

expérience qui fit scandale. A des lots de souris de même âge, de même poids, de même sexe, en élevage consanguin depuis douze ans, soumis à une synchronisation lumière (de 6 h à 18 h) - obscurité (de 18 h à 6 h), ils administrent de l'endotoxine d'Escherichia coli en une fois, mais à des heures différentes. Puis ils étudient chaque animal de chaque lot. Le poison bactérien tue 30 % d'animaux, puis la mortalité augmente à 80 %, puis descend à 20 % et remonte à 80 % de manière parfaitement périodique et prévisible selon les heures d'administration. Le scandale vient du fait que quand on étudie la toxicité des médicaments, on ne tient pas compte en général de l'heure à laquelle est faite l'expérience et les résultats peuvent varier de 20 % à 80 % ! Etre exposé à une heure plutôt qu'à une autre à un agent potentiellement nocif, cela peut avoir des conséquences très variables, ce qui remet en question la définition même et la façon d'utiliser la notion toxicologique de "dose léthale 50".

Un collaborateur du Professeur REINBERG, Francis LEVY a étudié, pour une vingtaine de substances anticancéreuses, les heures de meilleure tolérance, travail important car la marge est étroite pour une plus grande efficacité de ces produits et leur moindre toxicité. RIVART, à l'hôpital Sainte Justine de Montréal a fait une étude similaire chez des enfants souffrant de leucémie lymphoblastique aiguë et traités par la mercaptopurine : il y a une différence statistiquement très significative selon que l'administration est faite le soir ou le matin, avec des chances de survie qui peuvent être multipliées par quatre.

La prise de conscience de l'importance de la notion de temps et la chronobiologie sont en train de faire une percée considérable dans le domaine de la Médecine.

Alain REINBERG

Je passe immédiatement la parole à Monsieur Marc RICHELLE, Professeur, Chef de service de Psychologie expérimentale, Doyen de la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education de l'Université d'Etat de Liège : "Estimation du temps chez l'animal".

Marc RICHELLE

Merci, Monsieur le Président.

Je vais essayer de gérer mes dix-huit à vingt minutes aussi bien que le font mes rats et mes pigeons.

L'ESTIMATION DU TEMPS CHEZ L'ANIMAL

Marc RICHELLE

Les rythmes biologiques, qui constituent l'objet de la chronobiologie et dont l'exposé du Professeur REINBERG vient de fournir un aperçu synthétique, correspondent à des mécanismes aussi primitifs que fondamentaux dans l'organisation des êtres vivants. On les rencontre en effet chez les végétaux aussi bien que chez les animaux, chez les organismes unicellulaires aussi bien que chez les être les plus évolués. L'homme, en dépit de sa complexité, en dépit des libertés qu'il a prises dans les sociétés modernes à l'égard de ses anciennes contraintes temporelles, en demeure tributaire, comme nous le rappelent à propos les données de la chronophysiopathologie, de la chronopharmacologie ou de la psychologie du travail.

A côté de ces rythmes qui, même s'ils sont devenus endogènes, furent typiquement induits à l'origine par les événements périodiques qui ponctuent l'existence des êtres vivants (alternance jour-nuit, séquence des saisons, mouvement des marées, etc.), les organismes se montrent également aptes à s'ajuster à des durées à première vue sans rapport avec les grandes rythmicités naturelles, durées que nous conviendrons d'appeler "arbitraires".

Ainsi, l'activité motrice des animaux terrestres s'organise, comme de nombreux paramètres de leur physiologie, selon les régularités circadiennes. Mais elle s'ajuste en outre, avec une étonnante précision, à des périodicités arbitraires. L'animal se montre capable de répartir dans le temps ses conduites selon une périodicité de l'ordre des secondes ou des minutes, d'estimer un délai d'attente avant de produire une réponse particulière, d'évaluer la durée d'un stimulus externe, de la comparer à la durée d'un autre stimulus. Ce sens du temps relativement bien décrit chez l'homme a été exploré chez l'animal de laboratoire grâce aux méthodes mises au point à partir du conditionnement pavlovien et du conditionnement opérant. Les données expérimentales permettent peu à peu d'en cerner les caractéristiques et de formuler à son sujet une

de temps, la chronobiologie
des temps, synchronie, les temps
individuels (p. 17-22)

U0054-361
88-026

série de questions : ce sens du temps dérive-t-il des rythmicités biologiques ? Est-il, comme elles, assez universellement et également partagé par toutes les espèces vivantes ou, au contraire, est-il plus ou moins développé selon les espèces, mais alors selon quelle logique ? Quels en sont les mécanismes ?

Ce n'est pas le lieu d'entrer dans le détail des procédures expérimentales qui permettent aujourd'hui d'interroger l'animal sur son sens du temps avec une précision qui n'a rien à envier aux études les plus raffinées de psychophysique humaine (consulter à ce sujet RICHELLE et LEJEUNE, 1979, 1980). Signalons seulement que ces procédures portent tantôt sur la régulation dans le temps du comportement propre du sujet, tantôt sur l'estimation de la durée d'événements extérieurs ; tantôt sur des régulations spontanées qu'induisent certaines périodicités du milieu, tantôt sur des régulations requises par les conditions d'un renforcement alimentaire ; tantôt sur des durées de l'ordre de la seconde ou des secondes, tantôt sur des minutes, voire des heures. Il ressort de cette diversité de procédures une diversité de données qui interdisent de spécifier une compétence générale sous-jacente à une diversité de performances, liées aux caractéristiques particulières des situations étudiées. Illustratif à cet égard est le paradoxe, souvent souligné, entre ce que nous avons appelé régulation temporelle spontanée et requise : si un renforcement est disponible, en échange d'une réponse motrice, à intervalles réguliers, une régulation temporelle spontanée se développera, l'animal manifestant des pauses atteignant facilement la moitié de l'intervalle -assez banalement de l'ordre des minutes- ; par contre, que la pause avant la production de la réponse motrice soit la condition du renforcement, l'attente forcée dépassera difficilement les 15 à 30 secondes. La difficulté à saisir une compétence temporelle de base s'accroît encore face aux performances différentes obtenues dans la même procédure -le même programme de conditionnement- pour peu que l'on fasse appel à des réponses différentes. Ainsi, le pigeon invité à fournir un coup de bec sur un disque lumineux au terme d'un délai d'attente maîtrise difficilement des durées critiques dépassant une douzaine ou une quinzaine de secondes. Si la réponse consiste à s'installer sur un perchoir, il s'ajuste sans peine à des durées de l'ordre de 60 secondes. Ces variations en raison du choix de la réponse -et dues sans doute au statut différent des diverses réponses dans le répertoire du sujet -ne simplifient pas les comparaisons interspécifiques visant à répondre à la question : toutes les espèces sont-elles également dotées de sens du temps ? Certes, on observe chez les quelques espèces étudiées des niveaux différents de performance : dans des procédures comparables, le poisson rouge ou la souris manifestent de moins bonnes régulations temporelles que le chat ou le singe.

Mais comme dans toute tentative de situer les espèces animales sur une échelle de capacité psychologique, il est difficile d'assurer que les situations utilisées sont équivalentes d'une espèce à l'autre. Il se pourrait que l'apparente infériorité des espèces que nous qualifions facilement d'inférieures traduise en fait notre incapacité à imaginer pour elles des conditions d'expérience adaptées à leur équipement spécifique. D'autre part, une différence importante entre espèces éloignées, dans le sens attendu par l'expérimentateur, appelle une contre-épreuve, banale mais rarement réalisée, entre espèces très voisines zoologiquement. Les écarts constatés entre chat et souris, entre pigeon et poisson ne devront être interprétés qu'avec prudence si l'on relève aussi, comme c'est le cas, entre pigeon et tourterelle, ou entre souris et mulot, voire entre souris de souches différentes, des différences non moins importantes. On en restera donc, quant à la maîtrise des temps arbitraires chez les diverses espèces, à trois hypothèses en attente d'une confirmation difficile : ou bien, à l'instar des rythmicités biologiques, les capacités de régulation acquises sont universellement répandues ; ou bien elles ont, au contraire, d'autant plus développées que l'on s'élève dans l'échelle du vivant, parallèlement à l'accroissement des capacités d'apprentissage (ces capacités d'apprentissage faisant d'ailleurs elles-mêmes l'objet d'hypothèses analogues, entre lesquelles les spécialistes ne sont pas en mesure de trancher actuellement) ; ou encore elles se seraient développées chez certaines espèces plus que chez d'autres en raison de leur valeur de survie dans des conditions écoéthologiques particulières (pour prendre un exemple un peu simpliste, les prédateurs spécialisés dans l'affût de la proie seraient capables de meilleurs contrôles temporels que leurs proies).

Les capacités de régulation temporelle varient-elles, au sein d'une même espèce, en fonction de l'âge ? Les rythmes circadiens, on le sait, -alors même qu'on leur reconnaît un caractère inné- ne se mettent parfois en place qu'à une certaine phase du développement post-natal, phase qui peut d'ailleurs n'être pas la même pour toutes les fonctions physiologiques. Les régulations acquises n'ont guère été étudiées en fonction de l'âge, jusqu'aux recherches en cours du second auteur. Des premières observations, réalisées sur des rats dès le sevrage, chez des cailliteaux et des poussins dès l'éclosion, ressort dès à présent une constatation majeure : l'animal très jeune manifeste déjà une capacité de régulation temporelle, d'autant plus nette qu'il s'agit de "régulation spontanée", c'est-à-dire induite par la périodicité des renforcements, et non exigée comme condition du renforcement. Particulièrement intéressantes sont les régulations temporelles des rats, indépendamment d'un niveau général d'activité supérieur à celui des adultes, et qui seraient de nature à masquer les

capacités de régulation temporelle. On notera au passage que les études développementales chez l'humain ne sont guère jusqu'ici descendues jusqu'aux stades les plus précoces du développement, quelques travaux (LOWE et al., 1983 ; POUTHAS, 1985) ayant abordé des sujets en cours de seconde année, et quelques recherches en cours (POUTHAS) tentant de résoudre les problèmes techniques difficiles du nourrisson. S'agissant de l'ontogenèse, les comparaisons hommes-animaux attendent de part et d'autre des données expérimentales plus complètes. Pour ce qui est des sujets adultes, on se trouve, assez curieusement, dans un domaine où, en raison de la disponibilité de l'animal, les données sont en fait infiniment plus riches et plus cohérentes chez l'animal que chez le sujet humain. En effet, si l'on dispose pour ce dernier d'une masse considérable de résultats sur l'estimation, la production et la reproduction de durées brèves, on ne dispose de rien d'équivalent aux données recueillies chez l'animal dans une dizaine de situations différentes au cours de centaines de séances expérimentales prolongées et rigoureusement contrôlées. Sans entrer dans le détail des comparaisons, on peut dès à présent affirmer, entre autres, que la précision des estimations temporelles des mammifères de laboratoire -rats, chats, singes- n'a rien à envier à celle des sujets humains.

Sur les mécanismes en jeu dans l'estimation des durées "arbitraires", on se trouve, aujourd'hui encore, en présence de plusieurs hypothèses entre lesquelles on ne peut trancher définitivement. On a tenté d'éluder la question d'un mécanisme temporel proprement dit en supposant que l'organisme se fonde sur une discrimination de ses propres conduites motrices (ou, s'agissant de l'homme, mentales) - un point donné d'une déambulation, ou la production d'une quantité donnée d'un geste répété servant de repère. Cette hypothèse quant au rôle des "conduites collatérales" se trouve infirmée par plusieurs observations empiriques, le fait, notamment, que leur blocage, s'il peut altérer momentanément la régulation temporelle, ne l'abolit pas. Elle n'est d'ailleurs pas très convaincante sur le plan théorique si l'on reconnaît, avec les découvertes de la chronobiologie, l'importance des mécanismes rythmiques internes. Il paraît plus plausible d'accorder aux conduites collatérales une fonction de compensation de l'inhibition qu'impliquerait toute régulation temporelle.

On a invoqué aussi des mécanismes périphériques, proprio - ou intéroceptifs, mais aucune expérience ne permet d'assigner aux informations en provenance des muscles ni des viscères (eux-mêmes souvent siège d'une activité ryth-

mique) un rôle précis et nécessaire dans les adaptations comportementales.

Sans doute ne chercherait-on plus dans ces directions si l'on avait mis le doigt sur le mécanisme central qui assure les régulations acquises - mécanisme qui met sans doute en jeu une base de temps et une mémoire, et fait, selon nos hypothèses, intervenir un processus actif d'inhibition. Un tel mécanisme n'est pas élucidé, moins encore son site (s'il s'agit d'un mécanisme localisé, ce qui n'est bien sûr pas nécessairement le cas). Les chronobiologistes ont identifié chez les mammifères le rôle des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus dans les rythmicités circadiennes. Cette structure n'est pas impliquée dans les régulations temporelles acquises (de l'ordre des minutes) chez le rat. Il faut donc chercher ailleurs, mais les multiples études lésionnelles n'ont pas encore révélé de structure nerveuse candidate sérieuse à ce rôle. Ceci ne suffit cependant pas à écarter la recherche des rapports possibles entre rythmes biologiques et régulations acquises. Certaines observations récentes sont à cet égard particulièrement suggestives. Si on limite l'accès à la nourriture à une plage temporelle d'une heure par exemple à intervalles réguliers, l'animal (principalement le rat) s'adapte sans peine à cette périodicité et l'anticipe par son activité motrice, pour autant quelle corresponde à des intervalles qui ne s'écartent pas trop du cycle de 24 heures (plus ou moins de 21 à 27 heures). Il semble donc y avoir une liaison entre ses capacités d'anticipation des repas et la périodicité circadienne. Or, cette régulation n'est pas entamée -non plus, rappelons-le, que les régulations conditionnées dans l'ordre des minutes- par des lésions suprachiasmatiques. Il est permis de faire l'hypothèse que les anticipations de repas à périodicité "quasi circadienne" constituent une première forme de régulation temporelle en voie de libération par rapport aux rythmicités circadiennes, forme déjà gérée par des mécanismes neuronaux partiellement différents et qui nous mettent sur la voie des régulations aux durées arbitraires. Ces dernières régulations étant généralement étudiées dans des situations impliquant des renforcements alimentaires, on voit tout l'intérêt d'aborder désormais l'étude combinée des rythmes circadiens, des anticipations quasi circadiennes et des régulations à des durées arbitraires, avec l'hypothèse que les dernières dérivent des premières par une sorte d'émancipation dont les secondes constitueraient une étape intermédiaire.

A leur tour, les régulations temporelles acquises, ainsi que nous le suggérons il y a déjà longtemps (RICHELLE, 1968) pourraient bien représenter un maillon important dans la chaîne vivante jusqu'aux conduites humaines les plus élaborées relatives à la notion de temps. Cette continuité, à travers la

différenciation et la complexification, s'inscrit bien, faut-il le souligner, dans la perspective épistémologique adoptée par PIAGET, comme elle trouve son écho dans les spéculations suggestives de FRASER (FRASER, 1982).

Alain REINBERG

*Merci, Monsieur RICHELLE pour cette excellente présentation.
Je vais maintenant passer la parole à Bernard HECQUET, Directeur du laboratoire de pharmacodynamie clinique du Centre Oscar Lambret de Lille, qui va nous parler de "Temps et médicament" et de la chronopharmacologie.*

TEMPS ET MEDICAMENT : LA CHRONOPHARMACOLOGIE

Bernard HECQUET

La chronopharmacologie est le point de rencontre de deux domaines : le domaine des rythmes biologiques et celui de l'étude du médicament sous ses différents aspects (mécanisme d'action, devenir dans l'organisme, etc...). Il en résulte deux finalités possibles : soit l'utilisation du médicament en tant qu'élément perturbateur des rythmes biologiques pour étudier ceux-ci, soit l'utilisation des rythmes biologiques pour optimiser l'effet des médicaments. En pratique, les deux objectifs vont souvent de pair et nécessitent la mise en oeuvre de techniques provenant des deux sciences d'origine. Au cours du développement de la chronopharmacologie sont toutefois apparus des problèmes spécifiques nécessitant la création de nouveaux concepts voire de nouvelles méthodologies. Ce sont ces aspects nouveaux qui méritent d'être envisagés car ils constituent une contribution originale à la connaissance du temps biologique.

Le temps est un élément qui a toujours été pris en compte dans la pharmacologie. Il fait partie intégrante du protocole d'administration de tout médicament à l'intérieur du couple : "quantité de médicament-temps" qui définit toute posologie. Mais dans la pharmacologie classique, le temps est en fait une durée dont l'origine est toujours l'instant où le médicament est introduit dans l'organisme étudié. Il n'est pas tenu compte de la position de cet instant vis-à-vis d'autres repères comme l'heure du jour, le mois, etc... On peut également constater qu'à l'intérieur de la relation "quantité du médicament-temps", il y a souvent eu une hiérarchisation évidente : le temps est "au service" de la quantité de médicament, c'est-à-dire qu'il permet de moduler celle-ci pour établir au niveau de la cible des concentrations qui soient compatibles avec