



## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

#### Contribution à l'étude de l'habituation au stress de rats isolés et sociaux ayant subi des perturbations du rythme circadien au cours de l'ontogenèse

Jadoul, Chantal

*Award date:*  
1986

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



FACULTÉS UNIVERSITAIRES N.D. DE LA PAIX  
NAMUR  
FACULTÉ DES SCIENCES

---

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HABITUATION AU  
STRESS DE RATS ISOLES ET SOCIAUX AYANT SUBI  
DES PERTURBATIONS DU RYTHME CIRCADIEN AU  
COURS DE L'ONTOGENESE.

Mémoire présenté pour l'obtention du grade  
de Licencié en Sciences  
biologiques  
par

Chantal JADOUL - 1985-1986

\*FM  
B04/1986/  
08

---

BUMP

Au terme de ce travail, je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à Monsieur MERCIER pour son accueil chaleureux au département de psychologie expérimentale ainsi que pour ses précieux conseils et encouragements qui ont soutenu ma recherche.

Mes remerciements vont également à Monsieur FERY pour son appui scientifique et amical ainsi que pour l'aide informatique qu'il m'a octroyée tout au long de cette année,

à Monsieur PETERS, qui m'a fourni une aide inappréciable au niveau du recueil informatique des données,

à Monsieur WEYERS, pour les conseils scientifiques judicieux qui m'ont aidée dans l'élaboration de mon travail,

à Monsieur DEPIERREUX, pour son concours dans le traitement statistique des résultats,

à Monsieur DE SCHRIJVER, pour son cours de neurophysiologie et la documentation prêtée qui m'ont permis de mieux connaître l'organisation du SNC.

Enfin, j'exprime ma profonde reconnaissance à tous les membres du département de psychologie pour leurs multiples encouragements et l'aide amicale qui ont fortement contribué à la réussite de mon travail,

Je tiens également à remercier

- mes professeurs de Biologie qui m'ont permis d'acquérir la démarche expérimentale nécessaire à toute recherche,

- mes parents et amis pour leur amitié et leur soutien ainsi que mon frère, pour la lourde tâche que constitue la frappe d'un mémoire,

Merci à tous.

\*\*\*\*\*  
\* TABLE DES MATIERES \*  
\*\*\*\*\*

Remerciements

Table des matières

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : PERTURBATIONS DES RYTHMES  
CIRCADIENS ET HABITUATION AU STRESS .....1

---

CHAPITRE I : CHRONOBIOLOGIE ET PERTURBATIONS

DES RYTHMES .....2

1ere PARTIE : CHRONOBIOLOGIE.....2

Introduction.....2

1.1.1. Caractérisation d'un rythme biologique.....3

1.1.2. Fréquence et universalité des rythmes biologiques..4

1.1.3. Origine endogène des rythmes circadiens.....5

1.1.4. Propriétés des horloges circadiennes.....6

1-1.4-1. Le libre-cours.....6

1-1.4-2. Entraînement.....7

1-1.4-3. Relation de phase au Zeitgeber.....8

1-1.4-4. Mécanisme de l'entraînement.....10

1.1.5. Un modèle d'organisation du système circadien :

La multiplicité des oscillateurs.....12

1-1.5-1. Oscillateurs multiples : données  
expérimentales.....12

1-1.5-2. Structure du système circadien :  
le modèle de MOORE-EDE, SULZMANN et  
FULLER (1982).....13

1.1.6. Les bases nerveuses de la rythmicité circadienne..15

1-1.6-1. Identification des pacemakers.....15

1-1.6-2. Les noyaux suprachiasmatiques.....16

1-1.6-2.1. Les récepteurs et le tractus  
rétinohypothalamique.....16

1-1.6-2.2. Fonction des noyaux  
suprachiasmatiques.....17

1-1.6-3. Electrophysiologie.....	19
1-1.6-4. Conclusions.....	20
1.1.7. Ontogenèse des rythmes circadiens.....	21
1.1.8. Conclusions.....	23
2e PARTIE : LES PERTURBATIONS DE RYTHMES.....	24
1-2.1. Expériences de perturbation chez l'animal.....	24
1-2.1-1. Choix du zeitgeber manipulé.....	24
1-2.1-2. Effets des perturbations sur diverses variables physiologiques et comportementales.....	25
1-2.1-2.1. Reproduction, comportement maternel et croissance.....	25
1-2.1-2.2. Longévité.....	26
1-2.1-2.3. Autres effets des régimes perturbés...	27
1-2.2. Perturbations environnementales chez l'homme.....	29
1-2.3. Conclusion.....	30
<u>CHAPITRE II : HABITUATION AU STRESS</u> .....	32
1ere PARTIE : HABITUATION.....	32
Introduction.....	32
2-1.1. Définition et caractérisation de l'habituation.....	32
2-1.1-1. Définition.....	32
2-1.1-2. Déclin en l'absence de fatigue musculaire et d'adaptation sensorielle.....	33
2-1.1-3. Universalité de l'habituation.....	34
2-1.1-4. Propriétés de l'habituation.....	36
2-1.2. Les modèles.....	42
2-1.2-1. Le modèle de SOKOLOV.....	42
2-1.2-2. Le modèle de STEIN (1966).....	43
2-1.2-3. Théorie des processus duaux.....	44
2-1.2-4. Théories neuronales récentes .....	46
2-1.3. Ontogenèse de l'habituation.....	47
2-1.4. Conclusions.....	50
2e PARTIE : EFFETS A LONG TERME DE STRESSEURS ONTOGENIQUES PRECOCES - HYPOTHESES DE DEPART.....	51
2-2.1. Définition du stress.....	51
2-2.2. Relation entre stress et habituation.....	52

2-2.3. Effet de la socialisation et de situations stressantes précoces sur la réaction ultérieure à un stressueur.....	53
2-2.4. Hypothèses de travail.....	55

SECONDE PARTIE : EXPERIENCE.....58

---

CHAPITRE III - MATERIEL ET METHODE.....58

3.1. Sujets d'expériences.....	58
3.2. Matériel.....	58
3-2.1. Caissons d'isolation.....	58
3-2.2. Plateau capteur de vibrations.....	60
3.3. Procédure.....	63
3-3.1. Conditions d'élevage.....	63
3-3.2. Test employé.....	66
3-3.3. Groupes expérimentaux.....	70
3-3.4. Protocole expérimental.....	71

CHAPITRE IV - RESULTATS.....75

Introduction.....	75
4.1. Obtention du pourcentage moyen de réponse.....	75
4.2. Test statistique.....	78
4.3. Habituation à long terme.....	83
4-3.1. Groupe 17 - 29 jours.....	83
4-3.2. Groupe 23 - 35 jours.....	89
4-3.3. Groupe 33 - 45 jours.....	94
4-3.4. Comparaison entre les différents âges.....	98
4-3.5. Discussion.....	101
4.4. Habituation à court terme.....	107
4-4.1. Groupe 17 - 29 jours.....	107
4-4.2. Groupe 23 - 35 jours.....	111
4-4.3. Groupe 33 - 45 jours.....	114
4-4.4. Comparaison entre les différents âges.....	118
4-4.5. Discussion.....	120
4.5. Conclusion.....	123

ABREVIATIONS.....	127
-------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE.....	128
--------------------	-----

## I N T R O D U C T I O N

Depuis son apparition, la vie a dû s'adapter aux multiples périodicités qui découlent de la rotation terrestre autour du soleil.

Dès sa conception, et jusqu'à sa mort, tout être vivant est irrémédiablement soumis à ces fluctuations essentiellement circadiennes qui ont imposé un ajustement temporel strict aux innombrables processus comportementaux et physiologiques.

L'adaptation aboutit à l'existence en chaque individu d'une horloge biologique interne sous-tendant les divers rythmes de l'organisme.

Au cours de ces derniers siècles, les développements techniques ont bouleversé la soumission de l'être humain aux indices temporels externes, par le biais de l'invention de l'électricité, de l'aviation et l'instauration des horaires à pause.

Cependant, les multiples études réalisées à court ou à long terme révèlent le caractère nocif de ce genre de perturbations sur l'intégrité physiologique et psychique.

Un problème des plus préoccupants est l'influence de telles perturbations imposées précocement sur le développement du SNC.

Dans certains milieux, l'horaire imposé aux enfants est en effet complètement bouleversé. Se pose dès lors la question de savoir si des perturbations ontogéniques des rythmes circadiens n'ont pas une influence, aussi minime soit-elle, sur le développement psycho-moteur de l'enfant.

Des études sur le modèle animal s'imposent, mais jusqu'à ce jour, elles n'ont pas atteint l'envergure souhaitée face à l'importance du problème.

Les quelques expériences visant l'étude des perturbations précoces des rythmes circadiens s'inscrivent dans le contexte plus vaste des perturbations ontogéniques liées au stress.

Les observations tirées de ces études menées pour la plupart sur le rat, loin de confirmer l'effet négatif des perturbations chez l'adulte, semblent, au contraire, étayer l'hypothèse qu'une perturbation ontogénique aurait une influence positive sur la capacité ultérieure à affronter un stresser.

Notre travail est une contribution à l'étude générale des effets consécutifs aux perturbations des rythmes sur le SNC et s'inscrit par conséquent dans un contexte général multidisciplinaire. Pour appréhender les éventuels effets inhérents aux perturbations précoces, nous avons mené, chez le rat, l'étude d'un processus comportemental particulier : en l'occurrence, l'habituation.

Ce terme désigne le déclin manifeste d'une réponse, suscitée par la réitération du stimulus déclencheur. Nous avons choisi la réponse de sursaut provoquée par un stimulus auditif de forte intensité.

Dans notre partie théorique, nous passerons en revue la littérature concernant l'habituat

ion. Il apparaîtra que l'origine centrale est controversée quant à l'habituat

ion à court terme tandis que les auteurs semblent s'accorder sur l'implication de processus centraux dans l'habituat

ion à long terme.

On peut dès lors formuler l'hypothèse que des perturbations exogènes des rythmes sont susceptibles de se répercuter sur les processus impliqués dans le déclin, à court ou à long terme, d'une réponse comportementale.

Cette problématique théorique a sous-tendu notre protocole expérimental.

Au cours d'une période ontogénique sensible pour la maturation du système circadien, les sujets expérimentaux (rats albinos de souche Wistar) sont distribués en 4 groupes, nombre requis afin de tester les deux variables dépendantes que nous voulions étudier, en l'occurrence la perturbation et la socialisation. Ce dernier facteur a été ajouté aux manipulations des rythmes circadiens car il pourrait constituer une protection vis-à-vis de la perturbation des rythmes par le biais d'une synchronisation mutuelle des membres du groupe suivant une période endogène en libre-cours.

En testant les rats peu après la dernière perturbation, l'effet hypothétique observé chez les groupes perturbés précocement pouvait être totalement attribué à leur état transitoire de désynchronisation interne généralement suscitée par une inversion de phase et non par un effet permanent d'une perturbation irrémédiable de l'horloge biologique. De ce fait, le test fut également réalisé chez un groupe de rats adultes.

Nos hypothèses quant à l'effet d'une perturbation temporelle sur l'habituation au stress se présentent sous deux angles différents suivant que l'on envisage plus particulièrement un effet sur le système circadien ou le contexte général du stress.

Dans le premier cas, nous ne pouvons prédire à priori le sens dans lequel la modification agira sur le processus d'habituation quoiqu'une détérioration des processus soit l'effet probable d'une perturbation temporelle.

Par ailleurs, l'effet ontogénique, vu sous l'angle général du stress, devrait rendre les animaux, soumis précocement à la perturbation circadienne, plus aptes à faire face, en tant qu'adultes, à d'autres stressseurs.

Dans cette perspective, l'habituation à des stimuli peu conséquents pour l'organisme (processus adaptatif par excellence) devrait révéler un déclin plus prononcé de la réponse.

Les différents phénomènes absorbés dans ce travail nécessitent un exposé détaillé des données actuelles en matière de chronobiologie et des perturbations de rythmes. Ces deux points feront l'objet de notre premier chapitre.

Ensuite, nous envisagerons une description relativement complète des processus sous-jacents à l'habituation. Confrontés à plusieurs théories, nous en avons tiré les traits essentiels afin d'envisager les multiples aspects que manifeste le phénomène complexe de l'habituation. Ceci constituera la première partie du chapitre II, que nous ferons suivre d'un exposé relatif à l'habituation au stress et aux études visant les effets à long terme

d'une situation ontogénique stressante. Enfin les chapitres III et IV constituent une description détaillée du matériel, de la méthode et des résultats.

PREMIERE PARTIE : PERTURBATIONS DES RYTHMES  
CIRCADIENS ET HABITUATION AU STRESS .

Ière PARTIE : CHRONOBIOLOGIE.

I n t r o d u c t i o n .

L'expression "aussi sûrement que la nuit succède au jour..." illustre la grande stabilité de certains cycles de notre environnement.

L'environnement physique est caractérisé par plusieurs périodicités de base qui dérivent des mouvements de la terre et de la lune autour du soleil. A l'aube de son apparition, il y a quelques billions d'années, la vie a dû s'adapter aux cycles de lumière et de température qui lui étaient imposés. A ces deux facteurs principaux s'ajoutaient l'humidité relative et les vents pour le milieu terrestre, la pression en O<sub>2</sub> et les turbulences pour le milieu aquatique.

Ces grandes périodicités journalières ont profondément affecté la complexité écologique des communautés animales : par exemple, les ressources alimentaires ne sont disponibles qu'à certaines heures de la journée. C'est ainsi que la niche écologique possède non seulement une organisation spatiale mais également une organisation temporelle (DAAN, 1981).

Cette propriété a profondément affecté les êtres vivants tant dans leur comportement que dans leur métabolisme.

On peut dès lors se poser la question de savoir comment un animal est capable de "mesurer" le temps.

Une larve de Chironomide (Chironomus thummi) émerge de l'eau soit tôt dans l'après-midi, soit juste après le lever du soleil (KURECK, 1979, In DAAN, 1981). Comment "décide" t-elle du moment exact de son émergence ? Est-ce l'environnement, la génétique ou la conjugaison de ces deux éléments qui prime ?

C'est à l'analyse de ces questions et d'autres encore, qu'est destiné le présent chapitre.

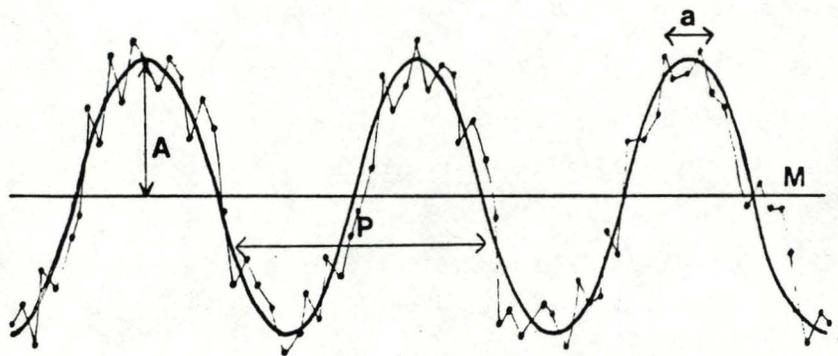


Fig. 1-1 : Etude d'un rythme biologique : les principaux paramètres.  
 Trait fin : valeurs du rythme étudié.  
 Trait gras : fonction sinusoïdale la plus proche du rythme  
 A = amplitude; P = période; a = acrophase; M = mésor.

(d'après MACAR, 1980).

### 1-1.1 Caractérisation d'un rythme biologique.

Un rythme biologique peut être défini comme étant une oscillation persistante en tant que propriété fondamentale d'une entité biologique. Il est caractérisé par une fréquence et une amplitude données et persiste au moins pendant deux cycles sous des conditions de facteurs environnementaux (température, lumière, nourriture) maintenus constants (BROWN et GRAEBER, 1982).

Le rythme constitue une manifestation du fonctionnement de mécanismes temporels internes appelés communément "horloge biologique."

La chronobiologie est l'étude des rythmes biologiques et des mécanismes temporels qui les sous-tendent. Une horloge biologique doit répondre aux 2 critères suivants :

- 1) mesurer l'écoulement du temps indépendamment de toute information périodique environnementale.
- 2) convertir une source d'énergie non périodique en une information périodique auto-entretenu.

En d'autres termes, elle doit rythmer les événements biologiques de l'organisme (MOORE-EDE et al, 1982).

Nous pouvons également dégager 2 propriétés fondamentales caractérisant une telle structure :

La résolution de l'horloge mesure sa capacité à détecter l'ordre temporel de 2 événements se succédant rapidement dans le temps.

L'uniformité de l'horloge mesure la régularité de sa période.

Plus une horloge sera uniforme et plus elle sera capable de prédire des événements se produisant à intervalles réguliers.

(CANNON et JENSEN, 1975, in MOORE-EDE et al., 1982).

Une des méthodes fréquemment utilisées pour étudier un rythme biologique, le COSINOR, assimile une variation périodique à une fonction sinusoïdale et permet ainsi de caractériser un rythme biologique par plusieurs de ses paramètres (fig. 1-1).

Ainsi, la Phase est une notion à double sens; d'une part il peut s'agir d'une partie arbitrairement choisie du cycle, d'autre part ce terme est également utilisé pour décrire la relation de position de 2 ou plusieurs rythmes.

La Période est le temps après lequel une phase déterminée réapparaît.

L'Acrophase est la position temporelle du pic de la fonction sinusoïdale qui sert à l'approximation du rythme.

Le Mésor est le niveau ajusté du rythme.

Enfin, la Fréquence d'un rythme est égale au nombre de périodes par unité de temps.

#### 1-1.2. Fréquence et Universalité des rythmes biologiques.

La rythmicité est une caractéristique commune à tous les êtres vivants; elle est présente à tous les niveaux phylogénétiques. Par ailleurs, au sein d'un organisme, elle se manifeste tant au niveau cellulaire, tissulaire ou organique, qu'au niveau comportemental.

Il se peut que les rythmes biologiques, comme beaucoup d'autres phénomènes, soient le produit des processus de sélection naturelle : il y aurait eu élimination progressive, dans la gamme de fréquences circadiennes, des fluctuations irrégulières ou mal adaptées au milieu et synchronisation concomitante de celles qui présentaient les caractéristiques adéquates (WINFREE, 1975 in MACAR, 1980). Quoique le plus étudié, le rythme circadien, ne représente qu'un cas particulier parmi les multiples périodicités connues.

On peut classer celles-ci selon leur fréquence :

- rythme de haute fréquence : dont la période est inférieure à 1/2 heure (ondes électroencéphaliques, cycles cardiaques et respiratoires).
- rythmes de fréquence moyenne : pouvant être divisés en 3 catégories :
  - rythmes circadiens (période entre 20 et 28 heures).
  - rythmes ultradiens (période entre 1/2 et 20 heures).
  - rythmes infradiens (période entre 28 et 60 heures).
- rythmes de basse fréquence : regroupent tous ceux dont la fréquence est supérieure à 2 jours 1/2 (rythmes circamensuels et circannuels par exemple).

Les rythmes circadiens (latin : circa=environ; dies=jour) se retrouvent chez tous les eucaryotes.

Déjà chez les unicellulaires, les phénomènes de photosynthèse,

de bioluminescence, de phototactisme et de division cellulaire fluctuent au cours des 24 heures. Chez les organismes pluricellulaires, cette même périodicité gouverne les mouvements des feuilles, l'ouverture des fleurs, la respiration et la photosynthèse des végétaux (BÜNNING, 1962, in MACAR, 1980). Elle règle la succession des phases d'activité et de repos de multiples espèces animales, l'émergence des nymphes de certains insectes, les changements de couleur du crabe, le déroulement d'innombrables processus métaboliques et comportementaux.

Ces rythmes correspondent au jour solaire mais peuvent persister en conditions constantes tout en déviant légèrement de la période entraînée aux cycles environnementaux (24 heures) (PALMER, 1976).

### 1-1.3. Origine endogène des rythmes circadiens.

Certaines espèces animales manifestent une mémoire du temps incomparable, comme si elles possédaient une véritable horloge leur permettant le repérage précis du moment de la journée ou de la nuit.

En étudiant les abeilles, FOREL en vint à la conclusion qu'elles possèdent une "mémoire temporelle" leur permettant de butiner une espèce florale au moment précis de la journée où le nectar est secrété, moment variable selon l'espèce végétale considérée. On sait que cette quête à heures fixes est indépendante des facteurs environnementaux car le rythme apparaît sous conditions constantes. De plus, des abeilles entraînées dans un laboratoire parisien, à chercher leur nourriture à une heure déterminée chaque jour, se "trompent" de 5 heures lorsqu'elles sont transférées à New-York. Le départ des abeilles, en quête de nourriture, se fait 24 heures après leur dernière expédition, sans tenir compte du décalage horaire (RENNER, 1959, in MACAR, 1980).

Cette expérience confirme l'intervention d'un système circadien interne qui, en permettant aux abeilles de venir butiner au moment propice, évite les dépenses inutiles d'énergie.

On a cru pendant longtemps que les rythmes étaient sous la dépendance directe des facteurs environnementaux présentant eux-mêmes des variations cycliques.

Si cette hypothèse était correcte, le rythme refléterait simplement une réponse à une information périodique exogène et serait semblable à un système passif qui ne peut osciller que sous l'influ-

ence de signaux périodiques externes et dont les oscillations s'arrêtent si l'information est constante.

Cette hypothèse fut réfutée suite à une série d'expériences menées en conditions constantes (luminosité, température, etc...).

Dans ce cas, une rythmicité circadienne continue à se manifester, même si la période du rythme tend à différer sensiblement de 24 heures. La période de tels rythmes peut être comprise entre 22 et 28 heures et révèle, dès lors, la période spontanée d'un rythme vraiment endogène, que l'on peut comparer à un système actif (dont les oscillations persistent quand l'approvisionnement énergétique est maintenu constant) (MOORE-EDE et al, 1982).

Dans le paragraphe suivant, nous allons passer en revue les propriétés fondamentales de ces systèmes temporels actifs.

#### 1-1.4. Propriétés des horloges circadiennes.

##### 1-1.4-1. Le libre-cours.

En 1932, CANDOLLE découvrit que les mouvements foliaires journaliers de Mimosa pudica non seulement persistent en conditions constantes d'obscurité mais que les feuilles s'ouvrent une heure ou deux plus tôt chaque jour, de sorte qu'elles suivent une périodicité de 22 ou 23 heures. Cet exemple illustre parfaitement ce qu'on a défini comme étant le libre-cours: une horloge circadienne fonctionnera avec sa propre période tant qu'elle ne sera pas "remise à l'heure" par des indices temporels externes.

Le libre-cours se rencontre également en conditions naturelles pour les animaux vivant dans des caves ou dans les régions polaires. Par exemple, les castors qui vivent sous l'épaisse couche de glace des lacs canadiens suivent un rythme circadien en libre cours à cause de l'insuffisance des indices temporels externes.

La période d'un rythme en libre-cours est propre à l'espèce et diffère légèrement de 24 heures.

Il ne faut pas en rechercher la cause dans une évolution non adaptative. Au contraire, comme l'ont expliqué PITTENDRIGH et DAAN (1976, in PITTENDRIGH, 1981), un entraînement stable au rythme naturel de 24 heures est d'autant plus difficile que la période endogène propre de l'animal est proche de cette valeur !

La pression sélective a donc agi en faveur de l'évolution d'une horloge circadienne dont la période propre dévie légèrement de 24 h.

#### 1-1.4-2. Entraînement.

Nous avons vu dans le § précédent que les horloges circadiennes suivent un libre-cours sous conditions constantes. Il n'en est pas de même dans l'environnement naturel et il est donc clair que le système circadien est sensible à certains indices temporels environnementaux capables d'agir sur les horloges. En 1951, ASCHOFF employa le terme "Zeitgeber" pour désigner ces cycles périodiques de l'environnement. On les désigne également sous les termes "synchroniseur" ou "agent d'entraînement".

Le rythme circadien peut être entraîné par des cycles artificiels, manipulés en laboratoire, si la période de ceux-ci est comprise entre 18 et 30 heures; hors de ces limites, c'est la période en libre-cours qui prévaudra. Le zeitgeber synchronisera le rythme uniquement si sa période est incluse dans ce qu'on appelle la "Fourchette d'entraînement", c'est-à-dire l'éventail des périodicités auxquelles un oscillateur peut être entraîné.

Chez la plupart des espèces animales, qu'elles soient diurnes ou nocturnes, l'alternance des phases de lumière et d'obscurité semble le plus efficace des synchroniseurs. Notons qu'un léger changement de l'intensité de la lumière peut être tout aussi décisif pour entraîner le rythme que le passage de l'obscurité à la lumière absolue, transfert abrupt qui n'existe d'ailleurs pratiquement jamais dans la nature.

L'alternance de températures basses et hautes est un zeitgeber fort discuté puisque les cycles Chaud-Froid entraînent les cycles d'activité chez le singe Macaque (Macaca nemestrina) (TOKURA et ASCHOFF, 1980) mais sont inefficaces chez le singe écureuil (ZULZMAN et al, 1977) et certains rongeurs (BRUCE, 1960; STEWART et REEDER, 1968).

On pourrait en rechercher la cause dans l'adaptations à des niches écologiques différentes. Le Macaque doit en effet supporter des écarts de température extrêmes tandis que le singe écureuil connaît un plus petit éventail de conditions météorologiques.

L'interaction sociale est considérée également comme un synchroniseur des rythmes circadiens. Des souris rendues aveugles après énucléation et élevées en compagnie de souris voyantes, se synchronisent à un cycle L 0, probablement grâce à des indices sociaux provenant des souris synchronisées (HALBERG et al, 1954). La nature de ces signaux semblerait impliquer les sons et les odeurs émis par les animaux en entraînement. Le rôle synchroniseur des facteurs sociaux et sans doute particulièrement marqué chez l'homme.

Enfin, les indices sonores, les cycles de champs électromagnétiques et de pression atmosphérique peuvent agir en tant que zeitgeber chez certaines espèces de mammifères. Notons encore que les cycles de disponibilité d'eau, contrairement aux cycles d'alimentation (§ 1-1-6-2-2), paraissent incapables d'entraîner les animaux même pour une période proche de 24 hrs (MOORE-EDE et al, 1982).

#### 1-1.4-3. Relation de phase au Zeitgeber.

La relation de phase ( $\Psi$ ) entre un zeitgeber et un rythme donné est la différence, exprimée en heures ou en degrés, entre 2 points de référence des 2 oscillations. Les phases de référence choisies sont souvent le début du segment lumineux dans un cycle L O et le début de l'activité de l'animal. Par exemple, si l'animal commence à s'activer 2 heures avant le début de la phase lumineuse, la valeur de  $\Psi$  est de + 2 heures (ou  $+30^\circ$ ).

Il est indiscutable que la relation de phase est de la plus haute importance en conditions naturelles. En fait, nous pourrions nous demander pourquoi un oscillateur circadien auto-entretenu et endogène a évolué alors que les différents rythmes pourraient être réinitiés chaque jour. Un avantage est justement la présence de ce décalage de phase : si nous examinons les événements qui se produisent fin de la période de sommeil, nous pouvons constater une remontée dans les valeurs de  $T^\circ$  et de corticostéroïdes plasmatiques, bien avant le réveil; ce dernier pouvant lui-même survenir avant le lever du jour. Par ailleurs, comme la relation de phase est une valeur propre à l'espèce, chacune adopte une niche temporelle caractéristique, qui s'ajoute à leur niche écologique spatiale. Les mammifères sont donc classés en espèces nocturnes, diurnes et crépusculaires, et peuvent même avoir une activité confinée à un segment temporel très limité comme les toutes dernières heures de la nuit. Cette séparation temporelle augmente les chances de survie dans un monde où les réserves alimentaires et l'activité des prédateurs sont également cycliques.

La relation de phase entre un synchroniseur et un Pacemaker circadien dépend de 2 facteurs :

- 1) La différence entre la période du zeitgeber et la période naturelle du Pacemaker. Si la période de celui-ci est plus courte

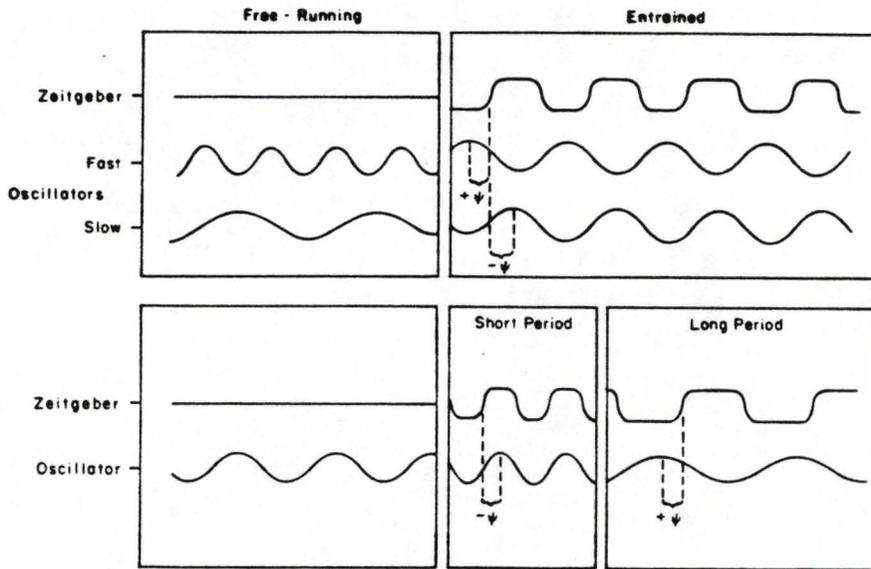


Fig. 1-2 : Représentation schématique de l'influence des périodes du zeitgeber et du rythme en libre-cours, sur la relation de phase  $\Psi$  entre le rythme et le zeitgeber, pendant l'entraînement.

fig. sup. gauche : Rythmes en libre-cours d'oscillateurs à période naturelle courte ou longue.

Après entraînement à un cycle exogène (fig. sup. droite), les deux rythmes manifestent une période identique à celle du zeitgeber, mais l'oscillateur à courte période est en avance de phase relativement au cycle du zeitgeber, tandis que l'oscillateur à longue période est en retard de phase.

fig. inférieures : Un oscillateur à période en libre-cours intermédiaire est entraîné à 2 zeitgebers (l'un à courte période, l'autre à longue période).

L'entraînement à un zeitgeber à courte période entraîne un retard de phase de l'oscillateur tandis que l'entraînement à un zeitgeber à longue période entraîne une avance de phase.  
(d'après MOORE-EDE et al, 1982).

que celle du synchroniseur, la phase de l'oscillateur est en avance par rapport au cycle du synchroniseur. En d'autres termes,  $\Psi$  est positive et l'animal s'activera avant l'aube. Par contre, si la période naturelle de l'oscillateur est plus longue que celle du zeitgeber, la phase de l'oscillateur sera en retard par rapport au cycle du zeitgeber,  $\Psi$  sera alors négative et l'animal s'activera après le lever du jour (Fig. 1-2).

2) La force de couplage du zeitgeber au pacemaker, elle-même fonction de la force du zeitgeber. En général, on remarque, selon l'espèce et pour un zeitgeber donné, une grande variation dans la force de couplage.

Une des façons d'estimer la force de couplage est la vitesse du déplacement de phase : si le zeitgeber qui entraîne un rythme circadien est brusquement décalé de plusieurs heures, le rythme circadien se resynchronisera à la nouvelle phase au bout de plusieurs cycles transitoires. Quand le couplage est fort, la resynchronisation est rapide. On constate une grande variabilité individuelle puisqu'on sait qu'après un voyage transmériidien, les voyageurs se resynchroniseront au nouvel horaire avec des vitesses très différentes.

L'efficacité du zeitgeber dépend d'une part de l'amplitude de son oscillation. Par exemple, le contraste dans l'intensité des portions lumineuses et obscures d'un cycle L O influencera le couplage. Diminuer le contraste peut entraîner la perte de l'entraînement à un cycle L O de 24 hrs (SWADE et PITTENDRIGH, 1967).

D'autre part, l'efficacité dépend de la qualité du signal du zeitgeber. La lumière ne peut entraîner les rats que si les longueurs d'ondes sont comprises à l'intérieur d'une certaine fourchette (MAC GUIRE, RAND et WURTMAN, 1973). On constate une corrélation entre le spectre efficace de la lumière et celui de la rhodopsine (pigment rétinien). Dès lors, l'information lumineuse agissant sur le pacemaker circadien serait détectée par les bâtonnets rétiniens. (MOORE-EDE et al, 1982).

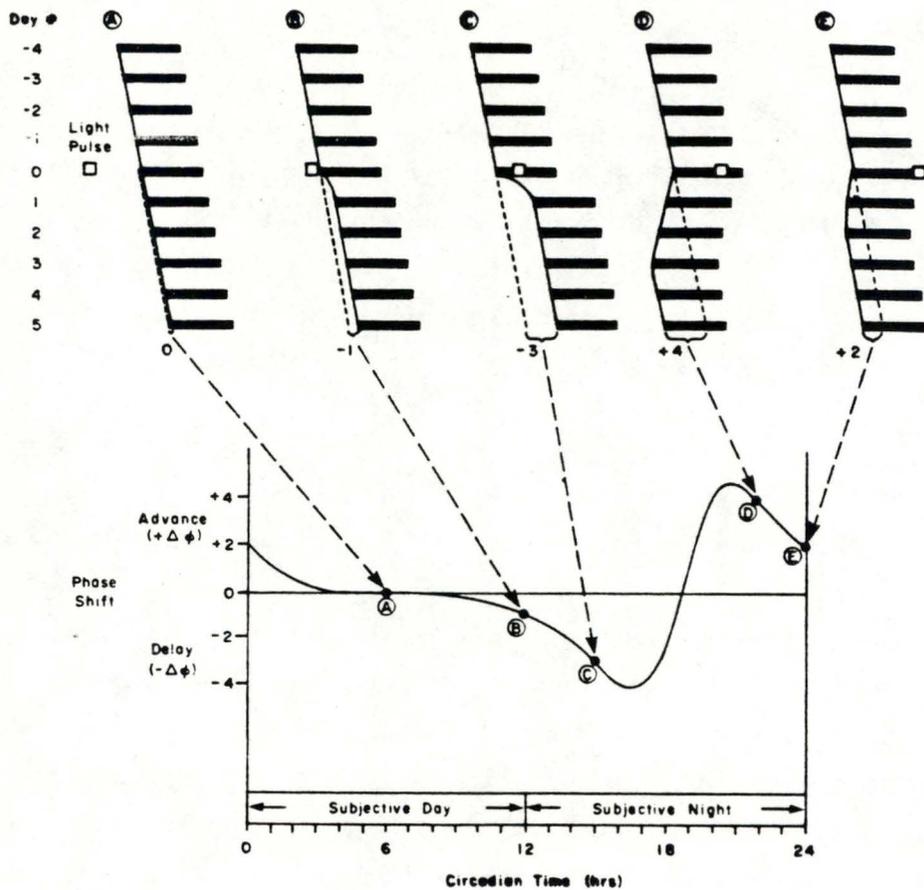


Fig. 1-3 :

Courbe PHASE-REPONSE (A-E) expériences réalisées chez 5 animaux nocturnes. Un rythme d'activité en libre-cours (période = 25 heures) se manifeste du jour -4 à -1. Au jour 0, un flash de lumière est présenté au milieu du jour subjectif (A), à la fin du jour subjectif (B), au début de la nuit subjective (C), à la fin de la nuit subjective (D) et au début du jour subjectif (E). Le flash de lumière en A n'a pas d'effet, tandis qu'en B et C, il produit un retard de phase du rythme d'activité. En D et E, le flash produit des avances de phase, plusieurs cycles transitoires étant requis avant d'atteindre un rythme à période régulière, le 5e jour. Quand les flash sont présentés à intervalles courts et réguliers on obtient la CPR : celle-ci représente la direction et l'amplitude du changement de phase en fonction du moment circadien auquel le flash de lumière est présenté.

(D'après MOORE-EDE et al, 1982).

#### 1-1.4-4. Mécanisme de l'entraînement.

Nous avons vu que le cycle L O généré par la rotation terrestre est de loin le zeitgeber le plus important et le plus universel. Cependant, la période de ce synchroniseur (24 heures) ne coïncide pas avec la période endogène des organismes. Il faut donc une "remise à l'heure" journalière de l'horloge interne de façon à corriger cette différence de périodes. Cette correction est rendue possible grâce à une variation circadienne de la sensibilité de l'organisme à un signal temporel. La présentation d'un signal lumineux à un animal, mis en obscurité constante, induira soit un retard, soit une avance de phase, ou ne suscitera aucun changement selon le moment où l'animal y sera exposé au cours de l'échelle de temps définie par le système circadien endogène. Notons que les termes "nuit subjective" et "jour subjectif" de l'animal sont définis en fonction de cette échelle de temps endogène.

La relation entre le moment auquel un flash lumineux est présenté dans le jour circadien et le déplacement de phase obtenu est représentée par une courbe phase-réponse (CPR). La présentation d'un flash lumineux au début de la Nuit subjective (c'est-à-dire au moment où un animal diurne s'endort et un animal nocturne s'éveille), induira un retard de phase.

Si la présentation de la lumière se fait fin de la nuit subjective, ce seront des avances de phase qui seront induites. Notons que la C P R est semblable pour toutes les espèces, qu'elles soient diurnes ou nocturnes (Fig. 1-3).

La CPR nous apprend que ce n'est pas tant l'alternance L O qui est responsable de la rythmicité circadienne stricte. Si l'on maintient un animal en obscurité constante et qu'on le soumet à 2 flashs brefs de lumière toutes les 12 heures par exemple, les rythmes de l'animal adopteront une période de 24 heures, exactement comme si on l'avait soumis à une photopériode complète.

Il semble donc que l'effet d'une photopériode complète est obtenu essentiellement par les signaux discontinus du début et de la fin de la phase lumineuse (PITTENDRIGH et MINIS, 1964, in PITTENDRIGH, 1981).

Par exemple, pour remettre à l'heure une horloge dont la période endogène est de 22 heures, il faut que le flash lumineux quotidien survienne dans la partie de la CPR de sorte que le rythme entraîné ait une période de 24 hrs.

Le flash devra donc provoquer un délai de phase de 2 heures, afin que la période du Pacemaker soit chaque fois allongée de 2 heures et s'ajuste ainsi à celle du synchroniseur (Fig. 1-4).

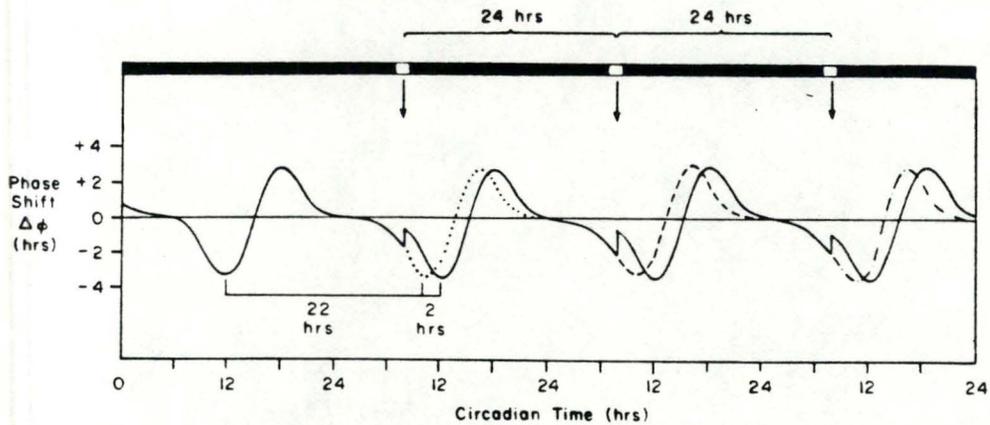


Fig. 1-4 : Entraînement d'un pacemaker à période de libre-cours de 22 heures. Présenté en fin de nuit subjective, le flash produit instantanément un retard de phase de 2 heures (ligne solide) du pacemaker (et de la PRC). La période du pacemaker est donc allongée à 24 heures.

A chaque cycle subséquent, le flash tombe à nouveau dans la portion de la CPR qui produit le retard de phase de 2 heures requis pour l'entraînement (d'après MOORE-EDE et al, 1982).

1.1-5. Un modèle d'organisation du système circadien :  
la multiplicité des oscillateurs.

Essayons maintenant d'entrer dans la "boîte noire" qui, en l'absence d'indices temporels externes, impose à l'organisme son rythme propre, légèrement différent de 24 heures.

Une des premières questions que l'on peut se poser concerne le nombre d'horloges circadiennes.

1-1.5-1. Oscillateurs multiples : données expérimentales.

Les observations concernant les "désynchronisations internes" nous amènent à pencher pour un modèle multioscillatoire.

Une désynchronisation interne est un état pour lequel il y a scission des rythmes. Ceux-ci ne sont plus synchronisés entre eux et manifestent des périodes en libre-cours différentes. Quand on induit un changement de phase du zeitgeber, par exemple lors d'un voyage transméridien, les différents rythmes sont déphasés par rapport au rythme exogène et devront se resynchroniser progressivement au rythme externe. L'état de "désynchronisation interne transitoire" est ce désordre temporel qui suit un déplacement de phase du zeitgeber. Par ailleurs, on a montré chez des sujets humains, que les différents rythmes (physiologiques et autres) manifestent des vitesses de resynchronisation différentes : le rythme d'activité se resynchronise le plus rapidement; vient ensuite le rythme de la température corporelle, puis d'excrétion sodique (MOORE-EDE et al, 1977).

Un autre cas est celui de la "désynchronisation interne forcée". En exposant un sujet à des cycles Jour-Nuit de longueur anormale, il est possible de séparer ses rythmes circadiens. Par exemple, des jours de 21 ou de 27 heures induisent une désynchronisation du rythme d'excrétion urinaire potassique, tandis que les autres rythmes peuvent s'adapter à ces périodes (LEWIS et LOBBAN, 1957). ASCHOFF (1965) et WEVER (1979) rapportent également des cas de "désynchronisation interne spontanée", c'est-à-dire des scissions de rythmes obtenues en l'absence d'indices temporels externes.

Ainsi, chez des sujets humains mis en isolation totale, les rythmes Activité-Repos et d'excrétion urinaire du calcium commencent à osciller avec une période de 32.6 heures, tandis que les rythmes de T° corporelle et d'excrétion urinaire du potassium et de l'eau

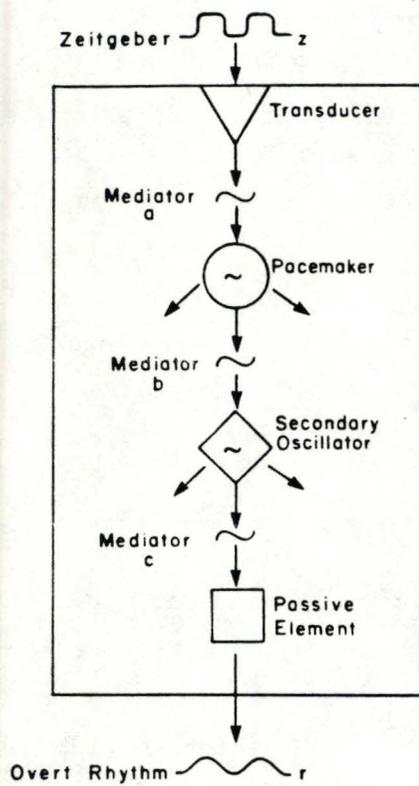


Fig. 1-5 : Schéma des éléments principaux du système temporel circadien.

(D'après MOORE-EDE et al, 1982).

continuent à suivre une période de 24.7 heures. C'est ainsi qu'à la fin de l'expérience, certains rythmes ont accompli davantage de jours circadiens que d'autres (MOORE-EDE et al, 1982).

En conclusion, ces cas de désynchronisation interne confirment fortement l'hypothèse émise par PITTENDRIGH en 1960, qu'il doit y avoir dans un organisme plusieurs systèmes oscillatoires distincts, capables de générer chacun un rythme circadien auto-entretenu. Remarquons que ces oscillateurs, potentiellement indépendants sont généralement synchronisés entre eux, que l'animal soit ou non dans un environnement périodique

En effet, les cas de désynchronisation interne ne sont obtenus que rarement et ne constituent pas l'état habituel du système circadien. En présence ou en l'absence d'indices temporels externes, les différents rythmes d'un organisme gardent généralement un ordre temporel strict entre eux. Il doit donc y avoir un mécanisme de couplage puissant entre les oscillateurs permettant de maintenir cette synchronisation.

1-1.5-2. Structure du système circadien : le modèle de MOORE-EDE, SULZMANN et FULLER (1982).

Le modèle proposé par MOORE-EDE et al (1982) est le plus récent et semble le plus complet. Nous nous limiterons donc à celui-ci bien que d'autres modèles aient été suggérés (PALMER, 1976 et WEVER, 1979, in FERY, 1982).

La fig. 1-5 reprend les éléments constituant la structure du système circadien; ce sont les *transducteurs*, les *pacemakers*, les *oscillateurs secondaires*, les *éléments passifs* et les *médiateurs*.

Chaque oscillateur étant synchronisé à certains cycles environnementaux, il doit exister des "transducteurs", c'est-à-dire des structures capables de convertir le signal périodique exogène de l'environnement en signaux biologiques interprétables par l'organisme. Certains récepteurs sensoriels joueraient ce rôle de transducteurs (cellules rétiniennes par exemple).

A travers divers mécanismes, un transducteur peut altérer la courbe sinusoïdale du signal temporel externe. Par exemple, un cycle L 0 peut être converti en un signal à 2 impulsions par jour, correspondant, l'une à l'obscurcissement, l'autre à l'illumination. L'information ne serait transmise que lors des changements qui se manifestent à l'entrée.

Les PACEMAKERS sont les oscillateurs primaires qui mesurent le temps en l'absence d'indices périodiques externes. Le système circadien serait doté d'un ou plusieurs Pacemakers capables d'émettre des signaux qui synchroniseraient le système tout entier.

La fonction des Pacemakers est double : d'une part, ils doivent recevoir l'information provenant des changements périodiques de l'environnement et transmise par les transducteurs; d'autre part, ils doivent émettre des signaux temporels quotidiens, qu'ils reçoivent ou non de l'information, via les transducteurs. Les hypothèses quant à la localisation des Pacemakers seront discutées au § 1-6.

Les OSCILLATEURS SECONDAIRES sont des structures capables d'oscillations auto-entretenues et synchronisées par des médiateurs. Ils gouvernent les différents rythmes des variables physiologiques.

Ainsi, le cortex surrénalien manifeste une sécrétion circadienne des stéroïdes, suite à la stimulation périodique de l'ACTH provenant de l'hypophyse antérieure. Mais la surrénale isolée manifeste encore une rythmicité. Cette capacité d'engendrer des oscillations auto-entretenues l'élève au rang d'oscillateur. Cependant, il s'agirait d'un oscillateur secondaire car sa période de libre-cours est beaucoup plus courte que 24 heures et le rythme est moins stable que celui attendu pour un Pacemaker.

Enfin, les ELEMENTS PASSIFS sont les tissus et sous-systèmes physiologiques dépourvus d'oscillations auto-entretenues. Cibles du système circadien, ils manifestent une rythmicité circadienne dans leur fonction mais deviennent arythmiques si le médiateur est maintenu à un niveau constant.

L'information temporelle est transmise d'une structure à l'autre par l'intermédiaire de MEDIATEURS (Systèmes neuronaux et endocriniens).

On constate en effet une rythmicité circadienne dans la concentration des neurotransmetteurs :

- 5 hydroxy-tryptamine (HERY et al, 1977),
- norepinephrine (MANSHARDT et WURTMAN, 1968),
- dopamine (BOBILLIER et HOURET, 1971),
- et dans l'excitabilité synoptique (BARNES et al, 1977).

De façon similaire, les concentrations plasmatiques d'une grande quantité d'hormones suivent une variation circadienne comme l'hormone de croissance (WEITZMAN, 1976), la prolactine (SASSIN et al., 1972).

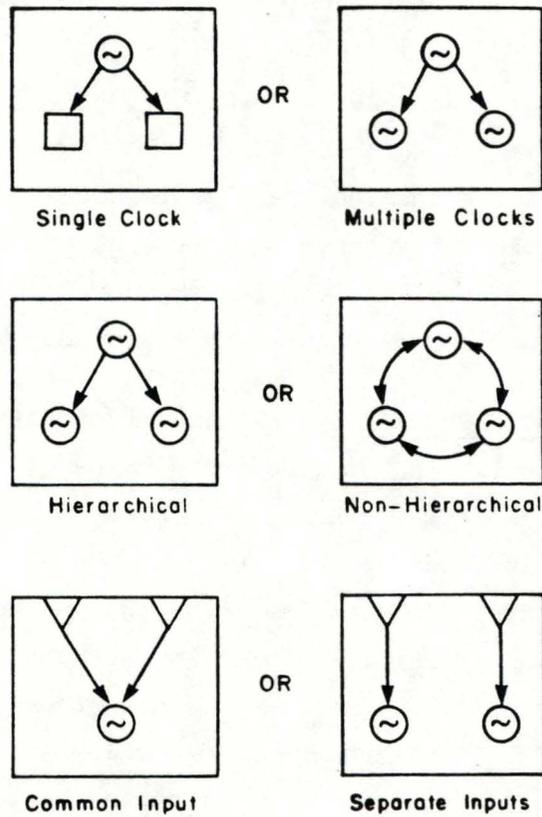


Fig. 1-6 : Quelques-unes des manières par lesquelles le système temporel circadien pourrait être organisé.

(d'après MOORE-EDE et al , 1982).

Les médiateurs jouent un rôle critique à tous les niveaux du système mais la réponse d'un sous-système à l'émission cyclique d'un médiateur sera différente selon qu'il s'agit d'un élément passif, d'un pacemaker ou d'un oscillateur secondaire (MOORE-EDE et al, 1982).

Dans l'organisation du système circadien, on peut encore se poser un certain nombre de questions (Fig. 1-6) :

1) Les rythmes circadiens d'un individu sont-ils coordonnés par une seule ou plusieurs horloges circadiennes ?

Comme nous l'avons déjà souligné avant, il semblerait que les mammifères aient un système temporel circadien multioscillatoire.

2) Les pacemakers fonctionnent-ils suivant une organisation hiérarchique ou non-hiérarchique ? Dans ce dernier cas, aucun oscillateur n'agirait en tant que pacemaker principal soumettant le système entier à son rythme.

3) Comment l'information est-elle transmise à partir des transducteurs jusqu'au(x) pacemaker(s) ?

Tous les zeitgebers pourraient agir sur un seul pacemaker et celui-ci émettrait à sa sortie un signal unifié. Par ailleurs, les différents signaux externes pourraient arriver sur des oscillateurs séparés; dans ce cas, si des informations contradictoires proviennent de l'environnement, les différents rythmes de l'organisme pourront suivre des périodes différentes (MOORE-EDE et al, 1982).

#### 1.1-6. Les bases nerveuses de la rythmicité circadienne.

Les principaux pacemakers du système temporel circadien chez les mammifères semblent être localisés dans le cerveau. On sait, par ailleurs, qu'il existe dans l'organisme d'autres tissus capables de générer des rythmes circadiens (§ 1-1.5-2). Cependant, il semble que dans ces tissus périphériques, soient localisés principalement des oscillateurs secondaires qui seraient dès lors sous la dépendance d'un ou de plusieurs pacemakers primaires localisés dans le SNC.

##### 1-1.6-1. Identification des pacemakers.

Rappelons qu'un pacemaker circadien est une structure capable d'osciller en suivant une période proche de 24 hrs, et ce, en l'absence d'informations périodiques provenant soit de l'environnement, soit d'autres endroits de l'organisme.

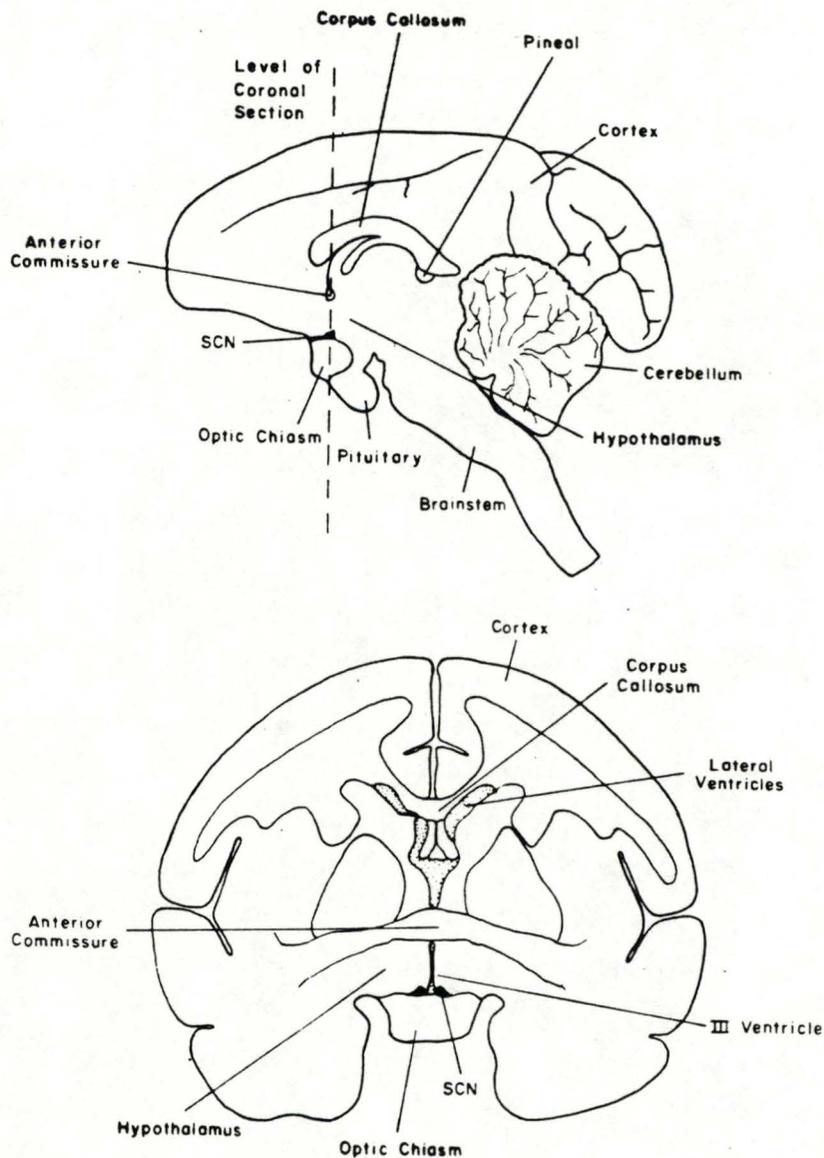


Fig. 1-7 :

Coupes sagittale (1ere figure) et transversale (2e figure) passant par le chiasme optique. Les noyaux supra-chiasmatiques sont placés juste au-dessus du chiasme optique et latéralement par rapport à l'extrémité antérieure du 3e ventricule (D'après MOORE-EDE et AL, 1982).

De telles structures sont relativement rares dans un organisme multicellulaire : l'oeil de l'Aplysie semble être un pacemaker primaire car il suit un rythme circadien in vitro et sous conditions constantes. Chez les vertébrés, l'organe pinéal serait le pacemaker des oiseaux, tandis que chez les mammifères, une structure de l'hypothalamus antérieur (les noyaux suprachiasmatiques) semble répondre aux critères d'un pacemaker (MENAKER et BLINKLEY, 1980).

#### 1-1.6-2. Les noyaux suprachiasmatiques.

Les noyaux supra-chiasmatiques (NSC), paire de petites structures, ovoïdes chez le rat, sont localisés dans l'hypothalamus ventral antérieur de part et d'autre du 3e ventricule. Le terme "suprachiasmatique" provient de leur localisation : juste au-dessus du chiasme optique. Ce chiasme est un large faisceau axonique formé par la convergence des 2 nerfs optiques (Fig. 1-7).

Trois arguments étayent l'hypothèse du rôle central des NSC dans le système circadien :

- 1) Il existe un tractus fibreux séparé, le Tractus rétinohypothalamique, connectant les NSC à la rétine (d'où possibilité d'entraînement aux cycles L 0).
- 2) Quand les NSC sont détruits ou lésés, la rythmicité circadienne est perdue pour un grand nombre de variables comportementales et physiologiques.
- 3) Même isolés de toute information, les NSC continuent à osciller suivant une périodicité circadienne.

Nous allons développer ces 3 points séparément.

##### 1-1.6-2.1. Les récepteurs et le tractus rétinohypothalamique.

On sait que l'alternance L 0 est le zeitgeber principal susceptible d'entraîner le système endogène circadien. Les afférences sensorielles par lesquelles les indices périodiques lumineux atteignent en entraînant les oscillateurs circadiens chez les vertébrés sont multiples, complexes et distinctes de celles impliquées dans les processus visuels.

Chez les oiseaux et classes moins évoluées (reptiles, amphibiens, etc...), il existe des photorécepteurs circadiens en dehors de la rétine (ADLER, 1976).

Ces photorécepteurs extrarétiniens peuvent exister chez les très jeunes animaux (ZWEIG et AL, 1966).

Des rats nouveau-nés mis dans un environnement cyclique (L 0), manifestent déjà un rythme circadien de la sécrétion de sérotonine, même chez des animaux rendus aveugles. Par contre, la rythmicité ne se manifeste plus si un capuchon enferme la tête de l'animal. Dans ce cas précis, la lumière n'est plus capable d'accéder au cerveau par des photorécepteurs extra-rétiniens. A partir de 27 jours, le rat perd cette capacité et les seuls photorécepteurs fonctionnels sont les récepteurs rétiniens.

Cependant les projection rétiniennes qui apportent l'information lumineuse au système circadien semblent non-visuelles. En effet, des lésions portant sur le tractus optique primaire n'affectent pas l'entraînement à la lumière, ce qui n'est pas le cas après la destruction du tractus rétinothalamique (RUSAK et ZUCKER, 1979).

Il semble donc que l'information périodique des cycles L 0 emprunte le tractus rétinothalamique, structure consistant en un faisceau fibreux qui se projette exclusivement au niveau des noyaux suprachiasmatiques (MOORE-EDE et al, 1982).

#### 1-1.6-2.2. Fonction des noyaux suprachiasmatiques.

Quand les NSC sont supprimés par ablation ou isolés en sectionnant toutes les connexions les reliant à d'autres structures nerveuses, la rythmicité circadienne est perdue pour une multitude de variables physiologiques et comportementales dont nous allons citer quelques exemples :

##### 1. Cycles VEILLE-SOMMEIL.

IBUKA et KAWAMURA (1975) furent les premiers à rapporter une perte de la rythmicité circadienne dans le cycle Eveil-Sommeil chez des rats privés de leurs NSC. Au lieu d'être confiné dans la portion lumineuse du cycle, le sommeil se divisait en plusieurs périodes courtes d'assoupissement qui s'échelonnaient tout au long du cycle L 0. Remarquons que la destruction des NSC entraîne uniquement une perte de rythmicité mais n'influence pas la quantité de sommeil en elle-même.

Par ailleurs, on sait que le sommeil est composé de 2 états différents : le sommeil à ondes lentes et le sommeil R E M (anglais : Rapid Eye Movement) encore appelé sommeil paradoxal, stade associé aux rêves. Certains chercheurs ont rapporté une persistance de la

rythmicité circadienne du sommeil paradoxal après ablation des NSC tandis que l'autre sommeil perd la rythmicité circadienne (YAMAOKA, 1978). D'où l'hypothèse qu'un autre pacemaker en dehors de noyaux suprachiasmatiques déterminerait le rythme du sommeil paradoxal.

## 2. Les rythmes d'activité.

L'activité en roue est un comportement qui suit une rythmicité circadienne évidente.

RUSAK (1977, 1979) a étudié le rythme de cette activité chez des rats privés de leur NSC.

Le pattern d'activité obtenu et étudié en conditions constantes, bien que plus étalé par rapport au pattern-contrôle, manifeste encore une rythmicité circadienne visualisée par 2 ou 3 pics d'activité par jour.

Ceci suggère que le rythme est repris par plusieurs oscillateurs secondaires qui, en l'absence des NSC, ne peuvent maintenir leur couplage interne nécessaire pour générer un pic unique d'activité par jour.

La prise de boisson a été étudiée sur des singes-écureuils par FULLER et al (1981), ce comportement est principalement concentré dans le jour subjectif de l'animal. En condition d'illumination constante, le rythme court librement en suivant une période de 25 heures. Après opération, la prise de boisson se manifeste aussi bien le jour que la nuit sans aucune organisation temporelle.

## 3. Les rythmes d'anticipation de nourriture.

Quand on fournit à un animal sa nourriture à des heures bien précises de son cycle, il manifeste un comportement d'anticipation.

Ainsi, RICHTER (1922, in FERY, 1984) observa que des rats n'ayant accès à la nourriture que pendant 25 minutes, toutes les 24 heures, manifestent un accroissement rapide et soutenu de l'activité, 2 à 3 heures précédant le moment de la présentation de la nourriture.

Cette anticipation peut se manifester par une forte augmentation de l'activité en roue, pendant les heures précédant immédiatement l'heure de prise alimentaire (REIR et FINGER, 1955) ou par une augmentation de la fréquence de réponses chez des rats conditionnés à presser sur un levier connecté électriquement au distributeur de granulés à un moment bien précis de la journée (MOORE-EDE et al, 1982).

Notons que les rats sont capables d'anticiper le moment où on leur fournit la nourriture uniquement si celle-ci est présentée dans la fourchette 23-25 heures.

Les NSC ne semblent pas être le pacemaker générant ce rythme circadien. En effet, une lésion des noyaux entraîne une arythmicité de l'activité générale, mais ne diminue pas le caractère circadien des rythmes d'anticipation (ROSENWASSER et TERMAN, 1980).

Ces observations constituent un argument supplémentaire à l'hypothèse de l'existence d'un 2e pacemaker distinct des NSC (MOORE-EDE et al, 1982).

#### 4. Rythme de température corporelle.

Ce rythme fournit la meilleure preuve de l'existence d'un autre pacemaker, bien que pour les rongeurs, des conclusions divergentes aient été tirées.

En effet, après ablation des noyaux, des rats peuvent encore présenter une variation circadienne dans la T° corporelle (POWELL et al, 1977), ou ne plus en manifester (SALEH et al, 1977).

A l'opposé, les études menées sur des primates amènent des conclusions convergentes. Après lésion bilatérale des NSC, les comportements d'alimentation et de prise de boisson sont devenus totalement arythmiques, tandis que le rythme de température corporelle a persisté pendant une année en conditions constantes (FULLER et al, 1981).

Ces études suggèrent qu'il existe, du moins chez les primates, un autre pacemaker responsable de la variation circadienne de la T° (MOORE-EDE et al, 1982).

#### 5. Rythmes endocriniens.

Beaucoup de ces rythmes semblent être gouvernés par les NSC car une lésion de ces derniers fait disparaître la variation circadienne de la N-acétyltransférase (RAISMANN et BROWN-GRANT, 1977) de la TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) (PHELPS et al, 1977) et de l'activité de la thyrotropine (ABE et al, 1979) pour ne citer que quelques exemples (MOORE-EDE et al, 1982).

#### 1-1.6-3. Electrophysiologie.

Il existe des limites aux expériences de lésion. Montrer qu'une destruction des NSC résulte en la perte de la rythmicité circa-

dienne pour certaines variables comportementales et physiologiques, ne prouve pas que les NSC soient un pacemaker, car ceux-ci pourraient constituer de simples relais situés sur le trajet reliant les récepteurs au pacemaker.

Pour affirmer avec certitude qu'il s'agit d'un pacemaker, 2 conditions doivent être remplies : d'une part les NSC doivent continuer à manifester une activité circadienne en dehors de toute information externe; d'autre part ils doivent induire d'autres fonctions rythmiques à l'intérieur de l'organisme.

Par des études électrophysiologiques, on a montré que les NSC isolés manifestent toujours une activité électrophysiologique circadienne, toute connexion nerveuse avec d'autres structures ayant été supprimée (INOUYE et KAWAMURA, 1979). Les mêmes études ont mesuré l'activité électrique de plusieurs noyaux extrahypothalamiques qui tous manifestent une activité rythmique dans un animal entier. Cependant le caractère de rythmicité disparaît dès qu'on enlève les NSC; ceci suggère que ces structures répondaient passivement à des informations rythmiques provenant des NSC.

#### 1-1.6-4. Conclusions.

Toutes ces considérations nous amènent à la conclusion qu'un des pacemakers du système circadien, chez les mammifères, se trouve localisé au niveau des noyaux suprachiasmatiques. L'organisation du pacemaker lui-même reste du domaine des hypothèses. Chaque cellule est-elle indépendamment circadienne, ou bien la rythmicité circadienne est-elle générée à la suite d'interactions complexes de toute la population cellulaire ?

Par ailleurs, une deuxième question porte sur l'organisation du système circadien. Nous avons vu qu'il existe de fortes présomptions en faveur d'une "horloge biologique" composée de plusieurs pacemakers circadiens.

Des études que nous ne détaillerons pas ici mettent 2 autres structures de l'hypothalamus au rang de 2<sup>e</sup> pacemaker possible.

Ce sont : l'aire latérale hypothalamique ou le noyau ventromédial de l'hypothalamus (DOMURA et al, 1979; in MOORE-EDE et AL, 1982).

Cet autre pacemaker serait notamment à l'origine du rythme circadien de la température, du sommeil paradoxal et de l'entraînement à la nourriture, tandis que les NSC généreraient l'alternance circadienne de l'éveil et du sommeil, le rythme du sommeil à ondes lentes, les rythmes d'activité et de plusieurs sécrétions hormonales.

Par ailleurs, et même en conditions constantes, il y a très rarement scission des rythmes car les pacemakers subissent une importante force de couplage interne. Quand pour une raison ou pour une autre, ce dernier fait défaut, on en arrive à des cas exceptionnels de désynchronisation interne que nous avons passé en revue au § 1-1.5-1.

#### 1-1.7. Ontogenèse des rythmes circadiens.

Sitôt sa conception, un être vivant est soumis à des informations périodiques en provenance de son environnement. Le milieu intra-utérin soumet déjà l'embryon et le fœtus à une rythmicité essentiellement circadienne provenant non seulement des rythmes de l'adulte, comme l'activité et la température, mais également des rythmes de sécrétions hormonales (SELINGER et LEVITZ, 1969, in DAVIS, 1981).

Cependant, l'organisation temporelle des différentes fonctions n'apparaît pas dès le début et devra subir une maturation progressive. On sait par exemple qu'un rat adulte manifeste deux pics d'activité intense au début et à la fin de la phase scotopique. Mais ce n'est qu'à l'âge de 15 jours que l'allure bimodale du rythme circadien sera bien établie, à la suite d'une maturation graduelle : comportement uniforme à 6 jours, périodicité de une ou deux heures à 9 jours et rythme ultradien d'activité (période : 90 minutes) à 12 jours (TEICHER et FLAUM, 1979, in LIEVENS et KNAEPEN, 1981).

De plus, les différents rythmes n'apparaissent pas aux mêmes âges. Comme cela fut bien étudié chez le rat, il existe une séquence rigoureuse dans l'apparition des différents rythmes.

##### Ordre d'apparition des principaux rythmes :

1. rythmes associés à l'alimentation comme le gain de poids.
2. rythmicité du système nerveux sympathique.
3. rythmes endocriniens contrôlés par l'hypophyse.
4. rythmes des comportements comme la prise de boisson et la locomotion.

Que tous ces rythmes apparaissent à des âges différents ne signifie pas nécessairement qu'ils sont contrôlés par différents pacemakers circadiens. Il semble en effet que tous les rythmes cités soient contrôlés par les NSC. Le caractère séquentiel dans l'appa-

rition de ces rythmes refléterait une maturation séquentielle dans les mécanismes de contrôle situés entre le pacemaker et l'organe responsable de la fonction (DAVIS, 1981).

Des études chez des rats âgés de un jour ont démontré que les NSC manifestent déjà une activité oscillatoire, bien avant que les afférences et efférences ne soient présentes (SCHWARTZ et GAINER, 1977), le tractus rétinohypothalamique étant entièrement fonctionnel entre 3 et 4 semaines.

On constate que la plupart des fonctions physiologiques débutent leur oscillation circadienne quand le rat atteint l'âge de 3 semaines (CAMPBELL et RAMALLY, 1974).

Ces observations suggèrent que la maturation des voies efférentes à partir des NSC se fait tardivement par rapport à la formation du pacemaker lui-même, l'entièreté du système circadien serait complètement obtenue entre 3 et 4 semaines (MOORE-EDE et al, 1982).

Une question importante reste le mode de détermination de la structure du système circadien.

Peut-on penser que l'organisation temporelle de l'adulte est une propriété émergente d'un système déterminé génétiquement ? L'environnement joue-t-il un rôle dans la maturation du système ?

Il semble que ces deux facteurs jouent simultanément comme le font penser les résultats de certaines expériences : d'une part, il est prouvé que les animaux ne doivent pas nécessairement expérimenter pendant leur développement un cycle L O de 24 hrs pour manifester à l'âge adulte une rythmicité circadienne. Des rats élevés en lumière ou en obscurité constante montrent cette rythmicité accompagnée d'une relation de phase normale au zeitgeber. Ainsi, non seulement la rythmicité semble innée mais également le mécanisme général de l'entraînement.

D'autre part, les cycles L O semblent jouer un rôle dans la maturation du système. LANMAN et SEIDMANN (1977) ont démontré que des souris élevées sous des jours de 21 heures sont entraînées beaucoup plus aisément à cette période que les souris élevées selon un cycle normal de 24 heures.

BROWN (1974) a observé un effet sur la période en libre-cours en élevant des rongeurs suivant une période de 24 hrs. Il semblerait donc que l'environnement exerce une influence sur la maturation du système circadien (DAVIS, 1980).

1-1.8. Conclusions.

La chronobiologie est une science en plein essor. Il reste en effet énormément de questions à élucider. Nous sommes encore dans le domaine des hypothèses quant à la localisation du second pace-maker et nous savons très peu de choses au sujet des voies neuronales et endocriniennes qui conduisent l'information temporelle depuis les pacemakers jusqu'aux structures déterminant les rythmes physiologiques et comportementaux.

Nous savons d'une manière certaine que chaque être vivant possède un système circadien interne qui lui permet de fonctionner selon une périodicité proche de 24 heures même dans un environnement à rythmicité perturbée.

Mais jusqu'à quel point une perturbation externe influera sur le bien-être de l'individu ?

Cette question nous introduit à la 2e partie de ce chapitre qui passe en revue les différentes expériences de perturbation des cycles environnementaux réalisées sur l'animal et différents exemples de perturbations circadiennes chez l'homme.

## IIe PARTIE : LES PERTURBATIONS DE RYTHMES.

Dans une première étape, nous allons passer en revue quelques recherches étudiant sur l'animal, les conséquences d'un rythme atypique sur certaines variables physiologiques et comportementales.

Une deuxième étude envisagera des cas de perturbations circadiennes chez l'homme.

### 1-2.1. Expériences de perturbation chez l'animal.

#### 1-2.1-1. Choix du zeitgeber manipulé.

Nous savons déjà que le rythme circadien de l'illumination exerce une puissante influence sur la périodicité des fonctions physiologiques et comportementales.

Ceci peut être clairement illustré chez le rat maintenu dans un régime d'illumination alternant 12 heures de lumière et 12 h d'obscurité (L 0 12:12), tout autre facteur restant constant (T° uniforme, nourriture et boisson données ad-libidum). Dans ces conditions, plus de 80 % de l'activité reste concentré dans la phase sombre, période où l'on enregistre également les valeurs maximales d'une multitude de fonctions comme la T° corporelle, les mitoses cellulaires et la sensibilité à certains stressseurs.

Que l'illumination soit le zeitgeber principal, est clairement démontré quand on impose des changements de phase du cycle L 0, c'est-à-dire un allongement ou une réduction de quelques heures dans la période d'un cycle L 0, tout autre condition restant constante.

Dans ce cas, les différents rythmes commencent à changer de phase pour se réajuster progressivement au nouveau cycle environnemental. L'importance du cycle circadien de la luminosité en tant que zeitgeber explique pourquoi la plupart des expériences de perturbation des rythmes ont utilisé une manipulation du cycle L 0 (BROWN et GRAEBER, 1982).

1-2.1-2. Effets des perturbations sur diverses variables  
physiologiques et comportementales.

1-2.1-2.1. Reproduction, comportement maternel et croissance.

- Taille de la portée et mortalité néonatale.

Des souris maintenues dans un cycle L O 14:14 avant, pendant et après la gestation semblent avoir des portées plus petites et un taux de mortalité néonatale (45 %) excessivement élevé, dû en partie au cannibalisme maternel (KAISER, 1967, in BROWN et GRAEBER, 1982). Des résultats similaires furent rapportés par LIEVENS et KNAEPEN (1981). Une inversion complète du cycle L O tous les 3 jours fut imposée à des rates gestantes.

Sur 4 rates, l'une fut non productive, une autre mangea toute sa portée, les petits de la troisième moururent après 24 heures et la 4e, enfin, conserva toute sa portée. KAISER reporte une forte proportion de cycles d'oestrus anormalement longs (+ de 6 jours) et suggère que l'exposition à un régime anormal de lumière modifierait l'état hormonal des femelles.

- Développement.

Une perturbation de la croissance suite à un régime atypique fut démontrée sur des plantes (WENT, 1959) et sur des insectes (SULLIVAN et al, 1969).

L'hypothèse la plus communément envisagée est q'un effet nuisible sera produit uniquement si les cycles comportementaux et physiologiques répondent différemment à un programme d'illumination altéré (en cas de désynchronisation interne, par exemple).

Par ailleurs, le changement de phase semble être la manipulation la plus susceptible d'induire une sésynchronisation interne. Ce genre de perturbation est obtenue dans les voyages transmériidiens et les horaires à pause ! Il ne serait donc pas étonnant que ces deux facteurs aient des conséquences défavorables sur l'équilibre physiologique de l'individu.

En laboratoire, la forme extrême d'un changement de phase implique une inversion complète du cycle L O (allongement de 180° ou 12h) suivant laquelle les différents rythmes se réajusteront à différentes vitesses au nouveau cycle.

Un tel traitement réduit le taux de gain de poids pendant la première année de la vie d'un rat (FINGER, 1979, DENENBER et WILLIAM, 1967, in BROWN et GRAEBER, 1982).

Par ailleurs, on a montré que des rats adultes n'ayant jamais connu des manipulations ontogéniques des rythmes peuvent perdre jusqu'à 10 % de leur poids suite à une seule inversion du cycle L 0 (KNAEPEN et LIEVENS, 1981).

Par contre, la même étude observe que les rats qui ont déjà connu des changements de phase au cours d'une période ontogénique perdent significativement moins de poids après cette même inversion.

De plus, les animaux adultes qui furent soumis durant l'état embryonnaire à des inversions de cycle ne subissent aucune perte de poids suite à ce glissement de phase. Une expérience ontogénique précoce semble donc avoir diminué l'état de stress engendré, chez le rat adulte, par la même situation perturbante. On peut en effet considérer une perte de poids comme un indice du stress suscitée par l'isolement, le nouvel environnement et l'inversion de phase.

#### 1-2.1-2.2. La longévité.

##### - Cycles à période différent de 24 heures et illumination continue.

Les premières expériences, étudiant la longévité chez des sujets perturbés, employaient des insectes (organismes à taux de génération très rapide). Récemment des groupes plus évolués comme les rongeurs, ont été exploités dans ces recherches.

PITTENDRIGH et MINIS (1972) furent les premiers à rapporter une mortalité plus forte chez des drosophiles exposées à des cycles de 21 ou 27 heures ou à une illumination continue. La longévité est considérablement réduite dès que la période s'écarte de la fourchette 24 - 25 heures.

Le principe général selon lequel des cycles d'illumination atypique peuvent réduire la longévité fut confirmé par d'autres auteurs (SAINT PAUL et ASCHOFF, 1978).

##### - Changements de phase répétés.

Cette perturbation implique un allongement ou un rétrécissement de la phase photopique suivant laquelle on observe un réajustement au nouveau rythme imposé. La forme extrême d'un glissement de phase est un allongement de 12 heures. L'adaptation à une telle perturbation se fait de manière différente suivant les

espèces considérées : par exemple, le hamster doré demande environ un mois pour se resynchroniser; l'homme demande environ 5 jours et le rat 9 jours (LIEVENS et KNAEPEN, 1981).

Des expériences sur les insectes démontrent que des glissements de phase répétés entraînent une baisse de la longévité (ASCHOFF et al, 1971).

Par contre, HAYES et al (1976) ont rapporté un effet bénéfique sur la longévité après une succession de retards de phase de 6 heures tous les 6 jours, tandis qu'une succession d'avances de phase entraînent une baisse de longévité de 20 %. Au sujet de l'effet positif des retards de phase, HAYES postule que des allongements de phase successifs retarderaient la croissance des larves et postposeraient ainsi non seulement l'avènement à maturité mais aussi l'involution et la mort.

Chez la souris, HALBERG et al(1977) ont imposé des inversions du régime L O. Les animaux ayant subi une inversion hebdomadaire de 180° à partir de l'âge de 1 an montrent une réduction de la longévité de 6 % par rapport au groupe contrôle, tandis que le groupe soumis à la perturbation à partir de la conception présente une légère augmentation de la survie.

D'autres expériences ont été menées (FINGER, 1971) et sont arrivées à la même conclusion : des rats soumis précocement à une série d'inversions du cycle L O manifestent une meilleure espérance de vie. Les auteurs émettent dès lors l'hypothèse suivante : certains agents stressants (y compris ceux accompagnant un changement de phase) imposés précocement à un animal ont un effet protecteur vis-à-vis d'autres stressés imposés plus tard, chez l'animal adulte.

Parallèlement, TAPP et NATELSON (1981, cité dans BROWN et GRAEBER, 1982) observent une réduction de la réaction de stress induite par la maladie chez des animaux soumis précocement à un régime perturbé, en l'occurrence un régime de lumière constante.

#### 1-2.1-2.3. Autres effets des régimes perturbés.

Des études sur les singes-écureuils maintenus en lumière constante révèlent des troubles dans le système de thermorégulation. Des animaux non perturbés peuvent très facilement maintenir leur température corporelle quand ils sont exposés à un froid très modéré (une chute de 8° C par rapport à la température ambiante). Par contre,

maintenus en L L (Lumière Constante), ils en sont incapables. Cet effet serait le résultat d'une dissociation interne entre les mécanismes circadiens de production et de perte de chaleur. (FULLER et al, 1982, in MOORE-EDE et AL, 1982).

Il semblerait donc qu'une thermorégulation efficace demande une synchronisation temporelle des différents systèmes physiologiques responsables du maintien de la température corporelle.

L'hypothermie chez les personnes âgées est un problème médical sérieux (FOX et al, 1973) et d'après MOORE-EDE (1982), l'origine de celui-ci pourrait être un désordre circadien. Plusieurs études confirment d'ailleurs une augmentation de la sensibilité du système circadien avec l'âge. Les personnes âgées sont plus sujettes aux désynchronisations internes (WEVER, 1979) et l'on constate une fréquence accrue des scissions de rythmes circadiens chez les animaux âgés (SACHER et DUFFY, 1978).

Des manipulations du cycle L O semblent également influencer les processus d'apprentissage et de rétention de l'information. TAPP et HOLLOWAY (1981) l'ont observé sur des rats entraînés à une seule expérience d'Évitement passif. Suite à une forte illumination de la cage principale, le rat (animal photophobique) s'introduit dans une cage adjacente plus sombre dans laquelle il reçoit un choc électrique. Le test (expérience identique à l'entraînement) se déroule 48 heures ou 7 jours après l'expérience d'évitement. Les rats contrôle ont appris à rester dans la cage illuminée mais les autres rats, soumis après l'expérience d'évitement à un seul glissement de phase (de 6 ou de 12 heures), se comportent comme des rats naïfs, n'ayant jamais subi aucune expérience d'évitement. Cette altération dans la rétention de l'information ne peut être attribuée à une perturbation temporaire accompagnant la désynchronisation entre l'horloge circadienne interne et le rythme exogène puisqu'au 7e jour, il y a de nouveau resynchronisation au rythme externe. Par contre, si l'on administre aux rats de l'ACTH 4-10, 1 heure avant le test, les groupes perturbés ne montrent plus cette perte dans la rétention de l'information et se révèlent même plus performants par rapport aux groupes contrôles ! TAPP et HOLLOWAY ont dès lors suggéré qu'un glissement de phase serait un agent stressant non spécifique dont l'effet perturbant se porterait sur les processus de retrait de l'information. Les rats perturbés seraient dès lors incapables de retirer l'information stockée au cours de l'entraînement excepté si on leur injecte une hormone

intervenant dans la réaction de stress (ACTH 4-10), les mettant dans un état de résistance vis-à-vis de la situation traumatisante.

### 1-2.2. Perturbations environnementales chez l'homme.

Ces derniers siècles ont amené un changement considérable dans l'environnement temporel de l'homme. L'Homo sapiens, comme toutes les autres espèces sur terre a évolué dans un cycle L O régulier de 24 heures. Bien que la rotation de la terre sur son axe se soit progressivement ralentie en l'espace de 1 million d'années, la longueur du cycle nyctéméral dans lequel les premiers hommes évoluèrent n'était plus courte que de 20 secondes par rapport à la valeur actuelle. Cet allongement naturel de la période n'eut donc aucune conséquence sur le rythme circadien des êtres vivants (ROSENBERG et RUNCORN, 1975, in MOORE-EDE et al, 1982).

Par contre, les changements environnementaux des dernières centaines d'années sont immenses : l'invention de l'électricité permet l'allongement de la phase photopique, tandis que le développement de l'aviation nous rend capables de sauter brusquement plusieurs méridiens.

Le cas du personnel aérien est semblable à celui des travailleurs suivant un horaire à pause. Pour ces deux catégories de personnes, les glissements de phase répétés engendrent un état constant de conflit entre leur horloge biologique et les rythmes environnementaux. Ce conflit presque permanent semble avoir des conséquences néfastes sur la santé puisqu'ils prennent significativement plus de congés pour des maladies graves, connaissent des problèmes fréquents de digestion et sont dans un état quasi permanent de fatigue (TASTO et al, 1978, in BROWN et GRAEBER, 1982). Les cas de perturbation ne sont pas rares dans notre société et nous pouvons encore citer 2 exemples (parmi tant d'autres) :

- Les malades hospitalisés dans des unités de soins intensifs connaissent une absence totale de périodicité environnementale (illumination des chambres maintenue à un niveau constant, contacts sociaux avec les infirmières donnés de nuit comme de jour). Une solution à ce genre d'environnement aperiodique serait de fournir le plus d'indices temporels possibles. Par exemple, une injection intraveineuse continue devrait être remplacée par une injection périodique.

FINN et al (1982) soumettaient des singes-écureuils à une injection intraveineuse (acides-aminés, glucose et lipides). Une perte

de poids était constatée si les nutriments étaient fournis de façon continue tandis qu'une injection périodique ne donnait pas ce résultat. De plus, MAINI et al (1966) ont rapporté qu'une alimentation intraveineuse périodique diminue la fréquence d'une pathologie hépatique souvent associée à une injection intraveineuse continue. Fournir les nutriments en intraveineuse périodique constitue donc déjà une solution non négligeable mais il serait nécessaire de trouver d'autres indices temporels externes dans ce genre d'environnement apériodique (MOORE-EDE et al, 1982).

- Les hommes de la "U.S. Navy" opérant dans les sous-marins nucléaires sont soumis à un cycle L O de 18 heures (soit 6 heures de travail et 12 heures de repos) car un laps de temps de 8 heures de travail semble trop long pour maintenir la vigilance des hommes. Les conséquences à long terme d'une exposition à ce cycle anormal de 18 hrs n'ont pas pu encore être définies (MOORE-EDE et AL, 1982). Cependant des études à court terme révèlent entre autres des problèmes de sommeil (insomnie), et des déséquilibres émotionnels (ANDREZSYUK, 1968). Il y aurait de sérieux avantages à adopter un programme Travail-Repos de 24 heures car ces hommes détiennent une lourde responsabilité en disposant d'armes nucléaires. Ils doivent donc, à chaque instant, fonctionner de façon optimale, car aucune défaillance ne leur est permise.

### 1-2.3. Conclusion.

Notre société, en soumettant certaines sphères de la population à un environnement temporel tout-à-fait perturbé, semble ignorer l'existence d'une horloge biologique interne existant en chaque individu.

Des études à court terme révèlent une plus grande proportion de maladies dans cette fraction de la population.

Par des études à long terme, réalisées sur des animaux de laboratoire, on observe qu'une perturbation répétée des rythmes circadiens se révèle néfaste sur une série de processus importants comme la fécondité, le développement et la longévité.

Face à toutes ces études, l'organisation temporelle du travail devrait être modifiée de façon à présenter le minimum de perturbations pour l'individu (certains horaires à pauses par exemple sont moins perturbants que d'autres). Si l'on n'envisage que les résultats relatifs à la baisse de longévité et qu'on les transpose à l'homme,

on devrait constater une baisse de 4 à 5 ans pour qui serait soumis depuis l'âge adulte à des changements de phase répétés. Il est certain qu'une sélection s'opère et que ce sont les moins sensibles à la perturbation qui choisissent ce genre de travail; mais, même si les effets chroniques chez les hommes sont moindres, il n'en demeure pas moins que de tels effets existent et qu'il faut en tenir compte.

Par ailleurs, il semblerait qu'une perturbation ontogénique ait plutôt un effet de protection contre un stresser ultérieur. Notre expérience envisagera l'effet chez l'adulte d'une de ces perturbations ontogéniques des rythmes circadiens.

Notons que les expériences de perturbations précoces seront envisagées plus particulièrement au cours de la deuxième partie du chap.II.

Le prochain chapitre envisage tout d'abord une description détaillée des processus sous-jacents à l'habituation, test utilisé chez l'animal adulte afin d'appréhender les effets éventuels de la perturbation ontogénique. L'étude ontogénique de ce processus comportemental complètera la 1ere partie car nos sujets d'expériences seront testés à différents âges.

## CHAP II - HABITUATION AU STRESS.

---

### Ière PARTIE : HABITUATION.

#### I n t r o d u c t i o n .

Tous les êtres vivants cessent de répondre aux stimuli qui se révèlent de peu de conséquence biologique pour eux. En d'autres termes, ils s'"HABITUENT" à ces stimuli. Ce phénomène nous est subjectivement familier : nous n'entendons plus le "TIC-TAC" de l'horloge, la raideur d'un nouveau vêtement ne nous incommode plus ou encore, une odeur initialement forte devient imperceptible après quelques temps...

En fait, ce processus apparemment banal se révèle d'une importance vitale car il permet à l'animal de répondre aux aspects de l'environnement qui sont nouveaux pour lui ou essentiels à sa survie. Par ailleurs, s'il continuait à répondre aux stimuli non conséquents de son environnement, le temps qui lui est octroyé pour des activités essentielles comme l'alimentation pourrait être très réduit.

Ajoutons enfin que des mouvements soudains et répétés, exigeant la plupart des muscles, demandent à l'organisme un coût énergétique important (BARNETT, 1981).

Il est donc indiscutable que l'habituatation a un grand rôle à jouer dans l'adaptation d'un être vivant à son environnement.

GLASS et SINGER (1972, cité dans RINALDI et THOMPSON, 1983) la caractérisent comme étant le mécanisme le plus important donné aux humains pour s'adapter et survivre dans la société moderne.

#### 2-1.1. Définition et caractérisation de l'habituatation.

##### 2-1.1-1. Définition.

L'habituatation est un terme anglo-saxon employé pour la première fois en 1929 par DODGE pour désigner le *phénomène, très général et vital, d'accoutumance d'un organisme, à certaines stimulations sensorielles répétées auxquelles il ne réagit plus car elles ont perdu leur signification.*

L'habituatation, observée déjà chez les animaux inférieurs, a persisté à travers toute l'échelle phylogénétique depuis les planaires

jusqu'aux mammifères supérieurs.

Le phénomène, transitoire et réversible, que constitue l'habituation est différent du phénomène d'adaptation sensorielle ou de fatigue musculaire (SALAMY, 1980).

Cette définition générale semble la plus complète car elle reprend les traits fondamentaux de l'habituation.

On peut citer également une définition plus concise et reprenant les aspects essentiels du phénomène : l'habituation est la diminution lente et progressive d'une réponse, spécifique au stimulus qui déclenche la réponse et résultant de l'effet d'une stimulation répétée sur le SNC (BARNETT, 1981).

Nous verrons cependant que certains scientifiques ne considèrent pas l'habituation comme un processus résultant d'une inhibition centrale (§ 2-1.2).

#### 2-1.1-2. Déclin en l'absence de fatigue musculaire et d'adaptation sensorielle.

Le déclin d'une réponse pourrait naturellement être la conséquence d'une fatigue musculaire, c'est-à-dire l'accumulation de métabolites au niveau de la plaque neuro-musculaire. Cependant, bien des expériences, menées sur des animaux spinalisés ou entiers prouvent que ce processus n'intervient pas dans l'habituation. Nous n'envisagerons que 2 expériences :

HERMAN (1968, in PIRONT, 1983) a étudié l'arc réflexe chez la grenouille spinale. Lorsqu'on pince l'une de ses pattes postérieures ou qu'on la trempe dans un liquide irritant, la grenouille la retire. Selon l'intensité du stimulus, cela va de la simple réponse locale de flexion de l'extrémité des doigts à la flexion de toute la patte, puis des 2 pattes, puis enfin à l'irradiation de la réponse aux 4 membres et à toute la musculature, les pattes se secouant à plusieurs reprises de façon prolongée. A mesure que l'on répète la stimulation, le temps de latence augmente et la patte se contracte de moins en moins, jusqu'à finir par ne plus répondre du tout. On a prouvé que le siège de ce phénomène n'est pas situé au niveau de la plaque neuro-musculaire, mais des synapses inter-neuroniques de la moëlle pour lesquelles il y a épuisement des transmetteurs chimiques.

Il est encore plus intéressant de se référer à une expérience

prenant comme sujet un animal possédant son SNC. Il semble en effet, que les processus d'habituation sont extrêmement complexes, et requièrent certaines structures du SNC. Si la diminution de réponse est due à une fatigue effectrice, on doit s'attendre, lors de la présentation de 2 stimuli consécutifs, à ce que l'amplitude de la réponse au 1er stimulus soit déterminante pour réduire la réponse au second stimulus. Or, beaucoup d'auteurs, parmi lesquels DAVIS (1970), reportent qu'il est possible de réduire une réponse de sursaut à un bruit intense en précédant celui-ci par un son beaucoup plus faible qui lui-même ne suscite pas de réponse mesurable.

Parallèlement, si l'effet était dû principalement à une fatigue sensorielle, il devrait être très spécifique dans la modalité du stimulus. Cependant on a observé qu'une réponse de sursaut à un stimulus auditif peut être considérablement affaiblie s'il est précédé par un stimulus d'une autre modalité sensorielle telle qu'un flash de lumière ou un stimulus mécanique (BUCKLAND et al, 1969, in DAVIS, 1970). L'hypothèse de l'adaptation des cellules sensorielles (l'atténuation de leur état d'excitabilité) doit donc être écartée.

Une 2e expérience nous en convaincra plus facilement : ENGEN et LIPSITT (1965, in HINDE, 1975), dans une étude sur l'influence de l'odeur sur les réponses respiratoires chez les nouveau-nés ont trouvé qu'après le déclin d'une réponse à un mélange de 2 odeurs, la réponse peut être à nouveau déclenchée sur la présentation de l'une des odeurs : il est clair que le déclin initial ne peut être taxé de fatigue sensorielle.

### 2-1.1-3. Universalité de l'habituation.

L'habituation se manifeste dans toute l'échelle phylogénétique depuis les Protozoaires et Coelenterae jusqu'aux Mammifères les plus évolués, en passant par tous les phyla. Ses caractéristiques de base restent virtuellement inchangées à travers toute l'évolution. Ce phénomène est étudié tant au niveau de l'animal entier que spinal mais la recherche au niveau strictement neuronal s'est fortement développée au cours de ces dernières années pour trouver des indices quant aux mécanismes neuronaux sous-jacents à l'habituation.

Nous allons maintenant passer en revue quelques recherches pour illustrer cette universalité de l'habituation, étudiée tant au niveau cellulaire, physiologique que comportemental.

1. VINOGRADOVA et LINDSLEY (1963) ont étudié la réponse électrique des neurones corticaux, suscitée par des stimuli visuels et auditifs chez des lapins non anesthésiés. La réponse subit un déclin manifestant toutes les caractéristiques de l'habituation (ces dernières seront envisagées au § 2-1.1-4).

2. Les Mollusques se prêtent particulièrement bien aux études neuro-physiologiques de l'habituation car la taille importante des neurones permet une étude simultanée du comportement et des phénomènes électriques au niveau cellulaire. On a démontré chez un Gastéropode marin (l'Aplysie) que l'habituation comportementale, en l'occurrence la diminution de l'amplitude de la rétraction d'une tentacule après répétition d'un stimulus mécanique toutes les 10 sec., est accompagnée d'une diminution de l'amplitude des potentiels post-synaptiques d'excitation au niveau du neurone géant (DELACOUR, 1978).

3. JENNINGS (1902, cité dans RAZRAN, 1971) obtient une habituation de la réponse de contraction suscitée par un stimulus mécanique chez le Protozoaire Stentor coeruleus. De même la contraction chez le ver de terre déclenchée par une stimulation thermique, mécanique ou électrique décline après une succession de stimulations. (KUENZER, 1958, in HINDE, 1975).

4. Les mammifères n'ont évidemment pas été écartés de ces investigations. Les stimuli employés sont soit auditifs, électriques ou mécaniques. Les réponses obtenues sont différentes selon la modalité sensorielle utilisée ou l'endroit de la peau stimulé. Mais elles possèdent une caractéristique commune : ce sont des réflexes. Par exemple, réflexe de sursaut suite à un stimulus auditif, réflexe de flexion d'une patte suite à un pincement, etc.. (SHURRAGER, 1941; THOMPSON & SPENCER, 1966).

Une série d'expériences utilise des animaux spinaux (chat ou rat) en vue de caractériser les mécanismes neuronaux sous-jacents à l'habituation.

5. Une autre série d'études se base sur une réponse un peu plus complexe : la "Réponse d'Orientation", qui se manifeste dès qu'on soumet un animal à une forme nouvelle ou inhabituelle de stimulation. Cette réaction se caractérise à la fois par des modifi-

cations somatiques (mouvements des yeux, du corps, etc...) et des modifications végétatives (respiration, rythme cardiaque, etc...) qui correspondent à une disposition générale à agir accrue. Une répétition du nouveau stimulus produira tout d'abord une réduction des composants physiologiques puis somatiques. Cette habituation n'est pas la conséquence d'une baisse de sensibilité, puisqu'après l'habituation d'une réponse suscitée par une forte intensité lumineuse, le même stimulus réduit en intensité peut faire réapparaître la réponse à son amplitude initiale.

6. Les oiseaux ont également participé à des expériences d'habituation. HINDE (1975) a étudié la conduite instinctive de "houspillage" chez les pinsons à l'égard de prédateurs. Cette réponse d'agacement peut être déclenchée par une large gamme d'objets de stimulation et décline progressivement si l'on présente le stimulus de façon continue.

En conclusion, l'habituation aux stimuli non associés aux conséquences significatives pour l'organisme se produit pour toute lignée génétique et peut s'étudier également sur le plan neurophysiologique. De plus nous verrons que les propriétés fondamentales manifestées au cours de l'habituation sont similaires à des niveaux phylogénétiques différents.

Ceci nous introduit au § suivant, dans lequel sont examinées les 12 propriétés fondamentales du processus de l'habituation.

#### 2-1.1-4. Propriétés de l'habituation.

THOMPSON et SPENCER (1966) ont proposé les 9 paramètres suivants pour caractériser l'habituation chez les vertébrés :

1. La répétition du même stimulus provoque une diminution de la réponse. La réponse décroît habituellement selon une loi exponentielle.

Suite à une stimulation répétée, les caractéristiques de la réponse (c'est-à-dire amplitude, latence et durée) changent d'abord rapidement puis, plus lentement aux environs de l'asymptote. Les changements consistent en une diminution de l'amplitude et de la durée et une augmentation de la latence.

2. La réponse retrouve son amplitude initiale après un arrêt de la stimulation plus ou moins prolongé; c'est la "Restauration spontanée" encore appelée "Reprise" ou "Récupération".

Les exemples de restauration spontanée sont multiples et quelques études ont décrit ce phénomène notamment chez les mantes religieuses (RILLING et COLL, 1959), chez le crapaud (EIKMANN, 1955) et chez le ver de terre (KUENZER, 1958).

Généralement, le temps nécessaire pour qu'une réponse retrouve son amplitude initiale est fonction de la réponse envisagée. Il est de l'ordre de la minute dans la réponse d'attaque de la mante à l'égard de leurs, de l'ordre de quelques heures dans la réponse d'orientation du crapaud vers sa proie ou encore prendre quelques jours pour la réponse de contraction chez le ver de terre.

Cependant, même pour une réponse donnée, le temps de reprise peut être variable et dépendre de certaines variables expérimentales (comme par exemple l'intensité du stimulus d'habituation).

Ainsi, la réponse de sursaut suscitée par un stimulus auditif chez un rat peut être récupérée après 10 minutes (PROSSER et HUNTER, 1936) ou ne pas être revenue à son amplitude initiale après 24 heures (BROWN, 1964, in THOMPSON et SPENCER, 1966).

Dans certains cas, la reprise totale prend un temps considérable, si elle survient jamais. Généralement les stades de récupération sont d'abord assez rapides, ensuite ils peuvent ralentir et même cesser totalement.

Les cris émis par le pinson, alors qu'il agace un hibou empaillé cessent presque totalement après une exposition de 30 minutes. Si l'on supprime alors le stimulus, la récupération atteint environ 55 % au bout de 30 minutes, mais le déficit restant demeure pratiquement permanent (HINDE, 1954, in HINDE, 1975). THORPE réserve le terme d'HABITUATION" aux changements "décrémentiels" (anglais : decremental) relativement permanents de ce type, mais cet usage n'est pas général parmi les physiologistes car des modifications permanentes d'un comportement interviennent dans la plupart des définitions de l'apprentissage (HINDE, 1975).

3. La restauration peut également être obtenue, sans pauses, en appliquant un autre stimulus, généralement plus fort.

On emploie souvent le terme de "DESHABITUATION"; ce qui met en évidence le fait que le déclin est dû à un processus d'inhibition que lève le nouveau stimulus. La plupart des réponses pouvant s'habituer peuvent également subir la déshabituaton (THOMPSON et SPENCER, 1966).

On conçoit facilement qu'un stimulus plus fort restaure la réponse à son amplitude originelle mais la déshabituaton peut aussi être

obtenue quand on diminue l'intensité du stimulus d'habituation. C'est ainsi que SOKOLOV (1960) rapporte qu'une diminution dans l'intensité d'un stimulus auditif, dont la répétition avait provoqué l'habituation de la réponse d'orientation chez l'homme, suscite la réponse initiale.

4. Au cours de l'application de séries de stimuli, séparées par des pauses suffisamment longues pour permettre la restauration spontanée, l'habituation devient plus rapide.

Ainsi, MOYER (1962) a étudié chez des rats, l'habituation de la réponse de sursaut suite à une détonation. Il présente 5 stimuli consécutifs le premier jour et répète cette expérience les 4 jours suivants. Le déclin de la réponse lors du premier jour montre un tracé exponentiel négatif typique tandis que, les jours suivants, la réponse, dès le premier stimulus, reste relativement basse. Il y aurait donc, ce que les auteurs appellent "une habituation à long terme" : l'expérience du premier jour aurait un effet les jours suivants, suscitant une dépression durable de la réponse.

5. L'application répétée du stimulus de déshabituation provoque une restauration moindre. Il y a "habituation de la déshabituation".

LEHNER (1941, in THOMPSON et SPENCER, 1966) a montré que l'habituation de la déshabituation suit une courbe exponentielle négative pour la réponse de sursaut chez le rat et le réflexe abdominal chez l'homme.

6. Plus la fréquence du stimulus est grande, et plus rapide est l'habituation.

Les exemples dans la littérature ne manquent pas : GEER (1966) a étudié sur des rats les effets de 3 longueurs d'intervalle inter-stimuli (IIS) sur l'habituation de la réponse d'orientation suite à la répétition d'un stimulus auditif. Toute stimulation nouvelle entraîne une augmentation de la conductance de la peau (= Réponse Galvanique de la Peau ou R G P). Celle-ci est utilisée comme index de la réponse d'orientation. Le déclin de la R G P est beaucoup plus rapide quand les stimuli sont présentés toutes les 20 secondes comparé à l'habituation sous des intervalles de 100 secondes. D'autres études utilisent la réponse de sursaut suscitée par un stimulus auditif et arrivent aux mêmes conclusions : l'habituation est bien plus rapide quand les stimuli se succèdent plus rapidement (DAVIS et al, 1970).

7. Un stimulus d'intensité faible provoque une habituation plus rapide par rapport à un stimulus d'intensité plus forte. La répétition d'un stimulus trop fort peut ne susciter aucune habituation significative.

Cette propriété a été vérifiée aussi bien sur des réflexes que sur des comportements plus complexes. GROVES et al (1969) ont étudié chez des chats spinaux, le réflexe de flexion d'une patte suscité par différentes intensités d'un stimulus électrique. Ils ont obtenu une relation inverse entre la vitesse d'habituation et l'intensité du stimulus. Et l'on conçoit facilement qu'un stimulus d'intensité plus faible suscite une habituation plus rapide.

HINDE (1975) parle en termes d'"insuffisance du stimulus" : face à un leurre, une mante religieuse manifeste une réponse de prédation. Celle-ci diminuera beaucoup plus rapidement face à un leurre imitant grossièrement la proie, c'est-à-dire face à un stimulus faible ou "insuffisant" si l'on reprend les termes de HINDE. Par contre, un leurre imitant parfaitement la proie et agité brusquement provoquera une réponse très difficile à habituer.

Quoi qu'il en soit, il est clair que l'habituation surviendra même avec un stimulus naturel : la réponse d'agacement chez le pinson décline avec le temps même si elle se trouve déclenchée par un hibou vivant (HINDE, 1975).

8. L'effet de la stimulation est cumulatif, même quand celle-ci n'évoque plus de réponse ou quand l'amplitude de la réponse a atteint un niveau stationnaire. Cet effet est connu sous le nom d'"habituation sous zéro".

On peut se rendre compte de cet effet en comparant les vitesses de récupération, quand on arrête de présenter le stimulus. Une série supplémentaire de stimuli répétés survenant après que la réponse ait disparu ou atteint un niveau stable d'habituation, suscite une restauration spontanée plus lente. En d'autres termes, il faudra un laps de temps plus long pour que la réponse récupère son amplitude initiale.

9. L'habituation de la réponse à un stimulus peut se "généraliser" à d'autres stimuli.

COOMBS (1938, in THOMPSON et SPENCER, 1966) démontra la généralisation de l'habituation de la R G P à des stimulations auditives variant légèrement en intensité et en fréquence.

THON et PAUZIE (1984) ont mené une étude sur l'habituation de la réponse motrice et cardiaque suscitée par un stimulus visuel mobile chez la mouche (Calliphora vomitoria). L'habituation comportementale et cardiaque se généralisent à des stimuli un peu différents (par exemple présentation du flash lumineux à droite puis brusquement à gauche de l'animal).

Il peut même y avoir généralisation entre 2 stimuli de modalité sensorielle différente. Ceci fut démontré pour l'habituation de la R G P à des stimuli visuels et auditifs (PORTER, 1938, in THOMPSON et SPENCER, 1966).

Trois dernières propriétés non citées par THOMPSON et SPENCER ont été développées chez d'autres auteurs et sont reprises ici :

10. Suite à la réitération d'un stimulus, l'habituation se manifeste généralement sur l'ensemble des réponses suscitées par ce stimulus : c'est la généralisation de l'habituation à l'ensemble des réponses.

Si l'on stimule électriquement un rat en un locus bien précis (sur la patte antérieure droite, par exemple) ce sont les 2 pattes antérieures qui réagissent en ce qui semble être une ébauche partielle de la marche et, comme on peut s'y attendre, l'habituation se manifeste pour la réponse globale.

La généralisation se manifeste également pour des réponses impliquant une musculature tout-à-fait différente. Ainsi les vocalisations audibles suscitées par un choc électrique subissent une habituation simultanément et à la même vitesse que les mouvements des membres (CAMPBELL et STEHOUWER, 1979).

Enfin, il peut y avoir généralisation dans l'habituation de réponses comportementales et physiologiques comme pour l'habituation de la réponse d'orientation (cfr § 2-1.1-3).

11. Même si l'adaptation des cellules sensorielles ne joue aucun rôle, il apparaît souvent que le déclin est spécifique d'un stimulus particulier.

Cette 11e propriété est en fait l'opposé de la 9e (généralisation des stimuli) et fut développée par HINDE (1975) chez qui nous avons puisé quelques exemples :

SHARPLESS et JASPER (1956) ont utilisé la réaction d'éveil à l'électroencéphalogramme chez des rats endormis, comme variable dépendante, pour évaluer le déclin de la capacité de répondre à un

son. Ils ont observé une spécificité dans le déclin, portant sur l'intensité et la fréquence du stimulus.

Un crapaud (Bufo bufo) manifeste une réaction de grattage dirigée vers chaque endroit de sa peau stimulé. Le déclin qui se produit suite à la répétition du stimulus est spécifique de l'endroit stimulé et de la fréquence de la stimulation (KUEZKA, 1956).

Si l'on présente à cet animal un leurre de petit volume, il se tourne vers cet objet (premier stade de la prédation). L'habituation de cette réponse est spécifique du leurre (taille, couleur, etc...) et de l'endroit particulier de la rétine qui a été stimulé (EIKMANN, 1955).

12. L'habituation produite par la répétition de stimuli augmentant graduellement en intensité est supérieure à celle obtenue après une série de stimuli d'intensité égale à la dernière stimulation de la série graduelle.

Cette 12e loi fut clairement mise en évidence par DAVIS et WAGNER (1969) sur l'habituation de la réponse de sursaut suite à un stimulus auditif. Ils ont exposé des rats à 750 stimuli dont l'intensité augmentait de 2,5 db toutes les 50 présentations, 50 stimuli de 120 db clôturaient la série. Les résultats montrent une augmentation graduelle de la réponse en fonction de l'intensité du stimulus. Un autre groupe, soumis à la présentation de 750 stimuli de 120 db, manifesta une habituation qui amena la réponse à une amplitude moindre, mais celle-ci restait, malgré tout, très supérieure à la réponse obtenue à 120 db dans la série graduelle.

D'autres études furent menées et arrivèrent à la même conclusion. Pour obtenir une réponse affaiblie à un stimulus fort, il y a avantage à présenter les stimuli avec des intensités augmentant graduellement plutôt qu'à répéter le stimulus fort en vue d'obtenir la courbe de déclin exponentiel typique de l'habituation. Les exemples dans la vie courante ne manquent pas : notre aversion pour une nourriture, une musique ou un nouveau rythme de vie sera moindre si les événements perturbateurs nous sont présentés graduellement !

Ces 12 propriétés sont largement admises et utilisées pour distinguer l'habituation des autres phénomènes. Il est frappant de constater que ces 12 paramètres de base sont manifestés chez une grande variété d'organismes et pour un nombre impressionnant de réponses (DELACOUR, 1978).

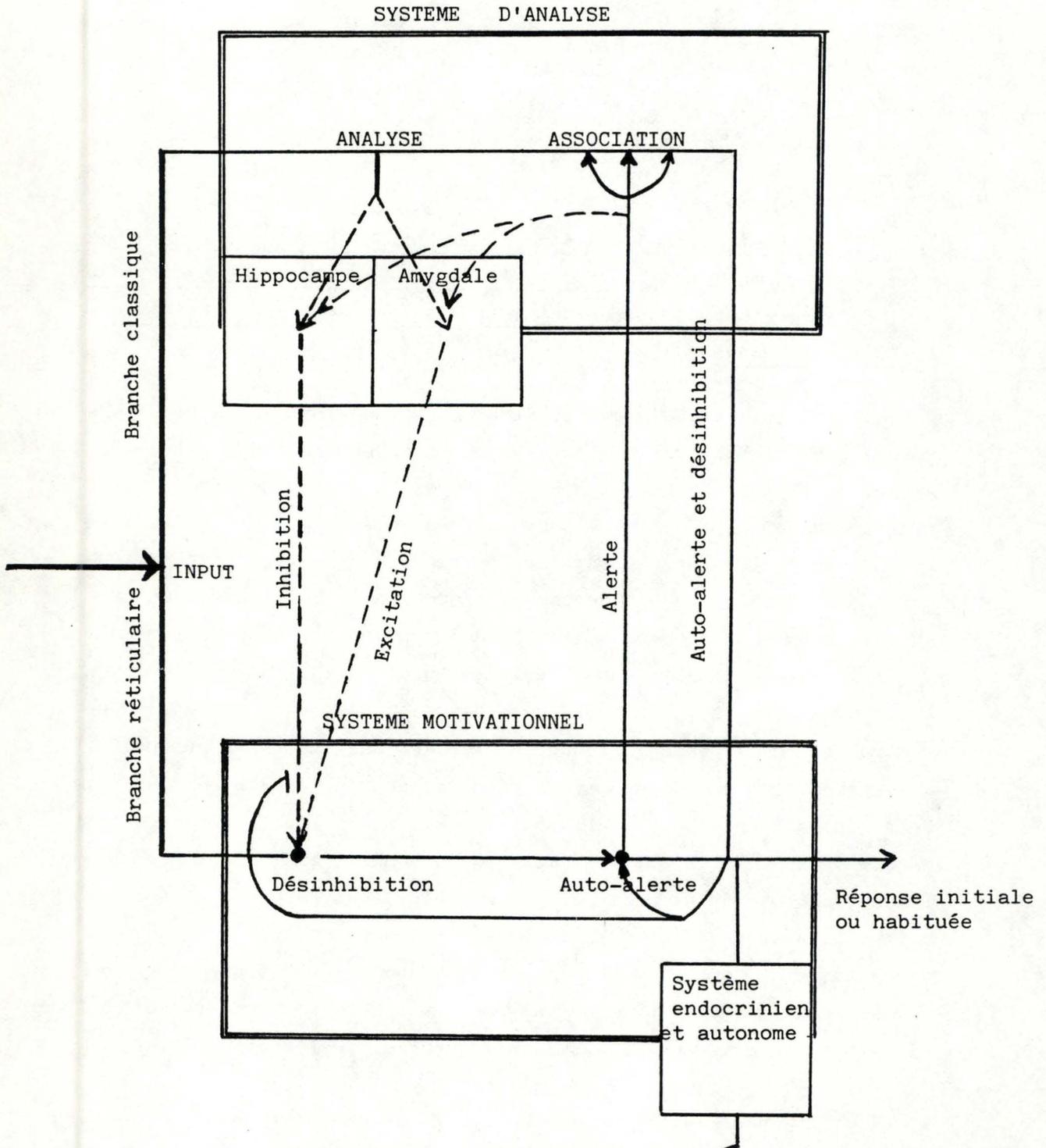


Fig. 2-1 : MODELE DE SOKOLOV MODIFIE (BOAKES ET HALLIDAY, 1972, p. 545).

## 2-1.2. Les Modèles.

Quelques modèles des processus impliqués dans l'habituation ont été proposés parmi lesquels le MODELE DE SOKOLOV:

### 2-1.2-1. Le Modèle de Sokolov.

SOKOLOV présente l'habituation comme étant le résultat d'un processus actif d'inhibition centrale. Ce modèle est modifié et présenté sous forme de schéma par LYNN (1966, cité dans BOAKES et HALLIDAY, 1972) (fig. 2-1).

Deux systèmes localisés dans le SNC sont susceptibles de recevoir les influx sensoriels : le système motivationnel localisé dans le noyau réticulaire et le système d'analyse constitué du néocortex et du noyau non réticulaire du thalamus. Le système d'analyse reçoit 2 types d'informations : la première arrive par la voie classique et se projette en un locus bien précis du cortex. La seconde provient des collatérales du système ascendant faisant synapse dans le système motivationnel. Son rôle est de mettre le système d'analyse en état d'alerte. Le système d'analyse est chargé d'analyser en détail l'information sensorielle et de former des liens associatifs.

Ces 2 types d'informations sont également reçus par le cerveau limbique (amygdale et hippocampe).

Si l'hippocampe reçoit comme double information qu'un stimulus vient d'alerter le système d'analyse et que ce stimulus n'a pas produit de réaction émotionnelle, il agit de façon à ce que la réception ultérieure du même stimulus alerte le système d'analyse moins intensément. L'hippocampe enverra des influx inhibiteurs vers le système motivationnel dont les influx ascendants excitateurs vers le système d'analyse seront fortement diminués.

Quand un stimulus nouveau est présenté à l'animal, la réponse initiale est déterminée par le système motivationnel et en même temps, il se forme une "image" du stimulus dans le système d'analyse. S'il ne produit pas d'état émotionnel chez l'animal et s'il s'adapte à l'image, le stimulus réitéré suscitera une réponse affaiblie suite à l'inhibition hippocampique du système motivationnel : c'est l'habituation.

Mais si l'on applique ensuite un stimulus dont tous les paramètres ne coïncident pas avec l'image (par exemple, un son d'intensité ou

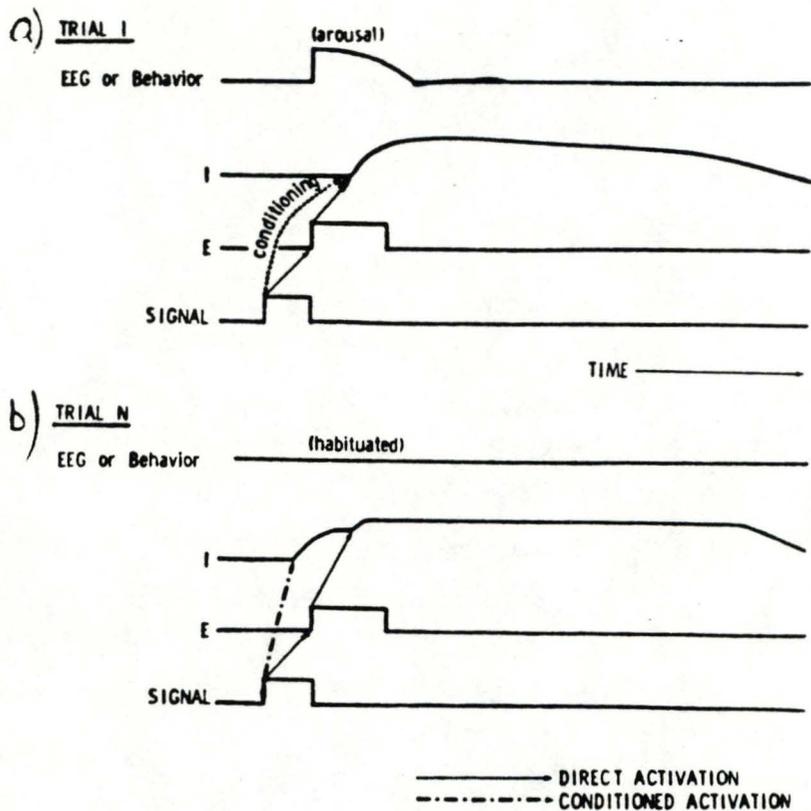


Fig. 2-2 : Représentation schématique du modèle de STEIN.

Stimulus 1 : le signal active le système excitateur (E) qui, à son tour, active le système inhibiteur, I. L'amplitude de la réponse est maximale quand l'activité excitatrice prédomine et diminue avec la croissance de l'activité inhibitrice.

Nème stimulus : Le signal active directement le système inhibiteur par conditionnement. L'action inhibitrice anticipe la mise à feu du système excitateur; la réponse n'apparaît donc pas : il y a habituation.

(D'après STEIN, 1966).

de fréquence différente), la réponse initiale réapparaîtra suite à la désinhibition du système motivationnel tandis qu'une nouvelle image se formera dans le système d'analyse.

2-1.2-2. Le Modèle de STEIN (1966).

Ce modèle est basé sur le conditionnement classique \* et repose sur les postulats suivants :

- la réaction est contrôlée par des mécanismes nerveux centraux inhibiteurs et excitateurs antagonistes;
- le système inhibiteur est susceptible d'être conditionné.

Considérons la fig. 2 a) :

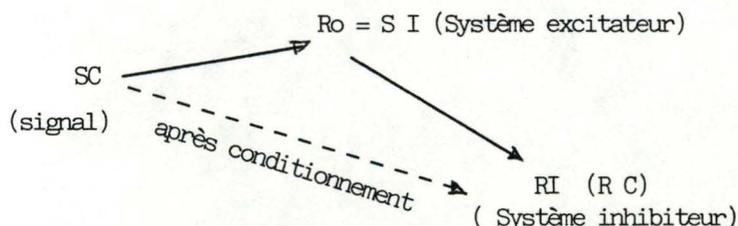
le système excitateur, activé automatiquement à la présentation du signal, suscite d'une part le déclenchement de la réponse et d'autre part, la mise à feu d'un système inhibiteur, responsable de la cessation de la réponse.

La réaction inconditionnelle (RI) est le déclenchement du système inhibiteur. Ce dernier est déclenché de façon absolue par le stimulus inconditionnel (SI), en l'occurrence, le système excitateur.

Au début, le stimulus neutre (le signal) ne déclenche pas la réponse qui nous intéresse.

Le conditionnement est progressif : à la n<sup>ème</sup> présentation du signal (fig. 2b), le système inhibiteur, appelé maintenant réponse conditionnelle (RC), est activé anticipativement par le stimulus neutre, devenu le stimulus conditionnel (SC) et inhibe la réponse en partie ou totalement.

Pour simplifier, nous pouvons reprendre le schéma de PAVLOV (LENY, 1975), légèrement modifié car il s'agit d'un cas particulier. En effet, la réponse originelle (Ro), c'est-à-dire la réponse suscitée par le stimulus neutre, est également le stimulus inconditionnel.



\* La théorie du conditionnement classique ou pavlovien ne sera pas reprise ici. Pour plus d'information, se référer aux ouvrages de LENY (1975) et CHANCE (1979).

Ce modèle est beaucoup moins connu que celui de SOKOLOV et nous ne l'avons repris qu'à titre indicatif. Par ailleurs, il n'explique pas certaines propriétés de l'habituation (les 7e, 8e et 12e) et reste dans l'incertitude quant aux mécanismes neuronaux sous-jacents. Notons que ceux-ci seraient localisés dans la formation réticulaire bien que d'autres structures nerveuses aient été proposées (CLEMENCE et STERMANN, 1963; DAGOUN, 1963 in STEIN, 1966).

### 2-1.2-3. Théorie des processus duaux.

Jusque maintenant le terme "habituation" a été utilisé en référence à un processus unique et observable de diminution d'une réponse mais ce phénomène est décrit par certains auteurs selon la théorie des processus duaux (THOMPSON et SPENCER, 1966; GROVES et THOMPSON, 1970; THOMPSON et al, 1973; WATT, 1979). Cette théorie envisage le déclin d'une réponse observable comme la sommation de 2 processus opposés: l'habituation et la "sensibilisation" qui se développeraient indépendamment l'un de l'autre dans le SNC et interagiraient pour donner la réponse comportementale finale.

L'idée de 2 processus opposés est envisagée chez d'autres auteurs. HINDE (1966) observait déjà que le déclenchement d'une réponse peut s'accompagner d'une tendance à une augmentation de l'intensité de la réponse au lieu de, ou de même qu' - une tendance au déclin. Par exemple, la réponse de contraction rapide chez le ver de terre, qui décline après un certain nombre de stimulations, indique une tendance à l'augmentation lors des premières répétitions de la stimulation (CAMPBELL et STEHOUWER, 1979).

Cette augmentation initiale de la force de la réponse est observée également pour le réflexe de flexion (CAMPBELL et STEHOUWER, 1979) et de sursaut (THOMPSON et SPENCER, 1970).

Avant d'en venir à la théorie proprement dite, nous devons d'abord définir 2 termes : 1) LA VOIE S.R. (Stimulus - Réponse) est la route la plus directe à travers le système nerveux entre le récepteur sensoriel du stimulus et les cellules responsables de la réponse. Elle ne passe pas nécessairement à travers le SNC (s'il s'agit d'un réflexe, par exemple). 2) L'ETAT est synonyme de "niveau d'excitation générale", "éveil", "tendance à répondre", etc... Il peut être défini comme l'ensemble des structures qui déterminent le niveau général de la capacité de réponse d'un animal.

Dès lors, l'hypothèse des processus duaux est la suivante : tout stimulus provoquant une réponse comportementale donnée à 2 propriétés : il suscite une réponse et influence l'Etat de l'organisme. La répétition de ce stimulus entraîne la mise en route d'un processus de déclin situé dans la voie S-R (c'est l'habituation) et d'un processus d'incrémentation (anglais : "incrementation") qui dépend de l'Etat de l'organisme (la sensibilisation). C'est à l'intérieur même de la voie S-R que se dérouleraient les processus de déclin de la réponse.

D'après cette théorie, l'idée d'un processus actif d'inhibition centrale est donc à rejeter en faveur de l'hypothèse d'un processus passif. Cette idée n'est pas nouvelle. En 1967, HORN envisage déjà l'habituation en tant que processus périphérique et émet son hypothèse de la "dépression autogénérée", terme générique incluant plusieurs phénomènes d'inhibition synaptique localisés au niveau des interneurons.

Mais l'hypothèse des processus duaux tient compte également de l'Etat de l'organisme. Celui-ci peut être représenté par des systèmes non spécifiques et motivationnels (système d'activation réticulaire ascendant, hypothalamus, système limbique, etc...) et envoie des influx sur les derniers interneurons de la voie S-R pour moduler ainsi la réponse motrice au cours de la répétition d'un stimulus.

Au cours des premières présentations du stimulus, la nouveauté de la situation met l'animal dans un état d'excitation telle que la modulation va dans le sens d'une augmentation de la réponse. L'habituation a, dès lors, deux origines : une diminution dans l'Etat d'excitation de l'animal, la situation n'étant plus nouvelle pour lui et une dépression synaptique dans la voie S-R.

En conclusion, nous sommes confrontés à plusieurs théories dont nous n'avons repris que les principales mais qui peuvent se ranger essentiellement en 2 courants : le premier considère l'habituation comme résultant d'un processus actif d'inhibition, requérant les centres nerveux supérieurs. Nous pouvons y ranger les modèles de SOKOLOV et de STEIN. Ceux-ci sont critiqués suite aux observations réalisées sur animaux décérébrés, semblant étayer l'hypothèse d'un processus passif d'inhibition, localisé principalement au niveau de la voie S-R. La théorie des processus duaux ainsi que le modèle de HORN peuvent être classés dans ce second courant.

Mais ils n'expliquent pas certains aspects de l'habituation. Il est vrai que la réponse d'une cellule à un stimulus répété peut être déprimée pendant plusieurs minutes (HORN, 1967) mais comment expliquer l'habituation durant plusieurs heures et même plusieurs jours ? Une simple dépression cellulaire ne peut en rendre compte. Pour répondre à cette question nous allons nous tourner vers les études neuronales récentes...

#### 2-1.2-4. Théories neuronales récentes.

A l'heure actuelle, les recherches se concentrent de plus en plus sur les processus neuronaux sous-jacents aux systèmes de réponse et sur leur habituation.

La réponse de sursaut, étudiée dans le cadre de notre recherche, est envisagée avec beaucoup d'intérêt par un certain nombre d'auteurs.

Le circuit neuronal (du stimulus auditif à la réponse de sursaut) est simple, probablement constitué de tout au plus 3 ou 5 synapses (DAVIS, 1980, in JORDAN et LEATON, 1981).

Quand un stimulus auditif est présenté, il emprunte les voies auditives ascendantes spécifiques qui projettent l'information en un point bien précis du cortex. Par ce chemin, l'information est perçue comme telle par le sujet car la spécificité du message est gardée. Mais le réflexe en lui-même (sursaut) ne requiert pas l'intervention des centres nerveux supérieurs car l'information quitte les voies ascendantes avant d'atteindre les structures supérieures et descend vers les centres moteurs via les tractus réticulo-spinaux (JORDAN & HEATON, 1983).

Autrement dit, le réflexe surprend l'animal avant qu'il ne perçoive le stimulus.

Les circuits neuronaux impliqués dans l'habituation restent encore hypothétiques. L'habituation se manifestant au cours d'une seule session est un processus transitoire, subissant une restauration spontanée suite à la cessation de la stimulation. On appelle ce processus HABITUATION A COURT TERME (HCT).

Celui-ci impliquerait des éléments intrinsèques à l'ARC REFLEXE car des lésions à ce niveau interfèrent avec l'HCT (LEITNER et al, 1980; JORDAN & LEATON, 1983).

Par ailleurs, l'habituation peut persister pendant des heures voire des jours.

Cette "HABITUATION A LONG TERME" (HLT) est un processus plus durable et indépendant de l'HCT. En effet, des recherches utilisant des drogues et des lésions neuronales suggèrent que l'HLT et l'HCT sont différemment affectées par ces manipulations (RINALDI et THOMPSON, 1983).

On a démontré par exemple que des lésions dans la formation réticulaire mésencéphalique ainsi que le cortex altèrent l'HLT sans modifier l'HCT (CAPPS et STOCKWELL, 1968; JORDAN et LEATON, 1983; KLOSTERHALFEN et AL, 1985).

Tandis que des lésions au niveau de la substance réticulaire du Pont (situé sur le trajet de l'arc réflexe) interfèrent avec l'HCT (LEITNER et AL, in JORDAN et LEATON, 1983).

L'hypothèse la plus communément proposée est que l'HLT implique des structures rostrales par rapport au trajet de l'arc réflexe (cortex et la formation réticulaire mésencéphalique -FRM-). D'après JORDAN et LEATON (1983), la FRM produit une HLT en exerçant une influence inhibitrice extrinsèque sur des mécanismes localisés plus caudalement dans le tronc cérébral.

### 2-1.3. Ontogenèse de l'Habituation.

Nous avons vu que l'habituation était un phénomène de première émergence phylogénétique (§ 1-1.3). Sa simplicité et son caractère universel suggèrent également une apparition ontogénique précoce.

Chez le rat, la plupart des expériences ontogéniques de l'habituation furent menées pendant la période nourricière (de 0 à 2 semaines).

CAMPBELL et STEHOUWER (1980) ont étudié l'habituation de la réponse de retrait d'un membre suscitée par un choc électrique, chez des rats de 3 à 15 jours. Suite à une stimulation répétée, le % de réponses diminue au cours du temps (habituation) mais, et ceci quelle que soit la fréquence testée, le déclin est beaucoup plus rapide pour les rats de 3 et 6 jours par rapport aux rats plus âgés (10 et 15 jours). Il ne faut cependant pas conclure à une habituation plus élevée chez les rats plus jeunes. Pour tester le degré d'habituation obtenu après une séance expérimentale, les

auteurs ont soumis les rats à un choc électrique survenant 30 sec après le dernier stimulus (L'IIS était de 2,0 ou de 4,0 secondes). Les résultats suggèrent que le degré d'habituation ne varie pas en fonction de l'âge. Le déclin plus lent observé chez les rats de 10 et 15 jours reflèterait la présence d'un deuxième mécanisme qui apparaîtrait plus tardivement que le processus d'habituation. Il s'agit de la sensibilisation, envisagée dans la théorie des processus duaux (§ 2-1.2-3). L'idée principale est, rappelons-le, que la réitération d'un stimulus produit aussi bien une tendance à l'augmentation d'une réponse qu'une tendance à son déclin. Observer directement une sensibilisation est difficile puisque les 2 processus agissent simultanément pour influencer la même réponse. CAMPBELL et STEHOUWER ont pu cependant l'observer (en allongeant le temps de séance, mais uniquement chez les rats de 10 et de 15 jours. Après un déclin initial, le pourcentage moyen de réponses augmente progressivement tandis qu'il reste à la valeur minimale chez les rats plus jeunes. La sensibilisation serait donc un processus à long terme dont l'émergence ontogénique se ferait entre le 6e et le 10e jour.

Cette étude suggère que les mécanismes neuronaux responsables de l'habituation à un choc électrique sont déjà matures à la naissance. La sensibilisation, quant à elle, serait médiée par des structures nerveuses de maturation plus tardives.

D'autres études ontogéniques de l'habituation ont été menées, notamment celles relatives à la réponse de "Tourner la tête" suite à l'envoi d'un jet d'air (FILE et PLOTKIN, 1974; FILE et SCOTT, 1976). La simplicité de la réponse et sa présence dès le 1er jour de la vie postnatale en font une réponse idéale pour une étude ontogénique. L'habituation de cette réponse se manifeste chez tous les rats testés (de 1 à 9 jours). Toutefois, comme pour l'étude précédente, la vitesse du déclin varie selon l'âge. Du premier au huitième jour, elle est de plus en plus lente mais du 8e au 19e jour, la tendance s'inverse progressivement, les rats plus âgés s'habituant beaucoup plus rapidement. Selon une étude de FEIGLEY et al (1972), il est encore très difficile d'obtenir une habituation à l'âge de 15 jours tandis qu'à 18 jours, l'habituation est aisée à obtenir.

Des résultats similaires furent obtenus par BRONSTEIN et al (1974) pour l'habituation à un environnement nouveau. Les rats de 15 jours ne parviennent pas à s'habituer aux nouveaux stimuli auxquels ils

sont soumis tandis que ceux de 21 jours manifestent un déclin graduel dans leur niveau d'activité. Il faut cependant attendre encore quelques jours avant d'obtenir une habituation comparable à celle de l'adulte. Ces résultats ne vont pas à l'encontre de ceux obtenus par CAMPBELL et STEHOUWER qui ont obtenu une habituation plus lente pour les rats de 10 et 15 jours. Il est cependant dommage que les rats plus âgés n'aient pas été étudiés.

Toutes ces observations suggèrent que l'habituation serait impossible ou du moins plus difficile à obtenir au cours de la 2e semaine.

L'hypothèse la plus communément adoptée est que le développement du système d'activation réticulaire survenant au cours de la première semaine est responsable d'une habituation moins rapide chez les rats âgés de 8 à 15 jours (FILE et SCOTT, 1976). La maturation ultérieure des structures centrales responsables de l'inhibition (cortex et hippocampe), survenant de la 3e à la 4e semaine post-natale, est responsable d'une habituation rapide chez les rats plus âgés. D'après FILE et SCOTT, bien que les rats soient capables de s'habituer avant que le cortex et l'hippocampe soient fonctionnels (aux tous premiers jours de la vie postnatale), nous ne devons pas en conclure que ces structures ne sont pas impliquées dans l'habituation chez le rat adulte, les structures nerveuses sous-jacentes à l'habituation pouvant changer pendant l'ontogenèse.

Face à ces considérations, il est indéniable que ces auteurs sont favorables au modèle de SOKOLOV (§ 2-1.2-1), considérant le cortex et l'hippocampe comme 2 structures essentielles à l'habituation. Par ailleurs, nous avons vu que suite aux expériences récentes de lésions nerveuses, on considère les structures évoluées du cerveau (cortex et F R M : § 2-1.2-4) comme responsables de l'HLT et non de l'HCT.

Quoi qu'il en soit nous devons noter qu'à l'âge de 21 jours et les jours suivants, l'habituation se manifeste plus rapidement, comparativement aux rats plus jeunes de quelques jours. Les 3e et 4e semaines semblent donc être une période sensible au développement des structures nerveuses responsables de l'habituation.

#### 2-1.4. Conclusions.

Comme nous l'avons vu tout au long de ce chapitre, l'habituation est un phénomène à la fois simple et complexe. Simple, parce que ce mécanisme très important sur le plan adaptatif est présent dès les premiers échelons de l'échelle phylogénétique et dès les premiers jours de la vie postnatale d'un organisme.

Complexe, parce que la recherche en ce domaine n'a pas encore élucidé les grands mécanismes à la base de l'habituation.

Sitôt une théorie est-elle élaborée, sitôt est-elle critiquée car il est très difficile de tenir compte des multiples aspects du phénomène : les 12 propriétés fondamentales, les effets à court et à long terme ainsi que l'intrication d'un autre phénomène, tout aussi important que l'habituation et contrecarrant ses effets : la sensibilisation. ce deuxième processus fut étudié par plusieurs auteurs (Théorie des processus duaux, étude ontogénique de CAMPBELL et STEHOUWER : § 2-1.2-3; 2-1.3) tandis que d'autres envisagent le déclin d'une réponse comme le résultat d'un seul mécanisme, qui serait un processus actif d'inhibition centrale (SOKOLOV: § 2-1.2-1; STEIN : § 2-1.2-2) ou une dépression synaptique dans le système qui réagit (HORN : § 2-1.2-4). Enfin les études récentes envisagent les effets à court et à long terme de l'habituation (§ 2-1.2-4). Celle-ci pourrait résulter de 2 mécanismes différents d'inhibition dont les effets de l'un se révélerait beaucoup plus durables que l'autre.

En conclusion, le phénomène apparemment simple que constitue l'habituation cache en fait un mécanisme très complexe. Même si le déclin observable de la réponse se fait de manière similaire chez tous les organismes, formes primitives ou évoluées, dotées ou non de système nerveux, il faut se garder de conclure à une similitude des processus impliqués. Il est très probable que ceux-ci soient très différents à des niveaux phylogénétiques différents et d'après CAMPBELL et STEHOUWER (1979), à des niveaux ontogéniques différents.

Suite aux expériences réalisées sur invertébrés, on a eu tendance à réduire l'habituation à un simple phénomène passif périphérique mais on sait maintenant que des structures centrales joueraient un rôle important d'inhibition chez les formes à SNC élaboré, les effets se révélant beaucoup plus durables qu'une simple inhibition cellulaire périphérique.

2e PARTIE : EFFETS A LONG TERME DE STRESSEURS ONTOGENIQUES PRECOSES -  
HYPOTHESES DE DEPART.

Au cours de la 2e partie du Chapitre 1, nous avons envisagé les conséquences de perturbation des rythmes sur certaines fonctions vitales. Rappelons que ces perturbations se révèlent néfastes à l'individu adulte excepté si elles sont imposées pendant une période ontogénique de l'animal.

Ce dernier chapitre envisage la perturbation dans le contexte général du stress et étudie les effets à long terme d'une situation stressante imposée au rat au cours d'une période ontogénique sensible.

2-2.1. Définition du stress.

Le terme "STRESS" est largement utilisé dans la vie quotidienne mais souvent mal employé car la plupart des profanes désignent sous ce terme la situation perturbante qui a été à l'origine du stress. D'après SELYE (1956) le stress est la réponse non-spécifique (physiologique) de l'organisme à certains événements physiques ou psychologiques qui lui sont imposés. SELYE a souligné la non-spécificité et la non-sélectivité de la réponse physiologique.

Lorsque le cerveau signale l'attaque par un agent stresseur pouvant aussi bien être un prédateur qu'une remarque menaçante de l'employeur, il y aura induction d'une réponse non-spécifique appelée "syndrome général d'adaptation".

Celui-ci peut être divisé en 3 stades successifs :

Au stade de la réaction d'alarme, l'hypophyse antérieure secrète de l'ACTH qui active alors la sécrétion d'hormones supplémentaires par le cortex surrénalien (les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les androgènes). Ces substances ont pour effet un catabolisme protéique général, la conversion des protéines en glucose et le maintien de la concentration en glucose sanguin. Cette réponse non spécifique possède une valeur de survie pour l'organisme et lui permet de faire face à la situation.

Si les effets du stresseur se prolongent, l'organisme entre dans le stade de résistance pendant lequel les changements physiologiques du 1er stade s'arrêtent et sont remplacés par des changements qui

marquent l'adaptation de l'animal à la situation.

Si l'exposition à l'agent stressant est prolongée davantage, l'organisme atteint un état où il ne peut plus répondre, ni par une réaction d'alarme, ni par une résistance : c'est le stade d'épuisement. L'hypophyse antérieure et le cortex surrénalien perdent leur capacité de sécréter des hormones, et l'organisme ne peut plus s'adapter au stress (SELYE, 1956, cité dans EMILIEN, 1981).

Le syndrome général d'adaptation est induit sous l'effet de "stresseurs". Ceux-ci sont en général des stimuli menaçant l'intégrité physique de l'organisme tels qu'une blessure, une radiation ou un froid extrême. Une perturbation des rythmes comme une inversion de phase est également considérée comme un agent stressant (FINGER, 1971; LIEVENS et KNAEPEN, 1981; TAPP et HOLLOWAY, 1981). Par ailleurs un stresseur psychologique comme par exemple l'immobilisation pour le rat ou l'insécurité de l'emploi pour l'homme produit également une réponse hypophyso-surrénale, sans qu'il y ait pour autant menace physique pour l'organisme. Ces situations sont stressantes à cause de leur importance symbolique, largement acquise au cours de l'apprentissage ou déjà présente génétiquement (TEICHNER, 1968). D'après SHILEY (1982), le son peut être considéré comme un stresseur psychologique.

Stresseur car il suscite des changements endocrinaux semblables à ceux rencontrés dans la réaction de stress (SACKLER et al, 1959; SHILEY, 1982).

Psychologique car, contrairement aux stresseurs physiques, il n'agit pas directement sur les cellules de l'organisme mais agit sur l'hypophyse par l'intermédiaire de structures nerveuses centrales. C'est ainsi que si l'on transplante l'hypophyse à un autre endroit du cerveau, elle continuera à sécréter de l'ACTH suite à une blessure ou un froid, mais non suite à un stimulus émotionnel tel l'immobilisation ou un son intense, qui apparemment requièrent la voie hypothalamo-hypophyseale (BOVARD, 1969).

#### 2-2.2. Relation entre Stress et Habituation.

Un des effets d'un stresseur, qu'il soit physique ou symbolique, est une augmentation générale dans le niveau d'activation neuro-physiologique. Le stimulus stressant, comme toute stimulation nouvelle, provoque une augmentation du niveau de vigilance du cortex

par l'intermédiaire du système réticulaire ascendant. Si le stimulus stressant ne constitue pas une menace pour l'organisme, il y a une diminution de l'état d'excitation de la rétículo par ce qu'on appelle le circuit "cortico-réticulo-cortical" : le cortex pouvant lui-même contrôler son état de vigilance et inhiber la substance réticulaire. Rappelons que SOKOLOV (§ 2-1.2-1) envisage également l'habituation comme un processus d'inhibition centrale.

TEICHNER (1968) et HOFFMAN (1968) considèrent également l'habituation d'une réponse à un stimulus stressant comme le résultat d'une diminution progressive de l'état d'excitation du sujet.

Il faut cependant préciser que tous les autres modèles traités au § 2-1.2, sont également à envisager dans le cas de l'habituation au stress.

### 2-2.3. Effet de la socialisation et de situations stressantes précoces sur la réaction ultérieure à un stresser.

---

LEVINE (1967, in EMILIEN, 1981) a montré que des rats soumis précocement à des chocs électriques et à d'autres stresser se développent normalement et sont capables plus tard d'affronter d'autres stresser.

Par contre, les animaux qui n'ont pas reçu une telle stimulation se comportent comparativement d'une manière beaucoup plus craintive. Au stade adulte, on remarque une très grande différence dans la réponse physiologique des 2 groupes d'animaux à un stresser : ceux qui n'avaient pas été stimulés ont des surrénales plus développées et manifestent des ulcères plus fréquents à l'estomac et au duodénum (KINOKUR, 1959).

Des observations similaires sont rapportées par beaucoup d'autres chercheurs.

Deux types de manipulations ontogéniques sont fréquemment utilisées : manipuler les rats manuellement ou les soumettre à des stimuli nocifs comme un choc électrique, un son intense (SPENCE, 1962), des bains d'eau froide (GIRARDOT, 1985) ou encore des secousses rapides (LEVINE, 1959). Le nombre de jours pendant lesquels l'une de ces procédures est répétée, varie entre 1 et 20 jours, l'époque ontogénique varie également (de la 1ère à la 4e semaine de la vie postnatale). L'effet observé sur l'adulte n'est pas tant fonction de l'époque de la perturbation mais bien du nombre de jours perturbés (DENENBERG, 1964). On constate ainsi que les animaux soumis

précocement à ce genre de manipulations se révèlent supérieurs par rapport aux contrôles quand on les teste à l'âge adulte : meilleure performance dans les tâches d'apprentissage (ALTENOR, 1980), gain de poids plus rapide, squelette plus long, plus grande résistance à des dommages organiques (WEININGER, 1956).

Mis dans un environnement nouveau, ils manifestent une activité locomotrice plus intense tandis que les contrôles se figent beaucoup plus fréquemment dans des postures de "freezing" (anglais : to freeze = se raidir), comportement adopté par un rat face à une situation traumatisante.

Des expériences réalisées sur des gerbilles (Meriones unguiculatus) montrent que ces rongeurs manifestent, contrairement aux rats, une activité frénétique face à un stresser. Or, les animaux stimulés précocement manifestent une activité très diminuée par rapport aux contrôles quand ils sont soumis à un environnement nouveau; ils semblent donc comparativement moins sensibles au stress (CHEAL, 1985).

Enfin, nous avons vu que des inversions répétées du cycle L O réalisées précocement ont un effet positif sur la longévité, sur la perte de poids suscitée après une seule inversion de phase à l'âge adulte et sur les réactions physiologiques suscitées par la maladie (Chapitre 1: 2e partie).

Il est cependant dommage que les expériences qui ont trait particulièrement à l'effet à long terme de perturbations circadiennes ontogéniques ne soient pas plus nombreuses dans la littérature.

Cette première série d'expériences nous amène à conclure que des manipulations ontogéniques précoces ont un effet positif sur l'organisme dans sa capacité ultérieure à tolérer une situation stressante.

Une deuxième série d'études suggère que la socialisation possède un effet comparable.

STERN et al (1960) ont étudié le comportement de rats en "open field".

Il s'agit d'un espace clos entièrement nouveau que l'animal va explorer tout en manifestant un niveau d'activité plus ou moins intense selon que cette situation nouvelle lui paraît plus ou moins traumatisante. Le groupe de rats élevés en isolation se comporte significativement d'une manière plus craintive que les rats sociaux (activité moins intense, surface explorée moindre, postures d'immo-

bilisation (freezing) beaucoup plus fréquentes, etc...).

D'après STERN, les rats isolés sont des animaux très différents des groupés car ils ont connu comparativement peu d'expériences sensori-motrices. Nous devons préciser que le groupe est considéré comme le milieu normal chez les rats. Une étude ontogénique de BOLLES et WOODS (1964) du rat albinos nous apprend que ce rongeur est un animal avant tout social. Dès les tous premiers jours de sa vie postnatale, il est soumis à un grand nombre de stimulations en provenance de sa mère et de ses conspécifiques. A partir du 14e jour, quand les yeux commencent à s'ouvrir, la portée entière manifeste un haut niveau d'activité générale qui atteint son apogée entre le 20e et le 30e jour. Cette période est caractérisée par une activité frénétique partagée entre le jeu, la locomotion, l'exploration, le toilettage social, etc...

Ces influences sociales multiples ont sans nul doute un effet important et durable sur l'organisme et des rats isolés à partir du 20e jour sont sujets à une privation sensorielle (absence de stimulations sociales) et motrice (cage plus petite). De tels animaux se comportent ultérieurement de façon plus craintive dans les "open field"; se révèlent moins performants dans les tâches d'apprentissage (ALTENOR, 1980) et sont beaucoup moins résistants quand on les force à nager (noyades plus fréquentes) (ROSELLINI et al, 1976). Dès lors, ces auteurs ont suggéré qu'un rat isolé précocement et de façon prolongée devient un animal inadapté et incapable de tolérer des situations stressantes. D'après ALTENOR, l'isolement précoce aurait un effet négatif sur le système noradrénergique.

De toutes ces expériences, nous pouvons conclure que deux facteurs imposés précocement à un animal semblent influencer positivement sa capacité ultérieure à affronter un stresser : il s'agit d'une part, d'une situation stressante et d'autre part, de la socialisation des jeunes.

#### 2-2.4. Hypothèses de travail.

Au cours de certaines périodes ontogéniques du rat, nous allons induire deux perturbations : d'une part, une manipulation des rythmes circadiens et d'autre part, le maintien en isolation stricte.

Avant d'aborder les hypothèses proprement dites, nous devons<sup>56</sup> préciser que notre travail est une contribution à l'étude générale des effets consécutifs aux perturbations de rythmes sur le SNC. Notre recherche s'inscrit donc dans un contexte général plus large, englobant diverses disciplines. Pour appréhender les éventuels effets inhérents aux perturbations précoces, nous avons mené une étude comportementale chez l'adulte. Une perspective neurophysiologique (comptages dendritiques) serait à envisager ultérieurement.

Notre première hypothèse est la suivante : une perturbation des rythmes circadiens pendant la période de maturation du système circadien interne pourrait avoir modifié l'une des structures de ce système. Cette modification est appréhendée chez l'adulte par l'étude d'un processus lui-même sous la dépendance du système nerveux central : l'habituation.

Il faut cependant admettre que même si nous décelons une différence significative entre le groupe perturbé et le groupe contrôle, il nous sera cependant impossible de déterminer quelle structure physiologique aura été touchée par notre manipulation.

Nous sommes également dans l'incapacité de prédire à-priori le sens dans lequel la modification agira sur le processus d'habituation (amélioration ou détérioration), n'ayant trouvé, dans la littérature, aucune recherche visant l'étude des effets d'une perturbation des rythmes sur l'habituation.

L'hypothèse se rapportant à la socialisation des rats est celle-ci : des rats groupés et perturbés dans leurs rythmes pourraient, suite à de fortes perturbations, ne plus suivre les rythmes extérieurs et se resynchroniser sur leur rythme endogène propre. Nous avons vu que l'interaction sociale est considérée comme un synchroniseur des rythmes circadiens (§ 1-1.4-2). On constate ainsi que des souris groupées se synchronisent mutuellement et adoptent la période en libre-cours de l'animal dominant du groupe (CROWLEY et BOVET, 1980).

Cette synchronisation mutuelle de tous les membres du groupe peut se constater également en conditions naturelles. Comme on peut l'observer chez le castor (Castor canadensis), tous les membres du groupe adoptent la même période en libre-cours (POTVIN et BOVET, 1975). Des recherches entreprises sur des oiseaux (Passer domesticus) mis dans un environnement temporel perturbé, rapportent des observations similaires (MENAKER et ESKIN, 1966). L'entièreté de

notre groupe de rats pourrait ainsi se révéler moins sensible à la perturbation des rythmes circadiens et se comporter, ultérieurement, au cours du test d'habituation, d'une manière plus proche des groupes de rats non perturbés.

On peut envisager l'effet ontogénique sous un deuxième angle. Certains auteurs considèrent une perturbation des rythmes comme un agent stressant (§ 2-2.1) et ont abouti à la conclusion que des perturbations ontogéniques des rythmes circadiens, loin d'être préjudiciables à l'animal, le rendent au contraire plus apte à faire face en tant qu'adulte, à d'autres stressseurs (Chap. 2 : 2e partie).

Dès lors, la seconde hypothèse que nous formulons est la suivante: une perturbation répétée des rythmes circadiens, réalisée au cours d'une période sensible de l'ontogenèse du rat, pourrait avoir rendu celui-ci plus performant dans sa réaction face à un stressseur comme la répétition d'un son de haute intensité. S'il est vrai qu'un animal perturbé précocement apparaît ultérieurement plus adapté qu'un autre, l'habituation à des stimuli peu conséquents pour l'organisme, processus adaptatif par excellence (voir introduction du Chap. 2) devrait se faire plus rapidement chez cet animal.

De façon similaire, la socialisation rend l'animal tout-à-fait différent du sujet élevé isolément, dans le sens que le rat social fut soumis à un plus grand nombre et une plus grande variété d'expériences sensori-motrices que l'animal isolé (§ 2-2.3). Tout comme le sujet soumis à des perturbations précoces, l'animal social devrait, selon notre hypothèse, manifester une adaptation plus rapide suite à la présentation répétée d'un stressseur qui ne menace en rien l'intégrité physique de l'animal.

SECONDE PARTIE : EXPERIENCE .

## CHAP 3 : MATERIEL ET METHODE.

### 3.1. Sujets d'expérience.

Dans notre expérience, nous avons utilisé 180 rats albinos mâles de souche WISTAR, tous nés au laboratoire et sevrés à l'âge de 17 ou 23 jours selon le groupe expérimental auquel ils appartenaient. Notre choix s'est porté sur le rat car il s'agit d'un animal dont le taux de génération rapide permet l'étude d'un grand nombre de sujets. D'autre part, il permet, après manipulation ontogénique, de réaliser un test chez l'animal adulte, dans des limites de temps relativement étroites.

En outre, le rat constitue un sujet d'étude fréquent tant au niveau des expériences relatives à l'habituation qu'aux perturbations ontogéniques. Il faut cependant déplorer la faible proportion d'articles ou de livres se rapportant aux perturbations des rythmes circadiens chez le rat.

Pour notre étude, les femelles sont écartées au profit des mâles afin d'éviter leur cycle propre d'ovulation dont la période est de 4 à 5 jours. L'introduction d'une variable supplémentaire à l'étude des perturbations des rythmes circadiens, en l'occurrence l'interférence des rythmes infradiens des femelles, aurait rendu plus délicate l'analyse des résultats.

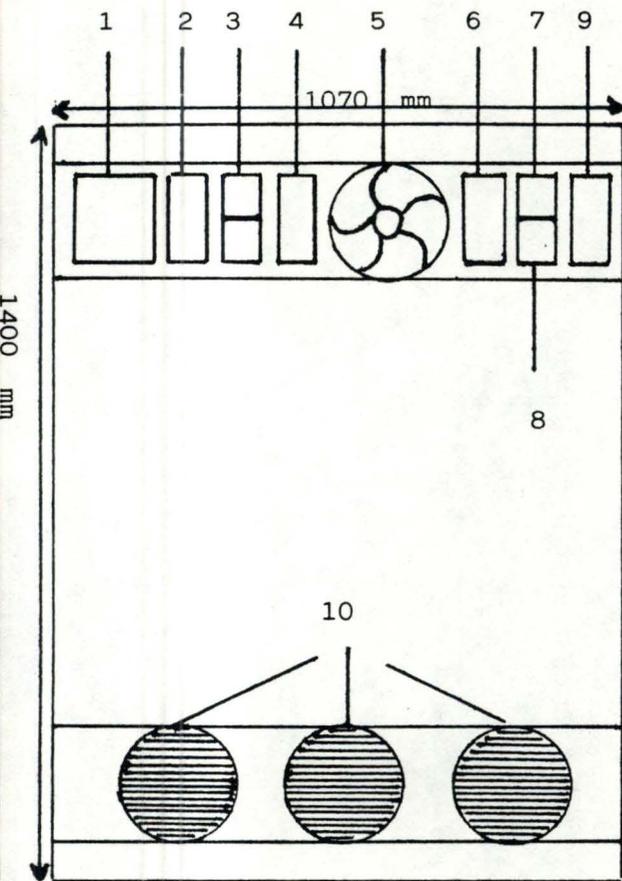
### 3.2. Matériel.

#### 3-2.1. Les caissons d'isolation.

Ces derniers ont été réalisés au laboratoire pour une isolation acoustique maximale des rats, depuis le sevrage jusqu'au jour du test d'habituation.

Notons que les caissons sont placés dans une pièce elle-même isolée de l'extérieur par deux portes dont l'une est recouverte d'un panneau isolant (laine de verre).

Le caisson est constitué d'une armoire en bois bakéliné (1069 x 750 x 1400 mm) contenant une étagère de 3 étages, dans laquelle on peut ranger 10 cages individuelles (260 x 200 x 140 mm) et une cage pour rats sociaux (490 x 260 x 150 mm) (Fig. 3-1 et 3-2).



CAISSON D'ISOLATION :

Fig. 3-1 : armoire.

- 1 : système de plots pour réglage automatique du cycle L O.
- 2 : interrupteur pour commande automatique du cycle L O.
- 3 : voyant lumineux indiquant la phase du cycle L O.
- 4 : interrupteur pour commande manuelle du cycle L O.
- 5 : ventilateur .
- 6 : interrupteur chauffage
- 7 : voyant lumineux chauffage.
- 8 : voyant lumineux ventilation.
- 9 : interrupteur ventilation.
- 10 : bouches d'aération.

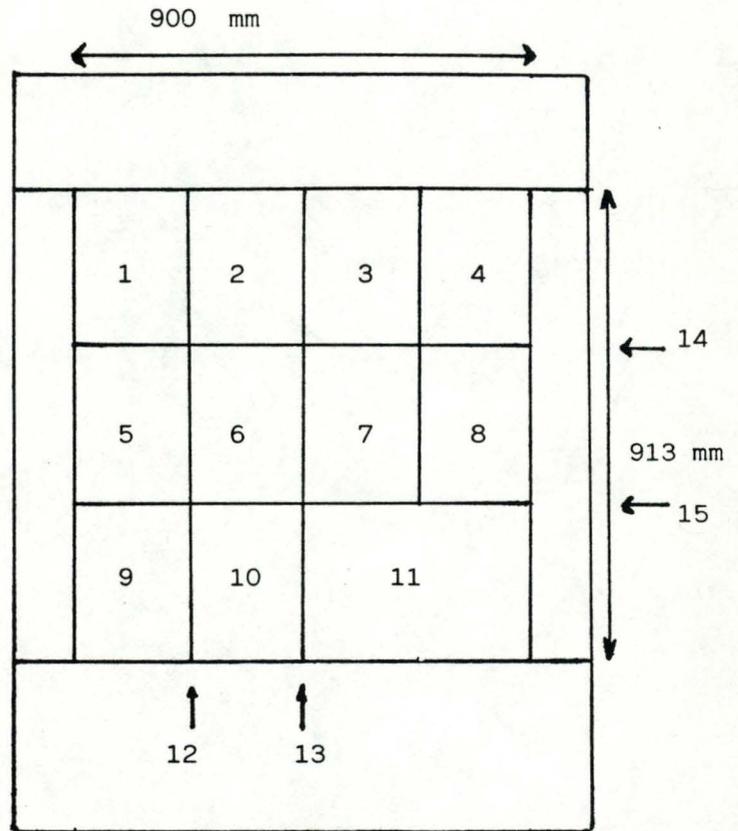


Fig. 3-2 : étagère.

de 1 à 10 : emplacements des cages individuelles.

11 : emplacement de la cage pour rats sociaux.

de 12 → 15 : cloisons d'isolation.

Chaque cage est isolée acoustiquement et visuellement par rapport aux autres par des cloisons en multiplex. L'entièreté de l'étagère est isolée acoustiquement et thermiquement de l'extérieur de deux manières :

- La laine de verre ISOVER offre une résistance importante aux déperditions de chaleur et apporte une isolation acoustique dans toute la gamme de fréquence. Elle constitue les parois latérales et le plafond du caisson.
- La partie inférieure du caisson est isolée acoustiquement par de la mousse ondulée, offrant une résistance minime au passage de l'air provenant de la ventilation.

Ce dernier est pompé via les ouvertures grillagées du bas grâce à un ventilateur situé dans la partie supérieure du caisson. Le flux d'air assurant la ventilation se fait donc du bas vers le haut.

La porte du caisson isolée également par de la laine de verre contient deux tubes en néon (puissance : 20 Watt) séparés de l'intérieur du caisson par une plaque de polystyrène opalin, recouvrant toute la surface de la porte. Ce système permet une distribution uniforme de la lumière et empêche la formation de zones d'ombre.

Le chauffage est assuré par du tissu chauffant, consistant en un tissu de verre enduit d'un mélange de graphite et isolé sous un film de polyester transparent souple. Le tissu chauffe par rayonnement et émet une faible température. Les parois absorbent une grande partie du rayonnement et sont dès lors d'une température plus élevée que celle de l'air.

Les cycles Lumière-Obscurité (L 0) peuvent être commandés soit manuellement soit par un système de plots permettant la mise en place d'un régime de lumière normal ou perturbé.

### 3-2.2. Plateau capteur de vibrations.

Il s'agit d'un appareil de détection des mouvements du rat dont le principe de fonctionnement est basé sur l'inertie : une force appliquée sur un objet mobile entraîne la mise en mouvement de cet objet. Si ce dernier est monté sur un support de telle manière que ses points d'appui offrent une résistance minime, il peut réagir à des mouvements de faible intensité et commencer une oscillation amortie et détectable. En utilisant les propriétés d'un roulement à billes, on obtient une haute sensibilité et une grande indépen-

dance vis-à-vis du poids et de la place réelle de l'animal car la résistance mécanique d'une bille minimise les variations inhérentes aux déplacements spatiaux de l'animal.

L'appareil consiste en 2 plateaux en aluminium renforcé (350 x 195 x 1,5 mm), connectés par un roulement de 4 billes en acier (+ 20 mm). L'assemblage et le centrage des différents éléments sont facilement réalisés après insertion de fines lamelles de mastic entre les plaques d'aluminium et le dos des supports en PVC (Fig. 3-3.1).

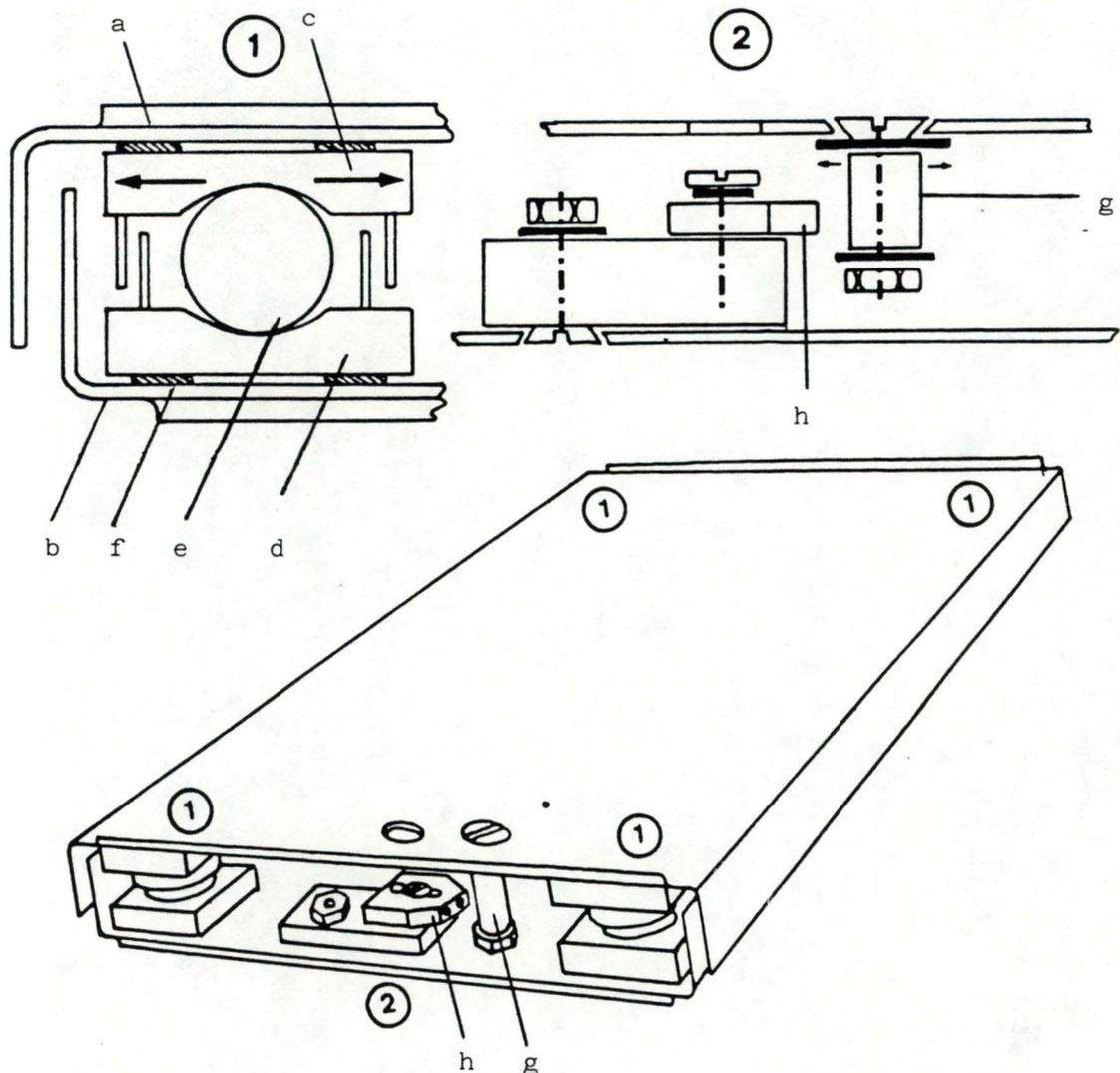


Fig. 3-3 ; plateau capteur de vibrations.

1 : roulement à billes  
a : plateau supérieur  
b : plateau inférieur  
c et d : support en PVC  
e : bille  
f : lamelles de plastic

2 : processus de détection des oscillations  
g : miroir amplificateur  
h : composant combinant une diode émettrice et un phototransistor.

La cage est posée sur le plateau supérieur et l'activité musculaire du rat est transmise au plateau sous une forme oscillatoire. La détection de cette oscillation est obtenue par un composant combinant une diode émettrice d'un faisceau de lumière et un phototransistor captant le rayon, réfléchi sur une section cylindrique en chrome. Vissée perpendiculairement sur le plateau supérieur, cette dernière fonctionne comme un miroir amplificateur et induit des variations de voltage quand l'animal met en mouvement le plateau supérieur (Fig. 3-3.2).

Ce procédé hautement sensible permet la mise en évidence des mouvements même légers du rat et est utilisé dans notre expérience pour détecter la réponse de sursaut suscitée par une stimulation acoustique.

### 3.3. Procédure.

#### 3-3.1. Conditions d'élevage.

Notre expérience consiste à étudier l'habituatation chez des rats soumis à différentes perturbations au cours de certaines périodes ontogéniques.

Nous allons en premier lieu décrire les perturbations ontogéniques employées.

##### A) Les perturbations.

Les deux stressseurs utilisés sont d'une part l'isolation du jeune rat et d'autre part une manipulation des rythmes circadiens.

Notre choix s'est porté sur une manipulation des rythmes de la lumière car il s'agit d'un facteur facilement contrôlable et manipulable. Par ailleurs, il est classiquement considéré comme le zeitgeber le plus puissant chez le rat (cfr § 1-2.1-1). Les autres facteurs susceptibles d'entraîner les rythmes circadiens sont restés rigoureusement constants : la température est maintenue à une valeur proche de 26° C, la boisson et la nourriture sont fournies ad libidum. Enfin, comme les indices sonores sont capables d'entraîner les rythmes d'activité, les rats sont placés dans les caissons qui leur assure une isolation acoustique stricte.

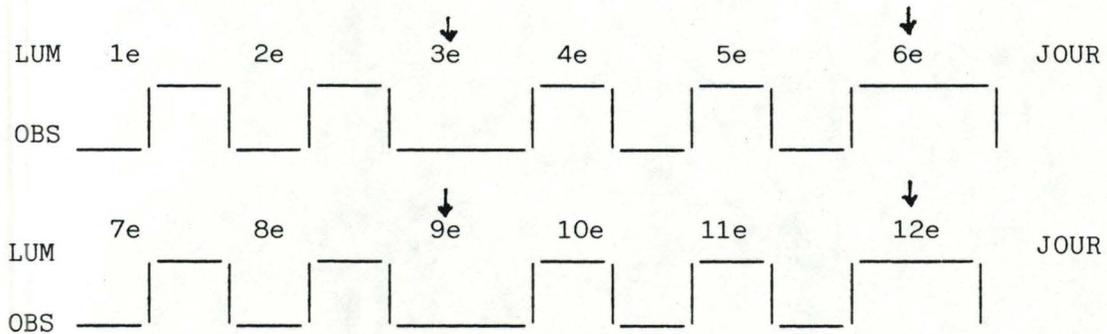
La perturbation employée est la forme extrême d'un glissement de phase et consiste en l'allongement de 12 heures supplémentaires dans la période d'un cycle L 0, entraînant l'inversion de ce cycle.

Cette manipulation nous paraît la plus perturbante car elle entraîne une désynchronisation interne transitoire des différents rythmes de l'animal (cfr § 1-1.5-1) et est étudiée plus spécifiquement dans le cadre des perturbations de rythmes (cfr Chap.1 : 2e partie). Par ailleurs, rappelons que la réitération chez l'adulte d'une telle perturbation a un effet négatif sur la longévité, la taille de la portée, le comportement maternel, le développement du jeune rat et l'apprentissage. Tandis qu'un effet bénéfique se manifeste sur certaines de ces variables chez les sujets soumis précocement à des inversions répétées du cycle L 0 (cfr Chap. 2 : 2e partie).

Dans le cadre de notre expérience, les inversions imposées sont au nombre de quatre, se succédant tous les 3 jours : ceci rend l'effet encore plus perturbant puisqu'un rat demande 9 jours entiers

pour se resynchroniser au rythme exogène à la suite d'une seule inversion du cycle L 0 (cfr § 2-1.3-2).

Les 3e et 9e jours, suite à la première et à la troisième perturbation, la phase scotopique est allongée de 12 hrs tandis que les 6e et 12e jours, l'allongement se porte sur la phase photopique, comme l'illustre la figure suivante :



↓ Inversion du cycle

Notre choix s'est porté sur un nombre pair de perturbations pour que la dernière inversion du cycle rétablisse les rats dans un cycle normal L 0 12:12 avec la phase photopique s'étalant de 07:00 à 19:00 et la phase scotopique, de 19:00 à 07:00. Ceci permet aux groupes perturbés de subir le test d'habituation pendant la même période que les groupes contrôles, c'est-à-dire pendant la phase d'obscurité. Cette dernière coïncide avec notre nuit, moment du cycle au cours duquel aucun bruit n'interfère avec les stimuli d'habituation. En outre, il est important que le test se déroule pendant la phase scotopique du rat, phase qui le met dans un état d'éveil favorable à une réponse de sursaut plus prononcée.

#### B. Les âges perturbés.

Notre hypothèse de départ repose sur l'existence de périodes ontogéniques sensibles au cours desquelles une manipulation exogène du rythme circadien aurait un effet détectable chez l'adulte.

Nous avons choisi 3 périodes ontogéniques différentes : 17-29 jours, 23-35 jours et 33-45 jours.

- 17 - 29 jours est la période suivant directement le sevrage artificiel.
- 33 - 45 jours correspond à l'âge pubertaire (LIEVENS et KNAEPEN, 1981).
- 23 - 38 jours est la période recoupant partiellement les 2 précédentes, choisie afin de déterminer si les tous premiers jours

suivant le sevrage artificiel réalisé à 17 jours ne sont pas déterminants dans la maturation du système circadien.

Nous avons tout lieu de penser que la période s'étendant de la 3e à la 4e semaine de vie postnatale constitue une période sensible dans le développement du système circadien. Nous avons vu en effet au § 1-1.7 du Chap 1 que la maturation des voies afférentes et efférentes se fait tardivement par rapport à la formation du pace-maker lui-même. L'entière maturité du système circadien serait à maturité entre 3 et 4 semaines.

Des travaux réalisés par LIEVENS et KNAEPEN (1981) ont mis en évidence l'existence de périodes ontogéniques précoces, sensibles à une manipulation exogène du rythme circadien.

Ils ont perturbé l'environnement cyclique de lumière à différentes périodes ontogéniques du rat et ont pu mettre en évidence chez l'adulte des traces de la perturbation précoce. La perturbation ontogénique employée est une succession de glissements de phase. Les rats adultes sont soumis à un glissement de phase unique après lequel on mesure la vitesse de resynchronisation des différents rythmes au nouveau cycle exogène. Si l'on impose à un organisme un glissement de phase, il présente des troubles résultant de deux tendances. D'une part le système interne tend à fonctionner selon l'ancien cycle et d'autre part, l'action des synchroniseurs externes entraîne le système interne au nouveau cycle.

Si le rat possède un système circadien dont l'inertie est forte, il conserve son ancienne rythmicité, toutefois accompagnée d'un décalage de phase léger et progressif. La resynchronisation au nouveau rythme se fait lentement et progressivement.

Par contre, un animal dont le système circadien est affaibli suite à un développement défavorable ne manifeste qu'une très faible inertie de son système interne et s'adapte rapidement au nouveau cycle exogène. C'est par ce moyen que LIEVENS et KNAEPEN ont pu mettre en évidence un âge au cours duquel une manipulation exogène des rythmes laisse des traces chez l'adulte. Ils ont observé l'existence de 2 grandes périodes ontogéniques : 1. La période qui s'étend depuis le moment de la fécondation jusqu'au 30e jour environ se caractérise par une sensibilité aux changements anormaux de lumière; 2. La période débutant à l'âge de 30 jours environ ne présente pas de sensibilité aux variations anormales de lumière.

Ainsi, dans notre expérience, deux des trois âges testés ont été choisis dans la première période. La seconde période (33-45 jours) a été également testée car même si LIEVENS et KNAEPEN n'ont pas observé d'effet significatif par le test du glissement de phase, nous ne pouvons pas en conclure absolument qu'aucun effet n'a été obtenu à la suite de la perturbation précoce. Il se pourrait qu'un autre test réalisé chez l'adulte se révèle significatif.

En conclusion, l'intervalle s'étendant de la 3e à la 4e semaine pourrait constituer une période sensible dans la maturation du système circadien. Rappelons que cette même période coïncide également avec le développement des structures nerveuses responsables de l'habituation (cfr § 2-1.3), c'est-à-dire le processus comportemental que nous utilisons pour tester un effet éventuel de la perturbation ontogénique. Dès lors, toute perturbation réalisée durant cette période pourrait également influencer l'une des structures responsables de l'habituation.

L'isolation est le second facteur de perturbation ontogénique. Nous avons vu au § 2-2.3 que le rat est un animal avant tout social, soumis à un grand nombre d'expériences sensori-motrices en provenance de ses conspécifiques. Entre le 20e et le 30e jour, les jeunes rats manifestent un haut niveau d'activité générale au cours de laquelle les influences sociales sont multiples. L'isolation du jeune pendant cette période aura sans nul doute des répercussions chez l'adulte.

En conclusion, la période qui semble la plus sensible aux deux perturbations employées dans notre expérience est celle s'étalant de la 3e à la 4e semaine. Les âges 17-29 et 23-35 sont donc les plus susceptibles de présenter une différence significative entre les groupes perturbés et contrôles.

### 3-3.2. Test employé.

Un effet éventuel des perturbations ontogéniques sur le SNC est appréhendé par l'étude du déclin d'une réponse suscitée par la réitération d'un stressor sonore, définition d'un processus que nous avons longuement décrit sous le terme d'"Habituation". Le protocole expérimental élaboré dans notre expérience est inspiré de celui de DAVIS (1970), intéressant sous bien des aspects notamment par son étude simultanée de deux types de déclins: l'habituation à court et à long terme.

A. Protocole expérimental relatif au test d'habituation.

DAVIS a étudié les effets de la longueur de l'intervalle inter-stimuli (IIS) sur l'habituation de la réponse de sursaut chez le rat. L'expérience est divisée en 3 phases :

- la "préhabituation",
- L'"entraînement",
- La "posthabituation". (Fig. 3-4).

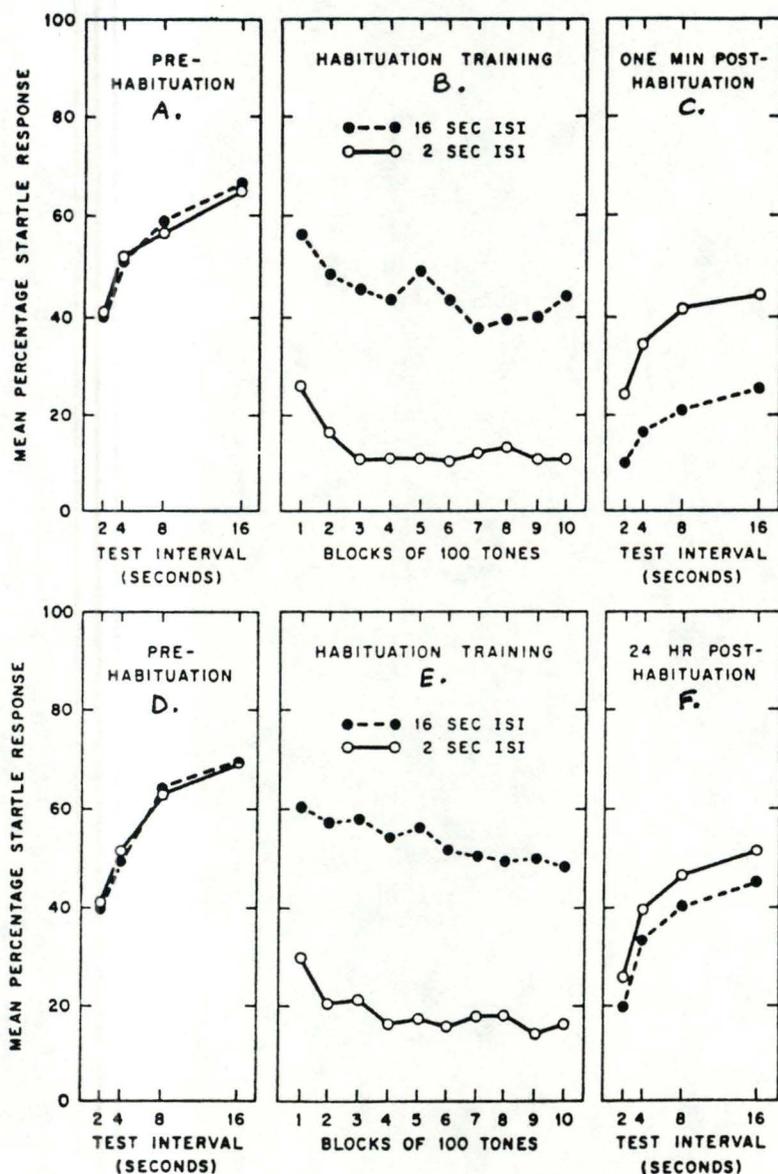


Fig. 3 : pourcentage moyen de réponse en fonction de la longueur d'IIS (A,C,D,F) et de la présentation des stimuli (B, E).

A-D : préhabituation  
 B-E : entraînement  
 C-F : posthabituation

Dans la première expérience, il s'est écoulé 1 minute entre l'entraînement (B) et la posthabituation (C). Dans la seconde expérience 24 heures séparent l'entraînement (E) de la posthabituation (F).

( D'après DAVIS, 1970).

Au cours de la Préhabituation, les rats sont soumis à la présentation de 300 stimuli auditifs divisés en 4 blocs : chaque quart survenant après une longueur d'IIS de 2, 4, 8 ou 16 secondes. L'ordre de présentation des IIS est tout-à-fait aléatoire; ainsi, chacune des 300 expositions sonores peut survenir aléatoirement 2, 4, 8 ou 16 secondes après le stimulus la précédant directement.

La préhabituation permet d'obtenir un graphique semblable à celui repris à la figure 3- A et D. Il s'agit du pourcentage moyen de

réponse en fonction de la valeur d'intervalle interstimuli. Rappelons que la réponse mesurée est le réflexe de sursaut suscité par un stimulus auditif. Nous pouvons observer un pourcentage de réponse plus élevé à la suite de valeurs d'IIS plus grandes (8 et 16 sec.).

Au cours de la seconde phase, l'entraînement, 1000 stimuli se succèdent selon une valeur d'IIS constante : 2 ou 16 secondes. Le déclin de la réponse suit une courbe exponentielle négative typique de l'habituation (Fig. 3-4 B et E). Celle-ci est plus marquée pour un IIS de 2 secondes par rapport à un IIS de 16 sec comme le laissait prévoir la 6e propriété de l'habituation (§ 2-1.1-4, Chap. 2).

La 3e phase, la posthabituation est en tout point semblable à la préhabituation et se déroule soit une minute, soit 24 heures après l'entraînement. Un graphique semblable à celui de la préhabituation peut être obtenu (Fig. 3-4, C et F).

Ce protocole est intéressant à plusieurs points de vue car il permet l'étude simultanée de 2 habituations, selon que l'on envisage un effet plus ou moins durable. La courbe exponentielle négative obtenue à l'entraînement illustre classiquement l'habituation à court terme. Une question que l'on peut cependant se poser est de savoir si l'habituation à long terme n'est pas responsable également d'une réponse diminuée au cours de l'entraînement. En d'autres termes, la réponse plus basse obtenue à la 1 000e exposition est-elle due complètement au fait que la 999e stimulation la précède de 2 ou 16 sec ou devons-nous tenir compte de l'effet cumulatif des 999 expositions antérieures ?

Une façon de trancher entre ces deux alternatives est de recourir à une comparaison entre la préhabituation et la posthabituation. Au cours de cette dernière phase, le pourcentage moyen de réponse obtenu aux 4 valeurs d'IIS est inférieur à celui de la préhabituation. Ce déclin obtenu reflète uniquement l'habituation à long terme. On peut constater, d'une part, que la différence obtenue dans les courbes à l'entraînement révèle une HCT plus rapide et meilleure quand l'intervalle est de 2 secondes. Et, d'autre part, que l'HLT détectée par la différence entre les 2 courbes (pré- et posthabituation) est meilleure après un entraînement réalisé selon l'IIS de 16 sec. Remarquons que cet effet à long terme est soumis à un déclin relativement rapide puisque les 2 courbes sont beaucoup

plus rapprochées après 24 heures (Fig. 3-4 F).

Notre protocole expérimental est semblable à celui de DAVIS: excepté certains points :

De la succession aléatoire des 300 stimuli de la 1<sup>e</sup> et de la 3<sup>e</sup> phase, furent écartées les valeurs d'IIS de 2 secondes, pour un motif purement technique.

Les rats sont donc soumis à un total de 300 expositions sonores dont chaque tiers survient après une longueur d'IIS de 4, 8 ou 16 sec.

L'entraînement s'est déroulé selon un intervalle de 16 secondes, valeur permettant l'obtention d'une meilleure habitude à long terme. Rappelons que l'HLT dépend des structures nerveuses supérieures tandis qu'une origine centrale est controversée en ce qui concerne l'HCT. Puisque nous voulons déceler un effet des perturbations au niveau du SNC, il nous semble naturel de choisir une valeur d'IIS pour laquelle une HLT prononcée est obtenue.

Les trois phases de notre expérience prennent une nuit entière. Les rats sont transportés sur les plateaux à 19 heures, début de la phase d'Obscurité, mais le test en lui-même débute à 19:30 h afin de laisser aux animaux le temps nécessaire à l'adaptation aux nouvelles cages, au nouveau local et à l'oscillation des plateaux.

La première phase dure 46 minutes et 40 secondes et se termine à 20:16:40 h.

L'entraînement ne débute qu'à 01:00 h afin de permettre une restauration spontanée de la réponse suite à la préhabilitation.

La seconde phase se termine à 05:24 h et précède la posthabilitation du laps de temps juste nécessaire à l'obtention d'une restauration spontanée partielle mais non totale, la 3<sup>e</sup> phase débutant à 06:00.

Rem : Le transport des rats jusque la pièce du test se fait juste avant 19:00, c'est-à-dire au cours de la phase photopique du rat (celle-ci, rappelons-le se termine à 19 heures). Le détail est important car l'introduction de petites périodes lumineuses au cours de la phase sombre peut avoir des répercussions sur les rythmes circadiens et constituer un stresser supplémentaire.

En résumé, voici un tableau récapitulatif des différentes phases expérimentales relatives au test d'habituation:

Phase	Conditions expérimentales	heure du début h : m : s	durée
Pré-expérimentale	adaptation au nouvel environnement (nouvelle cage- nouveau local - oscillations des plateaux)	19 : 00 : 00	30 minutes
Préhabituation	présentation d'une succession de 300 stimuli auditifs - ordre de succession des IIS : aléatoire. Composition : 100   4" 100   stimuli selon un   8" 100   IIS de   16"	19 : 30 : 00	46,7 minutes
Entraînement	présentation d'une succession de 1 000 stimuli auditifs - IIS constant ( 16 secondes)	01 : 00 : 00	4 heures 24 minutes
Posthabituation	idem Préhabituation	06 : 00 : 00	46,7 minutes

Tableau 3-1 :

Les différentes phases expérimentales relatives au test d'habituation. Conditions expérimentales, heure du début et durée.

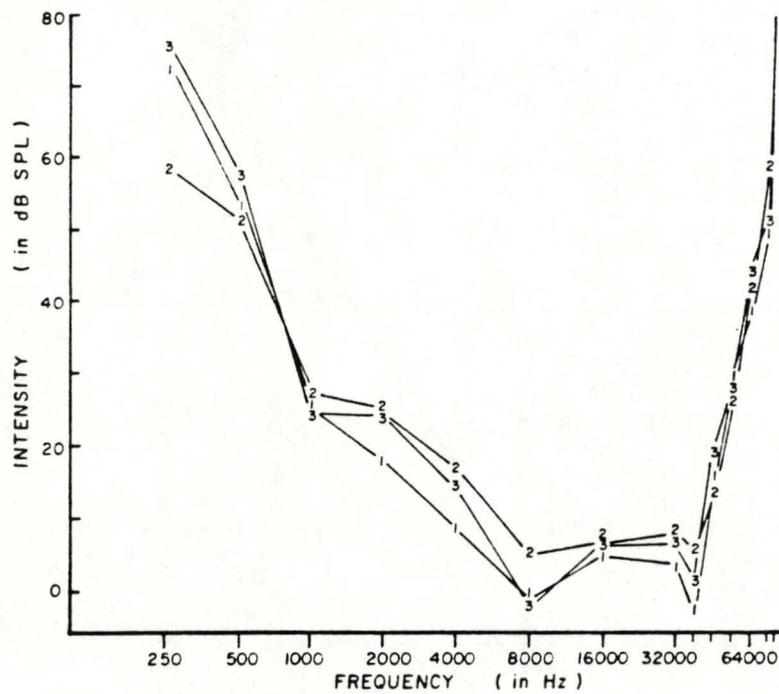


Fig. 3-5 : Audiogramme de trois rats albinos de la souche "Sprague-Dawley".  
(D'après KELLY et MASTERTON, 1977).

## B. Modalité du stimulus.

Le stimulus utilisé est un son issu d'un générateur qui peut être commandé directement par ordinateur. La présentation des 1 600 stimuli au cours d'une nuit expérimentale est donc entièrement automatique.

Nous avons pu constater après plusieurs essais une réponse de sursaut plus fréquente et plus prononcée après des sons de haute fréquence (de 4 à 10 khz). Cette observation rejoint les données issues de la littérature : le rat est pourvu d'une sensibilité auditive s'étendant des fréquences de 250 Hz à 80 khz avec deux optima situés l'un à 8 Khz et l'autre à 38 Khz (Fig. 3-5).

Le son utilisé fut donc choisi avec une fréquence de 8 Khz. Il diffuse d'un haut-parleur fixé à quelques cm de chaque cage. Le "Piezo" fut utilisé en raison de sa plus grande sensibilité aux hautes fréquences.

L'intensité est une variable importante à déterminer car une valeur trop faible ne suscite aucune réponse mesurable tandis qu'une trop forte intensité risque de n'entraîner aucun déclin dans la réponse. La plupart des expériences d'habituation répertoriées dans la littérature utilisent des sons d'intensité voisine à 100 db.

Nous avons personnellement obtenu une habituation à ces hautes intensités, en utilisant un son d'une durée égale à 0,3 secondes.

Le stimulus auditif employé dans notre expérience est donc un son caractérisé par une fréquence de 8 Khz, une intensité de 97 db et une durée de 0,3 sec.

### 3-3.3. Les groupes expérimentaux.

Le Tableau 3-2 permet de visualiser tous les groupes expérimentaux utilisés dans notre expérience. Nous avons testé 3 âges de perturbation. Pour deux de ces 3 catégories, le test s'est déroulé soit quelques jours après la dernière perturbation, soit quand les rats avaient atteint l'âge adulte (65 jours).

En testant les rats peu après la dernière perturbation, l'effet éventuel observé chez le groupe des perturbés pouvait être attribué

		A G E	1 7 - 2 9 Jours		23 - 35 Jours		33 - 45 Jours	
Moment du test	Perturbat.							
	Isolement		+	-	+	-	+	-
De 4 à 7 jours après la dernière perturbation	+							
	-							
Age adulte	+							
	-							

Tableau 3-2 : Représentation des 24 groupes expérimentaux.

entièrement à leur état transitoire de désynchronisation suscitée par la dernière des perturbations et non par un effet durable d'une perturbation de l'horloge biologique. Il est donc nécessaire de réaliser le test également chez un groupe de rats adultes. Pour cela, nous ne pouvons pas utiliser les rats ayant déjà subi un test d'habituation car ce premier test pourrait avoir laissé des "traces" chez des animaux pour lesquels la situation expérimentale n'est plus nouvelle et beaucoup moins stressante. Nous avons donc dû employer 2 groupes de rats : l'un testé quelques jours après la dernière perturbation nous indiquera l'effet d'une perturbation transitoire et/ou permanente de l'horloge, tandis que l'autre testé à l'âge adulte, nous informera d'un effet durable. Pour un groupe de rats mis en caisson au même âge et testés au même moment, il y a 4 groupes expérimentaux :

- un groupe de 10 rats isolés non perturbés (INP).
- un groupe de 10 rats sociaux non perturbés (SNP).
- un groupe de 10 rats isolés perturbés (I P).
- un groupe de 10 rats sociaux perturbés (S P).

Pour un âge donné (et un moment de test donné) nous pouvons donc comparer différents groupes. L'effet éventuel de la perturbation peut être observé par une comparaison entre les IP et les INP d'une part, les GP et les GNP d'autre part.

Tandis que l'effet de l'isolation se mesure en comparant d'une part les IP avec les GP et d'autre part les INP avec les GNP.

#### 3-3.4. Protocole expérimental.

Au cours d'une des 3 périodes de l'ontogenèse, nous mettons 40 rats en isolation dont la moitié est logée dans un caisson d'isolation et l'autre moitié dans le second caisson.

L'un des 2 caissons est mis en régime de lumière perturbé pendant 12 jours tandis que l'autre contenant les groupes contrôles, reste dans un régime normal L 0 12:12.

Dates de passage des différents groupes :

Numéro d'ex- périence.	Age perturbé (j)	Age atteint au test (j)	dates de passage
1	17 à 29	33 à 36	28/01 au 31/01/86
2	33 à 45	48 à 51	17/02 au 20/02/86
3	23 à 35	39 à 42	01/04 au 04/04/86
4	17 à 29	65	03/06 - 05/06/86 et 01/07.
5	33 à 45	65	02/07 au 04/07/86

Pour le test d'habituation, nous disposons de 10 plateaux individuels et de 40 rats. Nous n'avons pu en conséquence tester tous les rats la même nuit. Afin de ne pas introduire une variable supplémentaire, nous avons présenté les groupes de la manière suivante :

	Composition des groupes
1ere Nuit	5 rats INP et 5 rats GNP
2e Nuit	5 rats IP et 5 rats GP
3e Nuit	idem 1ere Nuit
4e Nuit	idem 2e Nuit

Cette précaution n'est probablement nécessaire que pour les groupes testés quelques jours après la dernière perturbation car cette dernière est responsable d'un état de désynchronisation interne transitoire qui évolue progressivement vers un état synchronisé. Un effet éventuel enregistré la 1ere nuit risquerait d'être différent par rapport à celui observé la 4e nuit.

Rem : Nous n'avons pas toujours disposé de 40 rats par expérience (portées plus petites ou sex-ratio modifié en faveur des femelles). Voici le nombre de rats dont nous avons disposé pour chaque expérience :

N° d'expérience	Nombre de rats	Remarques
1	40	
2	36	portées + petites et/ou sex-ratio modifié
3	40	
4	34	portées + petites et/ou sex-ratio modifié
5	30	* coupure d'élec- tricité.

\* Le 05/07/86, il y a eu coupure d'électricité la journée entière. Nous ne pouvions tester les 10 rats du dernier groupe car ceux-ci étaient dans un état tout-à-fait perturbé (période de 36 heures d'obscurité).

Il nous a fallu répartir les 30 rats dont nous disposions dans les 4 groupes expérimentaux (c'est-à-dire 14 rats non perturbés et 16 rats perturbés).

## CHAP. 4 - RESULTATS.

### Introduction.

Avant d'aborder les résultats proprement dits, nous devons préciser la structure de ce chapitre.

En une première étape, nous décrivons la manière employée pour transformer les résultats bruts recueillis par ordinateur ainsi que les tests statistiques utilisés pour traiter les données finales obtenues.

La présentation des résultats est séparée en deux parties : nous envisageons tout d'abord l'habituatation à long terme et ensuite l'habituatation à court terme.

Pour chaque type d'habituatation, chaque âge de perturbation est présenté individuellement selon l'ordre suivant :

- groupe 17 - 29 jours.
- groupe 23 - 35 jours.
- groupe 33 - 45 jours.

Pour un groupe donné, nous envisageons l'effet éventuel dû à l'isolement, à la perturbation, ainsi qu'au moment du test. Cette dernière variable n'est présente que chez les groupes 17 - 29 et 33-45 jours . Après la présentation des 3 groupes, nous comparons entre eux les différents âges de perturbation puis nous clôturons chaque partie par une discussion.

Enfin, les 2 parties sont suivies d'une conclusion finale.

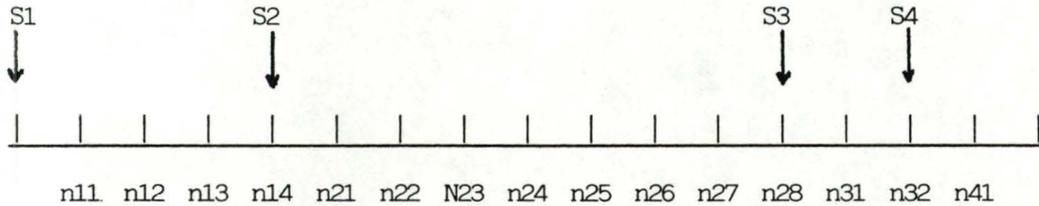
#### 4.1. OBTENTION DU POURCENTAGE MOYEN DE REPONSE.

1. Les premiers résultats obtenus représentent l'intégration d'une série d'impulsions provenant des oscillations des plateaux.

Nous avons choisi une fenêtre d'intégration de 2 secondes. Ainsi, les oscillations amorties d'un plateau, suscitées par les mouvements du rat, sont décomposées en une série de nombres qui, individuellement, représentent une somme d'impulsions calculée sur un intervalle de temps de 2 secondes.

Il est donc possible de visualiser sur ordinateur l'activité ponctuelle du rat (Fig. 4-0).

2. Chaque nombre obtenu immédiatement après une stimulation acoustique représente les oscillations du plateau dues à la réponse du rat suite au stimulus. La réponse peut être un sursaut ou la continuation d'une activité en cours s'il y a habituation de la réponse.



| — | = 2 secondes.

S = Stimulus ; S2 suit une longueur d' IIS de 8 secondes,  
S3 de 16 sec et S4 de 4 secondes.

N = Nombre obtenu après intégration des impulsions à 2 secondes.

ni 1 = intégration calculée pendant la réponse suscitée par le stimulus.

ni 2 = intégration représentant les oscillations que le plateau continue à manifester suite au sursaut du rat.

Fig. 4-0 : Représentation schématique des intégrations successives obtenues entre 2 stimuli.

Pour calculer l'activité moyenne de chaque rat sur une période déterminée, nous calculons la moyenne des intégrations à 2 sec. après élimination systématique des 2 valeurs obtenues juste après le stimulus, en l'occurrence ni 1 et ni 2.

- ni 1 car cette intégration représente la réponse.
- ni 2 car le plateau continue à osciller plus ou moins pendant 2 secondes après la réponse de sursaut.

En second lieu, nous pondérons le nombre obtenu immédiatement après le stimulus (c'est-à-dire n1) avec une valeur tenant compte de la variabilité obtenue dans le calcul de l'activité moyenne. Nous effectuons donc le rapport suivant :

$$R = \frac{ni\ 1}{(AM + \sigma^1)} \times 100$$

- où R = réponse (en %)
- ni 1 = intégration suivant immédiatement le stimulus
- AM = activité moyenne
- $\sigma^1$  = écart-type

Si R est égal ou inférieur à 100 %, il n'y a certainement pas eu réponse de sursaut, puisque n1 est compris dans l'intervalle de variabilité de l'activité moyenne.

Si R est supérieur à 120 % (120 est une valeur choisie arbitrairement), nous considérons qu'il y a eu réponse de sursaut (R S).

En une 3e étape, nous additionnons le nombre de RS obtenu pendant une durée déterminée et nous en calculons le pourcentage.

Pour un rat donné, le pourcentage de réponse de sursaut obtenu se calcule comme suit :

$$\% \text{ RS} = \frac{\text{nombre de RS}}{\text{nombre de R}} \times 100$$

Enfin, il ne nous reste plus qu'à calculer le % moyen de réponse sur l'ensemble des rats et la variabilité obtenue ( $\sigma^2$ ).

$$\% \text{ MR} = \frac{\sum_{nr} \% \text{ RS}_i}{nr}$$

où % MR = % moyen de réponse.

NR = nombre de rats dans un groupe donné.

Rem :

L'activité moyenne d'un rat est susceptible de varier au cours de la nuit car le rat manifeste généralement 2 pics d'activité plus intense, l'un situé au début et l'autre à la fin de la phase scotopique. Nous avons ainsi calculé différentes activités moyennes pour les pondérations.

Ainsi, AM 1 représente l'activité moyenne calculée sur toute la période de la préhabituatation (46 minutes environ), intervalle au cours duquel l'activité du rat varie relativement peu (tableau 4-1).

A M I	Moment du test	Durée approximative (minutes)
AM 1	préhabituatation	46,7
AM 2	1er quart de l'entraînement	66,7
AM 3	2e quart de l'entraînement	66,7
AM 4	3e quart de l'entraînement	66,7
AM 5	4e quart de l'entraînement	66,7
AM 6	posthabituatation	46,7

tableau 4-1 : Correspondance AMI et moment du test.

4-2. TEST STATISTIQUE.

Le traitement des résultats a été réalisé par ANOVA.

Le principe de l'analyse de la variance a été exposé ailleurs et nous renvoyons à quelques ouvrages de référence : DAGNELIE (1970), GUENTHER (1964) et LI (1964).

Rappelons que le but de l'ANOVA est la comparaison des moyennes de k populations, à partir d'échantillons aléatoires et indépendants prélevés dans chacune d'elles. Ces populations comparées sont généralement des variantes (ou niveaux) d'un facteur contrôlé de variation. Le principe qui est à la base de l'analyse de la variance est en soi relativement simple : l'égalité des moyennes de différentes populations sera mise en doute si la dispersion des moyennes expérimentales est grande comparativement à la dispersion des observations de chaque échantillon (DEPIERREUX, 1985).

La variable que nous étudions est le pourcentage moyen de réponse.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'agir sur cette variable. Ainsi, pour l'HLT, 7 facteurs peuvent avoir un effet (tableau 4-2).

Facteur	Nombre de niveaux	Niveaux	Type de facteur
Age de perturbation	3	- 17 - 29 - 23 - 35 - 33 - 45	Fixe
Moment du test	2	- test "rapide" - test à 65 jours	Fixe
Perturbation	2	- Perturbé - Non perturbé	Fixe
Socialisation	2	- social - isolé	Fixe
Phase expérimentale	2	- préhabituatation - posthabituatation	Fixe
Intervalle inter-stimuli	3	- 4 sec - 8 sec - 16 sec	Fixe
rat	10		aléatoire

Tableau 4-2 : Présentation des 7 facteurs agissant sur le % de réponse et des différents niveaux relatifs à chaque facteur pour l'HLT.

L'habituation à court terme présente un facteur de moins par rapport

à l'HLT (Tableau 4-3).

Facteur	Nombre de niveaux	Niveaux	Type de facteur
Age pert.	3	- 17 - 29 - 23 - 35 - 33 - 35	Fixe
Moment test	2	- test "rapide" - test à 65 jours	Fixe
Perturbation	2	- Perturbé - Non perturbé	Fixe
Socialisation	2	- Social - Isolé	Fixe
Présentation des stimuli	4	- moyenne sur les 250 premiers stimuli - 250 -- 500 St. - 500 -- 750 - 750 -- 1000	Fixe
Rat	10		aléatoire

Tableau 4-3 : Présentation des 6 facteurs agissant sur le pourcentage moyen de réponse et des différents niveaux relatifs à chaque facteur, pour l'HCT.

Les tableaux 4-4 et 4-5 représentent le nombre de catégories qu'il est possible de former avec les différents niveaux des variables (respectivement pour l'HLT et l'HCT).

		Age de la perturbation	17 - 29 jours						23 - 35 jours						33 - 45 jours							
		perturbation	+			-			+			-			+			-				
Moment du test	Isolement	Intervalle (sec)	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16	4	8	16		
		Phase																				
Test quelques jours après la dernière perturbation.	+	préhabituatation																				
		posthabituatation																				
	-	préhabituatation																				
		posthabituatation																				
Test à l'âge adulte	+	préhabituatation																				
		posthabituatation																				
	-	préhabituatation																				
		posthabituatation																				

Tableau 4 - 4 : Présentation des 144 catégories qu'il est possible de former en croisant les niveaux des 6 facteurs fixes de l'habituatation à long terme.

Dans chaque case s'inscrivent 10 valeurs (10 rats).

A G E		17 - 29 jours				23 - 35 jours				33 - 45 jours											
Perturbation		+		-		+		-		+		-									
Moment du test	Isolement / Blocs de 250 stimuli	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
		Test quelques jours après la dernière perturbation.	+																		
	-																				
Test à l'âge adulte.	+																				
	-																				

Tableau 4-5 : Présentation des 96 catégories qu'il est possible de former en croisant les niveaux des 5 facteurs fixes agissant dans l'habituation à court terme.

Dans chaque case s'inscrivent 10 valeurs.

Rem : L'interprétation des résultats obtenus paraît plus aisée si nous réalisons plusieurs ANOVA :

- 1 ANOVA à 4 critères (pour l'HLT) et à 3 critères (pour l'HCT) permet d'étudier les effets des facteurs "perturbation" et "socialisation". Cette analyse est réalisée pour un niveau donné du facteur "âge" et "moment du test".

- 1 ANOVA à 5 critères (pour l'HLT) et à 4 critères (pour l'HCT) est réalisée pour une tranche d'âge déterminée afin de déterminer si l'effet du "moment du test" est significatif.

- Enfin, nous testons l'effet de l'âge, en réalisant une ANOVA à 5 et 4 critères (pour l'HLT et l'HCT respectivement), pour les 3 groupes testés quelques jours après la dernière perturbation.

4-3. HABITUATION A LONG TERME.

4-3.1. Groupe 17-29 jours.

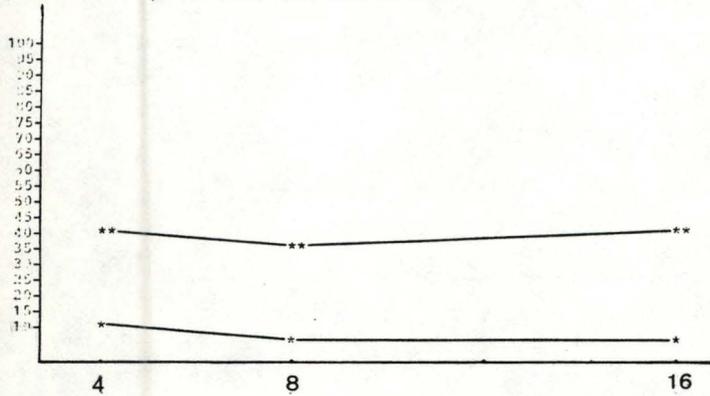
Les résultats obtenus pour ce 1er groupe sont représentés à la Fig. 4-1.1 et 4-1.2.

Le tableau 4-6 représente les moyennes partielles et globales pour les 8 groupes expérimentaux (4 testés rapidement après la dernière perturbation et 4 testés à 65 jours).

AGE DE PERTURBATION : 17 -29 jours						
Moment du test	Isolement	Perturbation		Moyennes partiel. et glob.		
		Phase	+		-	
TEST QUELQUES JOURS APRES LA DERNIERE PERTURBATION.	+	Préhabituatation	39.4	33.4	36.4	
		Posthabituatation	8.7	18.7	13.7	
		Moyennes partielles	24.1	26.0	25.1	
	-	Préhabituatation	24.2	17.9	21.1	
		Posthabituatation	14.6	15.9	15.2	
		Moyennes partielles	19.4	16.9	18.2	
	Moyennes globales		21.7	21.5	21.6	
	TEST A 65 JOURS	+	Préhabituatation	37.2	33.4	35.3
			Posthabituatation	9.8	17.2	13.5
Moyennes partielles			23.6	25.3	24.4	
-		Préhabituatation	23	18.4	20.7	
		Posthabituatation	12.6	11.8	12.2	
		Moyennes partielles	17.8	15.1	16.5	
Moyennes globales		20.7	20.2	20.5		
Moyennes		<u>21.2</u>	<u>20.9</u>	<u>21.1</u>		

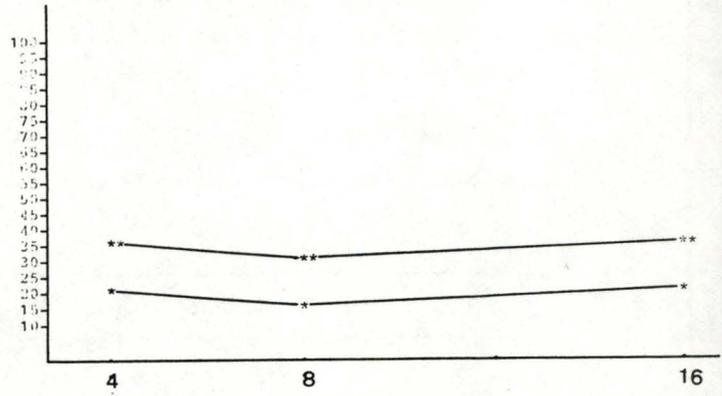
Tableau 4-6 : Moyennes partielles et globales (%) obtenues lors du test d'habituatation à long terme, pour les 8 groupes perturbés de 17 à 29 jours.

% MOYEN DE REPONSES



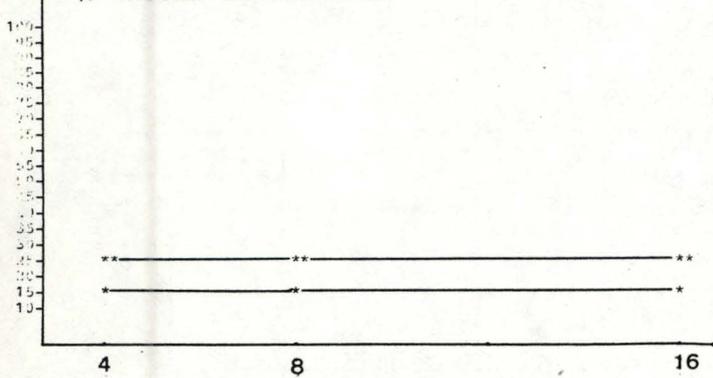
A : I P VALEUR D'INTERVALLE (SECONDES)

% MOYEN DE REPONSES



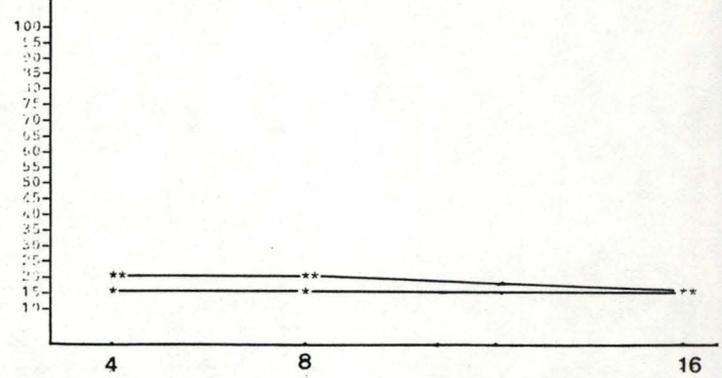
B : I N P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPONSES



C : S P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPONSES



D : S N P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

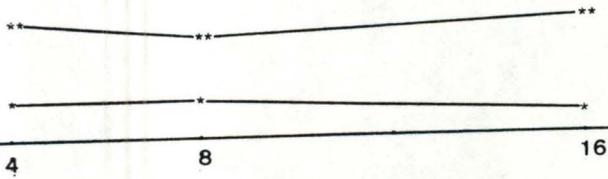
FIGURE 4-1-1 :

% moyen de réponses en fonction de la valeur d'intervalle pour des rats mis en caisson à 17 jours et testés quelques jours après la dernière perturbation.

\*\* : préhabituatation  
 \* : posthabituatation

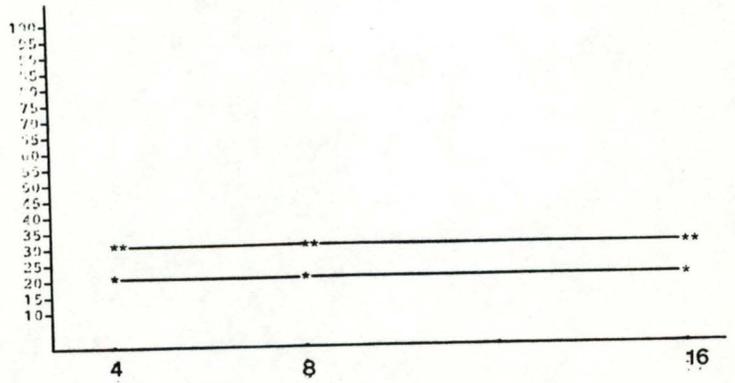
IP : groupe isolé perturbé  
 INP : groupe isolé non perturbé  
 SP : groupe social perturbé  
 SNP : groupe social non perturbé

% MOYEN DE REPOSES



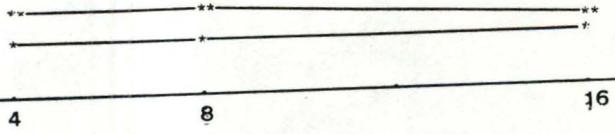
A : IP VALEUR D'INTERVALLE (SECONDES)

% MOYEN DE REPOSES



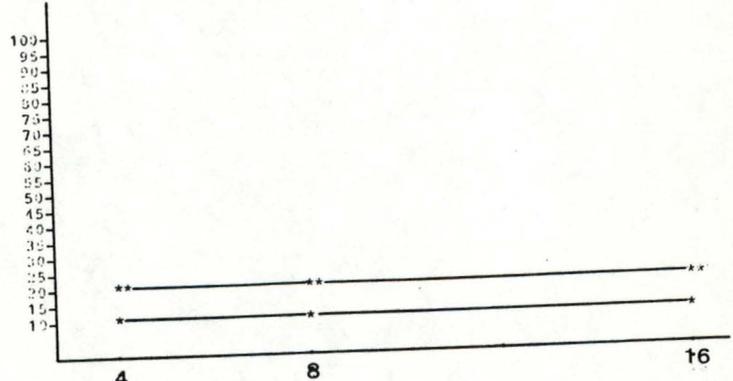
B : I N P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPOSES



C : S P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPOSES



D : S N P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

FIGURE 4-1-2 :

% moyen de réponses en fonction de la valeur d'intervalle pour des rats mis en caisson à 17 jours et testés à 65 jours.

\*\* : préhabituatation  
\* : posthabituatation

IP : groupe isolé perturbé  
INP : groupe isolé non perturbé  
SP : groupe social perturbé  
SNP : groupe social non perturbé

En premier lieu, nous présentons les résultats obtenus pour le groupe testé quelques jours après la dernière perturbation.

1.- L'analyse révèle que l'effet global du facteur "Phase" est hautement significatif (dl = 1; F = 52.7; PROB.= 0.0000).

Rappelons que ce facteur possède 2 niveaux : la pré- et la posthabitu-  
tuation. La diminution du pourcentage moyen de réponse observée lors de la posthabituatation indique que l'habituatation à long terme s'est opérée.

Les valeurs obtenues en posthabituatation sont, en moyenne, 2 fois moindres que celles de la préhabituatation. Nous ne devons cependant en aucune manière conclure sur cet effet global car les 2 interactions "Phase-perturbation" et "phase-isolation", que nous allons présenter ci-après, se révèlent significatives. De fait, la simple observation de la figure 4-1-1-D nous indique l'absence d'une HLT pour le groupe des rats "sociaux non-perturbés".

2.- L'effet global du facteur "perturbation" se révèle non significatif (dl = 1; F = 0.01; PROB.= 0.9052). La moyenne globale obtenue pour le groupe des rats non perturbés est de 21.5 contre 21.7 pour le groupe des rats perturbés.

Cependant, l'interaction "Perturbation-Phase" est hautement signi-  
ficative (dl = 1; F = 9.75; PROB.= 0.0035). Nous pouvons en conclure que l'effet du facteur "Phase" n'agit pas de la même façon sur les perturbés et les non perturbés; en d'autres termes, l'HLT s'est opérée d'une manière différente pour ces 2 groupes.

Le tableau 4-6-1 reprend les moyennes globales (%) obtenues en fonction de la phase expérimentale pour les groupes de rats perturbés et non perturbés :

Phase \ Groupe	Non perturbé	Perturbé
Préhabituatation	25.6	32.0
Posthabituatation	17.4	11.5

Dans l'ensemble, les rats perturbés réagissent un peu plus fréquemment au cours de la préhabituatation que les non perturbés. Mais la tendance est inversée au cours de la posthabituatation. Au cours de cette phase les perturbés atteignent un pourcentage moyen de réponse beaucoup plus bas que les non perturbés.

En d'autres termes, le groupe des rats perturbés s'habitue à long terme à un degré plus poussé que le groupe non-perturbé (1).

3.- L'analyse révèle un effet global hautement significatif du facteur "socialisation" (dl = 1; F = 9.68; PROB.= 0.0036).

Le groupe des rats isolés manifeste un pourcentage moyen de réponse supérieur à celui du groupe des rats sociaux (25.1 % contre 18.2%).

L'interaction "SOCIALISATION-PHASE" se révèle également hautement significative (dl = 1; F = 18.33; PROB.= 0.0001). Ainsi, l'effet du facteur "Phase" n'agirait pas de la même façon sur le groupe des rats isolés et sociaux; en d'autres termes, l'HLT se révélerait différente pour ces deux groupes.

Le tableau 4-6-2 présente les moyennes globales (%) obtenues en fonction de la phase expérimentale pour le groupe des rats isolés et sociaux :

Groupe expérimental / Phase expérimentale	I s o l é s	S o c i a u x
Préhabituatation	3 6 . 4	2 1 . 1
Posthabituatation	1 3 . 7	1 5 . 2

Dans l'ensemble, le groupe des rats sociaux ne manifeste pas de différence dans le pourcentage moyen de réponse au cours de la posthabituatation (par rapport aux isolés).

La différence provient des valeurs obtenues au cours de la préhabituatation : le groupe "social" présente des valeurs globalement plus basses que les Isolés.

En d'autres termes, les rats sociaux répondent significativement moins fréquemment au cours de la préhabituatation que les rats isolés (2).

Des propositions (1) et (2) ainsi que des tableaux 4-6-1 et 4-6-2 nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- Le groupe de rats qui furent isolés et perturbés au cours de leur ontogenèse manifestent une HLT significativement plus prononcée que les autres groupes. En effet, malgré les valeurs légèrement plus élevées obtenues en préhabilitation, le groupe des perturbés manifeste les valeurs les plus basses au cours de la posthabilitation (cfr.(1)) et cette forte diminution est essentiellement due aux Isolés (Tableau 4-6). On peut remarquer en effet que dans l'ensemble, les isolés perturbés manifestent au cours de la posthabilitation une réponse de sursaut aux stimuli environ 2 fois moins fréquente que les groupés perturbés (moyenne de 8.7 % contre 14.6%).
- L'effet "Perturbation" se manifeste d'une manière différente chez les Groupés; ceux-ci n'atteignent pas les valeurs très basses observées chez les isolés perturbés au cours de la posthabilitation.
- L'effet de la "Socialisation" des rats se manifeste sur la préhabilitation en diminuant significativement la fréquence de réponse aux stimuli au cours de cette phase (cfr. (2)).

4.- L'effet global du facteur "Intervalle" est non significatif ( $dl = 2$ ;  $F = 2.75$ ;  $PROB. = 0.0706$ ). Nous pouvons en conclure que la fréquence dans les réponses de sursaut ne varie pas en fonction de la longueur de l'IIS.

Envisageons maintenant les résultats obtenus pour le groupe des rats (testés à l'âge adulte (Fig. 4-1-2 et tableau 4-6) :

Les résultats paraissent assez semblables à ceux obtenus pour le groupe précédent.

1.- L'effet global du facteur phase se révèle hautement significatif ( $dl = 1$ ;  $F = 76.15$ ;  $PROB. = 0.0000$ ). Dans l'ensemble, les animaux manifestent donc une habitude à long terme, et cette dernière s'est opérée pour les 4 groupes (Fig. 4-6-2).

2.- L'effet global du facteur "Perturbation" est non significatif ( $dl = 1$ ;  $F = 0.12$ ;  $PROB. = 0.7281$ ). La moyenne globale observée chez le groupe des non perturbés est de 20.2 contre 20.7 chez les perturbés.

Cependant, comme le cas précédent, l'interaction "Perturbation-phase" se révèle hautement significative ( $dl = 1$ ;  $F = 8.59$ ;  $PROB = 0.0073$ ); ce qui indiquerait un effet de la phase différent pour les groupes de rats perturbés et non perturbés.

Le tableau 4-6-3 reprend les moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la phase expérimentale pour les groupes perturbés et non perturbés.

PHASE \ GROUPE	perturbé	non-perturbé
Préhabituatation	30.9	25.2
Posthabituatation	10.5	15.1

Au cours de la préhabituatation, le pourcentage moyen de réponse est légèrement plus élevé chez le groupe des perturbés. Mais, de nouveau, les valeurs obtenues lors de la posthabituatation révèlent une HLT plus prononcée chez les rats perturbés car à ce moment ils manifestent un pourcentage moyen de réponse plus bas que les non perturbés (3).

3.- L'analyse révèle un effet global hautement significatif dû au facteur "Socialisation" ( $dl = 1$ ;  $F = 27.35$ ;  $PROB.=0.0000$ ). Le groupe des rats isolés manifeste en moyenne une fréquence de réponse de sursaut plus élevée que le groupe des rats sociaux (24.4 contre 16.5).

L'interaction "Socialisation-phase" également hautement significative ( $dl = 1$ ;  $F = 14.49$ ;  $PROB.= 0.0009$ ), indique que les valeurs relevées obtenues globalement chez les rats isolés ne sont significatives qu'au niveau d'une des 2 phases.

Le tableau 4-6-4 présente les moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la phase expérimentale pour le groupe des rats sociaux et isolés :

PHASE \ GROUPE	Sociaux	Isolés
Préhabituatation	20.7	35.3
Posthabituatation	12.2	13.5

Dans l'ensemble, les rats sociaux présentent lors de la posthabitu-  
tation, un pourcentage moyen de réponse semblable à celui des rats  
isolés. Ce sont les valeurs de la préhabitu-  
ation qui sont respon-  
sables d'un pourcentage global plus faible chez les sociaux. (4).

La comparaison des tableaux 4-6-3 et 4-6-4 ainsi que les proposi-  
tions (3) et (4) nous permettent de tirer les mêmes conclusions  
envisagées chez les groupes testés rapidement après la dernière  
perturbation. Nous les rappelons brièvement :

- Les rats isolés perturbés manifestent une HLT significativement  
plus prononcée que les Isolés non perturbés. Cet effet de la  
perturbation ne se manifeste pas chez les groupés.
- L'effet de la "socialisation" des rats se porte sur la préhabi-  
tation (diminution significative de la fréquence des réponses  
de sursaut).

4.- L'effet global du facteur "Intervalle" est également non signi-  
ficatif ( $dl = 2$ ;  $F = 1.17$ ;  $PROB. = 0.30202$ ). La longueur de l'IIS  
ne semble donc pas influencer le pourcentage moyen de réponse.

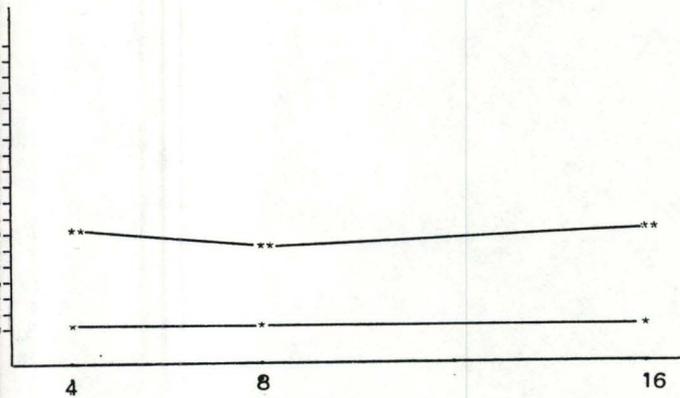
Une ANOVA à 5 critères de classification est réalisée afin de  
déterminer un effet éventuel dû au moment du test.

L'analyse révèle un effet global non significatif de ce facteur  
( $dl = 1$ ;  $F = 0.24$ ;  $PROB. = 0.6245$ ). Aucune interaction entre  
le "moment du test" et tout autre facteur ne s'est révélé signi-  
ficative. Nous pouvons donc conclure qu'un test réalisé à 65 jours  
n'a pas donné des résultats significativement différents de ceux  
obtenus chez les 4 groupes testés quelques jours après la dernière  
perturbation.

#### 4-3.2. Groupe 23 - 35 jours.

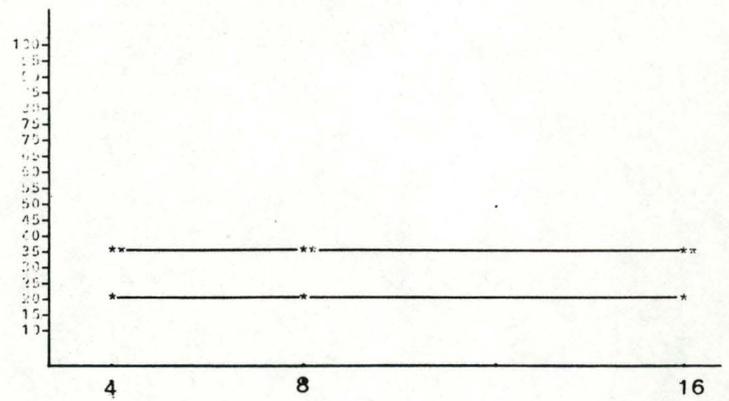
Le groupe 23 - 35 jours n'a été testé que quelques jours après la  
dernière perturbation et non à l'âge adulte. Nous ne pourrions  
donc discuter de l'effet "moment du test" pour ce groupe.

% MOYEN DE REPNSES



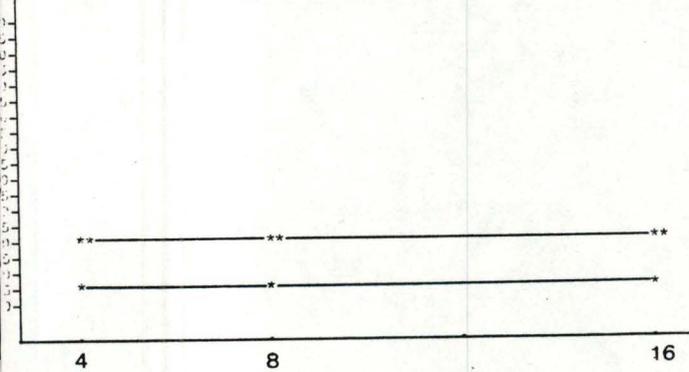
A : IP VALEUR D'INTERVALLE (SECONDES)

% MOYEN DE REPNSES



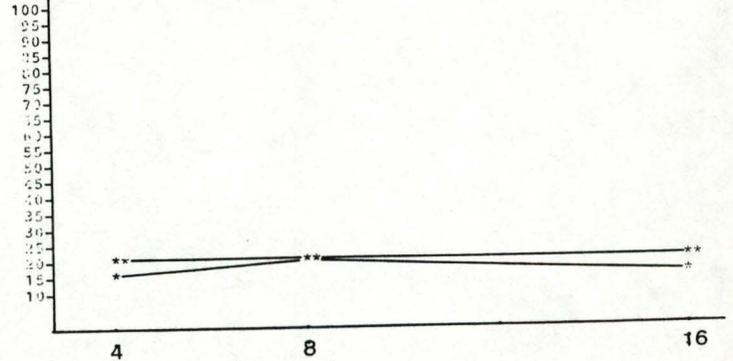
B : INP VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPNSES



C : S P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPNSES



D : S N P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

Fig. 4-1.3 :

% moyen de réponses en fonction de la valeur d'intervalle pour des rats mis en caisson à 23 jours et testés quelques jours après la dernière perturbation.

\*\* : préhabilitation  
\* : posthabilitation

IP : groupe isolé perturbé  
INP : groupe isolé non perturbé  
SP : groupe social perturbé  
SNP : groupe social non perturbé

Les résultats sont représentés à la figure 4-1.3. Le tableau 4-7 reprend les moyennes partielles et globales :

ISOLEMENT	Perturbation	+	-	Moyennes partielles et globales
	Phase			
+	Préhabituatation	38.0	34.0	36.0
	Posthabituatation	8.4	19.8	14.1
	Moyennes partielles	23.2	26.8	25.0
-	Préhabituatation	31.4	20.2	25.8
	Posthabituatation	15.6	16.6	16.1
	Moyennes partielles	23.5	18.3	21.0
Moyennes globales		23.4	22.5	23.0

Tableau 4-7 : Moyennes partielles et globales (% MR) obtenues lors du test d'habituation à long terme pour le groupe perturbé de 23 à 35 jours.

1.- Le facteur "Phase" révèle un effet global hautement significatif (dl = 1; F = 81.28; PROB.= 0.0000). La moyenne globale obtenue pour la préhabituatation est de 30.9 % contre 15.0 % pour la posthabituatation. L'observation des figures 4-1-1 et 4-1-3 permet de constater une similarité des résultats :

L'HLT s'est opérée pour 3 des 4 groupes (A, B et C) tandis que les rats sociaux non perturbés (D) ne présentent aucun déclin significatif dans leur fréquence de réponse car ils manifestent déjà une fréquence de réponse relativement basse au cours de la préhabituatation.

2.- L'effet global du facteur "Perturbation" se révèle non significatif (dl = 1; F = 0.10; PROB.= 0.7542). La moyenne est de 23.4 % pour le groupe perturbé contre 22.6 % pour le groupe non perturbé.

L'effet de la perturbation existe cependant puisque l'interaction "perturbation-phase" se révèle hautement significative (dl = 1; F = 16.79; PROB.= 0.0002).

La phase exerce donc différemment son effet sur les perturbés et les non perturbés.

Le tableau 4-7-1 présente les moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la phase expérimentale pour les groupes perturbés et non perturbés.

Phase \ Groupe	Groupe	
	Perturbé	Non perturbé
Préhabituatation	34.9	26.9
Posthabituatation	11.9	18.2

De nouveau, les rats perturbés manifestent au cours de la préhabituatation un pourcentage moyen de réponse plus élevé que celui des non perturbés. De plus, les valeurs significativement plus basses obtenues au cours de la posthabituatation par les perturbés reflètent un degré plus poussé d'habituation à long terme. (5).

3.- L'effet global du facteur "Socialisation" est non significatif (dl = 1; F = 2.37; PROB.= 0.1322).

Cependant, il existe un effet hautement significatif dû à l'interaction "Phase-socialisation" (dl = 1; F = 11.93; PROB.= 0.0014). L'effet de la phase se révèle donc de manière différente chez les rats sociaux et isolés.

Le tableau 4-7-2 présente les moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la phase expérimentale pour les groupes sociaux et isolés :

Phase \ Groupe	Groupe	
	Isolé	Social
Préhabituatation	36.0	25.8
Posthabituatation	14.1	16.0

De nouveau, les rats sociaux manifestent lors de la posthabituatation un pourcentage moyen de réponse semblable à celui des isolés.

Par contre, la moyenne globale des sociaux, obtenue en préhabituatation, est significativement plus basse que celle des isolés (6).

Les mêmes conclusions que celles qui sont envisagées pour le groupe "17 - 29 jours" peuvent être tirées pour le groupe "23-35 jours".

- Les rats isolés et perturbés manifestent une HLT significativement plus prononcée que les autres groupes.

- Les sociaux-perturbés présentent des valeurs plus élevées en posthabituatation que les "isolés perturbés".

- L'effet de la "Socialisation" se porte sur la préhabituatation; au cours de celle-ci les sociaux manifestent un pourcentage moyen de réponse significativement plus bas que celui des isolés.

4.- L'effet global du facteur "Intervalle" est également non significatif ( $dl = 2$ ;  $F = 0.49$ ;  $PROB. = 0.6158$ ). Aucune interaction entre l'intervalle et tout autre facteur ne s'est révélée significative. La longueur de l'IIS ne semble donc pas agir sur la variable étudiée.

4.3.3. Groupe 33-45 jours.

Les résultats concernant ce groupe sont représentés sur les figures 4-1-4 et 4-1-5.

Les moyennes partielles et globales sont reprises dans le tabl.4-8 :

MOMENT DU TEST	ISOLEMENT	Perturb. Phase	+	-	Moyenne	
4 à 7 JOURS APRES LA DERNIERE PERTURBATION	OUI	Préhabit.	32.8	35	33.9	
		Posthabit.	21.4	15.2	18.2	
		Moyennes part.	27.1	25.1	26.1	
	NON	Préhabit.	25	32.2	28.6	
		Posthabit.	18.4	16.8	17.6	
		Moyennes part.	21.7	24.5	23.1	
	Moyenne globale			24.4	24.8	24.6
	AGE ADULTE	OUI	Préhabit.	27.3	24	25.7
			Posthabit.	14	13.5	13.8
Moyennes part.			20.7	18.8	19.8	
NON		Préhabit.	20.2	12	16.1	
		Posthabit.	8.8	10.8	9.8	
		Moyennes part.	14.5	11.4	13.0	
Moyenne globale			17.6	15.1	16.4	
Moyenne			21.0	20.0	20.5	

Tableau 4-8 : Moyennes partielles et globales (% MR) obtenues lors du test d'habituation à long terme pour les 8 groupes perturbés de 33 à 45 jours.

En premier lieu, nous présentons les résultats obtenus pour le groupe testé de 4 à 7 jours après la dernière perturbation :

1.- La phase est le seul facteur dont l'effet global se révèle significatif (et même hautement significatif) ( $dl = 1$ ;  $F = 33.95$ ;  $PROB. = 0.0000$ ).

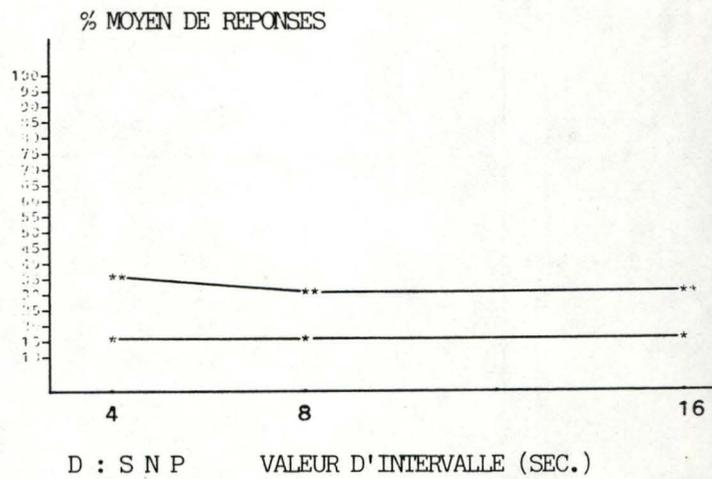
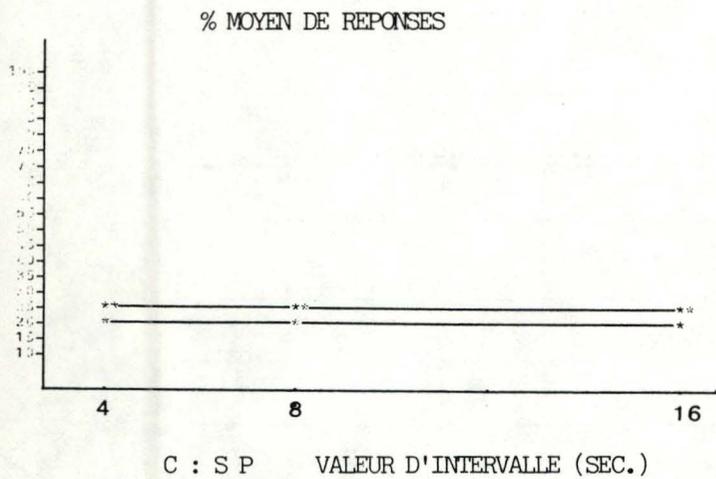
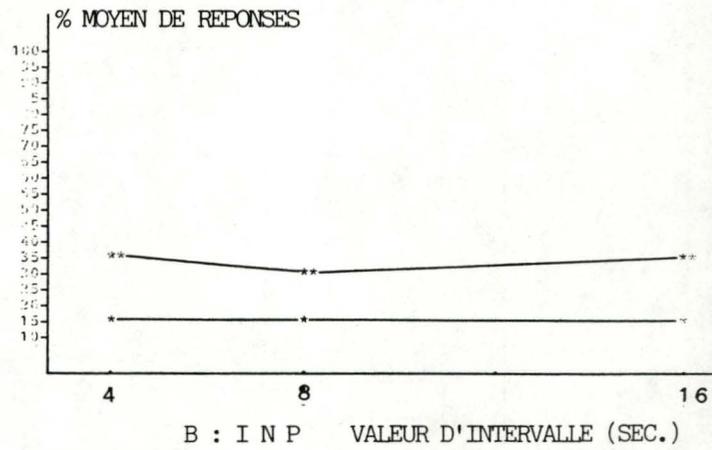
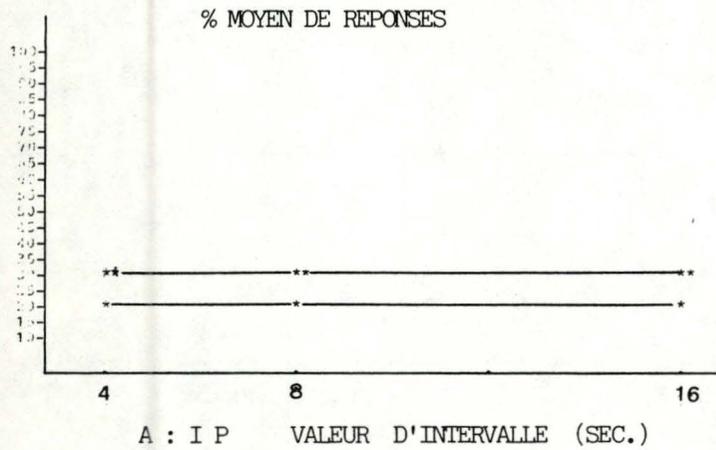


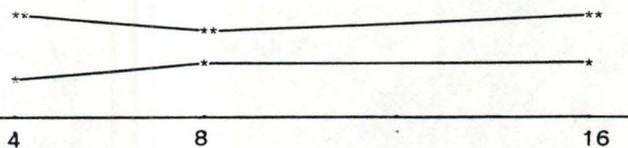
Fig. 4-1.4.

% moyen de réponses en fonction de la valeur d'intervalle pour des rats mis en caisson à 33 jours et testés quelques jours après la dernière perturbation.

\*\* : préhabitué  
\* : posthabitué

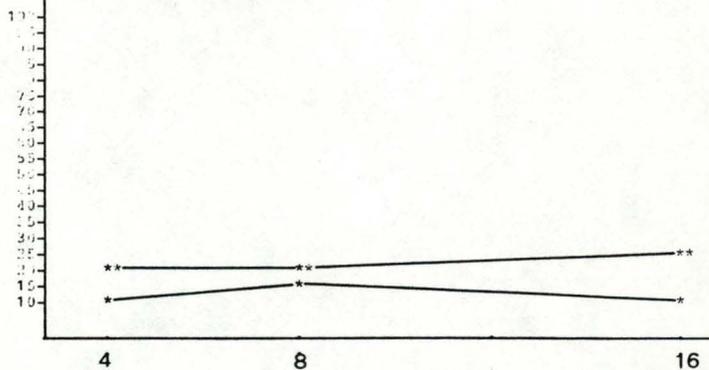
IP : groupe isolé perturbé  
INP : groupe isolé non perturbé  
SP : groupe social perturbé  
SNP : groupe social non perturbé

% MOYEN DE REPONSES



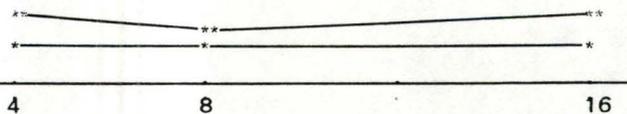
A : IP VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPONSES



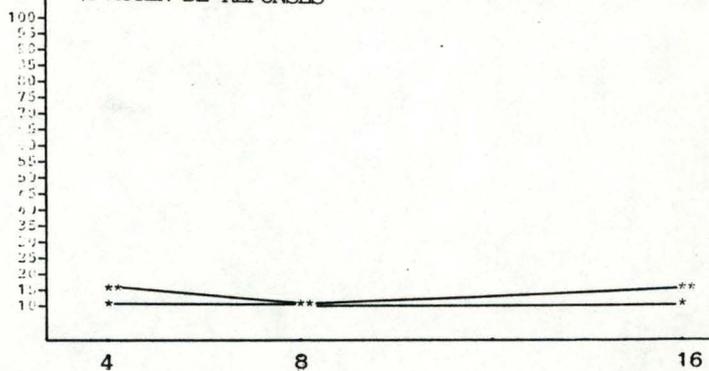
B : I N P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPONSES



C : SP VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

% MOYEN DE REPONSES



D : S N P VALEUR D'INTERVALLE (SEC.)

Fig. 4-1.5.

% moyen de réponses en fonction de la valeur d'intervalle pour des rats mis en caisson à 33 jours et testés à 65 jours.

\*\* : préhabitué  
\* : posthabitué

IP : groupe isolé perturbé  
INP : groupe isolé non perturbé  
SP : groupe social perturbé  
SNP : groupe social non perturbé

La moyenne obtenue pour la préhabilitation est de 31.3 % contre 17.9 % pour la posthabilitation.

Aucune interaction entre la phase et tout autre facteur ne s'est révélée significative. L'effet de la phase semble donc agir de la même manière d'une part, sur les perturbés et les non perturbés, et d'autre part sur les isolés et les sociaux.

2.- L'effet global de la perturbation est non significatif ( $dl=1$ ;  $F = 0.03$ ;  $PROB.= 0.8661$ ); ainsi que celui de la socialisation ( $dl = 1$ ;  $F = 2.13$ ;  $PROB.= 0.1556$ ) et de l'Intervalle ( $dl = 2$ ;  $F=2.50$ ;  $PROB.= 0.0910$ ). Aucune interaction entre l'un de ces facteurs et tout autre facteur ne s'est révélée significative.

L'écart plus faible entre les valeurs de pré- et posthabilitation que nous pouvons observer chez les perturbés (Fig. 4-1-4) ne s'est donc pas révélé significatif.

Les résultats obtenus pour les 4 groupes testés à l'âge adulte sont les suivants :

1.- L'effet global du facteur "Phase" se révèle hautement significatif ( $dl = 1$ ;  $F = 24.47$ ;  $PROB.= 0.0000$ ), avec une moyenne globale de 20.9 % pour la préhabilitation contre 11.8 % pour la posthabilitation.

2.- L'effet global de la perturbation est non significatif ( $dl=1$ ;  $F = 1.00$ ;  $PROB.= 0.3282$ ), ainsi que celui de la "socialisation" ( $dl = 1$ ;  $F = 2.24$ ;  $PROB.= 0.1474$ ). Aucune interaction entre l'un de ces 2 facteurs et tout autre facteur ne s'est révélée significative. Nous n'avons donc décelé aucun effet dû à la perturbation ou à la socialisation des rats sur l'habilitation à long terme.

3.- L'effet global de l'intervalle est significatif ( $dl = 2$ ;  $F=4.36$ ;  $PROB.= 0.0183$ ); mais cet effet agit d'une façon significativement différente sur la pré- et la posthabilitation car l'interaction "Intervalle-phase" se révèle hautement significative ( $dl = 2$ ;  $F = 8.48$ ;  $PROB.= 0.0007$ ).

Le tableau 4-8-1 représente les moyennes globales obtenues en pré- et en posthabituatation en fonction de l'intervalle :

Interv. (sec) / phase	4	8	16
Préhabituatation	20.9	17.2	21.1
Posthabituatation	9.7	11.4	11.2

- En préhabituatation, le pourcentage moyen de réponse est légèrement inférieur pour les IIS de 8 secondes.

- Au cours de la posthabituatation, ce sont les IIS de 4 sec qui présentent une moyenne légèrement plus basse.

Nous pourrions difficilement conclure sur ces deux observations. Mais il est important de souligner cette hétérogénéité des valeurs en fonction de l'IIS; cette observation n'a jamais été faite pour aucun des autres groupes.

Il faut préciser cependant que malgré l'effet significatif de l'interaction, les écarts manifestés en fonction de l'IIS sont peu importants relativement à la différence obtenue entre les valeurs de pré- et de posthabituatation.

Une ANOVA à 5 critères révèle un effet hautement significatif dû au "moment" ( dl = 1; F = 24.71; PROB.= 0.0000).

La moyenne globale obtenue pour le groupe testé de 4 à 7 jours après la dernière perturbation est de 24.6 % tandis qu'elle n'est que de 16.4 % pour le groupe testé à l'âge adulte.

Ce dernier répond significativement moins fréquemment aussi bien au cours de la préhabituatation que de la posthabituatation (tableau 4-8-2).

Tableau 4-8-2 : Moyennes globales (%) obtenues en fonction de la phase chez le groupe à "test rapide" et test à l'état adulte.

Moment du Phase / test	Test "rapide"	Test à l'état adulte
Préhabituatation	31.2	21
Posthabituatation	17.9	91.8

Une interaction se révèle significative : l'interaction "moment-phase-intervalle" ( $dl = 2$ ;  $F = 4.68$ ;  $PROB. = 0.0104$ ) dû à l'effet hautement significatif "phase-intervalle" que nous avons décelé chez le 2e groupe et non chez le premier.

#### 4-1.4. Comparaison entre les différents âges.

Pour analyser l'effet de l'âge, nous avons utilisé une ANOVA à 5 critères (pour les groupes à test "rapide" uniquement). Rappelons que les résultats sont représentés sur les figures 4-1-1, 4-1-3 et 4-1-4.

Le tableau 4-9 représente les moyennes partielles et globales (en % MR) de ces 3 groupes :

1.- L'effet global de l'âge est non significatif ( $dl = 2$ ;  $F = 1.65$ ;  $PROB. = 0.1949$ ).

La moyenne globale pour le groupe "17 - 29" est de 21.6 % contre 23.0 % pour le groupe "23 - 35" et 24.6 % pour la 3e catégorie d'âge (tableau 4-9). Nous ne devons en aucune manière conclure sur cet effet global car il existe des interactions significatives (voir point 2).

2.- L'analyse révèle un effet global de la phase hautement significatif ( $dl = 1$ ;  $F = 126.80$ ;  $PROB. = 0.0000$ ) avec une moyenne globale de 30.3 % pour la préhabilitation contre une valeur de 15.8 % pour la posthabilitation.

Nous savons par l'analyse détaillée de chaque tranche d'âge que l'HLT s'opère à un degré plus poussé chez les Isolés Perturbés excepté pour le groupe "33-45".

De fait, l'interaction "Age-perturbation-phase" se révèle hautement significative ( $dl = 2$ ;  $F = 6.74$ ;  $PROB. = 0.0015$ ).

Nous n'avons pas mis en évidence un effet significatif de la perturbation chez des rats dont la période de manipulation des rythmes s'étend de 33 à 45 jours. Par contre, un effet de cette manipulation se révèle significatif chez les rats perturbés plus jeunes (de 17 à 33 jours).

Les tous premiers jours suivant directement le sevrage artificiel à 17 jours ne semblent pas décisifs puisque la tranche d'âge "23-35" présente des résultats très similaires à ceux du groupe "17 - 29".

Age de perturbation (JOURS)		1 7 - 2 9			2 3 - 3 5			3 3 - 3 5			
Isolement	Perturbation Phase	+	-	Moyennes partielles et glob.	+	-	Moyennes partiel. et glob.	+	-	Moyennes partiel. et glob.	Moyennes globales
	Préhabit.	39.4	33.4	36.4	38.0	34.0	36.0	32.8	35	33.9	35.4
	Posthab.	8.7	18.7	13.7	8.4	19.8	14.1	21.4	15.2	18.2	15.3
	Moyennes partielles	24.1	26.0	25.1	23.2	26.8	25.0	27.1	25.1	26.1	25.4
	Préhabit.	24.2	17.9	21.1	31.4	20.2	25.8	25	32.2	28.6	25.2
	Posthabit.	14.6	15.9	15.2	15.6	16.6	16.1	18.4	16.8	17.6	16.3
	Moyennes partielles	19.4	16.9	18.2	23.5	18.3	21.0	21.7	24.5	23.1	20.8
Moyennes globales		21.7	21.5	21.6	23.4	22.5	23.0	24.4	24.8	24.6	23.1

Tableau 4-9 : Moyennes partielles et globales (% MR) obtenues lors du test d'habituation à long terme pour les 3 catégories d'âge, testées de 4 à 7 jours après la dernière perturbation.

3.- L'effet global de la socialisation se révèle hautement significatif ( $dl = 1$ ;  $F = 19.26$ ;  $PROB. = 0.0000$ ) et de nouveau, l'interaction "Age-phase-socialisation" apparaît hautement significative ( $dl = 2$ ;  $F = 18.94$ ;  $PROB. = 0.0000$ ). Les rats que nous avons isolés très jeunes (de 17 à 33 jours) manifestent des réponses de sursaut plus fréquentes au cours de la préhabituatation que les rats sociaux (tableau 4-9). Cet effet n'est pas significatif chez les animaux qui ne sont isolés qu'à partir de 33 jours.

#### 4-3.5. Discussion.

Nous pouvons observer que deux des trois branches d'âge testées manifestent des résultats comparables : ce sont les groupes mis en caisson à partir du sevrage artificiel ("17-29" et "23-35") et pour lesquels nous avons mis en évidence un effet de la perturbation et de la socialisation.

Rappelons que l'effet de la perturbation s'est essentiellement opéré sur les Isolés en suscitant un déclin manifeste du pourcentage MR au cours de la posthabituatation. Cette première observation nous amène à la conclusion que les IP manifestent une HLT beaucoup plus prononcée que les non-perturbés et les sociaux-perturbés.

Notre première hypothèse, rappelons-le, porte plus spécifiquement sur le système circadien.

La perturbation pourrait avoir influé sur l'une des structures de ce système en voie de maturation. Cependant, dans le cadre de notre recherche, nous sommes dans l'incapacité d'envisager quel(s) système(s) pourraient avoir été influencés par la manipulation ontogénique. Ce pourrait être l'une des structures du système circadien, à l'un de ses multiples niveaux, et qui influencerait, directement ou indirectement l'un des systèmes responsables de l'habituatation à long terme. Cette influence se ferait dans le sens d'une activation de l'une des structures responsables de l'inhibition de la réponse de sursaut.

A ce sujet, nous ne pouvons émettre que des hypothèses; toute explication plus détaillée requiert évidemment des études neuro-physiologiques.

Précisons qu'il s'agit d'un effet durable, nullement suscité par l'état de désynchronisation interne transitoire que les rats manifestent généralement au cours des 9 jours suivant une inversion de phase. En effet, le groupe des I P testé à l'âge adulte manifeste également une HLT plus prononcée que les trois autres groupes.

Les S P manifestent un degré d'HLT moins prononcé et se rapprochent, dès lors, des 2 groupes non perturbés. Notre première hypothèse envisage l'effet de la socialisation dans le sens observé (cfr § 2-4-4).

La socialisation pourrait rendre les animaux moins sensibles aux perturbations de rythmes du fait de leur état mutuel synchronisé, les rapprochant ainsi des groupes contrôles (les Non-perturbés).

Les résultats manifestés par les I P cadrent relativement bien avec notre seconde hypothèse. Celle-ci envisage la perturbation des rythmes circadiens en tant qu'agent stressant non spécifique, rendant ultérieurement l'animal plus apte à faire face à des situations stressantes (cfr § 2-4-4), comme par exemple la réitération d'un stimulus auditif de forte intensité (un stresser).

La réponse de sursaut est la réaction automatique obtenue à la présentation de ce genre de stimulation, qui, par ailleurs, ne présente pas de conséquences fâcheuses pour l'organisme. L'habituation de la R S est un phénomène adaptatif ne laissant nullement l'animal dans un état de réceptivité moindre. De fait, le niveau d'excitation générale, loin de diminuer, semble au contraire augmenter progressivement si l'on considère que les mesures de l'activité moyenne (graphique 4-3) sont un indice de son état d'éveil. Par les mesures d'activité moyenne, nous pouvons déduire qu'une habituation plus prononcée ne semblerait nullement provenir d'une baisse de réceptivité aux stimuli.

En outre le déclin dans la fréquence de la RS procure tous les avantages que nous avons déjà présentés au cours de l'introduction du chapitre relatif à l'habituation (1ere partie du chap. II) (attention augmentée, dépense moindre de temps et d'énergie).

En conclusion, un stress imposé précocement semble avoir rendu les animaux plus adaptés comme le présageait notre seconde hypothèse.

Cependant il semble que la perturbation ontogénique ait favorisé davantage les Isolés que les Sociaux. Il est possible que ce soit pour une raison similaire à celle que nous avons envisagée dans notre première hypothèse : la manipulation du système circadien aurait été moins stressante chez des rats sociaux car ils ont pu se synchroniser mutuellement, suivre la période endogène d'un membre du groupe et ainsi, être moins influencés par la série d'inversions de phase.

De plus, plusieurs auteurs ont observé que la présence des conspécifiques possède un effet de protection contre les stresser (BOVARD, 1959). La présence et l'interaction d'un membre de la même espèce entraîne une réponse hypophyso-surrénale affaiblie.

Il serait intéressant de recourir à des études biochimiques et physiologiques afin de vérifier que des perturbations de rythmes se révèlent moins stressantes pour des animaux sociaux.

Nous avons également mis en évidence un effet significatif de la socialisation. Cet effet ne va pas dans le sens d'une HLT plus prononcée comme notre seconde hypothèse le laissait présager, la littérature décrivant les rats élevés socialement comme des animaux plus performants. Nous pouvons cependant observer que les valeurs obtenues en posthabituatation sont intermédiaires entre celles des I P et les I N P, groupe qui ne fut ni perturbé, ni élevé socialement (tableau 4-10).

Bien que ces différences soient non significatives, la socialisation aurait pu avoir un effet positif sur l'HLT (sans atteindre cependant les valeurs des IP).

L'effet de la socialisation s'est essentiellement porté sur la première phase, les sociaux manifestant une baisse significative du pourcentage MR en cours de préhabituatation par rapport aux isolés. En d'autres termes, les sociaux sursautent, dès le départ beaucoup moins fréquemment que les isolés. Ces valeurs initialement basses sont responsables d'une HLT inexistante (SNP à test "rapide") ou peu marquée (SP et SNP testés à 65 jours).

Plusieurs hypothèses peuvent être invoquées pour tenter d'expliquer ces résultats :

1.- Une HCT survenant dès les premiers stimuli de la préhabituatation pourrait être responsable des valeurs globalement plus basses de cette phase. Cependant, une étude de DAVIS (1970) a montré que l'HCT s'opère très difficilement si l'on fait varier la longueur de l'IIS comme au cours de la pré- et posthabituatation. De plus, après avoir analysé plus en détail cette première phase, nous pouvons observer que les valeurs de pourcentage MR sont relativement basses dès les premières présentations sonores. Cette première hypothèse semble donc à réfuter.

2.- L'inhibition d'un réflexe est sa suppression suite à la présentation d'un stimulus de faible intensité anticipant le stimulus sonore responsable de la R.S. (ISON, 1980). L'inhibition peut être suscitée par des stimuli de modalité sensorielle différente et dont l'intensité est proche du seuil de détection, à condition que

l'intervalle entre les 2 stimuli soit relativement court (50-150 msec.). Cette inhibition est fonction de l'état d'alerte générale de l'animal. Un pourcentage MR plus faible chez les sociaux pourrait être expliqué par le phénomène d'inhibition dû au stimuli susceptibles de se présenter à un animal en cage (stimuli tactiles, visuels, auditifs, olfactifs, etc... même proches de leur seuils de détection). Etant donné que les sociaux manifestaient un état d'excitation très supérieur aux isolés lors de leur transport des caissons au local du test, un état d'activation générale semblable au cours du test d'habituation pourrait être plus favorable au phénomène d'inhibition et dès lors susciter un pourcentage MR plus faible. Cependant, cette hypothèse est peu probable si l'on se réfère au graphique 4-3, et que l'on considère que les mesures d'activité moyenne constituent un indice de l'excitation générale.

3.- D'après HORLINGTON (1970), il n'y a pas de relations entre l'amplitude de la RS et l'activité moyenne. Une activité moyenne plus élevée n'entraîne donc pas une réponse de sursaut plus forte. Il se pourrait donc que lors d'une activité générale plus élevée, les oscillations dues à un sursaut soient moins facilement détectées, et même être incluses dans les limites de l'intervalle de variabilité caractérisant l'activité moyenne (cfr § 4-1) et donc ne pas être considérées comme le résultat d'une RS. Cependant, une étude plus détaillée nous révèle que les isolés manifestent une activité moyenne similaire à celle des sociaux (graphique 4-3).

Le nombre éventuel de réponses de sursaut non détectées devrait être du même ordre de grandeur pour les 4 groupes.

4.- L'amplitude de la RS et la fréquence de réponse sont supérieures chez les sujets anxieux et dépressifs (études chez des sujets humains) ainsi que chez les animaux soumis à un conditionnement aversif (HORLINGTON, 1970). Il existerait donc une corrélation positive entre l'amplitude (ainsi que la fréquence des RS) et l'état "émotionnel" du sujet. Le terme "émotionnel" appliqué à l'animal est fortement controversé, car nous ne savons rien des "émotions" d'un animal. Quand nous faisons référence à ce terme, nous désignons un état sous lequel l'animal manifeste un comportement que nous désignons sous le terme de "craintif", comme par exemple la posture dite de "freezing" chez le rat.

Les rats qui ont été élevés isolément semblent beaucoup plus craintifs que les sociaux si l'on en juge par les diverses études traitant de l'effet de l'isolement sur le comportement (cfr § 2-2-3).

Nous avons pu en juger personnellement lors du transport précédent le test : les rats élevés en isolation manifestaient des postures figées, de "freezing", tandis que les rats sociaux évoluaient dans leur cage sans dénoter de comportement pouvant trahir un état interne comparable à la peur. Un pourcentage MR plus élevé pourrait découler de cet état "émotionnel" propre aux isolés.

Toutes ces observations ont été effectuées sur les animaux perturbés de 17 à 35 jours. Les groupes qui furent isolés plus tardivement (de 33 à 45 jours) ne manifestent aucun effet significatif de la perturbation et de la socialisation. Si l'on se réfère à notre première hypothèse, il est concevable d'obtenir de tels résultats puisque la maturation du système circadien serait complètement achevée au cours de la période s'étalant de la 3e à la 4e semaine postnatale.

Quant aux expériences de la littérature relatives aux stressseurs ontogéniques, elles se sont déroulées au cours des 4 premières semaines postnatales. Si l'effet obtenu pour les 2 premiers groupes était médié par le stress, nous pourrions en conclure que le rat n'est sensible aux stressseurs ontogéniques que pendant les 4 premières semaines postnatales. Au sujet de l'effet des stimuli sociaux, il semblerait que le rat n'y est plus sensible au-delà de la 4e semaine comme nous pouvions nous y attendre puisque les contacts sociaux atteignent leur apogée au cours de la 3e semaine puis diminuent au-delà du 30e jour.

L'intervalle IIS ne semble nullement influencer le pourcentage MR contrairement aux observations de DAVIS (1970), qui observait une relation directe entre la longueur de l'IIS et le pourcentage MR. Il est possible que les conditions expérimentales en soient responsables. Certaines variables expérimentales sont en effet différentes de celles de l'expérience de DAVIS, comme les caractéristiques du stimulus (intensité, fréquence et durée), l'âge des sujets, le moment du cycle L 0 auquel le test est présenté ainsi que l'histoire expérimentale des sujets.

Un seul groupe a manifesté un effet significatif des longueurs d'IIS. Il s'agit du groupe "33-45" testé à l'âge adulte. Cependant, comme nous l'avons déjà précisé, les écarts obtenus entre les 3 valeurs sont relativement peu prononcées comparativement aux écarts entre les valeurs de pré- et posthabituations.

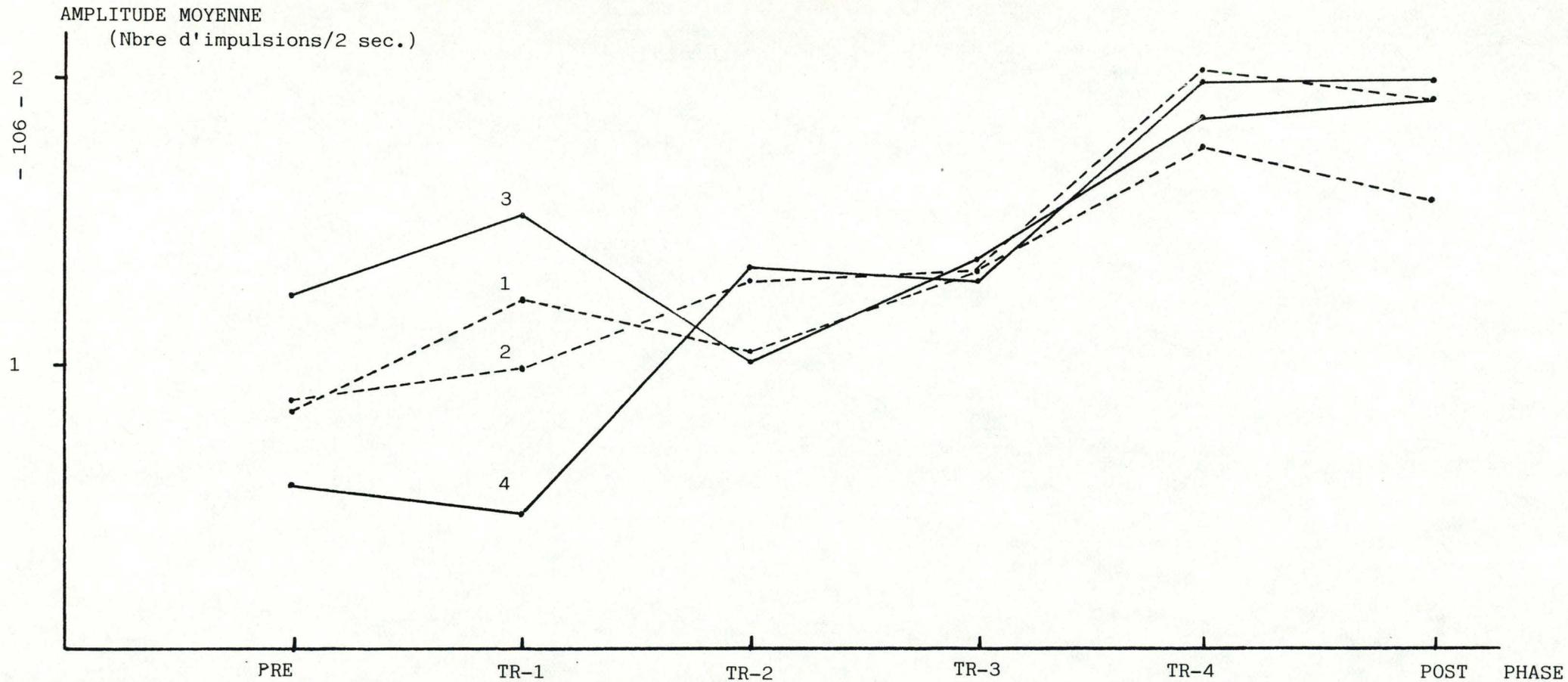


Fig. 4-3 : Amplitude moyenne en fonction de la phase expérimentale pour le groupe "17-29" testé de 32 à 35 jours.

1. Isolés perturbés
2. Isolés non perturbés
3. Sociaux perturbés
4. Sociaux non perturbés.

4-4. HABITUATION A COURT TERME.

4-4.1. Groupe 17 - 29 jours.

Les résultats sont représentés sur les figures 4-2.1. et 4-2.2.

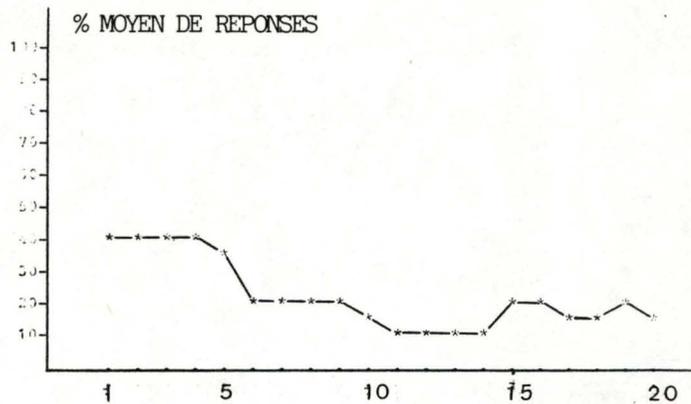
Le tableau 4-10 représente les pourcentages MR, les moyennes partielles et globales :

Moment du test	Perturbations Présentation des stim. Isolement	+				-			
		1	2	3	4	1	2	3	4
Test du 32 au 35e jour.	+	27.0	17.8	11.4	17.8	39.8	18.2	12.5	16.4
	-	32.6	11.6	19.4	14.2	37.6	14.4	16.0	16.6
	Moyennes partielles	29.8	14.7	15.4	16.0	38.7	16.3	14.3	16.5
Test à l'âge adulte (65 j.environ)	+	47.2	7.8	11.1	13.2	40.1	10.3	10.5	14.2
	-	37.6	15.0	13.5	11.6	41.3	17.6	9.3	18.8
	Moyennes partielles	42.4	11.4	12.3	12.4	40.7	13.9	9.9	16.5
Moyennes globales		36.1	13.1	13.9	14.2	39.7	15.1	12.1	16.5

Tableau 4-10 : Pourcentage moyen de réponse, moyennes partielles et globales pour les 8 groupes "17 - 29".



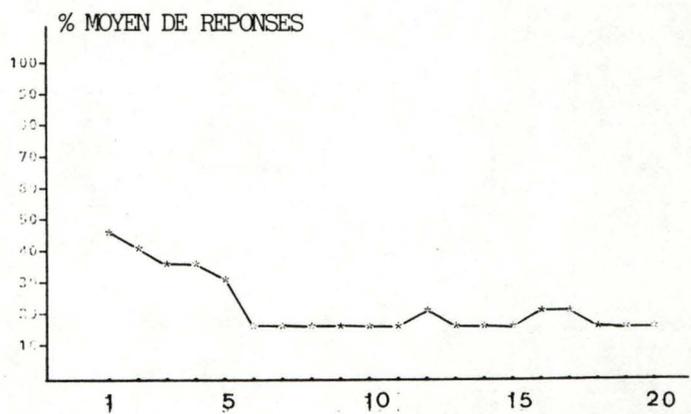
A : I P BLOCS DE 50 STIMULI



B : I N P BLOCS DE 50 STIMULI



C : S P BLOCS DE 50 STIMULI



D : S N P BLOCS DE 50 STIMULI

FIGURE 4-2.1.

% moyen de réponses en fonction de la présentation des stimuli (pris par blocs de 50), pour des rats mis en caisson à 17 jours et testés quelques jours après la dernière perturbation.

- IP : groupe isolé perturbé;
- INP : groupe isolé non perturbé;
- SP : groupe social perturbé;
- SNP : groupe social non perturbé;

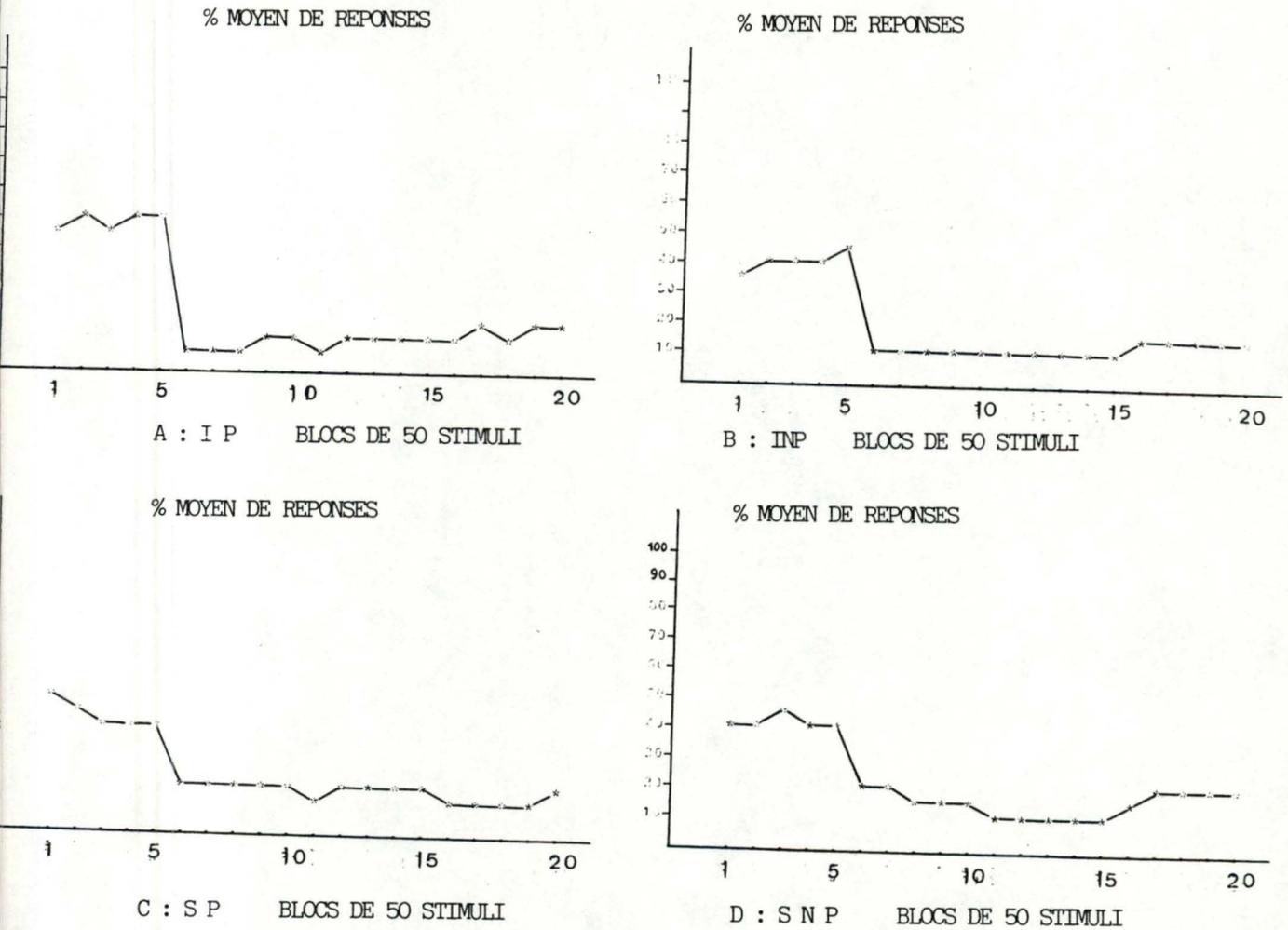


Figure 4-2.2.

% moyen de réponses en fonction de la présentation des stimuli (pris par blocs de 50), pour des rats mis en caisson à 17 jours et testés à 65 jours.

- IP : groupe isolé perturbé
- INP : groupe isolé non perturbé
- SP : groupe social perturbé
- SNP : groupe social non perturbé

En premier lieu, nous présentons les résultats obtenus pour le groupe testé de 32 à 35 jours.

Nous constatons une diminution soit très progressive (A) soit brusque (B,C et D) du pourcentage MR (fig. 4-2.1).

L'analyse révèle un effet global hautement significatif du facteur "présentation des stimuli" ( $dl = 3$ ;  $F = 13.36$ ;  $PROB.= 0.0000$ ). Le déclin du pourcentage MR est donc globalement significatif (tableau 10-1).

blocs de 250 ST.	1	2	3	4
% MR	34.3	15.5	14.9	16.3

tableau 10-1 : Moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la présentation des stimuli pour le groupe 17 - 29 testé de 32 à 35 jours.

Aucune interaction ni aucun autre effet global ne se sont révélés significatifs :

- facteur "Perturbation" :  $dl = 1$ ;  $F = 1.24$ ;  $PROB.= 0.2721$ .
- facteur "Socialisation" :  $dl = 1$ ;  $F = 0.01$ ;  $PROB.= 0.9350$ .

Nous en concluons que les 4 groupes semblent manifester un déclin similaire du pourcentage MR. Malgré les valeurs de départ globalement plus basses des IP (tableau 4-10 et fig. 4-2.1), nous n'avons pas démontré un effet significatif de la perturbation et de la socialisation.

Remarquons le tracé exponentiel négatif du déclin : il est manifeste au niveau des groupes non perturbés (B et D) et des SP (C) et s'opère presque en l'espace de 50 stimuli. Le groupe des IP ne présente pas ce déclin exponentiel car les premières valeurs de pourcentage sont relativement (mais non significativement) plus basses que celles des 3 autres groupes.

Les résultats obtenus pour les 4 groupes testés à l'âge adulte sont semblables à ceux que nous avons présentés ci-dessus :

L'effet global de la "présentation des stimuli" se révèle "haute-ment significatif" (dl = 3; F = 59.48; PROB.= 0.0000).

Aucune interaction ni aucun effet global ne se sont révélés significatifs :

- facteur "perturbation" : dl = 1; F = 0.22; PROB.= 0.6466.
- facteur "socialisation" : dl = 1; F = 0.27; PROB.= 0.6096.

Nous en concluons que l'HCT s'est opérée pour les 4 groupes et que nous n'avons montré aucun effet dû à la perturbation ou à la socialisation.

La diminution du pourcentage MR s'opère brusquement et se situe entre le 5e et le 6e bloc de 50 stimuli (figure 4-2.2). Les animaux atteignent des valeurs relativement basses du % MR (tableau 4-10-2).

blocs de 250 ST	1	2	3	4
% MR	41.6	12.7	11.1	14.5

tableau 4-10-2 : Moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la présentation des stimuli pour le groupe "17 - 29" testé à l'âge adulte.

L'analyse de la variance à 4 critères de classification révèle un effet global du moment, non significatif (dl = 1; F = 0.01; PROB.= 0.9121). De plus, les interactions entre le moment et tout autre facteur se sont révélées non significatives.

En conclusion, l'HCT ne semble pas s'opérer de façon différente suivant qu'on réalise le test très proche de la dernière perturbation ou seulement à l'âge adulte.

En outre, nous n'avons pas mis en évidence d'effet significatif de la perturbation ou de la socialisation sur l'HCT.

4-.4.2. Groupe 23 - 35 jours.

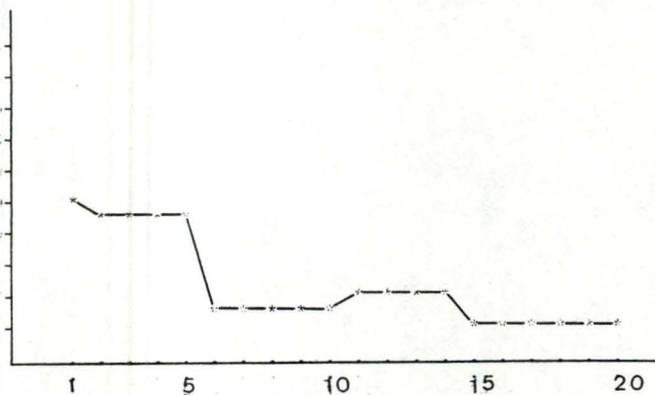
Les résultats sont représentés sur la figure 4-4.3. Le tableau 4-11 représente les pourcentages MR ainsi que les moyennes (%).

Perturbation	+				-			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Présentation des stimuli Isolement								
+	46.4	16.2	18.5	11.3	49.1	26.4	12.0	15.4
-	48.8	23.2	18.2	12.8	45.4	15.8	19.1	12.0
Moyennes (%)	47.6	19.7	18.4	12.1	47.3	21.1	15.6	13.7

Tableau 4 - 11 :

Pourcentages moyens de réponses et moyennes (%) obtenues pour les 4 groupes 23 - 35.

% MOYEN DE REponses



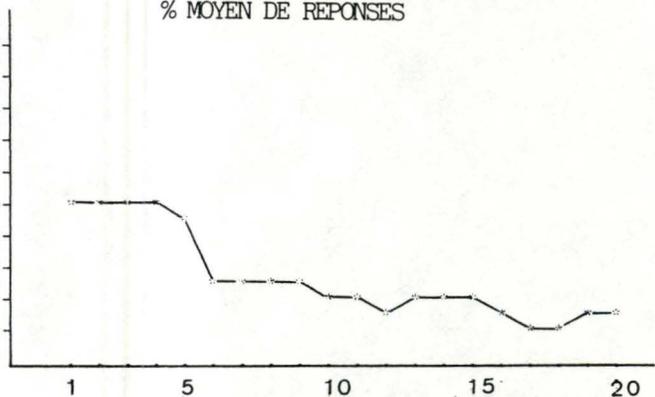
A : I P BLOCS DE 50 STIMULI

% MOYEN DE REponses



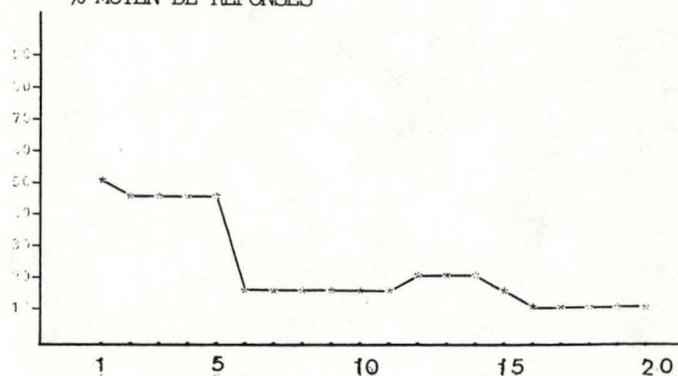
B : I N P BLOCS DE 50 STIMULI

% MOYEN DE REponses



C : S P BLOCS DE 50 STIMULI

% MOYEN DE REponses



D : S N P BLOCS DE 50 STIMULI

Figure 4-2.3.

% moyen de réponses en fonction de la présentation des stimuli (pris par blocs de 50), pour des rats mis en caisson à 23 jours et testés quelques jours après la dernière perturbation.

- IP : groupe isolé perturbé
- INP : groupe isolé non perturbé
- SP : groupe social perturbé
- SNP : groupe social non perturbé

Les 4 groupes présentent une similarité dans le déclin exponentiel du % MR (fig. 4-2.3).

Ce déclin est significatif car le facteur "présentation des stimuli" révèle un effet global hautement significatif (dl = 3; F = 72.70; PROB.= 0.0000).

On observe que les animaux finissent par atteindre des valeurs très basses du pourcentage MR (tableau 4-11-1).

blocs de 250 ST	1	2	3	4
% M R	47.5	20.4	17.0	12.9

tableau 4-11-1 : Moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la présentation des stimuli pour le groupe "23 - 35".

Nous avons donc mis en évidence un déclin significatif du pourcentage MR qui se manifeste chez les 4 groupes. Il n'y a aucun autre effet significatif :

- facteur perturbation : dl = 1; F = 0.00; PROB.= 0.9574.
- facteur socialisation : dl = 1; F = 0.01; PROB.= 0.9182.

En conclusion, l'HCT s'opère de façon similaire pour les 4 groupes, aucun effet dû à la perturbation ou à la socialisation n'ayant été démontré. On constate un déclin exponentiel du pourcentage MR s'opérant presque entièrement en l'espace de 50 stimuli.

Les valeurs finales du pourcentage MR sont très inférieures à celles de départ (tableau 4-11-1). Les animaux atteignent un degré d'habituation tel, qu'ils finissent par réagir environ 4 fois moins fréquemment par rapport aux premières stimulations.

4-4.3. Groupe 33 - 45 jours.

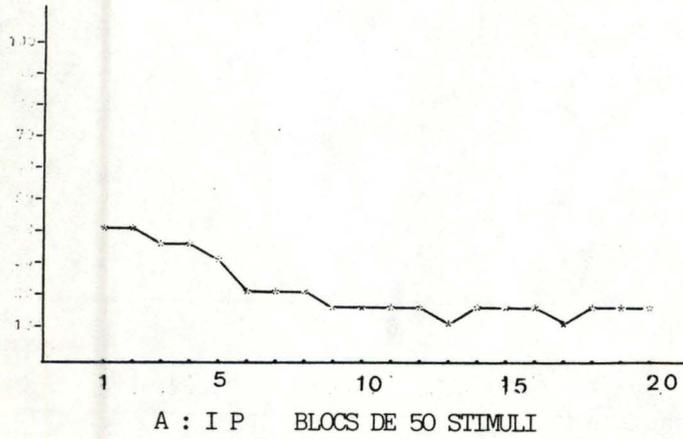
Les résultats obtenus sont représentés sur les figures 4-2-3, 4-2-4 et le tableau 4-12 :

Perturbation		+				-			
Moment du Test	Présentation des stim. Isolement	1	2	3	4	1	2	3	4
Test de 48 à 51 jours	+	35.9	17.6	12.7	12.9	46.5	27.1	20.4	20.6
	-	46.3	6.9	25.1	26.2	38.8	23.7	17.8	18.4
	Moyennes partielles	41.1	12.3	18.9	19.6	42.7	25.4	19.1	19.5
Test à l'âge adulte	+	26.6	11.4	12.0	8.2	28	7.4	8.0	8.4
	-	17.2	14.6	11.2	21.8	20.5	14.8	14	13.4
	Moyennes partielles	21.9	13.0	11.6	15.0	24.3	11.1	11.0	10.9
Moyennes globales		31.5	12.7	15.3	17.3	33.5	18.3	15.1	15.2

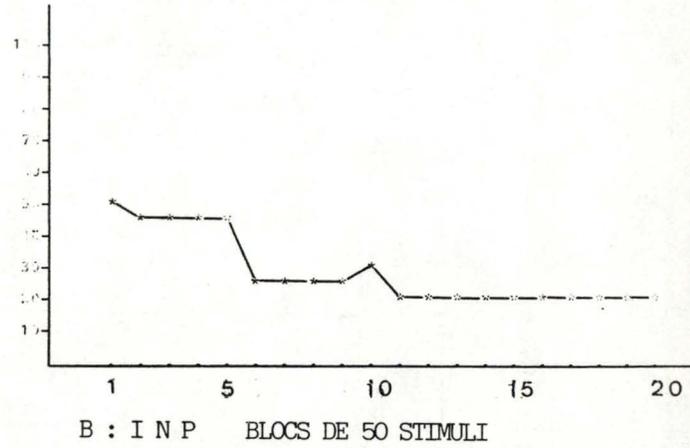
Tableau 4-12 :

Pourcentages moyens de réponses, moyennes partielles et globales pour les 8 groupes "33 - 45".

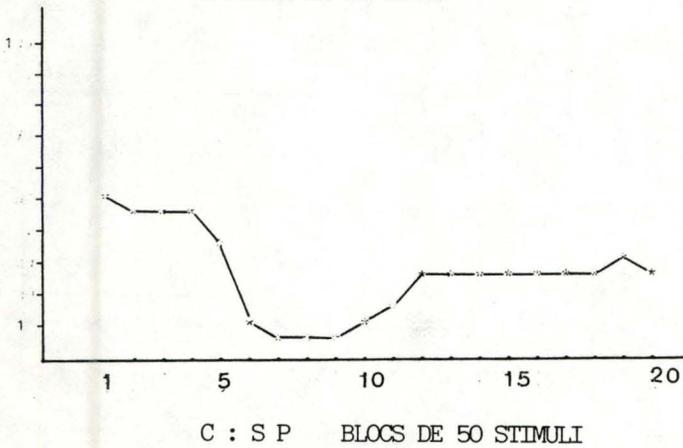
% MOYEN DE REPONSES



% MOYEN DE REPONSES



% MOYEN DE REPONSES



% MOYEN DE REPONSES

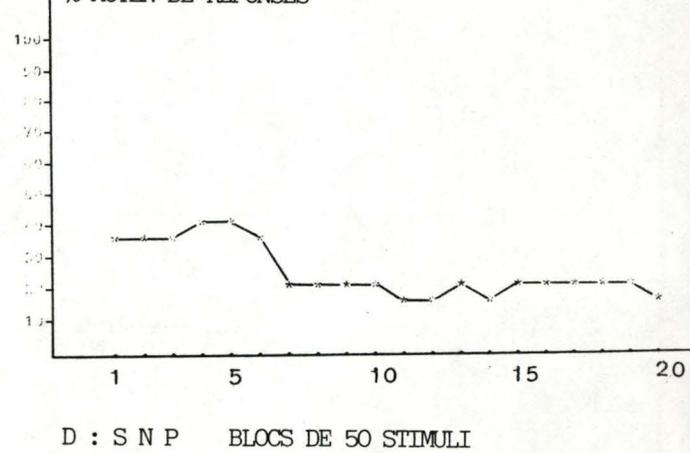
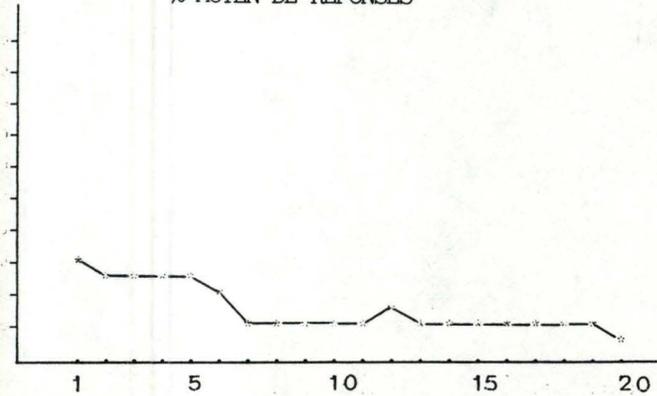


FIGURE 4-2.4.

% moyen de réponses en fonction de la présentation des stimuli (pris par blocs de 50), pour des rats mis en caisson à 33 jours et testés quelques jours après la dernière perturbation.

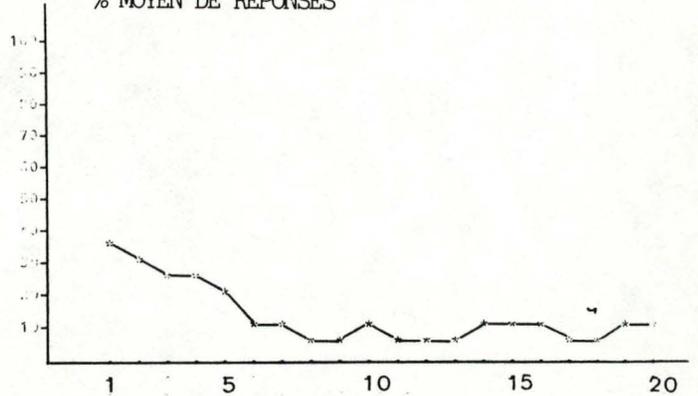
IP : groupe isolé perturbé  
INP : groupe isolé non perturbé  
SP : groupe social perturbé  
SNP : groupe social non perturbé

% MOYEN DE REPONSES



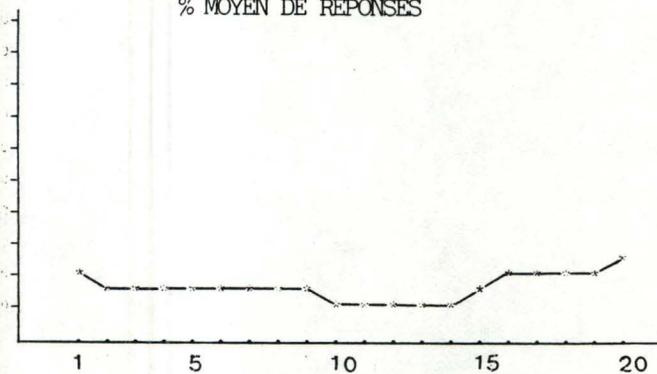
A : I P BLOCS DE 50 STIMULI

% MOYEN DE REPONSES



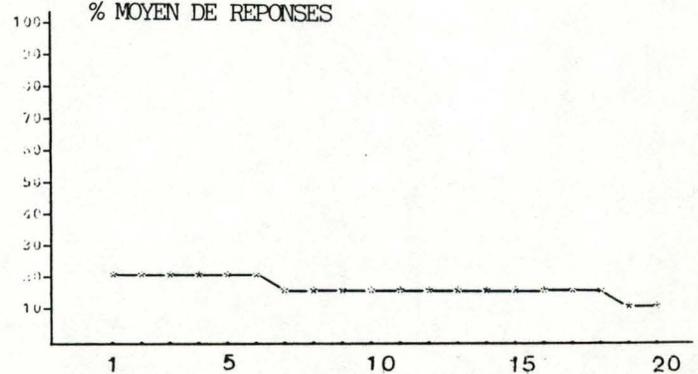
B : I N P BLOCS DE 50 STIMULI

% MOYEN DE REPONSES



C : S P BLOCS DE 50 STIMULI

% MOYEN DE REPONSES



D : S N P BLOCS DE 50 STIMULI

Figure 4-2.5.

% moyen de réponses en fonction de la présentation des stimuli (pris par blocs de 50), pour des rats mis en caisson à 33 jours et testés à 65 jours.

- IP : groupe isolé perturbé
- INP : groupe isolé non perturbé
- SP : groupe social perturbé
- SNP : groupe social non perturbé

En premier lieu, nous présentons les résultats obtenus pour les groupes testés de 39 à 42 jours.

Les 4 groupes manifestent un déclin manifeste du pourcentage MR (fig. 4-2-4); remarquons cependant la remontée des valeurs chez les GP (C) avant l'obtention d'un niveau relativement stable des valeurs de pourcentage.

L'analyse révèle un effet global hautement significatif de la présentation des stimuli ( $dl = 3$ ;  $F = 24.70$ ;  $PROB. = 0.0000$ ). On peut observer que les groupes finissent par atteindre des valeurs relativement basses du pourcentage MR (tableau 4-12-1).

blocs de 250 ST.	1	2	3	4
% M R	41.9	18.9	19	19.6

Tableau 4-12-1 : Moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la présentation des stimuli pour le groupe "33 - 45" testé de 48 à 51 jours.

De nouveau, aucune interaction, ni aucun autre effet global ne se sont révélés significatifs :

- facteur "perturbation" :  $dl = 1$ ;  $F = 0.09$ ;  $PROB. = 0.7653$ .
- facteur "socialisation" :  $dl = 1$ ;  $F = 0.02$ ;  $PROB. = 0.8940$ .

En conclusion :

Comme pour les groupes précédents ("17-29" et "23-35") nous n'avons mis en évidence aucun effet significatif dû à la perturbation ou à la socialisation.

Les 4 groupes manifestent par ailleurs un déclin significatif du pourcentage MR : l'HCT s'est donc opérée. La diminution du pourcentage MR, brusque pour les groupes NP (B et D) et les S P (C), apparaît plus progressive chez les I P (A).

Le pourcentage MR atteint des niveaux relativement bas : dans l'ensemble, les rats finissent par sursauter environ deux fois moins par rapport aux valeurs obtenues pour les 250 premières stimulations.

Voici les résultats relatifs aux groupes testés à l'âge adulte :

A l'examen de la figure 4-2-5, nous constatons que les 2 groupes sociaux ne manifestent aucun déclin du pourcentage MR car ils présentent dès le premier bloc de 50 ST, des valeurs relativement basses : tandis qu'une diminution des valeurs est obtenue pour les groupes IP et INP. De fait, l'effet global de la présentation des stimuli se révèle hautement significatif (dl = 3; F = 7.02; PROB.= 0.0003) et il existe une interaction significative des facteurs "socialisation" et "présentation des stimuli" (dl = 3; F=3.62; PROB.= 0.0170) (tableau 4-12-2).

blocs de 250 ST.	1	2	3	4
Socialisation				
-	27.3	9.4	10	8.3
+	18.9	14.7	12.6	17.6

tableau 4-12-2 : Moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la présentation des stimuli, pour les groupes sociaux et isolés de la tranche d'âge "33-45" testée à l'âge adulte.

Les groupes de rats sociaux présentent au départ une diminution relativement faible des pourcentages MR puis une augmentation au 4e bloc de 250 ST. pour atteindre une valeur proche du 1er pourcentage MR (tableau 4-12-2).

Les Isolés présentent une HCT plus prononcée que les sociaux : déclin manifeste dû à des valeurs plus élevées au cours des 5 premiers blocs et plus faibles au cours des 3 autres quarts de l'entraînement.

Les résultats de l'ANOVA à 4 critères révèlent un effet hautement significatif des facteurs "moment du test" (dl = 1; F = 34.24; PROB.= 0.0000) et "présentation des stimuli" (dl = 3; F = 20.91; PROB.= 0.0000).

Par ailleurs, l'interaction "Moment-présentation des stimuli" se révèle hautement significative (dl = 3; F = 3.73; PROB.= 0.0122) (tableau 4-12-3).

blocs de 250ST Moment	1	2	3	4
	Test "rapide"	41.9	18.9	19.0
Test âge adulte	23.1	12.1	11.4	13.0

Tableau 4-12-3 : Moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la présentation des stimuli pour le groupe "33-45" testé de 49 à 52 jours et à l'âge adulte (65 jours environ).

Le moment suivant lequel les rats sont testés exerce donc un effet significatif sur les groupes "33-45".

Nous observons que les rats testés à l'âge adulte présentent un pourcentage MR beaucoup plus faible au cours des premiers 250 stimuli que les groupes à "test rapide" (23.1 % contre 41.9 %).

L'analyse détaillée nous a montré que cette valeur relativement basse est essentiellement due aux groupes sociaux bien que les Isolés testés à l'âge adulte manifestent également des valeurs plus faibles que les Isolés testés rapidement après la dernière perturbation (tableau 4-12).

4-2.4. Comparaison entre les 3 tranches d'âge.

Le Tableau 4-13 reprend les moyennes globales des 3 groupes testés de 4 à 7 jours après la dernière perturbation.

L'ANOVA révèle un effet significatif de l'âge (dl = 2; F = 3.95; PROB.= 0.0202) ainsi que de l'interaction "Age-présentation des stimuli" (dl = 6; F = 3.55; PROB.= 0.0020).

L'age est donc responsable d'une différence significative dans les moyennes globales obtenues en fonction de la présentation des stimuli (Tableau 4-13).

Age (j.)	17 - 29				23 - 35				33 - 45			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
% M R	34.3	15.5	14.9	16.3	47.5	20.4	17.0	12.9	41.9	18.9	19	19.6

Tableau 4-13 :

Moyennes globales (% MR) obtenues en fonction de la présentation des stimuli pour les 3 tranches d'âge testées de 4 à 7 jours après la dernière perturbation.

Il semblerait que les rats perturbés plus âgés (groupes "23-35" et "33-45") manifestent des valeurs de % MR significativement plus élevées que celles du groupe "17-29" (47.5 % et 41.9 % contre 34.3 %). Mais ces différences s'estompent au cours des 3 autres quarts de l'entraînement.

#### 4-4.5. Discussion.

Aucune des 3 tranches d'âge testées ne manifeste d'effet significatif de la perturbation et/ou de la socialisation. Rappelons que notre but était de déceler l'effet d'une perturbation au niveau du SNC et qu'une origine centrale est controversée en ce qui concerne l'HCT (cfr § 2-1.2-4).

Les résultats de notre expérience semblent confirmer que l'HLT dépend de structures nerveuses supérieures tandis que l'HCT découlerait d'un processus localisé plus caudalement. Ceci n'est qu'une suggestion car il se pourrait évidemment que la perturbation n'ait touché aucune des structures centrales qui pourraient être responsables de l'HCT.

Cependant, comme nous l'avons déjà développé au cours du § 3-3.2, il n'est pas aisé de discerner dans l'entraînement, les processus décréentiels dus à un processus de déclin à court ou à long terme. Les deux effets doivent certainement jouer puisque le déclin du pourcentage MR ne se manifeste généralement pas dès la première série de 50 stimuli. Dans la plupart des groupes il est nécessaire de présenter 4 à 5 séries de stimuli avant le déclin manifeste du pourcentage MR. Ce dernier se présente, par ailleurs, brusquement, en l'espace de 50 stimuli. Si la diminution brusque du pourcentage MR était corrélée à une augmentation brusque de l'activité moyenne, nous pourrions invoquer la théorie de l'inhibition ou encore une mauvaise détection du nombre de R S causé par un "masquage" dû à des valeurs d'activité moyenne trop élevées (cfr § 4-3.5). Ces 2 hypothèses doivent à nouveau être rejetées. A l'examen de la figure 4-3, nous constatons que pour 2 des 4 groupes l'activité moyenne diminue du 1er au second quart de l'entraînement. Le seul groupe présentant une augmentation brutale des valeurs d'activité moyenne au début de l'entraînement manifeste un déclin progressif du pourcentage MR.

A notre sens, il convient d'expliquer le déclin abrupt par la conjonction des 2 types d'habituation (HCT et HLT) : pour que le déclin à court terme s'opère (entre le 1er et le second quart de l'entraînement), les sujets doivent expérimenter la réitération des stimuli auditifs pendant un laps de temps de 1 heure à 1h20 environ. L'effet à court terme pourrait probablement être décelé par une différence dans la vitesse de déclin si l'on fait varier

la longueur de l'IIS, tandis que l'effet à long terme proviendrait de l'effet cumulatif des 250 expositions antérieures. Remarquons que le déclin abrupt n'est pas obtenu pour tous les groupes. Les I P (A) des groupes "17-29" et "33-45" testés de 4 à 7 jours après la dernière perturbation manifestent un déclin progressif. Ce n'est probablement pas une conséquence de leur état interne désynchronisé puisque la diminution progressive n'est pas obtenue pour le groupe "23-35"; par contre le caractère graduel du déclin est également observé au niveau du groupe "33-45" testé à l'âge adulte.

A propos de ce dernier groupe, il convient de rappeler les résultats particuliers manifestés par les sociaux - c'est-à-dire l'absence totale de déclin des pourcentages MR, due aux valeurs initialement basses. Les Isolés, quant à eux, manifestent des valeurs supérieures aux Sociaux mais qui restent inférieures aux valeurs des autres tranches d'âge.

Il pourrait s'agir d'une HLT plus prononcée provenant de la préhabilitation car les sociaux de ce groupe présentent des valeurs relativement basses de posthabilitation (tableau 4-8) dénotant une HLT prononcée.

Cependant, le même cheminement de pensée devrait nous faire observer des valeurs initiales faibles dans l'entraînement des I P du groupe "23-35" car ce groupe manifeste une HLT très prononcée (tableau 4-7), alors que l'entraînement présente des valeurs initialement hautes du pourcentage MR (cfr tableau 4-11 et figure 4-2-3).

Au sujet des valeurs globalement plus basses des 4 groupes "33-45" testés à l'âge adulte, nous devons préciser que les rats de ce groupe ne manifestaient pas un comportement habituel lors de leur transport vers le local du test. Au cours de deux des 3 jours du test (orageux), les animaux manifestaient une activité frénétique inhabituelle tout en émettant des cris (faits jamais observés dans aucun des autres groupes).

Rappelons que les valeurs de pourcentage MR se révèlent globalement plus basses dès la préhabilitation (cfr tableau 4-8). Se pose dès lors la question de savoir si les conditions atmosphériques sont quelque peu responsables d'une fréquence de R S plus faible, en influençant l'état d'excitation des sujets. Malgré les conditions d'isolation auxquelles ils étaient soumis, ces derniers

pouvaient déceler certains signes de l'orage (peut-être une variation de pression atmosphérique). Quelle que soit la nature des stimuli perçus, ceux-ci mettaient les animaux dans un état d'excitation extrême. Nous pourrions de nouveau invoquer le phénomène d'inhibition. Les stimuli perçus par ces rongeurs pourraient inhiber en partie ou totalement la R S et dès lors diminuer fortement l'action des stimuli auditifs.

## CONCLUSIONS.

---

Au terme de cette étude, il convient de retracer brièvement le contexte théorique à partir duquel furent élaborées nos hypothèses de travail.

Les perturbations circadiennes constituent un problème fréquent et non moins sérieux de notre société. Dès son plus jeune âge, l'homme est susceptible d'être soumis au stress suscité par des régimes temporels atypiques.

Notre travail se veut une contribution à l'étude des effets consécutifs aux perturbations ontogéniques en appréhendant, chez le rat, l'effet hypothétique de la perturbation précoce, sur un processus comportemental complexe : l'habituation.

Nous avons envisagé l'habituation selon les effets décrémentiels à court (HCT) et à long terme (HLT).

Au cours de l'introduction théorique, nous nous sommes trouvés confrontés à plusieurs théories pouvant se ranger essentiellement en deux courants : le premier considère l'habituation comme résultant d'un processus actif d'inhibition requérant les centres nerveux supérieurs (modèles de SOKOLOV et de STEIN). Le second courant s'est développé suite aux observations réalisées sur animaux décérébrés et élabore l'hypothèse d'un processus passif d'inhibition. (théorie des processus duaux, modèle de HORN).

Cependant, cette dernière hypothèse ne peut expliquer l'habituation durant plusieurs heures et même plusieurs jours. Une simple dépression cellulaire ne peut en rendre compte. Les théories neuronales récentes confirment d'ailleurs l'origine centrale de l'HLT et nos propres observations nous permettent de prendre parti en faveur de l'hypothèse d'un processus actif d'inhibition à long terme.

L'existence de périodes ontogéniques sensibles nous a dicté le choix de 3 périodes différentes, au cours desquelles les sujets furent soumis à l'une des 2 perturbations suivantes : l'isolation et/ou la manipulation des rythmes circadiens. Les 3 périodes retenues sont "17-29 jours", "33-45 jours" et "23-38 jours". Cette dernière tranche d'âge, recoupant partiellement les 2 précédentes, nous a permis d'observer que les tout premiers jours suivant le sevrage artificiel ne semblent pas déterminants pour l'effet de la manipulation des rythmes.

Les rats ont été soumis au test d'habituation soit quelques jours après la dernière des perturbations circadiennes, soit à l'âge adulte. Si le test effectué au cours de cette période se révèle également significatif pour l'une des 2 perturbations, nous pourrions en conclure qu'il s'agit d'un effet durable.

Le protocole expérimental relatif au test d'habituation permet de tester les effets à court et à long terme du déclin de la réponse de sursaut. La courbe exponentielle négative obtenue au cours d'une session illustre classiquement l'HCT tandis que les effets à long terme se mesurent par un déclin durable de la fréquence de réponse. L'activité des sujets expérimentaux s'est mesurée grâce à une technique très précise (plateaux capteurs de vibrations), permettant le stockage direct des données sur ordinateur.

Concernant les processus de déclin à long terme, nous n'avons pas mis en évidence un effet significatif de la perturbation chez des rats dont la période de manipulation des rythmes débute au-delà du 33e jour. Par contre, un effet de cette manipulation se révèle significatif chez les rats perturbés à partir du sevrage artificiel jusqu'à la 4e semaine.

Rappelons que nos 2 hypothèses envisagent l'effet de la perturbation des rythmes sous 2 aspects différents : une perturbation des rythmes nyctéméraux ou un effet général obtenu par l'intermédiaire du stress suscité par la manipulation des rythmes circadiens. La perturbation pourrait avoir influé sur l'une des structures nerveuses centrales par l'intermédiaire d'un effet sur le système circadien, à l'un de ses multiples niveaux.

Cependant, notre hypothèse relative aux stressseurs ontogéniques cadre particulièrement avec nos observations, l'HLT se révélant plus prononcée chez les sujets qui ont connu les 2 perturbations à la fois (l'isolement et la manipulation des rythmes).

Cet effet décrémental plus prononcé n'est pas la conséquence d'un état temporaire perturbé résultant d'une désynchronisation interne hypothétique mais semble constituer l'indice d'un changement central irrémédiable si l'on en juge par les résultats obtenus chez les rats testés à l'âge adulte.

Il convient de préciser que nous n'avons décelé aucune trace de la perturbation précoce au niveau des processus de déclin à court terme. Cependant, cette observation ne constitue nullement un argument étayant l'hypothèse d'un processus périphérique passif

à la base de l'HCT. Il est en effet possible que la période sensible de maturation des structures sous-jacentes à l'HCT ne coïncide pas avec celle des processus neuronaux responsables de l'HLT.

En résumé, les conclusions principales que l'on peut tirer de notre travail sont les suivantes :

- Les sujets perturbés précocement manifestent une HLT plus prononcée. Si l'on se place au niveau particulier de l'habituation à un stress auditif, il ne semblerait donc pas que des perturbations ontogéniques des rythmes circadiens exogènes présentent des conséquences négatives pour le rat. Notre conclusion ne s'oppose donc nullement aux autres études relatives aux perturbations ontogéniques; notre travail se distingue cependant des autres recherches par le choix particulier du stresser ontogénique, en l'occurrence la perturbation des rythmes circadiens.

- De même, notre seconde observation touchant le problème de l'isolation semble confirmer les données de la littérature, en attribuant un effet bénéfique aux stimulations sociales présentes au cours de l'ontogenèse. Il est à préciser que très peu d'études ont appréhendé cet effet sur le processus comportemental que nous avons étudié (l'habituation au stress).

- Enfin, une 3e conclusion porte sur l'effet combiné des 2 perturbations : des rats soumis précocement à une manipulation des rythmes circadiens ajoutée à l'isolement (les I P) manifestent au sujet de l'HLT, les meilleurs résultats. Rappelons que nous avons envisagé deux hypothèses quant à l'influence de la socialisation sur la perturbation des rythmes (cfr § 4-3-5).

Si l'on envisage le point de vue de la problématique clinique chez l'être humain, les résultats que nous avons obtenus sur modèle animal, remettent en cause l'affirmation qu'un régime atypique imposé au cours de l'enfance entraînerait des déficits irréversibles au niveau de l'adaptation aux situations stressantes chez l'adulte.

De plus, nous confirmons l'importance des contacts sociaux précoces au cours de l'ontogenèse, y compris lorsqu'il s'agit de l'habituation à un stresser.

- Une étude biochimique pourrait nous permettre de comparer les différentes conditions expérimentales de notre protocole au sujet des sécrétions hormonales induites dans la réaction de stress (minéralo-corticoïdes, glucocorticoïdes et androgènes). Un déclin plus prononcé de la fréquence de réponse pourrait en effet se concevoir comme l'indice d'une meilleure adaptation au stress.

- Enfin, suite aux résultats de notre approche comportementale, il serait intéressant d'envisager une étude neurophysiologique reprenant notre protocole expérimental, afin de déterminer la ou les structure(s) nerveuse(s) susceptibles d'avoir été touchées par notre manipulation. Cependant, il est indiscutable que cette approche neurologique sera confrontée à une difficulté et non des moindres, quant à la localisation minimale des structures concernées, la fonction du système circadien découlant d'une intégration complexe des multiples sous-systèmes de l'horloge biologique.

A B R E V I A T I O N S
-------------------------

- Cycle L O 12 : 12 : cycle de 12 heures de Lumière et 12 heures d'Obscurité.
- C P R : Courbe Phase - Réponse.
- N S C : Noyaux Supra-chiasmiques.
- L L : régime de lumière continue.
- R G P : Réponse Galvanique de la Peau.
- Voie S - R : Voie la plus directe du Stimulus de la Réponse.
- H C T : Habituation à Court Terme.
- H L T : Habituation à Long Terme.
- F R M : Formation Réticulaire Mésencéphalique.
- Longueur d'IIS : Longueur de l'Intervalle Inter-Stimuli.
- I N P : Isolés Non Perturbés.
- I P : Isolés Perturbés.
- S N P : Sociaux Non Perturbés.
- S P : Sociaux Perturbés.
- R S : Réponse de Sursaut.
- % M R : %age Moyen de Réponse.



- ABE, K., KRONING, J., GREER, M.A. et CRITCHLOW, V., 1979 - Effects of destruction of the suprachiasmatic nuclei on the circadian rhythm in plasma corticosterone, body temperature, feeding and plasma thyrotropin; Neuroendocrinology 29, 119 - 131.
- ADLER, K., 1976, Extraocular photoreception in amphibians. Photochemistry and Photobiology 23, 275 - 298.
- ALTENOR A. et KAY, E.J., 1980 - The effects of postweaning rearing conditions of the response to stressful tasks in the rat; Physiological Psychology 8, 88 - 92.
- ASCHOFF, J., 1965 - Circadian rhythms in man, Science, 148, 1427-1432.
- BARNETT, S.A., 1981 - Modern ethology. The science of animal behavior; OXFORD University Press, New York, OXFORD, 705 p.
- BOAKES R.A. et HALLIDAY, M.S., 1972 - Inhibition and learning; Academic Press, London, New York, 568 p.
- BOLLES R.C. et WOODS P.J., 1964 - The ontogeny of behavior in the albino rat; Animal Behavior, 12, 427 - 441.
- BOVARD E.W., 1959 - The effects of social stimuli on the response to stress; The psychological Review 66, 267 - 277.
- BROWN, F.M. et GRAEBER, R.C. 1982 - Rhythmic aspects of behavior; Erlbaum, Hillsdale, New Jersey.
- BRONSTEIN, P.M., NEIMAN, H., WOLKOFF, F.D. et LEVINE, M.J., 1974 - The development of habituation in the rat; Animal Learning and Behavior 2, 92 - 96.
- CAMPBELL, C.B.G. et RAMALLY, J.A., 1974 - Retinohypothalamic projections : correlations with onset of the adrenal rhythms in infant rats; Endocrinology 94, 1201 - 1204.
- CAMPBELL B.A. et STEHOUWER, D.J., 1980 - Retention of habituation and sensitization in neonatal rats; Behavioral and Neural Biology 29, 190 - 202.
- CANNON, W.H. et JENSEN, O.G., 1975 - Terrestrial timekeeping and general relativity - a discovery; Science, 188, 317 - 328.
- CAPPS M.J. et STOCKWELL C.W., 1968 - Lesions in the midbrain reticular formation and the startle response in rats; Physiology and Behavior 3, 661 - 665.
- CHANCE, P., 1979 - Learning and Behavior; Wadsworth Publishing Company, Belmont, California, 247 p.

- CHEAL, M.L. et FOLEY K. 1985 - Developmental and experiential influences on ontogeny : the gerbil (Meriones unguiculatus) as a model; Journal of Comparative Psychology 99, 289 - 305.
- CROWLEY M. et BOVET J., 1980 - Social synchronization of circadian rhythms in deer mice (Peromyscus maniculatus); Behav. Ecol. Social. 7, 99 - 105.
- DAAN S., 1981 - Adaptative daily strategies in behavior. In J.Aschoff (Ed.) Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 4, Biological Rhythms. Plenum Press, New York, 275 - 298 p.
- DAGNELIE, P., 1970 - Théorie et méthodes statistiques. Applications Agronomiques; Duculot, Gembloux - 2 VOL.
- DAVIS, M., 1970 - Effects of interstimulus interval length and variability on startle-response habituation in the rat; Journal of Comparative and Physiological Psychology 72, 177 - 192.
- DAVIS, M. et WAGNER, A.R., 1969 - Habituation of startle response under incremental sequence of stimulus intensities; Journal of Comparative and Physiological Psychology 4, 486 - 492.
- DELACOUR, J., 1978 - Neurobiologie de l'apprentissage; MASSON, Paris, 210 p.
- DENENBERG V.H., 1964 - Critical periods, stimulus input and emotional reactivity : a theory of infantile stimulation; Psychological Review 5, 335 - 351.
- DEPIERREUX, E, 1985 - Notes de cours de 1ere Licence en Sciences zoologiques; F.V.N.D.P., Namur (inédit).
- EMILIEN, G., 1981 - Stress et système cardiovasculaire; Mémoire de Licence en Psychologie, U. Lg. (inédit).
- FEIGLEY, D.A., PARSONS, P.J., HAMILTON, L.W. et SPEAR N.E., 1972 - Development of habituation to novel environments in the rat; Journal of Comparative and Physiological Psychology 79, 443 - 452.
- FERY, P., 1982, Chronobiologie et conditionnement au temps : contribution à l'étude de l'implication des oscillateurs circadiens dans les régulations temporelles acquises. Mémoire de Licence en Psychologie, U. Lg. (inédit).
- FILE Sandra et PLOTKIN H.C., 1974 - Habituation in the neonatal rat; Developmental Psychobiology 7, 121 - 127.
- FILE, S.E. et SCOTT, E.M., 1976 - Acquisition and retention of habituation in the preweanling rat; Developmental Psy. 9, 97 - 107.

- FOX, R.H., WOODWARD, P.M., EXTON - SMITH, A.N., GREEN, M.F., DONNISON, D.V. et WICKS, M.H., 1973 - Body temperature in the elderly : a national study of physiological, social, and environmental conditions; Br. Med J, 1, 200 - 206.
- FULLER, C.A., SULZMAN, F.M., et MOORE-EDE, M.C., 1978, Thermoregulation is impaired in an environment without circadian time cues; Science 199, 794 - 796.
- GIRARDOT, M.N. et HOLLOWAY, F.A., 1985 - Effect of age and long-term stress experience on adaptation to stress analgesia in mature rats : role of opioids; Behavioral Neuroscience 3, 411 - 422.
- GROVES, P.M., LEE, D. et THOMPSON, R.F., 1968 - Effects of stimulus frequency and intensity on habituation and sensitization in acute spinal cat; Physiology and Behavior 4, 383 - 388.
- GROVES, P.M. et THOMPSON, R.F., 1970 - Habituation : a dual-process theory; Psychological Review 77, 419 - 450.
- GUENTHER, W.C., 1964 - Analysis of variance, Prentice Hall, 199 p.
- HALBERG. F., NELSON, W.L. et CADOTTE, L., 1977 - Living routine shifts simulated on mice by weekly manipulations of light-dark cycle. In XII international Conference Proceedings, International Society for Chronobiology (HALBERG, F., ed.) - Milan : Il Ponte, 133 - 138.
- HALBERG, F., VISSCHER, M.B. et BITTNER, J.J., 1954 - Relation of visual factors to cosinophil rhythms in mice; Am. J. Physiol. 179, 229-235.
- HINDE, R.A., 1975 - Le comportement animal. Presses Universitaires de France, 971 p.
- HOFFMAN H.S. et STITT C. - 1969. Behavioral factors in habituation of acoustic startle reactions; Journal of Comparative and Physiological Psychology 68, 276 - 279.
- HORLINGTON, M., 1970 - Startle response circadian rhythm in rats : lack of correlation with motor activity; Physiology and Behavior 5, 49 - 53.
- HORN, G., 1967 - Neuronal mechanisms of habituation; Nature 215, 707 - 711.
- IBUKA, N. et KAWAMURA, H., 1975 - Loss of circadian rhythm in sleep-wake-fulness cycle in the rat by suprachiasmatic nucleus lesions; Brain Res. 96, 76 - 81.
- INOUE, S.T. et KAWAMURA, H., 1979 - Persistence of circadian rhythmicity in mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus; Proc. Natl. Acad. Sci USA, 76, 5961 - 5966.

- ISON, J.R., 1980 - Reflex modification in the domain of startle : I. some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input; Psychological Review 87, 175-189.
- JORDAN W.P. et LEATON, R.N., 1981 - Startle habituation in rats after lesions in the brachium of the inferior colliculus; Physiology & Behavior 28, 253 - 258.
- JORDAN, W.P. et LEATON, R.W., 1983 - Habituation of the acoustic startle response in rats after lesions in the mesencephalic reticular formation or in the inferior colliculus; Behavioral Neuroscience 97, 710 - 724.
- KELLY, J.B. et MASTERTON, B., 1977 - Auditory sensitivity of the albino rat; Journal of Comparative and Physiological Psychology 91, 930 - 936.
- KLOSTERHALFEN W. et KLOSTERHALFEN S., 1985 - Habituation of heart rate in functionally decorticate rats; Behavioral Neuroscience 99, 555 - 563.
- LANMAN, J.T. et SEIDMAN, L., 1977 - Length of gestation in mice under a 21-hour day; Biology of Reproduction 17, 224 - 227.
- LEITNER, D.S., POWERS, A.S., & HOFFMAN, H.S., 1980 - The neural substrate of the startle response; Physiology & Behavior 25, 291-297.
- LENY, J.F., 1975 - Le conditionnement et l'apprentissage; Presses Universitaires de France, 196 p.
- LEVINE, S., 1955 - The effects of infantile stimulation on emotionality at weaning; Canad. J. Psychol. 13, 243 - 247.
- LEWIS, P.R. et LOBBAN, M.C., 1957 - The effects of prolonged periods of life on abnormal time routines upon excretory rhythms in human subjects; J. Exp. Physiol. 42, 356 - 371.
- LI, C.C., 1964 - Introduction to experimental statistics; Mc Graw-Hill, 460 p.
- LIEVENS, S. et KNAEPEN, E., 1981 - Manipulation exogène du rythme circadien au cours de l'ontogenèse du rat et mise en évidence des effets ultérieurs; Mémoire de Licence en Sc. Zool., U.C.L. (inédit).
- MACAR, F., 1980 - Le temps, perspectives psychophysiologiques; Margada, Bruxelles, 267 p.
- MAINI, B., BLACKBURN, G.L., BISTRIAN, B.R., PAGE, J.G., BENOTI, P. et REINHOFF, H.Y., 1976 - Cyclic hyperalimentation : an optimal technique for preservation of visceral protein; J. Surg. Res. 20, 515 - 525.

- MENAKER, M. et BINKLEY, S., 1981 - Neural and endocrine control of circadian rhythms in the vertebrates in J. Aschoff (Ed.). Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 4, Biological Rhythms; Plenum Press, New York, pp. 243 - 254.
- MENAKER, M. et ESKIN, A., 1966 - Entrainment of circadian rhythms by sound in Passes domesticus; Science 154, 1579 - 1581.
- MOORE-EDE, M.C., SULZMAN, F.M. et FULLER, C.A., 1982 - The clocks that time us; Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 448 p.
- MOYER, K.E., 1962 - Startle Response : habituation over trials and days, and sex and strain differences; Journal of Comparative and Physiological Psychology 56, 863 - 865.
- PALMER, J.D., 1976 - An introduction to biological rhythms; Academic Press, New York, San Fransisco, London.
- PHELPS, C.P., LENGVARI, I., CARRILLO, A.J., et SAWYER, C.H., 1977 - Changes in diurnal thyroid stimulating hormone and corticosterone following anterior hypothalamic deafferentation in the rat; Brain Res. 141, 283 - 292.
- PIRONT, A., 1983 - Physiologie animale : intégration et comportement; Notes d'étudiants; F.U.N.D.P., Namur (inédit).
- PITTENDRIGH, C.S., 1981 - Circadian Systems : Entrainment, in J.Aschoff (Ed.) Handbook of Behavioral Neurobiology, Vol. 4, Biological Rhythms. Plenum Press, New York, pp 95 - 124.
- PITTENDRIGH, C.S. et MINIS, D.H., 1964 - The entrainment of circadian oscillations by light and their role as photoperiod clocks; American Naturalist 98, 261 - 294.
- PITTENDRIGH, C.S. et MINIS, D.H., 1972 - Circadian systems : longevity as a function of circadian resonance in Drosophila melanogaster. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 1537 - 1539.
- POTVIN, C. et BOVET J., 1975 - Annual cycle of patterns of activity rhythms in beavers colonies (Castor canadensis); J. Comp. Physiol. 98, 243 - 256.
- RAISMANN, G. et BROWN-GRANT, K., 1977 - The "suprachiasmatic syndrome": endocrine and behavioural abnormalities following lesions of the suprachasmatic nuclei in the female rat; Proc. R. Soc. Lond.(Biol.) 198, 297 - 314.
- RAZRAN, G., 1971 - Mind in Evolution; Boston : Houghton - Mifflin.
- RICHTER, C.P., 1922 - A behavioristic study of the activity of the rat; Comparative Psychology Monographs 1, 1 - 55.

- RINALDI, P.C. et THOMPSON, R.F., 1982 - Age, sex and strain comparison of habituation of the startle response in the rat; Physiology & Behavior 35, 9 - 13.
- ROSELLINI, R.A., BINIK, Y.M., & SELIGMAN, M.E.P., 1976 - Sudden death in the laboratory rat; Psychosomatic Medicine 38, 55 - 58.
- RUSAK, B., 1979 - Neural mechanisms for entrainment and generation of mammalian circadian rhythms; Fed. Proc. 38, 2 589 - 2 595.
- RUSAK, B. et ZUCKER, I., 1979 - Neural regulation of circadian rhythms; Physiological Reviews 59, 449 - 526.
- SACHER, G.A. et DUFFY, P.H., 1978 - Age changes in rhythms of energy metabolism, activity, and body temperature in Mus and Peromyscus; J. Exp. Zool. 202, 333 - 338.
- SACKLER, A.M., WITTMAN, A.S., BRADSHAW, M., & JURTSCHUK, J.P., 1959 - Endocrine changes due to auditory stress; Acta Endocrinologica 31, 405 - 418.
- SAINT-PAUL, U. et ASCHOFF, J., 1978 - Longevity among blowflies Phormia terraenovae R.D. kept in non-24-hour light-dark cycles; J. Comp. Physiol. 127, 191 - 195.
- SALAMY, N., 1980 - Dictionnaire usuel de psychologie; Editions Bordas, Paris, 768 p.
- SALEH, M.A., HARD, P.J., et WINGET, C.M., 1977 - Loss of circadian rhythmicity and locomotor activity following suprachiasmatic lesions in the rat; J. Interdiscipl. Cycle Res. 8, 341 - 346.
- SCHWARTZ, W.J. et GAINER, H., 1977 - Suprachiasmatic nucleus : use of <sup>14</sup>C - labeled deoxyglucose uptake as a functional marker; Science 197, 1089 - 1091.
- SHURRAGER, P.S. & CULLER, E., 1941 - Conditioned extinction of a reflex in the spinal dog; Journal of Experimental Psychology 28, 287 - 303.
- SMILEY C.S. et WILBANKS, W.A., 1982 - Effects of noise on early development in the rat; Bulletin of the Psychonomic Society 19, 181 - 183.
- SPENCE J.T. et MAHER B.A., 1962 - Handling and noxious stimulation of the albino rat. I. effects on subsequent emotionality; Journal of Comparative and Physiological Psychology 55, 247 - 251.
- STEIN, L., 1966 - Theoretical Notes. Habituation and stimulus novelty : a model based on classical conditioning; Psychological Review 73, 352 - 356.

- STERN, J.A., WINOKUR, G., EISENSTEIN, A., TAYLOR, R. et SLY, M., 1960 - The effect of group vs. individual housing on behavior and physiological responses to stress in the albino rat; J. Psychosomatic Res. 4, 185 - 190.
- SWADE, R.H. et PITTENDRIGH, C.S., 1967 - Circadian locomotor rhythms of the rodent in the Arctic; Am. Natural., 101, 431 - 464.
- TEICHNER, W.H., 1968 - Interaction of behavioral and physiological stress reactions; Psychological Review 75, 271 - 291.
- THOMPSON, R.F. et SPENCER, W.A., 1966 - Habituation : A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior; Psychological Review 73, 16 - 43.
- THON, B. et PAUZIE, A., 1984 - Differential sensitization, retention and generalization of habituation in two response systems in the blowfly (Calliphora vomitoria); Journal of Comparative Psychology 98, 119 - 130.
- WEININGER, O., 1956 - The effects of early experience on behavior and growth characteristics; J. Comp. Physiol. Psychol., 49, 1 - 9.
- WENT, F.W., 1959 - The periodic aspect of photoperiodism and thermo-periodicity. In Photoperiodism (Withrow, R.B., ed.) Washington, D.C.: American Association for the Advancement of Science, 551 - 564.
- WEVER, R.A., 1979 - The circadian System of man. Results of experiments under temporal isolation. New York : Springer - Verlag.
- WINOKUR, G., M.D., J. STERN, PH. D. et R. TAYLOR, B.S., 1959 - Early handling and group housing effect on development and response to stress in the rat; J. Psychosomatic Res. 4, 1 - 4.
- ZWEIG, M., SNYDER, S.H. et AXELROD, J., 1966 - Evidence of a non-retinal pathway of light to the pineal gland of new born rats; Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 56, 515 - 520.