



## AI-JE DÉCOUVERT QUOI QUE CE SOIT EN CHRONOBIOLOGIE ?

Alain REINBERG

Unité de Chronobiologie. Fondation A. de Rothschild., 29 rue Manin. 75940 Paris Cedex 19.  
areinberg@wanadoo.fr

### INTRODUCTION

Paul Pévet et la SFC ont demandé à Yvan Touitou de raconter ma vie scientifique, à l'occasion de la réunion de Strasbourg, en avril 2005. Ce fut ma fête, tant les paroles d'Yvan furent chaleureuses, simples et pleines d'humour. Celles de Paul aussi. Je pensais qu'ainsi, tout était dit, lorsque Juan Antonio Madrid (Université de Murcie) m'a demandé, pour le livre dont il prépare l'édition, un papier faisant état des mes « découvertes » en chronobiologie, pour le publier avec le chapitre que j'avais écrit à sa demande. Afin de m'inciter à donner mon accord, Juan Antonio me faisait savoir que tous auteurs sollicités avaient accepté de rédiger, le dit papier, à la première personne. Qu'avais-je découvert ? Chaque année, le CNRS m'avait demandé de répondre à cette question sous la forme d'un rapport d'activité. Publier ou périr, c'était une condition de survie pour l'Unité (CNRS N°105) que je dirigeais. S'agissait-il de découvertes ?

L'exercice que m'imposait mon collègue espagnol m'avait mis dans un bel embarras. Il fallait tout reprendre. Qu'est-ce qu'une découverte ? Je n'en sais rien. Qui est un « découvreur » ? Probablement un prestidigitateur qui sort un lapin vivant d'un chapeau claqué inévitablement vide. Dans cette sorte de magie, il y a toujours un truc. L'histoire de nombreuses découvertes en chronobiologie m'apparaissait comme résultat d'un ensemble de travaux plutôt que celui d'une œuvre individuelle. De plus, je savais qu'une partie de cette histoire restait cachée car elle n'a sa place ni dans un rapport d'activité de chercheur, ni dans une publication scientifique, même dans sa partie consacrée à la discussion des résultats. L'auteur est obligé d'adopter un ton sérieux, un langage choisi et, bien entendu, ne doit rien dire du non-dit.

Avis au lecteur : Ce texte n'est ni un rapport, ni un article. Merci aux éditeurs de « Rythmes » de m'avoir donné cette liberté d'écriture.

### SE BATTRE POUR LA CHONOBIOLOGIE

Mon but essentiel, dans les années 60, n'était pas d'être perçu comme un « découvreur » potentiel mais comme un chercheur qui se bat efficacement, à coup de résultats solides, pour la reconnaissance de la chronobiologie comme nou-

veau domaine scientifique. Nous n'étions guère nombreux à explorer exclusivement, les rythmes biologiques. Certains affirmaient que nous faisons dans l'astrologie ou, pire encore, dans le « biorythme », une méchante machine à pomper les sous des gogos.

En France, le « nous » comprenait le noyau dur des chercheurs qui fondèrent le Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques, aujourd'hui la SFC. C'était, entre autres, un moyen collectif de défense d'une espèce de chercheurs qui se sentait en danger. J'insistais, en toutes circonstances, sur le caractère de nouveauté des résultats obtenus en chronobiologie humaine. Le temps devait être pris en considération dans toutes les sciences de vie, y compris la médecine. Cela suggérait des découvertes, pour justifier la confiance, peu à peu croissante, que le CNRS me manifestait, mais surtout pour convaincre mes maîtres et mes pairs de l'importance de la dimension temporelle pour une meilleure compréhension de la physiologie, de la pathologie et de la thérapeutique.

En 1957, nous pensions, Jean Ghata et moi, que suffisamment de preuves expérimentales avaient été accumulées pour pouvoir déclarer que « l'activité rythmique est une propriété fondamentale de la matière vivante » (1). Référence était faite aux rythmes ultradiens et circadiens dont les propriétés révélaient de frappantes similitudes : caractère endogène, stabilité de la période, etc. Ce faisant, nous généralisons la proposition de neurophysiologistes comme A. Fessard (2) et mon maître H. Cardot, faite en 1936 : « le processus rythmique est le mode normal d'activité de tous les systèmes excitables ». Ce qui est banal en 2005 ne l'était pas en 1957. Ceux qui revisitent les rythmes font rarement état de la contribution de neurophysiologistes comme Fessard et Cardot.

### QU'EST-CE QUE DÉCOUVRIR ?

Il faudrait remonter à Platon et Aristote et discuter de l'aspect métaphysique de la connaissance scientifique. Ils enseignaient que le puzzle de l'inconnaissable est illimité et que l'homme doit se contenter d'en découvrir laborieusement de petites pièces. Maintenant, certains philosophes comme O. Hamelin, remplacent la notion d'un inconnaissable par celle, plus dynamique, de la construction synthétique du monde qui marche-

rait au pas du renouvellement des théories et des expériences probantes.

Dans un couloir de l'ancienne Fac de Médecine de Paris on peut admirer la statue d'une jolie femme qui débute, par le haut, une sorte de strip-tease. Tout bonnement : « La Nature se dévoilant devant la Science ». N'est-ce pas là suggérer qu'on a beau découvrir, le plus intéressant reste caché ?

Pour Littré, le premier sens de « découvrir » est : ôter ce qui couvrait une chose ou une personne. Le sens scientifique du terme n'occupe que le quatrième rang, avec Newton comme exemple.

Pour Alain Rey, « découvrir » (vers 1120) vient du bas latin, avec le sens abstrait de « révéler, montrer » dans un contexte religieux. Puis il saute à Montaigne (1580) : « faire connaître le premier une chose ignorée ». Voilà qui me plait, car cette définition peut renvoyer à l'illusionniste. Celui qui fait connaître la chose est-il toujours celui qui, le premier, la trouve ?

La spécialisation scientifique du terme semble dater du XIX<sup>e</sup> siècle : « établissement d'une vérité par la science ». En 2005, cette noble définition est devenue contestable (3).

Le mythe du génial chercheur isolé est entretenu par la BD comme par le comité Nobel et avec la même fantaisie. En 1926, J. Fibiger fut couronné, en Suède, pour la découverte de l'origine parasitaire du cancer. Le coupable était un vers rond au nom bizarre. Ah ! la sale bête.

Même pour une découverte majeure, comme celle de la structure en double hélice de l'ADN, le rôle exclusif de J. Watson et F. Crick (Prix Nobel 1962) est aujourd'hui mis en doute (4). Le modèle, proposé par ces auteurs n'a pu être bâti qu'à partir des résultats de Oswald Avery (il montre, en 1944, que l'ADN est le constituant essentiel du chromosome) et de ceux de Rosalind Franklin, « The Dark Lady of DNA » (5), qui obtint les clichés de diffraction aux rayons X. Pourquoi ces deux derniers n'ont-ils pas le même crédit que les lauréats ? « Les historiens [des sciences] préfèrent les révolutions scientifiques et les controverses bruyantes entre acteurs médiatiques » remarque M. Morange (4).

### **LES ÉPIGONES D'EINSTEIN À LA RECHERCHE DU TEMPS PERDU**

C. Pittendrigh (6), J. Aschoff (7) et moi (8,9) faisons partie des rares chronobiologistes à prendre une certaine distance pour mieux situer la nouveauté et l'originalité de notre discipline.

J'ai été invité à une demi-douzaine de conférences sur le Temps qui réunissaient des philosophes, des physiciens, des cosmologues...

Souvent, je fus le seul biologiste. Par rapport à ces spécialistes, brillants et charmants, j'ai parfois eu le sentiment d'être le déshérité. Disciples de Platon, ils naviguaient à l'aise dans le Monde des Idées, conçues *a priori* comme l'est une construction mathématique, alors que je ramais dans le Monde sublunaire d'Aristote, celui de l'intelligibilité de ce qui est sensible. Le temps du vivant, dont je parlais, n'avait plus rien de commun avec le temps de tous mes collègues physiciens pour la simple et bonne raison que ces derniers l'avait écrabouillé au point de le rendre méconnaissable.

Le biologiste explore des phénomènes très complexes et pense de manière multifactorielle, alors que le physicien se débarrasse de quantité de facteurs, l'idéal étant de n'en garder qu'un, en le purifiant au besoin. Le physicien s'exprime en langage mathématique, ce que ne peut faire le biologiste. « Tout phénomène naturel est un langage mal compris » déclare R. Thom. Pour S. Hawking (10) on ne connaît pas encore la modélisation mathématique (le langage) des lois fondamentales de la biologie.

Il y a plus de mille livres sur le temps. Les auteurs de tous ceux que j'ai lu encensent, à juste titre, Newton et Einstein mais se gardent bien de souligner que ces deux hommes de génie ont tué le temps. Avec mes rythmes et mes cycles, avec mon p'tit vélo de chronobiologiste, j'avais l'air de quoi, ma mère ? Ce non-dit me tarabustait, si bien que j'ai écrit, à mon tour, deux essais sur le temps (8, 9) revendiquant pour notre discipline la part du discours qui me semblait lui revenir.

Dans le modèle de gravitation universelle, inventé par Newton, la force d'attraction dépend de la masse et de la distance entre les corps. Le temps disparaît, ce qui embête un peu l'amateur de pommes qui chutent. Alors, il fait intervenir un « temps absolu » pour décrire le mouvement d'un objet dans l'espace. Le temps devient continu si bien, qu'en conséquence, on ne distingue plus « l'avant » de « l'après », qu'on passe du passé au futur et du futur au passé comme sur des roulettes. Du même coup le principe de causalité disparaît, et voilà le biologiste privé d'un « instrument » indispensable à son raisonnement. Einstein, dans le modèle de la relativité générale, élimine radicalement le temps, comme entité indépendante. Le voilà lié à l'espace dont il ne peut plus se distinguer. Un espace énorme et un temps réduit à sa plus simple inexpressivité.

La lecture de S. Hawking m'a convaincu du fait que je ne pouvais rien comprendre à la beauté de cette théorie unificatrice et à sa formulation mathématique. Ceux qui le peuvent ne représentent que 0.1% de l'humanité. Cela fait 99,9% de pauvres ignares, y compris, bien sûr, les biologistes

(Suite de la page 66)

et les philosophes. Le temps, raconte Hawking, est devenu « imaginaire », un concept mathématique bien défini qui fait appel aux nombres du même nom. Un nombre « réel », positif ou négatif, élevé au carré, donne toujours un nombre positif. Un nombre « imaginaire » a un carré négatif. Le temps imaginaire est un petit bidule perdu dans un univers qui passe de quatre à deux dimensions. C'est un peu comme le sourire du chat du Cheshire, un sourire qui persiste, aux yeux d'Alice, quand le chat disparaît au Pays des Merveilles de Lewis Carroll. La pensée de Hawking m'inquiète. Ce super physicien sait tout, car seul un super physicien est capable de comprendre le temps et tout le toutime. Il se croit donc en position d'imposer sa conception du temps aux 99,9% des Cros-Magon microcéphales. « Il semble clair... [ écrit-il ] que la vie, telle que nous la connaissons, ne peut exister que dans les régions de l'espace-temps dans lesquelles une dimension du temps et trois dimensions de l'espace ne soient pas fortement enroulées sur elles-mêmes ». C'est éblouissant de clarté ! Je ne suis pas le seul à s'être affranchi de cette dictature intellectuelle. Des philosophes, comme Claudine Tiercelin, écrivent en 2005 : « Si tout ce qui existe est physique, comment quelque chose peut-il émerger qui soit radicalement nouveau ? » (41).

Heureusement, on peut être physicien et s'intéresser au temps et à la chronobiologie. C'est le cas de Jean De Prins qui aida de nombreux membres du GERB à mieux analyser les séries temporelles qu'ils obtenaient. Jean nous a appris que beaucoup de mathématiciens se sentaient plus à l'aise dans les systèmes linéaires que dans les systèmes qui ne l'étaient pas. Dans le domaine du non linéaire leur préférence s'est portée sur les fonctions circulaires (lignes trigonométriques) qui leur permettent de retomber dans le linéaire. Une des conséquences de cela est un manque d'outils statistiques utilisables par les chronobiologistes qui doivent analyser des phénomènes non linéaires. En 1967, Franz Halberg m'avait convaincu de l'intérêt de la méthode du cosinor qu'il venait d'inventer (11). Les conseils, formulés par De Prins (12) et présentés au GERB, m'apprirent à utiliser cet outil de façon prudente et pertinente.

### **UNE DÉCOUVERTE, DES DÉCOUVEREURS**

Il y a eu plus de chercheurs au XX<sup>e</sup> siècle que dans toute l'histoire de l'humanité. C'est aussi vrai en chronobiologie, suivant J. Aschoff (7). Il existe donc, de nos jours, une grande probabilité de rencontrer non pas un mais plusieurs chercheurs (ou groupes de chercheurs) qui revendiquent la même trouvaille. Mais, lorsque plusieurs chercheurs et chercheuses sortent en même temps de leur baignoire en criant « Euréka ! », n'est-ce pas un plus pour la découverte ?

En 1954, F. Halberg (13) propose le concept de synchroniseur et J. Aschoff (14) celui de Zeitgeber. Les donneurs de temps étaient découverts simultanément. Des auteurs, en 1964, avaient rapporté que le mâle humain, adulte et jeune n'avait pas de rythme journalier de la testostérone (T) plasmatique. Cette exception spécifique était surprenante. Avec F. Dray et J. Sébaoun (15) nous avons utilisé la méthode assez sophistiquée de la double dilution isotopique pour valider un rythme de 24h de la T libre chez l'homme adulte sain. De tous mes papiers, c'est le plus cité. Pourquoi ? Bien malin celui qui peut répondre. Certes, il a fallu attendre la simplification des méthodes de dosage pour que ce résultat soit largement confirmé. En fait, il ne suffit pas de rapporter une trouvaille scientifique, il faut qu'elle soit vérifiée par d'autres, pour asseoir sa crédibilité.

Elliot Weizman m'a raconté une histoire qui ne manque pas de sel. En 1970, il met au point une méthode de cathétérisme veineux qui permet la collecte du sang toutes les quelques minutes, pendant 24h, afin d'y doser le cortisol. Il découvre que, chez l'humain, l'hormone n'est pas sécrétée entre minuit et 04.00h. Le papier qu'il envoie au J Clin Endocr & Metab est refusé. Fort mécontent, il se rend au labo de son ami Hellman, un biochimiste réputé, et lui sort : « J'aimerais bien connaître le fils de chienne qui prend mon travail pour de la bouse de vache ! ». « C'est moi », répond Hellman. Et de s'expliquer. Comment le cortisol plasmatique, indispensable à la vie, peut-il tomber à zéro, pendant la moitié de la nuit ? Ils décident de refaire la manip ensemble et, comme la découverte se vérifie, Hellman devient le co-auteur d'une nouvelle version du papier qui, cette fois, est accepté (16).

L'acquisition de méthodes relativement plus simples de dosages hormonaux facilitait l'étude des rythmes saisonniers, à partir de rythmes journaliers échantillonnés sur plus d'un an chez les mêmes sujets. Nous avons alors pu quantifier les variations annuelles de diverses fonctions endocriniennes, entre autres celles du testicule humain (17). Par la même occasion nous avons étudié les rythmes de l'activité sexuelle des mêmes sujets, coïts et masturbations (18).

Les rythmes annuels de la T et de l'activité sexuelle d'oiseaux et de mammifères varient de façon à peu près similaire (19). Il en va de même pour le mâle humain (17,18). Ce sont des recherches difficiles à réaliser si bien que notre « population » se limitait à 5 sujets, ce que nous annoncions dans les titres. Que faire pour vérifier ce cycle comportemental du mâle humain ? Michael Smolensky me proposa d'étudier les rythmes des viols déclarés à Houston et à Paris, en coopérant avec les polices de ces deux villes. Des résultats très cohérents furent obtenus

(Suite page 68)



(Suite de la page 67)  
(20).

Nous étions satisfaits puisque nos deux équipes respectives découvraient la même chose, en même temps. En écumant la bibliographie nous avons aussi découvert l'existence de trois publications, précédant la nôtre, dont celle de A. Leffingwell qui étudia les « offences against chastety » de 1880 à 1884 dans la très prude Angleterre victorienne. Heureusement, la similitude de tous les résultats était très grande (20). Moralité (?) si l'on veut absolument être classé le premier, il n'est pas recommandé de se plonger à corps perdu dans la mer des références.

En 1959, E. Haus et F. Halberg (21) décrivent un rythme journalier de la susceptibilité de la souris à l'éthanol. Ils ouvrent la voie de la chronotoxicologie. En 1968, L. Scheving et al (22) ouvrent celle de la chronopharmacologie en décrivant le rythme journalier des effets d'un barbiturique chez le rat. En 1964, lors d'une réunion de l'OTAN, organisée par J. Aschoff, j'étais le seul à présenter un travail de clinique expérimentale. Il concernait le rythme journalier de la réactivité de la peau humaine à l'histamine (23). Plusieurs années après, je rencontrai K. de Vries en Hollande. Il m'apprit, qu'en 1962, il avait découvert la même chose en prenant la bronche humaine comme système cible (24). J'ignorais que de Vries m'avait grillé. Mon seul avantage sur lui restait d'avoir montré que ce rythme de chronosusceptibilité avait des relations temporelles avec les variations circadiennes de l'activité corticosurrénalienne.

En 1974, lors d'une réunion en Italie, je tentais, dans un rapport, de disséquer les mécanismes de la chronopharmacologie clinique (25). J'ai proposé de considérer, d'un côté, la chronocinétique d'un agent et, de l'autre côté, la chronesthésie (ou chronopharmacodynamie) du système cible à cet agent (25). Pour ce faire, je puisais beaucoup d'exemples dans nos résultats obtenus depuis 1967. À la même réunion, Halberg proposa les mêmes concepts sous des noms divers (26). Sa tactique était de pondre un néologisme à chacune de ses trouvailles, ce qui, ensuite, lui permettait de ne pas citer les autres, dont j'étais. Bof ! Le plus important était de faire accepter ces concepts par la communauté scientifique par l'apport de nouveaux résultats expérimentaux. Des conférences invitées me furent demandées lors de réunions de Sociétés de Pharmacologie en France, en Italie, en Allemagne, en Espagne. J'ai été chargé d'organiser des symposia satellites aux réunions des Sociétés Internationales de Physiologie (IUPS-Paris 1977) et de Pharmacologie (IUPHAR-Paris 1978). Ce fut le début d'une série régulière de réunions qui eurent lieu en Suisse, en France, aux USA et en Allemagne avec la coopération étroite d'autres découvreurs comme M. Smolensky (Houston), G. Labrecque (Quebec), E. Haus (USA), B. Lemmer (Heidelberg-Mannheim).

Il convient de donner crédit à Virey (1814), Jöres (1939), Möllerstöm (1953), Menzel (1955) d'avoir promu l'idée que, chez l'homme, les effets désirés et non désirés des médicaments dépendent de l'heure d'administration. Nous avons forgé le mot « chronothérapie », en 1971, en lui donnant un contenu et un sens précis (27). Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance corticosurrénalienne l'absence de sécrétion du cortisol, donc de son rythme circadien, conduit à la disparition d'un ensemble d'autres rythmes. Pour survivre ces malades ont besoin d'hydrocortisone. Nous avons montré qu'en leur donnant la dose majeure de l'hormone à 08.00h on mimait sa biodisponibilité physiologique et on restaurait les rythmes qui sont (au moins partiellement) contrôlés par celui du cortisol. Le but de la chronothérapie est de contribuer à recouvrer un bon état de santé, y compris le retour à la normale de l'organisation temporelle altérée par la maladie. Le terme de chronothérapie fut aussi utilisé par Weitzman et al en 1981 (28) pour le traitement de troubles particuliers du rythme veille-sommeil : les syndromes des retard de phase (delayed sleep phase syndroms). Le but de la thérapeutique est, dans ce cas aussi, de re-synchroniser le sujet. *Restituere ad integrum*, remettre dans son état premier, normaliser, a toujours été un but majeur de la médecine.

### **LA CHRONOBIOLOGIE DE L'HUMAIN DIFFÈRE-T-ELLE DE CELLE DES RONGEURS DE LABORATOIRE ?**

Lors de la réunion de la SFC à Lyon, en mai 1998, Michel Jouvet rappelait que les chronobiologistes et les hypnologues ont mis dix ans à pouvoir se comprendre, car les premiers oeuvraient chez le rat, la souris et le hamster alors que les seconds avaient le chat pour modèle. Les chats sont de drôles de dormeurs. Chez ≈ 70% d'entre eux le rythme veille-sommeil est éloigné de 24h, ce qui n'est pas le cas des rongeurs.

L'humain diffère des autres mammifères par le développement de son cortex cérébral. De ce fait, ne s'écarte-t-il pas, lui aussi, du modèle des rongeurs pour ce qui concerne la chronobiologie ? Les signaux qui nous synchronisent ne sont-ils pas essentiellement non-photiques ? N'y a-t-il pas, pour notre espèce, un dialogue NSC-cortex ? C'est peut être là que se nichent les découvertes (29).

Certains déclarent que l'homme ne produit que des rythmes « vaseux » (sloppy rhythms) (30), un autre (31) que le sujet doit être « heureux » pour en produire de jolis. Et pour rendre heureux un chronobiologiste, il faut quoi ? Certes, la chronobiologie humaine est une course d'obstacle. Les raisons en sont multiples : grande variabilité interindividuelle ; groupes manquant d'homogénéité ; casse-tête de la collecte des données ; chasse aux volontaires, etc,

(Suite page 69)

(Suite de la page 68)

etc.

Comme tous mes collègues, j'ai vite compris que la priorité des priorités d'un chercheur du CNRS est de trouver des crédits. Ouvrant chez l'homme et en chronobiologie, c'était encore plus difficile. À nouveau du non-dit ! La première des manip de chronopharmacologie clinique, nous l'avons faite sur l'aspirine, en 1967 (32) ; les volontaires sains furent des gens du labo et j'en étais. Ce bricolage nous ayant réussi nous avons décidé de récidiver en montant, cette fois, une grosse machine. Où trouver les sous ? Le CNRS, l'INSERM n'avaient rien à lâcher. Les responsables de l'industrie pharmaceutique m'ont expliqué qu'ils examineraient volontiers un projet solide, mais pas celui de cette chrono-machin dont ils n'avaient jamais entendu parler. En cette ère pompidolienne, c'était l'Armée qui monopolisait les moyens de recherches. Son projet était d'avoir des soldats en forme 24h/24.

Connaissant l'étude de Haus (21) j'étais prêt à parier que l'alcool n'était pas le bon moyen. J'ignorais, qu'en 1967, J. Rutenfranz et al (36) avaient montré que la prise vespérale d'alcool, par rapport à celle du matin, abaissait de 30% les performances. Les résultats obtenus, grâce à notre contrat militaire, nous firent découvrir la chronesthésie. En effet, il y avait bien des rythmes circadiens de l'altération des courbes de la température, des catécholamines, de nombreux tests cognitifs (34,35), mais ces rythmes étaient indépendants de l'éthanolémie et de sa chronocinétique. Je tiens d'autant plus à ce concept de chronesthésie que son importance me paraît sous-estimée (36).

La « galère », je l'ai vécue en étudiant, pendant plus de 15 ans, les rythmes d'une centaine de travailleurs postés. On est mal perçu par les syndicalistes (ce type cherche le coup tordu qui nous fera bosser plus !), par les patrons (ce type va trouver que nous contreviendons à la législation du travail) et par les physiologistes (les données que ce collègue recueille sur le terrain sont-elles fiables ?). C'est, entre autres, la Shell Française qui m'a aidé et le CNRS qui a garanti mon indépendance matérielle et morale. Les postés travaillent dans un monde réel donc à risque, si bien que pour étudier leurs rythmes il faut œuvrer sur place, avec eux. Les expériences de labo, animales (les mouches et les souris « postées » !) et humaines donnent des résultats impeccables mais sans valeur pratique, en particulier la très stressante « constante routine ». Une des solutions est d'étudier chaque posté individuellement, de manière longitudinale. Ce faisant, on collecte un nombre de données suffisant pour quantifier valablement l'acrophase, l'amplitude et le niveau moyen de ses rythmes. Mais surtout on peut en mesurer, précisément, la période par des analyses spectrales ou des spectres de puissance (suivant la méthode de De Prins, par exp (37). Ce

n'est pas la densité des points de mesure, mais la durée de l'enregistrement qui compte. Plus il est long ( $n \geq 8$  jours) plus la mesure du  $\tau$  circadien est affinée. Si je donne ici ces détails, c'est qu'ils sont mal connus, même des arbitres consultés pour l'acceptation des papiers car, bien souvent, le non-linéaire n'est pas leur truc.

Une de nos trouvailles est que la désynchronisation est un phénomène banal et fréquent, chez le posté comme chez l'adulte sain non posté (29, 38). Plus intéressant encore est que la période de la force musculaire de la main droite diffère assez souvent de celle de la gauche (29,38). Deux de mes anciens collaborateurs, Yutaka Motohashi et Atanu Pati ont confirmé ces résultats au Japon (1990) et en Inde (2000). Cette variabilité de  $\tau$  entre les cotés droit et gauche se comprend si les hémisphères du cortex cérébral humain ont des activités rythmiques différentes, autrement dit, s'ils possèdent chacun des horloges biologiques capables de fonctionner de façon autonome. Pour éprouver cette hypothèse, il était indispensable d'étudier des fonctions cognitives, comme les temps de réaction (TR) à des signaux lumineux car, ce faisant, les rythmes de chaque main peuvent être explorés. Nous avons discuté de cela avec Yosi Shub et Israël Ashkenazi (Tel Aviv University) et Aléna Bicakova-Rocher, Yvan Touitou et d'autres collègues parisiens. L'équipe de Tel Aviv a étudié des pilotes qui vécurent trois jours dans un simulateur de vol hautement sophistiqué. À Paris, les sujets furent entraînés à utiliser, pendant 10 jours, un enregistreur portable et « computerisé ». Quand la tâche est relativement facile, le  $\tau$  des rythmes du TR est égal à 24h. Quand la tâche est difficile (e.g. TR de choix) la main dominante conserve un  $\tau = 24h$ , cependant que la main non dominante a un  $\tau < 24h$ . En outre, chez le même sujet, les  $\tau$  des TR et ceux de la force musculaire peuvent différer entre les mains droite et gauche. Ces résultats, obtenus simultanément, furent publiés dans le même journal (39,40). S'agit-il d'une découverte ? Pas encore, puisque ces travaux ne sont jamais cités par les chronobiologistes qui pensent que le modèle d'une seule horloge maîtresse est valable pour tous les mammifères.

## CONCLUSION

Je ne sais toujours pas ce qu'est une découverte scientifique car les plus solides, en apparence, peuvent avoir des aspects et/ou des attributions discutables. Cependant, il faut bien accepter la notion de découverte car, sans elle, il n'y aurait plus de carrière de chercheur. Pourquoi pas « trouvaille » ? D'aucuns peuvent m'objecter que ça ne fait pas sérieux. D'accord pour « découverte ». Il me semble que, depuis le XX<sup>e</sup> siècle, il est difficile d'en attribuer une à un seul chercheur. Il en va des bonnes idées comme des fruits mûrs, leur cueillette n'est pas né-

(Suite page 70)

(Suite de la page 69)

cessairement un jeu de solitaire.

Si le découvreur est rarement seul, la mauvaise stratégie est de ne pas lire très attentivement la littérature scientifique, comme la mauvaise tactique est de ne pas citer ses compétiteurs. Tôt ou tard viendra celui qui découvrira que le découvreur n'est pas le seul à mériter ce titre. Quant à volontairement omettre de citer les chercheurs dont on ne partage pas les idées...

Finalement, je n'ai pas répondu à la question qui m'était posée.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Reinberg A, Ghata J. Les rythmes biologiques. PUF, Paris. 1<sup>ère</sup> Ed 1957, 7<sup>ème</sup> Ed 1997.
2. Fessard A. Les propriétés rythmiques de la matière vivante. Hermann & Cie. Paris 1936.
3. « 10 brèves histoires de faits scientifiques » Science et Avenir. Hors-série N° 142. Avril/mai 2005
4. Morange M. La double hélice de Crick et Watson. Science et Avenir. Hors-série N° 162 p.16-21. Avril 2005
5. Maddox B. Rosalind Franklin : The Black Lady of DNA. Harper Collins. London. 2002
6. Pittendrigh C. Temporal organization. Reflections of a Darwinian clock watcher. Ann. Rev. Physiol 55 : 17-54, 1993
7. Aschoff J. Sources of thoughts. From temperature regulation to rhythm research. Chronobiol Int. 7 : 199-186, 1990.
8. Reinberg A. Le temps humain et les rythmes biologiques. Éditions du Rocher. Paris. 1998.
9. Reinberg A. L'art et les secrets du temps. Éditions du Rocher. Paris. 2001
10. Hawking S.W. Une brève histoire du temps. Du big bang aux trous noirs. Flammarion, Champs. Paris. 1989
11. Halberg F, Reinberg A. Rythmes circadiens et rythmes de basse fréquence en physiologie humaine. J Physiol (Paris) 59 : 117-200, 1967
12. De Prins J, Waldura J. Sightseeing around the single cosinor. Chronobiol Int. 10 :395-400, 1993
13. Halberg F, Visscher MG, Bittner JJ. Relation of visual factors to eosinophil rhythm in mice. Am J Physiol, 179 : 229-234, 1954
14. Aschoff J. Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik. Naturwissenschaften. 41 : 49-56, 1954
15. Dray F, Reinberg A, Sebaoun J. Rythme biologique de la testostérone libre du plasma chez l'homme adulte sain. Variation circadienne. Comptes-Rendus Acad. Sc. Paris 261:573-576, 1965.
16. Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J Clin Endocr Metab, 33 : 14-22, 1971
17. Reinberg A, Logoguy M, Cesselin F, Legrand JC, Delassale A, Antrassian J, Lagogey A. Circadian and circannual rhythms in plasma hormones and other variables of five healthy young human males. Acta Endocrinologica 88 : 417-427, 1978
18. Reinberg A, Lagogey M. Circadian and circannual rhythms in sexual activity and plasma hormones (FSH, LH, testosterone) of five human males. Arch Sex Behavior, 7 :13-30, 1978
19. Assenmacher I, Farner DS (Eds). Environmental endocrinology. Springer. Berlin, New York 1978.
20. Smolensky MH, Reinberg A, Bicakova-Rocher A, Sanford J. Chronoepidemiological search for circannual changes in the sexual activity of human males. Chronobiologia, 8 : 217-230, 1981
21. Haus E, Halberg F. 24h rhythm in susceptibility of C mice to ethanol. J Appl Physiol, 14: 878-880, 1959.
22. Scheving L, Donald F, Vedral DF, Pauly JE. A circadian susceptibility rhythms in rats to pentobarbital sodium. Anat Rec 160:m 741-750, 1968
23. Reinberg A. Hours of changing responsiveness in relation to allergy and the circadian adrenal cycle. In: J. Aschoff (Ed) "Circadian clocks" 214-218, North Holland Publ. Co. Amsterdam, 1965
24. Vries K de, Goei JT, Booij-Noord H, Orie NGM. Changes during 24h in the lung function and histamine hyperreactivity. Int Arch Allergy 20: 93-98, 1962
25. Reinberg A. Chronopharmacology in man. Chronobiologia 1 (Suppl1) 157- 185. 1974
26. Halberg F. Protection by timing treatment according to bodily rhythms an analogy to protection by scrubbing before surgery. Chronobiologia 1 (suppl 1) 27-68, 1974
27. Reinberg A, Ghata J, Halberg F, Abulker C, Dupont J. Distribution temporelle du traitement de l'insuffisance cortico-surrénalienne. Essai de chronothérapeutique. Ann Endocrinol (Paris) 32: 566-573, 1971
28. Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM. Delayed sleep phase syndrom. A chronobiological disorder with sleep onset insomnia. Arch Geb Psychiatr. 38 : 732-745, 1981
29. Reinberg A, Ashkenazi IE. Concepts in human biological rhythms. Dialogues in Clin Neurosci 5 : 327-342, 2003
30. Murphy PJ, Campbell SS. Physiology of the circadian system in animals and humans. J Clin Neurophysiol, 13 ; 2-16, 1996
31. Wever R. The circadian system of man. Springer New York. 1979
32. Reinberg A, Zagulla-Mally Z, Ghata J, Halberg F. Circadian rhythm in the duration of salicylate excretion referred to phase of excretory rhythm and routine. Proc Soc Exp Biol. 124 :826-832, 1967
33. Rutenfranz J, Singer R. Untersuchungen der Fräguigkeit einer Abhängigkeit de Alcholwirkung von der Tagerzeit. Int Z angew Physiol. 24 : 1-17, 1967
34. Reinberg A, Clench J, Aymard N, Gaillot M, Bourdon A, Gervais P, Abulker C, Dupont J. Variations circadiennes des effets de l'éthanol et de l'éthanolémie de l'homme adulte sain. Étude chronopharmacologique. J Physiol (Paris) 70 : 435-456, 1975
35. Reinberg A. Circadian changes in psychologic effects of ethanol. Neuropsychopharmacology. 7 : 146-149, 1992
36. Reinberg A. Rythmes circadien de la sensibilité des systèmes cibles aux médicaments : un phénomène sous estimé. Bull Acad Natle Med. 180 : 533-547, 1996
37. Reinberg A, Andlauer P, De Prins J, Malbecq W, Vieux N, Bourdeleau P. Desynchronization of the oral temperature circadian rhythm and tolerance to shift work. Nature, 308: 272-274, 1984
38. Reinberg A, Motohashi Y, Boudleau P, Andlauer P, Lévi F, Bicakova-Rocher A. Alteration of period and amplitude of circadian rhythms in shift workers, With special reference to temperature, right- and left-hand grip strength. Eur J Appl Physiol, 57: 15-25, 1988
39. Shub Y, Ashkenazi I, Reinberg A. Difference between left- and right-hand reaction time rhythms: indications of shifts in strategy of human brain activity. Cogn Brain Research. 6: 141-146, 1997
40. Reinberg A, Bicakova-Rocher A, Nougquier J, Gorceix A, Mechkouri M, Toutou Y, Ashkenazi I. Circadian rhythm's period in reaction time to light signals: difference between right-and left-hand side. Cogn Brain Research 6: 135-140, 1997
41. Tiercelin C. Le concept d'émergence est-il métaphysique ? Science et Avenir, Hors série n° 143 p 53, Juillet/Août 2005.