

RYTHMES

ÉDITORIAL

HEURE D'ÉTÉ, HEURE D'HIVER : ... et si on demandait aux chronobiologistes ce qu'ils en pensent !

Depuis le 31 Octobre 2005 nous sommes « passés » à l'heure d'hiver et le 27 Mars prochain nous « passerons » à l'heure d'été. Comme chaque année depuis 1976 nous reculons nos montres d'une heure le dernier dimanche d'octobre et les avançons d'une heure le dernier dimanche de mars.

A l'origine de cette mesure, la perfide Albion a proposé d'avancer l'heure légale d'été, ce qui a été appliqué pour la première fois en France en 1916 puis supprimé après la seconde guerre mondiale avant d'être restauré trois ans après le premier choc pétrolier de 1973. A l'origine il s'agit donc bien d'une mesure reposant sur la recherche d'économies d'énergie. Ce système a été adopté par plus de 108 pays dans le monde dont l'ensemble des pays européens depuis 1986.

Cette mesure fait l'objet d'une directive européenne depuis 2001 (directive européenne 2000/84/CE du 19/01/2001) transposée en droit français dans l'arrêté du 3 avril 2001, relative à l'heure légale française et harmonisant le calendrier du passage à l'heure d'été pour les pays de l'Union qui adoptent cette disposition, en fixant des dates communes: en 2004: les dimanches 28 mars et 31 octobre, en 2005: les dimanches 27 mars et 30 octobre.

Chaque année, avec une fréquence bi-annuelle, le débat re-surgit: partisans et adversaires s'affrontent par médias interposés avec des arguments divers et variés concernant la consommation d'énergie, la santé publique, les conditions de

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Sommaire

Éditorial	1
Notre nouveau site Web	3
Mise à jour de l'annuaire électronique	4
Colloques	5
Synchronisation des noyaux suprachiasmatiques II	6
Écoles d'été	23
37 ^{ème} congrès de la SFC	25
Prix 2005 "Jeune Chercheur/Chercheuse"	27
Annonce de livre	27
Chronobiologistes...	28



travail et les modes de vie, l'agriculture, la protection de l'environnement, la sécurité routière et les industries du tourisme et des loisirs ; les économies d'énergie réalisées seraient dérisoires, les conséquences de ce décalage avec l'heure solaire seraient responsables d'augmentation des accidents de la route (pourtant aucun lien formel n'a jamais été établi), les conséquences sur l'environnement et la pollution seraient catastrophiques, ce changement pourrait « troubler » les rythmes biologiques surtout chez certains sujets fragiles tels que les enfants ou les personnes âgées ...On peut, à ce propos, relever un certain nombre de « perles » dans des journaux médicaux, au demeurant très respectés et sérieux : « violence faite à la nature », « sécrétion de mélatonine contrariée » (!), « chrono-rupture »...

ment d'heures auquel nous sommes soumis depuis 1976 en France: mais a-t-on demandé leur avis sur le sujet aux scientifiques qui s'occupent de l'étude des rythmes biologiques ? Les chronobiologistes auraient peut être un avis autorisé sur la question ?

A-t-on cherché à entendre ou à lire autre chose que des « histoires de chasse » et des enquêtes fantaisistes et non contrôlées ni représentatives ? A-t-on mis en place des études afin d'essayer de répondre aux vraies questions soulevées ?

A notre connaissance, aucun des arguments des défenseurs ou des adversaires de l'heure d'été n'a été évalué sérieusement dans de véritables études scientifiques.

Loi du 17.02.1891 : Heure légale = heure du méridien de Paris

- 1911 : La France s'aligne sur le méridien de Greenwich : disparition des heures locales (Brest:11.42 h, Paris:12.00 h, Nice:12.19 h)
- 1916 : Une heure d'avance du 15 Juin au 01 Octobre
- 1917-->1940 : L'heure d'été dure 6 mois
- 1941-->1945 : L'heure d'été passe à deux heures d'avance sur l'heure du fuseau- l'heure d'hiver passe à une heure d'avance sur l'heure du fuseau
- 1945-->1976 : Suppression de l'heure d'été. Une seule heure d'avance sur le fuseau toute l'année.
- 1976-->1995 : Heure d'été de Mars à Septembre pour économies d'énergie.
- 1996--> : Changements d'heure les derniers Dimanches d'Octobre et de Mars

Mais le débat est suffisamment sérieux pour justifier un rapport du Sénat, produit en 1996: « Faut-il en finir avec l'heure d'été ? » (délégation du Sénat pour l'union européenne, rapport n°13-1996/1997). Il est vrai que la France occupe une place très particulière puisque l'été elle se trouve en décalage de deux heures sur l'heure solaire comme l'Espagne et le Benelux alors qu'elle devrait se situer comme la Grande Bretagne, l'Irlande ou le Portugal.

On aura tout lu et tout entendu sur le change-

Aux armes, chronobiologistes, il est temps d'agir, de nous impliquer et de mettre en place ces études : nous avons sans aucun doute du pain sur la planche !

Pr. Bernard BRUGUEROLLE
Président

Visitez régulièrement le site Web de la SFC

Le site de la Société Francophone de Chronobiologie est consultable à l'adresse

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Tout comme l'ancien site, il comporte une présentation de la société et de ses activités ainsi qu'un annuaire de ses membres. Chaque membre recevra un courrier avec un nom de login et un mot de passe personnel qui lui donnera un accès personnel pour notamment modifier sa fi-

Jeudi 17 Février 2005

Société Francophone de Chronobiologie
L'étude des rythmes du monde vivant

Accueil | Plan du site | Contact

Présentation | Actualités | Activités | Bibliographie | Espace membre | Annuaire | Liens

Recherche
dans tout le site
> recherche avancée

Bienvenue sur le site de la SFC.

La Société Francophone de Chronobiologie est heureuse de vous accueillir sur son nouveau site. Prenez le temps de naviguer pour découvrir au fil des pages la SFC, son histoire et ses activités...
...à votre rythme.

Qui sommes-nous
➔ Découvrez la Société Francophone de Chronobiologie, ses buts et activités sur les pages de présentation.

Consulter
➔ **Les événements à venir**
Colloques, congrès ou émissions en rapport avec la chronobiologie...
➔ **Les annonces en ligne.**
Offres d'emplois, de stages, sujets de thèses...
➔ **La revue 'Rythmes'!**
Découvrez la revue publiée par la SFC.

A la une

- ➔ **37ème congrès de la Société Francophone de Chronobiologie**
Le 37ème congrès de la Société Francophone de Chronobiologie se déroulera à Strasbourg du lundi 18 avril au mercredi 20 avril 14h
- ➔ **XIVème colloque de l'Association de Chronobiologie Médicale (ACM)**
Le 14e colloque de l'ACM aura lieu à Aussois du 10 au 13 Mars 2005
- ➔ **Fatigue, Sleep and Biological Clocks**
Congrès international de deux jours qui se tiendra à Londres du 31 Mars au 01 Avril 2005
- ➔ **First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine (ICACC-2005)**
Le 1er congrès international de chronobiologie appliquée et de chronomédecine se tiendra à Antalya (Turquie) du 01 au 05 Juin 2005.

Accueil | Infos légales | Compatibilité
Copyright © Didier Durand - 2004

Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

Si vous connaissez votre identifiant et votre mot de passe, aller dans [Espace membres](#) et entrer l'identifiant et votre mot de passe, puis suivre les instructions.

Si vous n'avez pas encore votre identifiant et votre mot de passe, vérifier d'abord que vous êtes bien enregistré dans l'annuaire [Annuaire des membres](#) et cliquer sur la lettre initiale du nom. Noter le mail sous lequel vous êtes enregistré.

Aller dans [Espace membres](#) et cliquer sur [Login/Mot de passe oublié?](#) ; on vous demande alors le mail sous lequel vous êtes enregistré, et vous recevrez alors votre identifiant et votre mot de passe.

che. Le site constitue aussi une riche source d'informations sur la recherche et l'enseignement qui portent sur la chronobiologie, ainsi que sur l'actualité de cette discipline. Je vous laisse explorer le site de manière plus approfondie et compte sur vous tous pour l'alimenter régulièrement et le faire vivre longtemps !

Sophie LUMINEAU

VOS COORDONNEES ACCESSIBLES SUR LE SITE DE LA SOCIETE FRANCOPHONE DE CHRONOBIOLOGIE

M, Mme ou Mlle, Prénom, Nom :

Titres, fonctions :

Adresse :

Tel:

Fax:

Adresse électronique :

Mots clefs :

Pensez à actualiser vos données !

**avec ce formulaire pour une première inscription ;
en ligne sur le site pour une modification.**

(voir page 3 pour la procédure sur le site)

Envoi du Journal RYTHMES

De par votre adhésion à la SFC, vous bénéficiez automatiquement et gratuitement de l'abonnement à RYTHMES. Les numéros des années précédentes sont en accès libre sur le site Internet de la Société, mais les numéros de l'année en cours vous sont envoyés personnellement. Jusqu'à présent, l'envoi sous version papier était majoritaire. Cependant, afin de réduire le coût de l'impression et de l'envoi par courrier postal, nous proposons d'instaurer systématiquement un envoi par courrier électronique (en version couleur). Toute personne souhaitant **conserver** l'envoi sous version papier est priée de cocher la case correspondante ci-dessous. Si vous optez pour la version électronique, il est impératif que vous fournissiez une **adresse de courrier électronique** valide. En cas de non réponse de votre part, l'envoi par courrier électronique sera fait par défaut à partir de début 2005 à toute personne ayant déjà fourni son adresse électronique. Merci d'avance de nous permettre de communiquer au mieux avec l'ensemble des membres de la SFC.

Souhaitez-vous recevoir la version électronique (*préférable*¹) ²

ou la version papier de RYTHMES ²

¹ Dans ce cas, n'oubliez pas de fournir une adresse électronique ci-dessus

² Cocher la case correspondant à votre choix

A renvoyer à :

Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7518, Université Louis Pasteur
12 rue de l'université, 67000 STRASBOURG
Tel: 03.90.24.05.08
Fax: 03.90.24.05.28

e-mail: challet@neurochem.u-strasbg.fr

XIVème colloque de l'Association de Chronobiologie Médicale (ACM)

10 - 13 Mars 2005

Centre Paul Langevin
Aussois (Savoie-France)

Comité Organisateur:

C. Focan, Président (Liège - B)
F. Lévi, Vice-Président (Paris - F)
B. Claustrat, Trésorier (Lyon - F)
F. Kwiatkowski, Secrétaire (Clermont-Fd-F)

Contact:

F. Kwiatkowski
Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert
63011 Clermont-Ferrand
Tel 04.73.27.80.75 ; Fax 04.73.27.80.29
E-mail <Fabrice.Kwiatkowski@CJP.fr>



GORDON RESEARCH CONFERENCES: Chronobiology
July 31 - August 5, 2005

The **Gordon Research Conferences** provide an international forum for the presentation and discussion of frontier research in the biological, chemical, and physical sciences, and their related technologies.

<http://www.grc.org/>

Pour la conférence **Chronobiology**

Salve Regina University Newport, RI, USA
<http://www.grc.org/programs/2005/chrono.htm>

Chair: [Martha U Gillette](#)
Vice Chair: [Till Roenneberg](#)



X. Congress of the European Pineal and Biological Rhythms Society
September 1st-5th, 2005 -

Frankfurt/Main, Germany

Dr. Senckenbergische Anatomie
Fachbereich Medizin der J. W. Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt/Main Germany

Early registration until April 1, 2005
Late registration until July 15, 2005
Registration deadline July 15, 2005
Abstract submission deadline June 1, 2005

<http://www.epbr-society.com/Congress/>



Synchronisation des noyaux suprachiasmatiques.

II. Les signaux non-photiques et leurs interactions avec les signaux lumineux.

Etienne Challet

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes, CNRS UMR7518, Université Louis Pasteur
12 rue de l'université, 67000 Strasbourg
challet@neurochem.u-strasbg.fr

1. Approche comportementale de la synchronisation non-photique

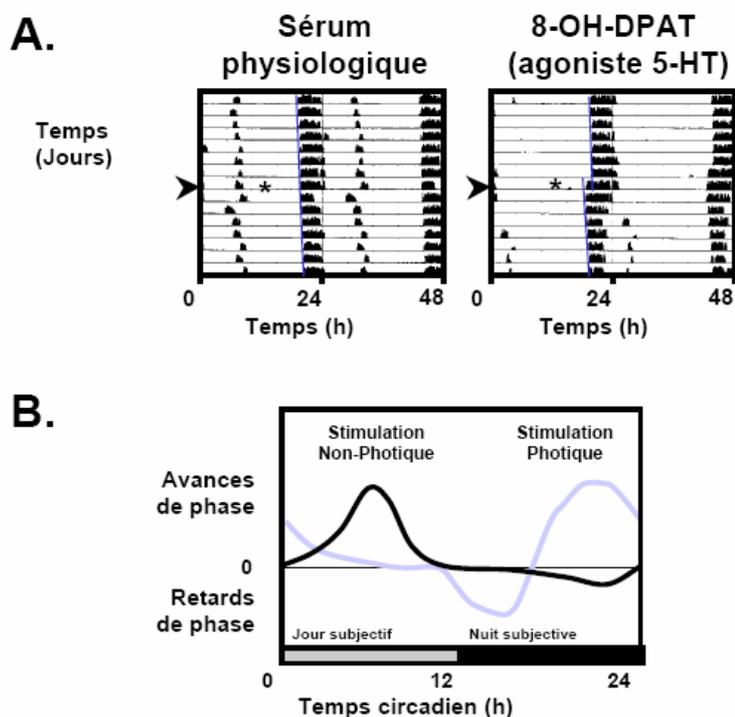
Plusieurs facteurs non-photiques peuvent synchroniser l'horloge circadienne des Mammifères maintenus en conditions constantes. Ces stimuli peuvent être des facteurs comportementaux, comme une hyperactivité motrice pendant la période de repos (Van Reeth & Turek 1987 ; 1989 ; Mrosovsky & Salmon 1987 ; Mrosovsky 1996), ou encore des facteurs alimentaires (Challet et al. 1996b). Les stimuli non-photiques comprennent également des facteurs pharmacologiques, comme des injections d'un agoniste sérotonergique (Cutrera et al. 1996 ; Fig. 1), d'une benzodiazépine (Cutrera et al. 1994a) ou de mélatonine (Pitrosky et al. 1999). La principale caractéristique des facteurs non-photiques est de provoquer des avances de phase de l'horloge circadienne lorsqu'ils sont appliqués pendant le jour (subjectif), c'est-à-dire lorsque l'horloge n'est pas déphasée par des stimulations photiques chez les rongeurs nocturnes, comme le Hamster doré (Fig. 1). Des stimulations non-photiques pendant la nuit (subjective) peuvent induire des retards de phase, ou être sans effet synchroniseur.

En règle générale, les facteurs non-photiques appliqués de nuit ne produisent pas d'avance de phase de l'horloge, mais ils peuvent modifier la réponse circadienne à un signal lumineux. Etant donné la diversité des synchroniseurs non-photiques, une meilleure connaissance des mécanismes physiologiques et neurochimiques sous-jacents serait nécessaire pour les classer de manière plus rigoureuse. Ci-dessous sont décrits divers stimuli non-photiques ayant des propriétés de déphasage et de synchronisation chez des animaux en libre-cours, maintenus en obscurité permanente.

Induction d'une activité locomotrice et éveil comportemental

Une hyperactivité transitoire induite pendant le jour subjectif chez le Hamster syrien est l'un des fac-

teurs non-photiques les mieux étudiés. Une procédure habituelle pour induire cette hyperactivité transitoire est de placer l'animal dans une roue nouvelle, ce qui provoque chez lui une forte activité rotatoire ; en réaction, cette hyperactivité provoque



une avance de phase de l'horloge suprachiasmatique (Reebs & Mrosovsky 1989 ; Van Reeth & Turek 1989 ; Wickland & Turek 1991). L'hyperactivité locomotrice induite est considérée comme cruciale pour l'induction de l'avance de phase car, si l'animal court peu ou pas du tout (de manière spontanée) ou si on l'immobilise, les déphasages provoqués sont très faibles, voire indétectables (Reebs & Mrosovsky 1989 ; Van Reeth & Turek 1989 ; Wickland & Turek 1991). Contrairement aux effets de la lu-

(Suite page 7)

(Suite de la page 6)

mière, l'hyperactivité provoque des avances de phase chez les hamsters lorsqu'elle est induite durant le jour subjectif (période de repos des rongeurs nocturnes) et de faibles retards de phase en fin de nuit subjective (Reebs & Mrosovsky 1989 ; Van Reeth & Turek 1989 ; Bobrzynska & Mrosovsky 1998).

D'autres stimuli, responsables d'une hyperactivité et/ou d'une réaction d'éveil durant la période de repos, induisent également des avances de phase. Ces stimuli comprennent des traitements pharmacologiques tels que le triazolam, une benzodiazépine. Alors que le triazolam provoque une sédation chez la plupart des Mammifères, chez le Hamster syrien, il induit au contraire une hyperactivité. Chez cette même espèce, le triazolam s'est avéré efficace pour déphaser l'horloge suprachiasmatique (Van Reeth & Turek 1989 ; Cutrera et al. 1994a). De simples injections de sérum physiologique en fin de jour subjectif peuvent aussi conduire à de petites avances de phase chez le Hamster syrien (Hastings et al. 1992 ; Cutrera et al. 1994b).

Privation de sommeil et stress

Une étude a récemment remis en question la nature des variables impliquées dans les déphasages induits par les facteurs non-photiques, associés à une hyperactivité. Le facteur déterminant ne serait ni le niveau élevé d'activité physique en lui-même, ni le degré d'éveil, mais plutôt la privation de sommeil. Une privation de sommeil pendant 3 h (par manipulation douce) provoque des déphasages tout à fait comparables à ceux induits par une hyperactivité (Antle & Mistlberger 2000). Ceci est corroboré par le fait que les hamsters placés dans une roue nouvelle mais qui ne courent pas spontanément pendant le stimulus non-photique, ou ceux qui sont immobilisés volontairement, ne présentent pas de déphasage car ils ne restent pas éveillés pendant le stimulus non-photique. Le stress d'immobilisation avait déjà été présenté comme étant une situation n'induisant pas de déphasage chez les hamsters, mais le niveau de leur éveil comportemental (dans le sens de *arousal*) n'avait pas été quantifié (Van Reeth et al. 1991). Un travail récent a cherché à corréler les niveaux d'éveil et d'activité locomotrice des hamsters par rapport aux déphasages de leur horloge. Le stress d'immobilisation induit une activation surrénalienne (évaluée par les taux plasmatiques de cortisol), associée ou non à des épisodes de sommeil, mais ne provoque pas de déphasage. Au contraire, un stress psychosocial, induit chez un animal "résidant" par l'introduction dans sa cage d'un intrus, provoque à la fois une forte activation surrénalienne et une activité motrice qui sont alors étroitement corrélés aux déphasages de leur horloge (Mistlberger et al. 2003). L'ensemble de ces résultats montre que des déphasages non-photiques durant le jour subjectif ne sont produits chez les hamsters que s'ils sont éveillés pendant plusieurs

heures et présentent un minimum d'activité motrice, sans nécessairement atteindre une hyperactivité.

Sensibilité des espèces autres que les hamsters à ces facteurs non-photiques

Chez la Souris, une augmentation de l'activité motrice, induite par un tapis roulant ou un confinement dans une roue d'actimétrie, provoque également des avances de phase, mais de moindre amplitude que celles obtenues chez les hamsters (Marchant & Mistlberger 1996 ; Challet et al. 2000b). Seules des situations stimulant de manière très importante l'activité motrice, comme un traitement à la morphine, produisent des déphasages très reproductibles chez la Souris (Marchant & Mistlberger 1995). Mais, contrairement aux hamsters, les souris privées de sommeil pendant 6 h ne montrent pas de déphasage détectable en obscurité permanente (Challet et al. 2001). Quant aux rats, ils sont peu sensibles à l'effet de déphasage d'une hyperactivité pendant le jour subjectif (Mistlberger 1991a) et, contrairement aux hamsters, ne présentent aucun déphasage suite à un stress social (Meerlo et al. 1997). Parmi les espèces de rongeurs étudiées en chronobiologie, il apparaît donc que c'est le Hamster doré qui a l'horloge circadienne la plus sensible à une manipulation comportementale durant le jour subjectif. Chez l'humain, un exercice physique conduit à des retards de phase lorsqu'il est pratiqué de manière soutenue en début de nuit (Van Reeth et al. 1994 ; Buxton et al. 1997 ; 2003).

Restriction alimentaire

Une restriction alimentaire agit sur le système circadien d'une manière très différente, comparée aux autres facteurs non-photiques. En effet, chez des rats maintenus en obscurité constante, des créneaux d'accès limité à la nourriture (ou restriction alimentaire temporelle) induisent une activité locomotrice anticipant l'accès à la nourriture, alors que la composante d'activité contrôlée par l'horloge suprachiasmatique n'est pas synchronisée pas la prise alimentaire (Gibbs 1979 ; Boulos et al. 1980 ; Honma et al. 1983 ; Stephan 1986 ; Mistlberger 1994). Une restriction alimentaire temporelle, avec une nourriture disponible ad libitum pendant un laps de temps quotidien réduit à quelques heures seulement, permet aux rats de s'adapter à ce régime et d'ingérer une ration normale. Un autre protocole de restriction alimentaire consiste à fournir la nourriture sous forme d'une ration quotidienne, normocalorique ou hypocalorique. Dans ce cas, la quantité de nourriture quotidienne est imposée (Challet et al. 1996b; 1997e). Dans le cas d'une restriction alimentaire calorique, il y a une perte initiale de masse corporelle (parfois jusqu'à 20 %), suivie d'une stabilisation. Chez le Rat, un nourrissage hypocalorique peut synchroniser les rythmes circadiens contrôlés par l'horloge suprachiasmatique (Challet et al.

(Suite page 8)

(Suite de la page 7)

1996b). De plus, le jeûne total chez le Rat provoque des déphasages des rythmes circadiens, signifiant que des facteurs métaboliques peuvent, directement ou indirectement, agir sur l'horloge suprachiasmatique (Challet et al. 1997c).

Mélatonine exogène

La mélatonine, une hormone produite pendant la nuit par la glande pinéale, joue un rôle essentiel dans le contrôle des fonctions saisonnières (Simonneaux & Ribelayga 2003), ainsi que dans la synchronisation foetale et néonatale (Reppert 1992). A l'âge adulte, des administrations quotidiennes de mélatonine en fin de jour subjectif synchronisent les rythmes circadiens chez le Rat (Armstrong & Redman 1985 ; Pitrosky et al. 1999) et aussi chez *Arvicanthis* qui, rappelons-le, est un rongeur diurne (Slotten et al. 2002). Chez le Rat *in vivo*, la mélatonine exogène peut aussi augmenter l'amplitude du rythme de sécrétion de mélatonine endogène (Bothorel et al. 2002). Appliquée sur des tranches de noyaux suprachiasmatiques *in vitro*, la mélatonine induit également des avances de phase en fin de jour subjectif et de nuit subjective (McArthur et al. 1997).

Température externe

Selon Refinetti et Menaker (1992), les changements provoqués de température ambiante ne modifient pas le fonctionnement de l'horloge circadienne des Mammifères. Les variations nycthémerales de température externe observées en conditions naturelles n'interviendraient donc pas directement dans la synchronisation des noyaux suprachiasmatiques.

Oxyde de deutérium (D₂O)

De l'eau lourde (D₂O) incorporée dans l'eau de boisson provoque un allongement significatif de la période endogène de l'horloge suprachiasmatique chez la Souris *Peromyscus* (Pittendrigh & Daan 1976) et chez le Hamster doré (Oklejewicz et al. 2000). Même si les mécanismes sous-jacents restent encore obscurs à l'heure actuelle, il convient de remarquer que cet effet sur les horloges circadiennes se retrouve également chez les organismes uni- et multi-cellulaires (Pittendrigh & Daan 1976 ; Mistlberger et al. 2001).

2. Voies neuronales véhiculant les signaux non-photiques

Voie raphé-noyau suprachiasmatique

Les fibres sérotoninergiques constituent des voies importantes dans la transmission des signaux non-photiques vers l'horloge suprachiasmatique. Bien caractérisée chez le Hamster syrien, la modulation sérotonergique provient, d'une part, d'une projection directe du noyau du raphé médian vers les noyaux suprachiasmatiques et, d'autre part, d'une projec-

tion indirecte du noyau du raphé dorsal vers les feuillets intergénéculés (Meyer-Bernstein & Morin 1996). La libération de sérotonine (5-HT) dans les noyaux suprachiasmatiques présente des fluctuations circadiennes avec des maxima en début de nuit subjective, aussi bien chez le Hamster syrien (Dudley et al. 1998) que chez le Rat (Barassin et al. 2002). Chez ces rongeurs, des injections intrapéritonéales ou intra-cérébroventriculaires d'agonistes sérotonergiques, comme le 8-OH-DPAT (agoniste 5-HT_{1A/7}), provoquent des avances de phase de type non-photique, c'est-à-dire effectives en milieu de jour subjectif (Tominaga et al. 1992 ; Edgar et al. 1993 ; Cutrera et al. 1994b ; 1996). Après application d'agonistes sérotonergiques sur des tranches de noyaux suprachiasmatiques maintenues *in vitro*, les mêmes déphasages de type non-photique ont été observés pour le rythme de décharge électrique multi-unitaire (Medanic & Gillette 1992 ; Shibata et al. 1992 ; Prosser et al. 1993 ; Prosser 2000).

Toutefois, les effets de déphasage induits par la sérotonine varient beaucoup en fonction des espèces étudiées, voire des souches d'animaux. En particulier, quand la quipazine, agoniste sérotonergique non spécifique, est injectée *in vivo* pendant la période nocturne, elle produit des décalages de phase de type photique chez deux souches de Rat (Kennaway et al. 1996 ; Kohler et al. 1999). Ceci s'explique probablement par une expression variable dans la nature, le nombre et/ou l'affinité des divers sous-types de récepteurs à 5-HT au sein du système circadien.

La méthode *in vivo* de micro-injections de 5,7-dihydroxy-tryptamine, toxine qui provoque une lésion spécifique des terminaisons 5-HTergiques dans les neurones suprachiasmatiques, a permis de démontrer le rôle de la voie raphé-suprachiasmatique dans la synchronisation non-photique. Ces lésions sérotonergiques réduisent les déphasages provoqués par de nombreux facteurs non-photiques, tels que des injections de triazolam (Cutrera et al. 1994a) ou de 8-OH-DPAT chez le Hamster syrien (Schuhler et al. 1998), mais aussi une augmentation de l'activité motrice induite par un tapis roulant (Marchant et al. 1997) ou un confinement dans une roue d'actimétrie (Edgar et al. 1997) chez la Souris, ou encore un nourrissage hypocalorique diurne chez le Rat (Challet et al. 1997d). Paradoxalement, le déphasage induit par l'accès à une roue nouvelle n'est pas altéré par cette lésion chimique des afférences sérotonergiques hypothalamiques chez le Hamster doré (Bobrzynska et al. 1996).

Voie raphé-feuillet intergénéculé thalamique

Plusieurs études ont montré que les fibres séro-

(Suite page 9)

(Suite de la page 8)

nergiques du noyau du raphé dorsal qui innervent les feuillets intergénéculés pourraient jouer un rôle dans la modulation sérotonergique des noyaux suprachiasmatiques, sans doute en activant (ou en "désinhibant") les fibres géniculo-hypothalamiques. En effet, des injections diurnes de 8-OH-DPAT dans le noyau dorsal du raphé (Mintz et al. 1997) ou directement dans la région intergénéculée (Challet et al. 1998b) produisent des avances de phase du rythme circadien d'activité locomotrice. De plus, des injections intra-péritonéales de 8-OH-DPAT provoquent encore des déphasages circadiens après lésion chimique des terminaisons sérotonergiques dans les feuillets intergénéculés (Schuhler et al. 1999). Considérées dans leur ensemble, ces données indiquent des interactions synergiques dans les noyaux suprachiasmatiques entre les projections sérotonergiques directes et les projections géniculo-hypothalamiques libérant du NPY (Glass et al. 2003). Des conclusions similaires ont été tirées de l'étude des voies neuronales impliquées dans les effets non-photiques de l'hyperactivité causée par un tapis roulant (Marchant et al. 1997) et d'un nourrissage hypocalorique diurne (Challet et al. 1996c ; 1997d).

Voie géniculo-hypothalamique

En plus de leur implication dans la synchronisation photique, les feuillets intergénéculés thalamiques ont également une fonction très importante dans l'intégration et la transmission des signaux non-photiques vers les noyaux suprachiasmatiques. Contrairement au rôle des projections 5-HTergiques, l'implication des afférences NPYergiques dans la synchronisation non-photique est bien caractérisée. Des déphasages circadiens de type non-photique ont été obtenus *in vivo* à la suite de micro-injections de NPY dans la région suprachiasmatique (Huhman & Albers 1994) ou de stimulations électriques des projections géniculo-hypothalamiques (Harrington 1997). *In vitro*, l'application de NPY sur des tranches suprachiasmatiques conduit à un profil similaire de décalages de phase du rythme de décharge électrique multi-unitaire (Biello et al. 1997b).

L'injection intra-cérébroventriculaire d'un anticorps dirigé contre le NPY inhibe les avances de phase provoquées par l'accès à une roue nouvelle en milieu de jour subjectif (Biello et al. 1994). De nombreuses études montrent qu'une lésion électrolytique bilatérale des feuillets intergénéculés réduit ou inhibe totalement les déphasages provoqués par les facteurs non-photiques, tels qu'un accès à une roue nouvelle, des injections de benzodiazépines, telles que triazolam (Johnson et al. 1988 ; Schuhler et al. 1998) ou chlórdiazépoxide (Maywood et al. 1997), chez le Hamster doré (Janik & Mrosovsky 1994 ; Wickland & Turek 1994), une augmentation de l'activité motrice induite par un tapis roulant chez la

Souris (Marchant et al. 1997) et un nourrissage hypocalorique diurne chez le Rat (Challet et al. 1996c). Enfin, une activation de FOS a été notée dans les feuillets intergénéculés juste avant l'heure du nourrissage lors d'une restriction alimentaire avec une ration hypocalorique journalière (Challet et al. 1997a), ce qui suggère que les neurones de cette structure thalamique sont activés par des stimuli liés à la synchronisation alimentaire.

Autres voies afférentes aux noyaux suprachiasmatiques

- Le PACAP, un neuropeptide normalement libéré par les fibres rétino-hypothalamiques, s'il est appliqué *in vitro* à des doses supérieures à 10 nM pendant le jour subjectif, peut provoquer de manière inattendue des avances de phase de l'horloge suprachiasmatique, donc de type non-photique (Hannibal et al. 1997 ; Harrington et al. 1999).

- Les afférences en provenance des noyaux ventromédiaux hypothalamiques pourraient jouer un rôle dans la transmission des signaux nutritionnels et/ou métaboliques associés au nourrissage hypocalorique. Leur rôle potentiel a été déduit de l'approche lésionnelle chimique (acide iboténique et aurothio-glucose) développée chez le Rat (Challet et al. 1997b) et chez la Souris (Challet et al. 1998a). Ces afférences sont, au moins en partie, de nature glutamatergique (Moga & Moore 1996). Les noyaux ventromédiaux innervant également les feuillets intergénéculés (Vrang et al. 2003), une structure-clé dans l'intégration des facteurs non-photiques comme nous venons de le voir, ces noyaux hypothalamiques sont donc susceptibles d'agir aussi via le thalamus géniculé pour moduler l'activité des noyaux suprachiasmatiques.

- Les noyaux paraventriculaires thalamiques pourraient également intervenir dans le transfert de signaux non-photiques vers l'horloge suprachiasmatique. Parmi de nombreuses afférences, ils reçoivent celles des noyaux ventromédiaux hypothalamiques et probablement aussi des feuillets intergénéculés (Chen & Su 1990). A leur tour, les noyaux paraventriculaires thalamiques envoient des fibres glutamatergiques vers les noyaux suprachiasmatiques (Moga & Moore 1996). Contrairement aux déphasages de type photique obtenus avec le glutamate appliqué sur des tranches suprachiasmatiques isolées *in vitro* (Meijer 2001), des injections de glutamate *in vivo* provoquent des déphasages de type non-photique (Meijer et al. 1988). Pour expliquer ces résultats inattendus, les auteurs ont émis l'hypothèse que le glutamate pouvait avoir stimulé des voies efférentes qui auraient modulé en retour l'activité rythmique des noyaux suprachiasmatiques (Meijer et al. 1988). Il faut toutefois mentionner qu'au moment où cette étude a été réalisée, les afférences glutamatergiques autres que celles pro-

(Suite page 10)

(Suite de la page 9)

venant de la rétine, c'est-à-dire celles provenant soit des noyaux hypothalamiques ventromédiaux, soit du thalamus paraventriculaire, n'étaient pas encore caractérisées. Leur stimulation durant le jour subjectif pourrait très bien expliquer les résultats de Meijer et coll. (1988).

- Le prétectum est une autre structure susceptible de participer au transfert de signaux non-photiques vers l'horloge suprachiasmatique. A ma connaissance, ce sujet n'a été abordé que dans une seule étude montrant qu'une lésion électrolytique prétectale inhibe les déphasages provoqués par le triazolam, alors qu'elle est sans effet sur les décalages de phase induits par l'accès à une roue nouvelle (Marchant & Morin 1999).

- Le GABA est présent non seulement dans les neurones suprachiasmatiques, mais aussi dans les neurones intergénéculés (Moore & Speh 1993). Une stimulation du système GABAergique peut produire des déphasages de type non-photique *in vivo* (Smith et al. 1989 ; Mintz et al. 2002). De plus, une application *in vitro* de baclofen, un agoniste des récepteurs GABA_B, induit des avances de phase en milieu de jour et des retards de phase en fin de nuit (Biggs & Prosser 1998).

3. Voies de transduction intracellulaire associées à la synchronisation non-photique

- Le jour subjectif correspond à la fenêtre temporelle pendant laquelle l'horloge suprachiasmatique peut être déphasée par les facteurs non-photiques, ainsi que par la stimulation des voies de signalisation cellulaire impliquant l'AMPc et la protéine kinase dépendant de l'AMPc (ou protéine kinase A; Prosser & Gillette 1989). Les agents susceptibles de modifier la voie AMPc/protéine kinase A comprennent, d'une part, des analogues solubles de l'AMPc, la forskoline qui augmente la concentration en AMPc intracellulaire par activation de l'adénylate cyclase et, d'autre part, des inhibiteurs de la phosphodiesterase, enzyme qui dégrade l'AMPc (Gillette & Mitchell 2002). De plus, pendant le jour subjectif, les stimuli qui activent une entrée de Ca²⁺, une production de monoxyde d'azote ou la voie dépendant du GMPc sont sans effet sur les cellules suprachiasmatiques (Prosser et al. 1989 ; Ding et al. 1994 ; 1998), contrairement à la période de nuit subjective.

- Les avances de phase après stimulation sérotonergique pendant le jour subjectif pourraient faire intervenir des récepteurs 5-HT₇ post-synaptiques chez le Hamster doré (Lovenberg et al. 1993) et chez le Rat (Sprouse et al. 2004). Ces récepteurs étant couplés positivement à l'AMPc (Lovenberg et al. 1993), la liaison de la 5-HT pourrait très bien activer la voie AMPc/protéine kinase A (Medanic &

Gillette 1992 ; Prosser et al. 1994).

- Les avances de phase induites par stimulation NPYergique ne dépendent ni d'un changement de conductance membranaire, ni d'une synthèse protéique (Hall et al. 1999). Ces déphasages impliqueraient des récepteurs Y2, pré- et post-synaptiques (Chen & Van den Pol 1996) et mettraient en action une voie de transduction comprenant la protéine kinase C (Biello et al. 1997a).

- L'application *in vitro* de PACAP pendant le jour subjectif produit des déphasages de type non-photique. En outre, les déphasages PACAPergiques, qui peuvent être inhibés par un antagoniste de l'AMPc, mettent donc en jeu des voies de transduction AMPc dépendante (Hannibal et al. 1997) et calcium-dépendante (Kopp et al. 1999). Ces résultats ont conduit l'équipe de M. Gillette à proposer que les fibres rétino-hypothalamiques pourraient ajuster la phase des noyaux suprachiasmatiques pendant le jour via une libération de PACAP (Gillette & Mitchell 2002).

- Les propriétés synchronisatrices de la mélatonine lui confèrent une place à part parmi les facteurs non-photiques. Les avances de phase produites par la mélatonine injectée en fin de jour subjectif feraient intervenir une voie dépendant de la protéine kinase C (McArthur et al. 1997 ; Rivera-Bermudez et al. 2003). Dans les noyaux suprachiasmatiques de la quasi-totalité des rongeurs, deux sous-types de récepteurs membranaires sont exprimés : MT1 et MT2 (Gauer et al. 1994; Masson-Pévet et al. 1994 ; Von Gall et al. 2002). Chez les souris dont le gène *MT1* a été invalidé, les avances de phase induites par la mélatonine restent normales (Liu et al. 1997). De plus, l'inhibition des récepteurs MT2 empêche la survenue de ces avances de phase, suggérant une implication des récepteurs MT2, *via* une activation de la protéine kinase C, dans l'effet de déphasage de la mélatonine (Hunt et al. 2001). Par ailleurs, la mélatonine qui est sans effet sur la phosphorylation de CREB induite par le glutamate pendant toute la nuit inhibe en revanche celle induite par le PACAP en fin de jour subjectif (Von Gall et al. 1998). Finalement, la mélatonine administrée en fin de jour subjectif fait décroître les niveaux d'AMPc et l'activité basale de la protéine kinase C (Ferreira & Golombek 2000).

L'ensemble de ces données indique que les voies de transduction associées aux déphasages non-photiques sont différentes de celles activées pendant la période nocturne. De nouvelles études seront nécessaires pour mieux appréhender les cascades d'événements transductionnels associés à la synchronisation non-photique.

4. Régulation moléculaire de la synchronisation non-photique

(Suite page 11)

(Suite de la page 10)

Le rôle des gènes *Per1* et *Per2* dans les processus de synchronisation est conforté par l'étude de plusieurs facteurs non-photiques. En effet, des stimuli non-photiques appliqués en milieu de jour subjectif agissent sur les noyaux suprachiasmatiques en provoquant des déphasages et en réduisant transitoirement l'expression des ARNm codant *Per1* et *Per2* (Fig. 2); autrement dit, les facteurs non-photiques provoquent des diminutions transitoires des niveaux d'ARNm des *Per* aux moments où ceux-ci sont maximaux. Ces diminutions transitoires pourraient être dues à une instabilité des ARNm favorisant leur dégradation et/ou à une inhibition passagère de la transcription activée par CLOCK/BMAL1 (Maywood et al. 2002). Les facteurs non-photiques reconnus pour avoir cet effet sur l'expression de *Per1* et *Per2* comprennent l'activité induite par une roue nouvelle chez des hamsters (Maywood et al. 1999 ; Maywood & Mrosovsky 2001), des injections d'agonistes sérotonergiques chez des hamsters (Horikawa et al. 2000 ; Caldelas et al. 2004) ou des injections intracérébroventriculaires de NPY chez des souris (Maywood et al. 2002). Il en est de même pour les effets, sur des tranches suprachiasmatiques, de NPY appliqué *in vitro* (Fukuhara et al. 2001) ou d'une hyperactivité induite préalablement au prélèvement du cerveau (Yannielli et al. 2002).

Une injection de mélatonine (1 mg/kg) en fin de jour

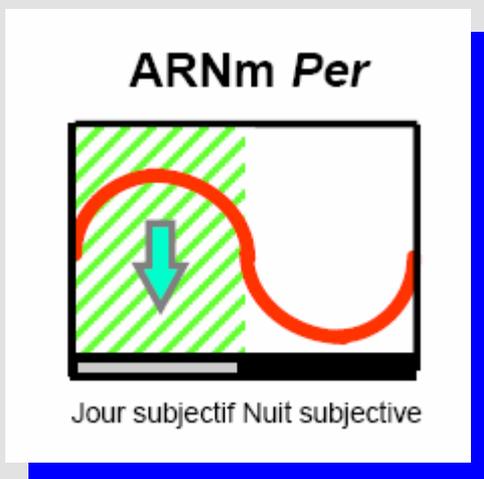


Figure 2 : Les facteurs non-photiques provoquent des déphasages de l'horloge suprachiasmatique et une diminution transitoire de l'expression des gènes *Per1* et *Per2* pendant le jour subjectif, c'est-à-dire lorsque les niveaux d'expression de *Per* sont maximaux (d'après Maywood et al. 1999 ; 2002).

subjectif chez le Rat provoque une avance de phase du rythme circadien d'activité (Armstrong & Redman 1985), alors qu'elle ne modifie pas l'expression des *Per*, ni des autres gènes-horloges dans les noyaux suprachiasmatiques (Poirel et al.

2003), ce qui suggère des mécanismes post-transcriptionnels impliqués dans les déphasages mélatoninergiques. Néanmoins, chez le Hamster syrien, une injection de mélatonine effectuée en milieu de jour subjectif n'induit aucun déphasage du rythme d'activité, mais elle diminue les niveaux d'ARNm codant *Per2* (et dans une moindre mesure, ceux codant *Per1*) dans les cellules suprachiasmatiques (Caldelas et al. 2004).

En ce qui concerne le gène *Clock*, les déphasages de type non-photique ont été analysés chez les souris mutantes hétérozygotes. Sachant qu'une activité induite pendant la période de repos entraîne une avance de phase des rythmes circadiens chez les souris témoins (type sauvage), cette stimulation non-photique provoque au contraire un retard de phase très net chez les souris *Clock +/-* (Challet et al. 2000b). De plus, contrairement à ce qui est observé chez les souris de type sauvage, qui présentent une avance de phase comportementale lors d'un nourrissage hypocalorique diurne, aucun déphasage n'est détectable chez les souris *Clock +/-* nourries avec une ration hypocalorique (Challet et al. 2000b). Étant donné que l'expression circadienne des gènes-horloges contrôlée par CLOCK/BMAL1 est fortement diminuée chez les mutants *Clock -/-* (Jin et al. 1999), ces résultats peuvent être interprétés comme relevant, soit d'une implication de CLOCK dans la synchronisation non-photique, soit d'effets secondaires dus à la réduction des acteurs moléculaires régulés par CLOCK, comme les gènes *Per* (Challet et al. 2000b). Quoi qu'il en soit, cette étude est l'une des toutes premières à avoir corrélé des dysfonctionnements de la synchronisation non-photique avec une déficience génique dans l'horloge suprachiasmatique.

Rappelons que la restriction alimentaire temporelle ne modifie pas la phase des oscillations des gènes-horloges dans les noyaux suprachiasmatiques de souris placées en obscurité constante (Damiola et al. 2000 ; Hara et al. 2001 ; Wakamatsu et al. 2001). Autrement dit, la restriction alimentaire temporelle n'a pas de propriété synchronisatrice sur l'horloge suprachiasmatique, contrairement à la restriction alimentaire calorique. Mais la restriction alimentaire temporelle permet à l'animal d'ingérer des quantités normales de nourriture, ce qui n'est pas le cas lors d'une restriction alimentaire calorique (nourrissage hypocalorique quotidien) (Challet et al. 1996b). L'organisation temporelle des oscillations moléculaires a été analysée dans le cerveau de rats synchronisés, soit par un nourrissage hypocalorique en obscurité constante (synchronisation alimentaire), soit par un cycle lumière-obscurité avec de la nourriture *ad libitum* (synchronisation photique). Dans ces deux conditions de synchronisation, l'heure 0 du Zeitgeber correspondait, pour le premier groupe, à l'heure du nourrissage hypocalorique

(Suite page 12)

(Suite de la page 11)

et, pour le second, à l'heure d'allumage des lumières. Si la restriction alimentaire calorique n'avait pas d'effet synchroniseur, l'expression sur 24 h d'un gène-horloge donné serait probablement arythmique, en raison de prélèvements sériés chez des animaux ayant des périodes différentes et qui ne seraient donc pas en phase les uns avec les autres.

En référence à l'heure 0 du Zeitgeber, l'organisation temporelle des boucles moléculaires était similaire dans les deux groupes, les ARNm codant *Per1* et *vasopressine* étant en phase entre eux et en opposition de phase avec l'ARNm codant *BMAL1* (Caldelas et al. en préparation). Ces résultats sur des gènes spécifiques de l'horloge circadienne apportent une démonstration au fait que le nourrissage hypocalorique est un synchroniseur de l'horloge circadienne des noyaux suprachiasmatiques (Challet et al. 1996b).

En outre, cette étude apporte un résultat inattendu en terme d'organisation circadienne. En effet, si le rythme d'ARNm codant la *vasopressine* est pris comme marqueur d'une sortie moléculaire de l'horloge suprachiasmatique, ce rythme est en phase dans les deux groupes, avec l'oscillation de *Per1* prise comme référence temporelle. En revanche, en considérant toujours l'expression de *Per1* dans les noyaux suprachiasmatiques comme indicateur de l'heure de l'horloge endogène, le rythme d'activité locomotrice des rats synchronisés par la nourriture est en opposition de phase par rapport à celui des rats synchronisés par la lumière. Les animaux synchronisés par la nourriture sont actifs un peu avant l'heure du nourrissage et encore pendant plusieurs heures après, ce qui correspond au pic de *Per1* dans les noyaux suprachiasmatiques, alors que les rats synchronisés par la lumière sont actifs pendant la période nocturne, correspondant aux valeurs minimales de *Per1* (Caldelas et al. en préparation). Autrement dit, en terme de relation de phase entre horloge suprachiasmatique et sortie comportementale, l'organisation circadienne de rats nocturnes synchronisés par la nourriture en obscurité constante évoque celle de rongeurs diurnes synchronisés par la lumière, tels que *Spermophilus* (Mrosovsky et al. 2001) et *Arvicanthis* (Caldelas et al. 2003).

5. Niveau comportemental des interactions entre synchroniseurs

Les variations journalières d'intensité lumineuse constituent le plus puissant synchroniseur de l'horloge suprachiasmatique. En outre, la lumière pendant le jour inhibe l'effet synchroniseur des facteurs non-photiques. Néanmoins, les facteurs non-photiques peuvent moduler les réponses circadiennes à la lumière et/ou modifier l'organisation rythmique réglée par le cycle lumière-obscurité.

Stimuli photiques et non-photiques

Des expériences couplant deux stimulations ont été menées en obscurité constante en appliquant d'abord un stimulus non-photique, tel qu'un confinement dans une roue nouvelle ou une injection de triazolam, en milieu de jour subjectif, puis un stimulus lumineux (Mrosovsky 1991 ; Joy & Turek 1992). Ces deux études révèlent que les déphasages produits par des facteurs non-photiques sont altérés par l'exposition à la lumière. Inversement, plusieurs travaux montrent clairement que les décalages de phase dus à une exposition à la lumière au cours de la nuit sont modifiés si celle-ci est précédée, concomitante, ou suivie d'un stimulus non-photique. Par exemple, l'accès à une roue et une injection de morphine de nuit réduisent l'amplitude des avances de phase induites par la lumière (Ralph & Mrosovsky 1992 ; Mistlberger & Antle 1998 ; Mistlberger & Holmes 1999). Cependant, aucun des deux traitements non-photiques appliqués de nuit n'altère l'amplitude des retards de phase induits par la lumière. Par ailleurs, une privation de sommeil pendant le jour subjectif diminue les retards de phase produits par un stimulus photique de nuit à la fois chez les hamsters (Mistlberger et al. 1997) et les souris (Challet et al. 2001).

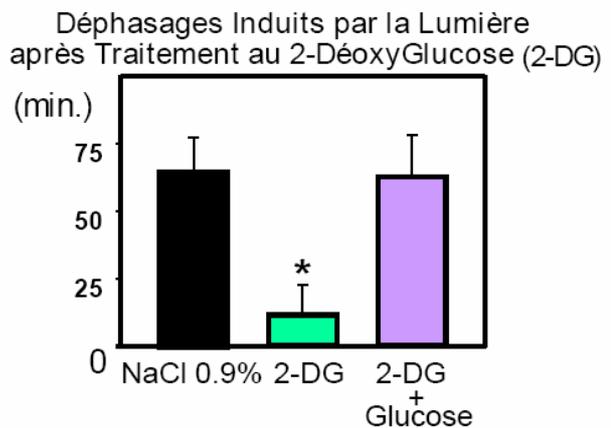


Figure 3: Réduction des déphasages induits par la lumière lorsque l'utilisation du glucose est inhibée par le 2-désoxy-D-glucose (2-DG). L'injection de glucose associée au traitement au 2-DG conduit à des déphasages normaux (d'après Challet et al. 1999a).

Chez des souris maintenues en conditions de libre-cours (obscurité constante), une réduction de la disponibilité en glucose cérébral a été produite par les méthodes suivantes : jeûne de 24 h, inhibition de l'utilisation du glucose par l'injection de 2-désoxy-D-glucose, ou hypoglycémie après injection d'insuline. Dans les trois cas, les déphasages normalement induits par la lumière sont réduits par

(Suite page 13)

(Suite de la page 12)

rapport aux souris témoins. Ceci démontre donc qu'une réduction de la disponibilité en glucose cérébral peut moduler la synchronisation photique des noyaux suprachiasmatiques (Challet et al. 1999a ; Fig. 3). Inversement, chez des souris rendues hyperglycémiques par destruction des cellules B pancréatiques par la streptozotocine, les déphasages normalement induits par la lumière sont augmentés par rapport aux témoins. Une injection d'insuline avant le créneau lumineux réduit fortement les déphasages provoqués par la lumière chez les souris diabétiques, comme chez les témoins (Challet et al. 1999b). Ces résultats suggèrent que la disponibilité en glucose, via des variations éventuellement intégrées dans les noyaux hypothalamiques ventromédiaux, peut modifier la synchronisation photique des noyaux suprachiasmatiques (Challet et al. 1996a ; 1998a ; 1999a).

L'ensemble de ces données indique que l'intégration des stimuli non-photiques et lumineux est complexe : celle-ci ne résulte pas de simples phénomènes additifs, dont les effets pourraient être prédits à partir de l'étude de chaque stimulus appliqué isolément (Sinclair & Mistlberger 1997).

Synchronisation photique et stimuli non-photiques

D'autres études révèlent le rôle modulateur de certains facteurs non-photiques sur l'organisation rythmique réglée par le synchroniseur photique (cycle lumière-obscurité) ou sur la vitesse de resynchronisation après un changement de cycle lumière-obscurité. Chez des hamsters exposés à un cycle de lumière (intensité de 10 lux seulement) et d'obscurité, un confinement dans une roue nouvelle pendant 3 h à partir de midi est susceptible de produire une avance de phase de 30 minutes (Janik et al. 1994). Cet effet, toutefois, n'avait pas été observé chez des hamsters exposés à un cycle de lumière plus intense (30 lux) et d'obscurité et ayant un accès quotidien à une roue nouvelle pendant la même durée (3 h diurnes) (Mistlberger 1991b).

Chez les rongeurs, des créneaux d'accès limité à la nourriture (ou restriction alimentaire temporelle) en présence du cycle lumière-obscurité sont sans effet sur l'organisation rythmique réglée par la lumière, hormis d'éventuels changements de phase (10-15 min) pour le début de l'activité locomotrice pendant

la nuit (Mistlberger 1991b; 1993 ; Holmes & Mistlberger 2000). L'hypothèse selon laquelle une restriction calorique aurait plus d'effet sur la synchronisation photique que la restriction temporelle a été testée. Le nourrissage hypocalorique diurne chez le Rat en présence du cycle lumière-obscurité s'est révélé un synchroniseur suffisamment efficace pour modifier la synchronisation photique des noyaux suprachiasmatiques, en provoquant une avance de phase des rythmes de synthèse de mélatonine, de température corporelle (Fig. 4) et d'activité locomotrice (Challet et al. 1997e). Ces résultats ont été retrouvés chez la Souris et le Hamster sibérien, mais non chez le Hamster syrien (Challet et al. 1998c ; 2000a).

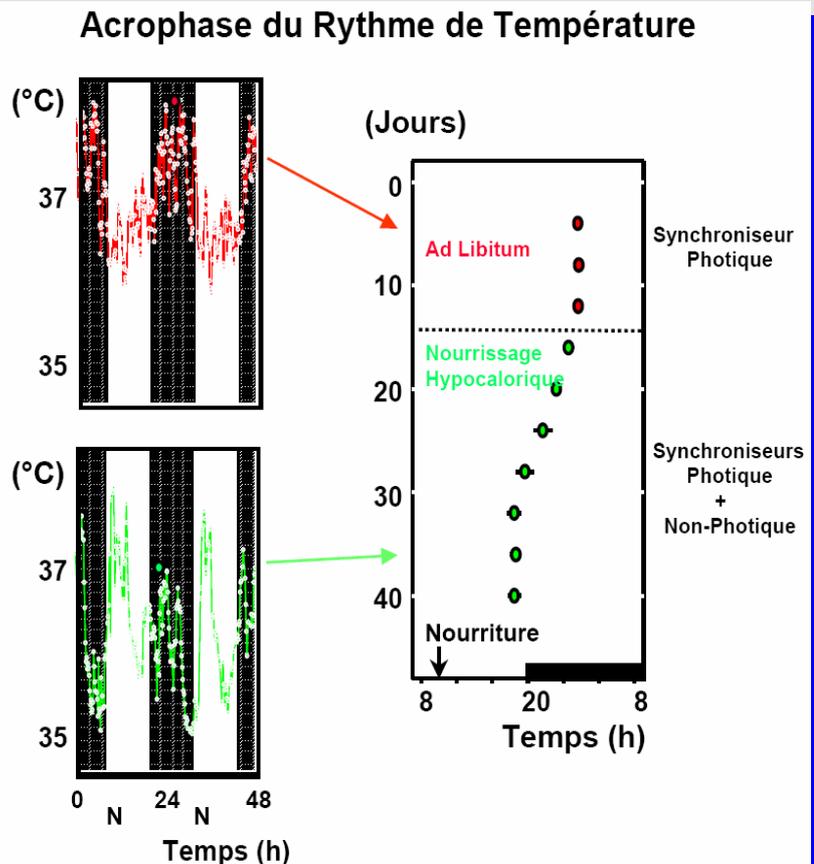


Figure 4: Décalage de phase du rythme de température corporelle chez des rats exposés à un cycle lumière-obscurité (synchroniseur photique) en réponse à une ration hypocalorique quotidienne (synchroniseur alimentaire) fournie le matin (d'après Challet et al. 1997e).

Les changements d'activité ne jouent pas un rôle essentiel dans l'avance de phase de l'horloge suprachiasmatique en réponse au nourrissage hypocalorique. De plus, un stress quotidien (immobilisation) n'induit pas, à lui seul, un changement de phase de l'horloge circadienne, et il n'augmente pas non plus l'effet synchroniseur du nourris-

(Suite page 14)

(Suite de la page 13)

sage hypocalorique. Enfin, l'heure à laquelle est fourni le nourrissage hypocalorique ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans les avancées de phase observées (Challet et al. 1998c).

Ces résultats suggèrent l'implication de facteurs nutritionnels associés au nourrissage hypocalorique qui peuvent (rétro)agir sur l'horloge suprachiasmatique. Ils démontrent en outre que les facteurs nutritionnels/métaboliques ont des propriétés synchronisatrices plus importantes chez les rongeurs que celles des autres facteurs non-photiques, comportementaux et pharmacologiques, dans la mesure où seul le nourrissage hypocalorique est capable de modifier de manière importante la synchronisation photique des rythmes circadiens.

Chez l'humain également, des altérations dans l'expression des rythmes journaliers ont été constatées lorsque les prises alimentaire et hydrique sont limitées à la période nocturne, comme cela se fait pendant le Ramadan (Iraki et al. 1997). Cependant, un unique repas riche en glucides, pris le matin ou le soir, n'entraîne pas de changement significatif du rythme de mélatonine, suggérant que cette restriction alimentaire temporelle n'a pas de propriété synchronisatrice suffisante pour modifier la phase de l'horloge suprachiasmatique (Kräuchi et al. 2002).

Pour en revenir aux modèles animaux, des injections quotidiennes de triazolam chez des hamsters en photopériode courte peuvent modifier l'organisation temporelle de l'activité nocturne (Turek & Losee-Olson 1987). En outre, plusieurs facteurs non-photiques accélèrent la resynchronisation après un changement de cycle lumière-obscurité. Il s'agit notamment de l'accès à une roue nouvelle chez des hamsters (Mrosovsky & Salmon 1987), d'une injection de triazolam chez des hamsters (Van Reeth & Turek 1987), ou d'une injection de mélatonine chez des rats (Armstrong & Redman 1985). En revanche, un accès à la nourriture limité à la période diurne ralentit la resynchronisation photique (Kalsbeek et al. 2000).

Un traitement à l'eau lourde (D₂O) incorporée dans l'eau de boisson induit souvent des retards de phase, voire une altération des rythmes journaliers lorsque les animaux sont en présence d'un cycle lumière-obscurité (Pittendrigh & Daan 1976 ; Oklejewicz et al. 2000). Une étude récente a même démontré que ce traitement chez le Rat provoque un tel allongement de la période endogène de l'horloge circadienne qu'il conduit à une perte de la synchronisation photique, le rythme journalier d'activité locomotrice dérivant de jour en jour, malgré la présence du cycle lumière-obscurité. Une fois le traitement achevé, le rythme journalier d'activité se resynchronise au cycle lumière-obscurité en une dizaine de jours (Mistlberger et al. 2001).

Les interactions photiques/non-photiques peuvent être utilisées à des fins biomédicales. Par exemple, la photothérapie est utilisée pour soigner les troubles du sommeil, synchroniser les travailleurs de nuit ou en horaires tournants, traiter certaines formes de dépressions saisonnières. La mélatonine exogène, quant à elle, permet d'accélérer la resynchronisation photique après un voyage transméri-dien (Skene et al. 1999 ; Cajochen et al. 2003) et traiter certains troubles du sommeil (Jan et al. 1994 ; Skene et al. 1999 ; Cajochen et al. 2003). Près d'un cinquième de la population humaine active effectue un travail posté ou un travail nocturne, qui sont deux situations de conflit entre les différents facteurs synchroniseurs (Van Reeth 1998). Ces situations conduisent à une désynchronisation des rythmes circadiens (Goichot et al. 1998 ; Weibel & Brandenberger 1998 ; Simon et al. 2000) pouvant provoquer des troubles cliniques, tels que: ulcères, affections cardio-vasculaires, perturbations du sommeil et de la vigilance (Hampton et al. 1996 ; Van Reeth 1998). Chez la Souris, une désynchronisation des rythmes résultant d'une lésion suprachiasmatique peut même accélérer la croissance de tumeurs malignes (Filipski et al. 2002).

Par ailleurs, il convient de rappeler ici que l'expression des rythmes journaliers ne dépend pas exclusivement des facteurs synchroniseurs, mais qu'elle relève également d'effets directs de la lumière, appelés phénomènes de "masquage". En effet, l'expression circadienne des rythmes comportementaux peut être "masquée" par les conditions lumineuses environnantes. Un *masquage positif* est un processus qui permet à une variable de s'exprimer en plus de sa composante strictement circadienne (Aschoff et al. 1982). Par exemple, un stimulus stressant appliqué en début de période de repos chez un rat va induire un pic de corticostérone plasmatique au moment où la corticostéronémie est minimale. Le jour où le stress est appliqué, la bathyphase du rythme de corticostérone plasmatique sera donc masquée. Quant au *masquage négatif*, il concerne un processus empêchant la composante circadienne de s'exprimer pleinement (Aschoff et al. 1982). Un exemple classique lié à la photophobie de certains rongeurs nocturnes est l'effet inhibiteur d'une exposition nocturne à la lumière sur l'expression de leur activité locomotrice (Redlin 2001). Les composantes circadiennes ne se caractérisent donc dans leur totalité qu'en conditions environnementales constantes (libre-cours), qui permettent un "démasquage" des variables considérées.

6. Niveau neurochimique des interactions entre synchroniseurs

Interactions durant le jour

Chez les rongeurs nocturnes, la présence de lumière n'a pas d'effet synchroniseur pendant la ma-

(Suite page 15)

(Suite de la page 14)

jeune partie du jour, ce qui définit une zone morte dans leur courbe de réponse de phase à la lumière. En revanche, c'est pendant cette fenêtre temporelle que les facteurs non-photiques sont efficaces pour produire des déphasages des rythmes circadiens. Par contre, la présence de lumière pendant le jour inhibe les déphasages non-photiques. Par exemple, les avances de phase induites par des micro-injections de NPY dans la région suprachiasmatique en obscurité constante sont réduites très significativement si les injections sont suivies d'un créneau lumineux (Biello & Mrosovsky 1995 ; Maywood et al. 2002). Cette inhibition par la lumière, qui semble impliquer les feuillets intergénéculés (Biello & Mrosovsky 1995; Challet et al. 1998b), a également été démontrée après injection d'un agoniste sérotonergique, le 8-OH-DPAT, soit par voie intra-péritonéale (Penev et al. 1997), soit dans la région intergénéculée (Challet et al. 1998b). Un créneau lumineux avant l'injection de 8-OH-DPAT chez le Hamster syrien est tout aussi capable de réduire l'effet de déphasage normalement induit par cette stimulation sérotonergique (Caldelas et al. 2004). L'ordre dans lequel la stimulation lumineuse et le stimulus non-photique sont présentés (lumière avant, pendant, ou après) ne semble donc pas déterminant dans l'effet inhibiteur de la lumière. Les avances de phase induites par une injection de muscimol, un agoniste des récepteurs GABA_A, sont elles aussi inhibées si cette injection est suivie d'un créneau lumineux (Mintz et al. 2002).

Dans le contexte présent, les tranches suprachiasmatiques maintenues *in vitro* ont constitué un modèle expérimental de choix pour étudier les interactions neurochimiques dans des noyaux suprachiasmatiques désafférentés, c'est-à-dire sans voie afférente régulatrice. Durant le jour subjectif, une application de glutamate *in vitro* bloque les déphasages du rythme de décharge électrique multi-unitaire causés par l'application de NPY (Biello et al. 1997b) ou de 5-HT (Prosser 2001). De même, sachant que le PACAP provoque une avance de phase de l'horloge suprachiasmatique *in vitro*, le NPY appliqué en même temps que le PACAP inhibe cet avance de phase (Harrington & Hoque 1997). En plus de ces interactions neurochimiques "photiques/non-photiques", les neurotransmetteurs impliqués dans la transmission non-photique peuvent interagir entre eux pour moduler la phase de l'horloge suprachiasmatique. Par exemple, le NPY bloque les déphasages provoqués par l'administration de 5-HT en milieu de jour subjectif (Prosser 1998). En revanche, la 5-HT, comme le 8-OH-DPAT ne modifient pas les avances de phase provoquées par l'application en fin de jour subjectif de NPY (Prosser 1998) ou de baclofen, un agoniste des récepteurs GABA_B (Biggs & Prosser 1999).

Par ailleurs, alors qu'un traitement préalable des

tranches suprachiasmatiques avec de la mélatonine bloque les déphasages induits par le 8-OH-DPAT, cet agoniste sérotonergique ne module pas les avances de phase produites par la mélatonine (Prosser 1999). En parfait accord avec ces données *in vitro*, nos résultats récents obtenus *in vivo* montrent qu'une injection de mélatonine effectuée avant une stimulation sérotonergique en milieu de jour réduit les avances de phase normalement induites par le 8-OH-DPAT (Caldelas et al. 2004). Notons cependant qu'un traitement chronique à la mélatonine exogène (incorporée dans la nourriture) conduit à une augmentation des déphasages induits par le triazolam (Kolker et al. 2002).

Interactions durant la nuit

En plus de leurs effets synchroniseurs quand ils sont libérés (ou injectés) de jour, la 5-HT et le NPY modulent les déphasages induits par les créneaux lumineux de nuit. En ce qui concerne la 5-HT, les injections de 8-OH-DPAT limitent les déphasages photiques chez les hamsters (Rea et al. 1994 ; Weber et al. 1998) et les lésions chimiques des terminaisons sérotonergiques dans les noyaux suprachiasmatiques de souris augmentent les retards de phase provoqués par la lumière (Bradbury et al. 1997). Pour le NPY, les avances de phase induites par la lumière sont inhibées par des micro-injections de NPY dans la région suprachiasmatique (Weber & Rea 1997 ; Lall & Biello 2003) et augmentées par un pré-traitement intra-cérébral avec un anticorps anti-NPY (Biello 1995). Il convient de remarquer que ces effets NPYergiques sur les réponses circadiennes à la lumière sont opposés à ceux que l'on aurait pu prédire d'après les conséquences de lésions des feuillets intergénéculés qui, rappelons-le, réduisent les déphasages photiques (Harrington & Rusak 1986 ; Pickard et al. 1987). Les raisons de cette différence ne sont pas claires, mais pourraient être dues à l'utilisation de lésions électrolytiques. Il serait donc utile de disposer de toxines spécifiques des neurones à NPY, par exemple une immunotoxine couplée à la saporine, pour mieux délimiter le rôle joué par les feuillets intergénéculés dans le processus de synchronisation.

Aussi bien les avances que les retards de phase provoqués par l'application de glutamate sur des tranches suprachiasmatiques *in vitro* sont inhibés par la co-application de NPY (Biello et al. 1997b). En ce qui concerne la modulation sérotonergique des déphasages induits par la lumière de nuit, elle impliquerait des récepteurs de type 5-HT_{1B} localisés sur les terminaisons rétino-hypothalamiques. Or, les tranches suprachiasmatiques étant dépourvues de fibres rétino-hypothalamiques intactes, cela peut expliquer pourquoi des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} ne modifient pas les déphasages induits par le glutamate appliqué *in vitro* (Pickard et al. 1999).

(Suite page 16)

(Suite de la page 15)

Enfin, il est intéressant de noter que le PACAP, éventuellement co-libéré avec le glutamate à partir des terminaisons rétino-hypothalamiques, a des effets complexes sur les déphasages de type photique. En effet, en début de nuit, l'amplitude des retards de phase provoqués par le glutamate *in vitro* est augmentée par le PACAP; au contraire, en fin de nuit, le PACAP diminue les avances de phase glutamatergiques (Chen et al. 1999). De plus, un traitement avec des inhibiteurs PACAPergiques ou des anticorps anti-PACAP en fin de nuit produit des avances de phase glutamatergiques supérieures à la normale (Chen et al. 1999). Ces données indiquent que les signaux glutamatergiques et PACAPergiques interagissent pour moduler l'amplitude des déphasages photiques.

Plusieurs arguments expérimentaux indiquent que le GABA module l'effet synchroniseur de la lumière de nuit. *In vitro*, une activation des récepteurs GABA_A augmente la réponse des neurones suprachiasmatiques à la stimulation des nerfs optiques alors que celle des récepteurs GABA_B provoque l'inverse (Gannon et al. 1995). *In vivo*, un agoniste GABA_A (le muscimol) et un agoniste GABA_B (le baclofen) inhibent tous deux les déphasages provoqués, soit par la lumière (Ralph & Menaker 1989 ; Gillepsie et al. 1997), soit par des injections intracérébroventriculaires de NMDA (Mintz et al. 1999).

7. Niveau moléculaire des interactions entre synchroniseurs

Interactions durant le jour

Jusqu'à présent, relativement peu d'études ont cherché à déterminer les conséquences d'une exposition à la lumière, pendant le jour, sur les effets transcriptionnels des facteurs non-photiques.

- Un créneau lumineux à la fin d'une période de confinement dans une roue nouvelle inhibe à la fois l'avance de phase du rythme d'activité locomotrice et la réduction de l'expression de *Per1* normalement induites par l'accès à la roue nouvelle (Maywood & Mrosovsky 2001). De plus, la réduction des niveaux d'ARNm de *Per1* et *Per2* résultant de l'injection de NPY en milieu de jour subjectif est empêchée si l'injection de NPY est suivie d'un créneau lumineux (Maywood et al. 2002). Aucune de ces deux études n'a inclus de groupe témoin seulement exposé à la lumière. Néanmoins, un créneau lumineux ou une injection de mélatonine avant injection de 8-OH-DPAT en milieu de jour subjectif empêchent la réduction des niveaux d'ARNm de *Per1* et *Per2* provoquée par l'activation sérotonergique seule (Caldelas et al. 2004).

- La restriction alimentaire temporelle ne modifie pas la phase des oscillations des gènes-horloges dans les noyaux suprachiasmatiques de rongeurs synchronisés par un cycle lumière-obscurité

(Damiola et al. 2000 ; Hara et al. 2001 ; Stokkan et al. 2001 ; Wakamatsu et al. 2001). Ces travaux sont en accord avec les données comportementales montrant que la restriction alimentaire temporelle ne modifie quasiment pas la phase du rythme d'activité locomotrice contrôlé par l'horloge suprachiasmatique (Mistlberger 1991b; 1993 ; Holmes & Mistlberger 2000). Contrairement à la restriction alimentaire temporelle ou au nourrissage normocalorique, une ration hypocalorique fournie de jour altère non seulement l'expression de FOS dans les noyaux suprachiasmatiques de rat (Challet et al. 1997a), mais aussi l'organisation des boucles moléculaires dans l'horloge suprachiasmatique chez des souris (Mendoza et al. soumis). Plus précisément, en réponse au nourrissage hypocalorique diurne des souris surviennent des avances de phase différentielles des gènes-horloges (+1 h pour *Per1*, +3 h pour *Cry2*, 0 h pour *Per2* et *Bmal1*) et des gènes contrôlés par l'horloge (+ 4 h pour *vasopressine*) dans les noyaux suprachiasmatiques de souris, avances de phase qui sont associées à une avance de 4 h des rythmes d'activité locomotrice (Mendoza et al. soumis) et de synthèse de mélatonine par la glande pinéale (Mendoza et Challet données non publiées). Ces avances de phase différentes selon le gène considéré, alors que l'expression rythmique globale est conservée, devraient nous aider à hiérarchiser l'importance des gènes impliqués dans la synchronisation et à localiser les régions des noyaux suprachiasmatiques spécifiquement impliquées dans l'intégration des facteurs synchroniseurs. Les résultats obtenus chez des souris partiellement synchronisées par le nourrissage hypocalorique en présence d'un cycle lumière-obscurité (rythmes de *vasopressine* et *Per1* déphasés de 3 h l'un par rapport à l'autre, et rythme de *vasopressine* en phase avec celui de l'activité locomotrice) sont très différents de ceux constatés chez des rats synchronisés par le nourrissage hypocalorique en obscurité constante (rythmes de *vasopressine* et *Per1* en phase entre eux, et en opposition de phase avec le rythme d'activité locomotrice (Caldelas et al. en préparation). Cette constatation reflète bien le fait qu'une situation de compétition entre deux synchroniseurs ne résulte pas de la somme des effets de chacun appliqué séparément. Elle confirme en outre la puissance de synchronisation du nourrissage hypocalorique, capable de modifier l'organisation temporelle des boucles moléculaires dans les noyaux suprachiasmatiques, en dépit de la présence d'un cycle lumière-obscurité. Ces résultats soulèvent la question de savoir si la restriction alimentaire calorique agit directement sur les mécanismes de la synchronisation photique de l'horloge suprachiasmatique ou si elle agit en tant que facteur synchroniseur compétiteur. De nouvelles expériences seront nécessaires pour trancher entre les deux possibilités, qui ne sont pas mutuellement exclusives.

(Suite page 17)

(Suite de la page 16)
ves.

Une nutrition parentérale de jour provoque une disparition du rythme de corticostérone plasmatique, conduisant à un niveau moyen sur 24 h (Saito et al. 1981). Une étude ultérieure a porté sur les interactions entre synchroniseurs lumineux et alimentaires en utilisant également une nutrition parentérale, soit nocturne, soit diurne. Les auteurs en ont étudié les effets sur l'expression des gènes *Per2* et *DBP* dans les noyaux suprachiasmatiques de rats exposés à un cycle lumière-obscurité (Miki et al. 2003). Les résultats indiquent qu'une nutrition parentérale limitée à la journée provoque une avance de 4-6 h de *Per2* et un retard de 8 h de *DBP* dans les cellules suprachiasmatiques. Cependant, l'un des défauts de cette étude concerne la valeur de référence pour *Per2* dont l'acrophase dans les noyaux suprachiasmatiques des animaux témoins surviendrait en milieu de nuit (Zeitgeber 18) ; ce qui est en désaccord avec de nombreuses études, notamment, chez le Rat et la Souris (Albrecht et al. 1997 ; Shearman et al. 1997 ; Yan et al. 1999). De plus, l'acrophase de *Per2* a été détectée au même moment, dans les noyaux suprachiasmatiques et le foie alors qu'il existe un décalage de 6-8 h, voire davantage, dans la plupart des autres études (Damiola et al. 2000 ; Stokkan et al. 2001).

Interactions durant la nuit

L'effet limitant des facteurs non-photiques sur les déphasages induits par des créneaux lumineux pendant la nuit suggère que les facteurs non-photiques appliqués de nuit empêchent l'induction photique des gènes *Per1* et *Per2*. Cette hypothèse a été étayée par des injections de brotizolam, une benzodiazépine (Yokota et al. 2000), ou de NPY (Brewer et al. 2002). De manière inattendue, toutefois, l'induction de *Per1* et *Per2* par un créneau lumineux de nuit est augmentée (et non réduite) après l'injection d'un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, le MKC-242 (Takahashi et al. 2002). *In vitro*, une application de sérotonine pendant la nuit subjective inhibe l'induction des gènes *Per1* et *Per2* provoquée par le glutamate, alors qu'elle n'a pas d'effet sur l'induction des gènes *Per* provoquée par le PACAP (Sanggaard et al. 2003).

En conclusion, les signaux non-photiques sont généralement des synchroniseurs moins puissants que la lumière. Les facteurs non-photiques produisent généralement des avances de phase lorsqu'ils sont appliqués pendant le jour (subjectif), en l'absence du synchroniseur lumineux. Les deux voies nerveuses principales qui véhiculent les signaux non-photiques vers l'horloge suprachiasmatique sont les projections sérotonergiques en provenance des noyaux du raphé et les projections géniculohypothalamiques libérant du neuropeptide Y. Selon

leur nature, les signaux non-photiques font appel à plusieurs voies de transduction intracellulaire qui dépendent de l'AMPC. L'activation de ces cascades intracellulaires conduit entre autres à une inhibition transitoire des niveaux d'ARNm codant *Per1* et *Per2*.

Lorsqu'ils sont appliqués en même temps que des stimulations lumineuses, la plupart des facteurs non-photiques peuvent moduler les déphasages induits par la lumière. Parmi ces facteurs non-photiques, les facteurs nutritionnels sont capables de modifier la synchronisation photique, en particulier lorsque la disponibilité alimentaire est réduite. Autrement dit, l'horloge suprachiasmatique est capable d'intégrer divers signaux synchroniseurs susceptibles d'ajuster la synchronisation photique. Les mécanismes neuronaux sous-tendant cette intégration sont encore peu connus. Quoi qu'il en soit, les interactions entre facteurs photique(s) et non-photiques pourraient bien être déterminantes pour contrôler, à l'échelle des 24 h, l'organisation temporelle des organismes dans leur environnement naturel.

Remerciements:

Je remercie Jean Challet, Françoise Eclancher et Paul Pévet pour leurs commentaires constructifs.

Références bibliographiques

- Albrecht U, Sun ZS, Eichele G, Lee CC (1997) A differential response of two putative mammalian circadian regulators, *mper1* and *mper2*, to light. *Cell* 91:1055-1064.
- Antle MC, Mistlberger RE (2000) Circadian clock resetting by sleep deprivation without exercise in the Syrian hamster. *J Neurosci* 20:9326-9332.
- Armstrong SM, Redman JR (1985) Melatonin administration: effects on rodent circadian rhythms. *Ciba Found Symp* 117:188-207.
- Aschoff J, Daan S, Honma KI (1982) Zeitgebers, entrainment, and masking: some unsettled questions. In: *Vertebrate circadian systems* (Aschoff J, Daan S et al. , eds), Ed 1, pp 13-24. Berlin: Springer-Verlag.
- Barassin S, Raison S, Saboureaux M, Bienvenu C, Maitre M, Malan A, Pévet P (2002) Circadian tryptophan hydroxylase levels and serotonin release in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Eur J Neurosci* 15:833-840.
- Biello SM (1995) Enhanced photic phase shifting after treatment with antiserum to neuropeptide Y. *Brain Res* 673:25-29.
- Biello SM, Mrosovsky N (1995) Blocking the phase-shifting effect of neuropeptide Y with light. *Proc R Soc Lond [Biol]* 259:179-187.
- Biello SM, Janik D, Mrosovsky N (1994) Neuropeptide Y and behaviorally induced phase shifts. *Neuroscience* 62:273-279.
- Biello SM, Golombek DA, Harrington ME (1997a) Neuropeptide Y and glutamate block each other's phase shifts in the suprachiasmatic nucleus *in vitro*. *Neuroscience* 77:1049-1057.
- Biello SM, Golombek DA, Schak KM, Harrington ME (1997b) Circadian phase shifts to neuropeptide Y *in vitro*: Cellular communication and signal transduction. *J Neurosci* 17:8468-

(Suite page 18)

(Suite de la page 17)
8475.

- Biggs KR, Prosser RA (1998) GABAB receptor stimulation phase-shifts the mammalian circadian clock in vitro. *Brain Res* 807:250-254.
- Bobrzynska KJ, Mrosovsky N (1998) Phase shifting by novelty-induced running: activity dose- response curves at different circadian times. *J Comp Physiol [A]* 182:251-258.
- Bobrzynska KJ, Vrang N, Mrosovsky N (1996) Persistence of nonphotic phase shifts in hamsters after serotonin depletion in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 741:205-214.
- Bothorel B, Barassin S, Saboureau M, Perreau S, Vivien-Roels B, Malan A, Pevet P (2002) In the rat, exogenous melatonin increases the amplitude of pineal melatonin secretion by a direct action on the circadian clock. *Eur J Neurosci* 16:1090-1098.
- Boulos Z, Rosenwasser AM, Terman M (1980) Feeding schedules and the circadian organization of behavior in the rat. *Behav Brain Res* 1:39-65.
- Bradbury MJ, Dement WC, Edgar DM (1997) Serotonin-containing fibers in the suprachiasmatic hypothalamus attenuate light-induced phase delays in mice. *Brain Res* 768:125-134.
- Brewer JM, Yannielli PC, Harrington ME (2002) Neuropeptide Y differentially suppresses *per1* and *per2* mRNA induced by light in the suprachiasmatic nuclei of the golden hamster. *J Biol Rhythms* 17:28-39.
- Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Baleriaux M, Leproult R, Turek FW, VanCauter E (1997) Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol* 273:E536-E542.
- Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, Turek FW, VanCauter E (2003) Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol* 284:R714-24.
- Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A (2003) Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 15:432-437.
- Caldelas I, Poirel VJ, Sicard B, Pevet P, Challet E (2003) Circadian profile and photic regulation of clock genes in the suprachiasmatic nucleus of a diurnal mammal *Arvicantis ansorgei*. *Neuroscience* 116:583-591.
- Caldelas I, Challet E, Saboureau M, Pevet P (2004) Light and melatonin inhibit in vivo serotonergic phase advances, without impairing serotonergic-induced decreases of *Per* expression in the Hamster suprachiasmatic nucleus. *J Mol Neurosci*: sous presse.
- Challet E, Le Maho Y, Pevet P, Nobelis P, Malan A (1996a) Ventromedial hypothalamic lesions prevent the fasting-induced changes in day-night pattern of locomotor activity. *Behav Brain Res* 77:155-163.
- Challet E, Malan A, Pevet P (1996b) Daily hypocaloric feeding entrains circadian rhythms of wheel-running and body temperature in rats kept in constant darkness. *Neurosci Lett* 211:1-4.
- Challet E, Pevet P, Malan A (1996c) Intergeniculate leaflet lesion and daily rhythms in food-restricted rats fed during daytime. *Neurosci Lett* 216:214-218.
- Challet E, Jacob N, Vuillez P, Pevet P, Malan A (1997a) Fos-like immunoreactivity in the circadian timing system of calorie-restricted rats fed at dawn: daily rhythms and light pulse-induced changes. *Brain Res* 770:228-236.
- Challet E, Pevet P, Lakhdar-Ghazal N, Malan A (1997b) Ventromedial nuclei of the hypothalamus are involved in the phase-advance of temperature and activity rhythms in food-restricted rats fed during daytime. *Brain Res Bull* 43:209-218.
- Challet E, Pevet P, Malan A (1997c) Effects of prolonged fasting and subsequent refeeding on free-running rhythms of temperature and locomotor activity in rats. *Behav Brain Res* 84:275-284.
- Challet E, Pevet P, Malan A (1997d) Lesion of the serotonergic terminals in the suprachiasmatic nuclei limits the phase-advance of body temperature rhythm in food-restricted rats fed during daytime. *J Biol Rhythms* 12:235-244.
- Challet E, Pevet P, Vivien-Roels B, Malan A (1997e) Phase-advanced daily rhythms of melatonin, body temperature, locomotor activity in food-restricted rats fed during daytime. *J Biol Rhythms* 12:65-79.
- Challet E, Bernard DJ, Turek FW (1998a) Lesions of glucose-responsive neurons impair synchronizing effects of calorie restriction in mice. *Brain Res* 801:244-250.
- Challet E, Scarbrough K, Penev PD, Turek FW (1998b) Roles of suprachiasmatic nuclei and intergeniculate leaflets in mediating the phase-shifting effects of a serotonergic agonist and their photic modulation during subjective day. *J Biol Rhythms* 13:410-421.
- Challet E, Solberg LC, Turek FW (1998c) Entrainment in calorie-restricted mice: conflicting zeitgebers and free-running conditions. *Am J Physiol* 274:R1751-R1761.
- Challet E, Losee-Olson S, Turek FW (1999a) Reduced glucose availability attenuates circadian responses to light in mice. *Am J Physiol* 276:R1063-R1070.
- Challet E, Van Reeth O, Turek FW (1999b) Altered circadian responses to light in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am J Physiol* 277:E232-E237.
- Challet E, Kolker DE, Turek FW (2000a) Metabolic influences on circadian rhythmicity in Siberian and Syrian hamsters exposed to long photoperiods. *J Neuroendocrinol* 12:69-78.
- Challet E, Takahashi JS, Turek FW (2000b) Nonphotic phase-shifting in Clock mutant mice. *Brain Res* 859:398-403.
- Challet E, Turek FW, Laute M, Van Reeth O (2001) Sleep deprivation decreases phase-shift responses of circadian rhythms to light in the mouse: role of serotonergic and metabolic signals. *Brain Res* 909:81-91.
- Chen D, Buchanan GF, Ding JM, Hannibal J, Gillette MU (1999) Pituitary adenylyl cyclase-activating peptide: a pivotal modulator of glutamatergic regulation of the suprachiasmatic circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:13468-13473.
- Chen G, Van den Pol AN (1998) Presynaptic GABA(B) autoreceptor modulation of P/Q-type calcium channels and GABA release in rat suprachiasmatic nucleus neurons. *J Neurosci* 18:1913-1922.
- Chen S, Su HS (1990) Afferent connections of the thalamic paraventricular and parataenial nuclei in the rat. A retrograde tracing study with iontophoretic application of Fluoro-Gold. *Brain Res* 522:1-6.
- Cutrer RA, Kalsbeek A, Pevet P (1994a) Specific destruction of the serotonergic afferents to the suprachiasmatic nuclei prevents triazolam induced phase advances of hamster activity rhythms. *Behav Brain Res* 62:21-28.
- Cutrer RA, Ouarour A, Pevet P (1994b) Effects of 5-HT_{1a} receptor agonist 8-OH-DPAT and other non-photic stimuli on the circadian rhythm of wheel-running activity in hamsters under different constant conditions. *Neurosci Lett* 172:27-30.
- Cutrer RA, Saboureau M, Pevet P (1996) Phase-shifting effect of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1a}/5-HT₇ receptor agonist, on locomotor activity in golden hamster in constant darkness. *Neu-*

(Suite page 19)

(Suite de la page 18)
roschi Lett 210:1-4.

- Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U (2000) Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 14:2950-2961.
- Ding JM, Chen D, Weber ET, Faiman LE, Rea MA, Gillette MU (1994) Resetting the biological clock: Mediation of nocturnal circadian shifts by glutamate and NO. *Science* 266:1713-1717.
- Ding JM, Buchanan GF, Tischkau SA, Chen D, Kuriashkina L, Faiman LE, Alster JM, McPherson PS, Campbell KP, Gillette MU (1998) A neuronal ryanodine receptor mediates light-induced phase delays of the circadian clock. *Nature* 394:381-384.
- Dudley TE, DiNardo LA, Glass JD (1998) Endogenous regulation of serotonin release in the hamster suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 18:5045-52.
- Edgar DM, Miller JD, Prosser RA, Dean RR, Dement WC (1993) Serotonin and the mammalian circadian system: II. Phase-shifting rat behavioral rhythms with serotonergic agonists. *J Biol Rhythms* 8:17-31.
- Edgar DM, Reid MS, Dement WC (1997) Serotonergic afferents mediate activity-dependent entrainment of the mouse circadian clock. *Am J Physiol* 273:R265-R269.
- Ferreyra GA, Golombek DA (2000) Cyclic AMP and protein kinase A rhythmicity in the mammalian suprachiasmatic nuclei. *Brain Res* 858:33-39.
- Filipski E, King VM, Li X, Granda TG, Mormont MC, Liu X, Claustrat B, Hastings MH, Levi F (2002) Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 94:690-697.
- Fukuhara C, Brewer JM, Dirden JC, Bittman EL, Tosini G, Harrington ME (2001) Neuropeptide Y rapidly reduces Period 1 and Period 2 mRNA levels in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 314:119-122.
- Gannon RL, Cato MJ, Kelley KH, Armstrong DL, Rea MA (1995) GABAergic modulation of optic nerve-evoked field potentials in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 694:264-270.
- Gauer F, Masson-Pevet M, Stehle J, Pevet P (1994) Daily variations in melatonin receptor density of rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei are distinctly regulated. *Brain Res* 641:92-98.
- Gibbs FP (1979) Fixed interval feeding does not entrain the circadian pacemaker in blind rats. *Am J Physiol* 236:R249-R253.
- Gillespie CF, Mintz EM, Marvel CL, Huhman KL, Albers HE (1997) GABAA and GABAB agonists and antagonists alter the phase-shifting effects of light when microinjected into the suprachiasmatic region. *Brain Res* 759:181-189.
- Gillette MU, Mitchell JW (2002) Signaling in the suprachiasmatic nucleus: selectively response and integrative. *Cell Tissue Res* 309:99-107.
- Glass JD, Grossman GH, Farnbauch L, DiNardo L (2003) Mid-brain raphe modulation of nonphotic circadian clock resetting and 5-HT release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 23:7451-7460.
- Goichot B, Weibel L, Chapotot F, Gronfier C, Piquard F, Brandenberger G (1998) Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am J Physiol* 275:E243-8.
- Hall AC, Earle-Cruikshanks G, Harrington ME (1999) Role of membrane conductances and protein synthesis in subjective day phase advances of the hamster circadian clock by neuropeptide Y. *Eur J Neurosci* 11:3424-3432.
- Hampton SM, Morgan LM, Lawrence N, Anastasiadou T, Norris F, Deacon S, Ribeiro D, Arendt J (1996) Postprandial hormone and metabolic responses in simulated shift work. *J Endocrinol* 151:259-67.
- Hannibal J, Ding JM, Chen D, Fahrenkrug J, Larsen PJ, Gillette MU, Mikkelsen JD (1997) Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: a potential daytime regulator of the biological clock. *J Neurosci* 17:2637-2644.
- Hara R, Wan K, Wakamatsu H, Aida R, Moriya T, Akiyama M, Shibata S (2001) Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells* 6:269-278.
- Harrington ME (1997) The ventral lateral geniculate nucleus and the intergeniculate leaflet: Interrelated structures in the visual and circadian systems. *Neurosci Biobehav Rev* 21:705-727.
- Harrington ME, Hoque S (1997) NPY opposes PACAP phase shifts via receptors different from those involved in NPY phase shifts. *Neuroreport* 8:2677-2680.
- Harrington ME, Rusak B (1986) Lesions of the intergeniculate leaflet alter hamster circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 1:309-325.
- Harrington ME, Hoque S, Hall AC, Golombek DA, Biello S (1999) Pituitary adenylate cyclase activating peptide phase shifts circadian rhythms in a manner similar to light. *J Neurosci* 19:6637-6642.
- Hastings MH, Mead SM, Vindlacheruvu RR, Ebling FJ, Maywood ES, Grosse J (1992) Nonphotic phase shifting of the circadian activity rhythm of syrian hamsters - the relative potency of arousal and melatonin. *Brain Res* 591:20-26.
- Holmes MM, Mistlberger RE (2000) Food anticipatory activity and photic entrainment in food-restricted BALB/c mice. *Physiol Behav* 68:655-666.
- Honma KI, Von Goetz C, Aschoff J (1983) Effects of restricted daily feeding on freerunning circadian rhythms in rats. *Physiol Behav* 30:905-913.
- Horikawa K, Yokota S, Fuji K, Akiyama M, Moriya T, Okamura H, Shibata S (2000) Nonphotic entrainment by 5-HT1A/7 receptor agonists accompanied by reduced Per1 and Per2 mRNA levels in the suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci* 20:5867-5873.
- Huhman KL, Albers HE (1994) Neuropeptide Y microinjected into the suprachiasmatic region phase shifts circadian rhythms in constant darkness. *Peptides* 15:1475-1478.
- Hunt AE, Al-Ghoul WM, Gillette MU, Dubocovich ML (2001) Activation of MT(2) melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Am J Physiol* 280:C110-8.
- Iraki L, Bogdan A, Hakkou F, Amrani N, Abkari A, Touitou Y (1997) Ramadan diet restrictions modify the circadian time structure in humans. A study on plasma gastrin, insulin, glucose, and calcium and on gastric pH. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1261-1273.
- Jan JE, Espezel H, Appleton RE (1994) The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol* 36:97-107.
- Janik D, Godfrey M, Mrosovsky N (1994) Phase angle changes of photically entrained circadian rhythms following a single nonphotic stimulus. *Physiol Behav* 55:103-107.
- Janik D, Mrosovsky N (1994) Intergeniculate leaflet lesions and behaviorally-induced shifts of circadian rhythms. *Brain Res* 651:174-182.
- Jin X, Shearman LP, Weaver DR, Zylka MJ, de Vries GJ, Rep-

(Suite page 20)

(Suite de la page 19)

- pert SM (1999) A molecular mechanism regulating rhythmic output from the suprachiasmatic circadian clock. *Cell* 96:57-68.
- Johnson RF, Smale L, Moore RY, Morin LP (1988) Lateral geniculate lesions block circadian phase-shift responses to a benzodiazepine. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:5301-5304.
- Joy JE, Turek FW (1992) Combined effects on the circadian clock of agents with different phase response curves: phase-shifting effects of triazolam and light. *J Biol Rhythms* 7:51-63.
- Kalsbeek A, Barassin S, van Heerikhuizen JJ, van der Buijs RM (2000) Restricted daytime feeding attenuates reentrainment of the circadian melatonin rhythm after an 8-h phase advance of the light-dark cycle. *J Biol Rhythms* 15:57-66.
- Kennaway DJ, Rowe SA, Ferguson SA (1996) Serotonin agonists mimic the phase shifting effects of light on the melatonin rhythm in rats. *Brain Res* 737:301-307.
- Kohler M, Kalkowski A, Wollnik F (1999) Serotonin agonist quipazine induces photic-like phase shifts of the circadian activity rhythm and c-Fos expression in the rat suprachiasmatic nucleus. *J Biol Rhythms* 14:131-140.
- Kolker DE, Losee Olson S, Dutton-Boilek J, Bennett KM, Wallen EP, Horton TH, Turek FW (2002) Feeding melatonin enhances the phase shifting response to triazolam in both young and old golden hamsters. *Am J Physiol* 282:R1382-1388.
- Kopp MD, Schomerus C, Dehghani F, Korf HW, Meissl H (1999) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and melatonin in the suprachiasmatic nucleus: effects on the calcium signal transduction cascade. *J Neurosci* 19:206-219.
- Krauchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A (2002) Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate-rich meals in humans. *J Biol Rhythms* 17:364-376.
- Lall GS, Biello SM (2003) Attenuation of circadian light induced phase advances and delays by neuropeptide Y and a neuropeptide Y Y1/Y5 receptor agonist. *Neuroscience* 119:611-618.
- Liu C, Weaver DR, Jin XW, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK, Reppert SM (1997) Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 19:91-102.
- Lovenberg TW, Baron BM, DeLecea L, Miller JD, Prosser RA, Rea MA, Foye PE, Racke M, Slone AL, Siegel BW, Danielson PE, Sytcliffe JG, Erlander MG (1993) A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT7) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms. *Neuron* 11:449-458.
- Marchant EG, Mistlberger RE (1995) Morphine phase-shifts circadian rhythms in mice: Role of behavioural activation. *Neuroreport* 7:209-212.
- Marchant EG, Mistlberger RE (1996) Entrainment and phase shifting of circadian rhythms in mice by forced treadmill running. *Physiol Behav* 60:657-663.
- Marchant EG, Morin LP (1999) The hamster circadian rhythm system includes nuclei of the subcortical visual shell. *J Neurosci* 19:10482-10493.
- Marchant EG, Watson NV, Mistlberger RE (1997) Both neuropeptide Y and serotonin are necessary for entrainment of circadian rhythms in mice by daily treadmill running schedules. *J Neurosci* 17:7974-7987.
- Masson-Pevet M, George D, Kalsbeek A, Saboureaux M, Lakhdar-Ghazal N, Pevet P (1994) An attempt to correlate brain areas containing melatonin-binding sites with rhythmic functions: a study in five hibernator species. *Cell Tissue Res* 278:97-106.
- Maywood ES, Mrosovsky N (2001) A molecular explanation of interactions between photic and non-photic circadian clock-resetting stimuli. *Gene Expr Patt* 1:27-31.
- Maywood ES, Smith E, Hall SJ, Hastings MH (1997) A thalamic contribution to arousal-induced, non-photic entrainment of the circadian clock of the Syrian hamster. *Eur J Neurosci* 9:1739-1747.
- Maywood ES, Mrosovsky N, Field MD, Hastings MH (1999) Rapid down-regulation of mammalian Period genes during behavioral resetting of the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:15211-15216.
- Maywood ES, Okamura H, Hastings MH (2002) Opposing actions of neuropeptide Y and light on the expression of circadian clock genes in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci* 15:216-220.
- McArthur AJ, Hunt AE, Gillette MU (1997) Melatonin action and signal transduction in the rat suprachiasmatic circadian clock: Activation of protein kinase C at dusk and dawn. *Endocrinology* 138:627-634.
- Medanic M, Gillette MU (1992) Serotonin regulates the phase of the rat suprachiasmatic circadian pacemaker in vitro only during the subjective day. *J Physiol* 450:629-642.
- Meerlo P, van den Hoofdakker RH, Koolhaas JM, Daan S (1997) Stress-induced changes in circadian rhythms of body temperature and activity in rats are not caused by pacemaker changes. *J Biol Rhythms* 12:80-92.
- Meijer JH (2001) Photic entrainment in mammals. In: *Circadian clocks*, Volume 12, Handbook of Behavioral Neurobiology (Takahashi JS, Turek FW et al., eds), pp 183-222. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.
- Meijer JH, Van der Zee EA, Dietz M (1988) Glutamate phase shifts circadian activity rhythms in hamsters. *Neurosci Lett* 86:177-183.
- Meyer-Bernstein EL, Morin LP (1996) Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J Neurosci* 16:2097-2111.
- Miki H, Yano M, Iwanaga H, Tsujinaka T, Nakayama M, Kobayashi M, Oishi K, Shiozaki H, Ishida N, Nagai K, Monden M (2003) Total parenteral nutrition entrains the central and peripheral circadian clocks. *Neuroreport* 14:1457-1461.
- Mintz EM, Gillespie CF, Marvel CL, Huhman KL, Albers HE (1997) Serotonergic regulation of circadian rhythms in Syrian hamsters. *Neuroscience* 79:563-569.
- Mintz EM, Marvel CL, Gillespie CF, Price KM, Albers HE (1999) Activation of NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus produces light-like phase shifts of the circadian clock in vivo. *J Neurosci* 19:5124-5130.
- Mintz EM, Jasnow AM, Gillespie CF, Huhman KL, Albers HE (2002) GABA interacts with photic signaling in the suprachiasmatic nucleus to regulate circadian phase shifts. *Neuroscience* 109:773-778.
- Mistlberger RE (1991a) Effects of daily schedules of forced activity on free-running rhythms in the rat. *J Biol Rhythms* 6:71-80.
- Mistlberger RE (1991b) Scheduled daily exercise or feeding alters the phase of photic entrainment in Syrian hamsters. *Physiol Behav* 50:1257-1260.
- Mistlberger RE (1993) Effects of scheduled food and water access on circadian rhythms of hamsters in constant light, dark, and light-dark. *Physiol Behav* 53:509-516.
- Mistlberger RE (1994) Circadian food-anticipatory activity: Formal models and physiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 18:1-10.

(Suite page 21)

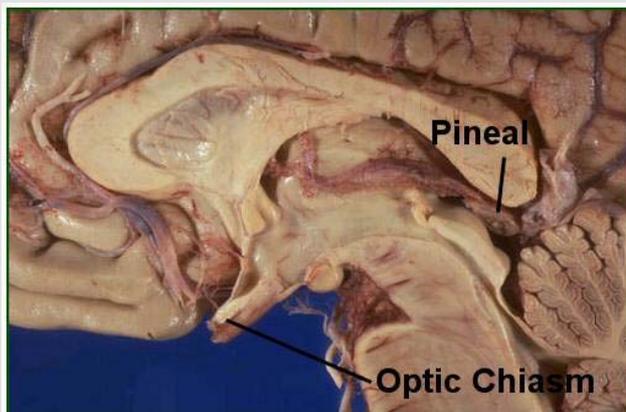
(Suite de la page 20)
hav Rev 18:171-195.

- Mistlberger RE, Antle MC (1998) Behavioral inhibition of light-induced circadian phase resetting is phase and serotonin dependent. *Brain Res* 786:31-38.
- Mistlberger RE, Holmes MM (1999) Morphine-induced activity attenuates phase shifts to light in C57BL/6J mice. *Brain Res* 829:113-119.
- Mistlberger RE, Landry GJ, Marchant EG (1997) Sleep deprivation can attenuate light-induced phase shifts of circadian rhythms in hamsters. *Neurosci Lett* 238:5-8.
- Mistlberger RE, Marchant EG, Kippin TE (2001) Food-entrained circadian rhythms in rats are insensitive to deuterium oxide. *Brain Res* 919:283-291.
- Mistlberger RE, Antle MC, Webb IC, Jones M, Weinberg J, Pollock MS (2003) Circadian clock resetting by arousal in Syrian hamsters: the role of stress and activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R917-25.
- Moga MM, Moore RY (1996) Putative excitatory amino acid projections to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *Brain Res* 743:171-177.
- Moore RY, Speh JC (1993) GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci Lett* 150:112-116.
- Mrosovsky N (1991) Double-pulse experiment with nonphotic and photic phase-shifting stimuli. *J Biol Rhythms* 6:167-179.
- Mrosovsky N (1996) Locomotor activity and non-photic influences on circadian clocks. *Biol Rev* 71:343-72.
- Mrosovsky N, Edelstein K, Hastings MH, Maywood ES (2001) Cycle of period gene expression in a diurnal mammal (*Spermophilus tridecemlineatus*): implications for nonphotic phase shifting. *J Biol Rhythms* 16:471-478.
- Mrosovsky N, Salmon PA (1987) A behavioural method for accelerating re-entrainment of rhythms to new light-dark cycles. *Nature* 330:372-373.
- Oklejewicz M, Hut RA, Daan S (2000) Effect of deuterium on the circadian period and metabolism in wild-type and tau mutant Syrian hamsters. *Physiol Behav* 71:69-74.
- Penev PD, Zee PC, Turek FW (1997) Serotonin in the spotlight. *Nature* 385:123-123.
- Pickard GE, Ralph MR, Menaker M (1987) The intergeniculate leaflet partially mediates effects of light on circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 2:35-56.
- Pickard GE, Smith BN, Belenky M, Rea MA, Dudek FE, Sollars PJ (1999) 5-HT_{1B} receptor-mediated presynaptic inhibition of retinal input to the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 19:4034-4045.
- Pitrosky B, Kirsch R, Malan A, Mocaer E, Pevet P (1999) Organization of rat circadian rhythms during daily infusion of melatonin or S20098, a melatonin agonist. *Am J Physiol* 277:R812-R828.
- Pittendrigh CS, Daan S (1976) A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. III. Heavy water and constant light: homeostasis of frequency? *J Comp Physiol* 106:267-290.
- Poirel VJ, Boggio V, Dardente H, Pevet P, Masson-Pevet M, Gauer F (2003) Contrary to other non-photic cues, acute melatonin injection does not induce immediate changes of clock gene mRNA expression in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience* 120:745-755.
- Prosser RA (1998) Neuropeptide Y blocks serotonergic phase shifts of the suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain Res* 808:31-41.
- Prosser RA (1999) Melatonin inhibits in vitro serotonergic phase shifts of the suprachiasmatic circadian clock. *Brain Res* 818:408-413.
- Prosser RA (2000) Serotonergic actions and interactions on the SCN circadian pacemaker: In vitro investigations. *Biol Rhythm Res* 31:315-339.
- Prosser RA (2001) Glutamate blocks serotonergic phase advances of the mammalian circadian pacemaker through AMPA and NMDA receptors. *J Neurosci* 21:7815-7822.
- Prosser RA, Gillette MU (1989) The mammalian circadian clock in the suprachiasmatic nuclei is reset in vitro by cAMP. *J Neurosci* 9:1073-1081.
- Prosser RA, McArthur AJ, Gillette MU (1989) cGMP induces phase shifts of a mammalian circadian pacemaker at night, in antiphase to cAMP effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:6812-6815.
- Prosser RA, Dean RR, Edgar DM, Heller HC, Miller JD (1993) Serotonin and the mammalian circadian system. 1. In vitro phase shifts by serotonergic agonists and antagonists. *J Biol Rhythms* 8:1-16.
- Prosser RA, Heller HC, Miller JD (1994) Serotonergic phase advances of the mammalian circadian clock involve protein kinase A and K⁺ channel opening. *Brain Res* 644:67-73.
- Ralph MR, Menaker M (1989) GABA regulation of circadian responses to light. I. Involvement of GABA_A-benzodiazepine and GABA_B receptors. *J Neurosci* 9:2858-2865.
- Ralph MR, Mrosovsky N (1992) Behavioral inhibition of circadian responses to light. *J Biol Rhythms* 7:353-359.
- Rea MA, Glass JD, Colwell CS (1994) Serotonin modulates photic responses in the hamster suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci* 14:3635-3642.
- Redlin U (2001) Neural basis and biological function of masking by light in mammals: suppression of melatonin and locomotor activity. *Chronobiol Int* 18:737-758.
- Reebs SG, Mrosovsky N (1989) Effects of induced wheel running on the circadian activity rhythms of Syrian hamsters: entrainment and phase response curve. *J Biol Rhythms* 4:39-48.
- Refinetti R, Menaker M (1992) The circadian rhythm of body temperature. *Physiol Behav* 51:613-637.
- Reppert SM (1992) Pre-natal development of a hypothalamic biological clock. *Prog Brain Res* 93:119-31.
- Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Earnest DJ, Dubocovich ML (2003) Regulation of basal rhythmicity in protein kinase C activity by melatonin in immortalized rat suprachiasmatic nucleus cells. *Neurosci Lett* 346:37-40.
- Saito M, Kato H, Suda M, Yugari Y (1981) Parenteral feeding abolishes the circadian adrenocortical rhythm in rats. *Experientia* 37:754-755.
- Sanggaard KM, Hannibal J, Fahrenkrug J (2003) Serotonin inhibits glutamate- but not PACAP-induced per gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus at night. *Eur J Neurosci* 17:1245-1252.
- Schuhler S, Saboureau M, Pitrosky B, Pevet P (1998) In Syrian hamsters, 5-HT fibres within the suprachiasmatic nuclei are necessary for the expression of 8-OH-DPAT induced phase-advance of locomotor activity rhythm. *Neurosci Lett* 256:33-36.
- Schuhler S, Pitrosky B, Saboureau M, Lakhdar GN, Pevet P (1999) Role of the thalamic intergeniculate leaflet and its 5-HT afferences in the chronobiological properties of 8-OH-DPAT and triazolam in Syrian hamster. *Brain Res* 849:16-24.

(Suite page 22)

(Suite de la page 21)

- Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF Jr, Reppert SM (1997) Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 19:1261-1269.
- Shibata S, Tsuneyoshi A, Hamada T, Tominaga K, Watanabe S (1992) Phase-resetting effect of 8-OH-DPAT, a serotonin-1A receptor agonist, on the circadian rhythm of firing rate in the rat suprachiasmatic nuclei in vitro. *Brain Res* 582:353-356.
- Simon C, Weibel L, Brandenberger G (2000) Twenty-four-hour rhythms of plasma glucose and insulin secretion rate in regular night workers. *Am J Physiol* 278:E413-E420.
- Simonneaux V, Ribelayga C (2003) Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev* 55:325-395.
- Sinclair SV, Mistlberger RE (1997) Scheduled activity reorganizes circadian phase of Syrian hamsters under full and skeleton photoperiods. *Behav Brain Res* 87:127-137.
- Skene DJ, Lockley SW, Arendt J (1999) Use of melatonin in the treatment of phase shift and sleep disorders. *Adv Exp Med Biol* 467:79-84.
- Slotten HA, Krekling S, Sicard B, Pevet P (2002) Daily infusion of melatonin entrains circadian activity rhythms in the diurnal rodent *Arvicanthis ansorgei*. *Behav Brain Res* 133:11-19.
- Smith RD, Inouye S, Turek FW (1989) Central administration of muscimol phase-shifts the mammalian circadian clock. *J Comp Physiol [A]* 164:805-814.
- Sprouse J, Reynolds L, Li X, Braselton J, Schmidt A (2004) 8-OH-DPAT as a 5-HT(7) agonist: phase shifts of the circadian biological clock through increases in cAMP production. *Neuropharmacology* 46:52-62.
- Stephan FK (1986) Interaction between light- and feeding-entrainable circadian rhythms in the rat. *Physiol Behav* 38:127-133.
- Stokkan KA, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M (2001) Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science* 291:490-493.
- Takahashi S, Yoshinobu Y, Aida R, Shimomura H, Akiyama M, Moriya T, Shibata S (2002) Extended action of MKC-242, a selective 5-HT1A receptor agonist, on light-induced Per gene expression in the suprachiasmatic nucleus in mice. *J Neurosci Res* 68:470-478.
- Tominaga K, Shibata S, Ueki S, Watanabe S (1992) Effects of 5-HT(1A) Receptor Agonists on the Circadian Rhythm of Wheel-Running Activity in Hamsters. *Eur J Pharmacol* 214:79-84.
- Turek FW, Losee-Olson S (1987) Entrainment of the circadian activity rhythm to the light-dark cycle can be altered by a short-acting benzodiazepine, triazolam. *J Biol Rhythms* 2:249-260.
- Van Reeth O (1998) Sleep and circadian disturbances in shift work: strategies for their management. *Horm Res* 49:158-162.
- Van Reeth O, Turek FW (1987) Adaptation of circadian rhythmicity to shift in light-dark cycle accelerated by a benzodiazepine. *Am J Physiol* 253:R204-R207.
- Van Reeth O, Turek FW (1989) Stimulated activity mediates phase shifts in the hamster circadian clock induced by dark pulses or benzodiazepines. *Nature* 339:49-51.
- Van Reeth O, Hinch D, Tecco JM, Turek FW (1991) The effects of short periods of immobilization on the hamster circadian clock. *Brain Res* 545:208-214.
- Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, L'Hermitte-Balriaux M, Leproult R, Oliner C, Refetoff S, Turek FW, Van Cauter E (1994) Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol* 266:E964-E974.
- Von Gall C, Duffield GE, Hastings MH, Kopp MD, Dehghani F, Korf HW, Stehle JH (1998) CREB in the mouse SCN: a molecular interface coding the phase-adjusting stimuli light, glutamate, PACAP, and melatonin for clockwork access. *J Neurosci* 18:10389-10397.
- Von Gall C, Stehle JH, Weaver DR (2002) Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction. *Cell Tissue Res* 309:151-162.
- Vrang N, Mrosovsky N, Mikkelsen JD (2003) Afferent projections to the hamster intergeniculate leaflet demonstrated by retrograde and anterograde tracing. *Brain Res Bull* 59:267-288.
- Wakamatsu H, Yoshinobu Y, Aida R, Moriya T, Akiyama M, Shibata S (2001) Restricted-feeding-induced anticipatory activity rhythm is associated with a phase-shift of the expression of mPer1 and mPer2 mRNA in the cerebral cortex and hippocampus but not in the suprachiasmatic nucleus of mice. *Eur J Neurosci* 13:1190-1196.
- Weber ET, Rea MA (1997) Neuropeptide Y blocks light-induced phase advances but not delays of the circadian activity rhythm in hamsters. *Neurosci Lett* 231:159-162.
- Weber ET, Gannon RL, Rea MA (1998) Local administration of serotonin agonists blocks light-induced phase advances of the circadian activity rhythm in the hamster. *J Biol Rhythms* 13:209-218.
- Weibel L, Brandenberger G (1998) Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J Biol Rhythms* 13:202-208.
- Wickland C, Turek FW (1991) Phase-shifting effects of acute increases in activity on circadian locomotor rhythms in hamsters. *Am J Physiol* 261:R1109-R1117.
- Wickland C, Turek FW (1994) Lesions of the thalamic intergeniculate leaflet block activity-induced phase shifts in the circadian activity rhythm of the golden hamster. *Brain Res* 660:293-300.
- Yan L, Takekida S, Shigeyoshi Y, Okamura H (1999) Per1 and Per2 gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus: circadian profile and the compartment-specific response to light. *Neuroscience* 94:141-150.
- Yannielli PC, McKinley BJ, Harrington ME (2002) Is novel wheel inhibition of Per1 and Per2 expression linked to phase shift occurrence? *Neuroscience* 112:677-685.
- Yokota SI, Horikawa K, Akiyama M, Moriya T, Ebihara S, Komuro G, Ohta T, Shibata S (2000) Inhibitory action of brotizolam on circadian and light-induced per1 and per2 expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *British Journal of Pharmacology* 131:1739-1747.



24th INTERNATIONAL SUMMER SCHOOL OF BRAIN RESEARCH
Hypothalamic Integration of Energy Metabolism
29 August - 1 September, 2005

Amsterdam, The Netherlands

Sessions

- Hypothalamic integration of energy metabolism
- Hypothalamic integration of blood borne signals
- Hypothalamic control of bone and thyroid metabolism
- Rhythms, sleep and energy metabolism
- Hypothalamic integration of 'sensory' information

Keynote lectures

M.H. Hastings, UK : Circadian timing of metabolism in health and disease

L.H.T. van der Ploeg, USA : Design and synthesis of (ant)agonists that alter appetite and adiposity

C.B. Saper, USA : Hypothalamic integration of rhythms, sleep and metabolism

For further details on the program, registration and submission of abstracts, visit

<http://www.nih.knaw.nl/summerschool>



VIth International Course On Chronopharmacology
Summer School 2005 : July 18.-26. 2005

**Ruprecht-Karls-Universität
 Heidelberg, Deutschland**

- Seminar 1: basics in biological rhythm research
- Seminar 2: biologic rhythms in arthropods and plants and signal transduction
- Seminar 3: analysis of biological rhythms
- Seminar 4: chronomedicine / chronopharmacology 1
- Seminar 5: chronomedicine / chronopharmacology 2
- Seminar 6: chronomedicine / chronopharmacology 3
- Seminar 7: shift work, accidents jet-lag and pain



Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Heidelberg,
 Maybachstr. 14 - 16, 68169 Mannheim

Information/Registration :

www.chronopharmacology.de

e-mail : bjoern.lemmer@urz.uni-heidelberg.de

**A LA BASE DE NOTRE VIE, A LA BASE DE NOTRE SANTE...
LES RYTHMES BIOLOGIQUES**

2^{ème} Université d'été francophone en santé publique - 3-8 JUILLET 2005

Besançon—France

Responsables pédagogiques :

Christine CASAGRANDE, URCAM de Franche-Comté (Chef de projet, PhD)

Pr. Bernard MILLET, professeur honoraire de l'Université de Franche-Comté, ex-président Société française de chronobiologie.

1^{ER} JOUR

INTRODUCTION AUX RYTHMES BIOLOGIQUES

- ◆ Qu'est-ce que la chronobiologie ? Quels rythmes de vie ? Quels champs d'application ?...

LES RYTHMES PROFESSIONNELS

- ◆ Impact et conséquences des rythmes imposés dans le domaine professionnel
- ◆ Pour une vie professionnelle de qualité !

2^{ème} JOUR

LES RYTHMES VEILLE/SOMMEIL... A RESPECTER !...

- ◆ La veille... rythmes et alternances (vigilance, performance...)
- ◆ Le sommeil... à tout âge, une activité qui n'est pas de tout repos !
- ◆ Les troubles des rythmes veille/sommeil... un équilibre à retrouver !

3^{ème} JOUR

LES RYTHMES ALIMENTAIRES – CARACTERISTIQUES ET EVOLUTION

- ◆ Pourquoi les rythmes alimentaires ? Approche chronobiologique de la nutrition
- ◆ Evolution des rythmes alimentaires de l'enfance à la vieillesse
- ◆ Prévention des troubles alimentaires
- ◆ Une bonne alimentation... question de rythme ?

4^{ème} JOUR

LES RYTHMES DE L'ENFANT EN COLLECTIVITE... UN ENJEU POUR LA REUSSITE PERSONNELLE, SOCIALE ET SCOLAIRE ?

TROUVER SON RYTHME EN STRUCTURES D'ACCUEIL DE LA PETITE ENFANCE

- ◆ Importance du respect des rythmes du jeune enfant en famille et en collectivité
- ◆ Les rythmes du jeune enfant en crèche
- ◆ Pour une meilleure adaptation et pour l'épanouissement du jeune enfant en collectivité



... LES RYTHMES SCOLAIRES... LEUR APPLICATION NE FAIT PAS TOUJOURS ECOLE !

- ◆ Evolution des rythmes d'apprentissage (attention, traitement de l'information...) de la maternelle à la primaire...
- ◆ Respect des rythmes de l'enfant et prévention des troubles de l'apprentissage et scolaires (chronopsychologie, chronopédagogie...)
- ◆ Comment aménager les rythmes scolaires de l'enfant ?

5^{ème} JOUR

RYTHMES BIOLOGIQUES ET PRATIQUE MEDICALE - LA CHRONOTHERAPIE

- ◆ Qu'est-ce que la chronothérapie ?
- ◆ Rythmes et chronothérapie (apport de la chronobiologie dans le traitement de certains troubles et pathologiques : cancers...).
- ◆ Vers une nouvelle pratique médicale ?

Les interventions théoriques alterneront avec la présentation d'expériences et des échanges sur les pratiques (expérience d'organisation des rythmes scolaires et de loisirs sur un quartier, chronothérapie en cancérologie, ...) voire des tests (mieux connaître ses propres rythmes...).

Demande de renseignements et inscription

<http://www.urcam.org/univete/>

Contact : Pascale Baudier, Université d'été francophone en santé publique. Faculté de médecine et de pharmacie, Place Saint-Jacques 25030 Besançon cedex.

Téléphone : 03 81 66 55 75

Courriel : pascale.baudier@univ-fcomte.fr

37^{ème} congrès de la Société Francophone de Chronobiologie 18-20 Avril 2005 - Strasbourg

en partenariat avec l'Institut Servier

Les rythmes : Du gène à la fonction, de la fonction aux gènes

<http://sfc2005.u-strasbg.fr/>

Comité Scientifique

Président : P. Pévet

B. Bruguerolle

E. Challet

B. Claustrat

F. Lévi

B. Malpaux

F. Rouyer

Organisateurs :

Etienne Challet

challet@neurochem.u-strasbg.fr

03 88 45 66 93

Paul Pévet

pevet@neurochem.u-strasbg.fr

03 88 45 66 08



Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes

CNRS UMR7518 - Université Louis Pasteur

5 rue Blaise Pascal

F-67084 Strasbourg cedex - FAX 03 88 45 66 54

Comité d'organisation :

Les membres du laboratoire de Neurobiologie des Rythmes (UMR7518)

Date limite de soumission des résumés : 25 Février 2005

Lieu du congrès

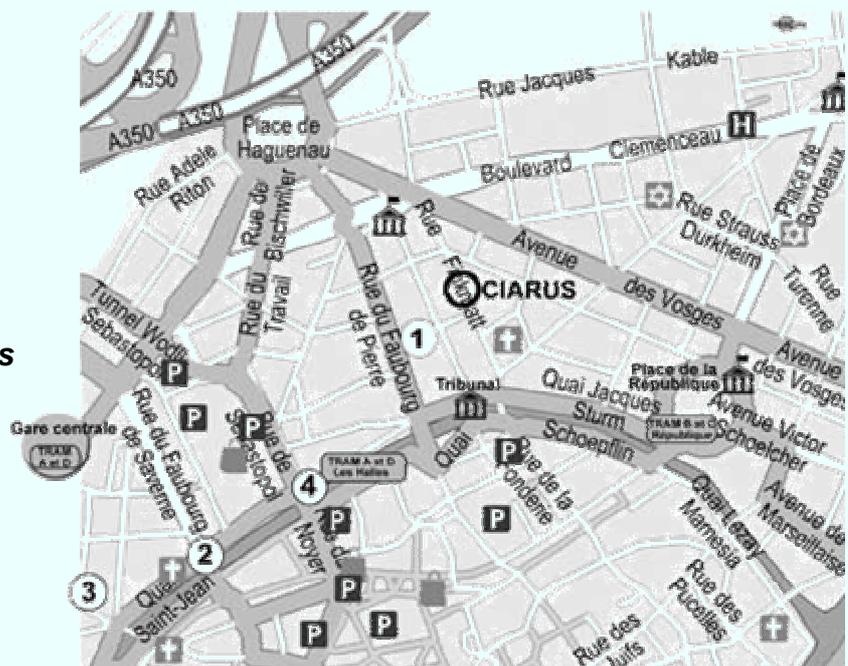
CIARUS
7, rue Finkmatt
67000 STRASBOURG
Tel : 03 88 15 27 88
<http://www.ciarus.com/>

Renseignements pratiques

- ◆ Frais d'inscription
- ◆ Logement
- ◆ Formulaire d'inscription
- ◆ Formulaire de résumé

sont disponibles sur le site du congrès.

<http://sfc2005.u-strasbg.fr/>



Programme prévisionnel

Lundi 18 avril 2005

- 09.00 -12.00 Réunion du Conseil d'administration de la SFC
- 12.00 -14.00 Accueil des participants
- 14.00 -15.30 **Session 1 - Les mécanismes moléculaires des horloges chez les êtres vivants**
F. Delaunay : Les relais transcriptionnels des oscillateurs circadiens
N. Foulkes : La lumière, la température et l'horloge circadienne du poisson zèbre
 + 2 communications
- 15.30 -17.00 **Session communications affichées (thèmes 1 et 2)**
- 17.00 -18.00 **Session 2 - Les mécanismes de synchronisation des horloges**
I. Carré : Réponses lumineuses et horloge chez *Arabidopsis*
 + 1 communication
- 18.00 -19.00 Assemblée générale de la SFC
- 20.00 -21.00 **Conférence de prestige** (en partenariat avec l'IFR des Neurosciences de Strasbourg et Neurex)
J. Arendt : L'horloge biologique et la mélatonine chez l'Homme
 Présentation de la conférencière et animation de la discussion : **B. Guardiola-Lemaitre**

Mardi 19 avril 2005

- 08.30 -10.00 **Session 3 - Les mécanismes de synchronisation des horloges (suite)**
F. Rouyer : Bases neuronales de la rythmicité circadienne chez la drosophile
O. Dkhissi-Benyahya : Entraînement des rythmes circadiens chez des souris transgéniques sans cônes M
E. Challet : Synchronisation des noyaux suprachiasmatiques: interactions entre lumière et disponibilité alimentaire
D. Becquet : Glucocorticoïdes et synchronisation de l'horloge circadienne
- 10.00 -11.00 **Session communications affichées (thèmes 3 et 4)**
- 11.00 -12.30 **Session 4 - Les sorties de l'horloge, fonctions circadiennes, photopériodisme et mélatonine**
B. Malpaux : Mélatonine et régulation photopériodique de la reproduction

V. Simonneaux : Le hamster Syrien : un nouveau modèle de régulation de l'AA-NAT, enzyme de synthèse de la mélatonine
 + 2 communications

12.30 -14.00 Déjeuner

14.00 -15.30 **Session 5 - Les sorties de l'horloge, fonctions circadiennes, photopériodisme et mélatonine (suite)**

J. Falcon : La mélatonine chez les poissons : rythmes de sécrétion et impact sur les comportements et fonctions physiologiques

P. Delagrangé : Pharmacologie des récepteurs mélatoninergiques

M. Migaud : Récepteurs à la mélatonine : régulations et fonctions
 + 1 communication

15.30 -17.00 **Session communication affichées (thèmes 5 et 7)**

17.00 -18.00 **Session 6 - Thèmes libres**
 4 communications

18.15 Départ des bus pour Barr

19.00 - 24.00 Visite cave

Dîner de gala. Remise du prix SFC 2005 "Jeune chercheur / jeune chercheuse" et des prix "Meilleures communications affichées".
 Hommage à **A. Reinberg**, un pionnier en Chronobiologie par **Y. Touitou**

Mercredi 20 Avril 2005

- 08.30 -12.30 **Session 7 - Rythmes, santé et vie sociétale**
 Partenariat SFC et ACM (Association de Chronobiologie Médicale)
B. Claustrat : Aspects génétiques et environnementaux de la sécrétion de mélatonine chez l'Homme
F. Lévi : Valeur pronostique et prédictive de la dynamique circadienne chez les patients cancéreux
F. Aujard : Vieillesse et rythmes chez l'Homme: apports des recherches fondamentales sur un modèle primate
P. Tassi : Rythme veille-sommeil chez l'enfant et organisation du temps scolaire
B. Mauvieux : Effets d'un entraînement physique et sportif sur les rythmes biologiques du travailleur de nuit
 + 4 communications
- 12.30 -14.00 Déjeuner et fin du colloque

Prix 2005 "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" de la Société Francophone De Chronobiologie

La Société Francophone de Chronobiologie attribue chaque année un prix "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" d'un montant de 1000 €. Ce prix est accordé sur la base de travaux scientifiques de haut niveau dans le domaine des rythmes biologiques.

Conditions d'attribution

Le prix sera attribué à un chercheur ou une chercheuse de moins de 32 ans révolus, d'expression française.

Le ou la lauréat(e) s'engage à rédiger un article dans sa spécialité pour le journal RYTHMES.

Le prix 2005 sera attribué à l'occasion du 37ème Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie qui se déroulera à Strasbourg du 18 au 20 Avril 2005.

Composition du dossier

Chaque dossier de candidature sera fourni en 6 exemplaires et comprendra:

- ♦ un *curriculum vitae* avec photo;
- ♦ une page résumant les travaux principaux;

- ♦ une description des résultats et perspectives en un maximum de 10 pages, références comprises;
- ♦ une liste des publications scientifiques;
- ♦ éventuellement, une lettre de présentation du Directeur du laboratoire.

**Date limite d'envoi du dossier :
31 mars 2005**

Nota : la commission d'évaluation se réserve le droit de ne pas attribuer le prix si aucun dossier n'atteint le niveau escompté.

Le dossier de candidature sera adressé à :

Etienne CHALLET, Secrétaire Général de la SFC

Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7518, Université Louis Pasteur
12 rue de l'université,
67000 STRASBOURG

Tel: 03.90.24.05.08

Fax: 03.90.24.05.28

Les chronobiologistes publient

Chronobiologie médicale, Chronothérapie par Alain E. Reinberg

La seconde édition de ce livre, qui s'adresse à tous les professionnels de la santé, a été complètement réécrite et comprend désormais trois sections qui regroupent, respectivement, A/ Les concepts fondamentaux et les mécanismes des rythmes biologiques et de l'organisation temporelle humaine, B/ Les domaines cliniques où la chronobiologie médicale possède des applications, C/ Les domaines cliniques où le volume

des travaux en cours justifie une synthèse des connaissances.

Table des matières

- A. Rythmes biologiques et organisation temporelle humaine. Concepts fondamentaux et mécanismes
- B. Pratique clinique de la chronobiologie médicale et de la chronothérapie
- C. Chronobiologie médicale : travaux en cours

Éditions MÉDECINE-SCIENCES. FLAMMARION. PARIS

Seconde édition 2003. 298 pages. 60€

Nos horloges biologiques sont-elles à l'heure ? par Alain Reinberg

Ce petit livre de 62 pages s'adresse à ceux qui, ayant quelques notions des Sciences du vivant, ont entendu parler d'horloges biologiques, de chercheurs en chronobiologie et se posent questions sur les unes et les autres. Les réponses proposées sont aussi courtes, claires et solides que possible.

Table des chapitres

Où, comment et quand ?

Qu'est-ce qu'un rythme biologique ?

Des garde-temps : les horloges biologiques

Pourquoi avons-nous des rythmes et des horloges biologiques ?

Petite histoire des horloges biologiques

Rythmes, maladies et médicaments

Quand les horloges se dérèglent

Comment remettre nos horloges à l'heure ?

Éditions : Le Pommier. Paris. 4€

« Les petites pommes du savoir »

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

Vous devez participer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à Fabienne Aujard, rédactrice en chef de 

Seules sont acceptées les contributions sous forme informatique, textes et figures, noir et blanc et couleurs. Cela assure la qualité de ce qui est produit, d'autant plus appréciable si vous optez pour la lecture électronique, qui, elle, est en couleurs !

Vous devez envoyer vos contributions en document attaché. Les fichiers seront préférentiellement sauvegardés au format *.rtf, *.doc ou *.txt après avoir été produits par un traitement de texte standard. Pour tout autre format que ces formats répandus, nous consulter.

Il est impératif de nous faire parvenir un fichier texte sans retours à la ligne multiples, tout en conservant l'accentuation. De même, ne mettez pas de lignes blanches pour marquer les paragraphes ni mises en page complexes, que nous devons de toutes façons changer pour rester dans le style du journal.

Les images pourront être en tiff, bmp, gif, jpeg, jpg, png ou epsf. Rythmes est mis en page sur un PC, donc les formats PC sont préférés, car cela évite des manipulations.

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à fabienne.aujard@wanadoo.fr avec copie à jean-francois.vibert@upmc.fr et beau@vjf.inserm.fr.

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Jean-François Vibert

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Bernard Bruguerolle Bernard.bruguerolle@medecine.univ-mrs.fr
Vice président	Edgar Wagner wagner@uni-freiburg.de
Secrétaire général	Etienne Challet challet@neurochem.u-strasbg.fr
Secrétaire adjointe	Sophie Lumineau Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr
Trésorière	Fabienne Aujard fabienne.aujard@wanadoo.fr
Trésorière adjointe	Berthe Vivien-Roels vivien@neurochem.u-strasbg.fr

Les articles publiés dans ce bulletin reflètent l'opinion de leurs auteurs, et en aucun cas celle de la Société Francophone de Chronobiologie.

Ont contribué à ce numéro

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Bernard Bruguerolle
Etienne Challet
Sophie Lumineau
Paul Pévet
Alain Reinberg
Jean-François Vibert

Rythmes est édité par la Société Francophone de Chronobiologie, Siège Social : Faculté des Sciences et Techniques. Laboratoire de Biologie Animale et Appliquée, 23 rue du Dr Paul Michelon, 42023 Saint-Étienne Cedex 2. Directeur de la publication : Bernard Bruguerolle. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard. Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Faculté de Médecine, Université Louis Pasteur, Strasbourg.

Site Web : <http://www.sf-chronobiologie.org> Numéro ISSN 0154-0238.