

# RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 40 - Numéro 1

Mars 2009

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

## Sommaire

**Éditorial** 1

### Articles et commentaires

S. Royant-Parola : Lettre ouverte : Une société décalée 2

M. Cuesta : Influence sérotonergique sur l'horloge circadienne principale 6

**Annonces de congrès, conférences et ouvrages** 5, 24-31

### Rubriques

Mise à jour de l'annuaire électronique 2

Renouvellement du CA 3

Notre site Web 4

Résumé de thèse 29

Chronobiologistes 32



## Éditorial

Le XI<sup>ème</sup> congrès de l'**European Biological Rhythms Society (EBRS)** se tiendra à Strasbourg du 22 au 28 Août 2009. C'est l'occasion pour la Chronobiologie Française réunie de manifester toute sa vigueur intellectuelle. C'est en particulier la possibilité pour les plus jeunes de présenter leurs travaux, fussent-ils incomplets, d'approfondir leurs connaissances dans des domaines scientifiques où les développements vont galopant, d'échanger largement et de façon informelle avec les seniors pendant presque une semaine. La SFC a suivi depuis plusieurs années une politique forte de promotion de la recherche des doctorants et post-doctorants. Le prix de la SFC couronnant les travaux de recherche des moins de 35 ans atteint un montant significatif. Les post-doc ont la possibilité de bénéficier d'une bourse de voyage pour assister aux congrès de la SFC, en l'occurrence de l'EBRS. Cette année, sous l'impulsion d'Howard Cooper, le conseil d'administration de la SFC prévoit d'accorder à titre exceptionnel une dizaine de bourses subventionnant l'inscription d'étudiants francophones à l'EBRS, soit 2500€. La faible contrepartie demandée à l'ensemble

des bénéficiaires est une participation spontanée à la vie de notre société sous forme d'articles publiés dans « Rythmes ». Les rédacteurs de notre revue, Fabienne Aujard en particulier, éprouvent beaucoup de difficultés pour obtenir de tels articles. Cette situation nuit même à la ponctualité de la parution de notre revue. Il serait donc souhaitable que les jeunes chercheurs concernés, poussés par leur directeur de thèse, ressentent l'importance de nous adresser un tel document. A delà de l'engagement moral, ceci constitue pour chacun un excellent exercice permettant de prendre un peu de recul vis-à-vis de son travail de recherche

**Bruno Claustrat**  
Président





## Lettre ouverte Une société décalée

**Sylvie Royant-Parola**

[sylvie@royant-parola.fr](mailto:sylvie@royant-parola.fr)

[blog : www.morphee.biz](http://www.morphee.biz)

**L**es habitudes de vie changent, les habitudes de sommeil aussi. S'endormir le soir et se réveiller le matin est le propre des animaux diurnes que nous sommes. Pourtant notre société grâce à la technologie qui progresse exponentiellement modifie les règles du jeu. L'arrivée de l'électricité a permis l'instauration d'un travail continu dans certains secteurs industriels dont le rendement fut fortement amélioré par cette activité 24h sur 24. Le simple fait d'appuyer sur l'interrupteur de la lampe qui éclaire la pièce transforme l'environnement. Du noir hostile, dangereux, la lumière apporte le confort et la maîtrise de ce qui est autour de nous.

Quelle différence alors entre le jour et la nuit ? Que ne peut-on faire la nuit qui impose absolument un break, un repos, certes nécessaire, mais qui peut venir plus tard, à l'aube ou dans la journée ? Sur le plan professionnel la mondialisation impose aux entreprises une présence partout dans le monde. Cadres, consultants, dirigeants, bougent d'un point à l'autre de la planète au rythme des jets-lags désynchronisant. Et même lorsqu'on bouge peu, si l'on compare les programmes de télévision proposés actuellement à ceux existant il y a 30 ans on constate que des émissions intéressantes ou des films touchant un large public commencent à 23h30 alors que c'était l'horaire de la fin des émissions auparavant. Autre révolution, Internet avec ses jeux, ses réseaux, ses chats, ses forums qui propose à toute heure un échange possible avec l'autre. Signe des temps une grande chaîne d'hôtel du groupe Accor s'interroge sur la création de chambres aveugles, sans fenêtres mais offrant un confort high tech avec télévision numérique grand écran, connexion internet, room service 24h sur 24h pour ceux qui veulent continuer à vivre à leur rythme.

Parallèlement on observe que les adolescents se couchent de plus en plus tard, phénomène qui touche aussi bien le jeune américain, que le japonais, l'australien, ou l'européen, pays du monde pour lesquels nous avons des études publiées. Phénomène tout à fait nouveau noté par les pédi-

(Suite page 3)

### *Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC*

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel :

Fax :

Titres, fonctions :

Courriel :

Adresse :

Mots clefs :



#### **Pensez à actualiser vos données**

**Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;**

**Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 4).**

**Etienne CHALLET**, Secrétaire Général de la SFC  
Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes  
CNRS UPR 3212, Université Louis Pasteur  
5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex  
Tel : 03.88.45.66.93 ; Fax : 03.88.45.66.54  
e-mail : [challet@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:challet@neurochem.u-strasbg.fr)

(Suite de la page 2)

tres, des syndromes de retard de phase (un endormissement tardif associé à un réveil tardif) se voient maintenant chez des enfants. Ce décalage des horaires de sommeil particulièrement vrai les veilles de jour sans école, va de pair avec une perte conséquente du temps de sommeil. Nous avons des chiffres qui objectivent en 30 ans une réduction de 2 à 3 h de sommeil chez l'adolescent. L'étude dièse menée en Ile de France par l'Académie de Paris et la CPAM montre que les enfants se couchent de plus en plus tard et qu'ils dorment moins. Ainsi plus de 80 % des jeunes interrogés se couchent après 22h la veille d'un jour de cours et la moitié d'entre eux (45 % des filles et 55 % des garçons) passent plus de 3 heures par jour devant un écran de télé ou d'ordinateur. Au niveau de la 3e, un quart se couche même après minuit.

Force est de constater que la société se décale, avec des horaires de coucher de plus en plus tardifs, alors que les horaires de lever en période de travail restent sensiblement les mêmes. Conséquence inévitable, une privation de sommeil s'installe insidieusement. Dormir moins n'est pas sans risque sur la santé. Alors que faire ? Décaler l'ensemble des horaires ? S'endormir plus tard et travailler, suivre ses cours, et tout simplement « vivre » plus tard ? Ou au contraire, remettre de l'ordre dans tout ça ! Et recalibrer tout ce petit monde peu à l'écoute de nos rythmes ancestraux. Pas facile de répondre dans le contexte mondial du problème.

Il faudrait trouver des règles de bonne conduite pour répondre aux comportements induits par les nouvelles technologies. Mais elles évoluent parfois si vite qu'il est illusoire de croire qu'on va à la fois comprendre et maîtriser les problèmes induits. Le souci est pour nos adolescents. Comment les conseillers, comment les aider à rester dans des limites acceptables, eux qui ont tant besoin de savoir jusqu'où ils peuvent aller ? A force de ne pas savoir répondre, ces dernières années sont inquiétantes par la dérive observée dans les horaires de sommeil de la population des adolescents. Ils sont de plus en plus nombreux à venir en consultation, poussés par leurs parents car ils sont incapables de s'endormir avant 2 h ou 3 h du matin. S'ils arrivent à se lever le lendemain pour aller au lycée, rester éveillé dans la journée pour suivre les cours est un exploit. Avec les conséquences que l'on imagine, difficultés scolaires, rupture scolaire, puis souvent dépression...

Il est temps de prendre conscience de cette évolution pour décider ensemble des solutions, afin de ne pas se dire dans 10 ans que l'on a négligé toute une part de notre jeunesse.



## Renouvellement du CA

Dans le cadre du renouvellement de plusieurs membres du Conseil d'Administration de la SFC, nous demandons aux personnes intéressées (membres à jour de leur cotisation, y compris les personnes exerçant en libéral) de présenter leur candidature par l'envoi d'un CV et d'une lettre de motivation à :

**Etienne CHALLET**, Secrétaire Général de la SFC  
*Laboratoire de Neurobiologie des Rythmes*  
CNRS UPR 3212, Université Louis Pasteur  
5 rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG Cedex  
Tel : 03.88.45.66.93 ; Fax : 03.88.45.66.54  
e-mail : [challet@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:challet@neurochem.u-strasbg.fr)

Des candidatures pourront être soutenues par le CA actuel afin de respecter la pluridisciplinarité et assurer une représentativité équitable en fonction des thématiques, conformément à l'article N° 8 des statuts de la SFC.

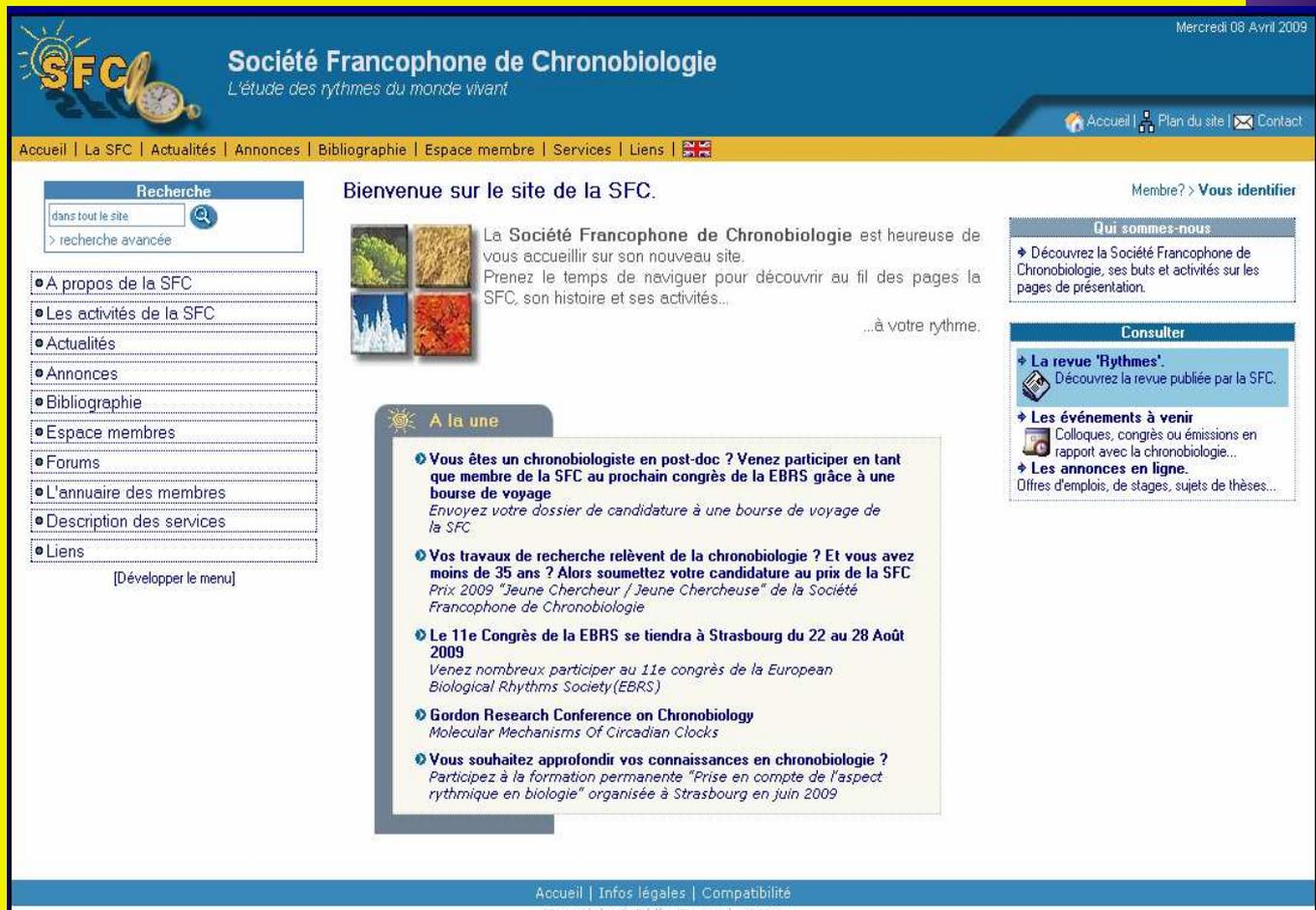
## Visitez régulièrement le site Web de la SFC

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 fiche. 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



Mercredi 08 Avril 2009

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

Accueil | La SFC | Actualités | Annonces | Bibliographie | Espace membre | Services | Liens

Accueil | Plan du site | Contact

Membre? > Vous identifier

**Recherche**  
dans tout le site  
> recherche avancée

- A propos de la SFC
- Les activités de la SFC
- Actualités
- Annonces
- Bibliographie
- Espace membres
- Forums
- L'annuaire des membres
- Description des services
- Liens

 [Développer le menu]

**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.

**A la une**

- **Vous êtes un chronobiologiste en post-doc ? Venez participer en tant que membre de la SFC au prochain congrès de la EBRS grâce à une bourse de voyage**  
Envoyez votre dossier de candidature à une bourse de voyage de la SFC.
- **Vos travaux de recherche relèvent de la chronobiologie ? Et vous avez moins de 35 ans ? Alors soumettez votre candidature au prix de la SFC Prix 2009 "Jeune Chercheur / Jeune Chercheuse" de la Société Francophone de Chronobiologie**
- **Le 11e Congrès de la EBRS se tiendra à Strasbourg du 22 au 28 Août 2009**  
Venez nombreux participer au 11e congrès de la European Biological Rhythms Society (EBRS)
- **Gordon Research Conference on Chronobiology**  
Molecular Mechanisms Of Circadian Clocks
- **Vous souhaitez approfondir vos connaissances en chronobiologie ?**  
Participez à la formation permanente "Prise en compte de l'aspect rythmique en biologie" organisée à Strasbourg en juin 2009

**Qui sommes-nous**

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

**Consulter**

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

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.

# XI. Congress of the European Biological Rhythms Society

August 22-28, 2009  
Strasbourg, France

in association with  
the Japanese Society for Chronobiology

Home

What is EBRS?

What is JSC?

Program

Registration

Call for Papers

Accommodation

Location

Travel  
Information

Fellowships

Sponsors

Social Events

Important Dates

Contact

Links

## Message from the organizers

We are proud to have the opportunity to invite you to Strasbourg in France (August, 22nd –28th, 2009) to participate in the XI Congress of the European Biological Rhythms Society, organized in association with the Japanese Society for Chronobiology (...)

[> read more](#)

## International Scientific Committee

Paul Pévet, Chairman (Strasbourg, F)  
Shizufumi Ebihara (Nagoya, J)  
Carolina Escobar (Mexico DF, M)  
Russell Foster (Oxford, UK)  
Ken-ichi Honma (Hokkaido, J)  
Andries Kalsbeek (Amsterdam, NL)  
David Kennaway (Adelaide, AU)  
Horst-Werner Korf (Frankfurt/Main, G)  
Hitoshi Okamura (Kobe, J)  
François Rouyer (Gif sur Yvette, F)  
William Schwartz (Worcester, USA)  
Shigenobu Shibata (Tokyo, J)  
Rae Silver (New York, USA)  
Debra Skene (Guildford, UK)  
Jörg H. Stehle (Frankfurt/Main, G)  
Alena Sumova (Praha, Czech Republic)

## Local Organising Committee

Paul Pévet (Chairman)  
Béatrice Bothorel  
Patrice Bourgin  
Etienne Challet  
Marie-Paule Felder-Schmittbuhl  
David Hicks  
Mireille Masson-Pévet  
Valérie Simonneaux

<http://ebrs2009.u-strasbg.fr/>

ebrs



Contact: [ebrs2009@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:ebrs2009@neurochem.u-strasbg.fr)

EBRS 2009 • Centre de Neurochimie • 5 rue Blaise Pascal • F-67084 Strasbourg cedex • Tel.: +33(0)3 88 45 66 71



## Influence sérotonergique sur l'horloge circadienne principale

Marc Cuesta

INCI/Dpt Neurobiologie des Rythmes, UPR 3212

5, rue Blaise Pascal, 67084 STRASBOURG

[cuesta@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:cuesta@neurochem.u-strasbg.fr)

**Résumé :** Les noyaux suprachiasmatiques (SCN) situés dans l'hypothalamus sont le siège de l'horloge circadienne principale chez les Mammifères. Les SCN sont synchronisés par divers facteurs, dont la lumière est le plus puissant. Du fait de la présence de projections entre les noyaux du raphé et les SCN qui libèrent de la sérotonine (5-HT), le système sérotonergique représente l'une des autres voies d'entrée possibles permettant la synchronisation.

Ce système, possédant de nombreux noyaux regroupés sous le terme de noyaux du raphé, reçoit de nombreuses afférences et innerve une multitude de structures cérébrales. De plus, le système sérotonergique est le système neurochimique possédant le plus grand nombre de sous-type de récepteurs. Jusqu'à sept de ces sous-types sont exprimés dans les SCN des rongeurs nocturnes et cette grande variété sous-tend le fait que la modulation sérotonergique de l'horloge circadienne principale s'exprime de multiples manières. En retour, cette dernière contrôle la rythmicité de nombreux éléments du système sérotonergique (rythme de l'enzyme de synthèse de 5-HT, rythme de libération de 5-HT...).

Un premier rôle circadien à attribuer au système sérotonergique est de moduler directement le fonctionnement des SCN de manière non-photique. D'une part, chez les rongeurs nocturnes (Souris, Hamster et Rat), une stimulation sérotonergique en milieu de jour subjective induite par une injection d'agoniste sérotonergique (ex. 8-OH-DPAT, agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub>) ou d'inhibiteur de recapture de la sérotonine (ex. fluoxétine), provoque des avances de phase comportementales, ainsi qu'une altération de l'expression de certains gènes horloges dans les SCN (inhibition de *Per1* par exemple). Ces composés sont par contre, sans effets durant la nuit subjective. De plus, chez le Rat, l'injection d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> ou 5-HT<sub>3</sub>, réalisée pendant la nuit subjective, induit des effets mimant ceux de la lumière. En d'autres termes, ces agonistes provoquent des déphasages de l'activité locomotrice et une activation de l'expression de *Per1* et *Per2* dans les SCN. D'autre part, chez les rongeurs diurnes et plus précisément chez l'*Arvicanthis* soudanais, une injection de (+) 8-OH-DPAT ou de fluoxétine provoque également des avances de phase de l'activité locomotrice, mais essentiellement pendant la nuit subjective et sans association avec une altération de l'expression des gènes horloges dans les SCN. Il semble que la fenêtre de sensibilité circadienne à une stimulation sérotonergique est opposée entre rongeurs nocturnes et diurnes, mais dans les deux cas celle-ci survient lors de la période de repos des animaux, suggérant que ce facteur non-photique est dépendant du cycle veille sommeil. Enfin, que ce soit pour les espèces diurnes ou nocturnes, les effets non-photiques résultent d'une activation concomitante des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub>. Chez le Rat, les effets de type photique sont eux, dus à l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> ou 5-HT<sub>3</sub>.

Le deuxième rôle circadien du système sérotonergique est de moduler la synchronisation photique. Chez les rongeurs nocturnes (Souris, Hamsters et Rat), une injection de 8-OH-DPAT ou de fluoxétine inhibe les déphasages comportementaux induits par un créneau lumineux. De plus, chez le Rat, ces injections provoquent une altération de l'expression des gènes horloges dans les SCN. Chez les rongeurs diurnes, l'injection de ces composés provoque une potentialisation des déphasages induits par la lumière ainsi qu'une altération des gènes horloges dans les SCN. Encore une fois, les effets d'une stimulation sérotonergique sur les SCN sont opposées entre espèces diurnes et nocturnes. Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> sont responsables de ces effets à la fois chez les espèces diurnes et nocturnes. Enfin, chez le Rat, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> provoque une potentialisation des déphasages induits par la lumière.

L'ensemble de ces données démontre à quel point le système sérotonergique joue un rôle crucial dans les mécanismes régulant le fonctionnement de l'horloge circadienne principale et dans ceux sous-tendant diurnalité et nocturnalité *via* la multitude de sous-types de récepteurs présents dans les SCN.

## Introduction

La lumière est considérée comme le facteur le plus puissant pour synchroniser l'horloge circadienne principale située dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN), chez les Mammifères. Cependant, l'horloge est susceptible d'être influencée par une multitude d'autres facteurs dits non-photiques (par opposition au facteur photique). Chez les animaux nocturnes, la majorité de ces facteurs, appliqués durant le jour subjectif, induisent des avances de phase de l'activité locomotrice et ont une action inhibitrice sur la transcription de certains gènes horloges. Quelques études rapportent également de petits retards de phases comportementaux durant la nuit subjective, mais ceux-ci ne sont pas systématiquement présents et apparaissent donc négligeables (Figure 1).

Néanmoins, il semble que les SCN des animaux

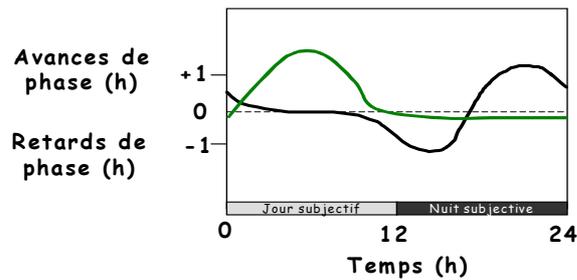
diurnes réagissent différemment en fonction du facteur non-photique étudié, comme nous le verrons par la suite. Il est important de rappeler qu'afin d'observer les effets des facteurs non-photiques, les animaux sont placés en obscurité constante (DD) (ou en lumière continue=LL). Ces conditions permettent de s'affranchir des effets directs de la lumière, phénomène que l'on nomme « masquage », ainsi que des effets synchroniseurs de la lumière. Un masquage négatif correspond à un processus empêchant la composante circadienne de s'exprimer pleinement (Aschoff et al. 1982). Par exemple, chez les animaux nocturnes, une exposition à la lumière pendant la nuit a un effet inhibiteur sur l'activité locomotrice (Redlin 2001). Le masquage positif permet à une variable de s'exprimer en plus de sa composante circadienne. Ainsi, un créneau de lumière appliqué pendant la nuit va induire une activité loco-

(Suite page 7)

(Suite de la page 6)

trice chez des rongeurs diurnes censés être inactifs (Redlin et Mrosovsky 2004). Les composantes circadiennes ne se caractérisent donc dans leur totalité qu'en conditions environnementales constantes (DD), ce qui permet un « démasquage » des variables considérées.

L'hyperactivité transitoire induite pendant la phase de sommeil des animaux nocturnes, comme le Hamster syrien (correspondant au jour subjectif), est l'un des facteurs non-photiques le mieux étudié. Afin d'induire cette hyperactivité, l'animal doit avoir accès à une nouvelle roue pendant le jour subjectif, ce qui provoque chez lui une forte activité, se traduisant ultérieurement par une avance de phase de l'activité locomotrice (Reebs et Mrosovsky 1989) corrélé à une diminution transitoire des niveaux d'ARNm de *Per1* et *Per2* dans les SCN (Maywood et al. 1999 ; Maywood et Mrosovsky 2001). Cette hyperactivité est considérée comme cruciale pour l'induction de l'avance de phase, car si l'animal court peu ou est immobilisé, ces avances de phase sont alors très faibles, voire indétectables. Une étude plus récente (Antle et Mistlberger 2000), menée chez le Hamster syrien, montre que le facteur causant ces avances de phase ne serait pas le degré d'activité physique en soi, mais plutôt la privation de sommeil. Ce facteur est efficace uniquement pendant le jour subjectif chez les animaux nocturnes, car c'est à ce moment qu'ils dorment. Néanmoins, la Souris ne présente pas de déphasage en réponse à une privation de sommeil (Challet et al. 2001) et chez le Rat, les déphasages produits par une hyperactivité sont faibles (Mistlberger 1991). Il semblerait donc qu'il existe dans ce cas une sensibilité différentielle de l'horloge circadienne principale en fonction de l'espèce étudiée. Chez les rongeurs diurnes, les études sur la privation de sommeil sont quasi-inexistantes. Chez le Spermophile d'Europe, le confinement dans une roue, réalisé chaque jour à la fin de la période d'activité est capable de synchroniser l'activité locomotrice (Hut et al. 1999). Selon les auteurs, ce confinement, pratiqué en toute fin de jour subjectif, induit des avances de phase de l'activité locomotrice, ce qui permet la synchronisation. Ces résultats seraient donc similaires à ceux obtenus chez les espèces nocturnes. Cependant, il est possible que ce soit en tout début de nuit subjective qu'agisse ce facteur (car le confinement dure 3 h), ce qui correspondrait plus aux effets non-photiques de la privation de sommeil (puisque cette espèce



**Figure 1 :** Courbe de réponse de phase aux stimuli photiques (courbe noire) et non-photiques (courbe verte) chez le Hamster syrien. (D'après Challet et Pévet, 2003)

est diurne et entre donc en période de sommeil en début de nuit) et marquerait donc une différence entre espèces nocturnes et diurnes. Chez l'Homme par contre, il a été montré qu'un exercice physique conduit à des retards de phase lorsqu'il est pratiqué de manière soutenue en début de nuit (Buxton et al. 1997 ; 2003 ; Van Reeth et al. 1994).

Au niveau cérébral, plusieurs arguments peuvent être avancés pour expli-

quer de quelle manière sont générées ces avances de phase. Tout d'abord, il existe des projections sérotonergiques émanant des noyaux du raphé médian (NRM) et dorsal (NRD) qui aboutissent aux SCN, respectivement de manière directe et indirecte via les feuillets intergénéculés latéraux (IGL ; Meyer-Berstein et Morin 1996 ; Figure 2).

Par ailleurs, si l'on induit une hyperactivité chez le Hamster syrien, la libération endogène de sérotonine (5-HT ou 5-hydroxytryptophane) provenant des fibres du NRM augmente dans les SCN (Dudley et al. 1998). De plus, le système sérotonergique joue un rôle dans la régulation de la veille et du sommeil, puisque certains neurones du raphé sont actifs spécifiquement pendant la veille (Jacobs et Fornal 1999). Enfin, chez les espèces nocturnes, des injections d'agonistes sérotonergiques, réalisées en milieu de jour subjectif, induisent des avances de phase de l'activité locomotrice, couplées à une diminution de la transcription de *Per1* et *Per2* (Cutrera et al. 1994 ; 1996 ; Horikawa et al. 2000 ; Horikawa et Shibata 2004 ; Mendoza et al. 2008). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus avec la privation de sommeil. Tous ces arguments impliquent donc fortement le système 5-HT dans la modulation non-photique de l'horloge circadienne principale.

Après avoir réalisé une description du système sérotonergique, nous étudierons ses effets de modulation de l'horloge circadienne principale. Nous aborderons les effets non-photiques de la sérotonine sur l'horloge, ainsi que son influence sur la synchronisation photique, en prenant soin dans les deux cas de déterminer les récepteurs sérotonergiques responsables des effets observés.

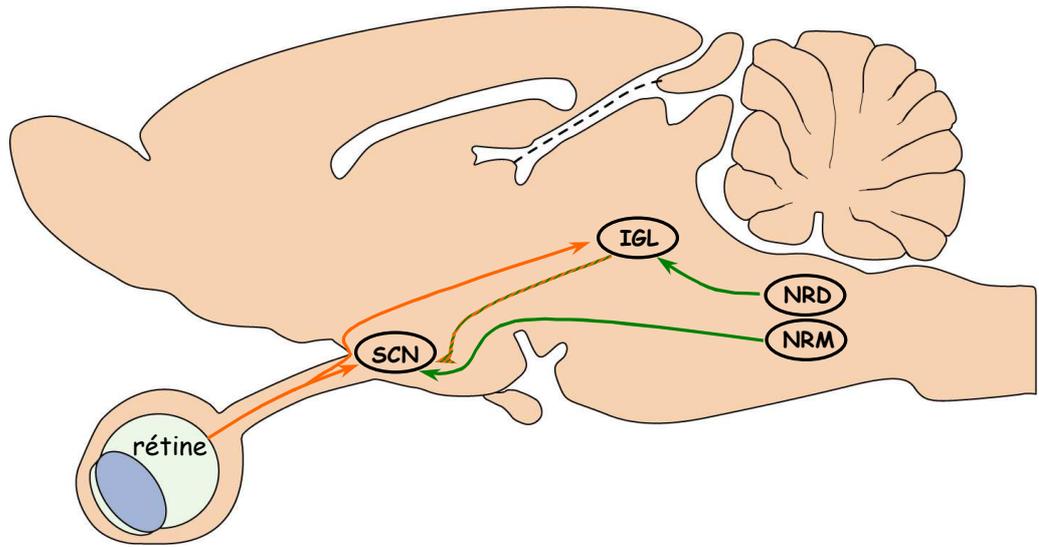
## Le système sérotonergique

La sérotonine a été découverte dans le sang au 19<sup>ème</sup> siècle (Rapport et al. 1948). Le premier rôle attribué à cette molécule est d'induire une constric-

(Suite page 8)

(Suite de la page 7)

tion des vaisseaux sanguins. En 1953, son rôle en tant que neurotransmetteur du système nerveux fût mis en évidence (Twarog et Page 1953). Depuis, il a été démontré que la 5-HT et plus généralement le système sérotonergique sont impliqués dans de très nombreuses fonctions, comme le sommeil, la douleur, la thermorégulation et la modulation des rythmes circadiens. Ce système est également impliqué dans divers troubles comprenant l'anxiété et la dépression.



**Figure 2 :** Principales voies afférentes aux SCN : Les flèches orange représentent le transfert des informations photiques de manière directe (tractus rétino-hypothalamique) ou indirecte (voie rétino-géniculo-hypothalamique). Les flèches vertes représentent le transfert d'une partie des informations non-photiques via des projections sérotonergiques directes ou indirectes. IGL : feuillet inter-géniculé ; NRD : noyau du raphé dorsal ; NRM : noyau du raphé médian ; SCN : noyau suprachiasmatique.

## Données anatomiques

### Les noyaux sérotonergiques

Les noyaux contenant de la 5-HT sont compris dans la région bulbo-pontique et peuvent être séparés en deux groupes (Jacobs et Azmitia 1992).

Le groupe postérieur (ou inférieur) comprend 3 noyaux du raphé : pallidus (B1), obscurus (B2) et magnus (B3), ainsi qu'une région mal définie de la medulla oblongata (B4).

Le groupe antérieur (ou supérieur) est composé de 4 noyaux du raphé : médian [NRM ; partie pontique (B5) + partie mésencéphalique (B8)], dorsal [NRD ; partie pontique (B6) + partie mésencéphalique (B7)], linéaire (B8) et latéral (B9).

Le NRD est le noyau le plus riche en 5-HT (40%) et il est subdivisé en quatre régions : dorsomédiane, ventromédiane et deux régions latérales.

### Afférences

Les noyaux du raphé reçoivent de nombreuses afférences originaires d'autres noyaux du tronc cérébral, comme les noyaux vestibulaires supérieurs, périhypoglossaux, du tractus solitaire, du locus coeruleus, de la substance noire, de l'aire tegmentale ventrale et de la substance grise périaqueducale (Kalen et al. 1985). Des afférences proviennent également de l'habénula latérale, du cortex préfrontal, de l'hypothalamus (aires préoptiques et latérales) et du thalamus (Sakai et al. 1977). Il est important de noter qu'une grande partie des afférences comprennent des interconnexions entre les différents noyaux du raphé, notamment entre NRM et NRD

(Mosko et al. 1977).

### Efférences

Les projections émanant du raphé sont séparées en deux voies principales.

Les projections descendantes émanent des raphés postérieurs et projettent vers la moelle épinière. Elles sont organisées en deux voies (Jacobs et Azmitia 1992). La première voie, nommée voie bulbo-spinale, prend naissance dans les noyaux B1 et B4 et innerve les différentes parties de la moelle épinière. Son rôle serait notamment de moduler les informations nociceptives (Ruda et al. 1982). La deuxième voie, originaire du NRD, va moduler l'activité du locus coeruleus.

Les projections ascendantes prennent naissance dans les raphés antérieurs et projettent vers le cerveau antérieur. La majorité de ces fibres ne sont pas myélinisées (Azmitia et Gannon 1983). Elles sont organisées en trois voies, dorsale, médiale et ventrale et se rejoignent plus rostralement, constituant une partie du faisceau médial du télencéphale. Ces trois voies innervent quasiment toutes les régions du cerveau mais de manière plus ou moins importante. Les principales régions innervées sont le bulbe olfactif, la région septale, l'hippocampe, le néostriatum, l'amygdale, le cortex cérébral, le thalamus (dont les IGL) et l'hypothalamus (Azmitia et Segal 1978). Dans cette dernière structure, nous avons déjà précisé que les SCN recevaient des afférences du NRM (Meyer-Berstein et Morin 1996).

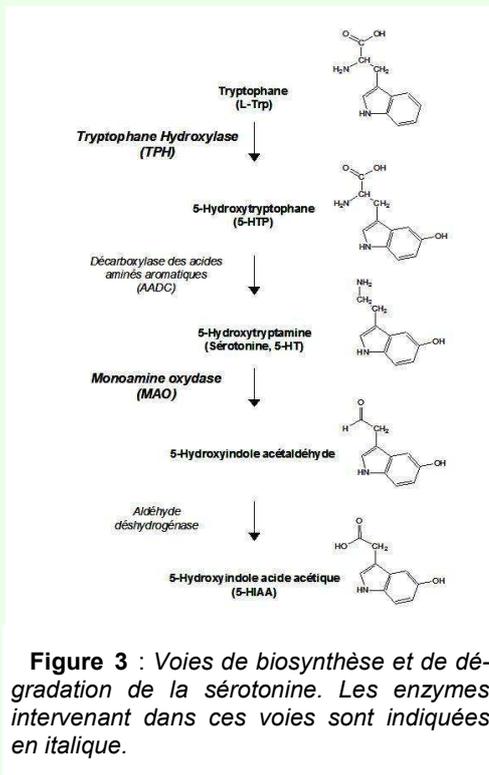
(Suite page 9)

(Suite de la page 8)

## Les neurones sérotonergiques

### De la synthèse à la dégradation

La 5-HT est une amine biogène faisant partie des indolamines. Le précurseur de la synthèse de 5-HT est l'acide aminé L-tryptophane (L-Trp). Ce dernier est apporté par l'alimentation et rejoint le système nerveux central via des transporteurs. La voie de synthèse est composée de deux étapes (Figure 3) et se déroule dans les terminaisons présynaptiques. La première implique la tryptophane hydroxylase (TPH), l'enzyme limitante de cette voie de synthèse (Lovenberg et al. 1967), qui permet de transformer le L-Trp en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Le 5-HTP subit alors une décarboxylation rapide via la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) produisant la 5-hydroxytryptamine (5-HT) ou sérotonine. La AADC n'est pas considérée comme limitante pour la biosynthèse de 5-HT. En effet, elle est fortement exprimée dans le cerveau et son activité enzymatique est 50 à 100 fois plus élevée que celle de la TPH. Il existe deux formes de TPH : TPH1 dans les tissus périphériques et TPH2 dans le système nerveux central.



**Figure 3 :** Voies de biosynthèse et de dégradation de la sérotonine. Les enzymes intervenant dans ces voies sont indiquées en italique.

Une fois synthétisée, la 5-HT va être stockée dans des vésicules de sécrétion via le transporteur vésiculaire des monoamines. Dans ces vésicules, la 5-HT se lie à une protéine spécifique, la SBP (serotonin binding protein) formant le complexe 5-HT-SBP (Gershon et al. 1983). Une fois libérée dans la fente synaptique, le complexe se dissocie et la 5-HT peut se fixer sur ses récepteurs. La 5-HT

est ensuite éliminée de l'espace extracellulaire grâce à un transporteur de recapture spécifique de la sérotonine (SERT) situé sur des neurones sérotonergiques et non-sérotonergiques, ainsi que sur les cellules gliales (Pickel et Chan 1999 ; Zhou et al. 1998). Dans le milieu intracellulaire, la 5-HT est alors rapidement catabolisée en 5-hydroxyindole acide acétique (5-HIAA) par l'action successive de deux enzymes, la monoamine oxydase (MAO) puis l'aldéhyde déshydrogénase.

### Activité électrique

L'activité électrique des neurones à 5-HT est lente et régulière et possède une activité intrinsèque observée in vivo (Aghajanian et Vandermaelen 1982). De plus, lorsque le NRD est isolé de ses afférences, les neurones de cette structure continuent à présenter un lent profil d'activité rythmique (Mosko et Jacobs 1977).

De nombreux facteurs régulent l'activité électrique des neurones à 5-HT. Parmi eux, on retrouve la 5-HT elle-même, qui exerce son rôle régulateur via des auto-récepteurs 5-HT présynaptiques. D'autres neurotransmetteurs influent aussi sur cette activité de manière positive (noradrénaline et glutamate) ou négative (GABA, histamine et glycine).

Le cycle veille-sommeil est corrélé à l'activité des neurones à 5-HT. En effet, chez le Chat, l'activité des neurones à 5-HT du NRD est lente et régulière pendant la phase de veille (Trulsson et Jacobs 1979). Lors de l'entrée dans la phase de sommeil, cette activité décroît et perd sa rythmicité, jusqu'à disparition complète de l'activité une fois que l'animal entre en sommeil paradoxal. De plus, la libération de 5-HT est corrélée à l'activité électrique (maximale pendant la veille, minimale pendant le sommeil paradoxal). Ces résultats mettent en avant l'étroite relation qui lie le système sérotonergique au cycle veille-sommeil.

## Les récepteurs sérotonergiques

### Généralités

Le système sérotonergique est sans aucun doute le système neurochimique possédant le plus grand nombre de sous-types de récepteurs différents. À ce jour, 15 gènes codant pour ces récepteurs ont été clonés dans le cerveau des Mammifères (Hoyer et Martin 1997). Sept différentes classes ont été mises en évidence et l'on peut les répartir en 5 groupes. Le premier groupe comprend les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>3B</sub>, 5-HT<sub>3C</sub>, 5-HT<sub>3D</sub> et 5-HT<sub>3E</sub>), seul groupe représentant la famille des récepteurs ionotropiques (récepteurs canaux). Les autres groupes sont tous formés de récepteurs métabotropiques (récepteurs couplés aux protéines G) que l'on discrimine en fonction du système principal de seconds messagers qu'ils activent :

(Suite page 10)

(Suite de la page 9)

- Groupe couplé aux protéines  $G_{\alpha_i}/G_{\alpha_o}$  : 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> et 5-HT<sub>1F</sub>.
- Groupe couplé aux protéines  $G_{\alpha_q}$  : 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>.
- Groupe couplé aux protéines  $G_s$  : 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7A</sub>, 5-HT<sub>7B</sub>, 5-HT<sub>7C</sub> et 5-HT<sub>7D</sub>.
- Groupe dont le couplage est incertain : 5-HT<sub>5A</sub> et 5-HT<sub>5B</sub>.

De plus, l'épissage alternatif, l'édition de l'ARNm et les modifications post-traductionnelles augmentent encore la diversité des récepteurs métabotropiques à la sérotonine.

### Récepteurs sérotonergiques présents dans les SCN

Un grand nombre de sous-types de récepteurs sérotonergiques sont exprimés à la surface de la membrane plasmique des cellules des SCN, dont la nature varie légèrement en fonction de l'espèce étudiée.

Recepteurs	Rat	Hamster syrien	Souris
5-HT <sub>1A</sub>	Oui <sup>a</sup>	Oui <sup>b</sup>	Oui <sup>c</sup>
5-HT <sub>1B</sub>	Oui <sup>d</sup>	Oui <sup>e</sup>	Oui <sup>f</sup>
5-HT <sub>2A</sub>	Oui <sup>g</sup>	?	?
5-HT <sub>2C</sub>	Oui <sup>g</sup>	?	?
5-HT <sub>3</sub>	?	?	?
5-HT <sub>5A</sub>	Oui <sup>h</sup>	Oui <sup>i</sup>	?
5-HT <sub>7</sub>	Oui <sup>j</sup>	Oui <sup>a</sup>	Oui <sup>f</sup>

**Tableau 1.** Localisation des sous-types de récepteurs 5-HT dans les SCN observée par autoradiographie et immunohistochimie. La présence des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans les SCN de rat n'a pas été décrite, par contre il existe des données pour l'ARNm codant pour ce récepteur. ?=Inconnu. Références a) Wright et al. 1995 ; b) Duncan et al. 1999; c) Bonaventure et al. 2002; d) Manrique et al. 1994; e) Pickard et al. 1999; f) Belenky et Pickard 2001; g) Moyer et Kennaway 1999; h) Oliver et al. 2000; i) Duncan et al. 2000; j) Neumaier et al. 2001.

diée. Nous ne citerons ici que les données obtenues chez le Hamster syrien, la Souris et le Rat (Tableau 1), espèces les plus étudiées dans le cadre de la régulation sérotonergique des SCN.

Il apparaît que la majorité des récepteurs sérotonergiques trouvés chez une espèce sont retrouvés chez les deux autres, hormis pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, uniquement localisés chez le Rat à ce jour, ainsi que pour la présence des récepteurs 5-HT<sub>5A</sub> dans les SCN de Souris, non étudiés pour le moment. Le cas du récepteur 5-HT<sub>3</sub> est particulier, car des études montrent que son activation entraîne des effets sur l'horloge, mais aucun résultat n'a pour le moment mis en évidence leur présence dans les SCN (Graff et al. 2005 ; 2007). Bien que tous ces récepteurs soient présents dans les SCN, la majorité des études n'indiquent pas ou rarement si ces récepteurs sont pré- ou postsynaptiques et ne pré-

sent pas sur quels types de neurones ils sont exprimés.

De plus, dans les structures participant à la modulation sérotonergique de l'horloge (NRD, NRM, IGL), directement ou indirectement, on trouve également des récepteurs 5-HT, comme les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (agissant comme auto-récepteurs) ou les récepteurs 5-HT<sub>7</sub> (Bonaventure et al. 2002 ; Chalmer et Watson 1991 ; Duncan et Hensler 2002).

### Contrôle circadien du système sérotonergique

#### Tryptophane hydroxylase et rythmicité circadienne

L'enzyme limitante de la synthèse de 5-HT dans le cerveau, la TPH2, est sous contrôle circadien. En effet chez des Rats placés en DD, le niveau d'ARNm de cette enzyme est rythmique dans le NRD et le NRM avec une valeur maximale en fin de jour subjectif (Malek et al. 2005). Il existe également des variations circadiennes du niveau de la protéine

TPH2 dans ces mêmes structures, qui présentent un maximum en milieu de nuit subjective (Malek et al. 2004). Cette rythmicité est également observée dans les SCN (Barassin et al. 2002) et les IGL (Malek et al. 2004), avec un décalage, puisque le pic du niveau de

protéine a lieu en fin de jour subjectif. Il semblerait donc que la TPH2 soit d'abord exprimée dans le NRD et le NRM, pour être ensuite transportée à travers les axones jusqu'aux terminaisons situées dans les SCN et les IGL.

Les données qui concernent la rythmicité journalière de l'activité enzymatique de la TPH sont par contre contradictoires. Alors qu'une étude démontre un rythme d'activité enzymatique avec des valeurs maximales en milieu de jour (Kan et al. 1977), d'autres travaux ont mis en évidence une absence de rythmicité (McLennan et Lees 1978). Il n'est donc pas possible de conclure quant à la rythmicité circadienne de l'activité enzymatique de la TPH.

Les mécanismes qui permettent le contrôle rythmique de la synthèse de TPH2 impliquent le rythme de

(Suite page 11)

(Suite de la page 10)

corticostérone plasmatique (Malek et al. 2007). En effet des animaux adrénalectomisés ne présentent plus de variations des niveaux d'ARNm de Tph2. De plus quand on restaure artificiellement le rythme de corticostérone, cela restaure également la rythmicité de l'expression de Tph2. L'activité locomotrice serait également capable d'influer sur l'expression de Tph2 (Malek et al. 2007). Ce sont donc des sorties rythmiques de l'horloge qui viendraient réguler le fonctionnement circadien de la TPH2 et donc de la 5-HT dans les noyaux du raphé.

### **Sérotonine et rythmicité circadienne**

Les variations de la quantité de sérotonine contenue dans le cerveau entier sont connues depuis longtemps et présentent des valeurs maximales pendant le jour chez le Rat (Quay 1968). Ce n'est que plus récemment que des données ont été obtenues dans les SCN concernant le contenu en 5-HT et son métabolite la 5-HIAA. Chez le Rat, selon les études, le rythme de 5-HT présente des valeurs maximales en début (Poncet et al. 1993) ou en fin



de nuit (Cuesta et al. en révision). De plus, la technique de microdialyse a permis de détecter une rythmicité de la libération de 5-HT dans les SCN du Hamster syrien (Dudley et al. 1998) et du Rat (Barassin et al. 2002)

avec des valeurs maximales en début de nuit subjective. Le même type de rythmicité a été trouvée dans les IGL du Hamster syrien (Grossman et al. 2004). Les pics de contenu et de libération de 5-HT surviennent quelques heures après celui de la TPH2, suggérant que le rythme de la TPH2 contrôle la rythmicité de la 5-HT.

Chez l'Arvicanthis soudanais, un rongeur diurne, le contenu en 5-HT dans les SCN présente une rythmicité journalière avec un maximum survenant en milieu de jour (Cuesta et al. 2008). Ce pic est donc en opposition de phase avec celui observé chez les rongeurs nocturnes (Poncet et al. 1993 ; Cuesta et al. en révision). Le rôle de libération rythmique de 5-HT dans les SCN et les IGL reste méconnu. Mais, étant donné que dans les SCN (et les IGL) des espèces nocturnes et diurnes, la sérotonine présente des valeurs maximales au moment où ces animaux sont actifs (respectivement la nuit et le jour), le rythme de sérotonine pourrait indiquer à l'horloge circadienne principale que les animaux sont en phase de veille. Cependant, comme nous allons le voir maintenant, la sérotonine a d'autres rôles dans les SCN à la fois pendant le jour et la nuit.

## **Le système sérotonergique, modulateur de l'horloge circadienne principale**

### **Synchronisation non-photique**

#### **Chez le Hamster et la Souris**

Les différentes études menées chez le Hamster syrien et la Souris ont montré que le système sérotonergique agissait sur les SCN de manière similaire chez ces deux espèces nocturnes.

Premièrement, l'étude des lésions des fibres 5-HT, par l'application d'une neurotoxine, le 5,7-DHT (5,7-dihydroxytryptamine), a fourni quelques indices quant au rôle de ce système. Chez le Hamster syrien, l'absence de ces fibres provoque un allongement de la période d'activité en LD et en DD (Meyer-Berstein et al. 1997 ; Smale et al. 1990). En LL, l'allongement de la période endogène normalement observée disparaît chez des animaux ayant subi une lésion des noyaux du raphé (Meyer-Berstein et al. 1997). Chez la Souris, la lésion des fibres 5-HT bloque les avances de phase de l'activité locomotrice observées en milieu de jour, lors de l'accès à une nouvelle roue (Edgar et al. 1997). Au vu de ces résultats, le système sérotonergique fournirait des informations aux SCN permettant la modulation de l'activité locomotrice.

Deuxièmement, les nombreuses études pharmacologiques, menées chez le Hamster syrien et la Souris, ont mis en évidence une implication non-photique du système sérotonergique sur l'horloge. Les agonistes 5-HT produisent des avances de phase de l'activité locomotrice ainsi qu'une diminution transitoire de la transcription de Per1 et Per2 dans les SCN quand ils sont injectés en milieu de jour subjectif de manière systémique ou localement (Caldelas et al. 2005 ; Challet et al. 1998 ; Cutrera et al. 1994 ; 1996 ; Ehlen et al. 2001 ; Horikawa et al. 2000 ; Horikawa et Shibata 2004 ; Mendoza et al. 2008). Par contre, des agonistes non spécifiques, comme la quipazine ( $5\text{-HT}_3 > 5\text{-HT}_{1A} > 5\text{-HT}_{1B}$ ), n'ont pas d'effet de déphasage pendant le jour subjectif (Bobrzynska et al. 1996). In vitro, le 8-OH-DPAT, ainsi que la fluoxétine, un inhibiteur de recapture de la sérotonine utilisé dans le traitement de la dépression, produit des avances de phase de l'activité électrique des SCN de Souris (Prosser 2003 Prosser et al. 2006). Tous ces effets sont donc de type non-photique, comme ceux observés avec l'accès à une nouvelle roue.

De plus, une stimulation électrique des NRD ou des NRM provoque une libération de 5-HT aboutissant à des avances de phase de l'activité locomotrice (Meyer-Berstein et Morin 1999). Des injections de 8-OH-DPAT dans les IGL ou le NRD induisent

(Suite page 12)

(Suite de la page 11)

également des avances de phases (Challet et al. 1998 ; Duncan et al. 2004). Le NRD, le NRM et les IGL seraient donc également impliqués dans les effets non-photiques.

### ***Le Rat, un rongeur nocturne presque comme les autres***

Chez le Rat, une seule étude a montré que des injections systémiques de 8-OH-DPAT et de quipazine, réalisées en milieu de jour subjectif, entraînent des avances de phase comportementales (Edgar et al. 1993). Par contre, *in vitro*, des avances de phase de l'activité électrique sont observées après application en milieu de jour subjectif, de 5-HT elle-même, de quipazine, de 5-CT, de 8-OH-DPAT et de fluoxétine (Medanic et Gillette 1992 ; Prosser et al. 1990 ; 1993 ; 2006 ; Shibata et al. 1992 ; Sprouse et al. 2006). Devant cette multitude de résultats *in vitro*, il est surprenant qu'une seule étude ait mis en évidence, *in vivo*, les effets non-photiques du système sérotonergique chez le Rat. Cela est peut-être dû au fait que le Rat présente une particularité qui n'a pas été retrouvée jusqu'à présent chez le Hamster syrien et la Souris. En effet, de nombreux agonistes, plus ou moins spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub> (quipazine, DOI, mCPP, mCPBG), injectés par voie systémique ou localement, n'ont pas d'effet de déphasage pendant le jour subjectif. Néanmoins, ils provoquent des déphasages pendant la nuit subjective, similaires à ceux obtenus en réponse à des créneaux de lumière (Graff et al. 2005 ; 2007 ; Kalkowski et Wollnik 1999 ; Kennaway et al. 1996 ; Kennaway et Moyer 1998 ; Kohler et al. 1999). De plus, au niveau moléculaire, ces agonistes agissent comme la lumière, en provoquant une augmentation transitoire de l'expression de Per1, de Per2 et de FOS dans les SCN (Graff et al. 2007 ; Varcoe et al., 2003 ; Varcoe et Kennaway 2008). La modulation sérotonergique de l'horloge circadienne principale du Rat est donc paradoxale, puisqu'elle présente à la fois des caractéristiques non-photiques largement mises en évidence *in vitro*, et des propriétés de mimétisme photique, massivement démontrées *in vivo*.

Une étude récente a permis de mettre en évidence la capacité du système sérotonergique du Rat à agir comme un facteur non-photique *in vivo* (Cuesta et al. en révision). Pour cela, des injections systémiques de fluoxétine ont été réalisées. La fluoxétine, en bloquant le transport de recapture de la sérotonine, permet l'augmentation de la quantité de sérotonine dans la fente synaptique, quand celle-ci est libérée. Ainsi, par ce mécanisme, la fluoxétine permet une activation de tous les récepteurs sérotonergiques, contrairement aux agonistes qui activent spécifiquement un seul (ou plusieurs) sous-type(s) de récepteur(s). Les injections de fluoxétine, réalisées en milieu de jour subjectif, provoquent des avances de phase de l'activité locomotrice d'une

manière dose-dépendante. Celles-ci sont toutefois moins importantes que celles obtenues après des injections de 8-OH-DPAT chez le Hamster syrien et la Souris (~30 min vs. ~1 h ; Cutrera et al. 1994 ; 1996 ; Horikawa et Shibata 2004). Cette plus faible amplitude expliquerait peut-être pourquoi si peu d'études ont mis en évidence ces effets non-photiques chez le Rat. Au niveau moléculaire, la fluoxétine injectée en milieu de jour subjectif induit dans les SCN une diminution transitoire du niveau d'ARNm de Per1, mais pas de celui de Per2. Ces résultats sont partiellement en accord avec ceux obtenus chez le Hamster syrien (Caldelas et al. 2005 ; Horikawa et al. 2000 ; Mendoza et al. 2008). Par contre, cette étude met en exergue pour la première fois l'implication de deux autres gènes horloge, Rev-erb $\alpha$  et Ror $\beta$ , dont la transcription est respectivement activée et inhibée dans les SCN après une injection de fluoxétine. Ces deux gènes, en plus de leur implication dans les boucles secondaires relatives à la genèse des oscillations circadiennes (Dardente et Cermakian 2007), paraissent également participer à la synchronisation des SCN (Masana et al. 2007 ; Meng et al. 2008). Il n'est donc pas surprenant qu'ils puissent être impliqués dans les mécanismes de régulation non-photique de l'horloge circadienne principale.

**Ainsi, l'activation du système sérotonergique agit de jour comme un facteur non-photique chez les rongeurs nocturnes : Rat, Hamster syrien et Souris.**

### ***Influence sérotonergique des SCN chez un rongeur diurne***

Alors que l'influence non-photique de la 5-HT a été très étudiée chez les rongeurs nocturnes, il n'existe qu'une étude à avoir mis en évidence le rôle de ce neurotransmetteur sur l'horloge suprachiasmatique d'un rongeur diurne, l'Arvicanthis soudanais (Cuesta et al. 2008). Cette dernière a révélée un grand nombre de différences entre cette espèce et les rongeurs nocturnes.

Des injections systémiques de (+)8-OH-DPAT provoquent des avances de phase dose-dépendantes de l'activité locomotrice chez l'Arvicanthis soudanais, essentiellement pendant la nuit subjective, et de moindre manière en début et en fin de jour subjectif. Par contre, cet agoniste ne provoque aucun effet en milieu de jour subjectif, alors que c'est à ce moment qu'il agit chez les rongeurs nocturnes (Cutrera et al. 1994 ; 1996 ; Horikawa et Shibata 2004). Ces résultats démontrent que la fenêtre de sensibilité circadienne pour cet agoniste est opposée entre rongeurs diurnes et nocturnes. De plus, il apparaît que ces déphasages sont dépendants du cycle veille/sommeil, puisque dans les deux cas, ils surviennent essentiellement pendant la période de repos des animaux. Il apparaît, par contre, que les

(Suite page 13)

(Suite de la page 12)

SCN de l'Arvicanthis soudanais sont moins sensibles à cet agoniste puisque les déphasages observés sont plus faibles que ceux obtenus chez les espèces nocturnes (~35 min vs. ~1 h ; Cutrera et al. 1994 ; 1996 ; Horikawa et Shibata 2004).

La fluoxétine provoque également des avances de phase de l'activité locomotrice, quand elle est injectée aux transitions obscurité/lumière et lumière/obscurité subjectives. Il est raisonnable de penser que cette molécule présenterait une courbe de réponse de phase similaire à celle du (+)8-OH-DPAT chez l'Arvicanthis soudanais et que ses effets seraient donc opposés, en terme de fenêtre de sensibilité, à ceux obtenus in vivo, chez le Rat (Cuesta et al. en révision). De manière surprenante, la fluoxétine n'a jamais été testée, in vivo, en tant que facteur non-photique chez le Hamster syrien et la Souris, alors que ses propriétés anti-dépressives et son action sur l'horloge en font une molécule très importante.

Au niveau moléculaire, la fluoxétine et le (+)8-OH-DPAT, injectés aux transitions obscurité/lumière et lumière/obscurité subjectives, n'induisent pas de modification des niveaux d'expression de Per1, Per2, Rev-erba, Rev-erb $\beta$ , Rora et Ror $\beta$  dans les SCN de l'Arvicanthis soudanais. Ceci représente une autre différence entre rongeurs nocturnes et diurnes, puisque chez le Hamster syrien (pour le (+)8-OH-DPAT) et le Rat (pour la fluoxétine), ces composés inhibent l'expression d'une partie de ces gènes (Caldelas et al. 2005 ; Cuesta et al. en révision ; Horikawa et al. 2000 ; Mendoza et al. 2008). Cependant, cette différence vient probablement du fait que les traitements ne sont pas administrés aux mêmes temps circadiens (CT6 vs. CT0 et CT12). Cette absence d'effet sur l'expression des gènes horloges peut être expliquée de plusieurs façons. Premièrement, le niveau d'expression de ces gènes a été observé une heure après l'injection de (+)8-OH-DPAT ou de fluoxétine. Il est possible que l'induction et/ou l'inhibition du niveau d'ARNm de ces gènes survienne(nt) plus tardivement, ayant ainsi empêché l'observation d'un effet chez cette espèce. Par exemple chez le Hamster syrien, l'inhibition de la transcription de Per1 et de Per2 est observée deux heures après l'injection de 8-OH-DPAT ou de (+)8-OH-DPAT, alors qu'aucun effet n'est visible une heure après l'injection (Horikawa et al. 2000). Deuxièmement, il est possible que ces molécules agissent au niveau post-traductionnel en modulant la phosphorylation des protéines. En effet, chez la Drosophile, l'activation des récepteurs d5-HT<sub>1B</sub> inhibe la phosphorylation de TIM, une protéine horloge clé chez cette espèce (Yuan et al. 2005). Chez les Mammifères, le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, une fois activé, affecte les propriétés de phosphorylation de la GSK3 $\beta$ , protéine qui joue un rôle dans la régulation du système circadien (Li et al. 2004 ;

Yin et al. 2006). Troisièmement, l'expression d'autres gènes horloges pourrait être affectée après les injections de (+)8-OH-DPAT et de fluoxétine.

**Ces résultats démontrent clairement que la modulation non-photique de l'horloge circadienne principale, suite à une activation sérotonergique, est différente entre rongeurs nocturnes et diurnes. Quand on observe les effets des différents facteurs non-photiques (Tableau 2), on se rend compte que certains d'entre eux surviennent chez les espèces nocturnes et diurnes, indépendamment du cycle veille-sommeil (GABA et mélatonine), alors que d'autres paraissent liés à ce cycle (hyperactivité, 5-HT, créneau d'obscurité). Ces données suggèrent donc que les facteurs non photiques liés au cycle veille/sommeil, dont la sérotonine, pourraient avoir un rôle important dans l'établissement et/ou le maintien de la diurnalité et de la nocturnalité. L'étude d'autres espèces diurnes semble indispensable pour tenter de généraliser à la diurnalité les résultats obtenus pour les différents facteurs non-photique avec une seule espèce diurne.**

#### **Récepteurs 5-HT impliqués dans la synchronisation non-photique**

Comme nous l'avons vu plus haut chez les rongeurs nocturnes, le 8-OH-DPAT et son énantiomère positif sont les principaux agonistes responsables des avances de phase de l'activité locomotrice, observées suite à des injections durant le jour subjectif. Ces composés présentent une affinité pour deux sous-types de récepteurs, 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub>. Ces deux récepteurs étant présents dans les SCN des espèces nocturnes (Belenky et Pickard 2001 ; Bonaventure et al. 2002 ; Duncan et al. 1999 ; Neumaier et al. 2001 ; Wright et al. 1995), de nombreux travaux se sont penchés sur l'implication de l'un de ces deux sous-types de récepteurs et les conclusions tirées de ces études sont à ce jour hautement controversées. Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> seraient impliqués dans les effets non-photiques, puisque des injections d'antagonistes bloquent les effets de déphasage normalement induits par des injections de 8-OH-DPAT pendant le jour subjectif (Tominaga et al. 1992). De plus, les Souris mutantes pour ces récepteurs ne présentent plus de déphasage en réponse au 8-OH-DPAT (Smith et al. 2008). Les récepteurs 5-HT<sub>7</sub> seraient également responsables de ces effets non-photiques, car l'utilisation d'antagonistes et de Souris mutantes pour ces récepteurs fournissent le même type de résultats que ceux obtenus avec les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Duncan et al. 2004 ; Ehlen et al. 2001 ; Gardani et Biello 2008). Il semblerait donc que ces deux récepteurs soient indispensables pour assurer la synchronisation non-photique chez les espèces nocturnes. De plus, il semble, du

(Suite page 14)

(Suite de la page 13)

photique dans les SCN. Cependant, bien que ces récepteurs soient présents dans les SCN, ils sont

Type de facteur	Rongeurs nocturnes		Rongeurs diurnes	
	Activité locomotrice	Expression <i>Per1</i> et <i>Per2</i>	Activité locomotrice	Expression <i>Per1</i> et <i>Per2</i>
<b>Lumière</b> (a., b., c.)	1. Retards de phase : début de nuit (veille) 2. Avances de phase : fin de nuit (veille)	Augmentation en début et fin de nuit	1. Retards de phase : début de nuit (sommeil) 2. Avances de phase : fin de nuit (sommeil)	Augmentation en début et fin de nuit
<b>Hyperactivité</b> (d., e., f.)	Avances de phase : milieu de jour (sommeil)	Diminution	Avance de phase : début de nuit (sommeil)	?
<b>5-HT</b> (g., h., i.)	Avances de phase : milieu de jour (sommeil)	Diminution	<b>Avances de phase : nuit (sommeil)</b>	<b>Pas d'effet</b>
<b>NPY</b> (j., k.)	Avances de phase : milieu de jour (sommeil)	Diminution	?	?
<b>GABA</b> (l., m., n., o.)	Avances de phase : milieu de jour (sommeil)	Diminution	Retards de phase : milieu de jour (veille)	Diminution <i>Per2</i>
<b>Créneau d'obscurité</b> (p., q., r.)	Avances de phase : jour (sommeil)	Diminution	Avances de phase : nuit (sommeil)	Diminution
<b>Mélatonine</b> (s., t., u.)	Avances de phase : fin de jour (sommeil)	Pas d'effet	Avances de phase : fin de jour (veille)	?

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets des différents facteurs synchroniseurs de l'horloge chez les espèces nocturnes et diurnes. Références : a) Daan et Pittendrigh 1976 ; b) Albrecht et al. 1997 ; c) Caldelas et al. 2003 ; d) Reebbs et Mrosovsky 1989 ; e) Maywood et al. 1999 ; f) Hut et al. 1999 ; g) Cutrera et al. 1996 ; h) Horikawa et al. 2000 ; i) Cuesta et al. 2008 ; j) Huhman et Albers 1994 ; k) Fukuhara et al. 2001 ; l) Mintz et al. 2002 m) Ehlen et al. 2006 ; n) Novak et Albers 2004 ; o) Novak et al. 2006 ; p) Boulos et Rusak 1982 ; q) Mendoza et al. 2004 ; r) Mendoza et al. 2007 ; s) Armstrong et al. 1986 ; t) Poirel et al. 2003 ; u) Slotten et al. 2002.

moins chez le Rat, que les récepteurs 5-HT<sub>5A</sub> participeraient aussi aux effets non-photiques (Sprouse et al. 2004). Cependant, ce dernier résultat, obtenu in vitro, est à confirmer in vivo et chez d'autres espèces que le Rat.

Chez les espèces diurnes, nous savons que le (+) 8-OH-DPAT agit en provoquant des avances de phase de l'activité locomotrice pendant la nuit subjective. Des résultats préliminaires montrent chez l'Arvicanthis soudanais que les injections d'antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (WAY-100635) ou 5-HT<sub>7</sub> (SB-269970) bloquent totalement les effets de déphasage provoqués par des injections de (+)8-OH-DPAT (Cuesta et al. non publié) et n'ont pas d'effet quand ils sont injectés seuls. De plus, une localisation immunohistochimique démontre la présence de ces deux sous-types de récepteurs dans les SCN de l'Arvicanthis soudanais (Cuesta et al. non publié). Comme pour les espèces nocturnes, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> seraient donc impliqués dans la synchronisation non-photique de l'horloge circadienne principale chez cette espèce diurne.

Ces deux sous-types de récepteurs semblent donc être les médiateurs principaux des effets de synchronisation sérotonergique de type non-

également exprimés dans le NRM, le NRD et les IGL (Bonaventure et al. 2002 ; Chalmer et Watson 1991 ; Duncan et Hensler 2002), structures cérébrales qui participent aussi à la modulation non-photique des SCN. En effet, en milieu de jour subjectif, des injections de 8-OH-DPAT dans les IGL ou le NRD, ainsi qu'une stimulation électrique du NRD ou du NRM, provoquent des avances de phase de l'activité locomotrice chez les espèces nocturnes (Challet et al. 1998 ; Duncan et al. 2004 ; Meyer-Berstein et Morin 1999). Ces structures et les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> qu'elles expriment sont donc impliqués dans la synchronisation non-photique. Cependant, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> situés dans les SCN seraient les cibles principales pour l'obtention des effets non-photiques, car des injections locales de 8-OH-DPAT dans les SCN du Hamster syrien entraînent les déphasages comportementaux (Challet et al. 1998 ; Ehlen et al. 2001).

Ces deux récepteurs agissent donc en synergie, alors que les voies intracellulaires principales qu'ils activent sont opposées. En effet, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> sont respectivement couplés négativement et positivement à l'Adénylate Cyclase. Il est fort probable qu'au sein des SCN, ces récepteurs

(Suite page 15)

(Suite de la page 14)

sont situés sur des types cellulaires différents. D'une part, des études mettent en évidence que l'activation des récepteurs 5-HT<sub>7</sub> inhibe la libération de GABA ou le courant induit par le GABA dans le NRD du cochon d'Inde (*Cavia porcellus*) et les SCN du Rat (Kawahara et al. 1994 ; Roberts et al. 2004). D'autre part, dans les SCN du Hamster syrien, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> provoque une diminution de la libération de glutamate (Srkalovic et al. 1994). De plus, in vivo, des applications locales de 5-HT, de 5-CT et de 8-OH-DPAT inhibent l'activité électrique globale des SCN via l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> (Ying et Rusak 1994 ; 1997). Ces résultats renforcent donc l'implication de ces deux sous-types de récepteurs et suggèrent une possible localisation des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> dans les neurones à glutamate (ou dans des neurones connectés à ces neurones), alors que les récepteurs 5-HT<sub>7</sub> seraient exprimés dans les neurones à GABA. De plus, puisque l'activation de ces récepteurs par le 8-OH-DPAT aboutit à une diminution de la libération de glutamate et de GABA (Kawahara et al. 1994 ; Srkalovic et al. 1994), il est possible que les neurones glutamatergiques et GABAergiques des SCN innervent des cibles différentes, étant donné qu'ils libèrent des neurotransmetteurs aux effets opposés.

**Les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> sont donc les médiateurs de la synchronisation sérotonergique de type non-photique dans les SCN chez les espèces nocturnes et diurnes. Cependant, la caractérisation et la localisation précise des deux acteurs de cette synchronisation sont encore mal connues chez les espèces nocturnes et diurnes.**

### ***Mimétisme photique du système sérotonergique***

Nous avons précédemment énoncé que le système sérotonergique du Rat possédait la particularité, pendant la nuit subjective, d'induire aux niveaux comportemental et moléculaire des effets similaires à ceux de la lumière (Graff et al. 2005 ; 2007 ; Kalowski et Wollnik 1999 ; Kennaway et al. 1996 ; Kennaway et Moyer 1998 ; Kohler et al. 1999 ; Varcoe et al., 2003 ; Varcoe et Kennaway 2008). Une étude récente a mise en évidence les propriétés d'une partie du système sérotonergique, capable de mimer les effets de la synchronisation photique chez le Rat (Cuesta et al. en révision). Ces travaux ont permis de montrer l'implication des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> dans les effets de type photique. En effet, en fin de nuit subjective, des injections de mCPBG (agoniste 5-HT<sub>3</sub> déjà testé; Graff et al. 2007) et de WAY-161503 (agoniste 5-HT<sub>2C</sub> testé ici pour la première fois et plus spécifique que les autres agonistes classiquement utilisés, comme le DOI ou le mCPP ; Kennaway et Moyer 1998 ; Varcoe et

Kennaway 2008) provoquent des avances de phase de l'activité locomotrice chez le Rat. Les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> agiraient au niveau présynaptique, en augmentant la quantité de glutamate libéré par les terminaisons du RHT (Graff et al 2005 ; 2007). Cependant, son expression dans les SCN n'a pas été déterminée pour le moment, bien qu'une énucléation (provoquant une dégénérescence du RHT) empêche l'apparition des avances de phase induites par des injections de quipazine (Graff et al. 2005). Cet argument suggère une localisation présynaptique de ce sous-type de récepteur mais n'apporte pas de preuve directe de leur présence dans les SCN. De plus, il faut garder à l'esprit que l'énucléation peut provoquer des modifications de l'expression des différents sous-types de récepteurs présents dans les SCN pouvant également expliquer l'absence d'effet. Les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sont, eux, exprimés dans les SCN du Rat (Moyer et Kennaway 1999). Ils seraient situés au niveau postsynaptique, car des applications d'agonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub> (DOI), en début de nuit subjective, induisent une augmentation de l'expression de Per1 dans des explants de SCN de Rats (Varcoe et Kennaway 2008). Puisque ces explants ne possèdent plus d'afférence, les effets induits proviennent obligatoirement de récepteurs postsynaptiques et peuvent donc être attribués à l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>. Cependant, les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, dont le rôle est encore inconnu, pourraient également être impliqués puisque le DOI possède une affinité pour ce sous-type de récepteur qui est lui-aussi présent dans les SCN du Rat (Moyer et Kennaway 1999).

Alors que les effets de type photique ont été décrits maintes fois chez le Rat, l'absence de travaux étudiant les agonistes responsables de ces effets chez d'autres rongeurs, comme le Hamster syrien et la Souris, est surprenant. D'une part, aucune étude n'a détecté la présence des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub> chez ces rongeurs et, d'autre part, il n'existe qu'une étude ayant observé les effets d'un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> (Ro-600175) chez le Hamster syrien (Gannon et Millan 2006). Cependant, ce n'est pas l'effet direct sur les SCN qui a été étudié mais la modulation de la synchronisation photique. Celle-ci n'est d'ailleurs pas altérée en réponse à des injections de ce composé. La seule étude montrant des effets que l'on pourrait peut-être qualifier de type photique a utilisé un agoniste aux propriétés particulières, le BMY 7378 (Gannon 2003). Cette molécule est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques qui agit également comme agoniste des auto-récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Chez le Hamster syrien, la courbe de réponse de phase pour cet agoniste comporte des déphasages uniquement en fin de nuit subjective et ne mime donc que partiellement les effets de la lumière. Ce sont ces propriétés pharmacologiques particulières qui provoquent ces effets qui apparaissent comme différents des effets

(Suite page 16)

(Suite de la page 15)

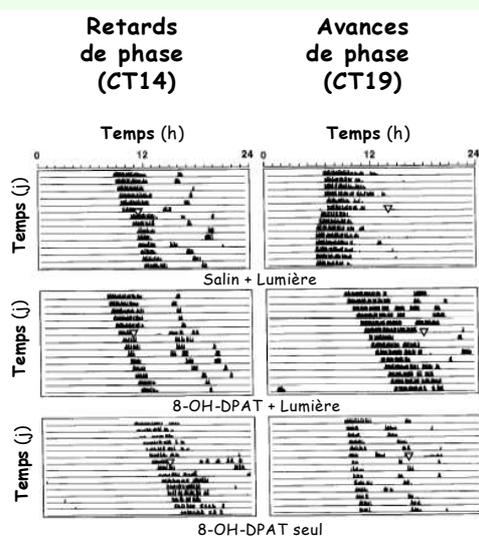
de type photique observés chez le Rat.

**Les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>3</sub> sont donc les médiateurs de la synchronisation sérotonergique de type photique chez le Rat. Ce mimétisme particulier, opéré par le système sérotonergique dans les SCN, n'a quasiment pas été étudié chez les autres espèces nocturnes et diurnes. De plus, la localisation précise des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> reste à définir dans les SCN.**

### **Modulation sérotonergique de la synchronisation photique**

#### **Modulation négative chez les rongeurs nocturnes**

Au delà des effets directs de synchronisation de l'horloge circadienne principale, le système sérotonergique est capable de moduler négativement la synchronisation photique des SCN. Chez le Hamster syrien et la Souris, des injections systémiques et locales de 8-OH-DPAT et de fluoxétine inhibent les déphasages de l'activité locomotrice induits par des créneaux de lumière (Challet et al. 2001 ; Gannon et Millan 2007 ; Rea et al. 1994 ; Weber et al. 1998 ; Figure 4).



**Figure 4 :** Modulation sérotonergique des déphasages de l'activité locomotrice induits par des créneaux lumineux en début (CT14) ou fin (CT19) de nuit subjective chez le Hamster syrien. En haut sont représentés les déphasages induits par la lumière. Au milieu, on observe l'inhibition des déphasages après injection de 8-OH-DPAT. En bas, on remarque que le 8-OH-DPAT n'a pas d'effet quand il est injecté seul. Les triangles représentent le moment où le traitement est appliqué. (D'après Rea et al. 1994)

Il a également été démontré chez le Hamster syrien que des injections de 8-OH-DPAT et de quipazine réduisent l'induction de cFOS ? résultant d'un créneau lumineux (Glass et al. 1994 ; Rea et al.

1994 ; Selim et al. 1993). L'augmentation de l'activité électrique des SCN du Hamster syrien, produite par une stimulation lumineuse de la rétine, est également inhibée par des applications de 8-OH-DPAT, de 5-CT et de 5-HT (Ying et Rusak 1994 ; 1997).

De manière inattendue, les études menées sur la modulation sérotonergique de la synchronisation photique des SCN du Rat sont quasiment inexistantes. Une seule étude montre, chez cette espèce, que l'induction de l'expression de cfos ? en réponse à un créneau de lumière est inhibée par une injection de 8-OH-DPAT (Recio et al. 1996) mais, de manière moins importante comparée aux résultats obtenus chez le Hamster syrien (Glass et al. 1994 ; Rea et al. 1994). Devant ce manque de résultats, une étude récente a justement étudié les effets modulateurs du système sérotonergique sur la synchronisation photique chez le Rat (Cuesta et al. en révision). Ainsi, des injections de (+)8-OH-DPAT ou de fluoxétine, réalisées en fin de nuit subjective, inhibent les avances de phase de l'activité locomotrice induites par un créneau de lumière. Ce résultat, observé chez le Rat, est similaire à ceux obtenus chez le Hamster syrien et la Souris et place donc le système sérotonergique comme modulateur négatif de la synchronisation photique chez les rongeurs nocturnes.

De plus, l'altération de l'expression des gènes horloges en réponse à l'association d'une stimulation sérotonergique et d'un créneau lumineux a été testée (Cuesta et al. en révision). D'une part, ces travaux confirment qu'un créneau de lumière, appliqué en fin de nuit subjective, provoque une augmentation rapide de l'expression de Per1 et une augmentation plus lente de celle de Per2 (Zylka et al. 1998 ; Yan et Silver 2002). De plus, la lumière induit également l'expression de Rorβ, dont l'implication dans la synchronisation photique a déjà été soulignée (Masana et al. 2007). D'autre part, en fin de nuit subjective, des injections de fluoxétine augmentent l'expression induite par la lumière de Per1 dans les SCN, et dans une moindre mesure, de Per2 et de Rorβ. Ces résultats ne corroborent pas la théorie unificatrice établie pour expliquer la résultante moléculaire des interactions entre facteurs photique et non-photiques (Maywood et Mrosovsky 2001). Cette théorie postule que les facteurs non-photiques inhibent l'induction de l'expression des gènes Per en réponse à la lumière. Cette explication, bien que valable pour certains facteurs non-photiques (Brewer et al. 2002 ; Ehlen et al. 2008 ; Yokota et al. 2000), ne l'est pas pour d'autres (Christian et Harrington 2002 ; Cuesta et al. en révision ; Edelstein et al. 2003). Il semble donc que les mécanismes moléculaires impliqués dans l'interaction des facteurs photique et non-photiques sont hautement complexes et ne sont pas limités à des modifications de l'expression des gènes horloges dans les SCN. Des

(Suite page 17)

(Suite de la page 16)

modifications aux niveaux traductionnel, post-traductionnel et sur d'autres acteurs que les gènes horloges sont donc envisageables.

**Ces résultats mettent en avant la capacité du système sérotonergique à moduler la synchronisation photique des SCN du Rat, de manière similaire à celle observée chez les autres rongeurs nocturnes.**

#### *Modulation positive chez les rongeurs diurnes*

Les interactions entre facteurs photique et non-photiques ont été très peu étudiées chez les rongeurs diurnes. À ce jour, il n'existe que peu de travaux ayant étudié les effets d'injections d'agonistes des récepteurs GABA<sub>A</sub> (muscimol) et GABA<sub>B</sub> (baclofen) sur la synchronisation photique des SCN d'un rongeur diurne, le Rat du Nil (Ehlen et al. 2008 ; Novak et al. 2004 ; 2006 ; Novak et Albers 2004b). Ces injections inhibent les déphasages de l'activité locomotrice induits par la lumière pendant la nuit subjective. Ces effets sont donc similaires à ceux observés chez un rongeur nocturne, le Hamster syrien (Gillespie et al. 1996 ; 1997). Cela signifierait que ce facteur non-photique (et peut-être les autres facteurs non-photiques) agirait de la même manière sur la synchronisation photique des SCN, chez les rongeurs nocturnes et diurnes.

D'un point de vue moléculaire, par contre, les effets du muscimol diffèrent quelque peu entre espèces nocturnes et diurnes. Chez le Rat du Nil, les injections d'agonistes GABA<sub>A</sub>, réalisées en début de nuit subjective, inhibent l'expression de Per2 dans les SCN, mais pas celle de Per1 (Novak et al. 2006). Chez le Hamster syrien, l'induction de l'expression de Per1 a lieu durant toute la nuit subjective, alors que celle de Per2 prend place en fin de nuit subjective (Ehlen et al. 2008). La disparité des données obtenues souligne plutôt la complexité des effets induits par une stimulation concomitante de la lumière et d'un facteur non-photique sur les SCN que de différences permettant de mieux comprendre diurnité et nocturnité.

L'interaction d'un autre facteur non-photique avec la lumière a également été testée chez une espèce diurne, l'Arvicanthis soudanais. Il s'agit des effets d'une stimulation sérotonergique sur la synchronisation photique (Cuesta et al. 2008). En effet, des injections de (+)8-OH-DPAT et de fluoxétine potentialisent à la fois les retards et les avances de phase de l'activité locomotrice, induits par des créneaux lumineux pendant la nuit subjective. Cette modulation est donc opposée à celle obtenue chez le Hamster syrien et la Souris avec les mêmes molécules (Challet et al. 2001 ; Gannon et Millan 2007 ; Rea et al. 1994 ; Weber et al. 1998). Elle est également opposée aux résultats trouvés chez une autre espèce diurne (Arvicanthis niloticus), mais pour un autre facteur non-photique : une activation GABAer-

gique (Novak et al. 2004 ; 2006 ; Novak et Albers 2004b). Ces données comportementales mettent donc en évidence plusieurs différences supplémentaires entre espèces diurnes et nocturnes. Premièrement, la modulation sérotonergique de la synchronisation photique est totalement opposée entre rongeurs diurnes et nocturnes. Ce résultat est donc en accord avec le fait que la synchronisation non-photique, médiée par la sérotonine, l'est également. Deuxièmement, il semble que la synchronisation non-photique de type GABAergique, bien qu'ayant les mêmes effets que celle de type sérotonergique chez les espèces nocturnes, véhiculent des informations différentes, puisque que ces deux types de synchronisation n'ont pas les mêmes conséquences chez les espèces diurnes. En effet, en plus des effets différentiels qui viennent d'être exposés concernant la modulation de la synchronisation photique, les effets non-photiques du GABA et de la 5-HT diffèrent également chez les espèces diurnes. L'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> aboutit à des retards de phase en milieu de jour subjectif (Novak et Albers 2004a), alors que l'activation des récepteurs 5-HT<sub>1A/7</sub> provoque des avances de phase pendant la nuit subjective (Cuesta et al. 2008). Il est possible que ces différences aient un impact sur les mécanismes sous-tendant diurnité et nocturnité. De plus, tous ces résultats renforcent l'idée qu'il existe des facteurs non-photiques dépendant du cycle veille-sommeil (5-HT), alors que d'autres sont indépendants de ce cycle (GABA).

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la modulation sérotonergique de la synchronisation photique chez l'Arvicanthis soudanais ont également été étudiés (Cuesta et al. 2008). En tout début de nuit subjective, les injections de fluoxétine et de (+)8-OH-DPAT, doublées de créneaux lumineux, induisent une augmentation de l'expression de Per2 et de Rev-erba dans les SCN, alors que la lumière, appliquée seule, est sans effet à ce moment-là. En toute fin de nuit subjective, ces injections potentialisent et inhibent respectivement l'induction par la lumière de l'expression de Per1 et de Rorβ dans les SCN. Ces résultats indiquent que les interactions des facteurs photique et non-photiques provoquent des réponses complexes au niveau transcriptionnel. Quand on compare ces résultats à ceux trouvés chez le Rat suite à des injections de fluoxétine réalisées en fin de nuit subjective (Cuesta et al. en révision), on observe d'une part des effets similaires sur l'expression de Per1 et d'autre part des effets opposés sur l'expression de Rorβ. Ces résultats sont difficiles à interpréter, mais il semble que Rorβ ait un rôle particulier. En effet, suite à une stimulation lumineuse, l'expression de ce gène est augmentée de manière similaire chez les espèces diurnes et nocturnes. Par contre, l'induction de cette expression est inhibée en réponse à une stimulation sérotonergique chez les espèces diurnes (Cuesta et al.

(Suite page 18)

(Suite de la page 17)

2008), alors qu'elle est potentialisée chez les espèces nocturnes (Cuesta et al. en révision). Une fois encore, l'ensemble de ces résultats est à considérer avec prudence, du fait des possibles modifications aux niveaux traductionnel et post-traductionnel en réponse à l'interaction des facteurs photique et non-photiques.

Comme au niveau comportemental, les effets moléculaires de l'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> (Ehlen et al. 2008 ; Novak et al. 2006) sont différents de ceux trouvés après une activation des récepteurs 5-HT<sub>1A/7</sub> (Cuesta et al. 2008). Alors qu'en début de nuit subjective, dans les SCN, le GABA a un effet inhibiteur sur l'induction de l'expression de Per2 en réponse à la lumière, le système sérotonergique potentialise la synthèse d'ARNm de Per2. Cela renforce encore l'idée que ces deux facteurs non-photiques n'ont pas le même rôle dans les SCN, du moins chez les espèces diurnes.

**Ces résultats démontrent clairement que la modulation sérotonergique de la synchronisation photique diffère grandement entre espèces diurnes et nocturnes et place une fois encore le système sérotonergique comme un facteur important dans les mécanismes régulant diurnalité et nocturnité.**

#### ***Modulation positive chez les rongeurs nocturnes***

Nous avons déjà énoncé l'une des propriétés particulières du système sérotonergique du Rat qui, rappelons-le, est capable de mimer les effets de la synchronisation photique (Cuesta et al. en révision ; Graff et al. 2005 ; 2007 ; Kalkowski et Wollnik, 1999 ; Kennaway et al. 1996 ; Kennaway et Moyer 1998 ; Kohler et al. 1999 ; Varcoe et al., 2003 ; Varcoe et Kennaway 2008). Le système sérotonergique possède également une autre particularité, décrite pour la première fois dans une étude récente (Cuesta et al. en révision). En fin de nuit subjective, une activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> est capable de potentialiser les avances de phase de l'activité locomotrice, induites par la lumière. Cet effet n'est, par contre, pas observé par des traitements couplant une activation des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> avec un créneau de lumière. L'absence de potentialisation, suite à une activation des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, est peut-être due à la possible localisation présynaptique de ce récepteur sur les terminaisons du RHT (Graff et al. 2005). En effet, pour mimer les effets de la lumière, ce récepteur permet la libération de glutamate par le RHT. Or, si la lumière a déjà déclenché une libération massive de glutamate, la libération supplémentaire provoquée par l'activation concomitante des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> serait négligeable et n'entraînerait pas d'augmentation des avances de phase induites par la lumière. Par contre, les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> sont, eux, situés au niveau post-

synaptique dans les SCN (Varcoe et Kennaway 2008) et leur activation et donc les voies intracellulaires qu'ils stimulent, seraient indépendantes de la libération de glutamate, ce qui permettrait la potentialisation des avances de phase de l'activité locomotrice.

Chez le Hamster syrien, l'activation des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> ne modifie pas les effets de déphasages de l'activité locomotrice, induits par la lumière en fin de nuit subjective (Gannon et Millan 2006). Cela confirme l'hypothèse que la modulation sérotonergique positive de la synchronisation photique est une caractéristique propre au Rat, due à la présence des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> dans les SCN. Il est toutefois possible chez le Hamster syrien de potentialiser les déphasages induits par la lumière via des injections de molécules aux effets mixtes (agonistes des auto-récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques ; Byku et Gannon 2000 ; Gannon 2003 ; Gannon et Millan 2006 ; Matsuda et al. 1995 ; Rea et al. 1995 ; Sterniczuk et al. 2008 ; Takahashi et al. 2002). Cependant, ces effets sont uniquement dus aux propriétés pharmacologiques de ces composés et la réalité physiologique d'un tel processus reste à démontrer.

**Le système sérotonergique du Rat est capable, à la fois, d'inhiber et de potentialiser les effets de déphasages de l'activité locomotrice, conférant donc à ce système une action opposée au sein de l'horloge circadienne principale. Cependant, le rôle physiologique de cette double modulation est inconnu pour le moment.**

#### ***Récepteurs impliqués dans la modulation sérotonergique de la synchronisation photique***

Chez les espèces nocturnes et diurnes, les agonistes principaux responsables de la modulation de la synchronisation photique des SCN sont le 8-OH-DPAT et le (+)8-OH-DPAT, qui se lient aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> (Cuesta et al. 2008 ; Cuesta et al. en révision ; Rea et al. 1994 ; Weber et al. 1998). La situation est similaire à la synchronisation non-photique des SCN précédemment décrite, car ces deux récepteurs semblent potentiellement impliqués dans ces effets. En effet, l'application de 8-OH-DPAT inhibe l'induction de l'activité électrique des SCN du Hamster syrien, suite à une stimulation lumineuse (Ying et Rusak 1994 ; 1997). Cette inhibition est plus ou moins réduite par l'application d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (Ying et Rusak 1994) et très fortement réduite par l'application d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>7</sub> (Ying et Rusak 1997). De plus, la libération de glutamate par le RHT en réponse à une stimulation du nerf optique, serait faiblement réduite par l'activation des récepteurs 5-HT<sub>7</sub> (Smith et al. 2001). L'étude des Souris mutantes apporte également des preuves indirectes de l'implication de ces récepteurs dans les mécanis-

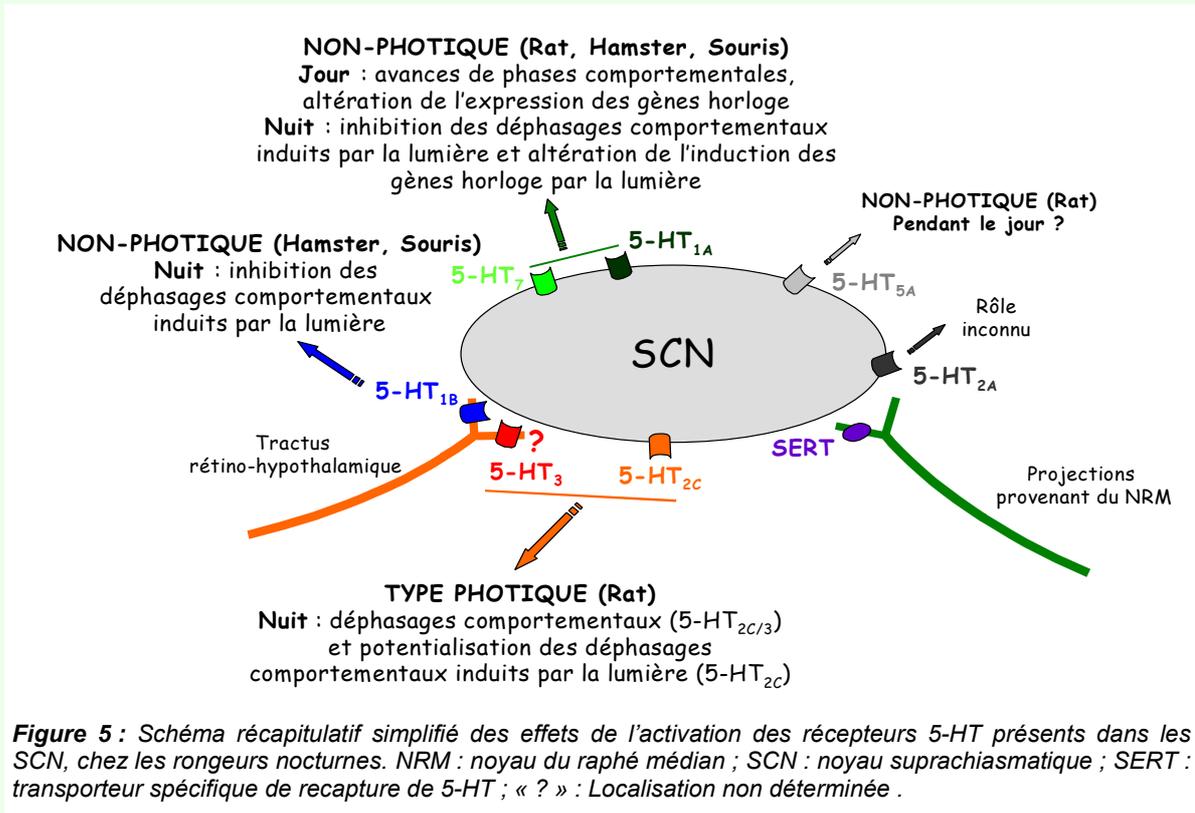
(Suite page 19)

(Suite de la page 18)

mes de synchronisation photique des SCN. Les Souris mutantes pour le récepteur 5-HT<sub>7</sub> présentent des retards de phase de l'activité locomotrice après un créneau de lumière appliqué en fin de nuit subjective, alors qu'on observe des avances de phase chez les Souris sauvages (Gardani et Biello 2008).

teurs prédominants de cette modulation, puisque des injections locales dans les SCN de 8-OH-DPAT sont capables d'inhiber les déphasages de l'activité locomotrice induits par la lumière (Weber et al. 1998).

Les récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> participent également à la modulation de la synchronisation photique de l'horloge circadienne principale. Apparemment, l'activa-



Chez les Souris mutantes pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>, les avances de phase induites par la lumière sont plus grandes que celles obtenues chez les Souris sauvages (Smith et al. 2008). Une étude récente a également tenté d'élucider l'implication de ces deux récepteurs, par l'utilisation d'un agoniste spécifique des récepteurs 5-HT<sub>7</sub> récemment développé et encore très peu utilisé, l'AS19 (Meneses et al. 2008 ; Perez-Garcia et Meneses 2006). L'injection de cet agoniste chez le Rat ne diminue pas les avances de phase de l'activité locomotrice, induites par la lumière en fin de nuit subjective, alors que c'est le cas pour le (+)8-OH-DPAT (Cuesta et al. en révision). Ce résultat suggère que ce sont les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> qui seraient responsables des effets de modulation de la synchronisation photique, mais au vu de tous les résultats, il serait plus prudent de postuler que l'activation de ces deux récepteurs est nécessaire pour assurer les effets modulateurs du système sérotonergique dans les SCN.

Encore une fois, l'implication des autres structures participant à la synchronisation des SCN (IGL, NRD et NRM) et des récepteurs qu'elles expriment n'est pas à exclure. Cependant, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>7</sub> situés dans les SCN semblent être les ac-

tion de ces récepteurs inhiberait les déphasages de l'activité locomotrice et de l'activité électrique des SCN, induits par la lumière ou par une stimulation du nerf optique (Pickard et al. 1996 ; 1999 ; Pickard et Rea 1997 ; Smith et al. 2001 ; Srkalovic et al. 1994). L'activation des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> aboutirait à une réduction de la libération de glutamate par le RHT, normalement induite par la lumière chez le Hamster syrien et la Souris.

**Il y a donc au moins trois sous-types de récepteurs 5-HT (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>7</sub> et 5-HT<sub>1B</sub>) qui participent à la modulation négative de la synchronisation photique des SCN, chez les espèces nocturnes et probablement chez les espèces diurnes. De plus, chez le Rat, un quatrième sous-type de récepteurs 5-HT (5-HT<sub>2C</sub>) est responsable d'une modulation positive particulière de la synchronisation photique des SCN.**

**Tous ces résultats, ainsi que ceux obtenus dans le cadre de la synchronisation non-photique et de type photique, démontrent à quel point le système sérotonergique joue un rôle**

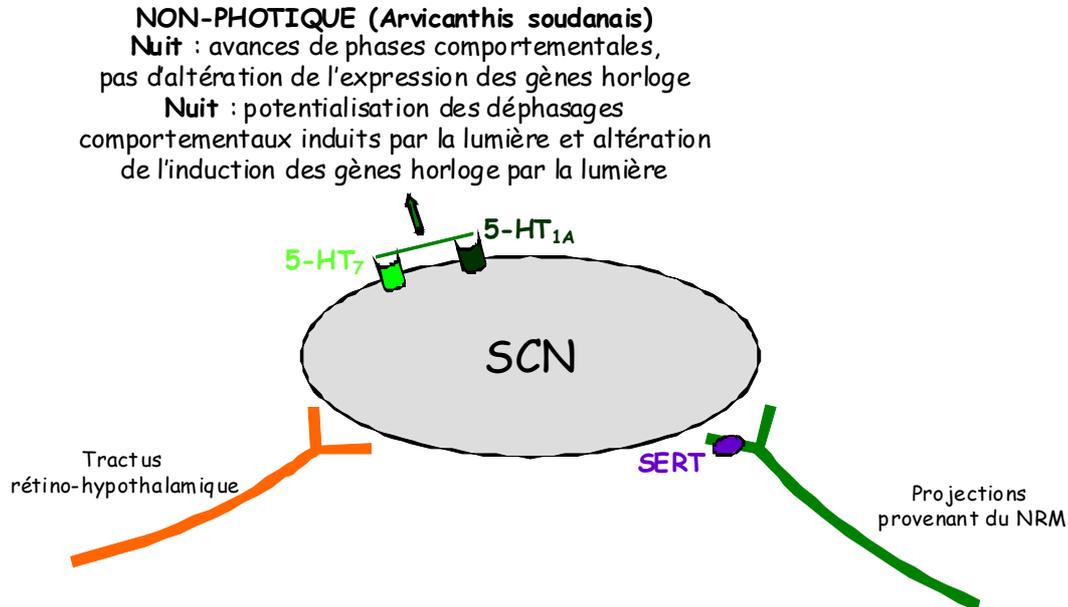
(Suite page 20)

(Suite de la page 19)

**crucial dans les mécanismes régulant le fonctionnement de l'horloge circadienne principale et dans ceux sous-tendant diurnalité et nocturnité via la multitude de sous-types de récep-**

R, Stark K, Carruthers N, Lovenberg TW (2002) Reconsideration of 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>7</sub> receptor distribution using [(3)H]5-carboxamidotryptamine and [(3)H]8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetraline: analysis in brain of 5-HT(1A) knockout and 5-HT(1A/1B) double-knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 302:240-248.

Brewer JM, Yannielli PC, Harrington ME (2002) Neuropeptide Y



**Figure 6** : Schéma hypothétique des effets de l'activation des récepteurs 5-HT présents dans les SCN, chez les rongeurs diurnes. NRM : noyau du raphé médian ; SCN : noyau suprachiasmatique ; SERT : transporteur spécifique de recapture de 5-HT.

teurs présents dans les SCN (Figures 5 et 6).

## Bibliographie

- Aghajanian GK, Vandermaelen CP (1982) Intracellular recordings from serotonergic dorsal raphe neurons: pacemaker potentials and the effect of LSD. *Brain Res* 238:463-469.
- 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, Cassone VM, Chesworth MJ, Redman JR, Short RV (1986) Synchronization of mammalian circadian rhythms by melatonin. *J Neural Transm Suppl* 21:375-394.
- Aschoff J, Daan S, Honma KI (1982) Zeitgebers, entrainment, and masking: some unsettled questions (Aschoff J, Daan S et al., eds), Ed 1, pp 13-24. Berlin: Springer-Verlag.
- Azmitia E, Gannon P (1983) The ultrastructural localization of serotonin immunoreactivity in myelinated and unmyelinated axons within the medial forebrain bundle of rat and monkey. *J Neurosci* 3:2083-2090.
- Azmitia EC, Segal M (1978) An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in the rat. *J Comp Neurol* 179:641-667.
- Barassin S, Raison S, Saboureau M, Bienvenu C, Maitre M, Malan A, Pevet P (2002) Circadian tryptophan hydroxylase levels and serotonin release in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Eur J Neurosci* 15:833-840.
- Belenky MA, Pickard GE (2001) Subcellular distribution of 5-HT(1B) and 5-HT(7) receptors in the mouse suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol* 432:371-388.
- Bobrzynska KJ, Godfrey MH, Mrosovsky N (1996) Serotonergic stimulation and nonphotic phase-shifting in hamsters. *Physiol Behav* 59:221-230.
- Bonaventure P, Nepomuceno D, Kwok A, Chai W, Langlois X, Hen

differentially suppresses per1 and per2 mRNA induced by light in the suprachiasmatic nuclei of the golden hamster. *J Biol Rhythms* 17:28-39.

- Boulos Z, Rusak B (1982) Circadian phase response curves for dark pulses in the hamster. *J Comp Physiol A* 146:411-417.
- Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, Turek FW, Van Cauter E (2003) Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R714-724.
- Buxton OM, Frank SA, L'Hermite-Baleriaux M, Leproult R, Turek FW, Van Cauter E (1997) Roles of intensity and duration of nocturnal exercise in causing phase delays of human circadian rhythms. *Am J Physiol* 273:E536-542.
- Byku M, Gannon RL (2000) Effects of the 5HT1A agonist/antagonist BMY 7378 on light-induced phase advances in hamster circadian activity rhythms during aging. *J Biol Rhythms* 15:300-305.
- Caldelas I, Challet E, Saboureau M, Pevet P (2005) Light and melatonin inhibit in vivo serotonergic phase advances without altering serotonergic-induced decrease of per expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *J Mol Neurosci* 25:53-63.
- 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 *Arvicanthis ansorgei*. *Neuroscience* 116:583-591.
- Challet E, Pevet P (2003) Interactions between photic and non-photic stimuli to synchronize the master circadian clock in mammals. *Front Biosci* 8:s246-257.
- Challet E, Scarbrough K, Penev PD, Turek FW (1998) 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, Turek FW, Laute M, Van Reeth O (2001) Sleep deprivation decreases phase-shift responses of circadian rhythms to

(Suite page 12)

(Suite de la page 20)

- light in the mouse: role of serotonergic and metabolic signals. *Brain Res* 909:81-91.
- Chalmers DT, Watson SJ (1991) Comparative anatomical distribution of 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNA and 5-HT<sub>1A</sub> binding in rat brain—a combined *in situ* hybridisation/*in vitro* receptor autoradiographic study. *Brain Res* 561:51-60.
- Christian CA, Harrington ME (2002) Three days of novel wheel access diminishes light-induced phase delays *in vivo* with no effect on *per1* induction by light. *Chronobiol Int* 19:671-682.
- Cuesta M, Clesse D, Pevet P, Challet E (2008) From daily behavior to hormonal and neurotransmitters rhythms: Comparison between diurnal and nocturnal rat species. *Horm Behav* 55:338-347.
- Cuesta M, Clesse D, Pevet P, Challet E (2009) New light on the serotonergic rat paradox in the rat circadian system. *J Neurochem* In revision
- Cutrer RA, Ouarour A, Pevet P (1994) Effects of the 5-HT<sub>1A</sub> 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<sub>1A</sub>/5-HT<sub>7</sub> receptor agonist, on locomotor activity in golden hamster in constant darkness. *Neurosci Lett* 210:1-4.
- Daan S, Pittendrigh SC (1976) A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. II. The variability of phase response curves. *J Comp Physiol* 106:253-266.
- Dardente H, Cermakian N (2007) Molecular circadian rhythms in central and peripheral clocks in mammals. *Chronobiol Int* 24:195-213.
- Dudley TE, DiNardo LA, Glass JD (1998) Endogenous regulation of serotonin release in the hamster suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 18:5045-5052.
- Duncan MJ, Hensler JG (2002) Aging alters in a region-specific manner serotonin transporter sites and 5-HT<sub>1A</sub> receptor-G protein interactions in hamster brain. *Neuropharmacology* 43:36-44.
- Duncan MJ, Short J, Wheeler DL (1999) Comparison of the effects of aging on 5-HT<sub>7</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors in discrete regions of the circadian timing system in hamsters. *Brain Res* 829:39-45.
- Duncan MJ, Grear KE, Hoskins MA (2004) Aging and SB-269970-A, a selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist, attenuate circadian phase advances induced by microinjections of serotonergic drugs in the hamster dorsal raphe nucleus. *Brain Res* 1008:40-48.
- Duncan MJ, Jennes L, Jefferson JB, Brownfield MS (2000) Localization of serotonin(5A) receptors in discrete regions of the circadian timing system in the Syrian hamster. *Brain Res* 869:178-185.
- Edelstein K, de la Iglesia HO, Schwartz WJ, Mrosovsky N (2003) Behavioral arousal blocks light-induced phase advances in locomotor rhythmicity but not light-induced *Per1* and *Fos* expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 118:253-261.
- Edgar DM, Reid MS, Dement WC (1997) Serotonergic afferents mediate activity-dependent entrainment of the mouse circadian clock. *Am J Physiol* 273:R265-269.
- 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.
- Ehlen JC, Grossman GH, Glass JD (2001) *In vivo* resetting of the hamster circadian clock by 5-HT<sub>7</sub> receptors in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 21:5351-5357.
- Ehlen JC, Novak CM, Karom MC, Gamble KL, Albers HE (2008) Interactions of GABA A receptor activation and light on period mRNA expression in the suprachiasmatic nucleus. *J Biol Rhythms* 23:16-25.
- Ehlen JC, Novak CM, Karom MC, Gamble KL, Paul KN, Albers HE (2006) GABA<sub>A</sub> receptor activation suppresses *Period 1* mRNA and *Period 2* mRNA in the suprachiasmatic nucleus during the mid-subjective day. *Eur J Neurosci* 23:3328-3336.
- 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 (2003) Serotonergic serotonin (1A) mixed agonists/antagonists elicit large-magnitude phase shifts in hamster circadian wheel-running rhythms. *Neuroscience* 119:567-576.
- Gannon RL, Millan MJ (2006) Serotonin<sub>1A</sub> autoreceptor activation by S 15535 enhances circadian activity rhythms in hamsters: evaluation of potential interactions with serotonin<sub>2A</sub> and serotonin<sub>2C</sub> receptors. *Neuroscience* 137:287-299.
- Gardani M, Biello SM (2008) The effects of photic and nonphotic stimuli in the 5-HT<sub>7</sub> receptor knockout mouse. *Neuroscience* 152:245-253.
- Gershon MD, Liu KP, Karpiak SE, Tamir H (1983) Storage of serotonin *in vivo* as a complex with serotonin-binding protein in central and peripheral serotonergic neurons. *J Neurosci* 3:1901-1911.
- Gillespie CF, Huhman KL, Babagbemi TO, Albers HE (1996) Bicuculline increases and muscimol reduces the phase-delaying effects of light and VIP/PHI/GRP in the suprachiasmatic region. *J Biol Rhythms* 11:137-144.
- Gillespie CF, Mintz EM, Marvel CL, Huhman KL, Albers HE (1997) GABA(A) and GABA(B) agonists and antagonists alter the phase-shifting effects of light when microinjected into the suprachiasmatic region. *Brain Res* 759:181-189.
- Glass JD, Selim M, Rea MA (1994) Modulation of light-induced *C-Fos* expression in the suprachiasmatic nuclei by 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists. *Brain Res* 638:235-242.
- Graff C, Kohler M, Pevet P, Wollnik F (2005) Involvement of the retinohypothalamic tract in the photic-like effects of the serotonin agonist quipazine in the rat. *Neuroscience* 135:273-283.
- Graff C, Challet E, Pevet P, Wollnik F (2007) 5-HT<sub>3</sub> receptor-mediated photic-like responses of the circadian clock in the rat. *Neuropharmacology* 52:662-671.
- Grossman GH, Farnbauch L, Glass JD (2004) Regulation of serotonin release in the Syrian hamster intergeniculate leaflet region. *Neuroreport* 15:103-106.
- Horikawa K, Shibata S (2004) Phase-resetting response to (+)-8-OH-DPAT, a serotonin 1A/7 receptor agonist, in the mouse *in vivo*. *Neurosci Lett* 368:130-134.
- Horikawa K, Yokota S, Fuji K, Akiyama M, Moriya T, Okamura H, Shibata S (2000) Nonphotic entrainment by 5-HT<sub>1A/7</sub> receptor agonists accompanied by reduced *Per1* and *Per2* mRNA levels in the suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci* 20:5867-5873.
- Hoyer D, Martin G (1997) 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. *Neuropharmacology* 36:419-428.
- Huhman KL, Albers HE (1994) Neuropeptide Y microinjected into the suprachiasmatic region phase shifts circadian rhythms in constant darkness. *Peptides* 15:1475-1478.
- Hut RA, Mrosovsky N, Daan S (1999) Nonphotic entrainment in a diurnal mammal, the European ground squirrel (*Spermophilus citellus*). *J Biol Rhythms* 14:409-419.
- Jacobs BL, Azmitia EC (1992) Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72:165-229.
- Jacobs BL, Fornal CA (1999) Activity of serotonergic neurons in behaving animals. *Neuropsychopharmacology* 21:9S-15S.
- Kalen P, Karlson M, Wiklund L (1985) Possible excitatory amino acid afferents to nucleus raphe dorsalis of the rat investigated with retrograde wheat germ agglutinin and D-[<sup>3</sup>H]aspartate tracing. *Brain Res* 360:285-297.
- Kalkowski A, Wollnik F (1999) Local effects of the serotonin agonist quipazine on the suprachiasmatic nucleus of rats. *Neuroreport* 10:3241-3246.
- Kan JP, Chouvet G, Hery F, Debilly G, Mermet A, Glowinski J, Pujol JF (1977) Daily variations of various parameters of serotonin metabolism in the rat brain. I. Circadian variations of tryptophan-5-hydroxylase in the raphe nuclei and the striatum. *Brain Res* 123:125-136.
- Kawahara F, Saito H, Katsuki H (1994) Inhibition by 5-HT<sub>7</sub> receptor stimulation of GABA<sub>A</sub> receptor-activated current in cultured rat suprachiasmatic neurones. *J Physiol* 478 (Pt 1):67-73.
- Kennaway DJ, Moyer RW (1998) Serotonin 5-HT<sub>2c</sub> agonists mimic the effect of light pulses on circadian rhythms. *Brain Res* 806:257-270.
- Kennaway DJ, Rowe SA, Ferguson SA (1996) Serotonin agonists mimic the phase shifting effects of light on the melatonin

(Suite page 22)

(Suite de la page 21)

- 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.
- Li X, Zhu W, Roh MS, Friedman AB, Rosborough K, Jope RS (2004) In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) by serotonergic activity in mouse brain. *Neuropsychopharmacology* 29:1426-1431.
- Lovenberg W, Jequier E, Sjoerdsma A (1967) Tryptophan hydroxylation: measurement in pineal gland, brainstem, and carcinoid tumor. *Science* 155:217-219.
- Malek ZS, Pevet P, Raison S (2004) Circadian change in tryptophan hydroxylase protein levels within the rat intergeniculate leaflets and raphe nuclei. *Neuroscience* 125:749-758.
- Malek ZS, Dardente H, Pevet P, Raison S (2005) Tissue-specific expression of tryptophan hydroxylase mRNAs in the rat mid-brain: anatomical evidence and daily profiles. *Eur J Neurosci* 22:895-901.
- Malek ZS, Sage D, Pevet P, Raison S (2007) Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and modulated by enhanced locomotor activity. *Endocrinology* 148:5165-5172.
- Manrique C, Francois-Bellan AM, Segu L, Becquet D, Hery M, Faudon M, Hery F (1994) Impairment of serotonergic transmission is followed by adaptive changes in 5HT1B binding sites in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 663:93-100.
- Masana MI, Sumaya IC, Becker-Andre M, Dubocovich ML (2007) Behavioral characterization and modulation of circadian rhythms by light and melatonin in C3H/HeN mice homozygous for the RORbeta knockout. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R2357-2367.
- Matsuda T, Yoshikawa T, Suzuki M, Asano S, Somboonthum P, Takuma K, Nakano Y, Morita T, Nakasu Y, Kim HS, et al. (1995) Novel benzodioxan derivative, 5-(3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl]amino]propoxy)-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242), with a highly potent and selective agonist activity at rat central serotonin1A receptors. *Jpn J Pharmacol* 69:357-366.
- Maywood ES, Mrosovsky N (2001) A molecular explanation of interactions between photic and non-photoc circadian clock-resetting stimuli. *Brain Res Gene Expr Patterns* 1:27-31.
- 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 U S A* 96:15211-15216.
- McLennan IS, Lees GJ (1978) Properties and regional distribution of tryptophan hydroxylase in the chicken brain. *J Neurochem* 30:429-436.
- 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.
- Mendoza J, Revel FG, Pevet P, Challet E (2007) Shedding light on circadian clock resetting by dark exposure: differential effects between diurnal and nocturnal rodents. *Eur J Neurosci* 25:3080-3090.
- Mendoza J, Clesse D, Pevet P, Challet E (2008) Serotonergic potentiation of dark pulse-induced phase-shifting effects at midday in hamsters. *J Neurochem* 106:1404-1414.
- Mendoza JY, Dardente H, Escobar C, Pevet P, Challet E (2004) Dark pulse resetting of the suprachiasmatic clock in Syrian hamsters: behavioral phase-shifts and clock gene expression. *Neuroscience* 127:529-537.
- Meneses A, Perez-Garcia G, Lly-Salmeron G, Flores-Galvez D, Castillo C, Castillo E (2008) The effects of the 5-HT(6) receptor agonist EMD and the 5-HT(7) receptor agonist AS19 on memory formation. *Behav Brain Res* 195:112-119.
- Meng QJ, McMaster A, Beesley S, Lu WQ, Gibbs J, Parks D, Collins J, Farrow S, Donn R, Ray D, Loudon A (2008) Ligand modulation of REV-ERB{alpha} function resets the peripheral circadian clock in a phasic manner. *J Cell Sci* 121:3629-3635.
- 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.
- Meyer-Bernstein EL, Morin LP (1999) Electrical stimulation of the median or dorsal raphe nuclei reduces light-induced FOS protein in the suprachiasmatic nucleus and causes circadian activity rhythm phase shifts. *Neuroscience* 92:267-279.
- Meyer-Bernstein EL, Blanchard JH, Morin LP (1997) The serotonergic projection from the median raphe nucleus to the suprachiasmatic nucleus modulates activity phase onset, but not other circadian rhythm parameters. *Brain Res* 755:112-120.
- 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 (1991) Effects of daily schedules of forced activity on free-running rhythms in the rat. *J Biol Rhythms* 6:71-80.
- Mosko SS, Jacobs BL (1977) Electrophysiological evidence against negative neuronal feedback from the forebrain controlling mid-brain raphe unit activity. *Brain Res* 119:291-303.
- Mosko SS, Haubrich D, Jacobs BL (1977) Serotonergic afferents to the dorsal raphe nucleus: evidence from HRP and synaptosomal uptake studies. *Brain Res* 119:269-290.
- Moyer RW, Kennaway DJ (1999) Immunohistochemical localization of serotonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 271:147-150.
- Neumaier JF, Sexton TJ, Yracheta J, Diaz AM, Brownfield M (2001) Localization of 5-HT(7) receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression. *J Chem Neuroanat* 21:63-73.
- Novak CM, Albers HE (2004a) Novel phase-shifting effects of GABA receptor activation in the suprachiasmatic nucleus of a diurnal rodent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R820-825.
- Novak CM, Albers HE (2004b) Circadian phase alteration by GABA and light differs in diurnal and nocturnal rodents during the day. *Behav Neurosci* 118:498-504.
- Novak CM, Ehlen JC, Huhman KL, Albers HE (2004) GABA(B) receptor activation in the suprachiasmatic nucleus of diurnal and nocturnal rodents. *Brain Res Bull* 63:531-535.
- Novak CM, Ehlen JC, Paul KN, Fukuhara C, Albers HE (2006) Light and GABA(A) receptor activation alter period mRNA levels in the SCN of diurnal Nile grass rats. *Eur J Neurosci* 24:2843-2852.
- Oliver KR, Kinsey AM, Wainwright A, Sirinathsinghi DJ (2000) Localization of 5-HT(5A) receptor-like immunoreactivity in the rat brain. *Brain Res* 867:131-142.
- Perez-Garcia G, Gonzalez-Espinosa C, Meneses A (2006) An mRNA expression analysis of stimulation and blockade of 5-HT7 receptors during memory consolidation. *Behav Brain Res* 169:83-92.
- Pickard GE, Rea MA (1997) TFMPP, a 5HT1B receptor agonist, inhibits light-induced phase shifts of the circadian activity rhythm and c-Fos expression in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 231:95-98.
- Pickard GE, Weber ET, Scott PA, Riberdy AF, Rea MA (1996) 5HT1B receptor agonists inhibit light-induced phase shifts of behavioral circadian rhythms and expression of the immediate-early gene c-fos in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 16:8208-8220.
- Pickard GE, Smith BN, Belenky M, Rea MA, Dudek FE, Sollars PJ (1999) 5-HT1B receptor-mediated presynaptic inhibition of retinal input to the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 19:4034-4045.
- Pickel VM, Chan J (1999) Ultrastructural localization of the serotonin transporter in limbic and motor compartments of the nucleus accumbens. *J Neurosci* 19:7356-7366.
- Poirel VJ, Boggio V, Dardente H, Pevet P, Masson-Pevet M, Gauer F (2003) Contrary to other non-photoc cues, acute melatonin injection does not induce immediate changes of clock gene mRNA expression in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience* 120:745-755.
- Poncet L, Denoroy L, Jouvmet M (1993) Daily variations in in vivo tryptophan hydroxylation and in the contents of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete brain areas of the rat. *J Neural Transm Gen Sect* 92:137-150.
- Prosser RA (2003) Serotonin phase-shifts the mouse suprachiasmatic circadian clock in vitro. *Brain Res* 966:110-115.
- Prosser RA, Miller JD, Heller HC (1990) A serotonin agonist phase-

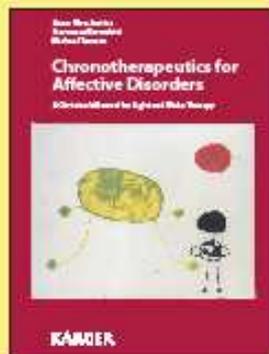
(Suite page 23)

(Suite de la page 22)

- shifts the circadian clock in the suprachiasmatic nuclei in vitro. *Brain Res* 534:336-339.
- Prosser RA, Lee HM, Wehner A (2006) Serotonergic pretreatments block in vitro serotonergic phase shifts of the mouse suprachiasmatic nucleus circadian clock. *Neuroscience* 142:547-555.
- Prosser RA, Dean RR, Edgar DM, Heller HC, Miller JD (1993) Serotonin and the mammalian circadian system: I. In vitro phase shifts by serotonergic agonists and antagonists. *J Biol Rhythms* 8:1-16.
- Quay WB (1968) Differences in circadian rhythms in 5-hydroxytryptamine according to brain region. *Am J Physiol* 215:1448-1453.
- Rapport MM, Green AA, Page IH (1948) Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *J Biol Chem* 176:1243-1251.
- Rea MA, Glass JD, Colwell CS (1994) Serotonin modulates photic responses in the hamster suprachiasmatic nuclei. *J Neurosci* 14:3635-3642.
- Rea MA, Barrera J, Glass JD, Gannon RL (1995) Serotonergic potentiation of photic phase shifts of the circadian activity rhythm. *Neuroreport* 6:1417-1420.
- Recio J, Pevet P, Masson-Pevet M (1996) Serotonergic modulation of photically induced increase in melatonin receptor density and Fos immunoreactivity in the suprachiasmatic nuclei of the rat. *J Neuroendocrinol* 8:839-845.
- 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.
- Redlin U, Mrosovsky N (2004) Nocturnal activity in a diurnal rodent (*Arvicanthis nolaticus*): the importance of masking. *J Biol Rhythms* 19:58-67.
- 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.
- Roberts C, Thomas DR, Bate ST, Kew JN (2004) GABAergic modulation of 5-HT7 receptor-mediated effects on 5-HT efflux in the guinea-pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology* 46:935-941.
- Ruda MA, Coffield J, Steinbusch HW (1982) Immunocytochemical analysis of serotonergic axons in laminae I and II of the lumbar spinal cord of the cat. *J Neurosci* 2:1660-1671.
- Sakai K, Salvat D, Touret M, Jouvet M (1977) Afferent connections of the nucleus raphe dorsalis in the cat as visualized by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res* 137:11-35.
- Selim M, Glass JD, Hauser UE, Rea MA (1993) Serotonergic inhibition of light-induced fos protein expression and extracellular glutamate in the suprachiasmatic nuclei. *Brain Res* 621:181-188.
- Shibata S, Tsuneyoshi A, Hamada T, Tominaga K, Watanabe S (1992) Phase-resetting effect of 8-OH-DPAT, a serotonin1A receptor agonist, on the circadian rhythm of firing rate in the rat suprachiasmatic nuclei in vitro. *Brain Res* 582:353-356.
- Sloten 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.
- Smale L, Michels KM, Moore RY, Morin LP (1990) Destruction of the hamster serotonergic system by 5,7-DHT: effects on circadian rhythm phase, entrainment and response to triazolam. *Brain Res* 515:9-19.
- Smith BN, Sollars PJ, Dudek FE, Pickard GE (2001) Serotonergic modulation of retinal input to the mouse suprachiasmatic nucleus mediated by 5-HT1B and 5-HT7 receptors. *J Biol Rhythms* 16:25-38.
- Smith VM, Stermiczuk R, Phillips CI, Antle MC (2008) Altered photic and non-photoc phase shifts in 5-HT(1A) receptor knockout mice. *Neuroscience* 157:513-523.
- Sprouse J, Braselton J, Reynolds L (2006) Fluoxetine modulates the circadian biological clock via phase advances of suprachiasmatic nucleus neuronal firing. *Biol Psychiatry* 60:896-899.
- Sprouse J, Reynolds L, Braselton J, Schmidt A (2004) Serotonin-induced phase advances of SCN neuronal firing in vitro: a possible role for 5-HT5A receptors? *Synapse* 54:111-118.
- Srkalovic G, Selim M, Rea MA, Glass JD (1994) Serotonergic inhibition of extracellular glutamate in the suprachiasmatic nuclear region assessed using in vivo brain microdialysis. *Brain Res* 656:302-308.
- Stermiczuk R, Stepkowski A, Jones M, Antle MC (2008) Enhancement of photic shifts with the 5-HT(1A) mixed agonist/antagonist NAN-190: Intra-suprachiasmatic nucleus pathway. *Neuroscience* 153:571-580.
- Takahashi S, Yoshinobu Y, Aida R, Shimomura H, Akiyama M, Moriya T, Shibata S (2002) Extended action of MKC-242, a selective 5-HT(1A) 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-HT1A receptor agonists on the circadian rhythm of wheel-running activity in hamsters. *Eur J Pharmacol* 214:79-84.
- Trulsson ME, Jacobs BL (1979) Raphe unit activity in freely moving cats: correlation with level of behavioral arousal. *Brain Res* 163:135-150.
- Twarog BM, Page IH (1953) Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am J Physiol* 175:157-161.
- Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, L'Hermite-Baleriaux 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:E964-974.
- Varcoe TJ, Kennaway DJ (2008) Activation of 5-HT2C receptors acutely induces Per1 gene expression in the rat SCN in vitro. *Brain Res* 1209:19-28.
- Varcoe TJ, Kennaway DJ, Voultziou A (2003) Activation of 5-HT2C receptors acutely induces Per gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus at night. *Brain Res Mol Brain Res* 119:192-200.
- 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.
- Wright DE, Seroogy KB, Lundgren KH, Davis BM, Jennes L (1995) Comparative localization of serotonin1A, 1C, and 2 receptor subtype mRNAs in rat brain. *J Comp Neurol* 351:357-373.
- Yan L, Silver R (2002) Differential induction and localization of mPer1 and mPer2 during advancing and delaying phase shifts. *Eur J Neurosci* 16:1531-1540.
- Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA (2006) Nuclear receptor Rev-erbalpha is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 311:1002-1005.
- Ying SW, Rusak B (1994) Effects of serotonergic agonists on firing rates of photically responsive cells in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 651:37-46.
- Ying SW, Rusak B (1997) 5-HT7 receptors mediate serotonergic effects on light-sensitive suprachiasmatic nucleus neurons. *Brain Res* 755:246-254.
- 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. *Br J Pharmacol* 131:1739-1747.
- Yuan Q, Lin F, Zheng X, Sehgal A (2005) Serotonin modulates circadian entrainment in *Drosophila*. *Neuron* 47:115-127.
- Zhou FC, Tao-Cheng JH, Segu L, Patel T, Wang Y (1998) Serotonin transporters are located on the axons beyond the synaptic junctions: anatomical and functional evidence. *Brain Res* 805:241-254.
- Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, Reppert SM (1998) Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron* 20:1103-1110.



Prepublication offer:  
CHF 45.- / EUR 52.- /  
USD 45.00



Practical methods for implementing light and wake therapy against depression

Anna Wirz-Justice  
Francesco Benedetti  
Michael Terman

Coming soon!

## Chronotherapeutics for Affective Disorders

A Clinician's Manual for Light and Wake Therapy

Psychiatry, Psychology, Health Care, Sleep Medicine

'Light therapy' is the only treatment in psychiatry that directly evolved out of basic neurobiology research. It is recognized as the treatment of choice for seasonal affective disorder and has been successfully used in nonseasonal depression and other psychiatric or neurologic illnesses, including bulimia nervosa and Alzheimer's disease. At the same time, 'wake therapy' is the fastest antidepressant known. Chronotherapeutic combinations of light and wake therapy achieve fast results and, by reducing residual symptoms, also minimize relapse.

This manual introduces chronotherapeutics for depression, a new synthesis of non-pharmacologic interventions designed to accelerate remission in bipolar and unipolar patients alike. It examines the underlying clinical research, explains the involvement of the circadian timing system, and provides hands-on instructions for treating inpatients and outpatients. Written by three of the most prominent experts in the research and clinical applications of chronotherapy, this book enables clinicians to implement its principles and let their patients benefit from its practicality and effectiveness.

In this manual psychiatrists, psychologists and health care administrators find comprehensive overviews of theory, research background, practical guidelines, and future prospects. It is also essential reading for practitioners of sleep medicine.

### Contents

Acknowledgements  
Foreword

- List of Abbreviations
- Introduction
- Individual Chronotherapeutic Elements: Light, Wake Therapy and Sleep Phase Advance
- Integrative Chronotherapeutics: Combinations of Light, Wake Therapy and Sleep Phase Advance
- Procedures in the Inpatient Setting
- Practical Details for Wake Therapy
- Practical Details for Light Therapy
- Outpatient Treatment Strategies
- The Range of Chronotherapeutic Indications

- Light Therapy for Children and Adolescents
- Light and Wake Therapy for Older Patients
- The Visually Impaired: More Sleep Disturbances, More Depression
- Endogenous and Exogenous Melatonin
- Drugs that Affect Rhythms (Chronobiotics)
- Social Rhythm Therapy
- Chronobiology in Everyday Life

Index  
Appendix

## En finir avec le blues de l'hiver et les troubles du rythme veille-sommeil

par Laurent Chnelweiss et Claude Gronfier

### Le sujet du livre :

Pourquoi nos émotions, nos sentiments, nos affects et notre forme physique varient-ils en fonction des saisons ? Au-delà du contexte et de notre éducation, il y a plus simplement notre constitution, notre biologie et notre héritage génétique. Ces variations sont liées à des phénomènes qui eux-mêmes sont en relation avec la lumière. Car c'est elle qui fait le lien entre saison et humeur et c'est la baisse de luminosité qui va désorganiser les rythmes de ceux qui sont les plus vulnérables. La photothérapie, accompagnée d'autres stratégies thérapeutiques, est le traitement de prédilection de ce que l'on appelle le "trouble affectif saisonnier" ; elle est aujourd'hui accessible au plus large public.

Cet ouvrage, complet et accessible, vous donnera toutes les clés pour comprendre et surmonter le blues de l'hiver.

### Les auteurs :

Laurent CHNEIWEISS, médecin psychiatre, est spécialiste des troubles de l'anxiété et des thérapies cognitives et comportementales.  
Claude GRONFIER, docteur en neurosciences et spécialiste des rythmes biologiques, est chercheur au sein du département de chronobiologie de l'Unité Inserm 846 (Lyon). Il est également membre du conseil scientifique de la Société Européenne de Recherche sur le Sommeil.



**Détails :**  
**Broché :** 255 pages  
**Editeur :** Marabout  
**Collection :** AUTRE FORMATS  
**Langue :** Français  
**ISBN-10 :** 2501049284  
**ISBN-13 :** 978-2501049283  
**Prix :** 15,00 €  
**Date de sortie :** 26 novembre 2008

NOUVEAUTE - Sortie : 26 novembre 2008

## Neurobiologie des rythmes

**Nouveau**

### Prise en compte de l'aspect rythmique en biologie

#### Personnes concernées

Toute personne possédant une formation de base en physiologie animale ou neurosciences et souhaitant acquérir des connaissances théoriques dans le domaine des rythmes biologiques et des compétences pratiques dans l'étude de ces derniers.

#### Objectifs

A l'issue du stage les participants auront acquis :

- des connaissances fondamentales dans la rythmicité journalière et saisonnière des fonctions biologiques, en particulier chez les Mammifères, depuis le niveau moléculaire jusqu'aux aspects les plus intégrés,
- les connaissances de bases pour l'élaboration de protocoles expérimentaux et la mise en oeuvre des techniques spécifiques à l'analyse des rythmes.

#### Programme

##### Aspects théoriques :

- Définitions et concepts.
- Noyaux suprachiasmatiques : horloge circadienne des Mammifères ; gènes horloges.
- Synchronisation photique/non photique.
- Rétine et oscillateurs secondaires.
- Rythme veille/sommeil, description et mécanismes nerveux impliqués.
- Rythmes saisonniers (reproduction, hibernation) ; mélatonine, photopériodisme.

##### Aspects pratiques :

- Visite du Chronobiotron (Plateforme d'hébergement et d'exploration fonctionnelle dédiée à l'étude des rythmes chez les rongeurs), présentation du matériel et des modèles animaux.
- Éventail de méthodologies spécifiques : conditions environnementales constantes ou d'entraînement, échantillonnage longitudinal, télémétrie...
- Mise en oeuvre d'enregistrements d'activité locomotrice de roue d'un rongeur et d'activité générale des stagiaires volontaires.
- Prélèvements et observation histologique des structures clés impliquées dans les rythmes.
- Implantation chez l'animal d'un capteur de température corporelle.
- Traitements et exploitations des données.

A l'issue du stage : synthèse et discussion générale sur la valorisation des acquis dans les différents domaines des participants.

#### Méthodes pédagogiques

Les enseignements théoriques et pratiques sont assurés par des enseignants-chercheurs et des chercheurs des différentes équipes du Département de Neurobiologie des Rythmes de l'INCL.

Chaque participant recevra un support de cours photocopié ainsi qu'une clé USB contenant les documents de travail et les diaporamas des conférenciers.

#### Responsables scientifiques

Sylvie RAISON et Patrick VUILLEZ, Maîtres de Conférences, Faculté des sciences de la vie, Département de neurobiologie des rythmes de l'INCL.  
Courriels : [raison@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:raison@neurochem.u-strasbg.fr), [vuillez@neurochem.u-strasbg.fr](mailto:vuillez@neurochem.u-strasbg.fr)

### Université de Strasbourg

21, rue du Maréchal Lefebvre - 67100 Strasbourg  
Fax : 03 90 24 49 29 - [www.seforcoo.fr](http://www.seforcoo.fr)

#### Stage inter entreprises

Durée : 4 Jours

En 2009 :  
Référence : FCS09-0784A  
du 9 juin 2009 à 9 h  
au 12 juin 2009 à 16 h

Lieu : Service formation continue - Ucds  
21, rue du Maréchal Lefebvre  
67100 STRASBOURG

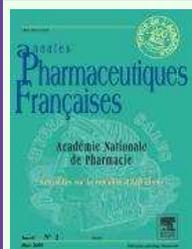
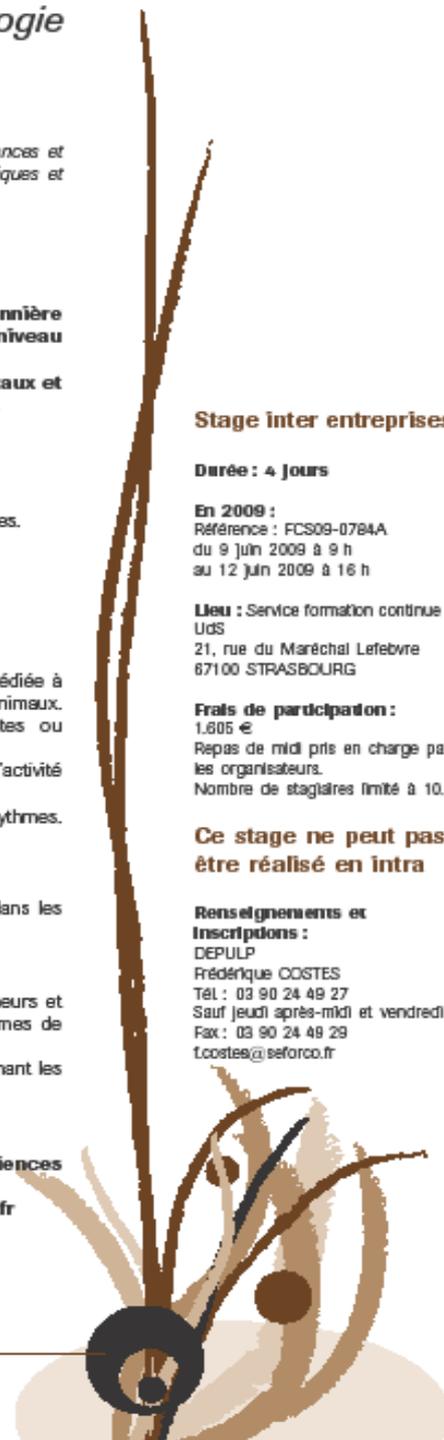
Frais de participation :  
1.605 €

Repas de midi pris en charge par les organisateurs.  
Nombre de stagiaires limité à 10.

Ce stage ne peut pas être réalisé en intra

#### Renseignements et inscriptions :

DEPULP  
Frédérique COSTES  
Tél : 03 90 24 49 27  
Sauf jeudi après-midi et vendredi  
Fax : 03 90 24 49 29  
[fcostes@seforcoo.fr](mailto:fcostes@seforcoo.fr)



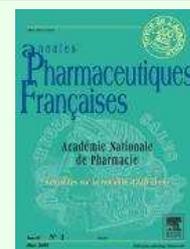
Numéro spécial sur les rythmes biologiques paru dans :

Annales Pharmaceutiques Françaises

Vol 66 - N° 3 - juin 2008 P. 123-190

© 2009, Elsevier Masson SAS

<http://www.em-consulte.com/revue/pharma/66/3>



Lieu de formation :

Ville : LYON  
Adresse : salle à définir

Intervenants (Groupe de travail Chronobiologie)

**Dr Bruno Claustrat**  
Biologiste, Spécialiste de la mélatonine, HCL, Lyon  
**Dr Claude Gronfier**  
Neurobiologiste, Spécialiste des rythmes biologiques, Inserm, Lyon  
**Prof Damien Léger**  
Clinicien, Spécialiste du sommeil, Hôtel-Dieu, Paris  
**Dr Alain Nicolas**  
Clinicien, Psychiatre, Spécialiste du sommeil, HCL, Lyon  
**Dr Patrick Lemoine**  
Clinicien, Psychiatre, Spécialiste du sommeil, Lyon  
**Dr Maria Quera-Salva**  
Clinicienne, Spécialiste du sommeil, Garches, Paris  
**Dr Sylvie Royant-Parola**  
Clinicienne, Psychiatre, Spécialiste du sommeil, Paris  
**Dr Jacques Taillard**  
Neurobiologiste, Spécialiste des rythmes biologiques, CNRS, Bordeaux

Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil :  
N° SIRET : 494 968 969 00019  
N° SIREN : 494 968 969  
APE : 913E  
Agrément comme organisme de formation professionnelle :  
82 69 09438 69

**Pré-PROGRAMME**

## Approches Chronobiologiques des Troubles Circadiens du Sommeil & de la Dépression Saisonnière : Photothérapie & Mélatonine

**Les xx-xx juin 2009**  
**Lyon**  
**Hospices Civils/Inserm**

**Responsables :**

Formation proposée par le Groupe de Travail SFRMS « Chronobiologie » :  
Claude Gronfier et Damien Léger  
Contact : [secretariat@sfrms.org](mailto:secretariat@sfrms.org)  
Tél. 01.48.56.27.87  
Fax : 01.48.56.27.87

**Jeudi xx-xx 2009**

13h30 - 14h00 : **Accueil des participants**

**Cours théoriques :**

14h00 - 15h15 Les rythmes circadiens Principes de base, entraînement, photoréception, rythmes biologiques  
15h15 - 16h00 Les troubles du rythme circadien du sommeil (ICSD-2) Avance et retard de phase, libre-cours, irrégulier  
**16h00 - 16h30 Pause Café**  
16h30 - 17h15 Les rythmes imposés : Jet-Lag, Travail posté  
17h15 - 18h00 La dépression saisonnière  
**18h00 - 18h30 Discussion**

**Vendredi xx-xx 2009****Ateliers pratiques**

9h00 - 9h15 Introduction des ateliers, présentation des techniques  
9h15 - 12h15 Ateliers de travail en groupes (études de cas)  
1<sup>er</sup> Atelier (A1, A2, A3 ou A4) - 1h30  
2<sup>ème</sup> Atelier ((A1, A2, A3 ou A4) - 1h30  
**12h30 - 14h00 Déjeuner (libre ou organisé)**  
14h00 - 17h00 : Ateliers de travail en groupes (études de cas)  
3<sup>ème</sup> Atelier (A1, A2, A3 ou A4) - 1h30  
4<sup>ème</sup> Atelier ((A1, A2, A3 ou A4) - 1h30  
**17h00 - 18h00 Discussion générale, évaluation**

Ateliers	
A1	Questionnaires, agenda de sommeil - étude de cas cliniques (1h30)
A2	Actimétrie - comment, pourquoi et étude de cas cliniques (1h30)
A3	Photothérapie - recommandations et étude de cas cliniques (1h30)
A4	Mélatonine - principes, recommandations et étude de cas cliniques (1h30)

**Organisation et fonctionnement des ateliers du vendredi :**

- Les 4 ateliers seront organisés en rotation pour que l'ensemble des stagiaires puissent être en contact avec l'ensemble des formateurs.
- Les groupes seront composés de 5 personnes maximum.
- Pour que tous les stagiaires soient formés sur des bases communes, une introduction générale aux différentes techniques sera donnée de 9h à 9h15 vendredi avant la séparation en groupes.

**Tableau de rotation :** (ce tableau est donné à titre indicatif, une évolution peut être envisagée après définition des groupes en fonction du niveau initial de chacun)

	A1 : Quest. / Agenda	A2 : Actimétrie	A3 : Photothérapie	A4 : Mélatonine
9h15-10h45	G1	G2	G3	G4
10h45-12h15	G2	G3	G4	G1
14h00-15h30	G3	G4	G1	G2
15h30-17h00	G4	G1	G2	G3

**Evaluation des participants:**

Une évaluation des participants sera réalisée à partir de cas cliniques (patients atteints de troubles du rythme circadien du sommeil ou de dépression saisonnière) sur la base de l'analyse des questionnaires et des tracés d'actigraphie des patients

**Evaluation de la Formation:**

Un questionnaire d'évaluation de la formation sera remis aux participants en début de stage, il devra être complété et remis en fin de formation

## Annonces de congrès

# GRC Gordon Research Conferences



### Gordon Conference on Chronobiology

July 19-24, 2009  
Salve Regina University  
Newport, RI

Chair:  
Joseph S. Takahashi

Vice Chair:  
Martha Merrow

<http://www.grc.org/programs.aspx?year=2009&program=chrono>

**Application Deadline:** Applications for this meeting must be submitted by **June 28, 2009**.

*Please apply early, as some conferences become oversubscribed (full) before this deadline. If the conference is oversubscribed, it will be stated here. You will still be able to submit your application. However, it will only be considered by the Conference Chair if there are cancellations, making more seats available.*

The 2009 Gordon Conference on Chronobiology will present cutting-edge research on the molecular, cellular and systems aspects of circadian biology. The Conference will feature a wide range of topics, such as the dynamics of transcription and cell cycles, molecular mechanisms of clocks, genetics of human clocks, metabolism and clocks, novel functions for clock genes, model organism clocks, entrainment mechanisms, and the neurobiology of the suprachiasmatic nucleus. Invited speakers represent a variety of scientific disciplines, including biochemistry, molecular genetics, genetics, genomics, structural biology, cell biology, imaging, modeling, sleep medicine, neuroscience, behavior and human biology. The Conference will bring together a collection of investigators who are at the forefront of their field, and will provide opportunities for junior scientists and graduate students to present their work in poster format and exchange ideas with leaders in the field. Some poster presenters will be selected for short talks. The collegial atmosphere of this Conference, with programmed discussion sessions as well as opportunities for informal gatherings in the afternoons and evenings, provides an avenue for scientists from different disciplines to brainstorm and promotes cross-disciplinary collaborations in the various research areas represented.

#### **TOPICS & SPEAKERS** (*discussion leaders in italics*)

- **Dynamics of Transcription and Cell Cycles** (*Joseph Takahashi / James McNally / Sharad Ramathan*)
- **Molecular Clock Mechanisms** (*Susan Golden / Martha Merrow / Takao Kondo / Carl Johnson / Ueli Schibler / Jay Dunlap / Hot Topics I*)
- **Human Clock Genetics** (*Michael Young / Till Roenneberg / Thomas Bourgeron*)
- **Clocks and Metabolism** (*Joe Bass / Carla Green / Hot Topics II*)
- **Emerging Roles for Clock Genes** (*Paul Frenette / Bogi Anderson / Andrew C. Oates*)
- **Genetics of Drosophila Clocks** (*Amita Sehgal / Ignacio Provencio / Trudy McKay / Paul Taghert / Ravi Allada / Michael Nitabach / Hot Topics III*)
- **Systems Biology of Circadian Clocks** (*Hiroki Ueda / Steve Kay / John Hogenesch / Achim Kramer*)
- **Mammalian Clocks and the SCN** (*Michael Hastings / Samer Hattar / Sato Honma / Hot Topics IV*)
- **Perspectives** (*Martin Zatz / Michael Rosbash / Charalambos Kyriacou*)

## 9<sup>ème</sup> Colloque de la Société des Neurosciences

9<sup>e</sup> Colloque  
Bordeaux, 26 - 29 mai 2009



<http://www.neurosciences.asso.fr/Activites/colloques/SN09/>

La Société des Neurosciences tiendra son 9<sup>e</sup> colloque du 26 au 29 mai 2009 à Bordeaux au Palais des Congrès.

Le Conseil d'administration est dès maintenant engagé dans la préparation de ce colloque qui se composera de conférences plénières, de 15 à 18 symposiums (à raison de 5 à 6 sessions en parallèle par jour) et de sessions de communications affichées.

Ce colloque se fera en partenariat avec la Société Italienne des Neurosciences (SINS). En raison de ce partenariat, l'inclusion d'orateurs italiens est vivement encouragée.

Pour les symposiums, le Conseil d'administration fera une sélection parmi les propositions des membres de la Société. L'examen des propositions sera fait lors de la réunion du Conseil d'administration réuni en conseil scientifique en mai.

Les propositions devront être enregistrées sur le serveur du colloque. Consulter les instructions pour la composition de vos propositions.

**Date limite de soumission : 11 avril 2008**

Society for  
Light Treatment  
and Biological  
Rhythms

SLTBR Annual Meeting



The 2009, 21<sup>st</sup> annual meeting will be held in Berlin, Germany from June 24th to 27th, 2009.

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

Satellite of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) meeting, Paris, France, June 28<sup>th</sup> - July 2<sup>nd</sup>, 2009

Télécharger le programme sur

[http://www.sltbr.org/PROGRAM\\_SLTBR\\_Meeting\\_2009.pdf](http://www.sltbr.org/PROGRAM_SLTBR_Meeting_2009.pdf)





*Etude de la circulation intraventriculaire cérébrale de la mélatonine et intérêt de la détermination de son rythme nycthé-  
méral dans le diagnostic des tumeurs de la région pinéale.*

**José LESTON**

**Résumé**

Notre travail comporte 2 parties :

- une première étude a été réalisée dans un contexte neurochirurgical. Nous avons en effet la possibilité d'effectuer des prélèvements de liquide céphalorachidien (LCR) dans des sites privilégiés, lors des abords neurochirurgicaux, en respectant les règles éthiques.
- une deuxième étude rétrospective a recherché une corrélation entre le rythme nycthé-  
méral de

sécrétion de mélatonine et les différents types histologiques des tumeurs de la région pi-  
néale.

**Etude 1**

Afin de déterminer l'origine de la mélatonine (MLT) dans le liquide céphalo rachidien (LCR), nous avons mesuré les concentrations de MLT dans différentes zones du système ventriculaire cérébral et comparé avec les niveaux de MLT plasmatique. Nous avons prélevé le LCR chez des patients en peropératoire (figure 1) :

- au niveau du ventricule latéral (VL) et du IIIème ventricule (IIIème V) (mouvements anormaux),
- dans la citerne optocarotidienne (épilepsie),
- dans le VL (hydrocéphalie communicante et non communi-  
cante)

dans l'angle pontocérébelleux (névralgie trigéminal et spasme hémifacial).

Les concentrations de MLT sont plus élevées dans le VL que dans le IIIème V, montrant que la MLT pénètre dans le LCR à travers le recessus pinéal. Un tel résultat a été observé chez le mouton, mais les concentrations de mélatonine sont plus élevées dans cette espèce, peut-être en relation avec le caractère saisonnier du message mélatonine. Les concentrations élevées dans l'hydrocéphalie suggèrent que la MLT d'origine sanguine contribue à la production de MLT dans le LCR et pourrait expliquer le phénomène de somnolence diurne dans l'hydrocéphalie communicante.

**Etude 2**

Afin d'évaluer l'intérêt de déterminer le rythme nycthé-  
méral de MLT dans les tumeurs de la région pinéale (TRP), nous avons évalué les variations journalières de cette hormone,

(Suite page 30)

N° d'ordre 331

Année 2008

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE  
NEUROSCIENCES COGNITIVES (NSCo)

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 18 décembre 2008

par

**José Maria LESTON**

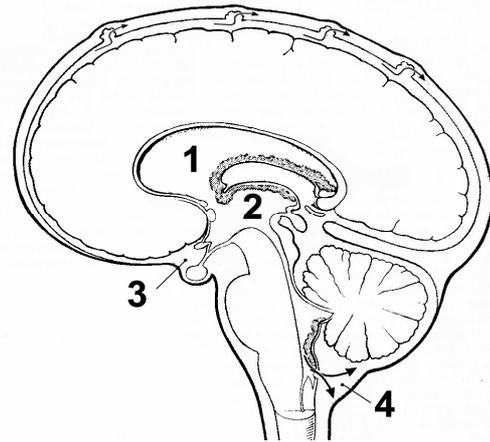
**TITRE : ETUDE DE LA CIRCULATION INTRAVENTRICULAIRE  
CEREBRALE DE LA MELATONINE ET INTERET DE LA  
DETERMINATION DE SON RYTHME NYCTHEMERAL DANS LE  
DIAGNOSTIC DES TUMEURS DE LA REGION PINEALE**

**Directeur de Thèse : Docteur Bruno CLAUSTRAT**

<b>JURY:</b>	Professeur Françoise BORSON-CHAZOT	Président
	Docteur Paul PEVET	Rapporteur
	Professeur Bernard BRUGUEROLLE	Rapporteur
	Docteur Bruno CLAUSTRAT	Directeur
	Docteur Michelle FEVRE-MONTANGE	Co-directeur
	Professeur Patrick MERTENS	Examineur
	Professeur Josephine ARENDT	Examineur

(Suite de la page 29)

avant et après chirurgie, chez 29 patients avec TRP, incluant, en particulier des tumeurs germinales et du parenchyme pinéal, et 5 patients contrôles avec tumeur au voisinage de la glande pinéale [gliome de la lame tectale (GLT) qui implique le même abord neurochirurgical]. Les tumeurs indifférenciées ou invasives présentent un rythme diminué, tandis que les tumeurs différenciées conservent un rythme significatif. Après chirurgie, une variation journalière est observée chez 3 patients avec méningiome et 1 avec GLT. La détermination du rythme de mélatonine en préopératoire ne permet l'identification d'un type particulier de tumeur. Par contre, elle permet d'évaluer l'état fonctionnel de la glande avant l'intervention et reste d'intérêt après la chirurgie où la présence d'un déficit en MLT peut justifier l'administration de cette hormone dans le cadre d'un syndrome pinéaloprive.



**Figure 1:** Différents sites de prélèvement du LCR. 1: ventricule latéral et 2: troisième ventricule; 3: citerne optocarotidienne; 4: angle ponto-cérébelleux. Les flèches indiquent le sens de circulation du LCR.



## First announcement

[News & Deadlines](#)

[Committees](#)

[Call for proposals](#)

[Information](#)

[Exhibitors & Sponsors](#)

[Contacts](#)

[About FENS Forums](#)

7<sup>th</sup>  
FENS  
FORUM OF  
EUROPEAN  
NEUROSCIENCE

July 3-7, 2010



**Amsterdam | The Netherlands**

Organised by  
THE FEDERATION OF  
EUROPEAN NEUROSCIENCE SOCIETIES (FENS)

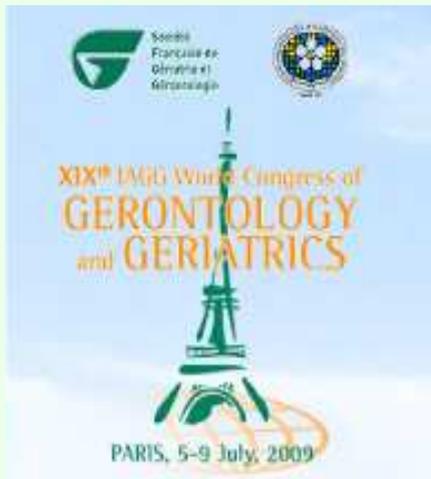
Hosted by  
Dutch Neurofederation

## 19<sup>th</sup> IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics

*Du 5 au 9 juillet 2009, Paris*

The 19<sup>th</sup> World Congress of Gerontology and Geriatrics will take place in one of the most attractive

The Scientific Committee invites delegates to submit abstracts (for oral and poster communications) to be presented at the congress.



**The deadline for submission is 31/01/2009.** Decisions about acceptance will be notified around one month after the submission. The congress programme is primarily organised around four main themes:

- Biological sciences
- Health sciences / Geriatric Medicine
- Behavioural and social sciences
- Social research, policy and practice

<http://www.gerontologyparis2009.com/site/view8.php>

## Neuroscience 2009



### Neuroscience 2009 (Oct. 17-21, in Chicago, Ill )

will offer unequalled scientific content in a world class city. Chicago, a hub of science and nightlife, is a welcoming host for the 39th annual meeting of the [Society for Neuroscience](http://www.sfn.org).

Browse the Web site <http://www.sfn.org/am2009/> to learn more and check back frequently for updates.

Contribute to the Neuroscience 2009 scientific program.

[Abstract submission](#) opens April 23 and closes May 14. Last year, SfN received nearly 16,000 abstract submissions.

Each year satellite events occur during SfN's annual meeting. These events are for annual meeting attendees, but are not planned or sponsored by SfN. Learn how to [reserve space for your event](#) in Chicago.

## *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 \*.doc, \*.rtf, 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 ou png. 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](mailto:fabienne.aujard@wanadoo.fr) avec copie à [jean-francois.vibert@upmc.fr](mailto:jean-francois.vibert@upmc.fr) et [jacques.beau@inserm.fr](mailto:jacques.beau@inserm.fr).

**Fabienne Aujard**  
**Jacques Beau**  
**Jean-François Vibert**

### *Société Francophone de Chronobiologie*

<b>Président</b>	Bruno Claustrat <a href="mailto:bruno.claustrat@chu-lyon.fr">bruno.claustrat@chu-lyon.fr</a>
<b>Vice président</b>	Howard Cooper <a href="mailto:howard.cooper@inserm.fr">howard.cooper@inserm.fr</a>
<b>Secrétaire général</b>	Etienne Challet <a href="mailto:challet@neurochem.u-strasbg.fr">challet@neurochem.u-strasbg.fr</a>
<b>Secrétaire adjointe</b>	Sophie Lumineau <a href="mailto:Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr">Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr</a>
<b>Trésorière</b>	Fabienne Aujard <a href="mailto:fabienne.aujard@wanadoo.fr">fabienne.aujard@wanadoo.fr</a>
<b>Trésorière adjointe</b>	Berthe Vivien-Roels <a href="mailto:vivien@neurochem.u-strasbg.fr">vivien@neurochem.u-strasbg.fr</a>

### *Ont contribué à ce numéro*

**Fabienne Aujard**  
**Jacques Beau**  
**Etienne Challet**  
**Bruno Claustrat**  
**Marc Cuesta**  
**José Leston**  
**Sophie Lumineau**  
**Sylvie Royant-Parola**  
**Jean-François Vibert**

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

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 : Bruno Claustrat. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard. Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

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