ALIMENTAIRES

E. CHALLET, C. GRAFF, I. CALDELAS ET P. PÉVET.

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, Centre National de la Recherche Scientifique, Université Louis Pasteur, UMR7518, 67000 Strasbourg.

La machinerie des horloges circadiennes chez les Mammifères implique différents acteurs moléculaires qui présentent des patrons temporels d'expression caractéristiques. En présence d'un cycle lumière obscurité, la synchronisation de l'horloge circadienne localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) est basée essentiellement sur une remise à l'heure quotidienne par des stimuli lumineux. Les déphasages induits par la lumière sont corrélés, d'une part, à une activation de la transcription de plusieurs gènes-

horloges, notamment *Per1* et *Per2* et, d'autre part, à une réduction de la transcription de *Cry2*. En conditions d'obscurité constante, l'horloge suprachiasmatique peut être synchronisée par un nourrissage hypocalorique quotidien, comme le montre la synchronisation des rythmes comportementaux (activité locomotrice) et moléculaires (expression rythmique des gènes-horloges dans les NSC). L'organisation temporelle des boucles de transcription des gènes-horloges *Per1*, *Per2* et *Bmal1* est similaire dans les NSC de rongeurs synchronisés, soit par la lumière (présence d'un cycle lumière obscurité et nourriture *ad libitum*), soit par la nourriture (nourrissage hypocalorique et obscurité constante). Cependant, la relation de phase entre le rythme d'activité locomotrice et les boucles transcriptionnelles des NSC est totalement différente dans ces deux situations de synchronisation, ce qui suggère des modifications dans la régulation des effecteurs de l'horloge circadienne. De plus, un nourrissage hypocalorique quotidien est capable de modifier l'organisation rythmique réglée par le cycle lumière-obscurité. Une telle situation de conflit entre synchroniseurs lumineux et alimentaires provoque non seulement une avance de phase du rythme d'activité locomotrice, mais aussi des changements de phase différentiels au sein des boucles transcriptionnelles (*Per1*, *Per2*, *Cry2* et *Bmal1*) des NSC.

ETUDE COMPARATIVE DES RYTHMICITÉS HEBDOMADAIRES DU SOMMEIL NOCTURNE D'ENFANTS DE 5 À 10 ANS SELON LEUR ÂGE ET LEUR ENVIRONNEMENT SOCIO-ÉCONOMIQUE.

R. CLARISSE¹, F. TESTU¹, N. LE FLOC'H¹.

¹Laboratoire 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, BP 4103, 37041 Tours cedex 1.

Cette recherche, réalisée auprès de 644 élèves de 5 à 10 ans, scolarisés dans l'Académie d'Orléans-Tours, se proposait d'étudier les pratiques à l'égard du sommeil nocturne de jeunes enfants selon leur âge et leur environnement socio-économique.

Pour accéder aux habitudes de sommeil (durées, horaires de coucher et de lever et fluctuations hebdomadaires), une enquête a été réalisée auprès des familles des enfants grâce à une grille standardisée, remplie jour après jour du lundi au dimanche, la même semaine scolaire pour tous les enfants.

Confortant des résultats connus, on relève ici une diminution de la durée de sommeil au fil de l'âge chez l'enfant de la maternelle au CM2. Les pratiques se distinguent nettement à partir du CE2 selon que l'établissement de scolarisation de l'enfant appartienne ou non à une Zone d'Éducation Prioritaire (ZEP). Ainsi, s'il existe une réduction de la durée de sommeil imputable à des facteurs développementaux, les différences entre les durées de sommeil des enfants de 5 ans et de 10 ans doublent selon qu'ils sont issus de ZEP ou non. Ces résultats proviennent, selon cette étude, d'horaires de couchers plus tardifs contrairement à ceux de levers qui présentent une grande si-

(Suite page 10)

(Suite de la page 9)

milarité. Concernant les fluctuations hebdomadaires du sommeil, on observe que les durées de sommeil sont très comparables pour tous les enfants même si celles-ci restent moindres en ZEP. L'analyse met en évidence la place privilégiée de la nuit du mardi au mercredi qui est celle où les enfants dorment le plus grâce à un lever plus tardif. Cette récupération est absente chez les enfants de ZEP de CM1 et de CM2 traduisant un coucher plus tardif et un lever, qui, pour ces derniers, reste matinal.

Les résultats obtenus montrent qu'aux facteurs physiologiques et développementaux concernant les rythmicités hebdomadaires du sommeil nocturne des enfants s'ajoute l'incidence du contexte socio-environnemental. Ces observations invitent tout particulièrement à être attentif aux synchroniseurs externes que sont l'emploi du temps scolaire et les pratiques induites par les rythmes de vie et de travail de la famille à l'égard du sommeil des enfants.

LA PHOTORECEPTION CIRCADIENNE

HM. COOPER

Non transmis

EFFETS CHRONOPSYCHOLOGIQUES DE L'HYPOXIE MODÉRÉE PROLONGÉE (3600 M) DANS LE DOMAINE AERONAUTIQUE

O COSTE^{1,2}, D BATEJAT¹, M BEAUMONT¹, P VAN BEERS¹, Y TOUITOU²

¹ Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées et Laboratoire de Médecine Aérospatiale, F-91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.

² Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, F-75651 Paris Cedex.

Dans le cadre d'une étude sur les effets chronobiologiques de l'hypoxie modérée prolongée correspondant à des altitudes comprises entre 2400 et 3600 mètres, situation habituelle pour les équipages et les passagers sur aéronef pressurisé, les premiers résultats montrent une altération du rythme de la température centrale avec retard de phase après une exposition de 8 heures à 3600 mètres. Le but de ce travail a donc consisté à étudier l'impact d'une hypoxie modérée prolongée sur les rythmes chronopsychologiques à cette altitude. 20 sujets masculins, volontaires sains, de 20 à 40 ans, synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne, ont été exposés en caisson hypobare, de 08h00 à 16h00, à une hypoxie hypobarique correspondant à 3600 m. La vigilance, l'humeur, le niveau de fatigue, ainsi que le niveau de performance cognitive des sujets ont été analysés toutes les 2 heures entre 08h00 et 18h00. La plupart des paramètres subjectifs présente une rythmicité habituelle, non modifiée par l'hypoxie. Les performances cognitives des tâches les plus complexes (traitement spatial, mathématique et de logique grammaticale) sont perturbées à des degrés divers, sans qu'aucun rythme puisse être mis en évidence. Ces résultats montrent les effets complexes de l'hypoxie sur l'efficacité cognitive sans altération par ailleurs de la rythmicité journalière du niveau de vigilance habituellement décrite. Ils pourraient être expliqués par l'exis-

tence au sein du système nerveux central de plusieurs horloges, présentant une sensibilité différentielle à l'hypoxie.

MÉCANISMES DE LA FATIGUE EN AÉRONAUTIQUE : EFFETS DE L'HYPOXIE MODÉRÉE PROLONGÉE SUR LA STRUCTURE CIRCADIENNE HUMAINE

O COSTE^{1,2}, M BEAUMONT¹, D BATEJAT¹, P VAN BEERS¹, Y TOUITOU²

¹ Institut de Médecine Aérospatiale du Service de Santé des Armées et Laboratoire de Médecine Aérospatiale, F-91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.

² Service de Biochimie Médicale et Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, F-75651 Paris Cedex.

Lors de vols de longue durée sur aéronef pressurisé, personnels et passagers sont exposés à une hypoxie hypobarique modérée prolongée qui pourrait être un élément générateur d'un état de fatigue par perturbation des rythmes circadiens, en dehors de tout décalage horaire. Le but de notre étude a consisté à évaluer l'impact d'une telle hypoxie sur les rythmes circadiens de la température centrale et de la mélatonine plasmatique, étudiés sur 5 et 2 nycthèmes respectivement et considérés comme des rythmes marqueurs. 20 sujets masculins, volontaires sains, de 20 à 40 ans, synchronisés par une activité diurne et un repos nocturne, ont été soumis de 08h00 à 16h00, à 4 semaines d'intervalle, à 2 niveaux d'hypoxie simulée en caisson. Les niveaux retenus correspondent aux altitudes de 2400 m, puis de 3600 m (limites réglementaires civiles et militaires en matière de pressurisation). L'exposition à une hypoxie modérée prolongée altère le rythme de température corporelle discrètement à 2400 m et de façon plus marquée à 3600 m avec augmentation du niveau moyen de température et apparition d'un retard de phase transitoire. Le pic plasmatique nocturne de mélatonine est significativement diminué après exposition hypoxique dès 2400 m et d'autant plus que l'altitude atteinte est élevée. L'exposition à une hypoxie modérée prolongée semble donc susceptible d'altérer la structure circadienne humaine en l'absence de tout décalage horaire, contribuant à expliquer les états de fatigue rapportés après un vol de longue durée.

DYSRYTHMIE CIRCADIENNE DE L'ALTERNANCE VEILLE SOMMEIL ET SOREMP DANS UN MODELE EXPERIMENTAL DE TRYPANOSOMOSE AFRICAINE

A. DARSAUD^{1 ET 2}, L. BOURDON¹, S. MERCIER¹, F. CHAPOTOT¹, B. BOUTEILLE², C. CHEVRIER¹, F. CANINI¹, R. CESPUGLIO³, M. DUMAS², A. BUGUET⁴

(1) Centre de recherches du service de santé des armées / FH, La Tronche (2) Institut de neurologie tropicale, Université de Limoges (3) INSERM-U 480, Université Claude-Bernard Lyon I (4) Institut de médecine tropicale – Le Pharo, Marseille

Les patients atteints de trypanosomose humaine Africaine (THA), provoquée par *Trypanosoma brucei* (*T. b.*), présentent deux principales caractéristiques récurrentes : 1) une dysrégulation de la rythmicité circadienne de l'alternance veille sommeil, proportionnelle à la sévérité de l'atteinte clinique 2) la survenue

(Suite page 11)

(Suite de la page 10)

d'endormissements directs en sommeil paradoxal (SOREMP). Ce tableau clinique est en faveur d'une dérégulation de l'horloge interne, par atteinte du noyau suprachiasmatique, ou de ses voies de communication avec les noyaux sérotoninergiques de la partie rostrale du pont. L'analyse des rythmes biologiques a été réalisée sur un modèle expérimental à *T. b. brucei* pour confirmer cette hypothèse et apprécier la gravité de l'atteinte encéphalitique. Les activités électrocorticale et électromyographique de 10 rats ont été enregistrées en continu deux jours avant infestation et poursuivies jusqu'au décès de l'animal. Après numérisation des enregistrements, les signaux ont été analysés visuellement afin d'objectiver les différents stades de vigilance et d'apprécier l'aspect qualitatif des tracés électrophysiologiques ainsi que l'architecture interne du sommeil. Une dysrythmie circadienne veille sommeil apparaît, se traduisant par un envahissement d'épisodes de sommeil sur l'ensemble du nyctémère et une augmentation du nombre de transitions d'un stade de vigilance à un autre, proportionnelle à la durée d'infestation. Une augmentation du pourcentage de sommeil au profit de l'éveil est observée très tardivement, le pourcentage des différents stades de vigilance reste cependant proche de la normale au cours des deux premières semaines post-infestation. Des transitions anormales sont objectivées, en particulier la présence d'endormissements directs en sommeil paradoxal. Des oscillations lentes anormales hypersynchrones en sommeil lent apparaissent, deux jours ante-mortem. Les perturbations de la rythmicité circadienne de la vigilance de notre modèle, confortent l'hypothèse de l'atteinte du système circadien principal qui accompagne les lésions méningo-encéphalitiques terminales. Fort des symptômes cliniques observés chez l'homme, les altérations mesurées dans cette étude, plus particulièrement la survenue de SOREMP, pourraient constituer un élément de diagnostic de l'entrée en phase neuronale de la THA. Ces travaux valident la robustesse du modèle expérimental et ouvrent des perspectives physiopathologique et thérapeutique.

EFFETS DE LA MELATONINE SUR DES SECRÉTIIONS HYPOPHYSAIRES (HORMONE DE CROISSANCE ET PROLACTINE) CHEZ LA TRUITE, *ONCORHYNCHUS MYKISS*.

D. FAZZARI¹, J. FALCON², L. BESSEAU², J. ATTIA¹, M. BEAUCHAUD¹, G. BOEUF²

¹Université Jean Monnet – Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée – 23 rue du Dr P. Michelon, F-42023 Saint-Etienne Cedex 02

²Laboratoire Arago, UMR 7628, CNRS/Université P et M Curie, BP 44, F-66651 Banyuls sur Mer

Chez les poissons téléostéens, la croissance et la reproduction sont fortement influencées par les facteurs externes de l'environnement tels que les variations journalières et saisonnières de la photopériode et de la température. La glande pinéale des poissons fait partie du système circadien qui contrôle les rythmes biologiques journaliers et annuels à travers la production rythmique de mélatonine. In vivo, la pinélectomie altère la taille des cellules hypophysaires à



prolactine et la croissance des poissons. Les effets sur la croissance dépendent de la photopériode et sont renversées par l'administration de mélatonine. L'étude présente a pour but de savoir si la mélatonine agit directement sur l'hypophyse en contrôlant la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et la prolactine (PRL). Nous montrons que la forskoline, un stimulateur de l'adényl-cyclase, induit une augmentation de la sécrétion de GH, qui est réduite en présence de concentration pico et nanomolaire de mélatonine. Pour des concentrations élevées, les effets de la mélatonine apparaissent stimulateurs. Nous observons également une corrélation négative entre les variations relatives de la quantité de GH sécrétée dans le milieu de culture et les variations relatives de la quantité de GH détectée par immunocytochimie sur des coupes d'hypophyse. En absence de forskoline, la mélatonine induit une augmentation dose-dépendante de la sécrétion de GH et une diminution dose-dépendante de la sécrétion de PRL. Nos résultats conduisent à la mise en évidence, pour la première fois, de la modulation des sécrétions de GH et PRL par la mélatonine dans l'hypophyse : ces effets résulteraient de l'action directe de la mélatonine sur les cellules hypophysaires. La grande complexité des réponses observées suggère l'implication de plusieurs types de récepteurs à mélatonine.

RÉGULATION DES MODIFICATIONS SAISONNIÈRES DU PIC DE MÉLATONINE CHEZ LES RONGEURS.

M.-L. GARIDOU ; B. VIVIEN ; P. PÉVET ET V. SIMON-NEAUX

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

La synthèse de mélatonine est augmentée durant la nuit avec des variations saisonnières reproductibles qui constituent un message endocrine clé pour synchroniser les fonctions biologiques annuelles avec les saisons. Alors que les mécanismes impliqués dans la régulation journalière de la synthèse de mélatonine sont bien définis, ceux contrôlant les variations saisonnières de la durée et de l'amplitude du pic nocturne de mélatonine sont moins connus.

Nous avons étudié la régulation saisonnière des deux principales enzymes de synthèse de mélatonine, l'arylalkylamine-*N*-acétyltransférase (AA-NAT)

(Suite page 12)

(Suite de la page 11)

et l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) chez plusieurs rongeurs (rat, hamsters d'Europe et Sibérien, *Arvicanthis*). Chez tous les rongeurs placés en photopériode courte, l'allongement du pic nocturne de mélatonine dépend directement de l'allongement de la durée des pics d'expression génique et de l'activité de l'AA-NAT. Cependant cet ajustement présente de fortes variations interspécifiques. Les facteurs impliqués dans l'augmentation de l'amplitude du pic de mélatonine diffèrent selon les espèces : AA-NAT, HIOMT ou substrat de la mélatonine. De plus, nous suggérons que ces régulations sont conditionnées, non seulement par la photopériode mais aussi par d'autres facteurs environnementaux (température, humidité ou disponibilité en nourriture).

La régulation des variations saisonnières de mélatonine nécessiterait ainsi l'intégration de plusieurs facteurs extérieurs pour l'adaptation des organismes aux variations saisonnières de leur environnement.

ETAPES ESSENTIELLES DANS L'ANALYSE DES RYTHMES : QUALITE DES DONNEES EXPERIMENTALES, RECHERCHE DE PERIODES PAR ANALYSES SPECTRALES DE PRINCIPES DIVERS, MODELISATION.

L. GOUTHIERE¹

¹Laboratoire de BioStatistiques et d'Informatique Biomédicale, Expert Soft Tech. , Le chemin de la Birotte, F-37320 Esvres / Indre, France, l.gouthiere@euroestech.net, <http://www.euroestech.net>

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

La qualité des données est une notion nouvelle qui est présente depuis longtemps dans l'industrie et qui semble essentielle dans toute expérimentation scientifique. Ainsi l'expérimentateur peut juger si ses échantillons de données sont exploitables et surtout si ils ne sont pas susceptibles de fausser les résultats à venir. Nous nous proposons de donner quelques méthodes.

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

La modélisation par contre utilise les méthodes classiques que nous passerons rapidement en revue. Nous insisterons simplement sur les tests complémentaires qui permettent de juger d'une bonne modélisation.

EXISTENCE D'UN RYTHME D'ACTIVATION DES MAPK DANS LA GLANDE PINEALE DE RAT NON CONTROLE PAR LES GANGLIONS CERVICAUX

SUPERIEURS

F GUILLAUMOND¹, F GIRAUDET², D BECQUET¹, D SAGE³, G LAFORGE-ANGLADE¹, O BOSLER¹ ET A.M FRANÇOIS-BELLAN¹.

¹ : EA Interactions Fonctionnelles en Neuroendocrinologie ² : INSERM EPI 9902 ³ : CNRS UMR 6150

Chez les mammifères, le système circadien est un système hiérarchisé dans lequel l'horloge centrale, le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (NSC), contrôle de multiples oscillateurs secondaires présents dans tout l'organisme. La glande pinéale est considérée comme un oscillateur secondaire asservi au NSC. Elle est reliée à l'horloge centrale, par une voie neuronale polysynaptique se terminant par des fibres sympathiques issues des ganglions cervicaux supérieurs (GCS) qui libèrent de façon rythmique de la noradrénaline (NA). La voie de transduction des MAPK a été impliquée dans la synchronisation des oscillateurs secondaires par l'horloge centrale. Nous avons cherché à déterminer, s'il existe dans la glande pinéale de rat, un profil d'activation de la cascade des MAPK sous le contrôle de l'horloge centrale via la libération rythmique de NA par les terminaisons sympathiques.

A l'aide d'anticorps spécifiques dirigés contre les formes phosphorylées de ERK1 et ERK2 et de la protéine kinase MEK1/2 située en amont de ERK, nous avons montré que la phosphorylation de ces kinases présente une rythmicité nyctémérale caractérisée par une activation soutenue pendant toute la durée de la période nocturne. Ces rythmes persistent chez des rats maintenus en obscurité constante, ce qui démontre leur nature circadienne.

Nous avons analysé l'expression de P-ERK1 et P-ERK2 chez des animaux soumis soit à des lésions électrolytiques des NSC, soit à une ablation bilatérale des GCS. Alors que la lésion des NSC induit la disparition de l'activation rythmique des protéines ERK1 et ERK2, en revanche, de façon très inattendue, l'ablation des GCS n'entraîne pas la disparition de ces rythmes ni de celui de P-MEK1/2 et ces rythmes demeurent synchronisés sur la période nocturne. Ces résultats démontrent pour la première fois que le NSC peut contrôler certaines fonctions rythmiques dans la glande pinéale par une voie qui n'implique pas les GSC, et donc vraisemblablement de nature humorale. De plus, si le rythme d'activation des MAPK a la même fonction dans un oscillateur secondaire comme la glande pinéale de rat, que celle suggérée dans les horloges centrales alors cette voie de contrôle par le NSC pourrait plus spécifiquement assurer le fonctionnement de la glande pinéale en tant qu'oscillateur circadien.

SYSTEME GONADOTROPE CHEZ LA TORTUE TERRESTRE, TESTUDO GRAECA.

F. HADJ-BEKKOUCHE.

Endocrinologie. Laboratoire BPO. Faculté des Sciences Biologiques. USTHB. BP32 EL-Alia Bab-EzzouarAlger.Algérie.

La Tortue terrestre, *Testudo graeca*, manifeste une activité cyclique caractérisée par une période

(Suite page 13)

(Suite de la page 12)

d'hibernation à partir de l'automne, au cours de laquelle elle s'enfouit dans la terre à des profondeurs variables. Le réveil débute en mars-avril avec une activité maximale en juillet-août.

Le présent travail tente d'établir une corrélation entre les teneurs plasmatiques de la testostérone et l'aspect structural ou ultrastructural de l'axe gonadotrope. 27 animaux vivant dans la région d'Alger sont sacrifiés par décapitation au cours des différents mois, de novembre à octobre. Ils sont répartis en 3 lots : lot 1 de novembre à avril (10 animaux), lot 2 en juin (8 animaux) et lot 3 de juillet à octobre (9 animaux). Le sang prélevé est centrifugé, le plasma stocké à -20°C jusqu'au moment du dosage. Les testicules et l'ensemble du tractus génital est fixé pour une étude structurale et l'hypophyse pour une étude ultrastructurale. La testostérone est déterminée par RIA.

La testostéronémie pour le lot 1 est de $5,08 \pm 1,27\text{ng/ml}$, le lot 2 de $2,57 \pm 0,54\text{ng/ml}$ et le lot 3 elle est de $17,53 \pm 3,61\text{ng/ml}$. La différence entre le mois de juillet et de juin est très significative ($P < 0,01$) elle est également significative ($P < 0,02$) entre le mois de juillet et les autres mois de l'année. Au niveau du testicule, les tubes séminifères ne présentent, de novembre à juin que des spermatogonies et des spermatoocytes. La spermatogenèse débute vers le mois de juillet et se poursuit jusqu'en novembre. La glande interstitielle bien développée au printemps, régresse pendant la période d'hibernation. Au niveau de l'hypophyse antérieure, les cellules gonadotropes identifiées à LH par l'immunocytochimie manifestent dès le mois d'avril une vidange des grains de sécrétion accompagnée du développement des organites de synthèse. En dehors de cette période elles se chargent de granulations et l'ergastoplasme est peu important. Les cellules à prolactine présentent, en juillet un ergastoplasme granuleux très développé et se regranulent de juillet à octobre.

Ainsi, il semble que l'activité maximale de l'axe gonadotrope précède la spermatogenèse et que la concentration élevée de testostérone s'associe avec l'étape de la spermiogenèse.

SYSTEME GONADOTROPE CHEZ LA TORTUE TERRESTRE, TESTUDO GRAECA.

F. HADJ-BEKKOUCHE.

Endocrinologie. Laboratoire BPO. Faculté des Sciences Biologiques. USTHB. BP32 EL-Alia Bab-Ezzouar Alger. Algérie.

La Tortue terrestre, *Testudo graeca*, manifeste une activité cyclique caractérisée par une période d'hibernation à partir de l'automne, au cours de laquelle elle s'enfouit dans la terre à des profondeurs variables. Le réveil débute en mars-avril avec une activité maximale en juillet-août.

Le présent travail tente d'établir une corrélation entre les teneurs plasmatiques de la testostérone et l'aspect structural ou ultrastructural de l'axe gonadotrope. 27 animaux vivant dans la région d'Alger sont sacrifiés par décapitation au cours des différents mois, de novembre à octobre. Ils sont répartis en 3

lots : lot 1 de novembre à avril (10 animaux), lot 2 en juin (8 animaux) et lot 3 de juillet à octobre (9 animaux). Le sang prélevé est centrifugé, le plasma stocké à -20°C jusqu'au moment du dosage. Les testicules et l'ensemble du tractus génital est fixé pour une étude structurale et l'hypophyse pour une étude ultrastructurale. La testostérone est déterminée par RIA.

La testostéronémie pour le lot 1 est de $5,08 \pm 1,27\text{ng/ml}$, le lot 2 de $2,57 \pm 0,54\text{ng/ml}$ et le lot 3 elle est de $17,53 \pm 3,61\text{ng/ml}$. La différence entre le mois de juillet et de juin est très significative ($P < 0,01$) elle est également significative ($P < 0,02$) entre le mois de juillet et les autres mois de l'année. Au niveau du testicule, les tubes séminifères ne présentent, de novembre à juin que des spermatogonies et des spermatoocytes. La spermatogenèse débute vers le mois de juillet et se poursuit jusqu'en novembre. La glande interstitielle bien développée au printemps, régresse pendant la période d'hibernation. Au niveau de l'hypophyse antérieure, les cellules gonadotropes identifiées à LH par l'immunocytochimie manifestent dès le mois d'avril une vidange des grains de sécrétion accompagnée du développement des organites de synthèse. En dehors de cette période elles se chargent de granulations et l'ergastoplasme est peu important. Les cellules à prolactine présentent, en juillet un ergastoplasme granuleux très développé et se regranulent de juillet à octobre.

Ainsi, il semble que l'activité maximale de l'axe gonadotrope précède la spermatogenèse et que la concentration élevée de testostérone s'associe avec l'étape de la spermiogenèse.

L'ORGANISATION TEMPORELLE JOURNALIERE DU COMPORTEMENT DE PONTE CHEZ LA CAILLE JAPONAISE ET LA CAILLE DES BLES : EFFET DE LA DOMESTICATION.

C. HOUELIER, C. GUYOMARC'H, S. LUNINEAU & J.-P. RICHARD.

UMR CNRS 6552 Ethologie-Evolution-Ecologie, Université de Rennes 1, Av du G^{ral} Leclerc, 35041 Rennes cedex.

La caille japonaise présente une organisation temporelle journalière du comportement de ponte centrée en fin d'après-midi. Au cours de précédents travaux, nous avons pu montrer l'existence d'une variabilité interindividuelle de l'heure de ponte se traduisant par



(Suite page 14)

(Suite de la page 13)

l'émergence de deux profils de ponte distincts : un profil "stable" (80.4%), les oiseaux pondant chaque jour à la même heure et un profil "décalé" (19.6%), l'heure de ponte étant retardée chaque jour. La caille japonaise domestique actuelle étant issue d'une longue sélection pour la production d'œufs et de chair, nous nous proposons dans cette présente expérience d'étudier les possibles effets de la domestication sur l'organisation temporelle journalière de la ponte. Pour cela, nous avons comparé les heures de ponte de cailles japonaises issues d'une souche de laboratoire et de cailles des blés issues d'une population sauvage. En conditions photopériodiques LD 14:10, une même fenêtre spécifique de ponte est observée, les ovipositions s'effectuant principalement entre 7h et 15h après l'allumage. Ainsi, la domestication n'a pas modifié l'organisation temporelle journalière de la ponte chez la caille. Au niveau individuel, les deux profils de ponte sont également observés chez les deux groupes de caille mais présentent des proportions différentes de celles observées précédemment. Ainsi, le profil "décalé" prédomine chez la caille des blés (81%). La caille japonaise issue d'une souche de laboratoire constitue un groupe intermédiaire avec une légère dominance de profil "stable" (58,8%). La domestication semble donc avoir modifié les fréquences des profils de ponte en favorisant les femelles "stables" apparaissant plus productives. Un modèle explicatif de l'existence de ces profils de ponte est proposé faisant intervenir une interaction entre un rythme circadien et un rythme ultradien.

CONTROLE MOLECULAIRE DE L'INDUCTION FLORALE : RYTHMES DU NIVEAU REDOX ET TRANSDUCTION D'UN SIGNAL HYDRO-ELECTROCHIMIQUE .

L. LEHNER, M. GARZON, J. NORMANN, J.T.P. ALBRECHTOVA, E. WAGNER

Institut für Biologie II, Schänzlestr. 1, D-79104 Freiburg, edgar.wagner@biologie.uni-freiburg.de

L'exemple de la plante à jour court, *Chenopodium rubrum*, montre qu'un rythme circadien (RC) dans le réseau du métabolisme énergétique pourrait être le résultat d'un contrôle oscillatoire par les rythmes de la glycolyse, du cycle oxydatif des pentoses-phosphates et de la phosphorylation oxydative couplée à la photophosphorylation dans les cellules photosynthétiques (1,2). Le réseau métabolique est à l'origine ou plus probablement est contrôlé par des rythmes endogènes des niveaux d'oxydo-réduction et d'énergie. La photomodulation du photorécepteur appelé phytochrome conduisant à des changements momentanés de la taille du pool des nucléotides pyridiques (3,4) pourrait du fait de la variation du ratio en nucléotides (par ex. NADP/NADPH) réguler la transcription, la traduction et la modulation post-traductionnelle. La régulation par le degré d'oxydo-réduction des facteurs de transcription des homéodomains observée récemment chez les plantes (5) pourrait ainsi être liée à la photopériode par l'intermédiaire de photorécepteurs tels les phytochromes et les cryptochromes. L'intégration des signaux rythmiques de la plante devient

évidente en tenant compte des variations des potentiels de membranes en surface. L'organisation du symplasma chez les plantes supérieures est la base pour une intégration des signaux hydro-bioélectrique comme le montrent les rythmes du taux de croissance des tiges et du mouvement des feuilles. Par l'observation de l'activité électrique des plantes, nous avons obtenu des électrophysiogrammes (EPGs) montrant une corrélation spécifique avec l'induction photopériodique de la floraison. En tenant compte des RC des phases photophiles et scotophiles, nous avons induit la floraison par des stimulations électriques pendant une phase bien déterminée au cours d'une photopériode non-inductive c'est à dire sous lumière continue. Les signaux bioélectriques sont mis en parallèles avec les rythmes contrôlés par la turgescence du taux de croissance de la tige et du mouvement des feuilles reflétant ainsi la communication hydro-électrique et l'intégration chez la plante fonctionnant ainsi comme un tout.

CHRONOPHARMACOLOGY – FROM ANIMAL TO MAN

B. LEMMER,

Institute of Pharmacology & Toxicology, Heidelberg University, Germany

We have intensively studied various animal models of human primary or secondary hypertension using telemetry for collecting data "around the clock" on blood pressure [BP], heart rate [HR] and motility [MA] in freely moving animals, biochemical data on pre- and post-synaptic signal transduction processes, as well as on expression of genes and transcription factors (e.g. c-fos, per2 mRNA), involved in the transduction of signals from outside to inside relevant for the circadian organisation of the cardiovascular system. These animal models were then used to investigate the kinetics and/or effects of various cardiovascular active drugs at different circadian times. In several normotensive and hypertensive rat strains we could give evidence that both the normal and a disturbed rhythm in BP and HR was under the control of the SCN, persisted under free-run in DD, and was abolished by SCN lesions. Whereas light-pulses (CT 02, CT 14) were able to shift rhythms in c-fos mRNA as well as in BP, HR and MA in normotensive rats, no effects of light were found in transgenic hypertensive TGR (mREN2) 27 rats which exhibit a dissociation in their rhythmic patterns in BP in comparison to HR and MA (Lemmer et al, Hypertension 22:97, 1993) similar to the non-dipping pattern in patients with secondary hypertension. In patients suffering from primary (dippers) and secondary (mainly non-dippers) hypertension we could demonstrate not only a pronounced circadian phase-dependency in the kinetics and effects of antihypertensive drugs (beta-blockers, calcium-channel-blockers, ACE-inhibitors) but also that it is possible to transform non-dippers - who are bearing an increased risk of end-organ damage - into dippers by appropriate timing of drug application.

In conclusion, animal models can be of great im-

(Suite page 15)

(Suite de la page 14)

portance to get a better understanding on the mechanisms of regulation of circadian rhythms in cardiovascular functions, both in normal and in diseased patients.

RYTHMES CIRCADIENS DE LA TEMPERATURE ET REFLET ACTIMETRIQUE DU SOMMEIL DE SPORTIFS ET SEDENTAIRES EN POSTE REGULIER DE NUIT

B. MAUVIEUX¹, L. GOUTHIERE², B. SESBOUE³ ET D. DAVENNE¹

¹Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives (CRAPS, UPRES EA 2131) UFR STAPS, Boulevard Maréchal JUIN, 14032 Caen Cedex, b.mauvieux@netcourrier.com

²Laboratoire de BioStatistique et d'Informatique Biomédicale, Expert Soft Technologie, Le chemin de la Birotte, 37320 Esvres / Indre, France, l.gouthiere@euroestech.net

³Institut Régional de Médecine du Sport (IRMS), CHU de Caen, 14000 Caen. sesboue-b@chu-caen.fr

Cette étude, réalisée au sein du groupe PSA Peugeot Citroën Automobiles, vise à mettre en évidence la persistance du rythme circadien de température (T°) ainsi que la qualité du sommeil chez des sportifs et sédentaires en condition de travail de nuit. En effet, il semble que les effets de l'entraînement physique et sportif, améliorent le fonctionnement biologique de l'homme.

Les caractéristiques du rythme de la T° chez les deux groupes de sujets sont étudiés à travers une méthodologie définie et diverses méthodes d'analyses spectrales sont utilisées dans la recherche des périodes dont le spectre elliptique inverse. Une étude actimétrique complémentaire a permis d'évaluer l'action de l'entraînement physique et sa répercussion sur la qualité du sommeil.

Nos résultats montrent une persistance de fluctuation de la T° pour les sportifs : l'amplitude reste importante alors que le rythme circadien de la T° a tendance à disparaître chez les sédentaires. On remarque aussi que le reflet actigraphique du sommeil est plus qualitatif chez les personnes pratiquant l'entraînement physique et sportif, ceci quel que soit le jour de la semaine.

D'autre part, il semblerait que l'acrophase de T° des sportifs soit plus tardive durant la période nocturne de travail. Ainsi, alors que nos athlètes s'endorment sur une fluctuation descendante de T°, les sédentaires se couchent avec une fluctuation de T° qui remonte, en étant davantage synchronisée sur un rythme diurne.

Mots clés : *rythme circadien de température, actimétrie, qualité du sommeil, entraînement sportif, travail de nuit, méthodologie d'analyse des rythmes.*

RELATION ENTRE RYTHME DE CROISSANCE ET FLUX DE SÈVE CHEZ L'ÉRABLE FAUX-PLATANE (ACER PSEUDOPLATANUS). DONNÉES PRÉLIMINAIRES.

B. MILLET* ET R.B. SOTHERN**

* Université de Franche-Comté, 25030 Besançon, Cedex (France)

** University of Minnesota, St Paul, MN 55108 (USA)

Objet : la question du déterminisme de la rythmicité de croissance chez les plantes, qu'il s'agisse des rythmes circadiens ou infradiens, reste ouverte. Des hypothèses ont été avancées notamment en ce qui concerne le rythme infradien d'allongement des tiges du Mandarinier (Millet & Moallemi, 2000), mais aucune démonstration n'a encore été apportée.

Méthodes : Les observations sont faites dans le milieu naturel. On mesure simultanément sur la même plante, toutes les 15 minutes pendant 8 jours consécutifs, le flux de sève et la croissance en diamètre de la tige. Les données, obtenues à l'aide de capteurs spécialement adaptés, sont mises en mémoire dans un ordinateur, puis analysées à l'aide du logiciel Chronolab. **Résultats :** La montée de la sève débute un peu après le lever du jour et cesse à la tombée de la nuit. La croissance en diamètre suit également un pattern rythmique mais on note un déphasage d'environ 10 heures avec les variations du flux de sève. L'analyse des données révèle l'existence possible d'autres périodicités que la périodicité journalière.

Conclusion : chez les plantes vertes, c'est la transpiration qui est le principal moteur de la montée de la sève. La plus grande partie de l'eau apportée par la sève est rejetée dans l'atmosphère par les stomates ce qui limite la croissance. Celle-ci n'atteint son maximum que lorsque les stomates sont fermés, ce qui explique le déphasage observé. De ce fait, les mouvements rythmiques des stomates pourraient être à l'origine de la rythmicité de croissance observée dans la tige.

B. Millet & N. Moallemi, 2000.- *Rythmes de croissance et flux de sève chez le Mandarinier (Citrus deliciosa Tenore). I n : L'arbre 2000/the Tree 2000. M. Labrecque ed., p. 97- 103.*

INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT SUR L'EXPRESSION DES GÈNES DE L'HORLOGE DANS LE FOIE DE RAT

C. MOULIN¹, I. FOURNIER¹, F. CLAUSTRAT¹, B. CORMAN², G. GEELLEN³, B. CLAUSTRAT¹

¹Service de Radioanalyse, Hôpital Cardiologique, B.P. Lyon-Monchat - 69394 LYON Cedex 03.

²Successful Aging Database, 31 rue d'Aguesseau - 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

³Laboratoire de Physiologie de l'Environnement, Faculté de Médecine-Grange Blanche-69008 LYON.

Chez les mammifères, l'horloge circadienne est localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus mais aussi dans les tissus périphériques. Le vieillissement s'accompagnant d'une modification des rythmes biologiques (diminution de l'amplitude en particulier), nous avons étudié chez le rat l'influence de l'âge sur l'expression des gènes de l'horloge dans le foie.

Matériels et méthodes : l'étude a été réalisée chez des rats femelles Wistar (WAG/Rij) âgés de 13 (n=10) et 28 mois (n=10), élevés en cycle L/D 12:12. Des échantillons hépatiques ont été prélevés après sacrifice des rats anesthésiés le matin (ZT0-2) et le soir (ZT10-12). Ces deux tranches horaires correspon-

(Suite page 16)

(Suite de la page 15)

dent en général à l'amplitude maximum de la variation circadienne de l'expression des gènes. Après extraction des ARN totaux (RNable, Eurobio®), le niveau d'expression des gènes de l'horloge (*Clock*, *Bmal1*, *Cry1*, *Cry2*, *Per1*, *Per2*, et *Per3*) a été évalué par RT-PCR quantitative en temps réel (LightCycler, Roche®). Une analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs (heure et âge) a été appliquée aux résultats après normalisation des données (la quantification des gènes d'intérêt est obtenue par rapport à un gène de référence non régulé).

Résultats : comme attendu, à l'exception de *Clock*, l'expression des gènes de l'horloge est significativement différente le matin comparé au soir. Par ailleurs, nous observons une diminution significative de l'amplitude du rythme d'expression des gènes *Per1*, *Per2* et *Per3* chez les rats âgés.

Conclusion : Bien que les propriétés oscillantes de l'horloge hépatique soient conservées avec l'âge, l'amplitude des rythmes tend à diminuer. Ces résultats préliminaires concernant des tissus périphériques vont dans le sens des modifications des rythmes biologiques observées au cours du vieillissement.

FLUCTUATIONS JOURNALIÈRES DES RELATIONS ENTRE VENTILATION, VOLUME COURANT ET FREQUENCE RESPIRATOIRE

S MOUSSAY*, N BESSOT*, A GAUTHIER*, J LARUE*, B SESBOUÉ**, D DAVENNE*

*Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives (CRAPS UPRES EA2131),

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives. Université de Caen Basse-Normandie. Caen, France.

**Institut Régional de Médecine du Sport, CHU Caen Côte de Nacre. Caen, France.

L'objectif de cette étude consiste à analyser l'évolution journalière de la ventilation (\dot{V}_E) et de ses composantes (volume tidal (V_t) et fréquence respiratoire (Fr)) en condition sous-maximale aérobie chez une population de cyclistes confirmés. 10 cyclistes ont effectué 5 sessions de test sous-maximal aérobie (50% PMA) sur bicyclette ergométrique entre 06h00 et 22h00. L'épreuve, de 20 min, était réalisée par paliers de 5 min où la fréquence de pédalage était successivement laissée libre puis imposée à 70, 90 et 120 tours par minutes (rpm). Au cours de la dernière minute de chaque palier de l'épreuve, une analyse directe des volumes respiratoires a été effectuée.

L'analyse des données recueillies indique une fluctuation journalière de \dot{V}_E quelle que soit la fréquence de pédalage utilisée, avec des valeurs maximales enregistrées à 18h00 ($p < 0,05$). On observe par ailleurs que l'amplitude de la fluctuation journalière mesurée augmente lorsque la fréquence de pédalage augmente elle aussi ($p < 0,05$).

L'analyse de la relation entre Fr et V_t indique que l'évolution journalière de \dot{V}_E peut exclusivement être attribuée aux fluctuations de Fr puisque celle-ci augmente régulièrement au cours de la journée ($p = 0,01$) alors que dans le même temps V_t tend à diminuer ($p = 0,1$).

Les discordances concernant l'existence des fluctuations journalières de \dot{V}_E en condition d'exercices aérobie pourraient être attribuées aux fréquences gestuelles utilisées au cours des différentes études.

ALTERATION DE L'EQUILIBRE CHEZ LE MICROCEBE AGE : EFFET POSSIBLE D'UN RYTHME JOURNALIER DES PERFORMANCES ET DE LA TEMPERATURE INTERNE

F. NÉMOZ-BERTHOLET, F. AUJARD

Ecophysiologie CNRS UMR 8571, Brunoy.

Les performances physiques et la vigilance chez l'Homme varient au cours du nyctémère et semblent être influencées par la température interne, les performances étant meilleures lorsque la température interne est élevée. Les différences de performances liées à l'âge pourraient être faussées par le fait que les individus jeunes et âgés ne sont pas testés au moment optimal de leur journée. Nous avons testé l'influence de l'heure du jour sur les différences liées à l'âge dans les performances d'équilibre chez le Microcèbe (*Microcebus murinus*), petit primate nocturne présentant un rythme marqué de température interne. L'équilibre sur un cylindre à accélération constante (test du Rotarod) a été évalué (mesure du temps avant la chute) sur 21 microcèbes mâles adultes (âge : 0.5 à 5 ans) et âgés (âge : 6 à 11.8 ans), à 3 moments du cycle jour/nuit (LD 14 :10): ZT3 (torpeur journalière), ZT11 (plateau normothermique), ZT16 (période d'activité nocturne). Parallèlement, la température rectale des animaux a été mesurée à chaque test. Les microcèbes adultes présentent des variations journalières des performances d'équilibre et de leur température, les scores étant les plus bas à ZT3 (169 ± 28 s) lorsque les températures sont les plus basses (34.8 ± 0.3 °C) et les scores les plus élevés à ZT16 (214 ± 25 s) lorsque les températures sont les plus hautes (36.3 ± 0.2 °C). Comparés aux microcèbes adultes, les microcèbes âgés présentent une diminution significative des scores au Rotarod quelle que soit l'heure du test. En outre, les variations journalières disparaissent avec l'âge, le score moyen observé étant de 76 ± 19 s. Parallèlement, la température rectale ne varie pas significativement entre les 3 moments de test chez les individus âgés. Même si les performances d'équilibre varient en fonction de l'heure du jour chez les microcèbes adultes, les altérations dues à l'âge sont visibles quelle que soit l'heure du test. Les variations parallèles de l'équilibre et de la température chez les adultes et la disparition concomitante de ces deux rythmes chez les microcèbes âgés suggèrent une influence directe de la température interne sur les performances physiques chez le Microcèbe et un possible contrôle central dépendant de l'horloge circadienne.

RYTHMICITE CIRCADIENNE ET FATIGUE MUSCULAIRE.

A. NICOLAS, A. GAUTHIER, N. BESSOT, S. MOUSSAY ET D. DAVENNE

Centre de Recherches en Activités Physiques et Sportives (CRAPS, UPRES EA 2131)

(Suite page 17)

UFR STAPS, Boulevard Maréchal JUIN, 14032 Caen Cedex.

L'objet de cette étude est de déterminer l'influence de l'heure de la journée sur les réponses mécaniques et électromyographiques (EMG) au cours de contractions isocinétiques concentriques maximales.

Treize sujets, âgés de 24 ans ($ES \pm 2$ ans), ont réalisé 50 mouvements d'extension du genou à une vitesse de $120^\circ \cdot S^{-1}$ au cours de deux sessions de tests (06:00h et 18:00h). Lors de cette expérience il a été pris en considération le Peak Torque (PT), le travail musculaire (W), la Mean Power Frequency (MPF) et la Root Mean Square (RMS). Afin d'évaluer les variations circadiennes de la fatigue musculaire il sera étudié la cinétique des courbes des PT et du W entre les deux sessions. De même, il sera comparé les fluctuations journalières des activités EMG.

Les résultats témoignent de l'existence d'une rythmicité circadienne de la force ainsi que de la fatigue musculaire avec une acrophase située en fin d'après midi. Il a également été constaté des variations journalières des activités EMG qui comme les paramètres mécaniques suivent le rythme circadien de la température orale.

Les résultats de cette étude confirment l'existence d'un rythme circadien de la fatigue musculaire lors d'efforts maximaux. Ces variations pourraient être due à des modifications des propriétés contractiles du muscle avec notamment la fluctuation de la température corporelle, des capacités du métabolisme anaérobie et d'autres facteurs non mesurés comme les changements hormonaux, l'état de vigilance et de motivation.

Mots clés : *rythme circadien, fatigue musculaire, contraction musculaire isocinétique, électromyogramme de surface*

RELATION ENTRE DUREE DE LA PERIODE CIRCADIENNE ET REPONSES A L'ENTRAINEMENT LUMINEUX CHEZ UN PRIMATE

M. PERRET, F AUJARD

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



©CNRS Photo Fabienne Aujard

Chez l'Homme, la durée de la période circadienne influencerait les réponses à l'entraînement lumineux. Les périodes circadiennes longues, fréquemment associées à un profil « soir », permettraient une meilleure adaptation à des décalages horaires (jet-lag, travail posté). Cette hypothèse a été testée chez un primate nocturne, *Microcebus murinus*, en suivant par télémétrie les rythmes circadiens de température corporelle (T_b) et d'activité locomotrice (AL). Les durées de périodes circadiennes de T_b et AL ont été déterminées chez 32 mâles mis en libre cours (0.002lux constant). Les animaux ont ensuite été exposés à un cycle entraîné avec 12h de lumière par jour. (LD 12:12) En outre, 16 animaux ont subi une avance ou un retard de phase de 6h. En condition de libre cours, les rythmes circadiens de T_b ont une période variant de 21h15 à 24h45 ($\mu = 23h10 \pm 10$, $N = 32$). Ils sont tous caractérisés par une descente thermique en fin de nuit subjective avec des T_b minimales ($T_b \text{ Min}$) survenant en moyenne 195 ± 6 min après le début du jour subjectif. En LD 12:12, la descente thermique est induite par le lever du jour et la latence de $T_b \text{ Min}$ est inversement corrélée à la période circadienne ($r = -0.580$, $P < 0.001$): plus la période endogène est longue, plus la $T_b \text{ Min}$ est atteinte rapidement après le lever du jour, indiquant une meilleure réactivité du système circadien à l'entraînement photopériodique et ce, indépendamment du ratio circadien jour/nuit. En réponse à une avance ou un retard de phase de 6h, la re-synchronisation des rythmes de T_b est inversement corrélée aux périodes circadiennes (avance: $r = -0.503$, $P < 0.05$ et retard: $r = -0.731$, $P < 0.01$). Aucune relation n'existe entre la période circadienne et les autres paramètres de T_b ($T_b \text{ Min}$, $T_b \text{ Nuit}$, $T_b \text{ Jour}$ et amplitude). En revanche, les taux d'AL nocturnes et diurnes en LD 12:12 sont liés à la période endogène et plus précisément à la durée de la nuit subjective ($r = -0.489$ et $r = -0.428$, $P < 0.01$). Chez ce primate nocturne, la réponse du système circadien à un entraînement lumineux est plus rapide lorsque les périodes endogènes sont proches de 24 h.

LA DISTRIBUTION TOUTES LES TROIS HEURES DE NOURRITURE NE MODIFIE PAS L'ACTIVITE DIURNE DU BLACK BASS (MICROPTERUS SALMOIDES).

G. PETIT, M. BEAUCHAUD, J. ATTIA, C. BOUCHUT ET B. BUISSON

Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, Faculté de Sciences et Techniques, 23 rue Michelon, 42 029 Saint-Etienne Cedex

Dans une étude précédente nous avons montré que le black bass élevé individuellement en LD et sans alimentation avait une activité de déplacement diurne. Il se nourrit normalement durant la photophase. Nous avons voulu savoir si l'horaire de distribution, y compris nocturne, de nourriture pouvait également conduire à une synchronisation.

A cet égard les poissons sont placés chacun dans un aquarium de 20 litres dont la température est de l'ordre de $21^\circ \pm 1$. Ils subiront un LD 12:12 avec éclairage à 6 heures et extinction à 18 heures. La nourriture est donnée automatiquement toutes les trois

(Suite page 18)

(Suite de la page 17)

heures, soit 8 fois au cours de 24 heures. La distribution n'inclut ni l'éclairage, ni l'extinction. Les activités sont enregistrées à l'aide du système vidéo incluant une caméra sensible aux infrarouges. Les données sont traitées par la méthode de concordance mise au point dans le Laboratoire. Elle permet de détecter simultanément les périodicités ultradiennes et circadiennes.

Nous constatons que l'activité de chacun des poissons s'effectue durant la photophase. Nous retrouvons les variations individuelles dans la répartition de l'activité pendant la phase éclairée avec pour certains des pics à l'allumage, au milieu de la journée et lors de l'extinction et pour d'autres une activité soutenue durant toute la photophase. De plus un black-bass donné peut également d'un jour à un autre passer d'un profil à l'autre. C'est dire que le moment de distribution de la nourriture ne synchronise l'activité de chacun des poissons ni pendant la photophase ni surtout durant la scotophase. L'analyse mathématique, à partir de séries de 5 jours d'enregistrement ne décèle qu'une période de 24 heures et aucune périodicité ultradienne malgré une distribution de nourriture toutes les 3 heures.

En l'état nous pouvons avancer que la lumière constitue le seul facteur qui synchronise les activités de déplacement et de prise alimentaire chez le black-bass élevé en LD.

MELATONINE ET RYTHMES CIRCADIEHS

P. PÉVET, M. SABOUREAU, I. CALDELAS, B. BOTHEREL,
V.-J. POIREL, F. GAUER, M. MASSON-PÉVET,

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, UMR 7518 CNRS-
ULP, Strasbourg, France

L'organisation temporelle des êtres vivants dépend d'horloges internes entraînaables par divers facteurs. Ces horloges génèrent des rythmes qui sont transmis au reste de l'organisme *via* des voies nerveuses et endocrines. La sécrétion rythmique de mélatonine (Mel) par la glande pinéale est sous le contrôle de l'horloge circadienne ; c'est donc un signal hormonal efférent de l'horloge. La durée de la sécrétion de Mel est aussi proportionnelle à la durée de la nuit. La Mel traduit donc les informations lumineuses en messages circadien et saisonnier. Chez les Mammifères, même si la présence de récepteurs de la Mel dans les NSC indique un rétrocontrôle hormonal sur l'horloge, il a été conclu que la Mel n'avait qu'une action limitée sur l'organisation circadienne. La Mel toutefois, n'est qu'un des signaux efférents de l'horloge, et il est possible que le faible effet observé sur l'organisation circadienne après pinéalectomie s'explique par une intégration du signal circadien *via* d'autres sorties de l'horloge. Rien ne permet actuellement d'exclure un rôle important de la Mel dans l'organisation circadienne. Par exemple, 1) de faibles désynchronisations de plusieurs fonctions physiologiques ont été décrites après pinéalectomie, 2) après un déphasage du cycle lumière/obscurité la vitesse de réentraînement du rythme d'activité est modifiée en fonction de la présence ou de l'absence de Mel, 3) l'infusion de Mel dans les (NSC) induit une augmenta-

tion de l'amplitude des oscillations de l'horloge. De plus, par une action sur les récepteurs mélatoninergiques dans l'horloge, la Mel exogène à dose pharmacologique permet de manipuler les processus circadiens (effet chronobiotique). Chez les rongeurs, la Mel entraîne les rythmes circadiens en libre cours mais seulement si son administration coïncide avec la transition lumière/obscurité (c'est-à-dire le début de l'activité chez les animaux nocturnes et la fin de l'activité chez les diurnes) et l'angle de phase dépend de la durée du signal Mel. Les mécanismes moléculaires sous-tendant ces effets exogènes de la Mel sur la rythmicité de l'horloge ne sont pas encore élucidés à ce jour. Néanmoins, contrairement à ce qui a été décrit pour les facteurs photiques et non-photiques, les ARNm des gènes horloges ne sont pas les cibles initiales de la Mel dans les NSC.

L'HEURE DU REPAS ET LA SYNCHRONISATION DES RYTHMES HUMAINS

A. REINBERG

Chronobiologie. Fondation A. de Rothschild, 29 rue Manin, 75940
Paris 19

Plusieurs auteurs, dont F. Halberg (1974), C. Ehret (1981), J.J. Wurtman (1986) ont proposé de manipuler l'heure des repas pour déphaser ou désynchroniser les rythmes circadiens de l'humain. De fait, chez un rongeur nocturne obligé à ne pas manger qu'en phase diurne, on observe une désynchronisation de certains des rythmes. Des résultats anciens et des faits relativement nouveaux ont été réanalysés. Inouye (1982) a montré que, chez le rat, l'horloge du NSC n'est pas déphasée par le déplacement des heures limitées d'accès à la nourriture (HLAN) cependant que ces dernières influencent le rythme de l'activité locomotrice (AL). Le déphasage de l'AL semble faire partie des mécanismes capables d'influencer les rythmes circadiens (Edgar et al 1991, Reebbs et al 1989, Mistlberger 1991, Mrosovsky 1997). Chez les rongeurs, ce ne serait pas les HLAN (apport d'énergie et/ou de certains nutriments) mais une modification du comportement (l'obligation de s'activer pour manger au lieu de dormir) qui désynchroniserait certains rythmes. Chez l'humain, la diète protéique en HLAN n'altère pas les rythmes circadiens du cortisol et de 9 autres variables physiologiques (Apfelbaum et al 1976). Il en va de même pour un repas unique de 2000 cal à 20.00h versus 08.00h (Goetz et al 1976). Cependant, les rythmes du glucagon et de l'insuline sont déphasés, ce qui peut s'expliquer par un effet de masque (Aschoff 1974). En conditions plus physiologiques (60% du total/24h à 08.30 versus 20.00h) Bazin et al (1979) ont obtenu des résultats similaires. L'expérience inverse fut réalisée : heures des repas fixes à 12.00 et 20.00h (70% du total/24h) chez des travailleurs postés (3X8 à rotation rapide : quart de nuit = $\frac{3}{4}$ jours). Un déphasage $\Delta \emptyset > 4h$ (K, 17-OHCS, catécholamines, sérotonines urinaires, etc) fut observé après le quart de nuit, malgré la fixité des heures de repas (Reinberg et al 1979). Cas particulier du Ramadan : on ne mange et boit que la nuit avec un retard du repas et du coucher de $\cong 2h$. Résultat : Δ

(Suite page 19)

(Suite de la page 18)

$\Delta \approx 2h$ pour le cortisol et la testostérone et modification du profil circadien pour d'autres variables (Iraki et al 1997, Bogdan et al 2001). Chez l'humain, le déphasage des heures d'activité (associé à l'exercice physique) est suivi du déphasage d'un grand nombre de rythmes circadiens (Klein et al 1979, Tepas 1990, Winget et al 1994, Shiota et al 1996, Eastman et al 1997). C'est le décalage des heures d'activité plutôt que l'heure du ou des repas qui semble jouer le rôle d'un synchroniseur des rythmes humains. L'effet de masque est à prendre en considération pour certains rythmes.

Références : A. Reinberg : *Chronobiologie Médicale et Chronothérapie*. Paris. Flammarion Médecine-Sciences. 2003.

EFFETS CONJOINTS DE L'ESPECE HOTE ET DE LA TEMPERATURE SUR LES REPONSES PHENOTYPIQUE ET GENETIQUE D'UN PARASITOÏDE DE DROSOPHILES, *L. HETEROTOMA* (HYMENOPTERA : FIGITIDAE).

N. RIS^{1,2}, F. FLEURY¹ ET R. ALLEMAND¹

¹UMR CNRS 5558 : Biométrie et Biologie Evolutive, Université Claude Bernard, Lyon1, 43, Bd du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex

²UPR 9034 : Populations, Génétique et Evolution, CNRS, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex

Les parasitoïdes sont des insectes qui se développent au détriment d'autres insectes. Chez les koïnobiontes, la coexistence entre les deux protagonistes (hôte et parasitoïde) s'étend sur plusieurs stades larvaires et donnent lieu à d'étroites interactions physiologiques. A ce titre, l'hôte constitue un environnement particulier qui tient lieu à la fois d'habitat et de ressources mais qui peut également se révéler hostile (défenses immunitaires). De plus, l'hôte est également un environnement sensible dont la qualité peut être altérée par des facteurs externes, notamment la température. L'étude présentée ici aborde donc la question de l'effet conjoint de l'espèce hôte et de la température sur les réponses phénotypique (plasticité phénotypique, normes de réaction) et génétique (différenciation des populations, adaptations locales) d'un parasitoïde de drosophiles, *L. heterotoma* (Hymenoptera : Figitidae). Les résultats obtenus démontrent l'existence d'interactions complexes entre les deux facteurs environnementaux et le génotype du parasitoïde. Cette variabilité génétique de la plasticité phénotypique répond en partie à la sélection et l'on observe, à l'échelle du Sud-Est de la France, une forte différenciation génétique des populations pour des composantes majeures de la fitness (fécondité et développement larvaire). La relation éco-physiologique entre un parasitoïde et son environnement apparaît donc déterminante pour comprendre les processus évolutifs existant au niveau intra-spécifique.

LA GENETIQUE DES RYTHMES CHEZ LA DROSOPHILE

F. ROUYER

CNRS, Institut de Neurobiologie A. Fessard, UPR 2216, 91198 Gif sur Yvette

Les oscillateurs circadiens reposent sur des boucles transcriptionnelles qui génèrent des oscillations d'ARNm et de protéines de gènes communément appelés gènes d'horloge. L'horloge circadienne de la drosophile repose sur des oscillations des quantités de transcrits et de protéines des gènes *period* et *timeless*, qui codent pour des répresseurs de leur propre activation transcriptionnelle par les produits des gènes *clock* et *cycle* (boucle d'autorégulation négative). Des données récentes indiquent que le contrôle des oscillations protéiques passe en grande partie par des mécanismes post-traductionnels (phosphorylation / ubiquitination / dégradation) qui rappellent ceux impliqués dans le contrôle des oscillations des protéines du cycle cellulaire. Par ailleurs, d'autres résultats chez la mouche indiquent que les gènes *clock* et *cycle* jouent un rôle important dans la mise en place de l'horloge au cours du développement cérébral et sont requis pour la différenciation des neurones d'horloge.

LE RYTHME ANNUEL DE REPRODUCTION CHEZ LA JUMENT : EXISTE-T-IL ?

J. SALAZAR-ORTIZ ET D. GUILLAUME

Equipe de Neurobiologie et Maîtrise de Fonctions Saisonnières, UMR 6073 INRA-CNRS -Université François Rabelais, 37380 Nouzilly.

La jument, animal de jours longs, présente une inactivité ovarienne hivernale. L'application d'un traitement lumineux de type jours longs avance la date de reprise de la cyclicité et l'administration de mélatonine supprime cet effet. La jument présenterait donc un rythme annuel de reproduction, synchronisé par la photopériode. L'objectif de ce travail est de mettre en évidence le rôle de la nutrition sur la cyclicité de la jument au cours de l'année.



Trente ponettes ont été réparties en 3 lots soumis à des régimes alimentaires différents. Le 1^{er} lot (lot bien alimenté) est alimenté de façon à maintenir les juments dans un bon état d'engraissement ; le 2^{ème} lot (lot restreint) est alimenté de façon à maintenir les juments extrêmement maigres mais en bonne santé et le 3^{ème} lot (lot variable) est alimenté tantôt comme le lot 1 tantôt comme le lot 2, de façon à mimer la variation d'énergie disponible dans une prairie naturelle mais avec environ 4 mois d'avance. La cyclicité est estimée par un dosage bihebdomadaire de la progesterone.

(Suite page 20)

(Suite de la page 19)

Les nombres de juments présentant une inactivité hivernale diffère d'un lot à l'autre (respectivement dans les lots "bien alimenté", "variable" et "restreint" : 1^{er} hiver, 4/10, 8/10 et 8 /10 ; 2^{ème} hiver 4/9, 8/10 et 10/10). La date de début de l'inactivité n'est pas différente, le 1^{er} hiver, entre les trois lots (28/11/01 ± 12; 19/11/01 ± 5 et 25/11/01 ± 11, respectivement). Par contre, le 2^{ème} hiver, les dates sont différentes entre le lots bien alimenté et les 2 autres (31/12/02 ± 10, 14/11/02 ± 7 et 22/09/2 ± 10, respectivement). La date de fin de l'inactivité, lors du 1^{er} hiver est significativement différente entre les lots (18/03/02 ± 17, 30/04/02 ± 9 et 17/05/02 ± 7 respectivement). La majorité des juments bien alimentées ne présente pas de phase d'inactivité au contraire des juments restreintes. Ces juments restreintes sont toutes cycliques au moment des jours les plus longs de l'année. Une réalimentation n'a pas avancé la reprise de l'ovulation. La nutrition semble être la principale cause de l'arrêt hivernal de la cyclicité. La photopériode n'agit que sur le moment où un état nutritionnel insuffisant provoque un arrêt de la cyclicité. Le rythme annuel de reproduction n'est donc systématiquement visible que chez les juments amaigries; peut-on dans ce cas parler de rythme ?

GRÉGARISME ET RHYTHME JOURNALIER DE LA TEMPÉRATURE INTERNE EN FONCTION DE LA DISPONIBILITÉ ALIMENTAIRE CHEZ UN PRIMATE NOCTURNE.

M. SÉGUY & M. PERRET

CNRS UMR 8571, 4 av du petit château, 91800 Brunoy, France.

Face à des conditions climatiques contrastées, les petits mammifères ont développé des stratégies d'épargne énergétique impliquant à la fois des adaptations physiologiques et comportementales. Le Microcèbe, petit prosimien nocturne originaire de Madagascar, présente des torpeurs journalières et saisonnières ainsi que des comportements de grégarisme pendant le repos diurne. Le but de cette étude est de déterminer si, en fonction de la disponibilité des ressources alimentaires, le regroupement durant le sommeil diurne peut modifier les rythmes journaliers de la température interne (Tb) pendant la période du repos hivernal. Le rythme journalier de Tb a été suivi par télémétrie chez des mâles isolés (N=6) ou maintenus en groupe homosexué avec 1, 2 ou 3 congénères (N=12,18 ou 24) et soumis à un régime alimentaire *ad libitum* ou à un jeûne complet de 3 jours. Chez les mâles isolés, le rythme de Tb est caractérisé par des valeurs élevées pendant la période nocturne (37.2 ± 0.1°C). Dès le début du jour, une descente thermique rapide et régulière est observée conduisant à une phase de torpeur de quelques heures où les valeurs de Tb sont réduites (35.7 ± 0.3°C, N=6) : les valeurs de Tb minimale (Tb min: 34.8 ± 0.3°C, N=6) étant atteintes 3h ± 40 mn après l'allumage. Les animaux isolés soumis au jeûne présentent une diminution significative des valeurs de Tb min (31.7 ± 0.3°C, N=6). Quand les mâles sont nourris *ad libitum*, le regroupement pendant le sommeil diurne n'influence pas les

caractéristiques de la torpeur quel que soit le nombre de congénères présents. Enfin, lorsque les mâles sont soumis au jeûne, un allongement significatif de la durée de la descente thermique est observé chez les mâles groupés avec 3 congénères par rapport aux valeurs relevées chez les mêmes mâles isolés (respectivement: 5h50 ± 30 mn vs 4h15 ± 20 mn). Chez le Microcèbe, le grégarisme diurne permet un meilleur ajustement du rythme journalier de Tb de l'animal à son milieu en limitant ses dépenses énergétiques mais, uniquement dans des groupes larges d'individus et lorsque les contraintes externes s'exercent plus fortement sur lui.

SOMMEIL ET VIGILANCE : ACTUALITÉ 2003.

J.L. VALATX

INSERM U480, Université Claude Bernard, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08

Cinquante ans après la découverte du sommeil avec mouvements rapides des yeux (REM sleep) par Aresinski et Kleitmann en 1953, rebaptisé sommeil paradoxal par Jouvet en 1959, la recherche fondamentale et clinique sur le sommeil est toujours d'actualité.

Même si un petit nombre de chercheurs continue à disséquer les réseaux du sommeil qui apparaissent de plus en plus complexes, de nombreux chercheurs depuis quelques années mettent l'accent sur l'étude de l'éveil, car la plupart des troubles du sommeil semble être la conséquence d'un dysfonctionnement du réseau de l'éveil.

Dans cet exposé, je rappellerai d'abord, très succinctement la régulation du cycle veille-sommeil. Puis, les avancées sur les mécanismes de l'éveil, en particulier le rôle de l'histamine et de l'orexine sera abordé.

Un nouveau chapitre du feuilleton de la sérotonine vient de s'ouvrir avec des neurones actifs pendant le sommeil.

Avec les invalidations de gènes, l'approche génétique et moléculaire se diversifie. Peut-on élaborer un modèle génétique des mécanismes du sommeil, même chez la drosophile ? ou doit-on rechercher un modèle pour chacun des troubles du sommeil ?

Enfin, les avancées technologiques permettent de concevoir des capteurs miniatures pour mesurer, in vivo et en continu, les taux cérébraux de substances du métabolisme énergétique comme le glucose, le lactate, le NADPH.

En conclusion, la recherche sur le sommeil continue d'explorer le "comment on dort" sur des pistes diverses en donnant l'impression de se disperser, étant donné que l'on ne connaît pas encore les fonctions du sommeil, le "pourquoi on dort".

RYTHMES NYCTHEMERAUX DE CORTICOSTERONE ET DE MELATONINE CHEZ UN RONGEUR DIURNE, *Arvicanthis ansorgei*

L.A.W. VERHAGEN^{1,2}, M. SABOUREAU¹, P. PÉVET¹, B.

(Suite page 21)

(Suite de la page 20)

SICARD³, B. NESME⁴, B. CLAUSTRAT⁴, R.M. BUIJS², A. KALSBECK²

¹Neurobiologie des Rythmes, ULP/CNRS-UMR 7518, Strasbourg, France ; ²The Netherlands Institute for Brain Research, Amsterdam, The Netherlands ; ³C.B.G.P., IRD-Bamako, Mali ; ⁴Radioanalyse Hôpital Neurocardiologique, Lyon, France

Au cours de ces dernières années, notre compréhension des mécanismes moléculaires a connu une extraordinaire évolution à partir d'études réalisées chez la Souris ou la Drosophile. Toutefois, nos connaissances sur les mécanismes de sortie de l'«horloge» sont peu nombreuses et obtenues presque exclusivement chez des Mammifères à activité nocturne. Chez l'Homme dont l'activité est diurne, la correction des pathologies liées aux rythmes circadiens nécessite davantage de connaissances du contrôle de ces rythmes chez des espèces diurnes. Jusqu'à maintenant compte tenu du manque d'animaux diurnes capables d'être utilisés expérimentalement en laboratoire, peu d'études ont pu être effectuées. Récemment, dans notre laboratoire, nous avons pu introduire un tel modèle animal : *Arvicanthis ansorgei*. A ce jour, les études réalisées concernent seulement les rythmes d'activité locomotrice et de température corporelle et pour les rythmes hormonaux, la synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale. L'objectif de ce travail est de développer des techniques permettant de suivre les rythmes de sécrétion de deux hormones essentielles : la corticostérone et la mélatonine par des prélèvements répétés sur un même animal vigile.

Chez des *Arvicanthis* adultes, exposés à une photopériode de 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité, la sécrétion de mélatonine a été déterminée par l'excrétion urinaire de son métabolite aMT6S et la sécrétion de corticostérone par microdialyse intracérébrale. Les dialysats furent collectés chaque heure, à partir du milieu de la journée jusqu'à la fin du jour suivant (30 heures).

La sécrétion de mélatonine est observée pendant la nuit, comme chez tous les autres Mammifères étudiés à ce jour. La corticostérone montre un profil de sécrétion nyctémérale avec 2 pics : un à la fin de la nuit (ZT 22) et un autre à la fin du jour (ZT 9-ZT 10). Le pic à la fin de la nuit permet d'anticiper le début de la période diurne d'activité (caractère diurne classique). Chez cette espèce, le second pic observé à la fin du jour est inhabituel (animal diurne), mais intéressant car il est aussi associé avec un pic d'activité locomotrice. A notre connaissance, c'est la première fois que 2 pics d'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien sont décrits au cours du nyctémère, chez un Mammifère.

RYTHMES SAISONNIERS ET ARRÊTS DE DÉVELOPPEMENT CHEZ LES INSECTES.

P. VERNON

Université de Rennes 1, UMR 6553 CNRS, Station Biologique, 35380 Paimpont.

Les animaux ectothermes ne bénéficient pas en permanence de conditions environnementales propres à assurer leur développement. Si l'on prend

l'exemple des insectes, survivre aux basses températures hivernales et/ou aux températures estivales élevées, tout en préservant des capacités de reproduction efficaces, est un élément déterminant de la dynamique des populations étudiées. Ces interruptions du développement, lors de périodes dites défavorables, peuvent affecter tous les stades d'une histoire de vie : l'œuf, la larve, la puppe, l'adulte. Quiescence et diapause, termes dont il est utile de clairement différencier la signification, constituent les réponses adaptatives à ces épisodes saisonniers au cours desquels les conditions environnementales sont particulièrement contraignantes. Dans le cas de la survie à l'hiver, les capacités de résistance au froid établissent des liens complexes avec le syndrome de diapause proprement dit. La diapause, état de dormance génétiquement déterminé, par ses implications comportementales, morphologiques, physiologiques et biochimiques constitue, tant en entomologie fondamentale qu'appliquée, un thème de recherche à la fois classique et novateur.

Deux ouvrages classiques : Tauber M.J., Tauber C.A. & Masaki S. (1986), *Seasonal Adaptations of Insects*, Oxford University Press, Oxford, 411p. ; Danks H.V. (1987), *Insect Dormancy: an Ecological Perspective*, Biological Survey of Canada Monograph Series n°1, 439 p.

EFFETS DE LA MISE EN OBSCURITE CONTINUE SUR LES RYTHMES BIOLOGIQUES CHEZ LE RAT PARKINSONNIEN: ETUDE TELEMETRIQUE.

J. VIDAL, J. MOUCHET, N. SIMON & B. BRUGUEROLLE

Lab. Pharmacologie Faculté de Médecine Marseille, 27 Bd J. Moulin 13385 Marseille cedex 5

Objectifs : comparaison des perturbations des rythmes biologiques (température, fréquence cardiaque et activité motrice), d'un modèle expérimental de la maladie de Parkinson chez le rat, au cours de deux régimes photopériodiques :obscurité continue ou alternance lumière/obscurité.

Matériel et méthodes : L'enregistrement continu sur 24h des rythmes est réalisé par système télémetrique (PhysioTel TA11CTA) chez le rat mâle Wistar AF IOPS. Les animaux sont soumis à un régime photopériodique de 12H de lumière/12H obscurité pour le groupe témoin et à la mise en obscurité totale (sur 24H) pour le groupe étudié.

Le modèle expérimental de Parkinson fait appel à une double injection bilatérale de 6OHDA dans le striatum . L'injection est réalisée après une période d'enregistrement d'une semaine constituant la période contrôle.

Résultats : après injection de 6OHDA nous observons une perturbation des rythmes biologiques dans les deux groupes, se traduisant soit par une disparition des rythmes circadiens soit par des perturbations de leurs caractéristiques (mesor, amplitude et acrophase). Les perturbations des rythmes de la température et de la fréquence cardiaque et de leurs caractéristiques sont amplifiées par la mise en obscurité.

Conclusions et perspectives : la mise en obscurité continue montre des perturbations induites des ryth-

(Suite page 22)

(Suite de la page 21)

mes biologiques plus marquées que lors d'un régime photopériodique alterné. Ce travail constitue une base pour de futures études chronopharmacologiques des antiparkinsoniens.

RYTHME NYCTHÉMÉRAL DE LA SYNTHÈSE DE MÉLATONINE DANS LA RÉTINE DES OISEAUX , EFFETS DE LA LUMIÈRE ET DE LA DOPAMINE.

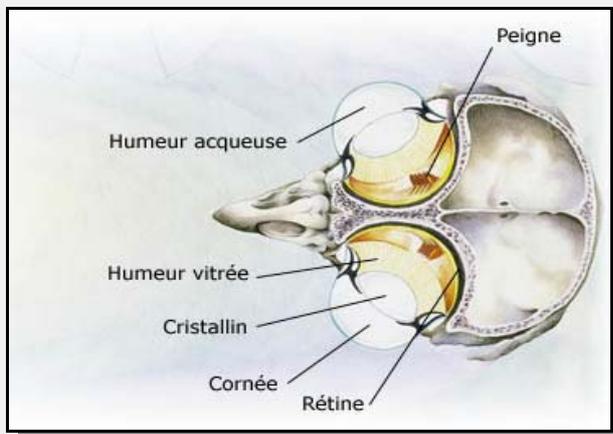
B. VIVIEN-ROELS⁽¹⁾, J. ZAWILSKA⁽²⁾, M. BEREZINSKA⁽²⁾, J. ROSIAK⁽²⁾, D.J. SKENE⁽³⁾, P. PÉVET⁽¹⁾ ET J. NOWAK⁽²⁾

Laboratoire de Neurobiologie des rythmes, CNRS-UMR 7518, Strasbourg,

Department of biogenic amines, Polish Academy of Sciences, Lodz, Pologne,

School of biomedical and life Sciences, University of Surrey, Guildford, Grande Bretagne.

Outre la glande pinéale, la rétine de nombreux vertébrés synthétise de la mélatonine de manière rythmique avec un pic nocturne. La dopamine, l'un des neurotransmetteurs les plus importants du système visuel des Vertébrés, libérée pendant le jour, semble jouer un rôle important dans la régulation de la synthèse de mélatonine dans la rétine. Les concentrations élevées de mélatonine dans la rétine des oiseaux nous ont conduit à étudier les interactions entre les rythmes de mélatonine et de dopamine et à rechercher l'effet de la lumière et d'agonistes ou d'antagonistes dopaminergiques sur ces interactions chez le canard, le poulet et/ou l'oie. L'activité de la N-Acétyltransférase (AA-NAT) et les concentrations de mélatonine, de dopamine et de son principal métabolite la DOPAC ont été mesurées au cours du nyctémère. Les rythmes de mélatonine et d'AA-NAT sont



en opposition de phase avec ceux de la dopamine et de la DOPAC, la mélatonine étant synthétisée la nuit et la dopamine le jour. Un créneau lumineux appliqué pendant la nuit stimule la synthèse de dopamine et de son métabolite, la DOPAC et inhibe la synthèse de mélatonine. Une injection intraoculaire (IO) de mélatonine pendant le jour (1µmol/œil) inhibe la synthèse et/ou la libération de dopamine et de DOPAC dans la rétine. Une injection IO d'un agoniste D2/D4 (le quinpirole, 10µmol/œil) diminue l'activité de l'AA-NAT et les concentrations de mélatonine alors qu'une injection d'un antagoniste dopaminergique, (le sulpiride, 10µmol/œil) pendant la phase lumineuse du nyctémère, augmente l'activité de l'AA-NAT et de la méla-

tonine oculaire et circulante. Par contre ces injections IO n'ont aucun effet sur les concentrations de mélatonine dans la glande pinéale, démontrant que la mélatonine oculaire est libérée dans la circulation. Ces résultats confirment l'existence de corrélations réciproques inverses entre le système dopaminergique et mélatoninergique dans la rétine des oiseaux, la mélatonine étant le messager nocturne et la dopamine le messager diurne, l'importance physiologique de ces interactions reste encore à préciser. Ces résultats montrent également que la mélatonine de la rétine participe au message mélatoninergique transporté par le sang chez les oiseaux.

FOOD RESTRICTION EFFECTS ON TUMOR GROWTH IN MICE

MW. WU^{1,2}, XM. LI¹, D. CRÉPIN¹, E. FILIPSKI¹, LJ. XIAN², B. CLAUSTRAT³, F. DELAUNAY⁴ ET F. LÉVI¹

¹INSERM 354, "Chronothérapeutique des cancers", Univ. Paris IX, ICIG, Hôp. Paul Brousse, Villejuif, France ; ²Cancer Center SUN Yat-sen University, Guangzhou, P.R. China ; ³Hôp Neuro-cardiologique, Lyon, France ; ⁴Université de Nice, Nice, France

Restricted feeding can reset peripheral oscillators, without affecting the central pacemaker^[1,2]. We have investigated the role of restricted feeding during light or darkness upon tumor growth in mice. Thirty B6D2₁ male mice, aged 6 weeks, were randomly allocated into one of three groups, group A : food ad libitum (n = 10) ; group B : restricted feeding during light (n = 9) ; group C : restricted feeding during darkness (n = 11). Times of light onset differed according to the group, group A and B : light on at 09:00 and light off at 21:00 ; group C : light on at 21:00 and light off at 09:00. Two weeks following synchronization onset, animals in group B and C underwent daily restricted feeding for 4 hrs (food available daily from 2 to 6 hrs after light onset – HALO for group B or from 14 to 18 HALO for group C). Ten days later, Glasgow osteosarcoma was inoculated to all the mice. Body weight, tumor size and mortality were main endpoints. Data were analysed by ANOVA or Log rank using the SPSS 10.0 software. All the mice with restricted feeding lost body weight during the initial 3 days of restricted feeding, then increased the amount of ingested food and gradually began to recover. Tumor growth was slower in the mice with restricted feeding as compared to those fed ad libitum (ANOVA, p<0.001).

Furthermore, tumor growth was faster if restricted feeding occurred during darkness as compared to light (ANOVA, p<0.001). Survival was significantly increased in mice with restricted feeding during light as compared to mice fed ad libitum or with food restricted during darkness (Log rank, p<0.001). Internal desynchronization produced by food restriction during light can slow down tumor growth and prolong survival through mechanisms under investigation.

^[1]Hara R et al. *Genes Cells*, 2001;6(3):269-78

^[2]Stokkan KA et al. *Science*, 2001;291(5503):490-3

Program supported by : INSERM Action Thématique Concertée Nutrition, Programme de Recherches Avancées de Coopération Franco-Chinoises (PRA B00-07) and Association Internationale pour la Recherche sur le Temps Biologique et la Chronothérapie

DIPLOME D'UNIVERSITE DE CHRONOBIOLOGIE

Année Universitaire 2003 - 2004

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 (médecine, pharmacie, dentaire), maîtres ès sciences et, sur proposition du directeur d'enseignement, aux

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 (HCFPC).

La date limite des inscriptions est fixée au 21 novembre 2003.

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.

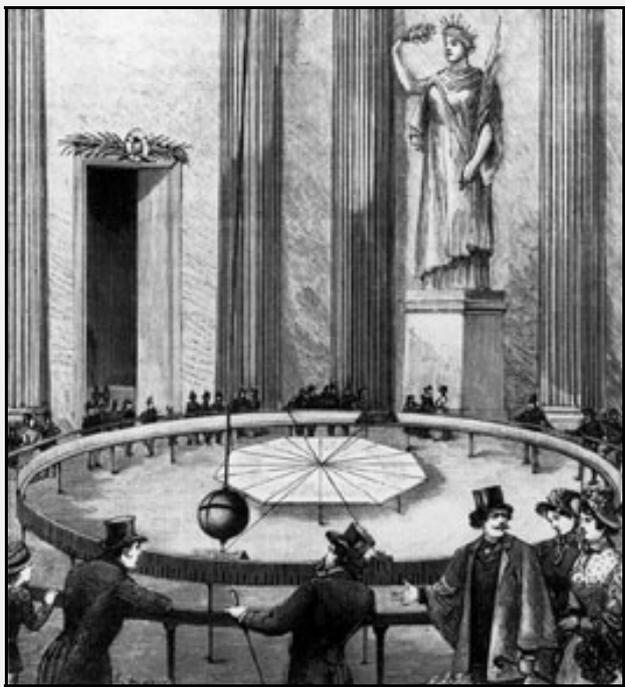
Les candidats intéressés doivent faire une demande écrite précisant leur formation universitaire au Professeur Yvan Touitou, D.U. de Chronobiologie, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 91 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris.

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



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



Le programme des cours est le suivant :

- **Lundi 24 et mardi 25 novembre 2003** : Propriétés fondamentales et méthodes d'étude des rythmes biologiques.
- **Lundi 8 et mardi 9 décembre 2003** : Rythmes à l'échelon cellulaire et moléculaire : mécanismes. Pharmacologie et toxicologie.
- **Lundi 12 et mardi 13 janvier 2004** : Chronothérapie.
- **Lundi 9 et mardi 10 février 2004** : Développement, vieillissement et adaptation. Photopériodisme et entraînement des rythmes.

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 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 devez envoyer vos contribution par courrier électronique à bernard.millet@univ-fcomte.fr avec copie à vibert@u444.jussieu.fr et jacques.beau@jut-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
Trésorier	Bernard Buisson bernard.buisson@univ-st-etienne.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

Bernard Buisson et tous les auteurs du congrès 2003 de la SFC SE

Yvan Toutou

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. **Site Web** : <http://www.univ-st-etienne.fr/sfc> Numéro ISSN 0154-0238.