50376
1974
130

50376
1974
130

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

DE LILLE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN PHYSIOLOGIE ANIMALE

(3e cycle)

par

Michel COLLACHE

Etude du métabolisme et de la fréquence cardiaque chez deux lots de rats d'émotivité différente dans diverses conditions de température ambiante

---

Soutenue le 12 Novembre 1974 devant la commission d'examen

Membres du jury : MM. S. BOUISSET Président
Y. HOUDAS Examinateurs
E. PERTUZON
J.C. ROY

BIBLIOTHÈQUE Section de SCIENCES LILLE

TRAVAIL REALISE AU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE GENERALE , UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

P L A N

pages :

Introduction 1

CHAPITRE I : TECHNIQUE ET PROTOCOLE 6

I TECHNIQUE ET APPAREILLAGE 6

1) Open-field 6

2) Appareil de mesure du métabolisme 6

3) Mode d'enregistrement de la fréquence cardiaque .. 7

II PROTOCOLE EXPERIMENTAL 8

Première série

1) Passage à l'open-field 9

2) Mesures du métabolisme et de la fréquence cardiaque 10

a) conduite pratique des mesures 10
b) ordre chronologique des mesures 11

Deuxième série

1) Open-field 12

2) Mesures de métabolisme seul 13

3) Mesures de métabolisme et de fréquence cardiaque simultanées 13

CHAPITRE II : RESULTATS 14

I MODE D'EXPRESSION DES RESULTATS 14

A) Open-field 14

B) Métabolisme 15

C) Fréquence cardiaque 16

II RESULTATS DE LA PREMIERE SERIE EXPERIMENTALE 16

A) Open-field 16

B) Métabolisme 18

C) Fréquence cardiaque 19

pages :

III RESULTATS DE LA DEUXIEME SERIE EXPERIMENTALE 20

A) Open-field 20

B) Métabolisme 22

C) Fréquence cardiaque 24

CHAPITRE III : DISCUSSION 26

I CRITIQUE DES TECHNIQUES UTILISEES & DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL : PRECISION et VALIDITE DES MESURES 26

A) Open-field 26

B) Métabolisme 29

1) Sensibilité et fidélité de l'appareil 29

- effet des variations de pression partielle d'oxygène 30

- degré hygrométrique de la chambre respiratoire 31

2) Choix des unités permettant une correction exacte des différences de poids corporel chez les rats 35

- relation poids/métabolisme dans la littérature 36

- détermination expérimentale de la relation 38

- conclusion 40

3) Valeur des résultats comme reflet du métabolisme de repos 40

- conditions matérielles 41

- conditions temporelles 42

- conditions de repos 45
  . habituation 45
  . repos 47
  Heusner 48
  Bramante 50
  Denckla 52

- comparaison des résultats des trois auteurs 54

- comparaison de nos valeurs à celles de la littérature 56

4) Conclusion 57

pages :

C) Fréquence cardiaque 61

1) Sensibilité et fidélité de la technique 61

2) Variation de la fréquence cardiaque en fonction du poids 61

3) Valeur des mesures en tant que fréquence cardiaque de repos 62

II COMPARAISON DES DEUX LOTS DE RATS WISTAR & SPRAGUE DAWLEY 66

1) Différence de souche et d'émotivité 66

2) Différence de consommation d'oxygène et de fréquence cardiaque à la neutralité thermique 68

a) détermination de la neutralité thermique .. 68
b) différence de métabolisme entre les deux souches 71
c) différence de fréquence cardiaque 73

3) Evolution du métabolisme et de la fréquence cardiaque des animaux des deux souches en fonction de la température ambiante 73

a) évolution du métabolisme 73
b) évolution de la fréquence cardiaque 76
c) corrélation entre métabolisme et fréquence cardiaque en fonction de la thermo-régulation 77
. intérêt théorique 77
. régressions expérimentales 78
. interprétation & utilisation des régressions 79
. conclusion 80

CONCLUSION 81

RESUME 88

Bibliographie 91

-oOo-

INTRODUCTION

Lors de travaux antérieurs effectués au laboratoire s'est manifesté l'intérêt de mesures comparatives du métabolisme de repos de deux souches de rats présentant à la fois une émotivité, une fréquence cardiaque, et une excrétion urinaire de catécholamines différentes.

En effet l'analyse du comportement émotionnel des deux souches en présence, Wistar et Sprague Dawley, d'origine distincte mais morphologiquement semblables, avait permis de les différencier nettement ; l'indice de défécation émotionnelle dans la situation d'open-field, indice qui n'a pas la précision d'un paramètre physiologique mais dont la signification semble bien établie (BERNET 1973), était assez homogène dans chaque souche : très faible, et même généralement nul pour la souche Sprague Dawley qu'on a qualifiée de peu émotive (e-), au contraire élevé chez les Wistar dont l'émotivité marquée (e+) se révélait également dans d'autres situations telles que prise en main, pesée, etc.

Par ailleurs, l'étude de la fréquence cardiaque avait montré (DENIMAL, BERNET, COLLACHE, 1970) que les rats les plus émotifs possédaient au repos un rythme cardiaque faible (fréquence cardiaque : 302 ± 22 c/mn) contrairement aux rats peu émotifs (345 ± 23 c/mn). Après agression, en l'occurence la prise en main de l'animal, l'augmentation de fréquence cardiaque était beaucoup plus forte chez les rats d'émotivité marquée : 30,2% contre 16,1%.

Enfin, l'étude de l'excrétion urinaire des catécholamines (BERNET 1973) aboutissait à des résultats similaires : les rats émotifs présentaient des niveaux de base d'excrétion de noradrénaline et surtout d'adrénaline plus bas que les animaux de l'autre souche beaucoup moins émotifs. Après agression, constituée par une contention prolongée, les rats émotifs réagissaient relativement plus, avec une augmentation plus marquée de leur excrétion d'adrénaline principalement.

Ces résultats semblaient indiquer l'existence d'un niveau végétatif de base plus faible chez ces rats émotifs.

L'hypothèse s'est d'autant mieux imposée qu'elle correspondait aux importantes recherches de BROADHURST et collaborateurs qui, ayant réalisé deux souches de rats albinos, les "Maudsley-Reactive" et les "Non Reactive", en les distinguant par leur défécation émotionnelle dans l'open-field, ont montré le caractère héréditaire et partiellement dominant de cet indice d'émotivité. Or ces auteurs, étudiant l'activité thyroïdienne de ces deux lignées (FEUER et BROADHURST, 1962), l'avaient trouvée plus faible chez les "Maudsley Reactive".

On a donc voulu comparer le métabolisme basal de nos deux souches de rats, par calorimétrie indirecte, c'est à dire en effectuant des mesures de la consommation d'oxygène.

On a pour cela utilisé un appareil de mesure de la consommation d'oxygène en circuit fermé, dérivé du montage classique de BARGETON (1949), mis au point par PERTUZON et RADZISZEWSKI (1969), et qui de prime abord possédait les caractéristiques nécessaires à la recherche de valeurs basales, c'est à dire un réglage de la température ambiante par bain thermostaté permettant de se placer dans la zone de neutralité thermique, et une cage à métabolisme visible de l'opérateurs autorisant la surveillance de l'animal et donc le contrôle de son état de repos.

Un premier groupe de mesures, effectué à la température de neutralité supposée de 28°C, a montré une forte dispersion des valeurs obtenues. On a ainsi réalisé que l'éventuelle différence recherchée était nécessairement faible, peut-être même de l'ordre de la variabilité physiologique du métabolisme de repos, et qu'il fallait donc maîtriser au maximum tous les facteurs pouvant influer sur la consommation d'oxygène.

En premier lieu, on devait s'assurer que la température ambiante choisie était bien dans la zone de neutralité thermique des animaux employés et que cette dernière était identique chez les deux souches. En effet l'éventail des températures de neutralité thermique trouvées dans la littérature est très large. HEUSNER (1963) dont les remarquables travaux nous ont souvent servi de référence dans le domaine de la consommation d'oxygène, cite des limites allant de 25 à 37°C selon les auteurs et les explique par des différences d'adaptation des animaux et de conductibilité thermique de la cage à métabolisme dans laquelle est placé le rat pendant les mesures.

On a donc systématiquement fait varier la température, dans une gamme allant de 18°C à 33°C, afin de comparer les régulations thermiques des deux lots en présence.

En second lieu, il fallait sélectionner uniquement les mesures de consommation d'oxygène faites en régime d'échanges stationnaire et correspondant à un repos prolongé de plusieurs minutes. Etant donné le comportement polyphasique du rat, on ne pouvait se fier à la simple surveillance visuelle de l'animal. Ne disposant pas d'un système actographique, on a pensé à enregistrer la fréquence cardiaque du rat pendant toute la durée de la mesure de consommation d'oxygène.

La technique mise au point par DENIMAL (1970) était particulièrement adaptée. En effet, les électrodes de détection sont reliées à un connecteur miniature fixé sur le crâne de l'animal, et la transmission au cardiofréquencemètre se fait par un câble souple. Il nous a donc suffi de faire sortir ce câble de la cage opératoire par une tubulure remplie de vaseline, afin d'assurer l'étanchéité de l'appareil et de laisser l'animal libre de ses mouvements.

La mesure simultanée de ces deux paramètres, consommation d'oxygène et fréquence cardiaque, devait présenter plusieurs avantages : tout d'abord vérifier si l'on retrouvait dans la cage à métabolisme la différence de fréquence cardiaque observée précédemment sur les rats au repos dans leur cage d'élevage, ensuite connaître les variations du rythme cardiaque de repos en fonction de la température ambiante. En effet, les auteurs ayant travaillé sur la fréquence cardiaque du rat donnent généralement des valeurs de repos sans référence à une température ambiante précise, alors que déjà en 1946 MOSES avait remarqué une augmentation de la fréquence cardiaque contemporaine d'une période de froid.

Enfin les mesures couplées devaient permettre de rechercher une éventuelle corrélation entre fréquence cardiaque et métabolisme, et de comparer les résultats obtenus à ceux de MORHARDT (1971), qui est à notre connaissance le seul auteur à avoir effectué de la même manière des enregistrements simultanés de ces deux paramètres chez le rat libre de ses mouvements. D'après lui, si la relation entre la dépense d'énergie et la fréquence cardiaque a été examinée systématiquement chez l'homme, ainsi que chez le mouton et la sarcelle, afin de déterminer si la fréquence cardiaque pouvait être utilisée comme moyen de calorimétrie indirecte, le rapport n'a pas été examiné par des enregistrements simultanés chez les petits mammifères, probablement en raison des difficultés techniques.

On a donc systématiquement doublé les mesures aux différentes températures étudiées, en effectuant d'abord des enregistrements de la consommation d'oxygène seule puis des enregistrements couplés, après implantation du système de détection des potentiels cardiaques, ce protocole devant permettre de vérifier que la mesure de la fréquence cardiaque ne perturbe pas le comportement de repos du rat dans l'appareil à métabolisme.

Ainsi conduite, la comparaison de la consommation d'oxygène des deux lots étudiés pouvait mettre en évidence une différence de métabolisme de base entre les deux souches, parallèle à leur différence d'émotivité, sans prouver la relation de dépendance de ces deux phénomènes. On a donc voulu, à l'intérieur d'une même souche, rechercher si une différence d'émotivité entraînait également une variation de métabolisme basal. C'est pourquoi la deuxième série opératoire a porté sur trois lots : un lot de la souche émotive, et deux lots de la souche peu émotive, sélectionnés d'après la défécation dans l'open-field, pour l'un nulle et pour l'autre relativement importante.

Une fois les résultats expérimentaux exposés et regroupés, il fallait, avant de les interpréter et de les utiliser, vérifier qu'ils correspondaient bien aux normes qu'on s'était imposées. Dans ce but on a essayé de faire une critique systématique et complète des techniques employées et du protocole suivi, tout particulièrement dans le domaine difficile de l'obtention et de l'estimation du repos réel de l'animal. Ensuite seulement on a pu analyser les résultats obtenus, les comparer à l'hypothèse initiale, et mesurer les perspectives offertes par la technique de mesure couplée de la fréquence cardiaque et de la consommation d'oxygène chez le rat.

CHAPITRE I :

T E C H N I Q U E et P R O T O C O L E

I TECHNIQUE ET APPAREILLAGE

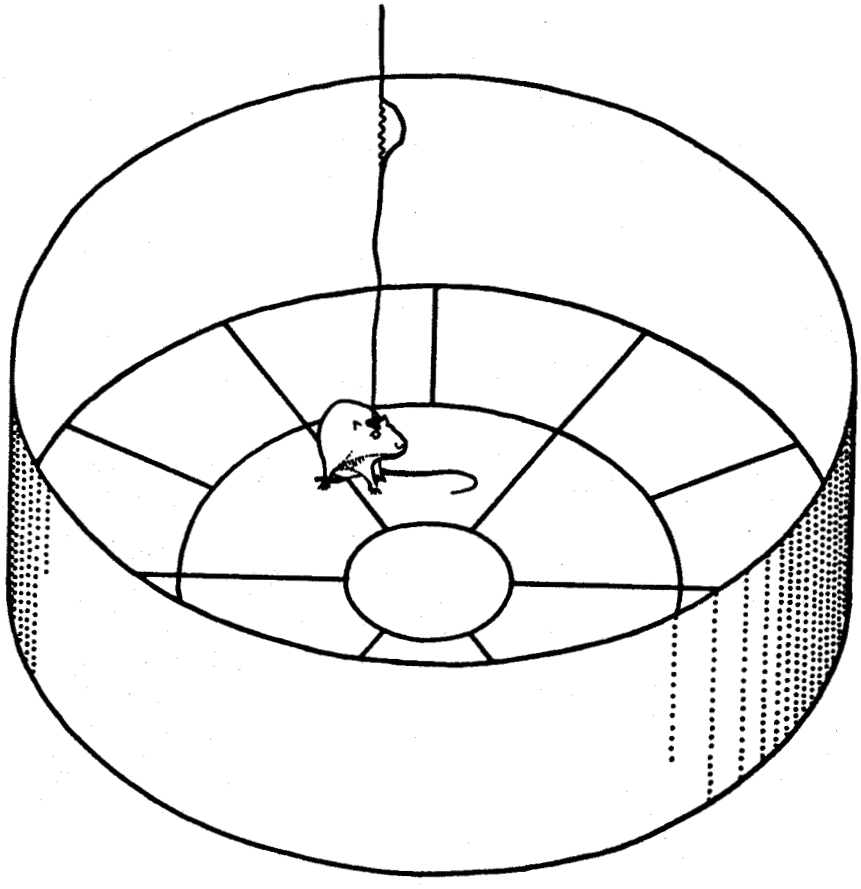
1. OPEN-FIELD (voir figure 1)

L'open-field utilisé est composé d'une enceinte circulaire blanche fortement éclairée dont le plancher, divisé en 19 secteurs de surface équivalente, a 80 cm de diamètre, et la paroi 40 cm de haut. Un clavier à 6 touches permet d'enregistrer : début et fin de passage, émission d'urine, défécation, activité horizontale, dressement et périodes de toilette.

2. APPAREIL DE MESURE DU METABOLISME

Il s'agit d'un dispositif de mesure continue de la consommation d'oxygène inspiré de celui de BARGETON, modifié par PERTUZON et RADZISZEWSKI (1969). C'est un appareil à circuit fermé, avec ventilation forcée et absorption du gaz carbonique expiré par de la chaux sodée. La pression est maintenue constante dans le circuit par l'introduction de volumes connus d'oxygène. Les éléments habituels d'un circuit fermé, chambre respiratoire où est placé l'animal et chambre laboratoire avec turbine et réservoir à chaux sodée sont immergés dans un bain-marie réglé par un thermostat (voir figure 2).

L'entraînement de la turbine se fait par courants de Foucault : l'extrémité supérieure de l'axe de la turbine porte un disque métallique entraîné au travers du couvercle en altuglas de la chambre laboratoire par les courants induits par un disque portant cinq aimants de ferrite et entraîné par un moteur asynchrone. Ce dispositif d'entraînement évite les vibrations et bruits à l'intérieur de la chambre respiratoire, sources de stress pour le rat.



- Figure 1 -

Enceinte expérimentale utilisée pour l'évaluation de l'émotivité ("open-field").

La fréquence cardiaque peut éventuellement être mesurée au cours du séjour de l'animal dans l'enceinte. Dans ce cas, un câble souple relie le connecteur, fixé sur le crâne du sujet, à un cardiofréquencemètre.

BU LILLE

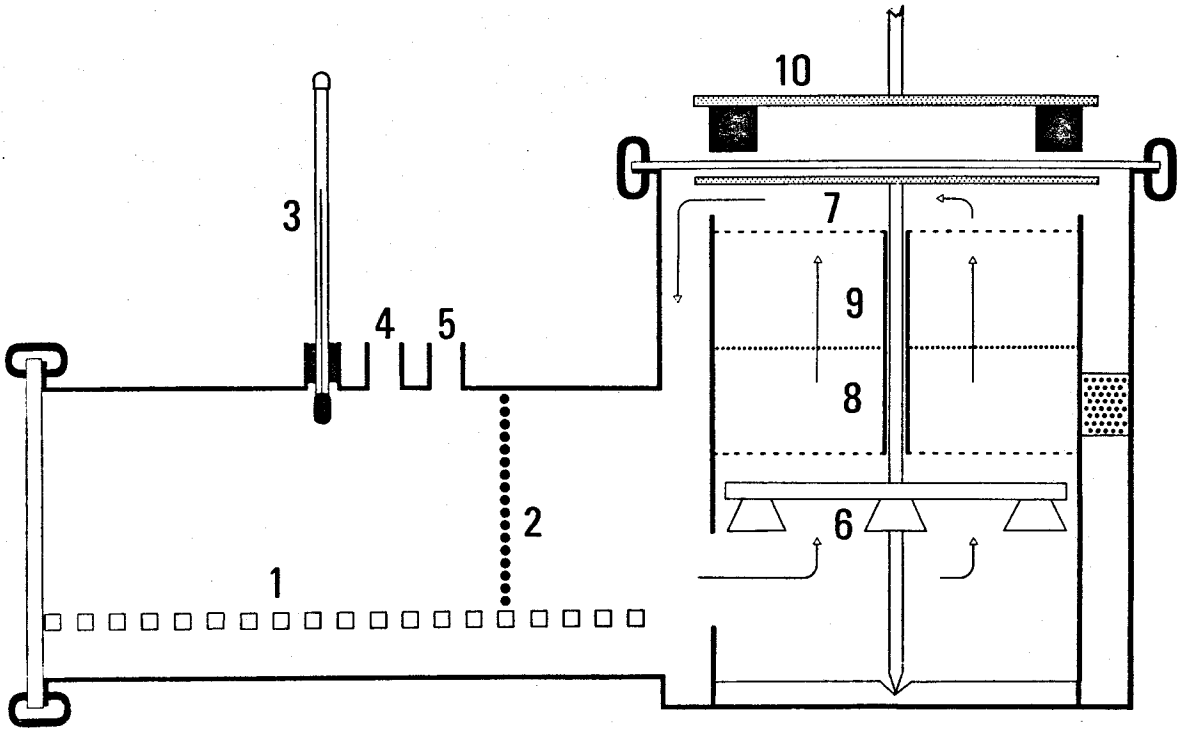


Figure 2

Appareil de mesure du métabolisme : ensemble chambre respiratoire et chambre laboratoire.

Chambre respiratoire :

(1) : plancher de plexiglas perforé

(2) : cloison de même matériau, (1) et (2) étant mobiles

(3) : thermomètre au 1/10°C.

(4) : tubulure servant de passage étanche pour le câble reliant le rat au cardiofréquencemètre

(5) : tubulure d'alimentation en oxygène.

Chambre laboratoire :

(6) : turbine solidaire du disque métallique (7) entraîné par les courants de Foucault créés par la rotation de la couronne aimantée (10).

(8) : compartiment d'absorption du CO_2;

(9) : compartiment dessicateur.

BUS LILLE

Dans la première série expérimentale la chambre laboratoire était seulement garnie de chaux sodée. Lors de la deuxième série, on a ajouté un compartiment supérieur contenant un dessicateur (Actigel Merck) afin d'effectuer les mesures en air sec et non en air saturé en vapeur d'eau.

Lors des mesures avec enregistrement de la fréquence cardiaque, le câble souple reliant le cardiofréquencemètre au connecteur fixé sur le crâne du rat passe dans la tubulure 5 à travers un bain de vaseline qui réalise l'étanchéité.

Le circuit d'alimentation en oxygène est double, chaque moitié pouvant être alternativement reliée à la chambre respiratoire, ce qui permet une mesure continue (voir figure 3).

Afin de placer le rat dans les meilleures conditions de repos, les dimensions de la chambre respiratoire permettent juste à celui-ci de se retourner de manière à éviter une situation de contrainte. D'autre part, la face du bac où est immergé l'appareil, dirigée vers l'opérateur, est recouverte de polystyrène expansé afin de masquer toute activité de l'opérateur pouvant perturber le rat. Néanmoins une fente réglable permet d'observer le comportement de celui-ci sans le modifier.

3. MODE D'ENREGISTREMENT DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

La technique réalisée par DENIMAL (DENIMAL, DUTRIEUX, BOUISSET, 1968) laisse l'animal libre de ses mouvements : les électrodes de détection sont constituées de boules d'argent dont l'une est aplatie et disposée sous la peau au niveau du foie, et l'autre placée sur la dure-mère, à travers une perforation effectuée dans l'os crânien. Elles sont réunies à un connecteur miniature à cinq broches fixé par du ciment dentaire sur le crâne du rat (voir figure 4).

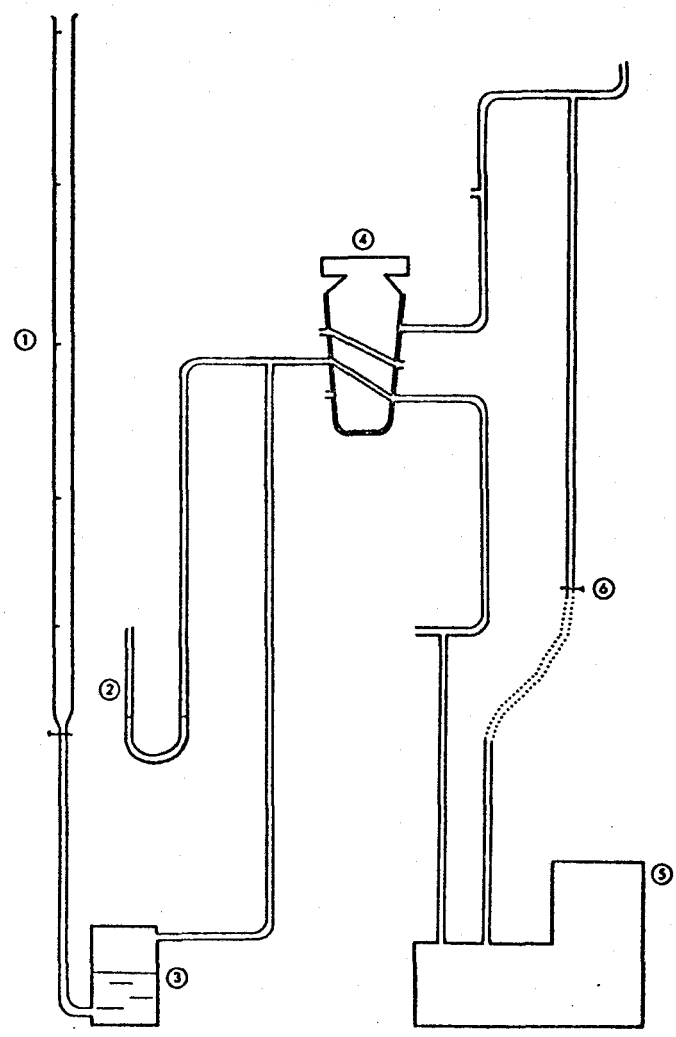


Figure 3

Schéma du circuit d'alimentation en oxygène.

Le circuit est double (un seul côté est représenté) : chaque moitié du circuit peut être alternativement reliée à la chambre respiratoire (5) grâce au robinet à 4 voies (4), ce qui permet une mesure continue. L'oxygène, prélevé dans un sac de Douglas, est introduit dans un flacon réservoir (3) immergé dans le bain et relié à la chambre respiratoire par une tubulure (4 de la figure 2). On mesure la pression à l'intérieur de cette chambre au moyen d'un manomètre à huile (2). La consommation d'oxygène et l'absorption du CO_2 entraînent une baisse de pression qui est rétablie par l'introduction d'un volume d'oxygène égal à celui consommé par l'animal. Cet oxygène est fourni par le flacon réservoir (3) dans lequel on introduit de l'eau au moyen d'une burette de 50ml, graduée au 1/10 ml (1). Un dispositif de by-pass (6) permet d'alimenter directement la chambre à partir du sac de Douglas en dehors des périodes de mesure.

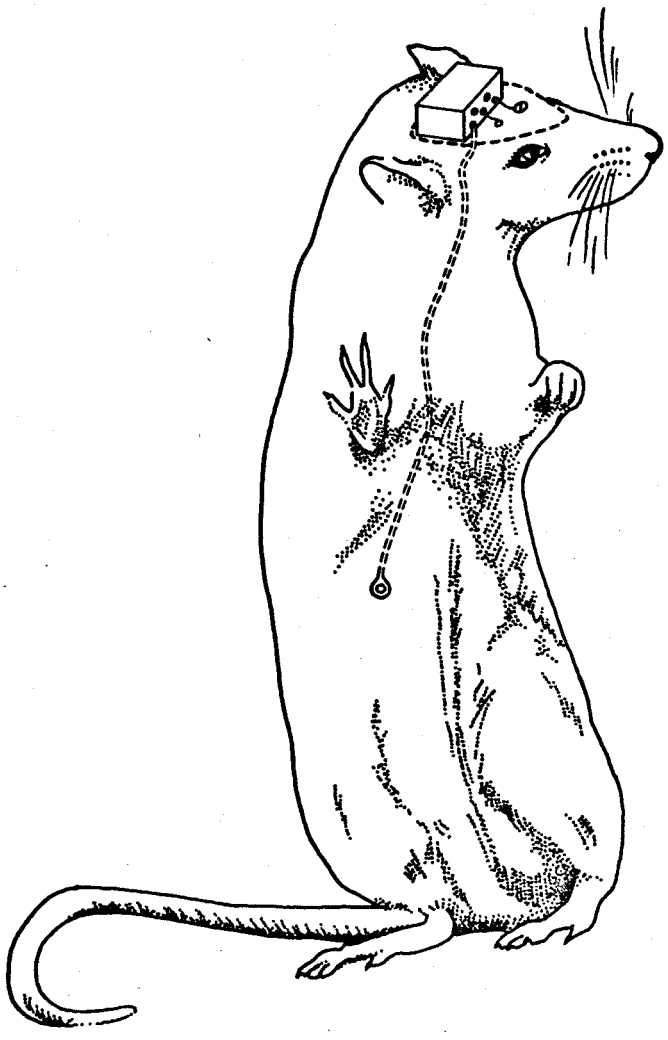


Figure 4

Dispositif de détection des potentiels cardiaques.

Une électrode est disposée sous la peau au niveau du foie.
L'autre est placée sur la dure-mère à travers une perforation effectuée dans l'os crânien.
Elles sont reliées à un connecteur miniature à cinq broches fixé sur le crâne du rat par du ciment dentaire.

BUS LILLE

Un câble souple relie le connecteur à un cardiofréquencemètre qui amplifie sélectivement l'onde R de l'EKG, la transforme en créneau de largeur et d'amplitude fixe dont la période d'apparition correspond à la période cardiaque ; un convertisseur fréquence-tension donne après amplification une indication de la fréquence cardiaque instantanée qu'il suffit d'enregistrer après étalonnage à partir d'un générateur délivrant des impulsions dont la fréquence est un sous-multiple de celle du secteur.

II PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Deux séries expérimentales ont été réalisées, l'une en février-mars 1971, l'autre en mai-juin 1971.

PREMIERE SERIE

La première série a porté sur deux lots de cinq rats de souche et d'émotivité différentes :

- Rats Wistar d'émotivité plus grande (e+)
- Rats Sprague Dawley d'émotivité plus faible (e-)

choisis après passage à l'open-field parmi deux échantillons de 30 rats chacun.

On a d'abord procédé à la comparaison des deux lots à la neutralité thermique supposée, puis à des températures supérieures et inférieures afin de suivre l'évolution du métabolisme en fonction de la thermorégulation.

Enfin deux rats de chaque lot ont été implantés pour enregistrement de la fréquence cardiaque pendant les mesures de consommation d'oxygène aux différentes températures.

1. Passage à l'open-field :

Les 30 rats Wistar et les 30 rats Sprague Dawley des échantillons initiaux ont subi trois tests à l'open-field à 24 heures d'intervalle (les 11, 12 et 13 janvier), à des heures différentes de la journée pour limiter l'effet de variations nycthémérales éventuelles.

Le premier jour chaque rat est prélevé au hasard et alternativement à l'intérieur des échantillons, déposé dans l'open-field fortement éclairé pour 3 minutes pendant lesquelles l'opérateur note urinations, défécations, déplacements horizontaux, dressements et mouvements de toilette. A l'issue des trois minutes, le rat est pesé et mis dans une nouvelle cage de 3 ou 4 rats. Entre chaque passage, l'open-field est simplement débarrassé des crottes et passé à l'éponge.

Au terme des trois passages, deux lots sont constitués : 5 rats Wistar parmi les plus émotifs et 5 rats Sprague Dawley parmi les moins émotifs.

2. Mesure du métabolisme et de la fréquence cardiaque.

a) Conduite pratique des mesures.

- métabolisme seul :

Les rats sont mis à la diète hydrique la veille du passage vers 16-17h (donc au minimum 14h avant la mesure) dans la pièce de mesure de façon à les habituer à l'environnement nouveau et à la température légèrement supérieure (23 à 25°C pour 21°C dans la pièce d'élevage).

Les mesures sont faites en régime stationnaire, le rat au repos : on attend au minimum 15 minutes à partir de l'entrée dans la chambre respiratoire avant toute mesure, et 5 minutes après chaque phase d'activité, si faible soit-elle. Le rat étant au repos, immobile, les yeux fermés, on note le temps correspondant à la consommation de 25 ml d'O2.

Sont considérées comme valables les valeurs qui se répètent au moins trois fois successivement.

- métabolisme et fréquence cardiaque :

La broche reliée par le fil souple au cardiofréquencemètre étant connectée sur la tête du rat, celui-ci est introduit dans la chambre et le câble tiré par l'embouchure de l'appareil de telle façon qu'il ne gêne pas les mouvements de l'animal et n'empêche pas ses retournements dans l'appareil. On commence aussitôt l'enregistrement de la fréquence cardiaque ;quand celle-ci est stabilisée, au bout d'un temps variant entre 15 et 45 minutes au plus suivant l'animal et la mesure, on procède aux mesures de consommation d'O2. On ne tient compte que des chiffres :

- présentant successivement des valeurs du même ordre
- correspondant à des périodes de repos apparent (immobilité, yeux fermés, respiration régulière)
- avec fréquence cardiaque d'un niveau moyen constant.

Ainsi, l'enregistrement de la fréquence cardiaque permet de visualiser une certaine stabilité du niveau de vigilance, en l'occurence le repos recherché, et procure donc une plus grande sécurité dans les mesures de métabolisme de repos. Ce point sera d'ailleurs repris dans la discussion.

b) Ordre chronologique des mesures.

- avant implantation :

Un premier groupe de mesures (du 16 au 24/2) comprend 5 mesures à 28°C, température de neutralité thermique (selon RADZISZEWSKI, 1968), selon un plan chronologique (voir tableau 1) qui permet de mesurer pour chaque rat le métabolisme à des heures différentes de la journée (entre 9h et 17h), et d'alterner un animal de chaque lot de manière à ne pas déranger successivement deux animaux de la même cage.

Puis trois mesures ont été effectuées à des températures encadrant la neutralité thermique afin de confirmer l'identité des zones de neutralité thermique pour les deux lots : une mesure à 25°C et deux mesures à 31°C.

- après implantation :

Deux rats de chaque lot sont opérés en vue de l'enregistrement de la fréquence cardiaque. Après une semaine de récupération ils sont soumis à des mesures à quatre températures : 19°, 22°, 25° et 28°C afin d'étudier les variations simultanées de la fréquence cardiaque et du métabolisme.

De même, des mesures de métabolisme des rats non implantés sont faites à 19° et 22°C afin d'élargir l'éventail initial des températures.

	9h 30-11 h	11 h-12 h 30	12 h 30-14 h	14 h-15 h 30	15 h 30-17 h
Mardi 16	4 - 34	7 - 42	19 - 46	20 - 47	(22) - (43)
Jeudi 18	42 - 7	47 - 20	34 - 4	46 - 19	43 - (22)
Samedi 20	19 - 46	22 - 43	7 - 42	4 - 34	20 - (47)
Lundi 22	47 - 20	34 - 4	43 - 22	46 - 19	42 - 7
Mercredi 24	43 - 22	46 - 19	42 - 20	47 - 7	34 - 4

Tableau 1 : Plan chronologique de mesures de métabolisme à 28°C.

La journée est divisée en cinq tranches horaires permettant chacune deux mesures. Les cinq rats des deux lots ont donc leur métabolisme mesuré successivement à cinq moments différents de la journée.

Les numéros soulignés correspondent aux rats Wistar, les autres aux rats Sprague-Dawley. Les mesures entre parenthèses n'ont pu être effectuées faute de temps, par suite d'un décalage des mesures précédentes.

BUS LILLE

DEUXIEME SERIE (mai-juin)

La deuxième série a porté non plus sur deux mais sur trois lots :

- un lot de 5 Wistar e+
- deux lots de Sprague Dawley : 5 e+ et 5 e-

pour tenter de dissocier, dans les résultats de la première série, les différences dues à la souche de celles dues à l'émotivité. En d'autres termes on a voulu vérifier que les différences trouvées pour la première série étaient attribuables effectivement à l'émotivité et non à une simple différence de souche.

Le plan opératoire suivi a été sensiblement le même que pour la première série, mais plus systématisé :

- passages à l'open-field
- mesures de métabolisme seul
- implantation et récupération d'une semaine
- mesures simultanées de métabolisme et de fréquence cardiaque

1. Open-field :

Un passage par 24h pendant trois jours de suite, à des heures différentes de la journée. D'après les résultats des trois passages, on a choisi 5 rats Wistar e+ parmi les 30 rats de l'échantillon et on a sélectionné, sur l'échantillon de 30 Sprague Dawley, 5 rats qualifiés moins émotifs (e-) n'ayant jamais déféqué dans l'open-field, et 5 rats qualifiés de plus émotifs (e+) ayant émis plusieurs crottes à chacun des tests à l'open-field.

2. Mesures de métabolisme seul :

Préalablement à toute mesure, les rats ont été placés deux fois une demi-heure à 24h d'intervalle dans l'appareil de mesure du métabolisme afin de les familiariser aux conditions opératoires ; les résultats de la première série avaient en effet montré une habituation dès la troisième mesure.

On a procédé à deux mesures à 4 températures différentes : 18°, 23°, 28° et 33°C, de façon à étendre la gamme de températures, surtout vers les hautes t° (31° ayant semblé sensiblement encore dans la zone de neutralité thermique). Des températures inférieures à 18°C n'ont pu être atteintes car on ne disposait pas d'un mécanisme de refroidissement du bain.

D'autre part, on a adjoint à la chaux sodée, dans la chambre laboratoire, un compartiment empli de dessicateur (Actigel Merck) pour obtenir une meilleure standardisation des résultats et surtout pour éviter que la saturation en vapeur d'eau à 33°C ne modifie les processus de thermolyse normaux du rat.

3. Mesures de métabolisme et de fréquence cardiaque simultanées

Après une semaine de récupération, on a procédé à deux nouvelles mesures à 18°, 23° et 28°. La mesure à 33° a été abandonnée, les rats étant en constante activité à cette température, sans doute incommodés par la chaleur malgré le dessicateur.

D'autre part, les premières mesures à 18° et 28°C ont été systématiquement doublées - avec et sans dessicateur - pour préciser une éventuelle incidence de la présence de l'Actigel sur les valeurs de métabolisme obtenues.

Par ailleurs, afin de mieux comparer la croissance des lots, on a noté, en plus de l'évolution pondérale, la prise de nourriture des rats pendant un mois.

CHAPITRE II :

R E S U L T A T S

I MODE D'EXPRESSION DES RESULTATS

A) OPEN-FIELD

- Urination : Les rats sont divisés en 3 catégories :

(0) : Urination nulle, ou seulement quelques petites gouttes émises durant l'exploration de l'open-field et assimilées à un marquage du territoire, non à un indice d'émotivité.

(+) : Urination assez faible et de courte durée, généralement émise au moment où le rat est posé dans l'open-field.

(++) : Urination forte et prolongée.

- Défécation : Sont comptées les défécations émises dans l'open-field pendant les trois minutes, à l'exclusion de celles émises au moment de la première prise en main ou pendant la pesée en fin de passage, défécations fréquentes et manifestement aussi à caractère émotionnel mais correspondant à des opérations difficilement standardisables.

- Activité : Il s'agit de l'activité horizontale. Est compté pour 1 chaque changement de secteur du plancher de l'open-field, quelle que soit la direction prise.

- Dressements : Concernent les dressements sur les deux pattes arrière, généralement de courte durée.

- Toilette : Les phases de toilette étant de durée très inégale - du mouvement à peine esquissé à un léchage prolongé - on a totalisé le temps passé à la toilette (en secondes) durant les 3 minutes, sans considération du nombre de phases.

B) METABOLISME

Les valeurs de consommation d'oxygène, obtenues pendant la mesure en conditions ATPS sont d'abord corrigées pour expression dans les conditions STPD, puis ramenées au mètre carré de surface corporelle et à l'heure, et enfin exprimées en valeur de métabolisme énergétique (calories).

La formule utilisée est donc :

$$\text{Métabolisme } (Cal/m^2/h) = \frac{X(l)ATPS \times c \times 4{,}80}{S(m^2)}$$

- X (litres) ATPS étant la quantité d'O2 consommée par le rat en une heure aux conditions expérimentales. Comme on a noté pendant la mesure le temps moyen a (secondes) mis par le rat au repos pour consommer 25 ml d'O2, on obtient :

$$X\ (l) = \frac{25}{1.000} \times \frac{3.600}{a}$$

- c étant le coëfficient de correction ATPS/STPD :

$$c = \frac{273}{273 + tA} \times \frac{Pb - PH20}{760}$$

où : tA = température ambiante en d° C
Pb = pression barométrique instantanée
PH20 = pression saturante de vapeur d'eau à la température ambiante tA

- 4,80 étant la quantité de calories dégagées dans l'organisme par un litre d'O2.

- $S(m^2)$ étant la surface corporelle du rat donnée à partir du poids p en grammes par la relation : $S = 10 \sqrt[3]{p^2}$

Remarque : Pour les mesures de la deuxième série opératoire effectuées en présence du dessicateur, la pression PH20 est nulle, donc le coëfficient de correction c est différent.

C) FREQUENCE CARDIAQUE

L'enregistrement donnant directement l'indication du nombre de complexes EKG pendant l'unité de temps, on obtient par comparaison avec l'étalon la valeur de la fréquence cardiaque en cycles par minute.

II. RESULTATS DE LA PREMIERE SERIE EXPERIMENTALE.

A) OPEN-FIELD

Les résultats (tableau 2 et figure 5) montrent, pour un poids sensiblement égal, une différence hautement significative ($\alpha \leq .001$) pour tous les paramètres mesurés, sauf pour les dressements où la différence est moins nette ($.01 < \alpha < .02$).

On possède donc au départ deux échantillons bien caractérisés : les rats de souche Wistar présentent une forte défécation, soit d'après le critère de HALL une émotivité marquée, confirmée par l'importance des phases de toilette (activité de substitution), et par ailleurs souvent extériorisée au cours des diverses manipulations : prise en main, pesée, etc... Ces mêmes rats Wistar ont une activité exploratoire horizontale et verticale limitée, d'ailleurs souvent marquée par des arrêts, des hésitations, des flairements et des retours en arrière.

	Poids (g)	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
Wistar	220,4 ± 26,2	5,33 ± 1,8	31 ± 10,3	7,5 ± 3,4	27,5 ± 16,2
Sprague-Dawley	227,7 ± 6,4	1 ± 1,4	73,9 ± 16,1	11,2 ± 7	5,4 ± 3,9
t	1,54	10,23	12,02	2,57	7,37
seuil de probabilité	NS	$\alpha < .001$	$\alpha < .001$	$.01 < \alpha < .02$	$\alpha < .001$

Tableau 2 : Comportement à l'open-field des deux échantillons de 30 rats Wistar et 30 rats Sprague-Dawley.

Moyennes des différents indices mesurés au cours des trois passages (suivies de ± l'écart-type).

BCS LILLE

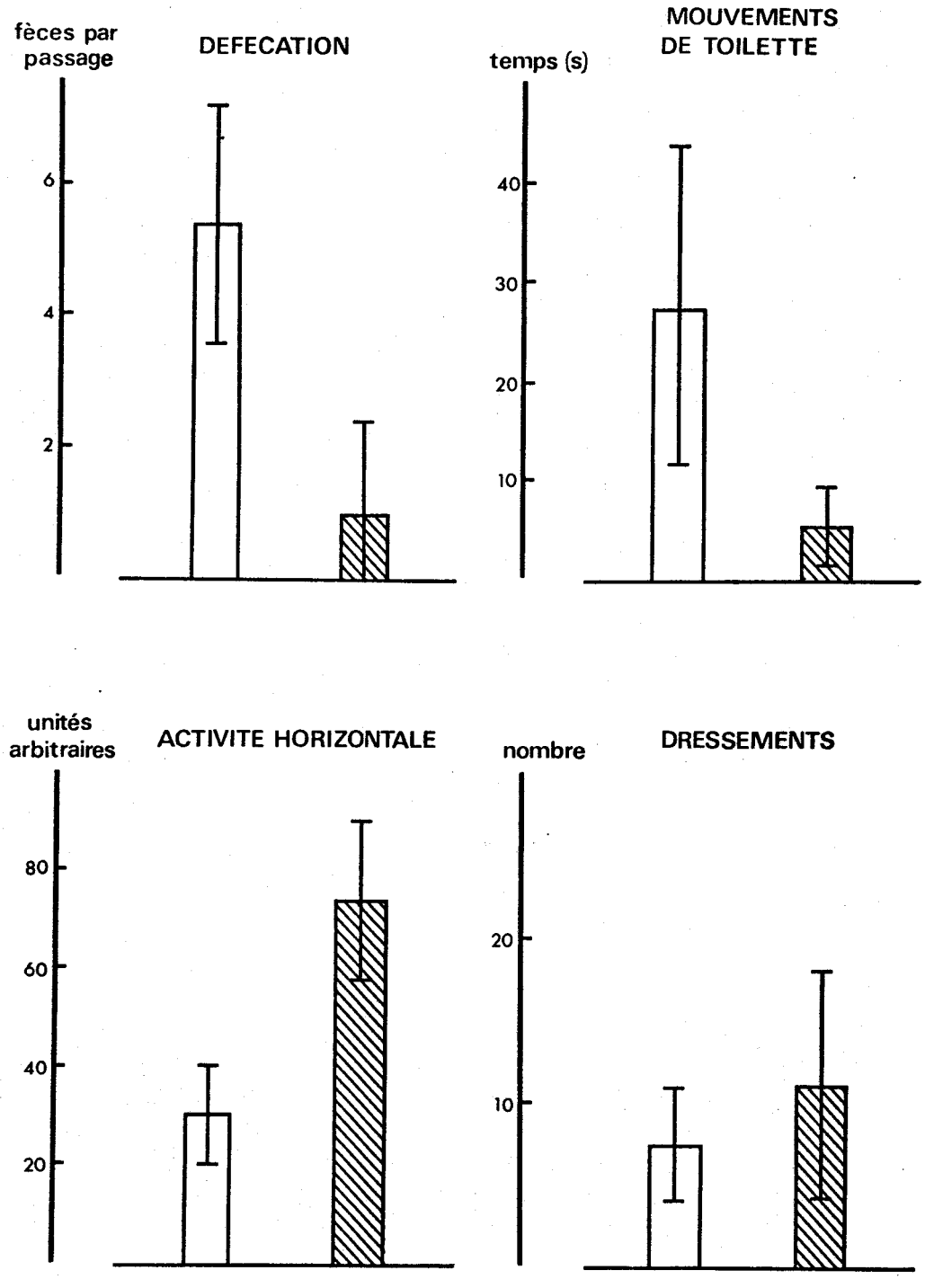


Figure 5

Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'open-field pour les deux souches de rats, Wistar (e+, en blanc) et Sprague Dawley (e-, en hachures).

Chaque valeur représente la moyenne obtenue sur les trois passages à l'open-field et est encadrée par $\pm$ l'écart-type.

BLS LILLE

Les rats Sprague Dawley ont un indice de défécation très faible (en moyenne une seule défécation par séjour dans l'open-field, la moitié des rats n'y ayant jamais déféqué). Les activités de substitution sont beaucoup moins marquées que pour les rats Wistar (5 secondes de toilette pour les 3 minutes dans l'open-field, au lieu de 27 secondes soit près du sixième du temps total). Par contre leur activité exploratoire est plus importante, surtout la découverte horizontale de l'open-field. Qualitativement cette activité est moins saccadée que celle des Wistar, plus complète spatialement (exploration du centre de l'open-field et traversées en diagonale).

Le choix des animaux d'expérimentation a été fait en prenant en considération principalement le critère de défécation (voir tableaux 3 et 4) : élevé pour les Wistar qui ont tous déféqué entre 4 et 10 fois à chaque séjour dans l'open-field, il est nul pour 4 des 5 Sprague Dawley. Le cinquième de ce lot, le n° 42, a été choisi malgré 5 défécations au dernier passage à l'open-field car par ailleurs ses urinations, défécations et mouvements de toilette ont été nuls.

La différence entre les deux lots est significative pour l'activité horizontale, mais ne l'est plus pour les dressements. On peut par ailleurs remarquer (tableau 3) chez les Sprague Dawley une nette différence entre d'une part les rats n° 34, 42 et 43, modérément actifs et qui se sont très peu dressés, moins que les Wistar, et d'autre part les rats n° 46 et 47 à très forte activité horizontale et verticale.

On possède donc au départ de l'expérimentation deux lots de rats de souches bien distinctes, ayant une différence d'émotivité très significative et une différence nette d'activité dans l'open-field.

Remarque : le cinquième rat Wistar prévu au départ est tombé malade par la suite et ne figure pas dans les résultats.

		Poids (g)	Urination	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
Wistar	4	212	++	6	26	10	63
	7	160	+	5,66	26	10	32
	19	211	0	7	40	8	48
	20	238	+	7,66	25	5	25
	M	205	+	6,5	29	8,4	42
Moyenne des 30 rats		220	+	5,33	31	7,5	28
Sprague-Dawley	34	230	0	0	59	2	5
	42	221	0	1,66	59	3,6	0
	43	220	0	0	62	3	6
	46	223	0	0	88	27	3
	47	228	0	0	118	22	1
	M	224	0	0,33	77	11,5	3
Moyenne des 30 rats		227,7	0	1	74	11,2	5,4

Tableau 3 : Comportement à l'open-field de chaque rat des deux lots utilisés.

Moyennes des différents indices mesurés au cours des trois passages.

BUS LILLE

	Poids (g)	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
Wistar	205,2 ± 32,6	6,5 ± 0,9	29 ± 10,3	8,4 ± 2,1	42 ± 17
Sprague-Dawley	224,4 ± 4,4	0,33 ± 0,7	77,2 ± 25,9	11,7 ± 12,1	3,1 ± 2,8
t	1,32	11,51	3,57	0,53	5,12
Seuil de probabilité	NS	$\alpha < .001$	$\alpha = .01$	NS	$\alpha < .01$

Tableau 4 : Comportement à l'open-field des deux lots de 4 Wistar et 5 Sprague-Dawley.

Moyennes des différents indices mesurés au cours des trois passages (suivies de ± l'écart-type).

B) METABOLISME

Les résultats des mesures du métabolisme sont détaillés dans l'ordre chronologique sur le tableau 5. Ils montrent pour les cinq premières mesures effectuées à la température de neutralité thermique supposée, une évolution très nette et identique pour les deux lots : très élevées pour le premier passage dans l'appareil de mesure, les valeurs diminuent au deuxième passage puis sont trouvées du même ordre pour les trois mesures suivantes. Cette évolution traduit l'habituation des rats à la chambre respiratoire et aux conditions expérimentales, habituation qui parait acquise dès la troisième expérimentation ; le métabolisme de repos à 28°C sera donc calculé sur la base des trois dernières mesures.

Sur l'ensemble des résultats, les variations inter-individuelles sont comparables aux variations intra-individuelles. Concernant ces dernières, les différences trouvées pour un même rat à la même température sont généralement plus faibles quand les mesures sont groupées dans le temps (toutes les 48h pour les mesures à 28°C) que lorsqu'elles ont été effectuées à des époques différentes (un mois entre la mesure 5 à 28°C et la mesure à la même température après implantation des quatre rats pour enregistrement de la fréquence cardiaque).

Après regroupement des résultats (voir tableau n° 6 et figure 6), on peut constater :

- une différence apparente entre les deux lots,

le métabolisme de repos moyen des Wistar étant pour toutes les températures supérieur à celui des rats Sprague Dawley. En fait, l'épreuve de signification par le t de Student Fischer ne permet pas de séparer les deux lots : à 22°C, 25°C et 31°C les différences ne sont pas significatives.

		28°C						25°C	31°C			22°C	19°C	28°C	25°C
		1	2	3	4	5	M		1	2	M				
Wistar	4	37,07	31,50	31,71	32,31	32,71	32,24	34,61	28,43	32,29	30,26	*28,58	*53,19	*24,49	33,59
	7	35,63	33,04	31,30	30,28	30,22	30,60	30,69	30,17	28,65	29,41	43,24	43,16		
	19	34,85	30,55	25,91	27,19	27,02	26,70	30,57	28,73	31,73	30,23	34,51	43,87		
	20	38,78	34,33	34,69	32,17	34,31	33,72	38,09	33,81	34,72	34,26	*37,15	*43,11	*31,70	*28,51
Moyenne		36,58	32,36	30,90	30,49	31,06	30,82	33,49	30,28	31,85	31,06	35,87	45,83	28,10	31,05
Sprague-Dawley	34	30,54	28,08	28,55	25,69	29,77	27,73	27,95	21,08	28,50	24,79	30,91	35,34		
	42	30,95	24,44	28,68	29,23	27,24	28,38	31,15	29,09	31,14	30,11	31,34	40,56		
	43	33,59	28,30	28,28	24,24		26,26	30,98				*37,62	*38,05	*28,45	*28,77
	46	33,75	30,55	25,82	28,58	25,81	26,74	29,27	28,33	27,17	27,75	*31,51	*40,83	*28,80	*27,77
	47	35,49	36,27	26,83	29,88		28,36	33,94	30,20		30,20	36,15	45,80		
Moyenne		32,86	29,53	27,63	27,52	27,61	27,49	30,65	27,17	28,94	28,21	33,51	40,12	28,62	28,27

Tableau 5 : Résultats chronologiques des mesures de métabolisme (en cal/m^2/h).

Aux deux températures (28°C et 31°C) où des mesures répétées ont été faites, on a fait figurer la moyenne (colonne M). Pour 28°C, la moyenne a été calculée sur les mesures 3, 4 et 5 seulement puisque l'habituation des animaux aux conditions expérimentales s'est faite pendant les deux premières mesures.

Les chiffres avec astérisque correspondent aux mesures après implantation, avec enregistrement simultané de la fréquence cardiaque.

	19°	22°	25°	28°	31°
Wistar	45,83 ± 4,9	35,87 ± 6,08	33,49 ± 3,60	30,81 ± 3,02	31,06 ± 2,17
Sprague-Dawley	40,12 ± 3,88	33,51 ± 3,14	30,65 ± 2,26	27,49 ± 0,96	28,21 ± 2,55
t	1,96	0,76	1,45	2,35	1,70
Seuil de probabilité	$.05 < \alpha < .10$	NS	NS	$\alpha = .05$	NS

Tableau 6 : Valeurs moyennes du métabolisme de repos des deux lots aux différentes températures étudiées.

BUS LILLE

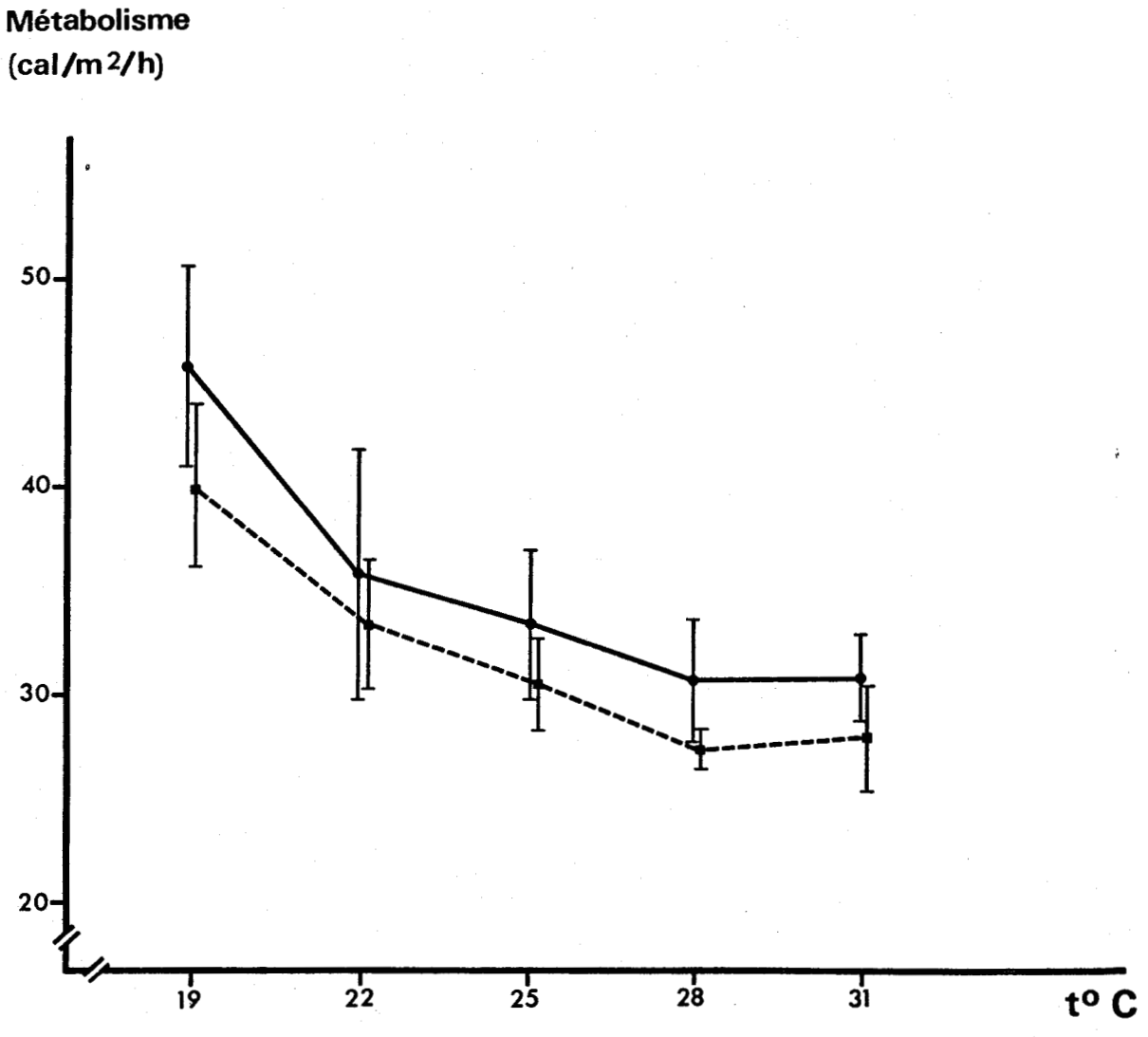


Figure 6

Evolution du métabolisme de repos moyen des deux lots de rats, Wistar (e+, en traits pleins) et Sprague Dawley (e-, en pointillés), en fonction de la température ambiante.

Les valeurs moyennes sont encadrées de $\pm$ 1'écart-type.

BUS LILLE

On ne peut pas non plus retenir la différence à 19°C ($.05 < \alpha < .10$). Seule la différence trouvée à la neutralité thermique, obtenue sur un plus grand nombre de mesures, et significative au seuil de .05, peut être provisoirement retenue : 30,81 cal/m^2/h pour les Wistar et 27,49 cal/m^2/h pour les Sprague Dawley. Notre hypothèse de départ ne se trouve donc pas vérifiée. Le résultat est au contraire inverse : métabolisme de repos des rats émotifs plus élevé que celui des rats peu émotifs.

- une évolution nette en fonction de la température,

se traduisant par un plateau dans la zone 28-31°C et une augmentation du métabolisme vers les basses températures. La zone de neutralité thermique que l'on avait supposée centrée sur la température de 28°C semble s'étendre davantage vers les températures supérieures puisqu'on n'observe pratiquement pas d'augmentation du métabolisme à 31°C. En milieu ambiant plus froid, l'augmentation du métabolisme est plus rapide que la baisse de température. Ainsi, pour les Wistar, le métabolisme est de 30,81 cal/m^2/h à 28°C, 35,87 cal/m^2/h à 22°C et 45,83 cal/m^2/h à 19°C.

C) FREQUENCE CARDIAQUE

La faiblesse numérique des mesures effectuées sur des lots réduits limite la portée des résultats obtenus (voir tableau 7) et leur ôte toute signification statistique. Néanmoins, en examinant les variations des valeurs individuelles de fréquence cardiaque des quatre rats utilisés, aux différentes températures, on remarque (voir figure 7) :

- A toutes les températures, les deux rats Wistar ont présenté une fréquence cardiaque inférieure à celle des rats Sprague Dawley. Ainsi, dans la zone de neutralité thermique (mesure à 28°C), on trouve : pour les Wistar, 250-265 c/mn et pour les Sprague Dawley, 320-338 c/mn.

		19°	22°	25°	28°
WISTAR	4	310	305	250	265
	20	325	330	265	250
SPRAGUE -DAWLEY	43	390	390	310	320
	46	432	420	350	338

Tableau 7 : Fréquence cardiaque de repos (en cycles/mn) des deux rats de chaque lot, obtenue au cours des mesures du métabolisme à différentes températures.

BUS LILLE

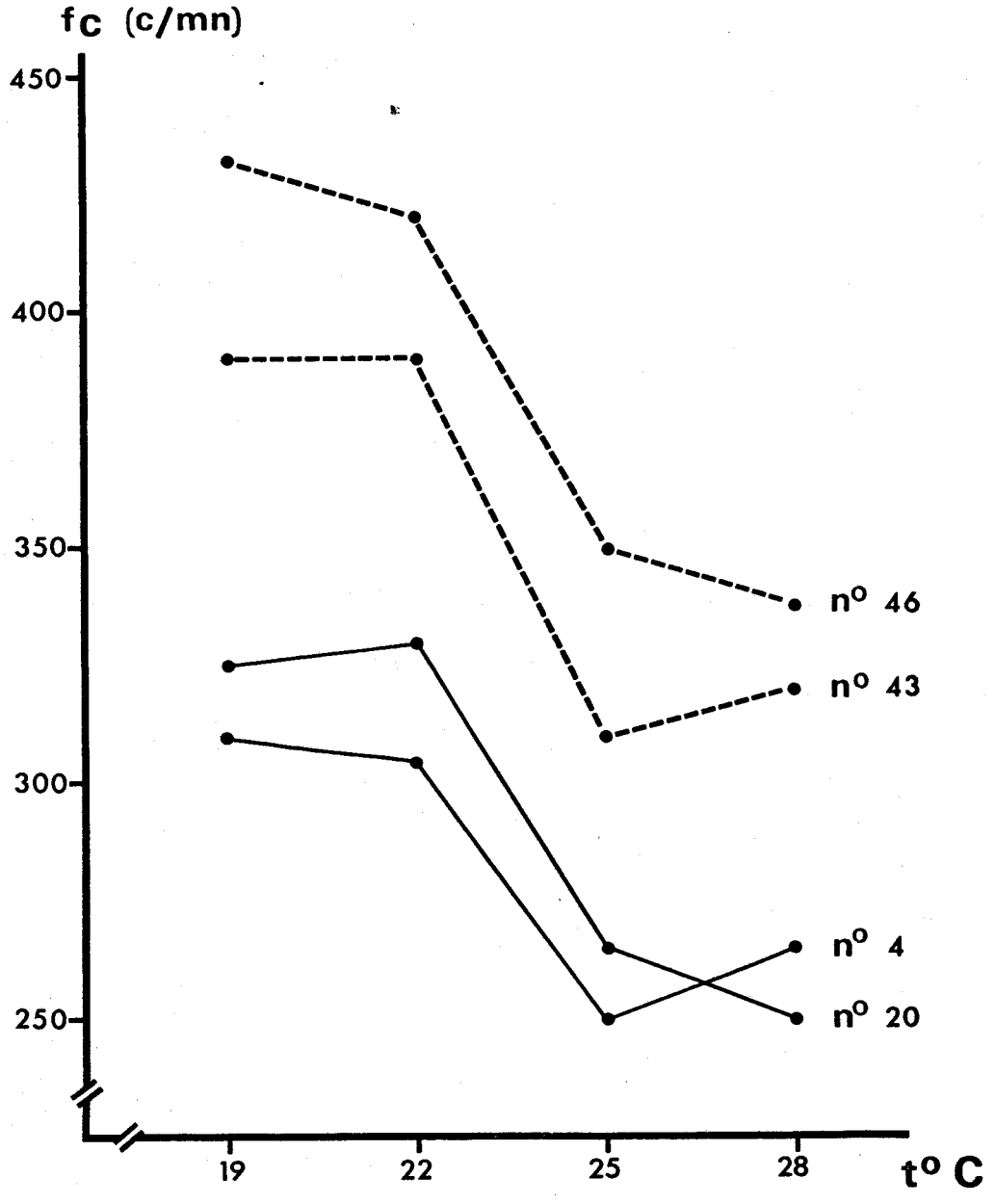


Figure 7

Evolution de la fréquence cardiaque de repos des deux rats de chaque lot, Wistar (e+, en traits pleins), et Sprague Dawley (e-, en pointillés) en fonction de la température ambiante.

BUS LILLE

- L'évolution en fonction de la température ambiante est nette et identique pour les quatre rats. Elle montre deux paliers distincts à 25-28°C et 19-22°C avec une augmentation très forte de la fréquence cardiaque entre 25°C et 22°C, augmentation de l'ordre de 21 à 23% de la valeur initiale.

- Ces valeurs trouvées à 22°C, respectivement 310-330 pour les Wistar (e+) et 390-420 pour les Sprague Dawley (e-), sont du même ordre que celles précédemment trouvées au laboratoire chez le rat au repos dans sa cage, à température ambiante du laboratoire, soit 20-23°C, et qui étaient de 302c/mn pour le lot e+ et 345c/mn pour le lot e- (DENIMAL, BERNET, COLLACHE, 1970). Elles sont cependant un peu plus élevées, surtout pour les rats Sprague Dawley.

III. RESULTATS DE LA DEUXIEME SERIE EXPERIMENTALE.

A) OPEN-FIELD

Les résultats (tableau 8 et figure 8) représentant la moyenne des valeurs trouvées pour les trois passages successifs à l'open-field des 30 rats Wistar et des 30 rats Sprague Dawley constituant les deux échantillons de départ, sont comparables à ceux trouvés pour la première série : d'un poids sensiblement identique, les rats des

	Poids (g)	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
Wistar	245,7 ± 15,1	4,25 ± 1,8	53,3 ± 19,8	15,7 ± 7	13,4 ± 7,8
Sprague-Dawley	239,6 ± 5,1	1,47 ± 1,58	72,7 ± 16,1	13,9 ± 7,2	4,6 ± 4,2
t	2,08	6,31	4,17	0,98	5,42
seuil de probabilité	$\alpha \simeq .05$	$\alpha < .001$	$\alpha < .001$	NS	$\alpha < .001$

Tableau 8 : Comportement à l'open-field des deux échantillons de 30 rats Wistar et 30 rats Sprague-Dawley.

Moyennes des différents indices mesurés au cours des trois passages (suivies de l'écart-type).

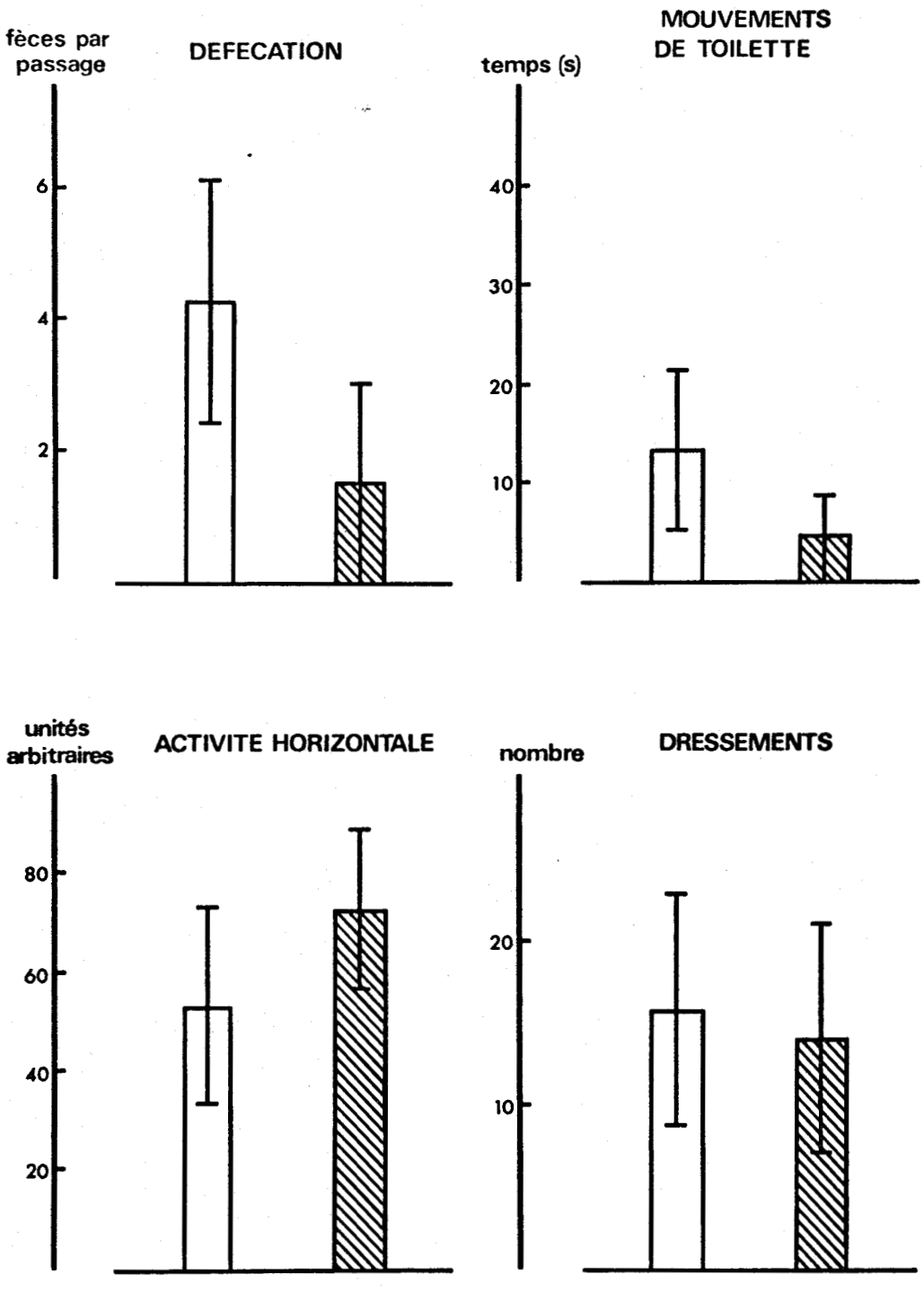


Figure 8

Valeurs moyennes des paramètres mesurés dans l'open-field pour les deux souches de rats, Wistar (e+, en blanc) et Sprague Dawley (e-, en hachures).

Chaque valeur représente la moyenne obtenue sur les trois passages à l'open-field et est encadrée par $\pm$ l'écart-type.

BUS LILLE

deux souches ont un comportement très différent - défécation et toilette plus importante chez les Wistar ($\alpha < .001$), activité horizontale plus forte chez les Sprague Dawley ($\alpha < .001$). Seuls les dressements sont de fréquence identique pour les deux souches.

Le choix des lots d'expérimentation (voir tableau 9) a été fait en utilisant comme précédemment surtout le critère de défécation : on a choisi les rats Wistar qui avaient présenté à chaque passage à l'open-field une défécation importante (en moyenne 6,66 au lieu de 4,25 pour l'ensemble des 30 rats). De la même façon, pour constituer les deux lots de Sprague Dawley e+ et e-, on a pris, d'une part ceux qui avaient émis plusieurs défécations à chacun des séjours dans l'enceinte, d'autre part ceux qui n'avaient jamais déféqué ni uriné dans l'open-field.

Malgré cela, le niveau d'émotivité, d'après le critère de HALL, du lot Sprague Dawley e+ est inférieur à celui des Wistar (3,74 pour 6,66) comme le montre le tableau 10 où sont comparées les caractéristiques des trois lots.

En effet, si la différence entre les Wistar et les Sprague Dawley e- ainsi qu'entre les Sprague Dawley e+ et e- est hautement significative ($\alpha < .001$ dans les deux cas) en ce qui concerne la défécation, elle est également significative, au seuil de .01, entre les deux lots qualifiés d'émotifs, Wistar et Sprague Dawley e+. Ce dernier semble donc constituer un lot d'émotivité intermédiaire, pour autant qu'on puisse tenir compte de telles différences portant sur un critère aussi imprécis.

Les autres paramètres étudiés (tableau 10) précisent les caractéristiques des trois lots : la toilette est plus longue et plus fréquente chez les Wistar que chez les Sprague Dawley e- ($\alpha = .10$), moyenne chez les Sprague Dawley e+. L'activité horizontale d'exploration est inversement proportionnelle à l'émotivité :importante chez les Sprague Dawley e-, elle l'est moins chez les Sprague Dawley e+ ($\alpha = .05$) et moins encore chez les Wistar ($\alpha = .02$).

		Poids (g)	Urination	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
Wistar	13	233	+	6,3	49	17	26
	14	250	+	6,6	18	3	1
	17	200	0	5,3	79	28	3
	24	243	++	8,3	64	11	11
	27	233	0	6,6	39	29	21
	M	232	+	6,6	50	17	12
Moyenne des 30 rats		245,7	+	4,25	53,3	15,7	13,4
Sprague-Dawley E +	7	242	+	3,3	76	9	5
	10	240	+	2,6	69	9	3
	16	246	+	5,6	48	8	14
	18	238	0	3,3	60	5	0
	M	241,5	+	3,75	63	7,6	5,3
Sprague-Dawley E -	3	247	0	0	86	13	5
	20	237	0	0	70	18	0,3
	22	234	0	0	75	9	5
	24	246	0	0	94	16	2
	26	240	0	0	116	4	4
	M	240,8	0	0	88	12	3,2
Moyenne des 30 rats		239,6	0	1,47	72,7	13,9	5,4

Tableau 9 : Comportement à l'open-field de chaque rat des 3 lots utilisés.
Moyennes des différents indices mesurés au cours des trois passages.

	DEFECATION			TOILETTE		
	Wistar	S.D. e+	S.D. e⁻	Wistar	S.D. e+	S.D. e⁻
M	6,66 ± 1,1	3,74 ± 1,32	0	12,4 ± 10,8	5,3 ± 5,9	3,2 ± 1,9
t et seuil de probabilité	3,66 $\alpha < .01$			1,17 NS		
		6,48 $\alpha < .001$			0,77 NS	
	13,79 $\alpha < .001$			1,89 $\alpha \simeq .10$		

	ACTIVITE			DRESSEMENT		
	Wistar	S.D. e+	S.D. e⁻	Wistar	S.D. e+	S.D. e⁻
M	49,9 ± 23,4	63,5 ± 12,5	88,2 ± 18,1	17,4 ± 11,2	7,7 ± 1,9	11,9 ± 5,7
t et seuil de probabilité	1,51 NS			1,71 NS		
		2,30 $\alpha \simeq .05$			1,43 NS	
	2,90 $\alpha = .02$			0,97 NS		

Tableau 10 : Comportement à l'open-field des trois lots utilisés : 5 Wistar, 4 Sprague-Dawley e+ et 5 Sprague-Dawley e⁻.

Moyennes des différents indices mesurés au cours des trois passages, suivies de ± l'écart-type.

BUS LILLE

On dispose donc au départ de l'expérimentation de trois lots : un lot de rats Wistar d'émotivité importante, un lot de rats Sprague Dawley de faible émotivité (SD e-) et un lot intermédiaire, moins caractéristique, de rats Sprague Dawley (SD e+).

Remarque : le cinquième rat du groupe SD e-, n'ayant pas survécu à l'opération d'implantation du connecteur portant les électrodes de détection, ne figure pas dans les résultats.

B) METABOLISME

. Mesures de métabolisme avant implantation.

Les résultats sont reportés intégralement sur le tableau 11, qui permet de remarquer une variation intra-individuelle du métabolisme assez importante. Les valeurs obtenues pour un même rat placé à la même température ambiante diffèrent souvent fortement d'une mesure à l'autre. Ces fluctuations étaient moins importantes lors de la première série où les mesures avaient été faites à 48 heures d'intervalle. Ici 12 à 15 jours les séparent.

L'évolution en fonction de la température illustrée par la figure 9 où figurent les moyennes de chaque lot encadrées de leur écart-type, reproduit de façon plus complète la courbe obtenue lors de la première série : métabolisme minimum à la neutralité thermique de 28°C, légère augmentation vers les températures supérieures (33°C), augmentation plus rapide que la baisse de température en ambiance froide.

		18°C			23°C			28°C			33°C		
		1	2	M	1	2	M	1	2	M	1	2	M
Wistar	13	42,65	44,41	43,53	33,97	31,34	32,65	32,63	27,23	29,93	35,18	47,09	41,14
	14	43,11	44,93	44,02	38,24	31,77	35,01	32,45	28,76	30,61	32,81	33,43	33,12
	17		35,49	35,49	37,71	34,10	35,91	38,96	31,73	35,35	32,32	36,31	34,31
	24		44,88	44,88	35,22	33,22	34,22	34,58	32,49	33,54	33,82	33,95	33,88
	27	56,94	54,78	55,86	34,26	34,39	34,33	26,81	29,42	28,12	32,41	38,54	35,47
Moyenne		47,57	44,90	44,76	35,88	32,96	34,42	32,29	29,92	31,51	33,31	37,86	35,58
Sprague-Dawley E +	5		42,99	42,99	37,29	38,97	38,13	34,78	34,05	34,42	32,10	35,71	33,91
	7		44,55	44,55	38,52	34,80	36,66	32,12	32,58	32,35	32,14	39,94	36,04
	16	50,90	49,46	50,18	37,07	35,52	36,30	35,65	35,54	35,59	33,76	35,99	34,88
	18	48,66	53,62	51,14	39,90	38,97	39,43	36,15	34,11	35,13	41,47	43,65	42,56
	13	43,20	52,04	47,62	36,67	34,12	35,39	34,70	32,99	33,85	40,76	38,49	39,63
Moyenne		47,59	48,53	47,30	38,20	36,47	37,18	34,68	33,85	34,27	36,05	38,76	37,40
Sprague-Dawley E -	3		40,18	40,18	37,13	35,74	36,44	34,01	33,34	32,18	34,05	39,01	36,53
	17		46,94	46,94	39,98	40,26	40,12	33,15	36,98	35,07	39,61		39,61
	20	49,61	43,97	46,79	41,55	32,01	36,78	34,62	35,01	34,82	35,33	26,34	30,83
	24	50,05	49,09	49,57	38,10	31,77	34,94	36,33	33,65	34,98	34,14	37,01	35,57
	26	43,84	43,29	43,57	32,20	34,53	33,37	34,02	35,08	35,05	24,08	36,52	30,30
Moyenne		47,83	44,69	45,21	37,39	34,86	36,33	34,43	34,81	34,42	33,34	34,72	34,57

Tableau 11 : Résultats détaillés pour chaque rat des deux mesures de métabolisme (exprimé en cal/m^2/h) aux quatre températures étudiées avant implantation.

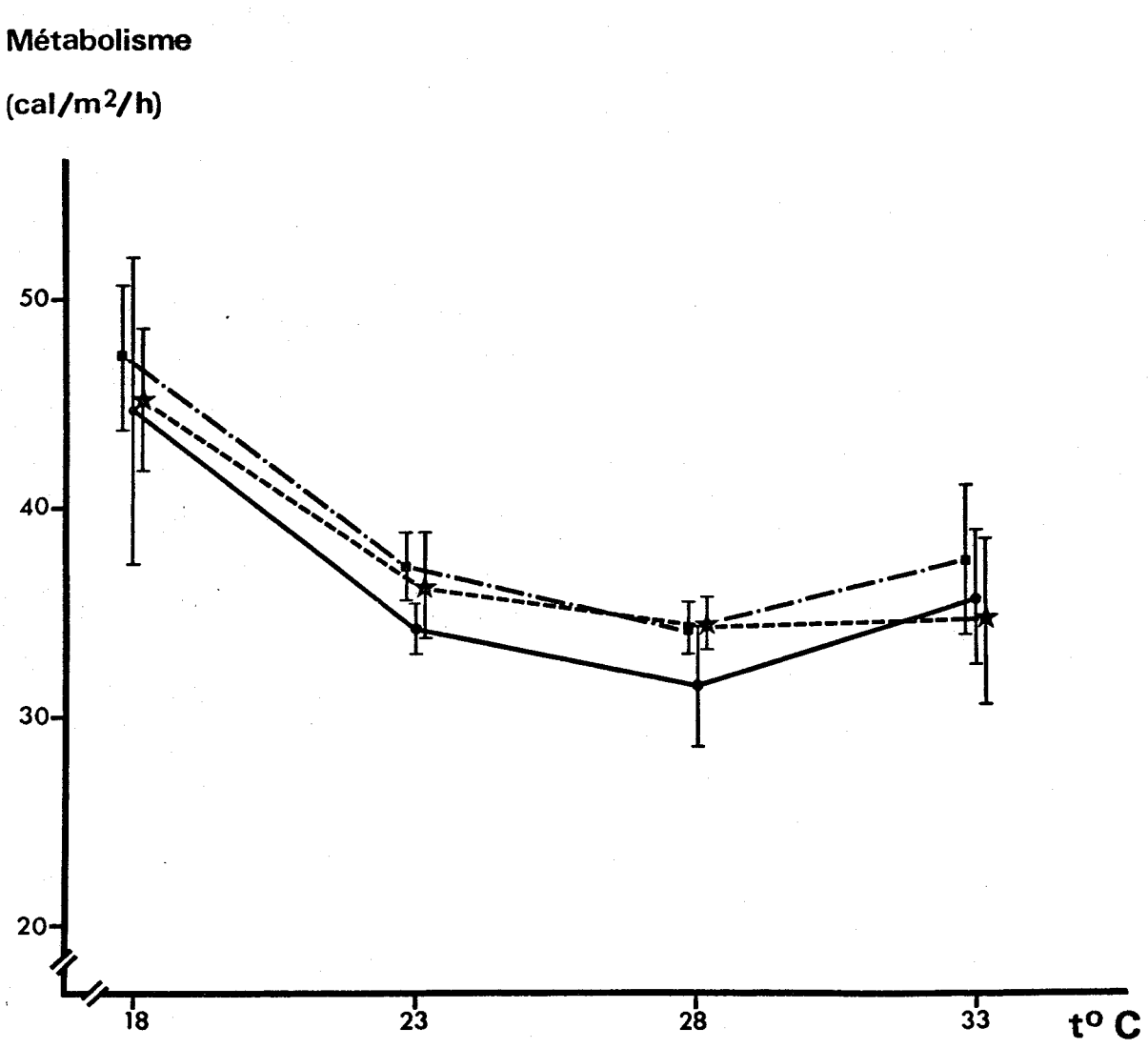


Figure 9

Evolution du métabolisme de repos moyen des trois lots de rats en fonction de la température ambiante, avant implantation :

- Wistar (e+, ronds et traits pleins)
- Sprague Dawley e+ (carrés et pointillés)
- Sprague Dawley e- (étoiles et tirets-points).

Les valeurs moyennes sont encadrées de ± 1'écart-type.

BCS LILLE

Remarquons que la dispersion des résultats est faible quand la thermorégulation ne joue pas (28°C) ou peu (23°C). Au contraire elle est importante à 18°C et à 33°C. Concernant cette dernière température, on a observé lors des mesures que les rats n'étaient jamais complètement au repos de façon durable, manifestement incommodés par la chaleur, ce qui fausse par excès les valeurs de métabolisme trouvées, et justifie l'abandon de cette mesure après implantation.

La comparaison des trois lots, effectuée pour chaque température par le test de STUDENT FISCHER (voir tableau 12) ne donne pas de résultat probant : aux températures extrêmes, la dispersion ôte toute signification aux différences obtenues. A 23 et 28°C les deux lots de Sprague Dawley e+ et e- ont une consommation d'oxygène identique.

Les Wistar semblent par contre avoir un métabolisme plus faible mais la différence est peu significative ($.01 < \alpha < .02$ à 23°C entre Wistar et SD e+, $\alpha = .10$ à 28°C entre Wistar et les deux lots de Sprague Dawley). Comme ces calculs, portant sur des moyennes de deux mesures pour chaque rat, ne tiennent pas compte de la dispersion intra-individuelle mentionnée plus haut, ce qui limite encore leur signification, on ne peut pas conclure à une différence de métabolisme de repos entre les trois lots étudiés.

. Mesures de métabolisme après implantation

simultanément à l'enregistrement de la fréquence cardiaque (tableaux 13 et 14, figure 10).

Les résultats obtenus sont en tous points comparables à ceux trouvés avant implantation, exception faite des valeurs à 28°C pour le lot Sprague Dawley e- :

	18°			23°			28°			33°		
	Wistar	S.D. e+	S.D. e-	Wistar	S.D. e+	S.D. e-	Wistar	S.D. e+	S.D. e-	Wistar	S.D. e+	S.D. e-
M	44,76 ± 7,27	47,30 ± 3,51	45,21 ± 3,35	34,32 ± 1,20	37,18 ± 1,60	36,33 ± 2,51	31,51 ± 2,90	34,27 ± 1,26	34,42 ± 1,26	35,58 ± 3,22	37,40 ± 3,60	34,57 ± 3,95
t et seuil de probabilité	0,70 NS			3,09 $\alpha < .02$			1,95 $\alpha \simeq .10$			0,84 NS		
		0,96 NS			0,64 NS			0,19 NS			1,19 NS	
	0,13 NS			1,53 NS			2,06 $\alpha < .10$			0,45 NS		

Tableau 12 : Valeurs moyennes du métabolisme de repos (en cal/m^2/h) des trois lots aux différentes températures étudiées avant implantation.

BIUS LILLE

		-18°C			23°C			28°C		
		1	2	M	1	2	M	1	2	M
Wistar	13	43,02	44,25	43,63	30,73	29,97	30,35	31,25	29,69	30,48
	14	45,33	42,02	43,65	28,48	32,88	30,68	28,44	28,92	28,68
	17	47,29	51,91	49,60	32,15	32,67	32,40	33,68	33,31	33,50
	24	41,21	47,31	44,25	39,87	30,39	35,00	31,96	28,36	30,15
Moyenne		44,21	46,38	45,16	32,81	31,47	32,11	31,33	30,07	30,70
Sprague-Dawley E^+	7	51	47,94	49,50	40,50	36,18	38,35	38,18	32,55	35,35
	10	57,21	52,20	54,70	32,45	37,65	35,00	31,86	29,95	30,90
	16	47,99	49,96	48,95	34,27	35,65	34,95	30,29	35,73	33,00
	18	50,21	42,13	46,20	36,53	43,10	39,80	34,32	32,30	33,30
Moyenne		51,60	48,06	49,84	35,94	38,14	37,02	33,66	32,63	33,14
Sprague-Dawley E^-	3		47,33	47,33	39,68	40,18	39,90	27,04	30,13	28,60
	20	49,86	46,01	47,90	36,58	38,77	37,65	26,39	29,76	28,05
	22	45,96	51,21	48,35	33,25	36,05	34,60	29,52	30,54	30,03
	24	45,28	48,98	47,10	41,91	32,21	37,05	31,97	31,86	31,92
	26	47,14	48,23	47,70	37,13	33,97	35,50	30,78	25,98	28,40
Moyenne		47,06	48,35	47,72	37,71	36,24	36,94	29,14	29,65	29,40

Tableau 13 : Résultats détaillés pour chaque rat des deux mesures de métabolisme (exprimé en cal/m^2/h) aux trois températures étudiées après implantation.

	18°			23°			28°		
	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-
M	45,16 ± 3,00	49,84 ± 3,55	47,72 ± 0,56	32,11 ± 2,13	37,02 ± 2,44	36,94 ± 2,05	30,70 ± 2,02	33,14 ± 1,82	29,40 ± 1,59
t et seuil de probabilité	2,02 $\alpha < .10$			3,04 $\alpha \simeq .02$			1,79 NS		
		1,34 NS			0,06 NS			3,29 $\alpha < .02$	
	1,90 $\alpha = .10$			3,46 $\alpha \simeq .01$			1,09 NS		

Tableau 14 : Valeurs moyennes de métabolisme de repos (en cal/m^2/h) des trois lots aux différentes températures étudiées après implantation.

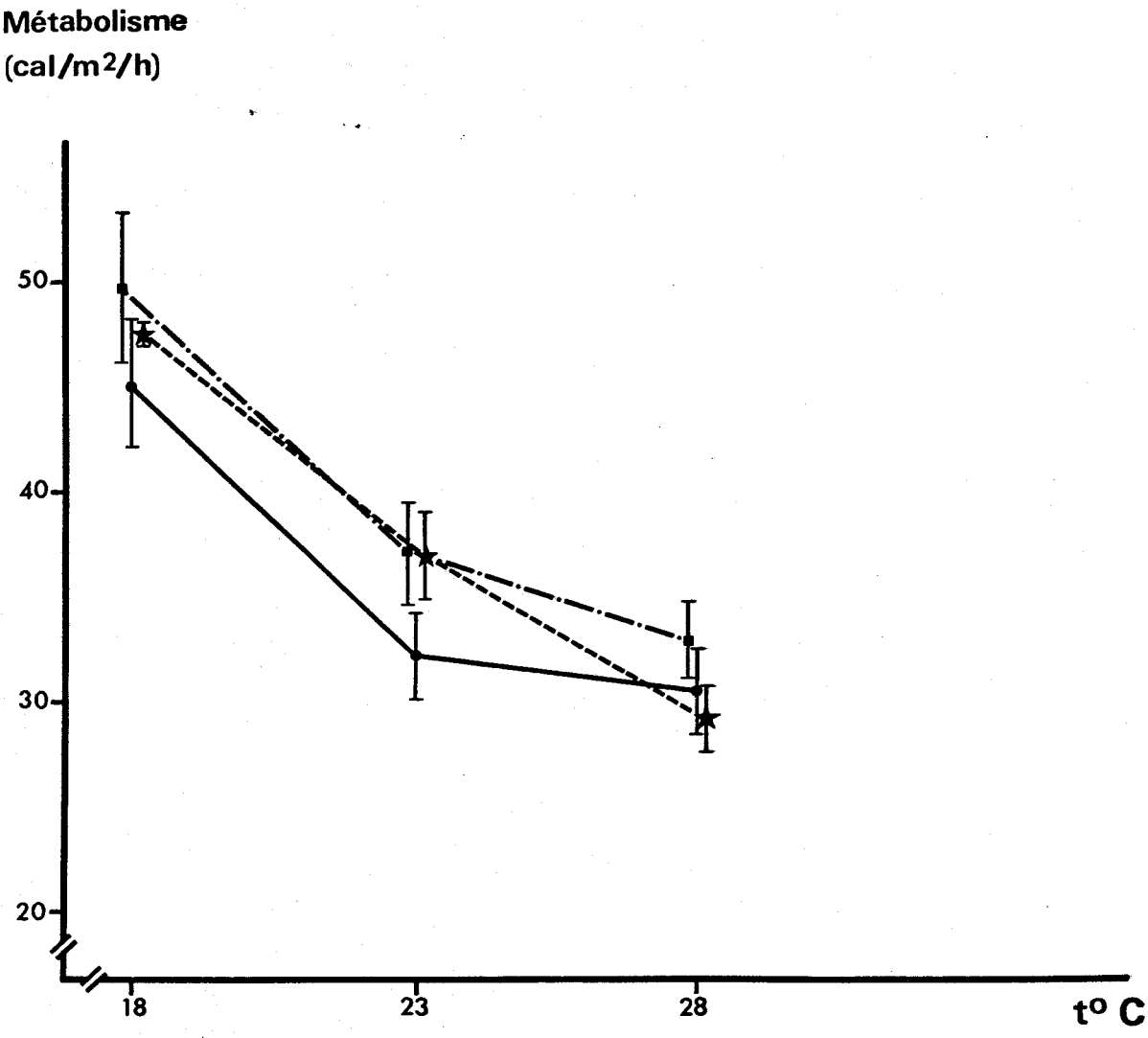


Figure 10

Evolution du métabolisme de repos moyen des trois lots de rats en fonction de la température ambiante, après implantation (mesures couplées du métabolisme et de la fréquence cardiaque) :

- Wistar (e+, ronds et traits pleins)
- Sprague Dawley e+ (carrés et pointillés)
- Sprague Dawley e- (étoiles et tirets-points)

Les valeurs moyennes sont encadrées de $\pm$ 1'écart-type.

BCS LYON

- la dispersion est du même ordre, plus faible dans la zone de neutralité thermique qu'à 18°C, sauf pour les rats Sprague Dawley e- dont l'écart-type très réduit à 18°C est manifestement du au hasard.

- l'augmentation du métabolisme lors de la mise en jeu de la thermo-régulation est la même, faible entre 28 et 23°C, très forte entre 23 et 18°C (30 à 40%).

- pour chaque lot, les valeurs de métabolisme trouvées aux différentes températures sont très proches de celles mesurées avant implantation : le t de STUDENT ne donne aucune différence significative, sauf à 28°C pour le lot Sprague Dawley e- où t=5,52 ce qui fait rejeter l'hypothèse nulle à un seuil $\alpha < .001$.

- ici également, le métabolisme des rats Wistar semble inférieur à celui des deux lots de Sprague Dawley : faiblement significative à 18°C ($\alpha = .10$), la différence est nette à 23°C ($\alpha = .02$ et $.01$). A 28°C par contre, les rats Sprague Dawley e- ont une consommation d'oxygène faible (29,40 au lieu de 34,57 cal/m^2/h auparavant), équivalente à celle des Wistar et significativement inférieure ($\alpha < .02$) à celle des Sprague Dawley e+.

C) FREQUENCE CARDIAQUE

Comme le montre le tableau 15 où sont consignées toutes les valeurs de fréquence cardiaque obtenues lors des mesures couplées de métabolisme et de fréquence cardiaque, les données sont incomplètes, surtout pour les rats Wistar dont certains (n° 13, n° 24) ont arraché le connecteur et les électrodes de détection, dès la première manipulation, par un brusque mouvement de recul. Pour d'autres rats le tracé de l'enregistrement présente trop de décrochements pour être interprétable.

		18°C				M	23°C		M	28°C				M
Wistar	13													
	14		*315			315	265		265	265				265
	17	335	*320	360		338	260		260	255				255
	24													
	27						280		280					
Sprague-Dawley E^+	7	400	*400			400	365	350	358	295				295
	10	460	*415			437	355	360	357	335		350	*350	345
	16	430	*375			402	325	355	340	300		340	*310	317
	18	425	*400	385		403	325	360	342	315		315	*315	315
Sprague-Dawley E^-	3	440		400		420	325	300	312	275		290	*295	290
	20	415				415	410		410			360	*350	355
	22	425	*430	410		422	340	340	340			320	*330	325
	24	405	*380	400		395	315	345	330	325	*330			327
	26	425	*410	425		420	395	400	397	350	*375	350	*350	355

Tableau 15 : Résultats détaillés pour chaque rat, des mesures de fréquence cardiaque (en cycles/mn), enregistrée simultanément à la consommation d'oxygène, aux différentes températures étudiées.

Les valeurs avec astérisque correspondent à des mesures de métabolisme sans dessicateur.

Un rat, enfin, a rongé le câble le reliant au cardiofréquencemètre.

Afin d'avoir le maximum de valeurs expérimentales, on a utilisé également les enregistrements de fréquence cardiaque correspondant aux mesures de métabolisme sans dessicateur (indiquées sur le tableau par un astérisque). En effet, un test de STUDENT sur les deux échantillons appareillés, comparant terme à terme les mesures correspondantes des deux séries, avec et sans dessicateur, n'a montré aucune différence significative.

Les moyennes globales ainsi trouvées sont regroupées et comparées pour les trois lots sur le tableau 16 et leur évolution en fonction de la température ambiante représentée sur la figure 11 :

- il apparaît une différence très nette entre les deux souches d'origine; les Wistar ont à toutes les températures une fréquence cardiaque inférieure à celle des rats Sprague Dawley, e+ et e-. A la neutralité thermique elle est de 260 c/s pour les premiers, de 318 et 330 c/s respectivement pour les seconds, ce qui confirme les valeurs trouvées lors de la première série.

- concernant les deux lots de Sprague Dawley, la fréquence cardiaque moyenne des moins émotifs est aux trois températures légèrement supérieure à celle des plus émotifs, néanmoins la différence n'est jamais significative et on ne peut donc pas en tenir compte.

- l'évolution de la fréquence cardiaque en fonction de la baisse de température ambiante est identique pour les trois lots et reproduit exactement celle du métabolisme : légère augmentation de 28 à 23°C (en moyenne 7%), forte augmentation de 23 à 18°C (en moyenne 18%).

	18°			23°			28°		
	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-
M	326 ± 16	410 ± 18	414 ± 11	268 ± 10	349 ± 10	358 ± 43	260 ± 7	318 ± 20	330 ± 27
t et seuil de probabilité	5,59 $\alpha < .01$			10,69 $\alpha < .001$			3,69 $\alpha \simeq .02$		
		0,41 NS			0,38 NS			0,76 NS	
	8,51 $\alpha < .001$			3,43 $\alpha < .02$			3,47 $\alpha \simeq .02$		

Tableau 16 : Valeurs moyennes de fréquence cardiaque de repos des trois lots, aux différentes températures étudiées.

BDS LILLE

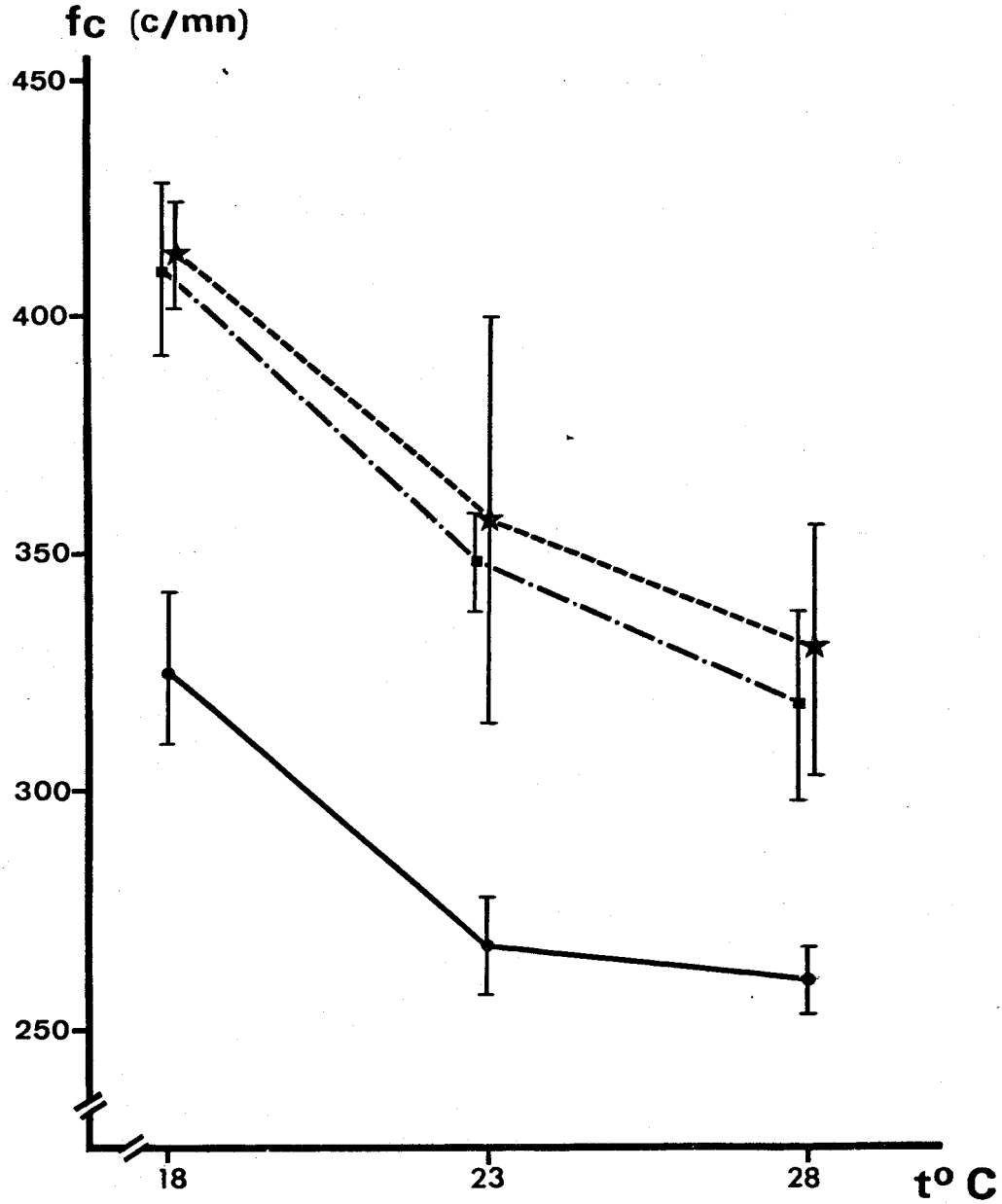


Figure 11

Evolution de la fréquence cardiaque moyenne de repos des trois lots de rats en fonction de la température ambiante :

- Wistar (e+, ronds et traits pleins)
- Sprague Dawley e+ (carrés et pointillés)
- Sprague Dawley e- (étoiles et tirets-points)

Les valeurs moyennes sont encadrées de ± 1'écart-type.

BUS LILLE

CHAPITRE III :

D I S C U S S I O N

I. CRITIQUE DES TECHNIQUES UTILISEES & DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL : PRECISION ET VALIDITE DES MESURES.

A) OPEN-FIELD

Il n'est pas utile de remettre en cause ici la validité théorique des mesures de comportement dans l'open-field, cette critique ayant déjà été faite de façon approfondie et détaillée (BERNET Thèse de 3e cycle, 1973). Il semble bien établi que parmi les comportements observés qui sont des réponses à la nouveauté, les éliminations réactionnelles, et principalement la défécation, sont reconnues par la grande majorité des auteurs comme un indice d'émotivité. Il est par ailleurs certain que la signification de cet indice est tempérée par un grand nombre d'interférences : il faut penser à l'état intestinal du rat, à l'aspect de marquage du territoire des émissions, plus net sans doute pour les mictions que pour les défécations.

Il faut aussi penser à la grande variété des patterns comportementaux qu'on peut rencontrer, patterns souvent similaires à l'intérieur d'une même lignée de rats, donc le plus souvent de l'élevage utilisé pour les expérimentations, ce qui peut conduire à trouver des corrélations qui ne sont pas généralisables à d'autres lignées. C'est ainsi que des auteurs ont mis en évidence une corrélation négative entre la défécation et l'activité dans l'open-field, corrélation non retrouvée par d'autres auteurs sur des souches différentes.

Etant donné la complexité de l'interprétation des mesures de comportement dans l'open-field, il est nécessaire de contrôler le maximum de variables et donc de standardiser très scrupuleusement les passages dans l'enceinte. On peut critiquer plusieurs points du protocole suivi :

1) La prise en main du rat dans la cage provoque déjà, avant la mise dans l'open-field, une agression variable d'un rat à l'autre, selon son émotivité d'une part, selon la rapidité de la prise en main d'autre part, et selon que les autres rats de la cage ont déjà été manipulés ou non. Les rats arrivent donc dans l'enceinte dans des conditions difficilement unifiables. Tout se passe comme si l'épreuve de l'open-field était précédée d'un pseudo-test d'émotivité difficilement quantifiable mais variablement subi selon les sujets. Il est donc important que la prise en main soit rapide et uniforme.

2) L'enceinte est simplement débarrassée des défécations et passée à l'éponge entre deux tests. Or l'odeur des rats précédents n'est pas sans influence sur le comportement, d'autant plus que nous alternons les sujets des deux lignées différentes. D'après VERNET, MAURY et CHANEL (1966), l'odeur d'un congénère ne modifie pas sensiblement le nombre des défécations (précisons qu'il s'agit de rats qui ont un taux de défécation très bas) mais augmente, près de deux fois, l'activité. Il serait peut-être souhaitable de recouvrir comme certains auteurs (WILL et CHECCHINATO, 1972) le plancher de l'open-field d'une feuille papier ne servant que pour un seul animal, bien qu'il ne soit pas sûr que cette solution évite toute odeur.

3) Les rats sont testés trois fois à 24 heures d'intervalle afin d'obtenir des moyennes de comportement. Cette répétition n'entraîne-t'elle pas une habituation, modifiant les paramètres mesurés ?

En effet, nous avons constaté dans la première série une baisse très nette d'activité, tant horizontale que verticale, d'un passage à l'autre, pouvant traduire une régression de la réaction d'exploration ou même, selon l'hypothèse de JACOB et CLARET (1966), l'amorce d'un conditionnement d'inhibition concernant l'ensemble de la situation nouvelle.

Or, en ce qui concerne l'activité, cette baisse n'a pas été constatée lors de la deuxième série (voir les résultats détaillés dans : BERNET, Thèse de 3e cycle, 1973) où l'exploration est restée constante. Par ailleurs, en ce qui concerne les défécations, aucune diminution n'a été trouvée, ni dans la première ni dans la deuxième série, ce qui exclut l'hypothèse d'une habituation nette au caractère de nouveauté de la situation.

En conséquence, la répétition des mesures peut obliger éventuellement à tenir compte de la réduction d'activité afin d'éviter de fausser les valeurs moyennes si la réduction est forte ou si elle est différente pour les souches étudiées ; ce qui n'a d'ailleurs pas été le cas pour nous. En ce qui concerne la défécation, qui est stable et qui est notre critère d'émotivité de référence, la répétition des mesures augmente la signification des résultats, ce qui est particulièrement net dans certains cas, tel celui du rat Wistar n° 5 (2ème série) qui a eu successivement pour score : 0, 4, puis 8.

4) La principale critique concerne un défaut technique de l'enceinte et de ses annexes : malgré le violent éclairage venant d'en haut, le rat peut voir le visage de l'expérimentateur, bien que celui-ci soit dans l'ombre et s'efforce à l'immobilité. Il faudrait ultérieurement prévoir un dispositif d'isolement plus complet.

5) Enfin, le test pourrait être complété par la mesure de la période d'immobilisation déclenchée par un stimulus sonore, paramètre utilisé par certains auteurs (VERNET, MAURY et CHANEL, 1966 - " crouching response " de HUTCHINGS, 1968), ce qui permettrait une appréciation complémentaire de l'émotivité, indépendante des fonctions digestives.

B) METABOLISME

Les mesures de consommation d'oxygène pratiquées nous posent trois groupes de problèmes :

- la sensibilité et la fidélité de l'appareil de mesure.
- le choix des unités permettant une correction exacte des différences de poids corporel des rats.
- la valeur des résultats comme reflet du métabolisme de repos (métabolisme de base dans le cas des mesures à neutralité thermique).

1) Sensibilité et fidélité de l'appareil.

La simplicité même de l'appareil permet une excellente sensibilité : toute consommation d'oxygène se répercute aussitôt au manomètre grâce au brassage efficace de l'air. On peut donc suivre d'une manière très simple et avec un délai minimum l'évolution de la consommation dans le temps, ce qui permet déjà de relier approximativement, en cours de mesure, cette évolution à certains facteurs observables ou connus, tels activité, fréquence cardiaque, température ambiante.

Une illustration très probante en est donnée par la figure 12 qui reproduit deux séances de mesures couplées de métabolisme et de fréquence cardiaque sur le même rat (Wistar n° 20) aux températures ambiantes de 19°C et 25°C.

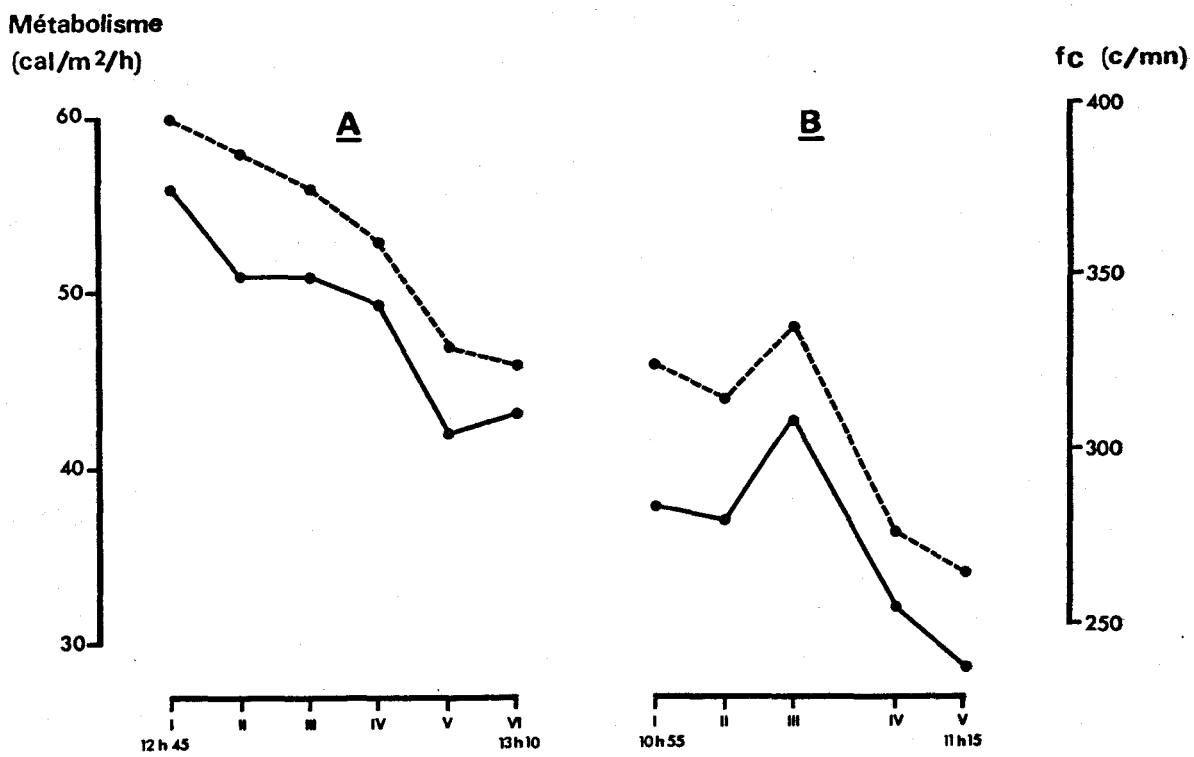


Figure 12

Exemple de l'évolution parallèle du métabolisme (en traits pleins) et de la fréquence cardiaque (en pointillés) au cours de deux enregistrements portant sur le même rat (Wistar n° 20, 1ère série).

En abscisse : indication du temps et de la succession des mesures. Chaque point représente une mesure correspondant à la consommation de 25 ml. d'oxygène.

A : enregistrement du 31 mars à la température ambiante de 19°C.

B : enregistrement du 2 avril à la température ambiante de 25°C.

BUS LILLE

Dans les deux cas le parallélisme des courbes de métabolisme et de fréquence cardiaque est frappant. Leur évolution correspond, pour la mesure (A) à un passage progressif d'une faible activité à un repos complet ; pour la mesure (B), le rat était immobile mais animé d'un mouvement continu de léchage des babines plus ou moins accentué et dont une recrudescence a provoqué le pic en III. Il ne s'est complètement calmé qu'en IV et V.

La rapidité de l'augmentation de la consommation d'oxygène au moment de périodes d'activité, même très faible, son parallélisme avec le décours de la fréquence cardiaque, sont une preuve suffisante de la sensibilité de l'appareil et de l'efficacité du brassage de l'air.

De même la rapidité de la baisse, puis de la stabilisation de la consommation d'oxygène dans les quelques minutes qui suivent une phase d'agitation justifie comme étant suffisant le délai de cinq minutes fixé pour l'obtention de mesures stationnaires.

La précision de la mesure est évaluée par PERTUZON et RADZISZEWSKI (1969) à 1%, mais deux facteurs sont susceptibles de la modifier et devraient être mieux contrôlés : il s'agit des variations de pression partielle d'oxygène et du degré hygrométrique de la cage.

- Effet des variations de pression partielle d'oxygène.

L'appareil étant un circuit fermé, il se produit une dépression compensée par la fourniture d'oxygène à partir d'un sac de Douglas. Pratiquement deux manières d'opérer peuvent être utilisées : soit essayer de maintenir une pression constante en réglant le débit d'oxygène selon l'intensité de la consommation, ce qui évite les

variations de pression dans la chambre respiratoire mais nécessite une surveillance constante du manomètre, soit un réajustement périodique de la pression par la délivrance de bouffées d'oxygène à chaque fois que la dépression dans le manomètre à huile devient importante. Cette deuxième technique, utilisée pour une partie des mesures, ne peut-elle pas entraîner d'erreurs ?

En effet, BARGETON (1965) met en évidence chez l'homme " une sensibilité à l'oxygène beaucoup plus grande qu'il n'est classique de le considérer " : des variations périodiques de 8 à 10mm de Hg (période 60s) autour de la pression partielle moyenne produisent des variations du débit alvéolaire. Par ailleurs, CONKLIN et HEGGENESS (1971), mesurant la consommation de très jeunes rats par confinement à partir d'une concentration en oxygène initiale de 50%, trouvent qu'une diminution de 16 à 19% de l'oxygène dans la chambre à la fin de l'expérience ne modifie pas la consommation à neutralité mais inhibe l'extramétabolisme pendant le stress par le froid jusqu'à 50% de sa valeur.

Il nous semble donc préférable, lors des mesures, de régler constamment le débit d'arrivée de l'oxygène en fonction de la consommation afin d'éviter de grosses variations de pression partielle d'oxygène, bien que celles-ci aient été au maximum d'environ 8cm au manomètre à huile, soit de l'ordre de 5mm de Hg, ce qui représente une variation beaucoup plus faible que celle étudiée par les auteurs cités ci-dessus.

- Degré hygrométrique de la chambre respiratoire.

Lors de la première série, les mesures ont été faites sans dessicateur, en considérant le régime d'équilibre atteint comme étant la saturation en vapeur d'eau. Au cours de la deuxième série nous avons placé dans

la turbine un compartiment dessicateur puis, afin d'étudier l'influence éventuelle de cette modification, nous avons systématiquement doublé les mesures, avec et sans dessicateur, aux différentes températures utilisées.

Dans la littérature, l'unanimité est soin d'être faite sur ce problème : DENCKLA (1970) utilise une humidité relative de 50% qu'il qualifie de " compromis raisonnable étant donné la controverse dans la littérature ". STUPFEL (1960) fixe le degré d'hygrométrie à 80%, valeur imposée par l'étroitesse des enceintes et mesurée par psychromètre thermoélectrique. Pour BARON (1968), un régime d'équilibre est rapidement atteint, troublé seulement par les urinations, et les variations faibles d'humidité relative ne nuisent pas à la précision si la mesure atteint ou dépasse deux heures. Enfin, HEUSNER (1963) montre qu'un changement du degré hygrométrique entraîne des variations de volume importantes qui faussent la mesure. Il démontre également en mesurant l'émission de vapeur d'eau à l'aide d'un psychromètre, qu'elle augmente pendant les phases d'activité et qu'elle est bien responsable des variations observées. Pour éviter ces dernières, il choisit de saturer l'air de la cage à métabolisme par barbotage de l'air avant son introduction.

Devant cette controverse, nous avons voulu comparer directement des résultats en milieu sec et en milieu humide : pour cela, au cours de la deuxième série et après implantation (donc avec enregistrement simultané de la fréquence cardiaque), nous avons effectué dans la même journée pour chacun des rats des trois lots étudiés, une mesure avec dessicateur (actigel) et une mesure sans, et ceci d'une part dans la zone de neutralité thermique (28°C), d'autre part à la température minimum étudiée (18°C).

Les résultats sont donnés dans le tableau 17 : toutes les valeurs moyennes de métabolisme sont plus élevées avec dessicateur que sans, mais la différence observée est trop faible pour être significative à neutralité thermique. Elle est plus importante à 18°C mais encore très faiblement significative ($.10 > \alpha > .05$). Il faudrait pour plus de sûreté recommencer la comparaison avec un seul échantillon de rats de même souche afin d'éviter une dispersion néfaste ici.

Postulons néanmoins, comme hypothèse de travail, que la différence trouvée est réelle, faible à 28°C, nette à 18°C. A quoi faut-il l'attribuer dans ce cas ?

Considérons le coëfficient de correction utilisé pour transformer le volume d'oxygène mesuré dans les conditions ATPS en volume standard STPD :

$$c = \frac{273}{273 + tA} \times \frac{Pb - PH2O}{760}$$

Pour les mesures avec dessicateur, le calcul de c est fait avec PH2O = 0. Si une certaine humidité persiste en fait dans la chambre respiratoire, soit par insuffisance d'efficacité de l'actigel, soit à cause d'un brassage trop faible de l'air qui doit traverser dans la chambre laboratoire le compartiment dessicateur en plus du compartiment de chaux sodée, soit enfin du fait de l'apport continuel d'oxygène humidifié dans les flacons de réserve situés dans le bain thermostaté et à moitié remplis d'eau, si donc la pression partielle d'eau n'est pas nulle, nous faisons dans le calcul du coëfficient c une erreur par excès assez importance. Inversement dans le calcul de métabolisme en l'absence de dessicateur, nous postulons la saturation sans vérifier qu'elle est effective.

Dans ces deux cas opposés nous faisons une erreur qui augmente la différence et dont l'importance peut être évaluée par correction du

	18°			28°		
	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-	Wistar	S.D. e^+	S.D. e^-
Avec dessicateur	44,21 ± 2,66	51,60 ± 3,95	46,13 ± 0,94	30,07 ± 2,23	32,74 ± 2,89	29,78 ± 1,93
Sans dessicateur	40,71 ± 1,01	45,82 ± 2,64	42,89 ± 2,25	28,13 ± 0,94	28,82 ± 2,10	28,19 ± 2,37
t	2,13	2,44	2,30	1,60	1,90	1,55
seuil de probabilité	$\alpha = .10$	$\alpha = .05$	$.05 < \alpha < .10$	NS	NS	NS

Tableau 17 : Comparaison des mesures de métabolisme (en cal/m^2/h) avec ou sans dessicateur.

La valeur moyenne est suivie de ± l'écart-type.

BUS LILLE

coëfficient ATPS/STPD. Pour ce faire, nous basons les calculs sur deux hypothèses extrêmes : inefficacité totale du dessicateur et atmosphère saturée de vapeur d'eau d'une part, humidité non saturante mais de 50% seulement d'autre part. Après correction, nous trouvons :

- à 18°C pour une différence initiale moyenne de 9,7%
  soit une baisse de la valeur avec dessicateur de 2%
  soit une augmentation de la valeur sans dessicateur de 1%
- à 28°C pour une différence initiale moyenne de 8,7%
  soit une baisse de la valeur avec dessicateur de 4,4%
  soit une hausse de la valeur sans dessicateur de 2,4%

Ces corrections sont insuffisantes pour expliquer les différences relevées.

Par conséquent, dans l'hypothèse envisagée d'une différence réelle de métabolisme selon qu'il y ait ou non dessicateur, on ne peut attribuer cet écart à une insuffisance de contrôle technique ou à une erreur de système d'unités. Il s'agirait donc bien alors d'une différence intrinsèque et il faudrait admettre que les rats ont une consommation d'oxygène plus basse en air humide qu'en air sec.

Or, il semblerait plus logique que le métabolisme soit plus élevé en ambiance humide, les déperditions caloriques étant plus fortes. Une seule explication est alors possible, celle de STUPFEL (1960) qui, trouvant une neutralité thermique de 26°C en atmosphère pratiquement saturée d'eau, précise : " ce qui correspond en fait à une température "équivalente" ou "opérative" nettement supérieure ". Selon cet auteur, la neutralité thermique est décalée vers le haut en air sec. Donc aux mêmes températures, la thermorégulation doit être plus forte en air sec qu'en air humide, ce qui pourrait justifier les écarts trouvés dans nos mesures.

Mais nous n'avons trouvé par ailleurs dans notre littérature aucune autre allusion à un décalage de la neutralité selon le degré d'hygrométrie. Est-il certain que la zone d'équilibre soit déplacée vers le haut ou vers le bas ? Ne peut-on envisager que la zone de neutralité thermique reste inchangée, mais avec des niveaux de métabolisme de base différents, plus élevés en ambiance humide puisque les échanges théoriques y sont nécessairement plus importants. Dans cette hypothèse, la courbe de thermorégulation figurant les variations du métabolisme en fonction de la température ambiante ne serait pas déplacée vers la gauche ou la droite mais simplement vers le haut.

En conclusion, l'étude comparative entreprise à l'aide de mesures parallèles avec ou sans dessicateur est trop partielle pour conduire à un choix définitif. L'absence de contrôle hygrométrique est sans aucun doute le plus gros facteur d'imprécision de l'appareillage utilisé. Tant que nous ne pourrons pas vérifier l'efficacité de l'actigel en plaçant un psychromètre dans la chambre respiratoire, il semble préférable de se passer de dessicateur et de faire comme BARON (1968) des mesures en régime d'équilibre : en effet, le principal facteur de perturbation de cet équilibre est l'émission d'urine, or celle-ci a lieu pendant des périodes d'agitation et non de repos, par conséquent l'équilibre est bien atteint pendant nos mesures.

2) Choix des unités permettant une correction exacte des différences de poids corporel des rats.

Nous avons ramené les résultats au mètre carré de surface corporelle, en utilisant, comme RADZISZEWSKI (DEA 1968) la relation de HILL and HILL (cité d'après F. D'AMOUR et BLOOD, 1948) soit : $S(cm^2) = k\sqrt[3]{p2}$

où k=10; on a donc choisi arbitrairement un exposant du poids, or on trouve dans la littérature des exposants très divers et sur ce problème l'accord n'est pas réalisé.

- Relation poids/métabolisme dans la littérature.

Certains auteurs rapportent directement la consommation d'oxygène au poids corporel, ce qui se justifie quand peu de variations de poids interviennent dans leurs expériences (MORHARDT, 1971) ou lors de mesures portant sur des rats très jeunes, âgés de 3 à 6 semaines, pour lesquels la consommation d'oxygène est sensiblement proportionnelle au poids (HEMON, 1966). D'autres auteurs (GORECKI 1969, GRAD 1953) utilisent l'exposant $P^{3/4}$ en se référant à KLEIBER qui a obtenu cette valeur en faisant la relation entre le métabolisme et le poids corporel chez des homéothermes allant de la souris à la vache (cité dans KAISER, 1964). Or KAISER dans son " Etude comparative du métabolisme énergétique dans la série animale " (1964), étude exhaustive qui réalise la synthèse de tous les travaux effectués sur ce sujet, conclut qu'une relation allométrique existe mais qu'il est impossible d'affirmer avec certitude si l'exposant du poids est de 2/3 ou de 3/4. De plus, il s'agit là d'une comparaison interspécifique qui n'est pas nécessairement applicable à l'intérieur d'une même espèce.

C'est ce qui conduit BRAMANTE (1968) à refuser l'utilisation de l' exposant "universel 3/4" malgré la commodité d'employer un paramètre compréhensible pour tout le monde. Pour lui, seule la détermination expérimentale de la relation $V_{O2}=k.P^b$ permet une correction exacte du poids pour un stock particulier de rats. Effectivement, il trouve par cette méthode une relation allométrique précise : $V_{O2}=10,77\ P.62^{\pm}4\%$ et sélectionne 0,6 " comme représentant le coëfficient de régression b de cette expérience et comme la valeur la plus digne de confiance pour le calcul de nouvelles séries d'équations ". Déjà dans une publication

antérieure (1961), BRAMANTE avait démontré, par des comparaisons faisant intervenir une troisième variable, l'activité spontanée, la supériorité de l'exposant expérimental (qui était dans ce cas 0,48) sur les exposants traditionnels.

HEUSNER (1963) partant du même principe que " seule une correction fondée sur une relation expérimentale permet effectivement de rendre l'expression du métabolisme de repos indépendante de la taille de l'animal ", trouve d'après ses résultats portant sur 74 valeurs rigoureusement sélectionnées un exposant de 0,61 ± 0,04. Il reprend ensuite toutes les valeurs de la littérature qu'il mélange et regroupe en une même régression. L'exposant ainsi obtenu est le même : 0,61 ± 0,02. Au seuil de probabilité 0,01 la limite supérieure de son intervalle de confiance est 0,666 ce qui exclut l'exposant 0,75 admis par KLEIBER (voir figure 19).

Pour HEUSNER donc, " l'expérience montre que le poids à la puissance 2/3 constitue une bonne référence ". Par contre le coëfficient de proportionnalité k qui représente la consommation d'oxygène d'un rat adulte fictif pesant 1g est impossible à déterminer. De plus, toujours d'après HEUSNER, les facteurs qui agissent sur la consommation d'oxygène de base influent à la fois sur ce coëfficient k et sur l'exposant du poids, et selon lui c'est " cette méconnaissance de l'interaction entre l'influence d'un facteur de la consommation d'oxygène et la taille de l'animal " qui " a conduit CHIU et HSIEH (1960) à la conclusion qu'il n'y a aucune raison théorique pour qu'il y ait une relation constante entre la consommation d'oxygène et le poids ou le poids élevé à une puissance quelconque ".

Selon ces auteurs, il faudrait rapporter la consommation d'oxygène à la masse maigre. En effet la consommation dépend de l'activité et de la quantité des tissus actifs métaboliquement, alors que le poids dépend de ces tissus et du matériel inerte. La détermination de la

masse maigre étant peu pratique et impliquant la mort de l'animal, CHIU et HSIEH en concluent qu'aucun exposant du poids n'étant valable, il faut comparer la consommation d'oxygène sur des rats de même poids, ou si c'est impossible, comparer consommation d'oxygène et métabolisme et conclure seulement quand les deux vont dans le même sens.

De même DENCKLA (1970), devant l'impossibilité de déterminer le niveau de consommation d'oxygène par unité de masse protoplasmique active, propose la mesure de la gravité spécifique qui permet la correction de la teneur en graisse. Il a ainsi recalculé le métabolisme de base de deux lignées de rats : la différence de 25%, trouvée initialement, disparait quand le métabolisme est exprimé par unité de poids corporel sans graisse. De plus cet auteur estime que le rapport $\frac{d\dot{V}O2}{dP}$ doit être égal à différentes constantes pour les différentes périodes spécifiques de la vie, périodes qu'il estime au nombre de trois ou quatre.

- Détermination expérimentale de la relation.

Concernant nos séries expérimentales, les impératifs de CHIU et HSIEH semblent excessifs, dans la mesure où nous étudions des lots de rats d'âge et de croissance similaires, soumis aux mêmes conditions expérimentales, ce qui n'était pas le cas des animaux étudiés par ces auteurs qui les avaient divisés en trois lots : un élevé à 28°C, un élevé à 28°C également mais privé d'eau et de nourriture un jour par semaine, et un élevé à 6°C.

Il nous faut donc, d'une part vérifier que les lots utilisés dans nos travaux, Wistar et Sprague Dawley, ont eu une croissance identique, et d'autre part calculer pour ces mêmes rats la relation $\dot{V}O2$/poids afin de la confronter à la valeur choisie arbitrairement au départ.

La prise de poids des lots étudiés, depuis le premier passage à l'open-field jusqu'à la dernière mesure de métabolisme et de fréquence cardiaque, est reprise sur les figures 13 et 14. Pour la première série (figure 13), la croissance est strictement identique pour les deux lots de rats. Pour la deuxième série (figure 14), le parallélisme est également très net, sauf pour le lot Sprague Dawley e- dont le poids moyen accuse une baisse progressive après l'opération d'implantation des électrodes, du fait de l'amaigrissement de 3 des 5 rats du lot. Cette anomalie sera revue plus loin dans la discussion.

Globalement donc la prise de poids est la même, ce qui nous autorise à réunir toutes les mesures de consommation d'oxygène de repos à neutralité thermique pour le calcul de la relation expérimentale reliant la consommation d'oxygène au poids. Nous obtenons ainsi un nuage de points auquel nous appliquons deux traitements statistiques : 1) le regroupement par classe nous donne une image directe de l'évolution de la consommation d'oxygène en fonction du poids (figure 15) tandis que l'histogramme correspondant en forme de courbe de GAUSS vérifie l'homogénéité de la population étudiée ; 2) l'ajustement de l'ensemble des valeurs à l'équation de type $y=ax^B$ nous donne $\dot{V}_{O2} = 13.P\ 0.57$ avec un coëfficient de corrélation r=0,65 hautement significatif. La courbe correspondante (courbe c) est d'ailleurs pratiquement une droite dans l'intervalle restreint de poids étudié.

La valeur estimée de l'exposant du poids est donc de 0,57. Son intervalle de confiance, calculé au seuil de probabilité de 0,05 est de $b = 0,57 \pm 0,09$ soit :

$$0,48 < b < 0,66$$

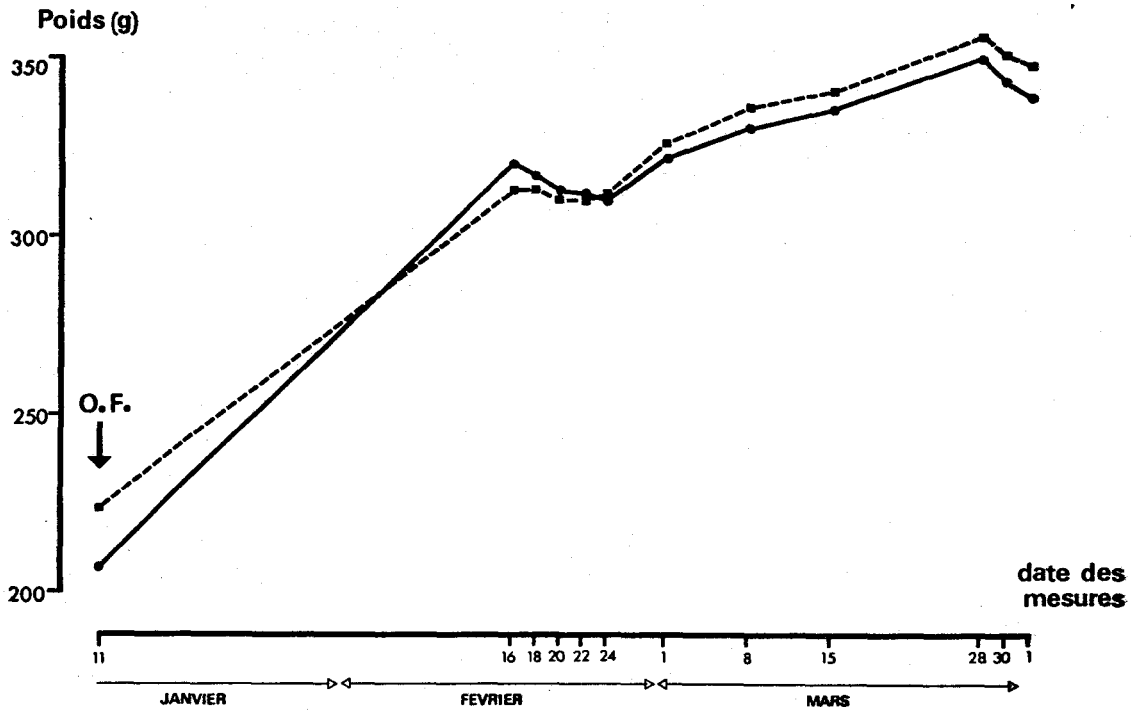


Figure 13

Prise de poids des deux lots de rats, Wistar (ronds et traits pleins) et Sprague Dawley (carrés et pointillés), lors de la première série de mesures.

Chaque point représente une mesure de métabolisme, sauf en O.F. qui correspond au premier passage à l'open-field.

BUS LILLE

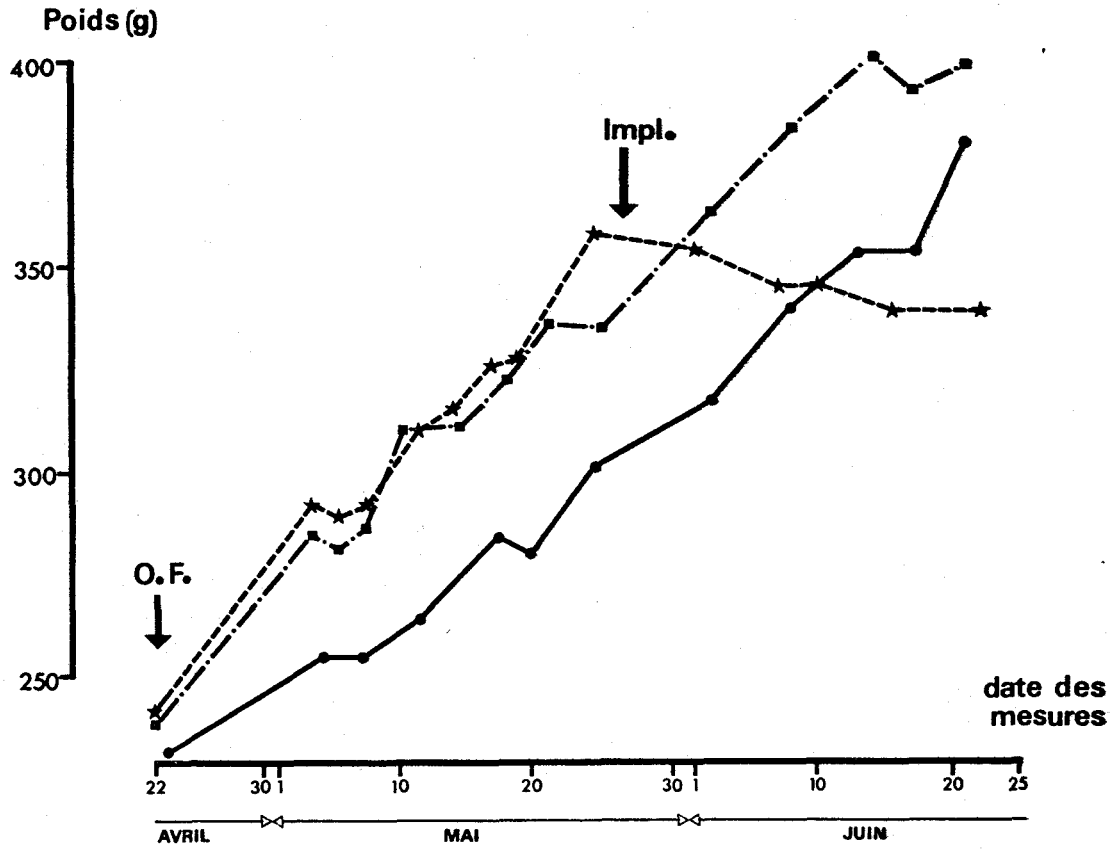


Figure 14

Prise de poids des trois lots de rats lors de la deuxième série de mesures :

Wistar (ronds et traits pleins)

Sprague Dawley e+ (carrés et tirets-points)

Sprague Dawley e- (étoiles et pointillés)

Chaque point représente une mesure de métabolisme sauf en O.F. qui correspond au premier passage à l'open-field.

La flèche marquée Impl. indique le moment de l'implantation des électrodes de détection du rythme cardiaque.

BIS LILLE

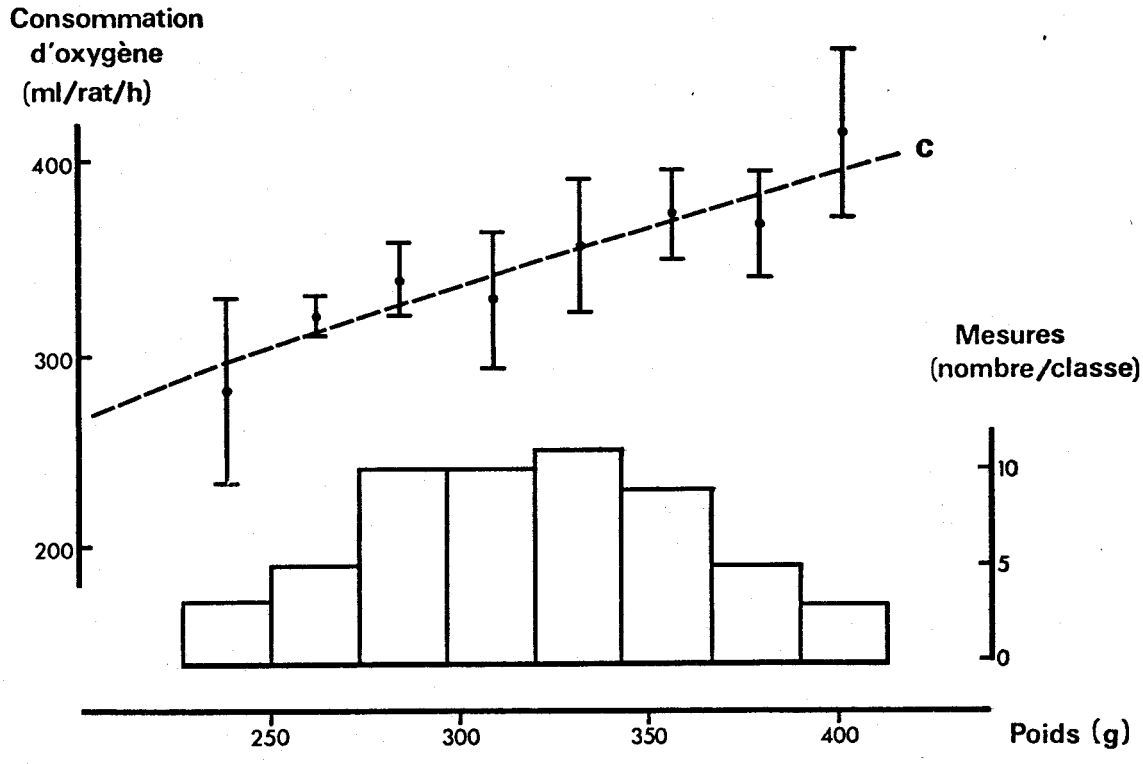


Figure 15.

Relation expérimentale consommation d'O_2/poids.

a) L'ensemble des mesures de consommation d'oxygène de repos à neutralité thermique (n=56) est regroupé par classes. Les 8 points obtenus sont représentés encadrés de $\pm$ 1'écart-type.

b) L'histogramme figurant le nombre de mesures par classe est en forme de courbe de Gauss, ce qui vérifie l'homogénéité de la population.

c) L'ajustement de l'ensemble de valeurs à l'équation $y = ax^b$ donne $VO_2 = 13\ p^{.57}$ (courbe c) avec un coëfficient de corrélation très significatif.

BUS LILLE

- En conclusion

Expérimentalement, nous trouvons pour la population étudiée un exposant du poids un peu inférieur à la valeur moyenne de 0,61 donnée par HEUSNER. Néanmoins, cette valeur est située dans l'intervalle de confiance et notre résultat est donc conforme à ceux des autres auteurs.

Nous aurions pu comme BRAMANTE, exprimer le métabolisme en utilisant l'exposant trouvé 0,57. Par ailleurs, la limite supérieure de l'intervalle de confiance de l'exposant du poids coïncide juste avec l'exposant théorique 2/3, ce qui nous justifie d'avoir utilisé l'exposant 2/3, en rapportant la consommation d'oxygène à la surface corporelle selon la formule classique de MEEH (1879) : $S = 10\ P^{2/3}$.

3) Valeur des résultats comme reflet du métabolisme de repos.

Nous avons voulu, afin de comparer valablement les lots de rats, mesurer le métabolisme de repos, mais réunissions-nous toutes les conditions pour de telles mesures ? Elles sont principalement de trois ordres et nous devrons vérifier :

- quant aux conditions matérielles, si les dimensions et la disposition de la chambre respiratoire permettent un réel repos.

- quant aux conditions temporelles, si le jeûne est adéquat et si la durée de la mesure permet d'éliminer les fluctuations nycthémérales.

- quant aux conditions de repos, si celui-ci est réellement atteint, pendant une durée suffisante.

. Conditions matérielles.

Le rat séjourne durant la mesure dans la chambre respiratoire, (voir figure 2), cylindre horizontal de 8,5cm de diamètre sur 26cm de longueur, ouvert d'un côté sur la chambre laboratoire et fermé de l'autre par une cloison de plexiglas à joint étanche. Le rat repose sur une plaque de plexiglas perforé solidaire d'une cloison verticale de même matériau qui empêche l'accès à la chambre laboratoire. L'ensemble plancher-cloison est mobile et interchangeable, ce qui permet suivant la taille de l'animal de restreindre en hauteur et en longueur les dimensions de la cage, sans gêner la circulation de l'air.

Nous avons ainsi fixé pour des rats de 150 à 400g la hauteur à 7cm et la longueur à 18cm, de façon à permettre tout juste à l'animal de se retourner - sinon l'habituation est beaucoup plus difficile et le rat semble agressé par cette contention - sans lui laisser une trop grande liberté afin d'éviter qu'il ne coupe les fils le reliant au cardiofréquencemètre.

Ces dimensions sont du même ordre que celles utilisées par d'autres auteurs : KRATZING (1967) emploie une cage en fil de fer plus petite (17,8 x 5,7 x 5,7cm) dans une chambre d'environ 2 litres avec le front en verre, mais il expérimente sur des rats plus jeunes. La cage de cuivre est plus haute que large (15cm de hauteur, 10cm de longueur) dans l'appareil de TAINTER (1934). BARON (1968) dispose d'une cage en cuivre à couvercle en plexiglas de dimensions plus grandes : L=23cm, l=11cm, H=17cm, soit un volume de 5,5 litres. Enfin, le cylindre de cuivre couché qu'utilise HEUSNER (1963) est d'une taille très proche de celle du nôtre : 15cm de longueur sur 9,8cm de diamètre, soit un volume de 1,131 litre.

Les conditions matérielles du repos semblent donc convenablement réalisées avec notre appareillage, d'autant plus que le rat n'est pas ici brutalement mis à l'obscurité.

. Conditions temporelles.

Elles concernent d'une part la durée du jeûne, d'autre part celle des mesures.

Nous supprimons toute nourriture la veille vers 18h, les mesures s'étalant sur la journée entre 9h et 18h. Les rats jeûnent donc entre 15 et 24 heures, durée correcte si l'on se réfère à la littérature : pour HEMON (1965 citant KLEIBER 1961) il faut 12h à un rat adulte pour atteindre l'état de jeûne physiologique. Pour BRAMANTE (1961, 1968) le jeûne est de 16 à 20h. HEUSNER (1963) en fixe la durée à 24h alors que KAYSER (1970) la limite à 8h. Nous sommes donc dans les normes généralement suivies et si les rats dont on mesure le métabolisme tard dans l'après-midi jeûnent plus longtemps que ceux qui sont passés le matin, la différence réelle est sans doute faible puisque la prise de nourriture se fait essentiellement la nuit. C'est d'ailleurs ce qui autorise GRAD (1953) à ne pas faire jeûner les rats, les mesures étant faites l'après-midi, " moment où les rats ne mangent habituellement pas ".

Il est certain que seul un jeûne suffisant évite des fluctuations dues à l'assimilation mais inversement un jeûne trop fréquent est-il sans influence sur le métabolisme de base ? CHIU et HSIEH (1960) ont fait l'expérience : après onze semaines de jeûne d'un jour par semaine, les rats ont un métabolisme plus haut que les contrôles à cause de leur poids plus faible. Il faut préciser que le jeûne de 14h imposé par ces auteurs est complet, l'eau étant supprimée, ce qui n'est pas le cas pour nous. Néanmoins le problème se pose pour des mesures de consommation d'oxygène très longues (KAYSER 1970 : 24h, HEUSNER 1963 : 24 à 48h) qu'il est impossible de répéter fréquemment sans modifier le métabolisme de base.

Par ailleurs, il suffit de se reporter aux graphiques de croissance (figures 13 et 14) pour vérifier que la prise de poids des rats est perturbée par des mesures trop fréquentes imposant des jeûnes répétés. Dans la série 1, le rythme rapide d'une mesure tous les deux jours du 16 au 24 février, soit un jeûne d'un jour sur deux, a entraîné une baisse de 5 à 10g, puis une stabilisation du poids au lieu d'une augmentation normale d'environ 25g dans le même temps. De la même façon, dans la série II, la succession de trois mesures rapprochées début mai provoque un arrêt dans la prise de poids.

Néanmoins il est difficile de comparer le jeûne total, avec privation d'eau et de nourriture, imposé par CHIU et HSIEH à leurs sujets, à un simple jeûne hydrique, même plus fréquent. Dans le doute, nous avons voulu comparer la prise de poids des animaux utilisés, entre le début de l'expérimentation (c'est à dire le premier passage à l'open-field à la fin mars) et la fin des mesures du métabolisme et de fréquence cardiaque à la fin juin, à la prise de poids d'animaux témoins, appartenant aux échantillons des souches de départ et n'ayant subi aucune manipulation pendant les deux mois, sauf pour les nettoyages périodiques des cages. La comparaison, effectuée par t de STUDENT-FISCHER (voir tableau 18) ne montre aucune différence entre les sujets et les témoins. Il n'y a donc aucune preuve de modification de la croissance par l'expérimentation telle qu'elle a été pratiquée. De plus la dispersion des poids corporels, qui est faible au début et augmente beaucoup ensuite, est à la fin au moins aussi importante chez les témoins que chez les sujets, ce qui semble indiquer que les manipulations et privations ne développent pas les différences de croissance individuelles. Seule l'opération d'implantation des électrodes peut être gravement perturbatrice et a d'ailleurs entraîné un arrêt puis une baisse conséquente de la courbe de poids de trois des cinq rats du lot Sprague Dawley e-.

Début (22 Avril)

	WISTAR	S.D. e^+	S.D. e^-
Echantillons de départ (30 + 30)	245,7 ± 15,1	α = .05 239,6 ± 5,1	
	NS	NS	NS
Lots utilisés	231,8 ± 19,2	241,5 ± 3,4	240,8 ± 5,6
	NS		
	NS		

Fin (fin Juin)

	WISTAR	SPRAGUE-DAWLEY	
Témoins	406,3 ± 33,9	.05 > α > .02	378,3 ± 37,4
	NS		NS
Lots utilisés	380 ± 15	NS	365,6 ± 47,2
		S.D. e^+	S.D. e^-
		399,3 ± 12,6	338,6 ± 47,8
		NS	α = .05
		NS	

Tableau 18 : Prise de poids pour la série II

Comparaison de la prise de poids des différents lots utilisés et des rats témoins entre le début de l'expérimentation et la fin des mesures de métabolisme et de fréquence cardiaque.

BIS LILLE

Il faut donc trouver un compromis entre le désir d'expérimenter sur des rats de même âge et la nécessité de préserver un délai assez long entre deux périodes de jeûne. Le rythme de deux mesures de métabolisme par semaine semble raisonnable.

Une autre solution séduisante est celle que HEUSNER a utilisée pour une série expérimentale : il s'agit de la mise au régime glucidique pendant 24h, " régime qui n'a pas d'influence sur le métabolisme de base et qui permet d'augmenter la fréquence des expériences sur un même rat sans l'épuiser ".

La durée de la mesure constitue un autre choix important. Elle doit être suffisante pour inclure, après équilibration des échanges, des périodes de repos assez longues pour permettre l'enregistrement de la consommation minimum.

Chez les auteurs qui précisent les conditions de leurs mesures, la durée est respectivement de 30mn d'attente pour atteindre l'équilibre puis 30 à 45mn (GORECKI, 1970), 30mn d'attente puis 1h avec mesure toutes les 6mn (HEMON, 1966), 1 heure en tout (CHIU et HSIEH, 1960), 30 mn d'attente puis mesure de 30mn si le rat est anesthésié ou mesure de plusieurs heures sans anesthésie (DENCKLA, 1970), 130mn pour une expérience-type, soit 10-11 périodes de 10mn utilisées (BRAMANTE, 1968).

Donc après une attente d'une demi-heure, reconnue comme suffisante pour permettre l'équilibration des échanges, les auteurs désirant obtenir une valeur du métabolisme de base poursuivent la mesure de 30mn à plusieurs heures selon leur exigence. Nos expériences ont duré de 40 à 60 minutes en général, dont 15 à 20 minutes d'attente sans mesure, par conséquent il s'agit d'une durée minimum, choisie comme telle pour pouvoir multiplier les mesures dans la même journée.

Par ailleurs ces dernières sont réparties entre 9h et 18h. Or HEUSNER (1957, 1961, 1963) met en évidence un rythme nycthéméral du métabolisme de repos, montrant d'une part une augmentation nocturne de 15 à 30%, et d'autre part des fluctuations diurnes de grande amplitude pouvant entraîner des différences horaires de l'ordre de 10%. Il est donc certain qu'une mesure d'1/2 heures ne donne qu'une valeur momentanée du métabolisme de repos et qu'il faudrait pour un résultat réellement significatif poursuivre l'enregistrement durant la journée entière. De plus les résultats de HEUSNER montrent fréquemment un début de remontée nocturne dès 17h. Par conséquent, il faudrait éviter de poursuivre les mesures après cette heure.

. Conditions de repos.

La première condition pour obtenir le repos est l'habituation du rat. Ensuite il faut pouvoir vérifier que le repos est effectif et enfin préciser la relation entre le métabolisme de repos trouvé et le métabolisme de base réel.

- Habituation : Nous avons vu lors de la première série expérimentale qu'elle était obtenue dès la troisième mesure, donc nous avons adopté comme procédure d'habituation deux séjours d'une demi-heure à 24 heures d'intervalle.

DENCKLA (1970), après diverses expériences a trouvé pour protocole d'acclimatation le plus efficace une seule exposition prolongée pendant 6 heures, qui réduite à 3 heures est encore adéquate. Mais pour une habituation complète permettant d'obtenir la consommation d'oxygène minimum, il faut d'après lui au moins trois jours consécutifs d'exposition : les rats étaient exposés 3 heures le premier jour et 5 à 6 heures les deux jours suivants.

HEUSNER (1963) après diverses expériences a fixé un entraînement de deux semaines à raison d'une journée d'expérience par semaine.

Comme lui " nous considérons qu'un rat est entraîné dès qu'il ne présente plus de réactions émotives lors des manipulations, telles que la défécation, l'émission d'urine, etc... Dès que le rat est familiarisé avec les conditions expérimentales, il entre spontanément, sans aucune contrainte, dans la cage à métabolisme ", ce que nous avons effectivement vérifié de façon générale. Cependant un doute subsiste : en effet, lors de chaque mesure, nous avons noté les défécations et urinations émises dans la chambre respiratoire ainsi qu'au moment des prises en main et de la pesée. Ces résultats sont regroupés dans l'ordre chronologique des mesures dans les tableaux 19 (série I) et 20 (série II), les valeurs entre parenthèses correspondant aux réactions émotives lors des prises en main. Pour la première série, en dehors des deux premières mesures à éliminer puisque l'habituation n'avait pas été faite au préalable, nous constatons que les rats Sprague Dawley semblent parfaitement entraînés mais par contre que certains rats Wistar présentent encore des réactions émotives très nettes aux troisième et quatrième mesures. De plus un rat Wistar (le n° 20) ne présente aucun signe d'accoutumance pendant toute la durée de la série expérimentale. Or nous obtenons pour ce rat des valeurs de métabolisme constamment supérieures à la moyenne du lot (voir tableau 5), ce qui semble bien montrer l'absence d'habituation de ce rat. Pour la deuxième série, les deux lots de rats Sprague Dawley semblent bien entraînés et n'ont sauf exception pas de réactions émotives alors qu'inversement les Wistar continuent à manifester leur émotivité dans la chambre respiratoire- même après plus de dix mesures.

L'examen de ces deux tableaux amène donc deux conclusions : il n'est pas prouvé que les rats Wistar soient complètement au repos lors des mesures, bien qu'après une période d'agitation où se produisent les défécations et émissions d'urine, ils semblent se calmer. D'autre part, le lot Sprague Dawley qualifié e+ se montre ici aussi, dans ce comportement précis, beaucoup plus proche du lot Sprague Dawley de même souche, mais sélectionné comme e-, que du lot Wistar.

		28°C					25°C	31°C		22°C	19°C	28°C	25°C
WISTAR													
	4	1(1) +	2 ++	5 0	4 ++	0 0	0 0	0 0	0 +	0* 0	0* 0	0* 0	0* 0
	7	2 +	0(3) ++	0(1)	0	0	0	0	0	0	0		
	19	1(1) +	0(2) +	0(2) 0	0 +	0(1) 0	0 +	0 0	0 +	1 0	6 0		
	20	4 +	11 ++	0(2) +	0(4) 0	0(3) 0	7 +	4 +	2 0	5(5) +*	0(2) +*	0 0*	1(1) +*
	22			2(1) 0	3 0	0 0							
S. DAWLEY													
	34	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
	42	6 +	0 +	0 0	0 0	3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
	43		0 +	0 0	0 ++	0 +	0	6 +		0* 0	0* 0	0* 0	0* 0
	46	0 +	0 0	0 0	0 +	0 0	0 0	0 0	0 0	0* 0	0* 0	0* 0	0* 0
	47	0 0	0 0		0 0	0 +	0 0	0 0		0 0	0 +		

Tableau 19 : Indices d'émotivité manifestés par les rats lors des mesures de métabolisme de la série I.

Les 12 mesures sont dans l'ordre chronologique. Pour chacune est précisé :

- en haut, le nombre de fèces laissées dans l'appareil à métabolisme, suivi, éventuellement, entre parenthèses, du nombre de fèces émises au moment de la prise en main ou de la pesée.
- en bas, une évaluation approximative de l'émission d'urine dans la cage à métabolisme : nulle, faible, ou importante.

Les mesures signalées par une astérisque correspondent aux mesures couplées de la consommation d'oxygène et de fréquence cardiaque.

BIS Lille

		23°C	28°C	18°C	18°C	33°C	28°C	23°C	33°C
WISTAR									
	13	3 ++	7 0	10 +	5 0	4 0	5 +	5 0	3 (3) +
	14	10 ++	10 +	3 ++	8 ++	4 0	5(3) +	3(2) 0	3(3) 0
	17	4 +	3 0	2 0	2 0	5 0	7 0	2 0	4 +
	24	4 0	0 0	0 0	4 0	0 0	0 0	0(4) 0	0 0
	27	3 0	0 0	10 ++	5 0	0 0	0 0	0 0	0 0
S.D. e^+									
	5	4 +	0 0	0 0	0 +	6 +	0 0	0 0	0 0
	7	0 0	0 0	0 ++	0 0	0 +	0 0	0 0	0 0
	16	6 ++	6 0	0 ++	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	18	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	13		0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
S.D. e^-									
	3	0 0	0 0	0 +	0 0	0 0	0 0	0 0	2 +
	17	0 0	0 0	0 +	0 0	8 +	0 0	0 0	malade
	20	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	24	0 0	0 0	0 ++	0 0	0 0	0 0	0 0	0 +
	26	0 0	0 0	0 ++	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

Tableau 20 A : Indices d'émotivité manifestée par les rats lors des mesures de métabolisme de la série 2.

Mesures avant implantation.

Les mesures sont dans l'ordre chronologique.
Pour la signification des chiffres, voir la légende du tableau 19.

BUS LILLE

		23°C	28°C	18°C	28°C	23°C	18°C
WISTAR							
	13	4 0	2 0	4 0	5 0	3(3) 0	2 0
	14	0 0	1 0	?	8 0	2 0	4 0
	17	2 0	0 0	3 0	2 0	5 0	5(2) 0
	24	5 0	0 0	4 0	0 0	3 0	0 0
S.D. e^+							
	7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	10	0 0	2 0	0 0	2 0	0 0	0 0
	16	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	18	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0
S.D. e^-							
	3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	20	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	22	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	24	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	26	0 0	4 +	1 0	2 0	5 +	?

Tableau 20 B : Indices d'émotivité manifestée par les rats lors des mesures de métabolisme de la série 2.

Mesures après implantation, avec enregistrement simultané de la fréquence cardiaque.

Les mesures sont dans l'ordre chronologique; pour la signification des chiffres, voir la légende du tableau 19.

BUS LILLE

- Repos : afin de ne retenir parmi les valeurs de consommation d'oxygène mesurées que celles permettant une estimation momentanée du métabolisme de repos, nous avions fixé comme critère de ne tenir compte que des chiffres correspondant à une période de repos apparent (c'est à dire à l'observation rat immobile, yeux fermés, respiration régulière), après stabilisation de 5 minutes. De plus il fallait que ces chiffres se répètent successivement du même ordre, et que la fréquence cardiaque ait atteint un niveau constant, dans le cas de rats implantés.

Or, si certains auteurs, pour des mesures de routine, se contentent de critères de repos analogues aux nôtres (HEMON (1965 et 1966) se fie à l'observation du rat ; SZEKELY (1970) utilise comme valeur de repos la moyenne de 10 minutes où l'animal a été tranquille), d'autres auteurs, qui ont fait une approche plus approfondie du problème, ont posé des exigences bien supérieures. Pour HEUSNER (1963, citant KLEIBER, 1961), " Le comportement moteur, polyphasique, du rat rend la mesure de la consommation d'oxygène de repos très difficile ". D'après BRAMANTE (1968), : " De l'observation de plusieurs centaines d'heures de mesure du métabolisme, on peut conclure que même le mouvement le plus léger au repos, par ailleurs indétectable par les instrumentations habituelles, est accompagné et suivi de changements significatifs de la consommation d'oxygène ". Enfin selon DENCKLA (1970, citant DAVIS 1937) " Le rat a une consommation d'oxygène substantiellement plus haute, de 15 à 20%, quand il est assoupi, par rapport à la consommation obtenue dans le sommeil ".

A partir de ces constatations, ces trois auteurs définissent une ou plusieurs techniques différentes permettant d'approcher le métabolisme de repos minimum du rat avec la marge d'erreur la plus faible possible.

Or le but initial de notre travail était de rechercher une éventuelle différence de métabolisme de repos entre les souches étudiées, différence nécessairement faible ne pouvant représenter qu'une fraction de la valeur du métabolisme lui-même. Il est de ce fait impératif de réduire au maximum le coëfficient de variation de nos mesures, que nous avions estimé pour la première série de l'ordre de 15%. Pour cela nous allons successivement examiner les méthodes utilisées par les trois auteurs ci-dessus, puis rechercher si elles seraient applicables à notre technique.

HEUSNER - Il enregistre l'activité du rat, la cage elle-même servant d'actographe : sous l'influence des mouvements de l'animal, la cage à métabolisme se met à osciller. Les amplitudes de ces oscillations sont intégrées par un totalisateur de FICK. Leur somme est enregistrée à intervalles réguliers par un dispositif électronique. Il y a donc conversion par actographe des mouvements de l'animal en une grandeur facile à mesurer.

. L'étude simultanée de l'activité et de la consommation d'oxygène montre, après analyse statistique :

- qu'il existe chez tous les rats une relation linéaire hautement significative entre ces deux variables.
- que les valeurs calculées de la consommation d'oxygène de repos à l'aide de la droite de régression du métabolisme total et de l'activité ne diffèrent pas des valeurs mesurées directement, si toutes les mesures sont faites pendant la même phase du cycle nycthéméral.

HEUSNER en conclut que " la relation entre l'activité motrice et la consommation d'oxygène peut être utilisée comme une technique de mesure indirecte de la consommation de repos ".

. Par ailleurs il procède également à des mesures directes du métabolisme de repos : l'enregistrement de la durée des phases de repos pendant 300 heures d'expériences montre

1) sur ces 300h, 98h de repos et 307 phases.
2) un maximum de fréquence pour une durée de 6 minutes (voir figure16), ce qui autorise l'adoption de mesures de 3 minutes qui sont toujours valables.

De plus, les mesures de repos déterminées, soit pendant une heure, soit pendant 3 minutes, sont du même ordre. Il n'y a donc pas de raison physiologique pour adopter les mesures de longue durée plutôt que celles de courte durée.

En exemple-type, une mesure de 40 heures sur un rat montre que l'élimination des mesures faites pendant les phases d'activité puis le groupement des valeurs restantes en une période diurne et une période nocturne, permet de réduire le coëfficient de variation des mesures de la consommation d'oxygène qui passe de 20% à 6%. On obtient donc une valeur de plus en plus définie de la consommation d'oxygène, mais valable seulement en phase diurne ou en phase nocturne.

La comparaison des deux histogrammes de la figure 17, histogramme de la consommation d'oxygène totale et histogramme de la consommation de repos, construits respectivement à l'aide des valeurs de 11 et 7 rats, montre que, rapportée à la consommation d'oxygène de repos moyenne, l'extraconsommation provoquée par l'activité motrice est de l'ordre de 15,5%. Le coëfficient de variation, calculé pour toutes les mesures obtenues chez 11 rats est de 15%. Les coëfficients de variation individuels sont compris entre 10 et 15%. Pour les mesures de repos effectuées sur 7 rats, le coëfficient de variation est de 12,6%, ce qui reste élevé, comparé à celui des mesures globales.

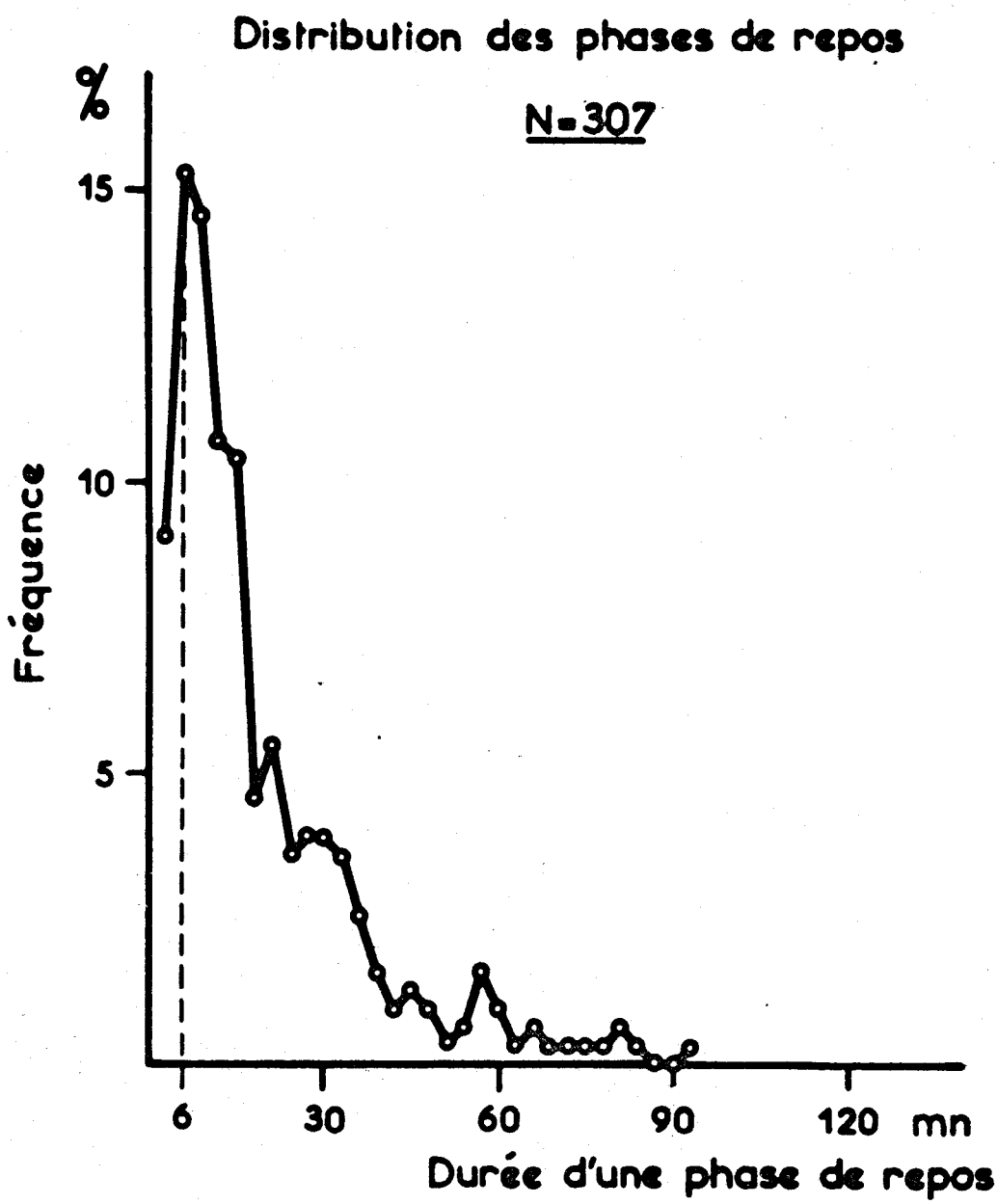


Figure 16

HEUSNER (1963) : Distribution des phases de repos.

L'enregistrement de la durée des phases de repos pendant 300 h d'expériences, tant diurnes que nocturnes, montre :

- sur ces 300 h, 98 h de repos et 307 phases.
- un maximum de fréquence pour une durée de 6 minutes.

BUS LILLE

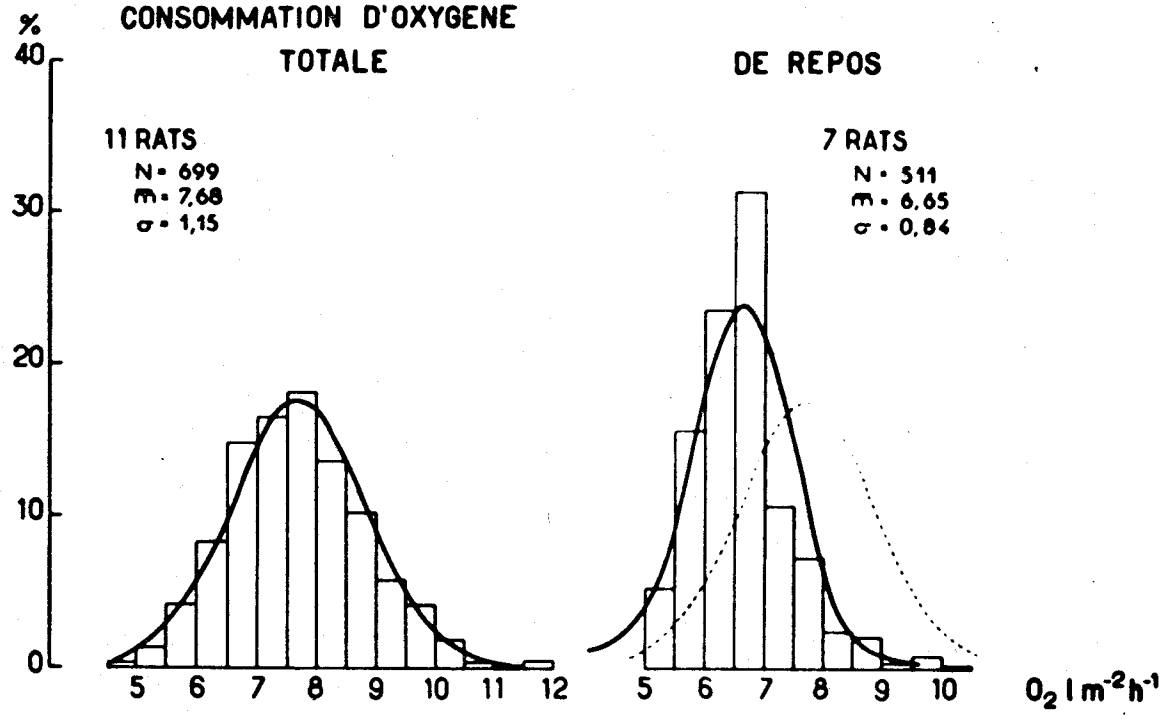


Figure 17

HEUSNER (1963) : Histogrammes de consommation d'oxygène totale et de consommation d'oxygène de repos, construits respectivement à l'aide des valeurs de 11 et 7 rats.

La comparaison montre que, rapportée à la consommation d'oxygène de repos moyenne, l'extraconsommation d'oxygène provoquée par l'activité motrice est de l'ordre de 15,5%. De plus, le coëfficient de variation est de l'ordre de 15% pour toutes les mesures et de 12,6% pour les mesures de repos.

BUS LILLE

. HEUSNER fait également une étude de la consommation d'oxygène chez le rat anesthésié : il choisit l'éthyluréthane qui permet une anesthésie d'environ 10 heures sans changer la consommation d'oxygène et montre que la variabilité du métabolisme et de la température centrale sont fortement réduites du fait de l'absence d'activité et que les valeurs absolues de consommation d'oxygène sont tout à fait comparables à celles obtenues chez le rat n'ayant pas reçu d'anesthésique.

. En résumé, HEUSNER conclut à l'intérêt de la technique de mesure simultanée de l'activité motrice et de la consommation d'oxygène qui permet la détermination du métabolisme de base même si le rat n'est pas au repos. Il donne pour valeur du métabolisme de repos diurne 5,4 $l/m^2/h$ (ou 25,4 $cal/m^2/h$) en précisant : " Toutes les expériences ayant été faites dans les conditions de mesure du métabolisme de base, la consommation d'oxygène de repos correspond donc au métabolisme de base ".

BRAMANTE trouve également une relation entre métabolisme et activité, à l'aide d'une technique différente : par transduction et amplification des faibles changements de pression à l'intérieur de la chambre métabolique, la consommation d'oxygène et l'activité de l'animal sont enregistrées continuellement et automatiquement de telle manière que même quand le tracé résulte de mouvements si minuscules et fugaces que leur détection visuelle serait pratiquement impossible, on obtient un enregistrement qui se prête à la détermination quantitative simultanée de plusieurs variables.

. Il détermine une échelle d'activité composée de 6 patterns différents exprimés en unités d'activité musculaire spontanée allant de 1 à 6 (unités SMA).

. Il quantifie la consommation d'oxygène par valeurs moyennes sur 5 minutes et trouve la meilleure corrélation $\dot{V}O2$/unités SMA quand les valeurs sont appariées en périodes de 10 minutes avec un retard de 5 minutes de $\dot{V}O2$ par rapport à l'activité musculaire spontanée.

. Il définit ainsi une valeur significative : le LOMR, valeur de consommation d'oxygène la plus faible de celles correspondant à 10 minutes d'immobilité du rat (avec décalage de 5 minutes), qui est donc le plus faible niveau de métabolisme observé (LOMR, least observed metabolic rate) et qui " devrait être la valeur de consommation d'oxygène approchant au plus près le véritable métabolisme de base (BMR) bien qu'il ne soit pas possible de savoir si, dans ces 10 minutes, l'animal était éveillé et calme, assoupi ou réellement endormi.

Or : la valeur de LOMR coïncide avec l'immobilité absolue du rat dans 69% des cas seulement ; parmi 43 tracés, 11 ont montré une seule période de repos pendant 10 minutes et 6 ont montré deux périodes ; enfin le LOMR est le chiffre le plus bas obtenu seulement dans 45% des observations. Ces trois constatations montrent, d'après BRAMANTE, l'inexactitude et la difficulté de mesures basées soit sur l'immobilité, soit sur le chiffre minimum obtenu sans contrôle de repos effectif.

. Dans sa publication de 1968, BRAMANTE confirme la valeur du LOMR comme estimation du métabolisme de base réel mais objecte qu'il n'est pas toujours détecté : 50 fois sur 119 expériences.

. Il constate que dans 48% des 1019 périodes de 10 minutes observées, la valeur de SMA est de 1, 1.1 ou 1.2 unités. Ces " microactivités " correspondent à une valeur de consommation d'oxygène unique qu'il définit comme " niveau métabolique minimum observé " (MOMR) qui est significativement différent du LOMR et de 5% supérieur.

. Il propose d'utiliser le MOMR fréquemment obtenu (5 à 7 périodes de 10 minutes sur une expérience-type de 2 heures), au lieu du LOMR rarement obtenu, comme " index défini avec précision du métabolisme de repos du rat ".

DENCKLA (1970) utilise pour rechercher la consommation d'oxygène minimum (MOC) de rats femelles, deux techniques différentes : l'analyse de fréquence et l'anesthésie.

. Il introduit l'analyse de fréquence sur une mesure de longue durée pour déterminer si plus d'une population de valeurs de consommation d'oxygène persiste même après habituation, le calcul étant fait avec des valeurs portant sur 2 à 4 minutes, soit 20 par heure. Ces valeurs sont portées sur graphique en fonction de la fréquence à laquelle elles sont apparues (voir figure 18), ce qui permet en effet de trouver plusieurs populations : avant habituation (figure 18.I), en général, un pattern triphasique est observé mais les deux pics aux valeurs de consommation d'oxygène les plus basses sont seuls importants. Le pic le plus bas qui se développe après habituation (figure 18.II) est le MOC dont DENCKLA précise : " Le MOC sans anesthésie était considéré comme trouvé après au moins trois jours d'habituation. De plus, les rats devaient avoir leur consommation d'oxygène à la valeur du pic $\pm$ 0,1 ml O_2 pour au moins 50% du temps total ".

. L'anesthésie par le pentothal à la dose de 50mg/k pour un rat adulte entraîne une certaine mortalité (jusque 10%), mais produit le nombre minimum de valeurs faussement élevées de consommation d'oxygène par éveil prématuré. Elle permet une mesure au stade III, où aucune activité neurohumorale ni aucun mouvement ne peuvent élever faussement le MOC. Aucune dépression n'est mise en évidence par l'anesthésie convenablement administrée.

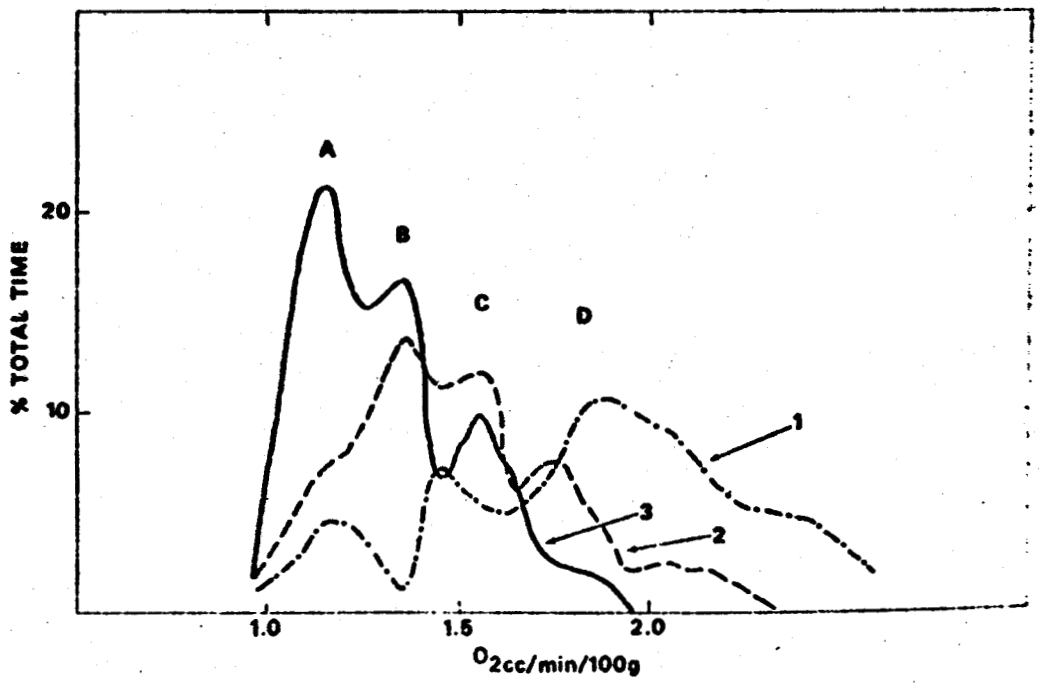
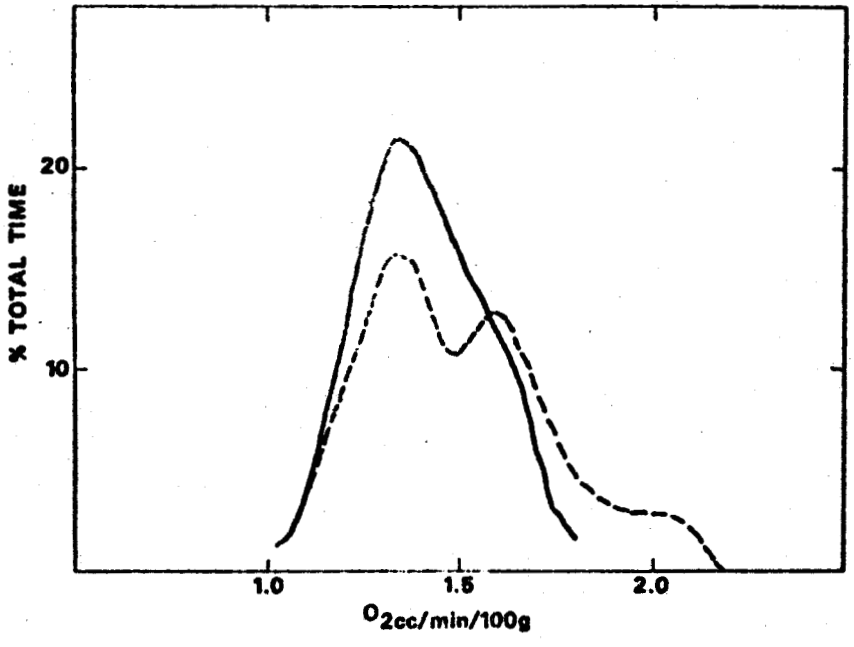


Figure 18

DENCKLA : Analyse de fréquence.

I. Les différents niveaux de $\dot{V}O_2$, obtenus pour des périodes de 2 à 4 minutes au cours d'une même mesure de longue durée, sont portés sur graphique en fonction de la fréquence à laquelle ils sont apparus.

Les courbes 1 et 2 ont été obtenues le 1er jour d'exposition au test, respectivement pendant la première 1/2 h et pendant la 3ème heure. La courbe 3 a été obtenue après 3 jours d'exposition : d'allure triphasique, elle est décalée vers les basses valeurs de $\dot{V}O_2$ avec comme pic majeur le pic A.



BUS LILLE

II. Après habituation obtenue ici après 5 jours consécutifs d'exposition pendant 5 h, la courbe est essentiellement monophasique (courbe pleine) et correspond au pic le plus bas trouvé auparavant (courbe discontinue, obtenue après 3 jours).

. DENCKLA observe : " Les rats intacts d'âges différents avaient la même valeur de MOC que ce soit avec ou sans anesthésie et respiration artificielle, à condition que les rats non anesthésiés soient complètement acclimatés et que l'analyse de fréquence soit utilisée ".

Les valeurs ainsi trouvées sont plus basses que celles des travaux antérieux (de 20 à 30% plus hautes selon DENCKLA, sans référence précise d'auteurs). D'après DENCKLA, la différence correspondrait à celle trouvée par DAVIS qui est de 15-20% selon que le rat est assoupi et non endormi : " Le second pic mineur persistant trouvé avec l'analyse de fréquence était 15 à 20% plus haut que le pic moyen et peut bien représenter la valeur de $\dot{V}O_2$ trouvée pour les rats sommeillant observés par DAVIS... Les critères antérieurs de mesures basales chez le rat n'étaient pas suffisamment rigoureux et les mesures précédentes de métabolisme de base doivent se rapporter au métabolisme de repos ".

. D'autre part, pour DENCKLA, contrairement à BRAMANTE, l'activité n'est pas la source majeure d'artéfact, mais le système sympathique intervient aussi : " Quand des corrélations activité/$\dot{V}O_2$ sont trouvées, elles sont dues à la baisse simultanée par coïncidence d'à la fois l'activité musculaire et nerveuse, et la baisse des deux est probablement à l'origine un reflet de la baisse de l'activité du système nerveux central due au sommeil ".

Il en tire comme conclusion que : bien que le sommeil apparaisse comme l'état physiologique idéal pour la mesure du MOC, il est difficile de l'obtenir pendant des périodes prolongées chez le rat. Donc, dans l'alternative, l'anesthésie est la méthode la plus pratique.

Comparaison des résultats des trois auteurs.

La comparaison est difficile : les techniques sont très différentes, les conclusions également, mais il ne faut pas oublier qu'aussi les rats utilisés ne sont pas les mêmes. Précisons tout d'abord un point commun : pour les trois auteurs, l'appareil de mesure ne permet pas d'observer le rat, ce qui a rendu obligatoire la recherche d'un contrôle indirect du repos, sans qu'une vérification " de visu " soit possible.

De plus, il faut penser que les rats sont dans l'obscurité durant toute la mesure, contrairement à notre technique, ce qui n'est peut-être pas sans effet sur le comportement des rats : sans qu'il puisse y avoir action sur les rythmes nycthéméraux fondamentaux, l'activité peut être modifiée dans le sens d'une augmentation en début d'expérience ou même pendant toute la durée d'une expérience courte.

Deux des trois auteurs trouvent une corrélation entre activité et consommation d'oxygène, ce que réfute DENCKLA pour qui les corrélations trouvées sont dues à la baisse, simultanée et par coïncidence, de l'activité musculaire et nerveuse. Or DENCKLA ne semble pas connaître les travaux de HEUSNER qui n'est pas cité dans sa bibliographie, travaux qui sur ce point sont concluants et difficiles à réfuter. Il est certain qu'une technique de mesure de l'activité qui donne une relation linéaire entre l'activité et la consommation d'oxygène présente le très grand avantage de permettre l'utilisation de toutes les valeurs de consommation d'oxygène obtenues durant une expérience, ce qui évite de sélectionner seulement quelques rares mesures correspondant à des périodes de repos.

La fréquence de ces périodes de repos semble d'ailleurs différente chez les trois auteurs. Pour BRAMANTE, dont les mesures sont faites pendant la journée (de 9h à 14h) et durant 130 minutes, sur 43 tracés obtenus, 11 ont montré un seul repos de 10 minutes, 6 ont montré deux repos de 10 minutes. Donc pour les 2/5° des mesures, le rat n'a présenté qu'une ou deux périodes de repos de 10 minutes sur les 10 à 12 périodes enregistrées. Pour HEUSNER, dont les mesures sont faites durant tout le nycthémère, le repos représente 98h sur 300h d'enregistrement, soit 1/3 du temps total. D'après la distribution des phases de repos (figure 16), les phases de plus de 10 minutes occupent les 2/3 du temps de repos, soit 1/5° à 1/4 du temps total. Sur 10 à 12 périodes de 10 minutes, on devrait donc trouver 2 à 3 périodes de repos. Comme ces chiffres s'appliquent au nycthémère complet et que l'activité est environ deux fois plus faible le jour que la nuit, il faut les multiplier par 1,5, soit en moyenne pour une mesure de durée identique à celles de BRAMANTE, 3 à 4 périodes de repos de 10 minutes. Les rats utilisés par HEUSNER semblent donc un peu plus calmes que ceux de BRAMANTE, à moins que l'appréciation du repos ne soit pas la même chez les deux auteurs. Néanmoins leurs résultats s'accordent globalement.

Il n'en est pas de même quand on les compare à ceux de DENCKLA qui, pour des mesures diurnes de plusieurs heures, trouve après habituation des valeurs de consommation d'oxygène minimum (pic de MOC $\pm$ 0,1 ml) pour au moins 50% du temps total. Deux explications semblent possibles :

1) ou bien les rats ne sont pas au repos complet et le pic observé par DENCKLA sans contrôle effectif du repos correspond au MOMR de BRAMANTE, pour lequel le rat présente encore quelque "microactivité ". Selon cette hypothèse, les valeurs de métabolisme trouvées par les deux auteurs devraient être du même ordre, ce qui n'est pas le cas puisque l'examen de la figure 20 montre une différence importante, les valeurs de DENCKLA étant de 30 à 45% inférieures à celles de

BRAMANTE. Il faudrait donc admettre que l'écart est dû à une différence génétique. De plus, il ne pourrait y avoir concordance entre les valeurs obtenues par analyse de fréquence et celles obtenues par anesthésie, qui seraient alors plus basses ;
2) ou bien les rats utilisés par DENCKLA sont particulièrement peu actifs, ce qui n'est pas à exclure, d'autant plus qu'il s'agit de femelles contrairement aux animaux employés par les autres auteurs. Dans ce cas la technique par analyse de fréquence n'est utilisable que pour de telles lignées de rats, extraordinairement calmes puisque plongés dans un sommeil profond équivalent à celui de l'anesthésie pendant plus de la moitié du temps.

En tout état de cause, la différence de 20 à 35% entre les chiffres de DENCKLA d'une part et d'autre part ceux de HEUSNER obtenus par regroupement des données de dix auteurs différents et des siennes (voir figure 20) peut être difficilement expliquée en totalité par un repos plus complet chez le premier que chez les seconds. En effet HEUSNER trouve avec des rats anesthésiés des résultats comparables à ceux qu'il obtient chez les rats n'ayant pas reçu d'anesthésique. Il faut donc bien admettre comme explication partielle aux chiffres très bas de DENCKLA, soit l'utilisation de lignées à métabolisme de base faible, soit une erreur par défaut de l'appareillage employé.

Comparaison de nos valeurs à celles de la littérature.

Dans la figure 20, nous avons superposé nos résultats à ceux des auteurs cités plus haut. La droite obtenue par HEUSNER à partir de 346 valeurs de métabolisme sélectionnées comme offrant le maximum de garanties de repos (figure 19) a été entourée de deux courbes schématisant les limites du nuage de points que forme l'ensemble de ces 346 valeurs. Cette représentation simplifiée permet de

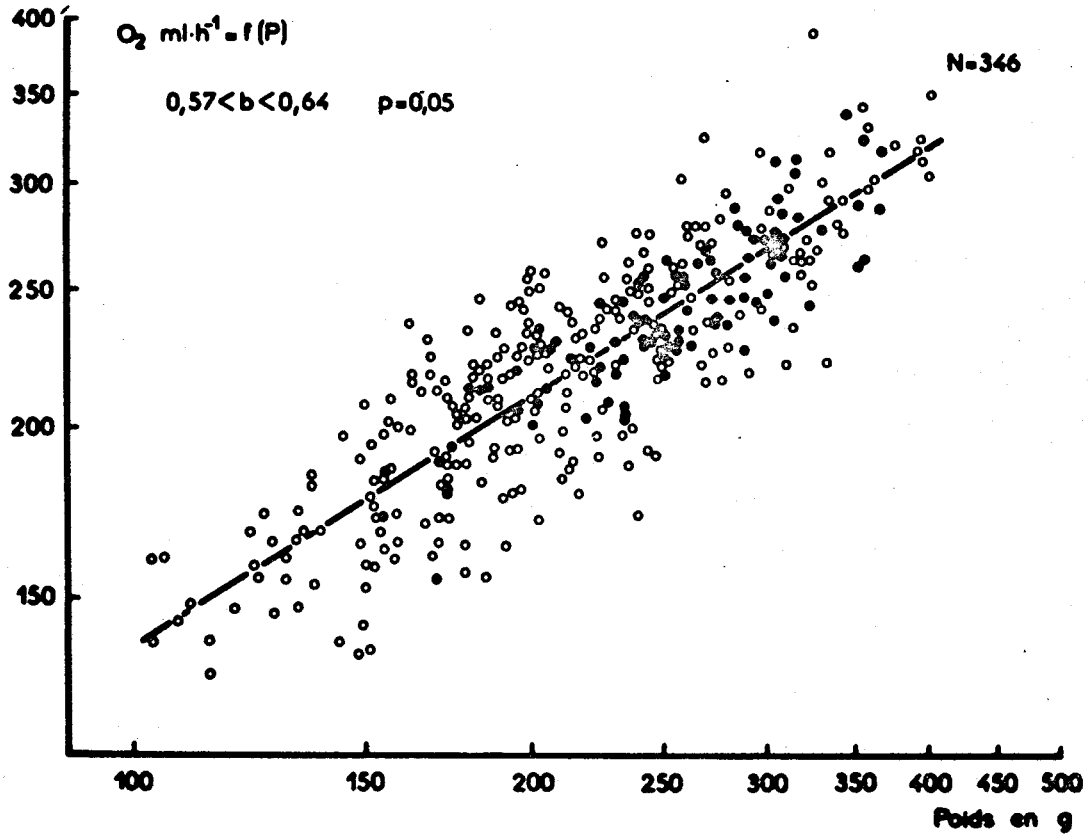


Figure 19

HEUSNER (1963) : Relation entre le poids et la consommation d' oxygène de base, obtenue en mélangeant les valeurs expérimentales de l'auteur (en noir) et les valeurs d'autres auteurs, conformes aux critères du métabolisme de base (en clair).

Il s'agit de : MITCHELL et CARMAN (1926), BENEDICT et MAC LEOD (1926 et 1929), ARVAY (1931), HORST et coll. (1934), HEMMINGSEN (1934), DAVIS (1937), KLIBER et BRODY (1942), NOACH (1953), KLEIBER et coll. (1956), BRAMANTE (1961).

La droite de régression obtenue a pour exposant : $0,61 \pm 0,02$.

BUS LILLE

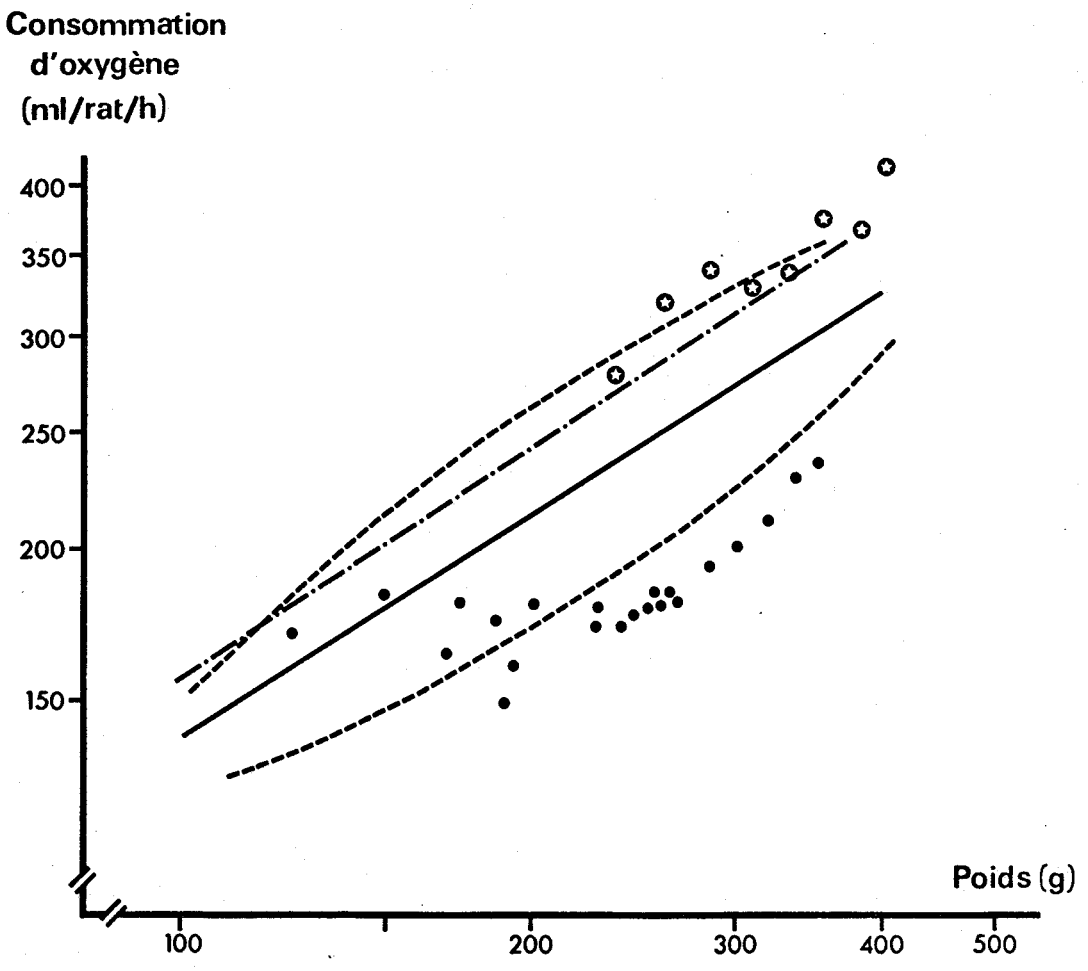


Figure 20

Relation entre le poids et la consommation d'oxygène de base. Comparaison de nos valeurs à celles d'autres auteurs :

- HEUSNER : La droite de régression (en traits pleins) correspond à celle de la figure 19 et a été entourée de deux courbes schématisant l'enveloppe de l'ensemble des valeurs de la littérature regroupées par cet auteur.

- BRAMANTE (1968) : droite de régression (en pointillés, n = 50, b = 0,62).

- DENCKLA (1970) : valeurs de " consommation d'oxygène minimum " (points noirs) dont l'évolution correspond d'après l'auteur à la succession de 3 ou 4 régressions différentes.

BUS LILLE

montrer que nos valeurs se situent à la limite supérieure de l'ensemble des valeurs de la littérature retenues par HEUSNER, étant de 20 à 25% supérieures à la moyenne. Par ailleurs, elles sont proches des valeurs de BRAMANTE (1968) définies par ce dernier comme " MOMR ", valeurs qui sont elles-mêmes de 15% supérieures à la moyenne.

Bien qu'il soit assez aléatoire de vouloir comparer des résultats obtenus sur des souches différentes, les constatations ci-dessus semblent montrer que nos mesures de repos sont tout juste acceptables comme telles. De plus, le fait que nos valeurs de métabolisme sont du même ordre que les valeurs de MOMR de BRAMANTE semblerait prouver plus précisément que le repos complet n'était pas atteint lors de nos mesures et que les rats présentaient encore, en se référant à la terminologie de BRAMANTE, de courtes phases de " microactivité " non visible.

4) CONCLUSION.

Des mesures de consommation d'oxygène de repos, ayant pour but la mise en évidence d'une éventuelle différence de métabolisme de base entre plusieurs lignées ou groupes de rats, doivent être réalisées dans des conditions garantissant un repos réel et avec un maximum de rigueur. Faute de quoi l'importance de la dispersion des résultats pourra masquer la différence recherchée, nécessairement faible.

Il est tout d'abord indispensable de choisir une unité de métabolisme permettant une correction exacte des différences de poids corporel des rats. Si les rats ont même âge et même poids, il est préférable de comparer directement la consommation d'oxygène par rat. Dans le cas contraire et surtout si les souches étudiées n'ont pas un rythme de croissance identique, on peut se contenter d'utiliser l'exposant

classique $P^{2/3}$, mais il faut si possible déterminer expérimentalement la relation poids/métabolisme pour chaque souche et utiliser les exposants obtenus. De plus, il serait utile de faire la correction de la teneur en graisse, par mesure de la gravité spécifique, surtout s'il s'agit de rats d'un poids assez élevé dont les réserves adipeuses peuvent être très variables d'un sujet à l'autre.

L'habituation aux conditions expérimentales et à la chambre respiratoire revêt une importance particulière puisqu'elle est la première condition pour obtenir un repos réel. Il est impossible de définir un schéma d'habituation valable pour tous les rats, surtout s'ils sont d'émotivité différente. Des expositions prolongées sont préférables et il faut tout particulièrement vérifier l'habituation des souches les plus émotives.

La durée du jeûne semble peu importante, pour peu qu'elle dépasse 8 heures. Un jeûne prolongé (24h) limite la fréquence des mesures qui ne doit de toute manière pas être supérieure à deux par semaine. Le jeûne glucidique utilisé par HEUSNER dans une série expérimentale est séduisant pour le cas où l'on veut réduire l'étalement dans le temps d'un groupe de mesures répétées.

Après une attente de 30 minutes nécessaire à l'équilibration des échanges, la mesure doit être suffisamment prolongée afin de ne pas être faussée par les variations diurnes importantes du rythme nycthéméral du métabolisme.

Le problème du repos ne peut être facilement résolu. Employer une technique semblable à celle de HEUSNER a le très grand avantage de permettre l'utilisation de toutes les valeurs de métabolisme obtenues donc de calculer une moyenne portant sur plusieurs heures consécutives. Mais il faut que la relation entre l'activité et le métabolisme soit parfaitement linéaire et de plus que l'échelle d'activité soit suffisamment précise pour autoriser une détermination exacte du point d'

activité nulle. Cependant, ce point zéro qui sert de référence pour le calcul du métabolisme de repos à partir de l'ensemble des valeurs du métabolisme total, ce point est fixé artificiellement par la limite de sensibilité de la technique employée. De plus le rat peut être immobile mais parfaitement éveillé ou au contraire profondément endormi. Il subsiste donc une zone d'indétermination entre le " métabolisme d'immobilité " calculé à partir de la régression activité/métabolisme et le métabolisme de base réel.

Une technique du même type que celle de BRAMANTE, basée sur les changements de pression à l'intérieur de la chambre métabolique, est beaucoup plus sensible mais ne permet pas un calcul par extrapolation à partir de toutes les mesures comme chez HEUSNER. On peut utiliser à la rigueur les valeurs de LOMR mais étant rarement obtenues elles sont peu significatives et de plus elles sont entachées de la même méconnaissance du degré de repos atteint. Beaucoup plus intéressant est le MOMR qui est fréquemment obtenu et correspond apparemment à un niveau déterminé de l'échelle de vigilance.

L'anesthésie présente l'inconvénient d'entraîner une certaine mortalité, ce qui est incompatible avec une expérimentation portant sur un faible nombre de sujets soumis à plusieurs manipulations.

La technique de DENCKLA par analyse de fréquence est peut-être applicable à certaines souches de rats, mais elle n'apporte aucune connaissance du degré de repos atteint au niveau du pic de MOC.

L'examen de l'évolution de la fréquence cardiaque instantanée en cours de mesure tel qu'on l'a pratiqué avec les rats implantés peut aider à l'appréciation du repos : en effet, celui-ci n'est réellement atteint qu'après stabilisation de la fréquence cardiaque, mais la même incertitude persiste entre l'immobilité, la somnolence ou le sommeil profond, et il n'est pas rare de voir la fréquence cardiaque diminuer progressivement jusqu'à un deuxième ou troisième palier.

En conclusion, des mesures de métabolisme de repos réalisées sans mesure simultanée de l'activité nécessitent d'être poursuivies pendant plusieurs heures afin d'obtenir suffisamment de valeurs de consommation d'oxygène pour faire un traitement statistique. L'utilisation de techniques de mesure de l'activité par un système actographique ou par l'enregistrement des fluctuations de pression dans la chambre respiratoire ne permet pas réellement la détermination du métabolisme de base mais permet de chiffrer la consommation d'oxygène à un niveau de vigilance fixé par la technique, donc approximativement reproductible pour n'importe quel rat.

Néanmoins, seule une méthode basée sur l'enregistrement des courants corticaux du rat apporterait une preuve du repos et un indice du stade atteint. Sans cette vérification directe, on peut imaginer le cas de deux souches de rats de métabolisme basal identique mais qui donneraient des résultats différents de 15 à 20% par les techniques classiques, parce que les sujets d'une souche peu émotive seraient souvent plongés dans un sommeil profond tandis que ceux de l'autre souche plus émotive se maintiendraient dans une attente immobile faussement assimilée au repos.

C) FREQUENCE CARDIAQUE

1) SENSIBILITE ET FIDELITE DE LA TECHNIQUE.

La technique de mesure de la fréquence cardiaque, en donnant une valeur très proche de la fréquence cardiaque instantanée, permet une visualisation extrêmement fidèle de l'évolution dans le temps du rythme cardiaque. La mesure est sensible et l'étalonnage précis ce qui autorise en général une estimation sûre.

Cependant deux problèmes peuvent la compliquer. Le premier est purement matériel et inhérent à la technique : l'oxydation de l'électrode d'argent ou une coupure du fil la reliant au connecteur entraîne des décrochements plus ou moins fréquents du potentiel mesuré qui rendent parfois la lecture impossible. Ce fait joint à la possibilité d'un arrachage du connecteur par un mouvement brutal (ce qui s'est effectivement produit dès le début avec deux rats Wistar pour lesquels nous n'avons aucune mesure de fréquence cardiaque) limite la durée totale des expérimentations à trois semaines ou un mois au maximum. Le deuxième est lui d'ordre physiologique : il s'agit de la difficulté de chiffrer une fréquence cardiaque moyenne portant sur la durée de la mesure correspondante de consommation d'oxygène, en raison des variations continuelles du rythme cardiaque du rat, même inactif.

2) VARIATION DE LA FREQUENCE CARDIAQUE EN FONCTION DU POIDS.

" Tout au long du développement et de la croissance de l'organisme, la fréquence cardiaque du rat présente plusieurs phases successives d'évolution " (SIX, 1971).

Comparer directement la fréquence cardiaque de rats de poids très variable est donc susceptible d'amener des erreurs d'interprétation.

GRAD (1953) corrige la différence de poids en exprimant la fréquence cardiaque en coups/mn/kg $^{-0.25}$. STUPFEL (1967), à partir de 489 mesures chez 307 rats mâles de 100 à 780g, établit une relation du type $f_c = k.p^{-0.15}$, ce qui correspond effectivement à une baisse de la fréquence cardiaque d'un peu moins de 10% entre 200 et 400g de poids corporel.

Comme dans nos mesures les rats pesaient entre 300 et 400g, la baisse est trop faible pour modifier beaucoup les résultats et la correction n'est pas nécessaire.

3) VALEUR DES MESURES EN TANT QUE FREQUENCE CARDIAQUE DE REPOS.

De même que pour les mesures de métabolisme, il faut s'assurer que les conditions opératoires permettent d'obtenir effectivement une fréquence cardiaque de repos significative. Pour DESSAUX (1955, a et b) qui utilise un dispositif de mesure par simple contact des pattes du rat sur les électrodes dans une cage de dimensions analogues aux nôtres et qui permet au rat de se retourner, l'obtention du " rythme cardiaque basal " nécessite au moins 30 minutes à partir du début de l'expérience, et plus généralement entre 50 minutes et deux heures selon les rats. De plus cet auteur avait entraîné ses sujets pendant deux semaines à raison de trois séjours de 30 minutes par semaine dans l'appareil et observe néanmoins une baisse de la fréquence cardiaque en répétant les expériences (20 en 2 mois), baisse importante le premier mois puisque d'environ 10% entre le premier et le trentième jour.

Pour MOSES (1946) qui effectue également un enregistrement du rythme cardiaque grâce au simple contact des pattes du rat sur les électrodes, donc sans contention, le niveau de base est atteint après 15 à 30 minutes de repos dans la cage. De plus, il lui semble que les émotions entraînent des fluctuations de la fréquence cardiaque plus grandes que celles qui sont provoquées par l'activité musculaire.

Nous devons donc nous assurer que lors de nos mesures l'habituation aux conditions expérimentales était réalisée et de plus que le niveau de fréquence cardiaque obtenu correspond bien à la fréquence cardiaque de repos. Or, préalablement à la première mesure couplée de fréquence cardiaque et de métabolisme, les rats ont subi toutes les mesures de métabolisme seul, dans des conditions expérimentales strictement identiques sauf en ce qui concerne le câble souple les reliant au cardiofréquencemètre. Comme l'animal ne semblait ressentir aucune gêne, comme son retour au calme dans la chambre métabolique était atteint dans les mêmes délais qu'avant implantation, et enfin comme les rats n'ont montré aucune recrudescence de réactions émotionnelles entre la dernière mesure de métabolisme seul et la première mesure de métabolisme et fréquence cardiaque, ainsi qu'en témoigne le tableau 20, ces trois constatations permettent d'affirmer que l'habituation était effective, avec la réserve faite au chapître précédent pour les rats Wistar.

En ce qui concerne le repos, la définition donnée dans un précédent travail effectué au laboratoire (DENIMAL, BERNET, COLLACHE, 1970) est insuffisante : " L'animal est laissé dans sa cage habituelle pendant un temps assez long, variant en moyenne de 30 à 60 minutes, de façon à obtenir son immobilité complète. Celle-ci se traduit par une valeur stable et relativement faible de la fréquence cardiaque que l'on qualifie de valeur de repos ". En effet, la même imprécision subsiste que pour le métabolisme quant au degré de repos atteint : immobilité en attente, somnolence ou sommeil réel. D'ailleurs, si l'on prolonge suffisamment une mesure, il arrive d'observer après un premier palier

stable une nouvelle baisse très progressive de la fréquence cardiaque jusqu'à un nouveau palier. De plus, il n'est pas rare qu'à ce stade le rythme cardiaque ne soit pas régulier ni d'un niveau constant mais présente par bouffées d'amples variations.

Il faudrait donc, pour plus de sûreté, soit s'assurer de la réalité du sommeil par une technique complémentaire, soit, si c'est possible, déterminer un pattern de décours du rythme cardiaque caractéristique du sommeil.

Les travaux de GOTTESMANN (1967) nous apportent à ce sujet des informations précises : pour sa " recherche sur la psychophysiologie du sommeil chez le rat ", il a utilisé cinq rats placés dans une enceinte isolée phoniquement, éclairée le jour seulement, et il a tenu compte des éveils ou sommeils d'une durée égale ou supérieure à 5 secondes. Dans ces conditions, le sommeil total représente 63% de l'ensemble du nycthémère, et le sommeil diurne occupe de 59 à 83% (73% en moyenne) de la journée. Plus précisément, un enregistrement diurne se répartit de la façon suivante : éveil 27%, sommeil lent 57% et sommeil paradoxal 16%. Il est intéressant de constater que dans cette estimation très fine de l'état de vigilance du rat, GOTTESMANN trouve une proportion de sommeil diurne très importante qui pourrait justifier les résultats de DENCKLA concernant la détermination du métabolisme de base par analyse de fréquence. Mais ce sommeil est très fractionné. Les phases paradoxales ont une durée moyenne de 87 secondes avec un intervalle moyen entre deux phases de 13 minutes pendant la journée.

L'étude du rythme respiratoire montre d'importantes variations de la respiration, attendues chez un animal macrosmatique : très irrégulière chez le rat vigilant, la fréquence respiratoire peut transitoirement dépasser 300/mn mais le rythme se ralentit et se stabilise dans le sommeil lent (m = 87/mn). D'autre part pour GOTTESMANN, un des critères le plus sûr de la phase paradoxale réside dans la variabilité des mouvements respiratoires.

La mesure du rythme cardiaque donne une fréquence cardiaque moyenne de 327 c/mn à l'état de veille et de 274 c/mn dans le sommeil lent. Dans les phases paradoxales, l'auteur précise : " En dehors des périodes d'activité motrice "phasique", la fréquence cardiaque est relativement stable et nous n'avons pas trouvé de différence significative avec les valeurs du sommeil lent. Au cours des activités motrices phasiques, on note souvent une accélération du rythme cardiaque ou au contraire des ralentissements spectaculaires en fin de phase paradoxale, souvent suivis du réveil de l'animal. "

On peut donc conclure, de ces travaux et des observations faites au laboratoire, qu'une meilleure estimation du niveau de repos est possible, sans nécessairement faire intervenir des techniques de détection des potentiels corticaux, soit par enregistrement simultané des rythmes respiratoire et cardiaque, soit par mise en évidence sur le tracé de fréquence cardiaque des phases de sommeil paradoxal : on peut en effet prévoir que l'apparition d'amples variations venant se greffer sur un niveau bas de fréquence cardiaque et non reliées à un éveil du rat, est nécessairement due à une phase de sommeil paradoxal, ce qui permet d'utiliser avec une bonne sécurité le tracé de fréquence cardiaque qui est juste antérieur, puisque l'animal doit passer par le sommeil lent entre l'assoupissement et le sommeil paradoxal.

En conclusion, la durée de 40 à 60 minutes fixée pour chaque mesure est juste suffisante pour l'obtention d'un niveau basal de fréquence cardiaque.

L'enregistrement simultané de la fréquence cardiaque et du métabolisme permet, comme prévu dans le protocole expérimental, de vérifier que les conditions de repos sont réunies (repos à l'observation, fréquence cardiaque stable et consommation d'oxygène également stable), d'autant plus facilement que l'enregistrement de la fréquence cardiaque met en évidence très visiblement le moindre mouvement de l'animal.

Mais il ne précise pas la qualité du repos atteint, tout au moins dans les limites de temps utilisées. Il est possible qu'une mesure plus longue visualiserait mieux le stade de repos atteint, par obtention de différents paliers de fréquence cardiaque ou par mise en évidence d'un pattern de décours de la fréquence cardiaque caractéristique du sommeil profond.

II. COMPARAISON DES DEUX LOTS DE RATS WISTAR et SPRAGUE DAWLEY.

1) DIFFERENCE DE SOUCHE ET d'EMOTIVITE.

L'étude comportementale des rats dans l'open-field montre pour les deux séries expérimentales (figure 5 et figure 8) une différence nette entre les deux souches étudiées : les Wistar font preuve d'une émotivité plus marquée et sont moins actifs que les Sprague-Dawley. Néanmoins il est nécessaire de vérifier l'homogénéité du comportement d'une série à l'autre. En effet, les échantillons de rats utilisés ont été fournis par des élevages extérieurs à plus de trois mois d'intervalle, et rien ne garantit à priori la continuité des souches livrées.

La comparaison des comportements dans l'open-field effectuée sur les échantillons initiaux (deux fois 30 rats de chaque souche : voir tableau 21) montre une identité totale pour les Sprague Dawley. Par contre, ce n'est pas le cas pour les Wistar dont les quatre indices comportementaux sont significativement différents d'une série à l'autre : les animaux de la deuxième série semblent en moyenne un peu moins émotifs et nettement plus actifs que ceux de la première série. Cette évolution va d'ailleurs dans le sens de l'hypothèse de l'existence d'une corrélation émotivité-activité, hypothèse retenue par certains auteurs.

La même comparaison effectuée cette fois sur les lots de rats utilisés (voir tableau 22) montre la même tendance pour les Wistar sans qu' aucune différence ne soit statistiquement significative en raison de la faiblesse des effectifs. La seule exception réside dans l'indice de défécation élevé du lot Sprague Dawley e+ de la deuxième série. Ce critère a en effet servi à différencier les sujets e+ des autres Sprague Dawley ; cependant il n'atteint qu'un peu plus de la moitié de la valeur de l'indice correspondant des Wistar.

On peut donc conclure à la continuité du comportement des sujets d' une série à l'autre, continuité parfaite pour les rats Sprague Dawley et plus approximative pour les rats Wistar.

Cette constatation permet de supposer que les échantillons provenaient bien de deux souches suivies, d'autant que l'aspect des animaux était caractéristique, avec chez les Sprague Dawley un pelage plus raide, moins soyeux et apparemment plus fourni.

On a par ailleurs essayé de vérifier que la différence de comportement observée n'était pas due ou liée aux conditions d'élevage puisque l'émotivité peut se développer plus ou moins selon la richesse de l'environnement. Questionnés, les deux centres d'élevage ont décrit sensiblement la même situation : élevage à température de 20°C environ,

WISTAR (N_1 = 28 N_2 = 30)*

	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
I	5,33 ± 1,8	31 ± 10,3	7,5 ± 3,4	27,5 ± 16,2
II	4,25 ± 1,8	53,3 ± 19,8	15,7 ± 7	13,4 ± 7,8
t	2,24	5,30	5,62	4,15
seuil de probabilité	.05 > α > .02	α < .001	α < .001	α < .001

SPRAGUE-DAWLEY (N_1 = 30 N_2 = 30)*

	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
I	1 ± 1,4	73,9 ± 16,1	11,2 ± 7	5,4 ± 3,9
II	1,47 ± 1,58	72,7 ± 16,1	13,9 ± 7,2	4,6 ± 4,2
t	1,26	0,28	1,13	0,61
seuil de probabilité	NS	NS	NS	NS

Tableau 21 : Comparaison du comportement à l'open-field des échantillons de rats de la série I (Janvier) et de la série II (Mars).

Les valeurs moyennes des différents paramètres sont suivies de ± l'écart-type.

* N_1 = nombre de rats pour la série I
N_2 = nombre de rats pour la série II

WISTAR

	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
I	6,6 ± 0,9	29,2 ± 7,2	8,3 ± 2,4	42 ± 17
II	6,6 ± 1,1	49,8 ± 23,4	17,6 ± 11,1	12,4 ± 11
t	0,06	1,68	1,63	3,18
seuil de probabilité	NS	NS	NS	.05 > α > .02

S. DAWLEY / S. DAWLEY e^+

	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
I	0,33 ± 0,74	77,2 ± 25,9	11,5 ± 12	3 ± 2,5
II	3,74 ± 1,32	63,3 ± 12,1	7,7 ± 1,9	5,5 ± 6
t	4,93	0,99	0,61	0,85
seuil de probabilité	.01 > α > .001	NS	NS	NS

S. DAWLEY / S. DAWLEY e^-

	Défécation	Activité	Dressements	Toilette (s)
I	0,33 ± 0,74	77,2 ± 25,9	11,5 ± 12	3 ± 2,5
II	0	88,2 ± 18,1	12 ± 5,6	3,3 ± 2
t	1,00	0,78	0,08	0,18
seuil de probabilité	NS	NS	NS	NS

BUS LIEGE

Tableau 22 : Comparaison du comportement à l'open-field des lots de rats utilisés dans la série I (Janvier) et la série II (Mars). Les valeurs moyennes des différents paramètres sont suivies de ± l'écart-type. L'unique lot Sprague-Dawley (e-) de la série I a été comparé successivement aux deux lots S.D. (e^+ & e^-) de la série II.

dans des cages de 10 ou 12 animaux, avec manipulation " à la main une fois par semaine lors du transfert d'une cage à une autre " (Sprague Dawley) ou " à la main tous les deux jours pour nettoyage des cages " (Wistar). Il est donc probable que la différence d'émotivité est bien d'origine endogène et non créée par le milieu. Par contre, si la prise de poids est identique pour les deux souches, l'âge ne semble pas exactement le même (les Sprague Dawley pèseraient 240g à 2 mois précis tandis que les Wistar auraient le même poids vers 3 mois 1/2), ce qui n'est pas fait pour clarifier la situation.

2) DIFFERENCE DE CONSOMMATION D'OXYGENE ET DE FREQUENCE CARDIAQUE A LA NEUTRALITE THERMIQUE.

Avant de vouloir interpréter les résultats des mesures de métabolisme et de fréquence cardiaque à 28°C, il est nécessaire de s'assurer que cette température correspond bien à la neutralité thermique. En effet le choix de 28°C avait été fait initialement en se référant à RADZISZEWSKI mais l'examen de la littérature semble désigner 30°C comme température plus adéquate.

a) Détermination de la neutralité thermique.

La neutralité thermique constitue une zone d'indifférence thermique où la température centrale est maintenue à sa valeur normale sans l'intervention des mécanismes de la thermorégulation. D'après HEUSNER (1963) : " La zone de neutralité thermique traduit une structure particulière du thermostat-rat qui n'a pas pour consigne de régler la température centrale à un niveau extrêmement précis, mais tend à la maintenir dans une zone de température étroite. A l'intérieur de cette zone, la température suit passivement les fluctuations de la production de chaleur ou de la température ambiante " ...

" Dans la zone de neutralité thermique, le rat retrouve un état physiologique très particulier qui le rapproche des poïkilothermes : sa température centrale n'est plus indépendante de celle du milieu extérieur ".

Il ne faut donc pas rechercher une température précise de neutralité mais une zone étendue sur plusieurs degrés. De plus, toujours d' après HEUSNER, " les limites de cette zone varient avec l'adaptation des animaux et avec les conditions qui ont une action sur la conductibilité thermique du milieu dans lequel est placé le rat : ventilation de la cage à métabolisme, degré hygrométrique de l'air, etc...".

Ces précisions expliquent l'éventail des températures trouvées dans la littérature : HEUSNER cite des limites allant de 25 à 37°C selon les auteurs. Il situe quant à lui, dans ses conditions expérimentales et pour des rats élevés à 28 ±1°C, la zone de neutralité entre 30 et 32°C. A 28°C, le métabolisme de repos est plus élevé qu'à 30°C et l' activité motrice du rat augmente.

Dans la majorité des travaux récents trouvés dans la littérature, les auteurs retiennent la température de 30°C. Hormis BRAMANTE qui fixe la thermoneutralité à 28°C pour des rats élevés à 25°C (1961) ou 22°C (1968), et STUPFEL (1960) qui trouve 26°C comme température de neutralité pour des rats adaptés à 18-21°C, d'après étude des variations de la température interne en fonction de la température ambiante, les auteurs s'accordent autour de 30°C. KRATZING et MARK (1967) tracent une courbe expérimentale de consommation d'oxygène en fonction de la température ambiante et estiment le métabolisme minimum entre 28 et 31°C. CHASSAIN et BARGETON (1961) utilisent la température de 30°C pour des rats élevés à 24°C, KAYSER (1970) celle de 30°C. DENCKLA (1970), d'après des mesures de consommation d'oxygène et de température centrale à différentes températures, trouve une zone de 30 à 31°C et fixe 30,5°C comme température de routine.

D'autre part, plusieurs auteurs soulignent l'importance de la température d'élevage des animaux : PORTET, BERTIN et CHEVILLARD (1967) trouvent un minimum d'échange vers 30°C pour des rats élevés à 20°C et à 30°C, tandis que ce minimum se situe vers 25°C pour des animaux élevés à 5°C ou soumis à un cycle régulier de variations journalières de la température (de 5 à 30°C). ANDJUS et BUZALKOV (1971) mesurent le métabolisme de base à 30°C pour des rats élevés à 28-30°C, mais trouvent des valeurs de métabolisme à cette température plus faible pour des rats habitués à 38°C pendant 4-5 semaines. Les travaux de GELINEO (1935-1946, cités par STUPFEL, 1960) montrent pour une température d'adaptation de 16 à 20°C, une neutralité à 30-32°C, pour 0 à 2°C une neutralité à 29-30°C, et pour 30 à 32°C une neutralité à 32-34,5°C. Enfin DENCKLA (1970) cite les travaux de HEROUX qui trouve une consommation d'oxygène minimum de 20% plus élevée chez des rats d'un an et demi élevés à 21°C par rapport à ceux élevés à 30°C, du fait d'un hyperthyroïdisme.

Par conséquent, la température ambiante de 28°C initialement choisie comme température de neutralité est inférieure à la température généralement utilisée qui est de 30°C. Cependant, comme les rats étaient acclimatés à la température relativement froide de 21°C environ, on pouvait prévoir l'éventualité d'un décalage de la zone de neutralité vers les basses températures. Effectivement, les courbes d'évolution du métabolisme de repos en fonction de la température ambiante obtenues dans les deux séries expérimentales (figures 6, 9 et10) montrent un minimum à 28°C et une intervention nette de la thermorégulation à 25°C et à 33°C. Par contre, la consommation d'oxygène à 31°C est pratiquement la même qu'à 28°C (figure 6) avec peut-être une légère amorce de remontée. On peut donc situer la zone de neutralité entre 28 et 30°C dans nos conditions expérimentales, et la centrer sur 29°C plutôt que sur 28°C.

b) Différence de métabolisme entre les deux souches.

Les résultats des deux séries expérimentales sont contradictoires. En effet, les mesures de la première série montrent un métabolisme de base plus élevé chez les Wistar (30,8 cal/m^2/h) que chez les Sprague Dawley (27,5 cal/m^2/h). La différence est statistiquement peu significative mais elle est confirmée par le fait qu'elle est retrouvée dans le même sens à toutes les températures ambiantes étudiées : la courbe de thermorégulation de la souche émotive est en effet constamment supérieure à celle de l'autre souche (figure 6). Les rats Wistar semblent donc bien avoir un métabolisme de base supérieur d'environ 10% à celui des rats Sprague Dawley.

Mais la deuxième série offre des résultats inverses : la consommation d'oxygène des Wistar est en moyenne constamment inférieure à celle des Sprague Dawley, avec des différences peu ou pas significatives mais qui se confirment mutuellement (tableaux 12 et 14, figures 9 et 10). La différence à la neutralité thermique est également d'environ 10% mais inversée dans le sens de l'hypothèse de travail initiale, c'est à dire d'un métabolisme de base plus faible chez la souche d'émotivité plus marquée.

Afin de rechercher une explication à ces résultats contradictoires, il faut examiner l'évolution du métabolisme de chaque souche d'une série expérimentale à l'autre. La comparaison par un t de Student montre qu'à la neutralité thermique ainsi qu'à basse température (18-19°C) les rats Wistar ont un métabolisme de repos strictement identique, tandis que les Sprague Dawley ont un métabolisme de base d'environ 20% plus élevé lors de la deuxième expérimentation (différence hautement significative tant pour le lot SD e- que pour le lot SD e+).

A quoi attribuer cette augmentation ? On ne peut l'expliquer, selon une hypothèse formulée dès les premiers résultats à 28°C, par une différence de neutralité thermique d'une souche à l'autre ou d'une série à l'autre, puisque les courbes de thermorégulation sont strictement parallèles.

On ne peut l'expliquer par une évolution saisonnière. En effet, le premier groupe de mesures a eu lieu en février-mars et le deuxième en mai-juin. Une baisse plus importante chez un lot de rats que chez l'autre aurait pu traduire une différence d'adaptation aux changements de saison. RADZISZEWSKI avait constaté dans le même intervalle de temps et à la même époque de l'année une baisse de métabolisme de 35%. Par contre HEUSNER (1963) n'a trouvé aucune influence du déroulement des saisons sur le métabolisme de repos de rats vivant à 28°C pendant toute l'année. De toute manière, il s'agit ici d'une augmentation et non d'une baisse.

On ne peut non plus l'expliquer par un changement de souche survenu entre le premier et le deuxième échantillon de Sprague Dawley. En effet si, comme on l'a vu plus haut, les Wistar ne présentent pas exactement les mêmes caractéristiques comportementales d'une série à l'autre, il n'en est pas de même chez les Sprague Dawley qui montrent une remarquable continuité et proviennent d'ailleurs d'un élevage très bien suivi.

Dans l'impossibilité de trouver une explication logique, il faut donc bien admettre que seul le hasard de composition des lots réduits utilisés est à l'origine des différences observées et que vraisemblablement le métabolisme basal des deux souches est du même ordre de grandeur.

Par ailleurs, l'essai de séparation des Sprague Dawley en deux groupes distincts, l'un peu émotif et l'autre plus émotif proche des Wistar, n'aboutit à aucune différence de métabolisme.

c) Différence de fréquence cardiaque.

Les chiffres obtenus pour les deux séries sont strictement identiques, ce qui confirme la continuité des souches utilisées. A la neutralité thermique, la fréquence cardiaque des Sprague Dawley est de 30% supérieure à celle des Wistar (tableau 16).

Par contre, si la différence de fréquence cardiaque entre les deux lots de Sprague Dawley e+ et e- n'est pas significative, on peut remarquer qu'aux trois températures ambiantes étudiées, la fréquence cardiaque moyenne est légèrement plus faible chez les rats e+ que chez les rats e-. Une telle disposition avait au plus une chance sur six de se produire par hasard. Par conséquent, on peut envisager l'hypothèse d'une réelle différenciation de la fréquence cardiaque de repos à l'intérieur d'une même souche, en fonction de l'émotivité des sujets.

3) EVOLUTION DU METABOLISME ET DE LA FREQUENCE CARDIAQUE DES ANIMAUX DES DEUX SOUCHES EN FONCTION DE LA TEMPERATURE AMBIANTE.

a) Evolution du métabolisme.

L'examen des différents graphiques représentant cette évolution (figure 6 pour la 1ère série, figures 9 et 10 pour la 2ème série) montre un parallélisme exact pour les deux souches : la zone de neutralité est la même, située aux environs de 28-30°C, et la mise en jeu de la thermorégulation se fait avec une progression similaire. La différence de pelage ne semble donc pas intervenir sur l'intensité des réactions thermorégulatrices, bien que la gamme de températures

étudiées ne soit pas très large et qu'on soit encore loin du métabolisme de repos très élevé du rat frissonnant, qui peut être d'environ 3 à 4 fois supérieur au métabolisme de base (d'après PASQUIS et DEJOURS, 1965).

Le regroupement de toutes les courbes obtenues aux deux séries sur un seul graphique (figure 21, courbes en traits continus reliant les points noirs) permet une étude plus objective de l'évolution ; vers les hautes températures, 31°C semble encore à la limite de la zone de neutralité, alors qu'à 33°C les mécanismes actifs de thermolyse commencent à intervenir. Vers les basses températures, la mise en jeu de la thermorégulation se fait très progressivement entre 25 et 22-23°C puis elle devient nettement plus importante et l'extraconsommation à 18°C atteint déjà environ 50% du métabolisme de base.

Si l'on compare ces résultats à des travaux similaires d'autres auteurs, après reconversion des différentes unités utilisées (voir figure 21), on constate une juxtaposition de nos courbes à celle de RADZISZEWSKI (1968) qui a utilisé le même appareillage, et à celle de KRATZING et MARK (1967) obtenue avec des rats plus jeunes, pesant une centaine de grammes. Par contre, les valeurs citées par SZEKELY (1970) permettent de tracer une courbe nettement plus linéaire avec augmentation plus rapide du métabolisme, de l'ordre de 85% entre 30 et 18°C. On peut la rapprocher de la droite donnée par CHASSAIN et BARGETON (1961). Cette droite n'est pas représentée sur la figure car les unités utilisées par ces auteurs, non rapportées au poids ou à la surface corporelle, n'ont pas permis la conversion dans notre système de référence), pour lesquels l'évolution de la consommation d'oxygène est constante de 30°C à 5°C, avec une augmentation de 70% entre 30 et 18°C.

De même, plusieurs auteurs travaillant sur la souris trouvent des relations linéaires entre la neutralité et 10 et 5°C, qui corres-

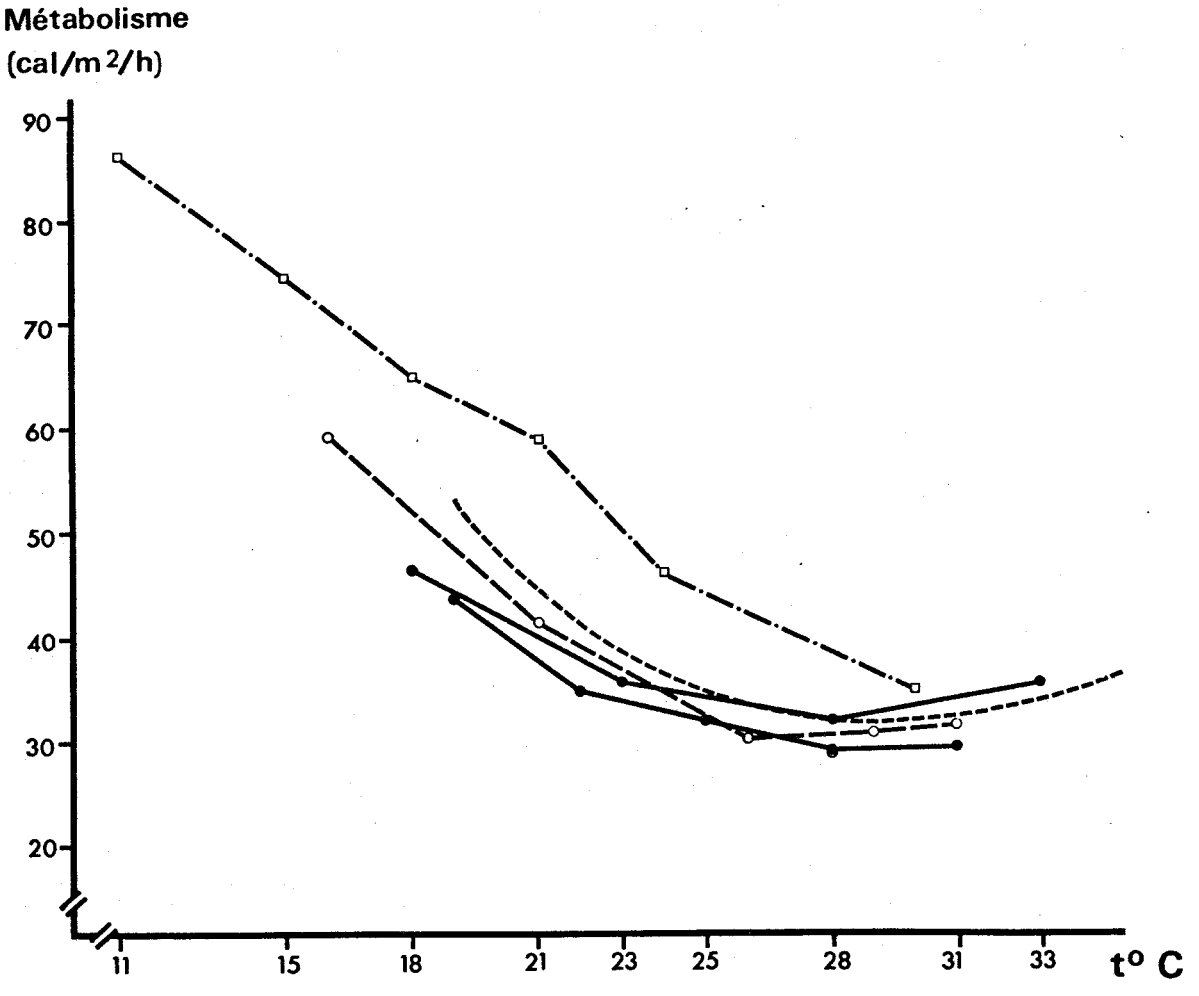


Figure 21

Evolution du métabolisme en fonction de la température ambiante :

Regroupement de nos résultats (en traits pleins ; série 1 : séquence 19-22-25-28-31°C, et série 2 : séquence 18-23-28-33°C) et comparaison à ceux d'autres auteurs :

- RADZISZEWSKI (1968), ronds clairs et pointillés
- KRATZING et MARK (1967), courbe lissée en pointillés
- SZEKELY (1970), carrés et tirets-points.

BUS ORSE

pondent à un accroissement plus rapide encore du métabolisme puisqu' entre nos limites de 30°C et 18°C, l'augmentation est respectivement de 100% (GORECKI et KRZANOWSKA, 1970), de 115% (MEJSNAR et JANSKY, 1971) et de 125% (HAYWARD et coll. 1963). Cette constatation peut être rapprochée des conclusions de PASQUIS et DEJOURS (1964 et 1965) selon lesquelles la souris atteint la consommation d'oxygène maximale, de 5 à 6 fois supérieure à la consommation basale, par le frisson thermique intense sans exercice musculaire imposé, alors que la valeur atteinte par le rat frissonnant est inférieure à la consommation d'oxygène maximale, obtenue par course forcée.

D'après l'ensemble des résultats ci-dessus on peut conclure, comme PORTET, BERTIN et CHEVILLARD (1967), que chez le rat, l'augmentation des échanges est en général linéaire entre 25 et 5°C. température à laquelle le rat maintient encore parfaitement sa température centrale à sa valeur normale.

Pour les températures plus proches de la neutralité, les auteurs cités n'ont généralement pas fait de mesures intermédiaires entre 25 et 30°C, sauf ceux qui obtiennent une courbe proche des nôtres. Il est probable que la nécessité d'augmenter les échanges intervient moins vite chez des animaux acclimatés à température assez basse, ce qui est le cas pour nos sujets. De plus, la progressivité de la mise en jeu d'une augmentation du métabolisme au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la neutralité thermique, progression mise en évidence dans l'ensemble de nos mesures, est en plein accord avec les schémas classiques de la thermorégulation de GIAJA, puisque le rat peut d'abord modifier sa conductance corporelle par vasoconstriction périphérique et horripilation, avant de devoir recourir à un accroissement de sa thermogénèse.

b) Evolution de la fréquence cardiaque.

De nombreux chercheurs ont étudié la relation entre la température corporelle et la fréquence cardiaque chez le rat, relation sans doute très étroite (cf. BELTZ et REINEKE, 1967). Mais apparemment peu d'auteurs travaillant sur la fréquence cardiaque du rat se sont souciés d'une incidence possible de la thermorégulation, puisqu'ils ne précisent généralement pas la température ambiante à laquelle ont été pratiquées les mesures. Cependant, déjà en 1946, MOSES, en procédant à des mesures répétées sur plusieurs semaines, avait relié une augmentation de rythme cardiaque durant quelques jours à une baisse concomitante de la température ambiante.

Or nos résultats montrent une différence de 25 à 40% selon que la mesure est faite à la température ambiante habituelle du laboratoire ou à la neutralité thermique. Ainsi les valeurs trouvées à 22-23° sont comparables à celles obtenues sur le rat au repos dans sa cage (DENIMAL, BERNET, COLLACHE, 1970) ce qui d'ailleurs vérifie indirectement l'habituation des sujets à la chambre métabolique.

L'examen de la figure 22 où sont superposées les courbes de fréquence cardiaque en fonction de la température ambiante des deux séries expérimentales, montre une évolution strictement identique pour les deux souches Wistar et Sprague Dawley, tant pour la première série expérimentale que pour la deuxième.

Mais la confrontation des courbes permet également de mieux cerner l'évolution du rythme cardiaque : en effet, à partir du valeur minimum à 28°C qui se maintient à 25°C, l'augmentation est modérée jusque 23°C puis très forte entre 23 et 22°C et assez faible ensuite vers 19 et 18°C. Il semble donc y avoir mise en jeu brutale d'une cardioaccélération dans une zone assez étroite de température, qui ne peut s'expliquer qu'en relation avec les processus de commande centrale de la thermogénèse.

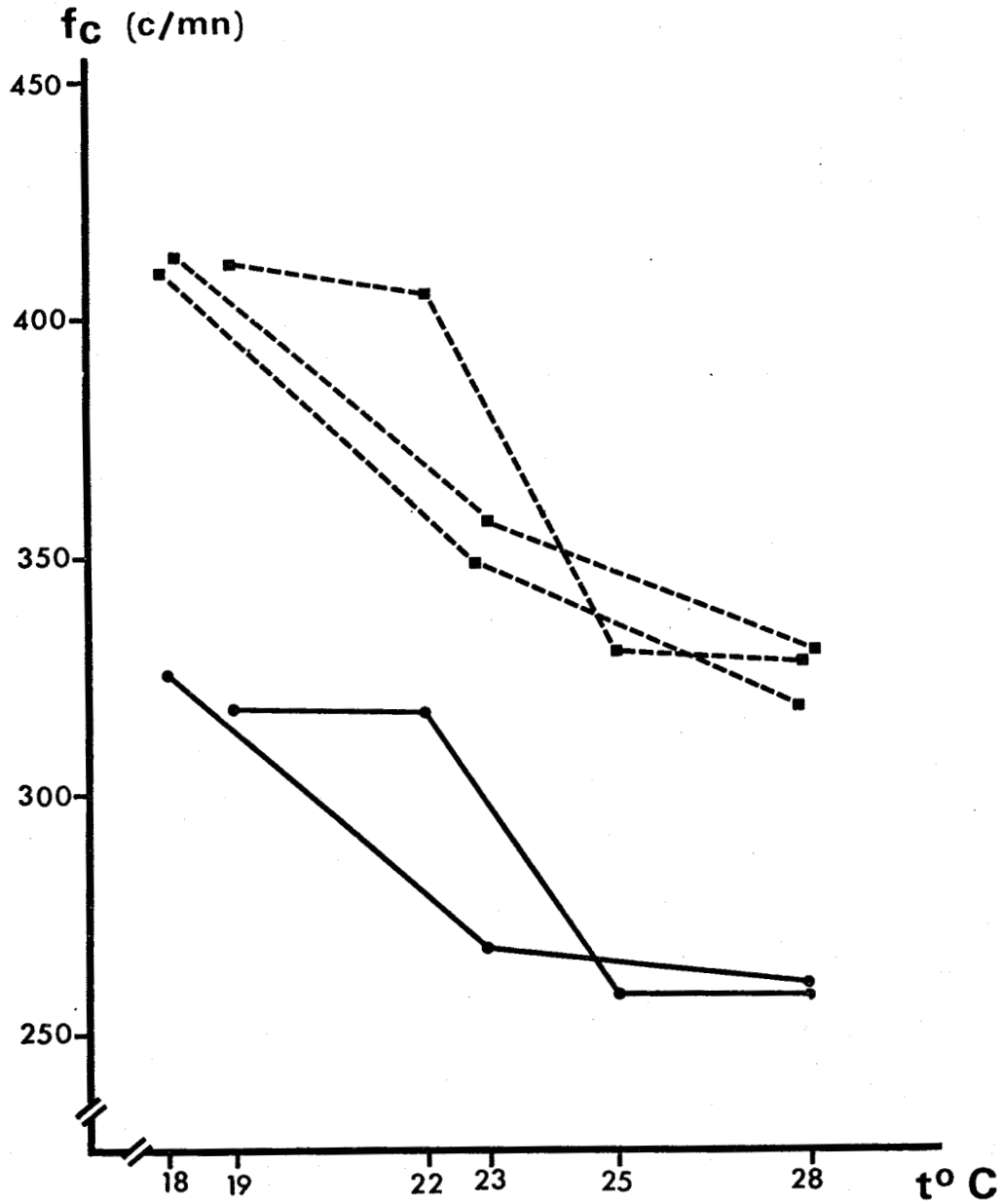


Figure 22

Evolution de la fréquence cardiaque en fonction de la température ambiante.

Regroupement des courbes obtenues pour les différents lots (Wistar en traits pleins, Sprague Dawley en pointillés) lors des deux séries expérimentales (1ère série : séquence 19-22-25-28°C ; 2ème série : séquence 18-23-28°C.

Cette confrontation permet de vérifier l'identité des résultats à neutralité thermique ainsi qu'à basse température et semble indiquer une augmentation brutale de la fréquence cardiaque vers 22-23°C.

BUS LILLE

c) Corrélation entre métabolisme et fréquence cardiaque en fonction de la thermorégulation.

. Intérêt théorique.

L'intérêt de cette étude de corrélation a été exposé par J.E.MORHARDT et S.S.MORHARDT (1971). Selon eux en effet, nombre d'auteurs ont examiné la relation entre la dépense d'énergie et la fréquence cardiaque chez l'homme, le mouton et la sarcelle, dans l'intention de déterminer si la fréquence cardiaque pouvait être utilisée comme moyen de calorimétrie indirecte. Mais le rapport n'a pas été examiné en utilisant des enregistrements simultanés de la fréquence cardiaque et du métabolisme chez les petits mammifères, probablement en raison des difficultés de mesure simultanée. Or, dans les études chez l'homme et le mouton, il y avait une relation positive jugée suffisamment bonne pour être utilisée comme forme de calorimétrie indirecte.

Partant de ces constatations, J.E. et S.S.MORHARDT réalisent un émetteur radiotélémétrique pesant environ 6g, d'une capacité d'émission d'au moins 6 mètres, muni d'une batterie d'une durée de 3 à 5 semaines. Cet émetteur est placé dans le péritoine et l'électrode de détection suturée aux muscles près du coeur. Simultanément la consommation d'oxygène est mesurée par analyseur en circuit ouvert.

En pratique, fréquence cardiaque et consommation d'O_2 sont enregistrés à des intervalles de 30 ou 60 secondes, avec un décalage entre les deux paramètres de 30 à 60 secondes suivant le débit. Des gammes étendues de fréquence cardiaque et de consommation d'oxygène sont obtenues en autorisant l'activité spontanée et en changeant la température du bain d'eau, entre 0 et 40°C. L'étude a été faite pour différents rongeurs, sauvages (plusieurs variétés d'écureuils et un rat des bois) ou d'élevage (hamster doré, souris de Californie et rat albinos).

Ces auteurs trouvent ainsi des corrélations directes pour tous les animaux étudiés, corrélations le plus souvent linéaires et dans ce cas toutes significatives. De plus, la relation pour chaque animal pris séparément n'est en général pas identique à celles des autres individus de même espèce, et de même poids.

Il est intéressant de comparer les corrélations obtenues pour les rats à nos propres résultats.

. Régressions expérimentales.

Celles-ci sont détaillées sur les figures 23 à 25. Les droites de régression et les coëfficients de corrélation de Bravais-Pearson ont été calculés à partir de l'ensemble des valeurs pour chaque lot de rats, puisque le nombre de mesures était insuffisant pour un calcul de corrélation individuel. Les trois corrélations sont hautement significatives (α très inférieur à .01 pour chacune), quoique à un moindre degré pour le lot Sprague Dawley e-, dont les résultats ont déjà précédemment posé des problèmes d'interprétation.

Le regroupement de nos trois droites de régression avec celles obtenues par MORHARDT les montre tout à fait comparables (figure 26) en pente et en valeur. Leur étendue est évidemment moins grande puisqu'il s'agit exclusivement de valeurs de repos et que la gamme de températures ambiantes étudiée est beaucoup plus étroite. De plus il semble que le métabolisme basal des rats utilisés par MORHARDT est plus faible puisque la limite inférieure des droites de régression, qui correspond nécessairement à la consommation d'oxygène de base, se situe en dessous de 20 cal/m^2/h. Par ailleurs, la droite de régression des rats Wistar est nettement décalée à gauche, c'est à dire que pour un même métabolisme la fréquence cardiaque est plus faible.

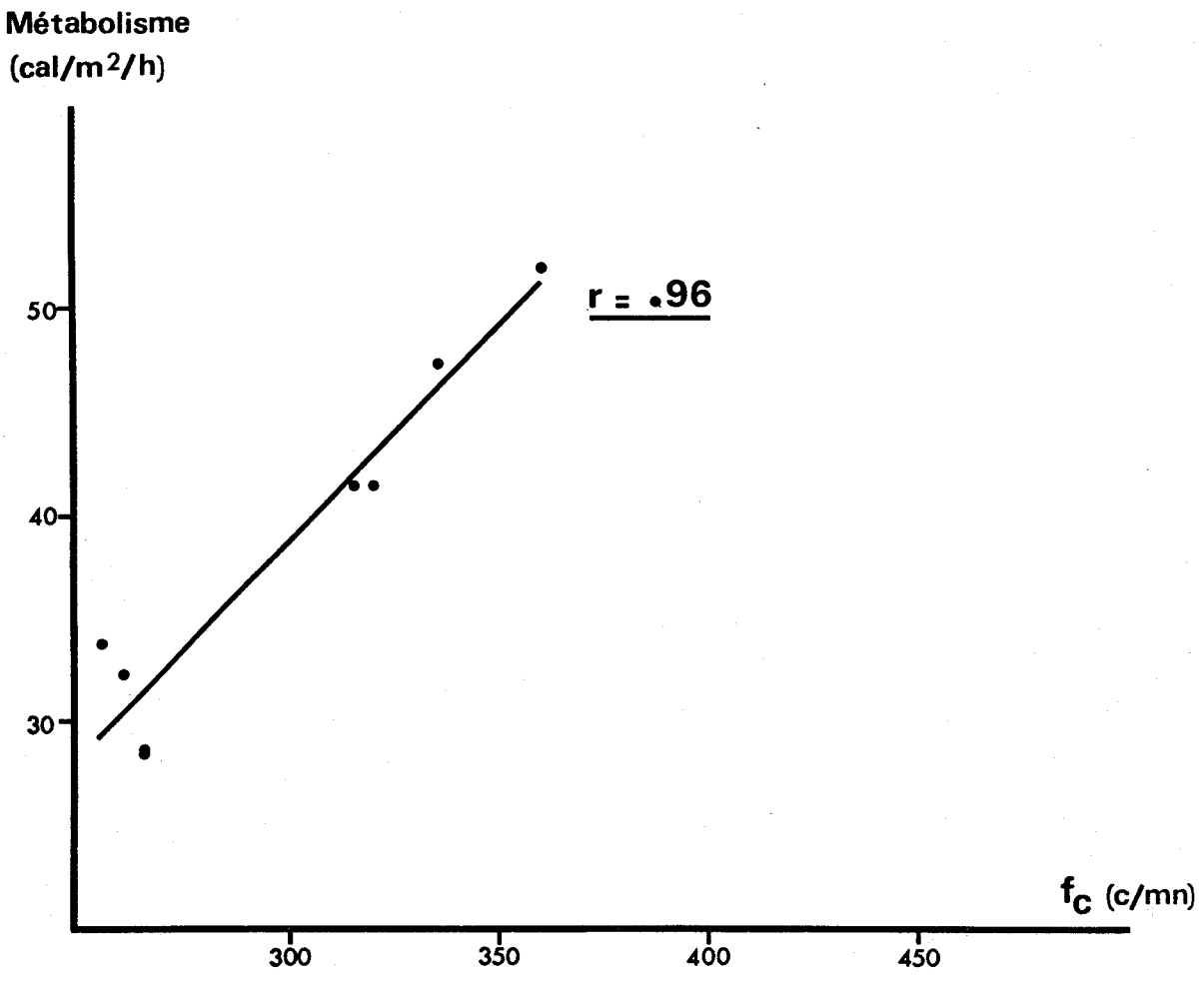


Figure 23

Corrélation entre métabolisme et fréquence cardiaque pour le lot Wistar.

Elle porte sur l'ensemble des mesures individuelles de repos aux différentes températures ambiantes étudiées (n = 8).

On trouve pour droite de régression :

$$\dot{V}O_2 = 0,21\ f_c - 24,36$$

avec un coëfficient de corrélation r = 0,96 très significatif.

BUS LILLE

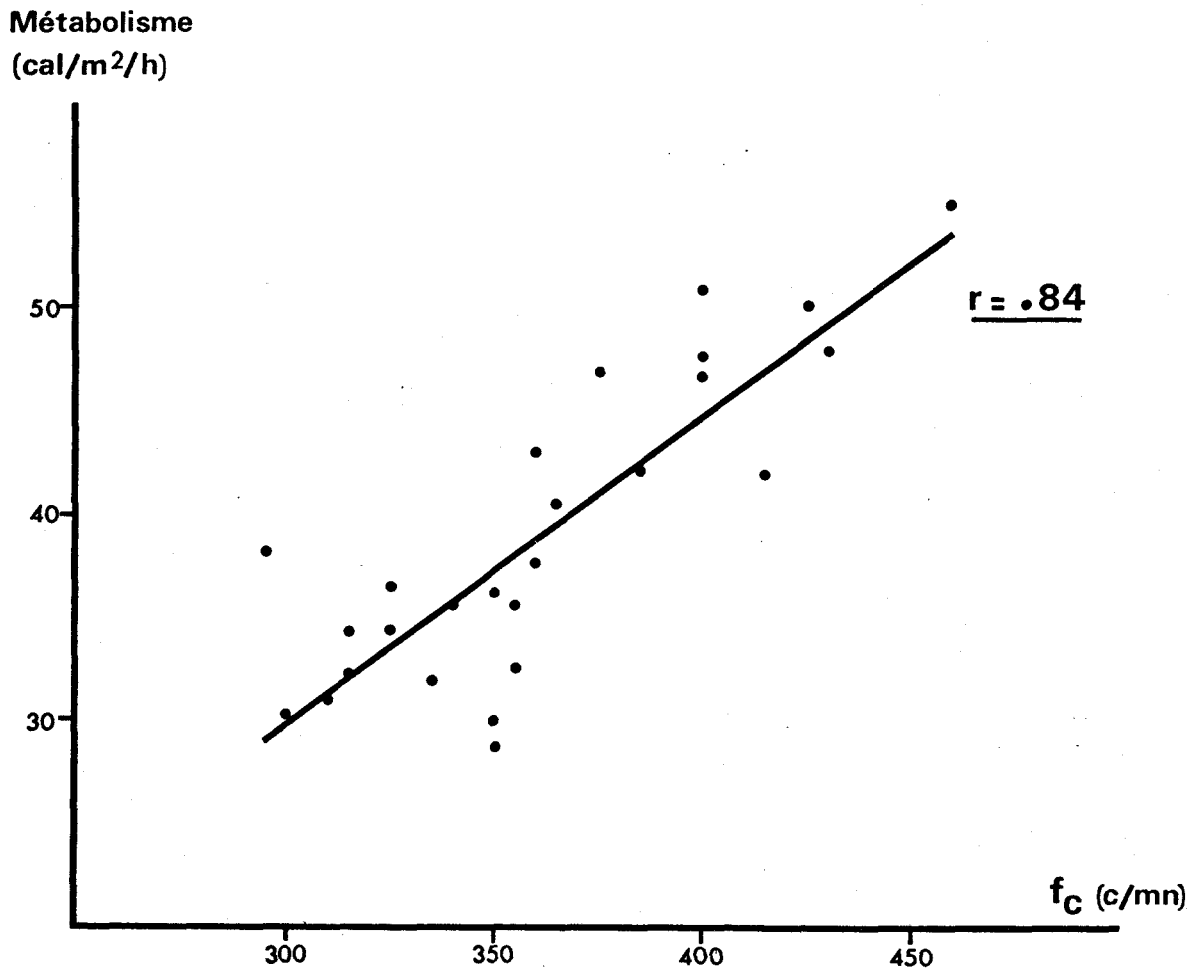


Figure 24

Corrélation entre métabolisme et fréquence cardiaque pour le lot Sprague Dawley e+

Elle porte sur l'ensemble des mesures individuelles de repos aux différentes températures ambiantes étudiées (n = 27).

On trouve pour droite de régression :

$$\dot{V}O_2 = 0{,}15\ f_c - 15{,}20$$

avec un coëfficient de corrélation r = 0,84 très significatif.

BIUS LILLE

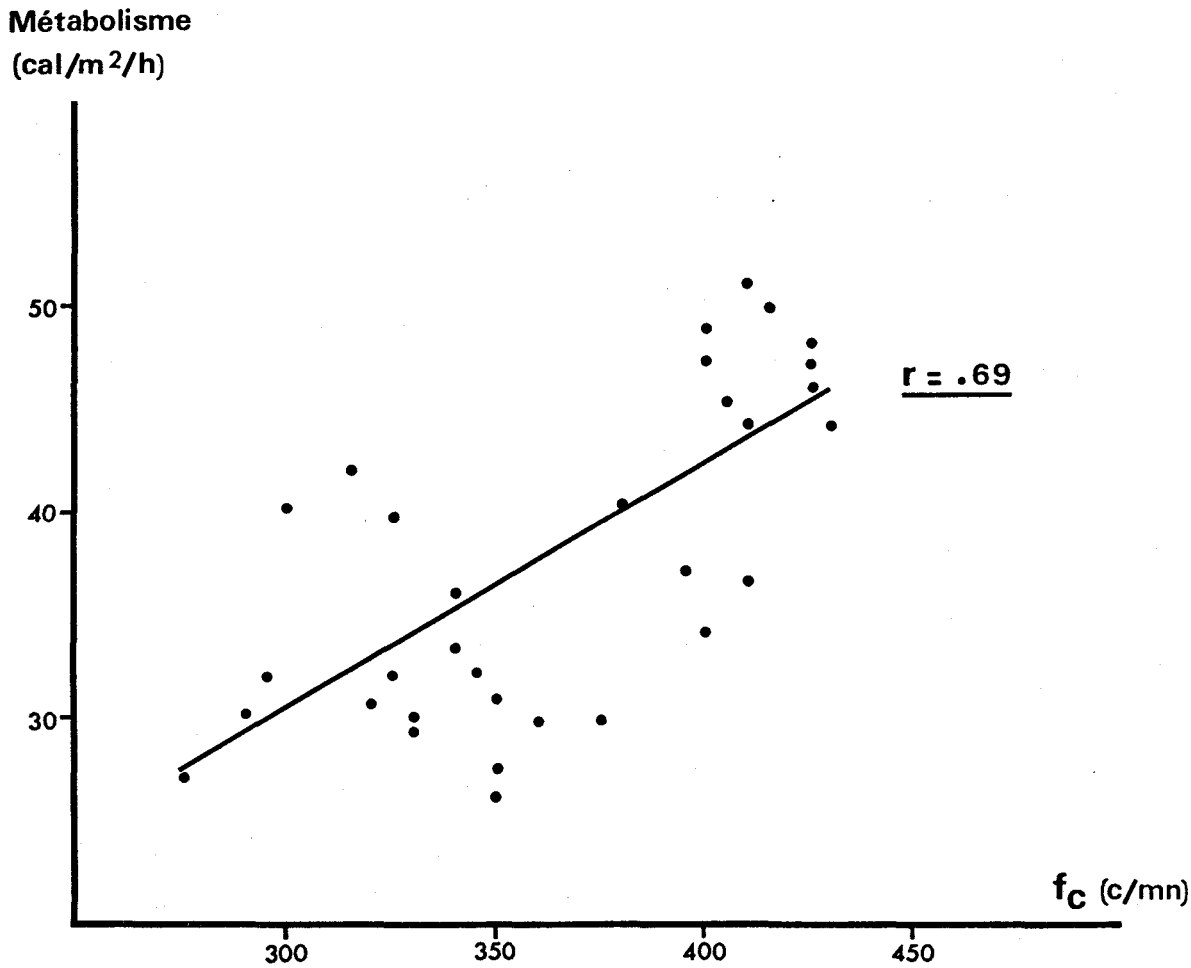


Figure 25

Corrélation entre métabolisme et fréquence cardiaque pour le lot Sprague Dawley e-.

Elle porte sur l'ensemble des mesures individuelles de repos aux différentes températures ambiantes étudiées (n = 32).

On trouve pour droite de régression :

$$\dot{V}O_2 = 0,12\ f_c - 5,56$$

avec un coëfficient de corrélation r = 0,69 très significatif.

BUS LILLE

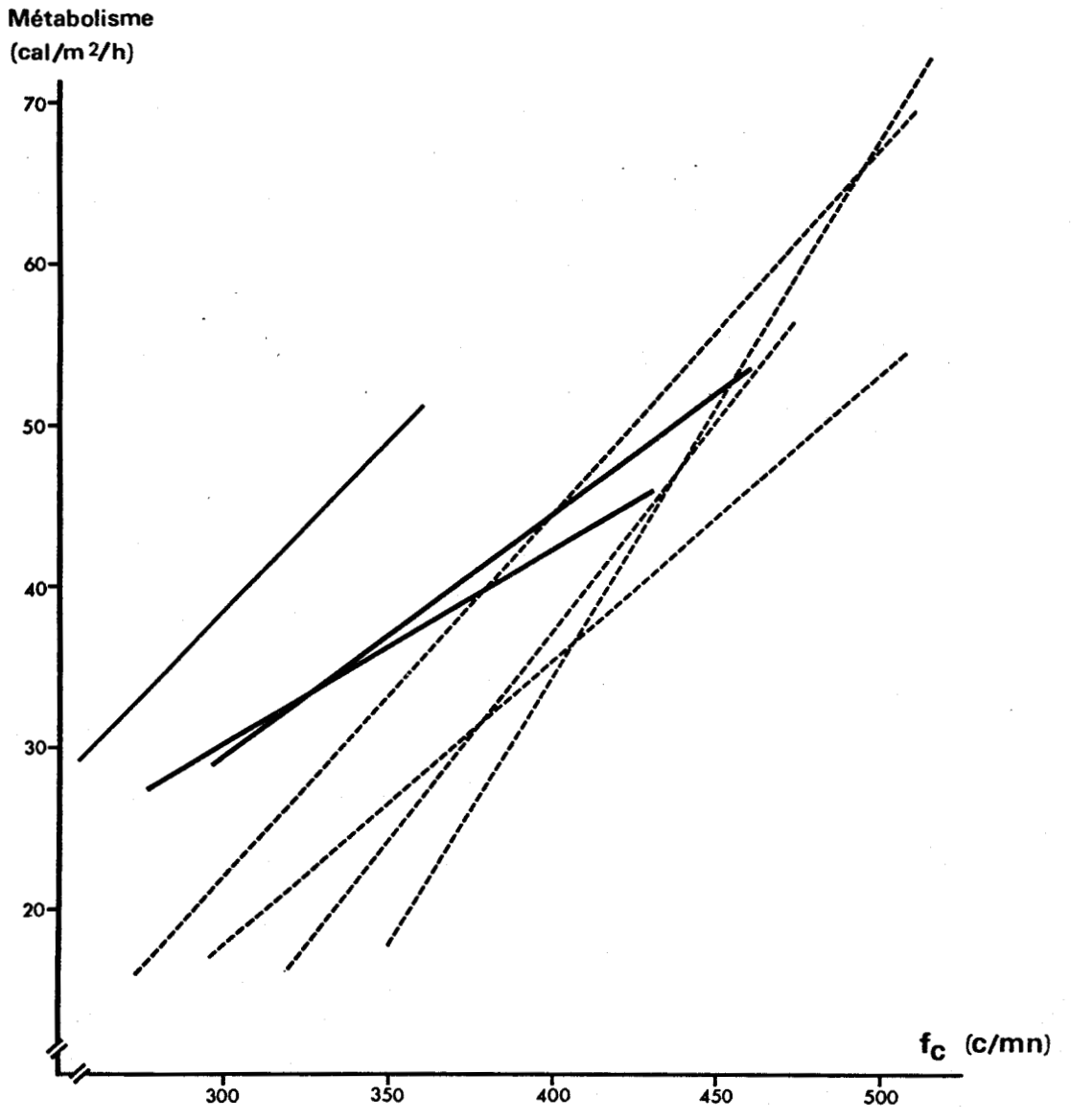


Figure 26

Comparaison des droites de régression du métabolisme et de la fréquence cardiaque :

- en traits pleins, nos droites obtenues pour les trois lots étudiés (à gauche, Wistar ; à droite, Sprague Dawley e+ et e-).

- en traits discontinus, les droites obtenues par MORHARDT (1971) pour 4 rats différents en autorisant l'activité spontanée et en faisant varier la température ambiante de 0 à 40°C.

BUS LILLE

. Interprétation et utilisation des régressions.

Plusieurs conclusions sont tirées par J.E. et S.S.MORHARDT de leurs résultats et de ceux d'autres auteurs obtenus par des mesures non simultanées :

- on ne peut prédire des valeurs absolues de consommation d'oxygène à partir de la fréquence cardiaque. On ne peut qu'objectiver des changements qualitatifs du métabolisme d'animaux libres dans leur milieu.
- les formes et les pentes des régressions varient selon les individus d'une même espèce et même légèrement d'un jour à l'autre pour le même sujet. Néanmoins il ne semble pas que la régression soit modifiée selon les facteurs conduisant au changement de fréquence cardiaque : en effet, les régressions sont comparables, qu'elles soient obtenues par abaissement de la température, par augmentation de l'activité ou par activation du niveau de vigilance.
- enfin, il fallait s'attendre à une relation directe entre la consommation d'oxygène $\dot{V}O_2$ et la fréquence cardiaque f_c puisqu'on peut écrire :

$$\dot{V}O_2 = f_c \cdot VS \cdot Dif(A\text{-}V)O_2$$

où $\dot{V}O_2$ est en mlO_2/mn, VS est le volume systolique en ml de sang/battement et $Dif(A\text{-}V)O_2$ est la différence de concentraction d'O_2 entre le sang artériel et le sang veineux en mlO_2/ml de sang.
On peut transformer cette relation en :

$$OP = VS \cdot Dif(A\text{-}V)O2 = \frac{\dot{V}O_2}{f_c}$$

où OP ("oxygen pulse") est la quantité d'oxygène consommée par battement cardiaque, valeur qui peut être calculée à partir des données de l'expérience et rapportée en fonction de la fréquence cardiaque (voir figure 27). Si l'augmentation du métabolisme était due exclusivement à l'augmentation de la fréquence cardiaque, OP devrait être constant. Or les relations trouvées ne sont pas linéaires et montrent que la fréquence cardiaque contribue avec un

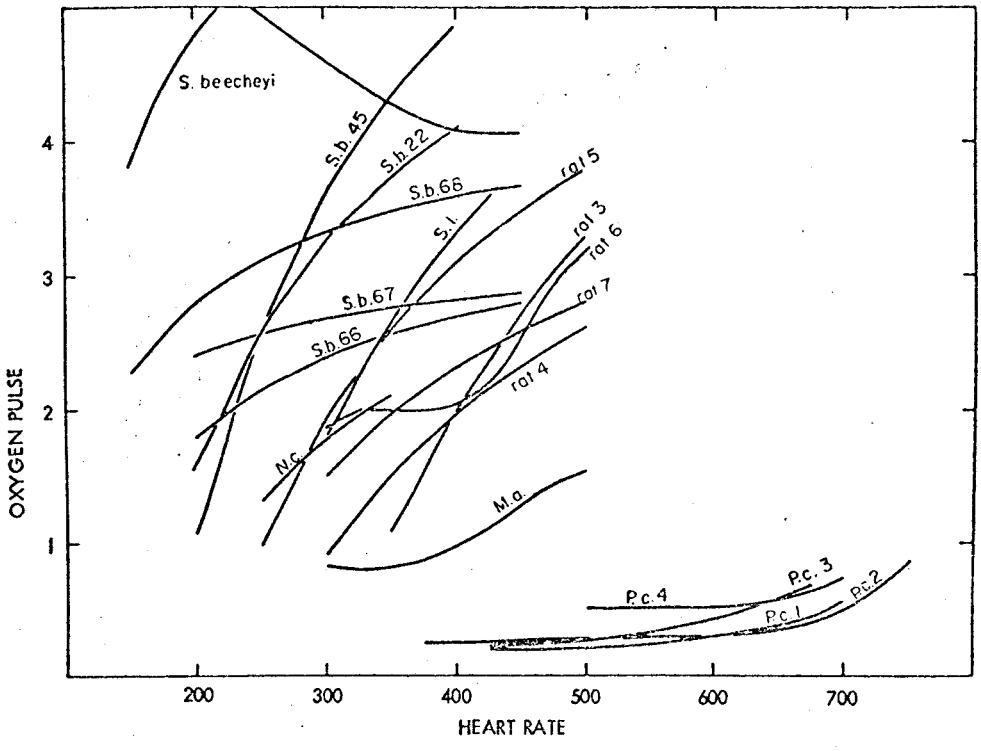


Figure 27

MORHARDT (1971) : Régressions de 1' "oxygen-pulse" (OP = VO_2/f_c) en fonction de la fréquence cardiaque, obtenues pour les différents rongeurs étudiés : rat, Spermophilus beecheyi, S. lateralis, S. beldingi, Neotoma cinerea, Mesocriatus auratus et Peromyscus californicus.

Les courbes obtenues pour les rats (sauf pour le rat 6 dont la régression $\dot{V}O_2/f_c$ n'était pas linéaire) montrent une intervention croissante de l'augmentation de la fréquence cardiaque dans l'accroissement de la quantité d'oxygène utilisée par contraction cardiaque.

BUS LILLE

pourcentage progressivement plus important à l'augmentation du transport d'oxygène au fur et à mesure que le rythme cardiaque s'accélère. Autrement dit, dans les zones proches de la neutralité et du métabolisme basal, toute augmentation de la $\dot{V}O_2$ est due surtout à un changement du volume systolique ou de la différence artério-veineuse ou des deux à la fois, tandis qu'à un niveau plus élevé de thermogénèse l'intervention de l'accroissement de la fréquence cardiaque devient prépondérante.

. Conclusion

Cette interprétation de J.E. et S.S.MORHARDT recoupe partiellement nos conclusions du paragraphe précédent : il semble y avoir d'abord augmentation du volume systolique ou meilleure utilisation tissulaire de l'oxygène (ou les deux à la fois), puis intervention croissante de l'accélération cardiaque quand les besoins de la thermogénèse augmentent.

D'autre part les Wistar ont un pouls d'oxygène supérieur aux Sprague Dawley, ce qui veut dire que chez eux la quantité d'oxygène utilisée par contraction cardiaque est plus grande. Cette caractéristique semble correspondre à une meilleure adaptation cardiovasculaire (SCHERRER, 1967).

C O N C L U S I O N

Le but initial de notre travail était double :

- explicite : rechercher une éventuelle différence de métabolisme de base chez deux lots de rats dont on connaissait déjà au laboratoire certaines caractéristiques comportementales et physiologiques.

- implicite : préciser les limites d'une technique originale du fait de l'utilisation simultanée de deux dispositifs de mesure mis au point séparément au laboratoire.

Devant la complexité du problème technique posé par le but explicite - à savoir contrôler et maîtriser au maximum tous les facteurs pouvant faire varier le métabolisme afin de ne garder que le facteur souche -, nous avons été amené à approfondir le but implicite - d'où l'importance donnée dans la discussion à l'étude des conditions opératoires.

D'autre part, voulant comparer des valeurs de métabolisme basal, il nous a fallu vérifier que les mesures étaient bien faites à la neutralité thermique. Nous avons ainsi dévié vers une étude de thermorégulation qui a abouti à des résultats classiques d'évolution du métabolisme, mais qui a également permis d'apporter des précisions originales concernant l'évolution parallèle de la fréquence cardiaque.

- La comparaison des deux souches n'a pas permis la confirmation de l'hypothèse de départ. Si les valeurs des indices mesurés dans l' open-field lors des deux séries permettent de confirmer la stabilité des patterns comportementaux caractéristiques des deux souches, si de même les résultats concernant la fréquence cardiaque vérifient la différence trouvée précédemment (DENIMAL et coll. 1970), on ne peut conclure dans le sens attendu d'un niveau végétatif de base moins élevé chez les rats plus émotifs, puisque le métabolisme basal des Wistar est identique à celui des Sprague-Dawley.

En outre, il est séduisant d'attribuer " aux rats e+ un tonus sympathique plus bas que celui des rats e- du fait des valeurs plus faibles de la fréquence cardiaque de repos et de l'excrétion de base des catécholamines urinaires " (BERNET, 1973), mais il est difficile d'en faire une règle générale puisque WILL et CHECCHINATO (1972) trouvent au contraire en comparant deux souches de rats Wistar que " la fréquence cardiaque de repos est en moyenne plus élevée chez la souche dont le taux de défécation est le plus important ". Les résultats de SNOWDON (1964) ne sont d'ailleurs pas non plus assimilables aux nôtres : pour lui " une fréquence cardiaque basse est significativement associée à des indices de forte émotivité ", mais il ne s'agit pas de la fréquence cardiaque de repos. SNOWDON précise en effet : " Puisque les mesures de fréquence cardiaque sont enregistrées dans une situation similaire à celle dans laquelle les mesures de défécation et d'activité ont été faites, on peut supposer que pendant les enregistrements de fréquence cardiaque, les sujets sont aussi soumis à une situation provoquant l' "émotion".

Si l'on met en parallèle la diversité de ces résultats avec la pathologie et la clinique humaines où nulle relation ne semble avoir été faite entre le niveau de la fréquence cardiaque de repos et une forte émotivité, mais où celle-ci est souvent le signe d'une constitution "sympathico-tonique", il semble difficile d'en tirer une conclusion à valeur générale.

De plus, la fréquence cardiaque n'est pas seule à dépendre du niveau d'équilibre des systèmes antagonistes sympathique et parasympathique. Elle s'intègre dans un ensemble de régulations cardio-vasculaires qu'on ne peut dissocier. C'est ainsi que pour la souche Wistar que nous avons étudiée, le faible niveau de repos de la fréquence cardiaque est compensé par une plus forte quantité d'oxygène utilisée par contraction cardiaque, soit du fait d'un volume systolique plus grand, soit du fait d'une plus grande différence artério-veineuse en oxygène, ou des deux à la fois.

Malgré tout, les résultats du lot Sprague Dawley e+ semblent apporter l'amorce d'une confirmation de l'existence d'une relation fréquence cardiaque/émotivité puisque la fréquence cardiaque de repos de ce lot est légèrement plus faible que celle du lot e- de même souche, avec une différence trop mineure pour être significative mais retrouvée à toutes les températures étudiées.

- La critique de la technique de mesure et du protocole expérimental a permis de préciser les conditions opératoires permettant un contrôle optimum des facteurs de variation des paramètres physiologiques étudiés, principalement la consommation d'oxygène.

L'appréciation du repos est à cet égard de première importance. Il semble qu'en dehors des méthodes conduisant à une appréciation du degré d'activité de l'animal, l'enregistrement simultané de la consommation d'oxygène et de la fréquence cardiaque donne une assez bonne sécurité d'emploi, à condition de prolonger suffisamment la mesure pour pouvoir mettre en évidence des séquences caractéristiques du sommeil profond.

C'est seulement en respectant strictement ces conditions opératoires qu'on peut évaluer le métabolisme de base, tel que défini

par KAYSER (cité dans HEUSNER, 1963) : " le métabolisme de base correspond au service physiologique de l'organisme entier recevant un minimum d'excitations de tous ordres provenant du milieu extérieur mais non à l'inéluctable production de chaleur des cellules du fait même qu'elles vivent ", ce que HEUSNER traduit en pratique comme " la valeur la plus probable de la dépense d'énergie d'un animal homéotherme placé dans des conditions parfaitement définies ".

Faute d'une rigueur suffisante et effectuées sur une durée trop courte, nos mesures de consommation d'oxygène à neutralité ne semblent pas assimilables au métabolisme de base. Comparées aux autres résultats de la littérature donnés par HEUSNER (voir figure 19), nos valeurs sont en effet de 20 à 25% supérieures à la moyenne, différence importante même si elle est éventuellement due en partie à la température d'acclimatation relativement basse de nos rats.

Une fois obtenues les valeurs significatives de consommation d'oxygène, il est nécessaire d'effectuer une correction en fonction du poids de l'animal. Pour cela il est souhaitable d'utiliser un exposant du poids calculé expérimentalement pour chaque souche étudiée, surtout si la croissance n'est pas identique d'une souche à l'autre. De plus, il faudrait défalquer du poids corporel le poids du tissu adipeux, surtout s'il s'agit de rats adultes dont la teneur en graisse peut être très variable.

- L'évolution en fonction de la température ambiante du métabolisme et de la fréquence cardiaque s'est avérée strictement identique pour les deux souches Wistar et Sprague Dawley, infirmant l'hypothèse d'une différence de neutralité thermique due à une fourrure plus épaisse ou plus isolante chez les sujets d'une des souches.

Le parallélisme des courbes obtenues d'une série expérimentale à l'autre est une preuve de la reproductibilité des mesures au cours de la thermogénèse. La consommation d'oxygène suit une évolution (voir

figure 21) conforme aux schémas connus avec mise en jeu très progressive de la thermogénèse jusque 23-25°C puis augmentation linéaire en fonction de la baisse de température.

La fréquence cardiaque se révèle fortement influencée par la température ambiante, même dans une gamme relativement étroite correspondant aux températures ambiantes susceptibles d'être rencontrées couramment lors de mesures de fréquence cardiaque effectuées sans contrôle thermique. Les différences trouvées, de 25 à 40%, constituent donc une explication partielle à la gamme étendue de valeurs de fréquence cardiaque de repos trouvées dans la littérature et rendent caduque toute comparaison effectuée d'une souche à une autre sans référence de la température ambiante.

D'autre part, et malgré les fortes corrélations entre le métabolisme et la fréquence cardiaque trouvées, de même que chez MORHARDT (1971), l'évolution de la fréquence cardiaque semble moins progressive que celle du métabolisme et se caractérise par une brusque mise en jeu de l'accélération cardiaque vers 22-23°C.

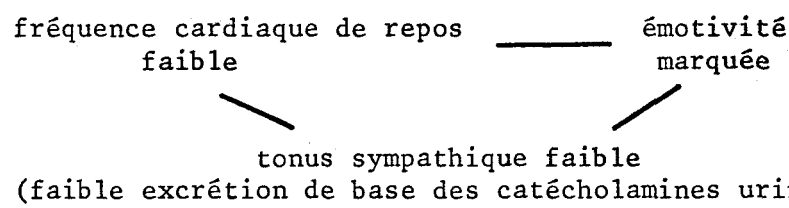
Il est donc possible, en s'appuyant sur ces constatations, de construire un schéma hypothétique des mécanismes de thermogénèse chez le rat, montrant selon l'importance croissante de la baisse de température, d'abord une adaptation vasculaire périphérique avec utilisation croissante de l'oxygène sanguin disponible, puis augmentation de la fréquence cardiaque prenant le pas progressivement sur les autres modifications cardiovasculaires ainsi que l'a montré MORHARDT.

En conséquence, deux axes de recherche pourraient constituer le prolongement logique direct de notre travail :

. Poursuivre l'étude de l'évolution de la fréquence cardiaque en fonction de la thermorégulation, en procédant à des mesures dans une large gamme de températures tant en ambiance chaude qu'en ambiance froide, et en approfondissant le décours de l'intervention de la cardioaccélération dans les zones proches de la neutralité, grâce à des mesures en température ambiante non statique mais variable dans le temps.

. Reprendre la comparaison du métabolisme et de la fréquence cardiaque en l'effectuant sur des souches de rats connues, soit par sélection de sujets d'émotivité différente au sein d'un même élevage, soit par utilisation de souches déjà étudiées par ailleurs, du type de celles de BROADHURST.

. Un troisième axe de recherche pourrait viser à prouver la réalité de la relation :



chez les souches déjà étudiées ici. Une telle étude nécessite de pouvoir modifier artificiellement un des termes de la relation afin de suivre l'évolution des autres.

Une classe d'agents pharmacologiques correspond à ce besoin : il s'agit des bêta-bloquants, qui entraînent la suppression des tonus sympathiques à support bêta-adrénergique, notamment au niveau du coeur.

L'injection d'un inhibiteur bêta-adrénergique dénué d'effet intrinsèque, du type du Propanonol (GIUDICELLI, 1970), devrait donc conduire à une baisse de fréquence cardiaque d'autant plus faible que le tonus sympathique initial est faible, cas présumé des rats émotifs. Inversement, l'injection d'atropine pourrait avoir une influence variable en cas de différence de tonus vagal.

Seule une telle étude permettrait de rendre objective la relation physiologique supposée entre fréquence cardiaque, émotivité et niveau sympathique chez les souches utilisées dans le présent travail.

-oOo-

R E S U M E

On a voulu comparer le métabolisme de base de deux souches de rats d'émotivité différente dont on savait déjà qu'elles avaient au repos une fréquence cardiaque et une excrétion urinaire d'adrénaline différentes.

En effet avaient été trouvées chez les moins émotifs, d'une part (DENIMAL, BERNET, COLLACHE, 1970) une fréquence cardiaque de repos plus élevée, et d'autre part (BERNET, DENIMAL, 1970) une excrétion urinaire d'adrénaline plus élevée. Ces résultats, rapprochés de ceux de FEUER et BROADHURST (1962) qui avaient trouvé une activité thyroïdienne plus élevée chez des rats déféquant peu, ont provoqué l'hypothèse d'un niveau végétatif de base plus élevé chez ces rats moins émotifs, donc en particulier d'un métabolisme de repos plus important.

On a utilisé un appareil de mesure de la consommation d'oxygène en circuit fermé, mis au point par PERTUZON et RADZISZEWSKI (1969). Simultanément, on a pu enregistrer la fréquence cardiaque de l'animal, libre de ses mouvements dans la chambre respiratoire, grâce à la technique de DENIMAL (1968), et comparer ainsi l'évolution respective des deux paramètres dans diverses conditions de vigilance et de température ambiante.

Deux séries expérimentales ont été réalisées, la première portant sur un lot de chaque souche, Wistar (émotivité marquée, e+) et Sprague Dawley (émotivité moindre, e-), la deuxième portant sur trois lots : un lot Wistar (e+) et deux lots de Sprague Dawley d'émotivité différente (e+ et e-) sélectionnés d'après les tests à l'open-field.

Les mesures ont été faites à différentes températures ambiantes entre 18°C et 33°C afin de vérifier l'identité de la régulation thermique et de la zone de neutralité chez les deux souches.

Dans la recherche d'interprétation des résultats s'est rapidement posé le problème d'une trop grande dispersion des valeurs de consommation d'oxygène. La différence recherchée ne peut être que relativement faible par rapport à la grande variabilité du métabolisme, et impose de maîtriser au maximum toutes les variables en jeu.

Dans cette optique, on a tenté de faire une étude systématique et complète des facteurs à contrôler : 1) la sensibilité et la fidélité de l'appareillage, 2) le choix des unités permettant une correction exacte des différences de poids corporel des rats, 3) les conditions permettant réellement l'obtention du métabolisme de repos, et tout particulièrement le difficile problème de l'appréciation du niveau de repos.

L'enregistrement simultané de la fréquence cardiaque et du métabolisme tel qu'on l'a pratiqué permet de vérifier facilement et avec une bonne sécurité que les conditions de repos sont réunies mais il faudrait des mesures plus longues pour pouvoir préciser la qualité du repos atteint.

Les valeurs du métabolisme de repos obtenues pour les deux souches ont été trouvées du même ordre, infirmant l'hypothèse de départ. Par contre la fréquence cardiaque des Sprague Dawley (e-) est de 30% supérieure à celle des Wistar (e+), ce qui confirme les résultats trouvés par DENIMAL sur le rat au repos dans sa cage, à la température du laboratoire.

De plus les rats Sprague Dawley sélectionnés comme e+ semblent avoir une fréquence cardiaque légèrement plus faible que les sujets e-, ce qui est en faveur de l'existence réelle d'une relation directe émotivité-fréquence cardiaque de repos à l'intérieur d'une même souche.

L'évolution des deux paramètres en fonction de la température ambiante est strictement identique chez les deux souches de rats. Les courbes classiques de thermogénèse sont retrouvées pour le métabolisme, avec augmentation très progressive des échanges autour de la neutralité thermique, puis à partir de 25-23°C accroissement linéaire vers les basses températures.

L'étude de la fréquence cardiaque apporte des informations plus originales qu'on peut comparer aux résultats de J.E.MORHARDT et S.S.MORHARDT (1971), qui sont à notre connaissance les seuls auteurs à avoir également effectué des mesures couplées de métabolisme et de fréquence cardiaque chez des petits rongeurs. Nous trouvons comme eux une évolution parallèle de la fréquence cardiaque et du métabolisme, en fonction de la température ambiante, illustrée par des coëfficients de corrélation très significatifs pour les deux souches.

La variation très forte de la fréquence cardiaque de repos entre la neutralité thermique et la température ambiante habituelle du laboratoire (25 à 40% d'augmentation entre 29°C et 22°C) démontre la nécessité de ramener toute valeur de fréquence cardiaque à une valeur standardisée avant de procéder à des comparaisons.

Enfin les deux souches étudiées diffèrent par leur " pouls d'oxygène ", qui représente le transfert d'oxygène par systole ($\dot{V}O_2/f_c$). Ce rapport est en effet plus élevé chez les Wistar que chez les Sprague Dawley, ce qui semble correspondre à une meilleure adaptation cardiovasculaire des premiers.

B I B L I O G R A P H I E

ADOLPH, E.F. (1965)
Capacities for regulation of heart rate in fetal, infant, and adults rats.
Amer. J. Physiol., 209, 1095-1105.

ADOLPH, E.F. (1967)
Ranges of heart rates and their regulations at various ages (rat).
Amer. J. Physiol., 212, 595-602.

ANDJUS, R.K., BUZALKOV, R. (1960)
Thermorégulation du rat après séjour prolongé aux températures supérieures à la neutralité thermique. Tendance à l'hypothermie et perte de résistance à la chaleur dans l'état post-hypothermique.
C.R. Soc. Biol., 154, 709-713.

ANDJUS, R.K., RIDZAWOLI, S.n and RISTANOVIC, D. (1971)
Acclimatation to cold by intermittent exposures.
J. Physiol. (Paris), 63, 197-200.

APFELBAUM, M., NILLUS, P. (1966)
Evolution de la consommation d'oxygène et de la conductance physiologique de sept femmes vivant pendant quinze jours à 11°C.
J. Physiol. (Paris), 58, 199.

BARGETON (1949)
Appareil pour la mesure du métabolisme des petits animaux.
J. Physiol. (Paris), 41, 119-124.

BARGETON, D., BARRES, G., DE LATTRE, J., et PAROT, S. (1965)
Effet de petites variations périodiques de la pression partielle d'oxygène dans le gaz inspiré sur la ventilation de repos.
J. Physiol. (Paris), 57, 549.

BARON, P., HUOT, A., TREMOLIERES, J. (1968)
Technique d'enregistrement continu des échanges respiratoires du rat blanc en circuit fermé.
J. Physiol. (Paris), 60, 235-239.

BEAUVALLET, M., FUGAZZA, J., LEGRAND, M. (1967)
Hyperthermie et teneur en noradrénaline du cerveau.
J. Physiol. (Paris), 59, 212.

BELTZ, A.D., REINEKE, E.P. (1967)
Heart-rate temperature relationships.
Comp. Biochem. Physiol., 23, 653-659.

BERNET, F. et DENIMAL, J. (1970)
Comparaison de deux lots de rats présentant une émotivité différente : II Excrétion d'adrénaline et de noradrénaline urinaires.
C.R. Soc. Biol., 164, 2543-48.

BERNET, F. (1973)
Etude de l'existence d'une relation entre l'émotivité et l'activité adréno-sympathique chez le rat.
Thèse de 3e cycle Univ.Sci. Lille.

BERTIN, R., LEBLANC, J., PORTET, R. et CHEVILLARD, L. (1968)
Effet d'inhibiteurs des récepteurs adrénergiques sur l'action calorigénique des catécholamines chez le rat adapté au froid.
J. Physiol. (Paris), 60, 349.

BERTIN, R. (1971)
Influence de l'adaptation à la température sur quelques hormones surrénaliennes du rat.
J. Physiol. (Paris), 63, 204-207.

BLAXTER, K.L. (1971)
Methods of measuring the energy metabolism of animals and interpretation of results obtained.
Federation Proceedings, 30, n° 4, 1436-1443.

BRAMANTE, P.O. (1961)
Quantitation of oxygen consumption and spontaneous muscular activity of the rat.
J. Appl. Physiol., 16, 982-990.

BRAMANTE, P.O. (1968)
Energy metabolism of the albino rat at minimal levels of spontaneous muscular activity.
J. Appl. Physiol., 24, 11-15.

BROADHURST, P.L. (1957)
Determinants of emotionality in the rat.
I Situational factors.
Brit. J. Psychol., 48, 1-12.

CHASSAIN, A., BARGETON, D. (1961)
Ventilation au froid chez le rat.
J. Physiol. (Paris), 53, 543-60.

CHEVILLARD, L., CADOT, M., GUNTZ, M.Cl., PORTET, R. (1962)
Variations somatiques et métaboliques chez le rat vivant à différentes températures.
J. Physiol. (Paris), 54, 314.

CHIU, C.C., HSIEH, A.C.L. (1960)
A comparative study of four means of expressing the metabolic rate of rats.
J. Physiol. (London), 150, 694-706.

COLIN, J., TIMBAL, J., BOUTELIER, Ch., HOUDAS, Y. et SIFFRE, M. (1968)
Relations entre le rythme d'activité spontanée et le rythme de la température centrale.
J. Physiol. (Paris), 60, 230-231.

CONKLIN, P., HEGGENESS, F.W. (1971)
Maturation of temperature homeostasis in the rat.
Amer. J. Physiol., 220, 333-336.

DENCKLA, W.D. (1970)
Minimal oxygen consumption in the female rat, some new definitions and measurements.
J. Appl. Physiol., 129, 263-274.

DENIMAL, J., DUTRIEUX, G., BOUISSET, S. (1968)
Sur la mesure de la fréquence cardiaque d'un lot de rats à l'aide d'un dispositif électronique original.
C.R. Soc. Biol., 162, 468-472.

DENIMAL, J. (1969)
Etude de l'influence d'une situation nouvelle sur la fréquence cardiaque du rat.
C.R. Soc. Biol., 163, 1570-73.

DENIMAL, J., BERNET, F., COLLACHE, M. (1970)
Comparaison de deux lots de rats présentant une émotivité différente : I Fréquence cardiaque.
C.R. Soc. Biol., 164, 2538-43.

DENIMAL, J., BERNET, F., FREUND, J.L. (1970)
Fréquence cardiaque du rat au cours d'exercices de vitesses variées.
J. Physiol. (Paris), 62, 269.

DESSAUX, G. (1955) - (a)
Sur le rythme cardiaque normal du rat.
J. Physiol. (Paris), 47, 659-662.

DESSAUX, G. (1955) - (b)
Mesure de la fréquence cardiaque chez le rat.
Etude critique des déterminations expérimentales.
J. Physiol. (Paris), 47, 731-736.

FRED D'AMOUR, E.D., BLOOD, F.R. (1948)
Mammals for laboratory work in mammalian physiology.
The Univ. Of Chicago Press. 1 vol.

GIUDICELLI, J.F. (1970)
Pharmacologie des inhibiteurs béta-adrénergiques.
J. Therap., 3, 121-134.

GORECKI, A. et KRAZAZOWSKA, H. (1970)
Oxygen consumption in two inbred mouse strains and F1 hybrids.
Bul. Acad. Pol. Sci., 18, 115-119.

GOTTESMAN, C. (1967)
Recherche sur la psychophysiologie du sommeil chez le rat.
Thèse de Doctorat. Les Presses du Palais Royal, Paris.

GRACE, J.E., STEVENSON, J.AF (1971)
Thermogenic drinking in the rat.
Amer. J. Physiol., 220, 1009-1015.

GRAD, B. (1953)
Changes in oxygen consumption and heart rate of rats during growth and ageing : Role of the thyroid gland.
Amer. J. Physiol., 174, 481-486.

HANEN, C. (1965)
Activité électro-corticale et modifications végétatives au cours du travail musculaire chez l'animal.
J. Physiol. (Paris), 57, 485-498.

HAYWARD, J.S., NORDAN, H.C., WOOD, A.J. (1963)
A simple electrolytic respirometer for small animals.
Canad. J. Zoology, 41, 63-68.

HEMON, Ph. (1965)
Effet de la thyroxine sur la consommation d'oxygène du rat blanc au cours du développement post-natal.
J. Physiol. (Paris), 57, 385-98.

HEMON, Ph. (1966)
Effet de la thyroxine sur la consommation d'oxygène du rat blanc au cours du développement post-natal :
II Importance de la température externe.
J. Physiol. (Paris), 58, 41-48.

HEUSNER, A. (1957)
Variations nycthémérales de la calorification et de l'activité chez le rat : Rapports entre le métabolisme de repos et le niveau d'activité.
J. Physiol. (Paris), 49, 205-210.

HEUSNER, A., MARX, H. (1958)
Technique d'enregistrement de longue durée de la température centrale chez le rat libre de ses mouvements.
C.R. Soc. Biol., 152, 1575.

HEUSNER, A. (1959)
Variations nycthémérales de la température centrale chez le rat adapté à la neutralité thermique.
C.R. Soc. Biol., 153, 1258-61.

HEUSNER, A., VERGNES, M. (1961)
Variation nycthémérale du métabolisme de repos et de la température centrale chez le rat après thyroïdectomie à l'aide de l'iode radioactif.
J. Physiol. (Paris), 53, 363-64.

HEUSNER, A., MARX, Ch H. (1962)
Technique pour enregistrer pendant de longues périodes les volumes d'oxygène consommés en trois minutes par le rat.
Arch. Sci. Physiol., 16, 31-38.

HEUSNER, A. (1963)
Analyse de la variation nycthémérale du métabolisme énergétique chez le rat blanc.
Thèse d'état ; Fac. Sci. Strasbourg.

HUTCHINGS, D.E. (1968)
Infantile handling and body temperature change in the rat. II Parametric investigations of body temperature loss and theorical implications.
Trans. N. Y. Acad. Sci., 30, 985-99.

JACOB, J., CLARET, B. (1966)
Analyse expérimentale des réductions d'activité survenant chez la souris au cours d'un séjour unique et d'expositions répétées dans un milieu nouveau.
J. Physiol. (Paris), 58, 538.

JAKOBSON, M.E., MOORE, R.E. (1971)
Season and metabolic rate in house mice on an island.
J. Physiol. (Paris), 63, 296-299.

JEDDI, E. (1971)
Thermorégulation comportementale et développement affectif.
J. Physiol. (Paris), 63, 300-303.

KAYSER, Ch., HEUSNER, A. (1964)
Etude comparative du métabolisme énergétique dans la série animale.
J. Physiol. (Paris), 56, 489-524.

KAYSER, Ch. (1970)
Variations circadiennes de la consommation d'oxygène et de la température du côlon chez le rat blanc (Wistar).
C.R. Soc. Biol., 164, 641-647.

KRATZING, C.C., MARK, S. (1967)
Oxygen consumption of wet and dry rats.
Canad. J. Physiol. Pharm., 45, 363-365.

LUXEREAU, P. (1967)
Le débit cardiaque et ses facteurs d'adaptation.
Rev. Méd., Oct., 1201-1208.

MALAN, A., HILDWEIN, G. (1971)
Régulation thermique imparfaite de petits rongeurs en ambiance chaude.
J. Physiol. (Paris), 63, 334-36.

MIKISKOVA, H., MIKISKA, A. (1968)
Some electrophysiological methods for studying the action of narcotic agents in animals, with special reference to industrial solvents : a review.
Brit. J. Industr. Med., 25, 81-105.

MORHARDT, J.E., MORHARDT, S.S. (1971)
Correlations between heart rate and oxygen consumption in rodents.
Am. J. Physiol., 221, 1580-86.

MOSES, L.E. (1946)
Heart rate of the albino rat.
Proc. Soc. Exp. Biol., 63, 58-62.

PASQUIS, P., GANOCHAUD, Ch. (1964)
Tapis roulant pour petits animaux (souris) permettant la mesure des échanges gazeux par confinement.
J. Physiol. (Paris), 56, 470.

PASQUIS, P., GAUTIER, H., LACAISSE, A., DEJOURS, P. (1964)
Consommation maximale d'oxygène chez la souris blanche.
J. Physiol. (Paris), 56, 630.

PASQUIS, P., DEJOURS, P. (1965)
Consommation maximale d'oxygène chez le rat blanc et le cobaye.
J. Physiol. (Paris), 57, 670.

PERTUZON, E., RADZISZEWSKI, E. (1969)
Sur divers perfectionnements techniques de la mesure du métabolisme chez les petits homéothermes.
J. Physiol. (Paris), 61, 447-51.

PORTET, R., BERTIN, R., CHEVILLARD, L. (1967)
Influence de la température d'adaptation sur la thermorégulation du rat.
J. Physiol. (Paris), 59, 476.

RADZISZEWSKI, E. (1968)
Contribution à l'étude de la thermogénèse du rat.
Mémoire de D.E.S., Fac. Sci. Lille.

ROUBICEK, C.B., PAHNISH, O.F., TAYLOR, R.L. (1964)
Growth of rats at two temperatures.
Growth, 28, 157-164.

SCHERRER, J. (1967)
Physiologie du travail.
Masson Edit., Paris.

SIX, F. (1971)
Etude du rythme cardiaque chez les petits mammifères (revue bibliographique).
Mémoire D.E.A., Univ. Sci. Lille.

SNOWDON, Ch T., BELL, D.D., HENDERSON, N.D. (1964)
Relationships between heart rate and open-field behavior.
J. Comp. Physiol. Behav., 58, 423-426.

STRICKER, E.M., HAINSWORTH, F.R. (1971)
Thermolytic responses of rats in the heat.
J. Physiol. (Paris), 63, 430-433.

STUPFEL, M. (1960)
Action du gaz carbonique sur la thermorégulation du rat blanc. I Effet de différentes concentrations de gaz carbonique à diverses températures.
J. Physiol. (Paris), 52, 575-606.

STUPFEL, M. (1967)
Relation entre la fréquence cardiaque et le poids corporel : Etude chez le rat mâle " pathogen-free " de 1 à 17 mois.
C. R. Soc. Biol., 161, 1506-1508.

SZEKELY, M. (1970)
Effects of thyroxine treatment of different duration on oxygen consumption and body temperature at different ambient temperatures in the rat.
Act. Phys. Sci. Hung., 37, 51-55.

SZEKELY, M. (1970)
The effect of hypoxia and hypercapnia on oxygen consumption and body temperature of rats treated with large doses of thyroxine.
Act. Phys. Sci. Hung., 37, 57-63.

BUS LILLE

TAINTER, M.L., RYTAND, D.A. (1934)
A simple apparatus for metabolic measurements on small animals.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 32, 361-363.

VERNET-MAURY, E., CHANEL, J. (1966)
Modifications des réactions émotives du rat par les odeurs.
J. Physiol. (Paris), 58, 273.

VERNET-MAURY, E., CHANEL, J. (1967)
De quelques méthodes d'évaluation de l'émotion chez le rat.
J. Physiol. (Paris), 59, 526.

WIELAND, B.A., MEFFERD, R.B. (1970)
Systematic changes in levels of physiological activity during a four-month period.
Psychophysiol., 6, 669-689.

WILL, B., CHECCHINATO, B. (1972)
Fréquence cardiaque, émotivité et conditionnement opérant chez le rat.
C. R. Acad. Sc. (Paris), 275, 93-96.