

RYTHMES

ÉDITORIAL

La télémétrie : un outil chronobiologique sous-utilisé ?

Les études sur les rythmes biologiques font appel à des outils qui peuvent ne pas être propres à cette discipline ou au contraire y être spécifiquement dédiés. Ces outils peuvent être nécessaires au recueil ou au traitement des données. En effet, la nécessité de multiplier les mesures en fonction du temps ajoute une dimension supplémentaire aux expérimentations.

Parmi ces outils, la télémétrie permet l'enregistrement continu à distance de données physiologiques dans certaines conditions particulièrement adaptées à notre discipline. Elle consiste à placer chez l'animal un émetteur et à recueillir par des capteurs situés sous la cage les signaux sous différentes fréquences permettant de mesurer par exemple la température corporelle, l'activité locomotrice, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la pression artérielle... chez un animal vigile non contraint.

Pour prendre l'exemple de l'étude des médicaments, la chronopharmacologie consiste à évaluer les effets d'un médicament en prenant en compte l'existence des rythmes biologiques de l'organisme receveur. Ainsi le paramètre physiologique sur lequel va pouvoir agir un médicament est lui-même variable dans le temps: par exemple, l'évaluation des effets d'un médicament sur le rythme cardiaque doit prendre en compte l'existence des variations « basales » du rythme cardiaque au cours des 24 heures. Ainsi, l'étude des effets d'un médicament sur les rythmes biologiques nécessite une mesure de ces rythmes biologiques par des outils n'interférant pas avec eux: stress de contention, anesthésie, artéfacts de contention...

La télémétrie, proposée pour répondre à ces exigences en fournissant une méthode de collecte des données facile et fiable, présente des avantages et des inconvénients:

La télémétrie permet :

1. le recueil de données non influencées par l'anesthésie,

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

Sommaire

Editorial	1
Notre nouveau site Web	2
Mise à jour de l'annuaire électronique	3
Table des matières du tome 35 (2004)	4
Prix 2005 "Jeune Chercheur/Chercheuse"	4
Bureau et rédaction de la SFC	5
Synchronisation des noyaux suprachiasmatiques	6
37 ^{ème} congrès de la SFC	21
Annnonce de livre	22
Chronobiomedicine'2005	23
Chronobiologistes...	24



2. la diminution de la manipulation des animaux pour le recueil de mesures,
3. l'élimination du « parasitage » par cathéters, colliers de maintien...,
4. une réduction de la variabilité, chaque animal devenant son propre témoin,
5. un stress minimum des animaux car maintenus dans leur environnement habituel,
6. le recueil automatique des données,
7. de ne pas disposer d'appareillage invasif particulier et donc d'éviter le parasitage possible par infections...., et enfin
8. de disposer d'animaux « chroniques » pouvant servir à plusieurs occasions, réduisant ainsi le nombre d'animaux nécessaires aux expériences ce qui peut lui procurer un caractère éthique majeur.

Par contre, cette méthode peut avoir des « inconvénients » qui tiennent à sa mauvaise utilisation ou à sa sous utilisation. En effet de nombreux utilisateurs « non chronobiologistes » l'utilisent, mais sans tirer parti de ses avantages en négligeant la variabilité liée au temps ou en la supprimant, par exemple en moyennant les données recueillies sur 24 heures en données « de jour » et données « de nuit » ! ou en faisant la moyenne de données enregistrées sur plusieurs heures sans tenir compte du facteur temps qui se retrouve inclus dans une variabilité intra-individuelle importante! A l'extrême, les données recueillies peuvent même être exclusivement enregistrées le jour, éliminant les données nocturnes que le système enregistre de toutes façons, pouvant ainsi aboutir à raisonner sur des données diurnes chez le rongeur qui comme nous le savons est un animal nocturne !

Il ne serait pas exagéré de dire que, comme Monsieur Jourdain, les utilisateurs de la télémétrie font de la chronobiologie sans même quelquefois le savoir et sont donc des « cryptochronobiologistes » potentiels !!

Pr. Bernard BRUGUEROLLE

Président

Notre nouveau site Web

Le nouveau site de la Société Francophone de Chronobiologie est arrivé et 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 !

Jeudi 18 Novembre 2004

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

Accueil | Plan du site | Contact

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

Recherche
dans tout le site
> recherche avancée

- 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

- **Pré-lancement du nouveau site de la SFC**
Le mot du développeur à l'attention des membres du bureau...
- **A propos de la zone "A la une"...**
Cette zone correspondra à la zone d'affichage des informations sélectionnées par le webmaster comme devant apparaître sur la page d'accueil...

Membre? > **Vous identifier**

Qui sommes-nous

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

Consulter

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

Accueil | A propos du site | Compatibilité
Copyright © Didier Durand - 2004

Sophie LUMINEAU

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

(n. b. : pour faciliter le renvoi de cette fiche, une copie sur papier libre vous est fournie avec l'envoi de ce numéro de RYTHMES)

M, Mme ou Mlle, Prénom, Nom :

Titres, fonctions :

Adresse :

Tel:

Fax:

Adresse électronique :

Mots clefs :

Envoi du Journal RYTHMES

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

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

ou la version papier de RYTHMES ²

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

² Cocher la case correspondant à votre choix

A renvoyer à :

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

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

Table des matières du tome 35 (2004)

Numéro 1

Editorial : le 35 ^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie à Saint-Etienne	page 1
Compte-rendu de l'assemblée générale	page 2
Résumé des communications au Congrès conjoint SFC SE	page 5
DU de Chronobiologie	page 23

Numéro 2

Editorial : le premier congrès mondial de Chronobiologie à Sapporo, Japon	page 1
Le 36 ^{ème} congrès de la SFC	page 2
Cycles lunaires et rythmes biologiques	page 3
Fiche annuaire	page 22
Prix jeune chercheur	page 23

Numéro 3

Editorial : la Chronobiologie, une discipline à la mode ?	page 1
Le 36 ^{ème} congrès de la SFC	page 2
Chronobiologie lunaire controversée	page 3
Medical chronobiology and its applications	page 17
Biennale internationale du temps	page 20

Résumés de thèse H. Dardente	page 21
Résumés de thèse J. Menet	page 22
V th International Course on Pharmacology	page 23

Numéro 4

Editorial : le 36 ^{ème} Congrès de la Société Francophone de Chronobiologie à Rennes	page 1
Le mot de B. Buisson	page 2
Compte-rendu de l'assemblée générale	page 3
Résumé des communications au 36 ^{ème} Congrès de la SFC	page 4
Annonces de congrès	page 22

Numéro 5

Editorial : la télémétrie, un outil chronobiologique sous utilisé ?	page 1
Notre nouveau site Web	page 2
Mise à jour fiche annuaire	page 3
Table des matières du tome 35 (2004)	page 4
Prix 2005 "Jeune Chercheur/Chercheuse"	page 4
Bureau et rédaction de la SFC	page 5
Synchronisation des NSC	page 6
Annonces de congrès	page 22

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

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

Conditions d'attribution

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

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

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

Composition du dossier

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

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

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

Date limite d'envoi du dossier :
31 mars 2005

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

Le dossier de candidature sera adressé à :

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

Tel: 03.90.24.05.08

Fax: 03.90.24.05.28

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

Composition du bureau de la SFC au 1er janvier 2005

Secrétaire Général
Etienne Challet



Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7518
Université Louis Pasteur
12 rue de l'Université
67000 Strasbourg
Tel (+33) (0)3 90 24 05 08
Fax (+33) (0)3 90 24 05 28
challet@neurochem.u-strasbg.fr

Président
Bernard Bruguerolle



Pharmacologie Médicale et Clinique
Faculté de Médecine de Marseille
27 Bd J. Moulin
13385 Marseille Cedex 5
Tel (+33) (0)4 91 32 44 56/57
Fax (+33) (0)4 91 25 65 26
bernard.bruguerolle@medecine.univ-mrs.fr

Trésorière
Fabienne Aujard



Ecophysiologie
CNRS UMR 5176 - MNHN
4 avenue du Petit Château
91800 Brunoy
Tel (+33) (0)1 60 47 92 37
Fax (+33) (0)1 60 46 81 18
fabienne.aujard@wanadoo.fr

Secrétaire Adjointe
Sophie Lumineau



Ethologie Evolution Ecologie
UMR CNRS 6552 Université Rennes 1
Campus de Beaulieu
Avenue du General Leclerc
35042 Rennes Cedex
Tel (+33) (0)2 23 23 68 36
Fax (+33) (0)2 23 23 69 27
sophie.lumineau@univ-rennes1.fr

Vice président
Edgar Wagner



Biologisches Institut für Biologie II,
Der Universität
Lehrstuhl für Botanik - Schanzlerstr. 1
79104 Freiburg im Breisgau (D)
Tel 49 761 203 2637
Fax 49 761 203 2840
wagner@uni-freiburg.de

Trésorière adjointe
Berther Vivien-Roels



Neurobiologie des Rythmes
CNRS UMR7518
Université Louis Pasteur
12 rue de l'Université
67000 Strasbourg
Tel (+33) (0)3 90 24 05 19
Fax (+33) (0)3 90 24 05 28
vivien@neurochem.u-strasbg.fr

Composition du bureau de la rédaction de Rythmes

Réalisation
Jean-François Vibert



B3E ESI INSERM U444
Faculté de Médecine Saint-Antoine
27 rue Chaligny
75571 Paris
Tel (+33) (0)1 44 73 84 31
Fax (+33) (0)1 44 73 84 54
jean-francois.vibert@upmc.fr

Rédaction
Fabienne Aujard



Ecophysiologie
CNRS UMR 5176 - MNHN
4 avenue du Petit Château
91800 Brunoy
Tel (+33) (0)1 60 47 92 37
Fax (+33) (0)1 60 46 81 18
fabienne.aujard@wanadoo.fr

Réalisation
Jacques Beau



Chronothérapeutique des cancers
INSERM E354, Hôpital Brousse
14-16, Avenue P.V. Couturier
94800 Villejuif (France)
tel : (33) 1 45 59 38 55
fax : (33) 1 45 59 36 02
beau@vjf.inserm.fr

Synchronisation des noyaux suprachiasmatiques.

I. Les signaux lumineux.

Etienne Challet

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

1. Les noyaux suprachiasmatiques, siège de l'horloge principale des Mammifères

Chez les Mammifères, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus jouent un rôle crucial au sein du système circadien. Cette structure nerveuse génère des oscillations circadiennes, c'est-à-dire d'environ 24 h, qui persistent en situation d'isolement temporel, faisant de cette structure une horloge circadienne. L'horloge circadienne suprachiasmatique est synchronisée, c'est-à-dire remise à l'heure, à 24 h par des facteurs synchroniseurs. Cette propriété de l'horloge a été mise en évidence dans des conditions environnementales constantes (obscurité et température constantes avec nourriture et eau disponibles à volonté). Dans ces conditions, dites de *libre-cours*, l'horloge circadienne suprachiasmatique n'est plus synchronisée par un facteur externe et les rythmes circadiens sont exprimés en fonction de la période endogène (appelée *tau*) de l'horloge, dont la valeur génétiquement programmée peut être sujette à certaines modifications épigénétiques.

L'alternance journalière de lumière et d'obscurité (facteur photique) est le synchroniseur abiotique le plus puissant de l'horloge suprachiasmatique (Morin 1994 ; Miller et al. 1996). Chez les Mammifères, les signaux photiques, qui codent l'information de l'alternance lumière-obscurité, sont perçus par les rétines puis transmis vers les noyaux suprachiasmatiques par une projection principale émanant directement des cellules ganglionnaires.

Il y a plus de trente ans, au cours de la même année, deux équipes montrent indépendamment que la destruction électrolytique des noyaux suprachiasmatiques chez le Rat provoque une arythmie de l'activité locomotrice, de la prise hydrique (Stephan & Zucker 1972) ainsi que de la corticostéronémie (Moore & Eichler 1972). L'implication des noyaux suprachiasmatiques dans la rythmicité circadienne a ensuite été démontrée par toute une série d'arguments expérimentaux. Des études électrophysiologiques ont montré que les noyaux suprachiasmatiques isolés *in vitro* continuent d'osciller (Inouye & Kawamura 1979). Ultérieurement, l'implantation de greffes suprachiasmatiques chez des animaux préalablement rendus arythmiques par lésion des

noyaux suprachiasmatiques s'est révélée capable de rétablir la rythmicité circadienne de certaines fonctions (Griffioen et al. 1993 ; Ralph & Hurd 1995).

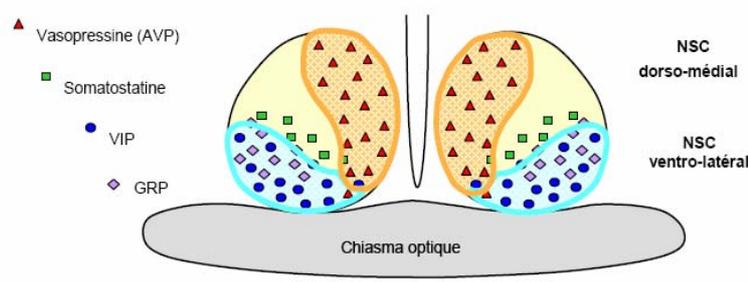


Figure 1. Régionalisation de l'expression des neuropeptides dans les noyaux suprachiasmatiques (d'après Inouye & Shibata 1994).

Les noyaux suprachiasmatiques constituent une petite structure hypothalamique paire, au-dessus du chiasma optique (d'où leur nom), bien circonscrite par les méthodes histologiques classiques, telles que le violet de crésyl. Les neurones suprachiasmatiques sont les plus petits que l'on puisse trouver dans l'hypothalamus, leur diamètre variant entre 7 et 10 μm (Van den Pol 1991). L'analyse cytochimique de ces neurones permet de distinguer deux sous-régions, dorsomédiale et ventrolatérale (Fig. 1). La région dorsomédiale (également appelée *shell*) est riche en neurones exprimant la vasopressine, alors que de nombreux neurones synthétisant le peptide vasoactif intestinal (VIP) caractérisent la région ventrolatérale (ou *core*) (Van den Pol & Tsujimoto 1985 ; Inouye & Shibata 1994). D'autres neuropeptides sont présents dans les cellules suprachiasmatiques, tels que le peptide libérant la gastrine (GRP) dans la région ventrale des noyaux suprachiasmatiques, la somatostatine dans la zone centrale, mais aussi l'angiotensine II, la neurotensine, la thyrostimuline ou hormone libérant la thyrotropine (TRH), et éventuellement la substance P selon les espèces, ces 4 neuropeptides ne présentant pas de régionalisation particulière (Watts & Swanson 1987 ; Inouye & Shibata 1994 ; Reuss 1996 ; Piggins et al. 2001).

(Suite page 7)

(Suite de la page 6)

Deux neurotransmetteurs sont largement répandus dans les neurones suprachiasmatiques : l'un est inhibiteur, c'est l'acide γ -aminobutyrique (GABA); l'autre est excitateur, il s'agit du glutamate (Van den Pol & Tsujimoto 1985 ; Okamura et al. 1989). De plus, d'autres molécules peuvent être exprimées dans la région suprachiasmatique ; en particulier, la calbindine, une protéine liant le Ca^{2+} , qui présente une distribution variable en fonction de l'espèce considérée. Chez le Hamster syrien (un rongeur nocturne) et *Arvicanthis* (un rongeur diurne), les cellules à calbindine définissent une sous-région centrale au sein des noyaux suprachiasmatiques (Silver et al. 1996 ; Mahoney et al. 2000) alors que, chez le Rat, ces cellules sont dispersées dans l'ensemble des noyaux suprachiasmatiques (Mahoney et al. 2000 ; Beaulé & Amir 2002 ; Erhardt et al. 2004).

Par ailleurs, les fibres nerveuses projetant sur les noyaux suprachiasmatiques libèrent plusieurs neuropeptides et neurotransmetteurs et les cellules suprachiasmatiques comprennent notamment des récepteurs aux molécules suivantes : sérotonine (5-HT), glutamate, GABA, catécholamines, acétylcholine, neuropeptide Y (NPY), Met-enképhaline, peptide activant l'adénylate cyclase pituitaire (PACAP) (Van den Pol & Tsujimoto 1985 ; Inouye & Shibata 1994 ; Jacomy & Bosler 1995 ; Hannibal et al. 1997).

Les astrocytes participent à la régulation du GABA et du glutamate extracellulaires et au métabolisme énergétique, notamment par le glycogène qu'ils contiennent. La distribution des astrocytes fluctue de manière circadienne dans les noyaux suprachiasmatiques de hamsters, avec un réseau très dense pendant le jour subjectif et des cellules dispersées pendant la nuit subjective (Lavialle & Servière 1993). De plus, les astrocytes suprachiasmatiques ont la particularité d'étendre leurs prolongements (ou *processus*) durant le jour et de les rétracter de nuit (Harley et al. 2001). Ces variations morphologiques au cours du cycle circadien pourraient provoquer des changements quotidiens dans les interactions neurones-astrocytes au sein de l'horloge suprachiasmatique (Lavialle & Servière 1993 ; Tamada et al. 1998 ;

Harley et al. 2001).

Jusqu'en 1997, les mécanismes responsables de la rythmicité des cellules-horloges suprachiasmatiques étaient quasiment inconnus. Cette année-là, le laboratoire de J.S. Takahashi s'est distingué par le premier clonage d'un gène circadien, ou gène-horloge, chez un Mammifère, à savoir : *Clock* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) (King et al. 1997). Durant les sept années qui suivirent, la compréhension des mécanismes moléculaires responsables des oscillations circadiennes mammaliennes a

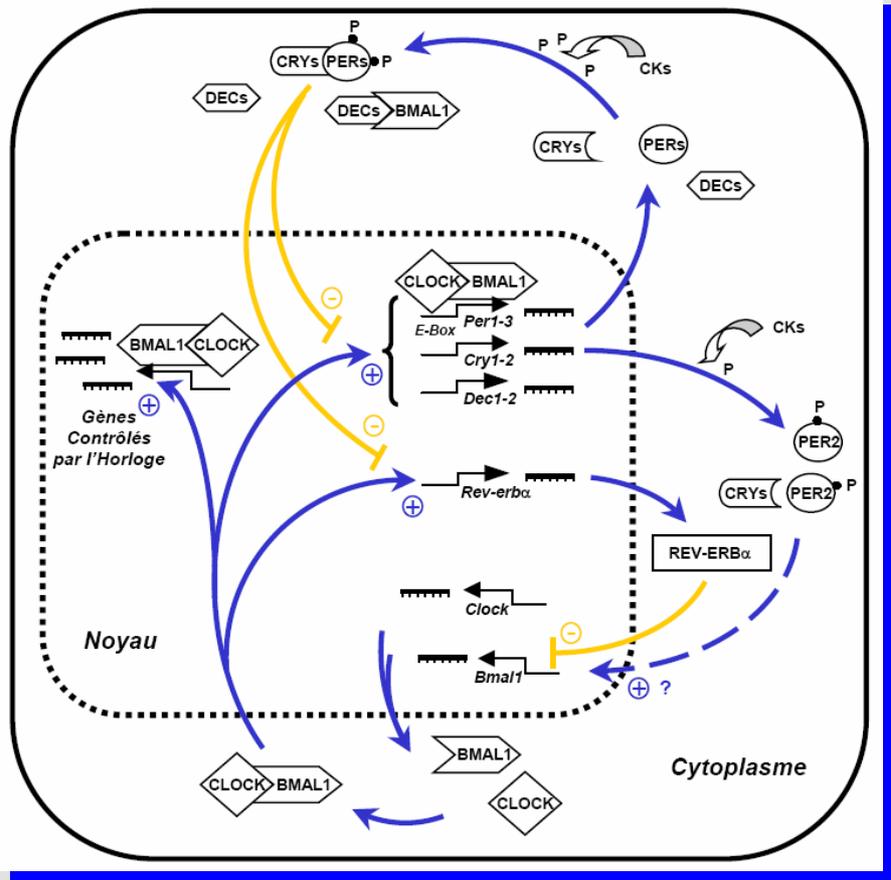


Figure 2 : Modèle moléculaire des oscillations circadiennes au sein des cellules suprachiasmatiques (d'après Challet et al. 2003).

connu un essor exceptionnel.

Le modèle actuellement proposé pour expliquer les oscillations moléculaires sous-tendant la rythmicité circadienne implique des boucles d'autorégulation transcriptionnelle et traductionnelle reposant sur l'expression rythmique d'ARNm et de protéines codant une dizaine d'acteurs indispensables au bon fonctionnement de l'horloge circadienne (Reppert & Weaver 2002 ; Fig. 2). Schématiquement, CLOCK et BMAL1 sont deux régulateurs d'une boucle de rétroaction positive; une fois que la protéine BMAL1 commence à être synthétisée en fin de nuit, elle s'associe avec CLOCK, dont la synthèse ne varie

(Suite page 8)

(Suite de la page 7)

pas au cours du cycle. Cet hétérodimère est capable d'activer la transcription des gènes *Per*, *Cry*, *Dec* et *Rev-erba*. La protéine *REV-ERB α* , quant à elle, inhibe la transcription du gène *Bmal1* pendant le jour alors que PER2 pourrait stimuler sa transcription de nuit. Les protéines PER2 et CRY (et DEC ?) inhibent en retour l'activation, contrôlée par l'hétérodimère CLOCK/BMAL1, de la transcription des gènes *Per*, *Cry* et *Rev-erba*. Les caséines kinases peuvent, quant à elles, phosphoryler les protéines PER cytoplasmiques.

2. Approche comportementale de la synchronisation photique

En plus de sa capacité à générer des oscillations, le système circadien se caractérise également par la propriété de synchronisation. La synchronisation lumineuse, ou photique, fonctionne par une remise à l'heure quotidienne de l'horloge suprachiasmatique. La phase de cette horloge circadienne peut être avancée ou retardée de 1 à 2 h par jour, en fonction de l'heure à laquelle les rétines reçoivent une stimulation photique (Daan & Pittendrigh 1976 ; Takahashi et al. 1984). L'horloge suprachiasmatique n'est sensible à l'effet synchroniseur de la lumière que durant la période nocturne, c'est-à-dire pendant la période de veille des espèces nocturnes et de sommeil des espèces diurnes (par convention,

une "courbe de réponse de phase à la lumière". L'amplitude des déphasages induits par la lumière dépend également des caractéristiques (durée et intensité) du stimulus lumineux. Comparé au système visuel dévolu à la perception des images, le système circadien est plus sensible aux stimuli lumineux de longue durée (Nelson & Takahashi 1991). Cette propriété a été discutée en terme d'adaptation pour optimiser la synchronisation photique des oscillations circadiennes (Nelson & Takahashi 1991).

L'immense majorité des travaux portant sur les réponses comportementales des animaux à la lumière a été menée chez des espèces nocturnes, comme le Hamster syrien, la Souris ou le Rat, pour ne citer que les modèles les plus courants. *Arvicanthis ansorgei* est un rongeur diurne dont l'organisation du rythme veille-sommeil rappelle celle de l'Homme. C'est pourquoi l'utilisation de ce modèle expérimental diurne présente un intérêt non seulement pour les connaissances fondamentales du système circadien en comparaison avec les espèces nocturnes, mais aussi pour les applications biomédicales afin de traiter les troubles circadiens d'origine pathologique ou résultant de contraintes socio-économiques (travail de nuit, travail posté). C'est la raison pour laquelle l'organisation circadienne de l'activité locomotrice chez *Arvicanthis* a été caractérisée, notamment dans différentes conditions lumineuses : cycle standard de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité, lumière permanente, obscurité permanente, photo-

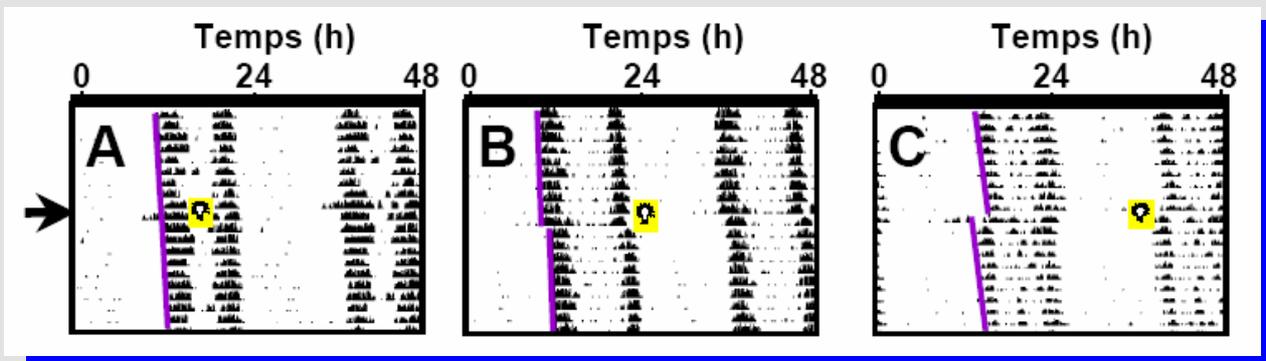


Figure 3. Déphasages du rythme d'activité locomotrice en réponse à des créneaux lumineux de 100 lux pendant 1 h (symbolisés par une ampoule électrique) en milieu de jour subjectif (A), début (B) et fin (C) de nuit subjective chez un rongeur diurne, *Arvicanthis*, maintenu en obscurité permanente (d'après Caldelas et al. 2003).

cette période est appelée *nuit subjective* en conditions lumineuses constantes). Par exemple, chez *Arvicanthis* maintenu en obscurité constante, une stimulation photique en début (Fig. 3B) ou en fin de nuit (subjective ; Fig. 3C) provoque, respectivement, un retard ou une avance de phase. En revanche, la lumière n'a pas d'effet synchroniseur direct sur l'horloge durant la plus grande partie du jour (*jour subjectif* en conditions lumineuses constantes ; Fig. 3A). Les différentes réponses circadiennes en fonction de l'heure d'exposition à des stimulations lumineuses en obscurité constante permettent de définir

périodes courtes et longues (Challet et al. 2002).

De plus, les réponses du rythme circadien d'activité locomotrice ont été étudiées chez des *Arvicanthis* maintenus en obscurité permanente et exposés à des créneaux de lumière à différents moments du cycle circadien. Cette étude a permis d'établir une courbe de réponse de phase à la lumière chez ce modèle diurne. Il est intéressant de noter que les réponses du système circadien à des stimulations

(Suite page 9)

(Suite de la page 8)

lumineuses pendant la nuit subjective sont semblables chez l'*Arvicanthis* à celles obtenus chez les rongeurs nocturnes (Fig. 3). Chez ces derniers, le jour (subjectif) se caractérise par une longue période durant laquelle la lumière n'a pas d'effet synchroniseur (appelée *zone morte*). Or, la durée de cette zone semble plus réduite chez *Arvicanthis* (Caldelas et al. 2003). Cette observation pourrait être liée au caractère diurne. Chez l'humain, il n'y aurait même pas de zone morte dans la courbe de réponse de phase à la lumière (Jewett et al. 1997 ; Khalsa et al. 2003).

3. Voies neuronales participant à la synchronisation photique

Les cellules ganglionnaires rétinienes qui innervent les noyaux suprachiasmatiques ont récemment été identifiées comme étant photosensibles grâce à la présence de mélanopsine (Hattar et al. 2002). A partir des cellules ganglionnaires spécifiques de la rétine, les signaux lumineux sont transmis vers les noyaux suprachiasmatiques par deux projections nerveuses bien caractérisées: une voie directe, rétino-hypothalamique, et une voie indirecte, rétino-géniculohypothalamique, dont les feuillets intergénéculés thalamiques constituent le relais (Morin 1994 ; Miller et al. 1996). L'intégrité de la voie rétino-hypothalamique est nécessaire à la synchronisation photique de l'horloge circadienne, alors que la projection géniculohypothalamique n'a qu'un rôle modulateur. Mais d'autres voies indirectes peuvent également véhiculer des signaux photiques (Fig. 4).

Voie rétino-hypothalamique

Le tractus rétino-hypothalamique innerve chaque noyau suprachiasmatique dans la plupart des espèces. Cette projection est croisée pour environ deux tiers chez le Rat alors que les contributions ipsi- et contra-latérales sont équivalentes chez le Hamster. Le plus souvent, les terminaisons occupent la région ventrolatérale des noyaux suprachiasmatiques. Les acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate, libérés par les terminaisons rétino-hypothalamiques sont reconnus comme les neurotransmetteurs principaux véhiculant les signaux photiques vers les noyaux suprachiasmatiques (Ebling 1996 ; Meijer 2001). Des injections *in vivo* de *N-méthyl-D-aspartate* (NMDA) dans la région suprachiasmatique provoquent des déphasages

similaires à ceux induits par la lumière (Mintz et al. 1999). Des effets très comparables ont été observés sur des tranches de noyaux suprachiasmatiques maintenues *in vitro* après stimulation du nerf optique ou injection d'agonistes aux récepteurs au NMDA (Ebling 1996 ; Meijer 2001).

En plus des acides aminés excitateurs, des neuropeptides comme le PACAP ou la substance P pourraient participer à la transmission des signaux photiques. Le PACAP, colocalisé avec le glutamate dans les fibres rétino-hypothalamiques, est considéré comme un modulateur de la synchronisation lumineuse. En effet, des injections à faibles doses (10 pM à 1 nM) de PACAP, tant *in vivo* que *in vitro*, conduisent à des déphasages similaires à ceux produits par la lumière (Harrington et al. 1999) et peuvent moduler les déphasages induits par le glutamate (Chen et al. 1999). En outre, chez des souris ne synthétisant pas le PACAP ou chez des souris

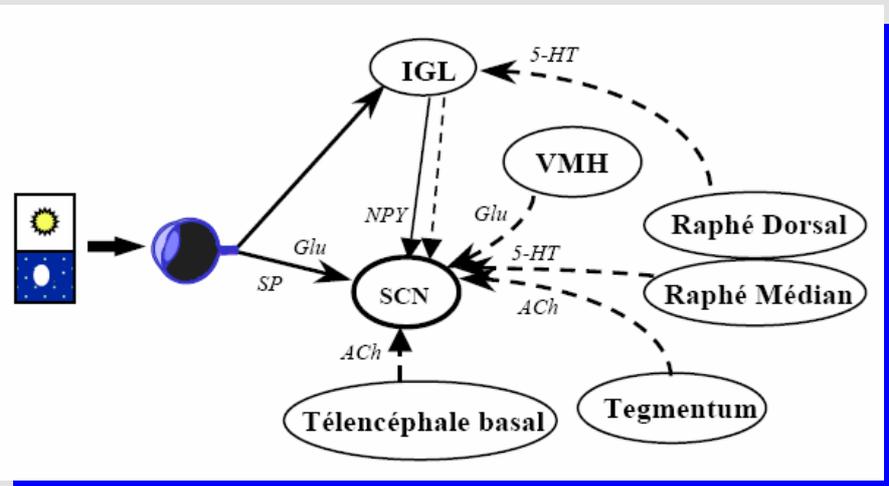


Figure 4. Voies neuronales véhiculant les signaux photiques (traits pleins) et non-photiques (pointillés) vers l'horloge circadienne. SCN : noyau suprachiasmatique ; IGL : feuillet intergénéculé thalamique ; VMH : noyau ventromédial hypothalamique ; Ach : acétylcholine ; Glu : glutamate ; NPY : neuropeptide Y ; 5-HT : sérotonine ; SP : substance P).

mutantes pour le récepteur au PACAP de type 1 (Hannibal et al. 2001), les déphasages photiques sont altérés. Quant à la substance P, sa localisation (terminaisons rétino-hypothalamiques ou neurones suprachiasmatiques) comme son rôle dans la synchronisation lumineuse dépendent largement de l'espèce considérée (Hartwich et al. 1994). Chez le Hamster syrien, l'implication de la substance P dans la fonction circadienne a été analysée indirectement en injectant par voie intra-péritonéale des antagonistes du récepteur de la substance P de type NK₁. L'inhibition du système tachykinergique en milieu de jour subjectif provoque des avances de phase de l'horloge circadienne, comme le font les facteurs non-photiques. En outre, l'injection d'antagonistes tachykinergiques chez des hamsters en obscurité

(Suite page 10)

(Suite de la page 9)

constante limite les avances de phase induites par des créneaux lumineux appliqués en fin de nuit subjective, mais ce traitement n'a aucun effet sur les retards de phase induits par des créneaux lumineux appliqués en début de nuit subjective. Ces données *in vivo* montrent ainsi que les récepteurs NK₁ de la substance P participent à la régulation circadienne et pourraient jouer un rôle d'amplificateur dans l'intégration des informations photiques, en particulier celles perçues en fin de nuit, par les noyaux suprachiasmatiques (Challet et al. 1998 ; Challet et al. 2001).

La région suprachiasmatique ventrolatérale qui reçoit les afférences rétino-hypothalamiques se caractérise par de nombreux neurones synthétisant le VIP et/ou le GRP. Chez le Rat, les niveaux de ces deux neuropeptides présentent des variations journalières dans les noyaux suprachiasmatiques avec un pic de VIP de nuit et un pic de GRP à la transition jour-nuit (Inouye 1996). Ces variations disparaissent lorsque les animaux sont transférés en obscurité permanente, ce qui indique qu'elles ne sont pas de nature circadienne, mais qu'elles résultent de réponses directes (et distinctes) aux stimulations lumineuses (Inouye 1996). Ces données obtenues chez le Rat, confirmées par d'autres équipes, suggèrent l'implication du VIP et du GRP dans la synchronisation photique de l'horloge suprachiasmatique (Inouye 1996 ; Piggins et al. 1996 ; Reed et al. 2001 ; Dardente et al. 2002). Au contraire, les neurones suprachiasmatiques (dorsomédiaux) à vasopressine joueraient un rôle crucial dans l'élaboration et la distribution des signaux circadiens. Les résultats récents que nous avons obtenus chez la Souris et *Arvicanthis* viennent remettre en question ces conclusions. En effet, contrairement à ce que l'on peut observer chez le Rat, les variations rythmiques du VIP, conservées tant chez la Souris que chez *Arvicanthis* placés en obscurité constante, montrent l'implication du VIP dans la régulation des oscillations circadiennes. De plus, alors que l'organisation temporelle de l'expression des neuropeptides (vasopressine, VIP et GRP) est voisine chez les souris et les *Arvicanthis* synchronisés à un cycle lumière-obscurité, les relations de phase respectives sont très différentes lorsque ces deux espèces sont étudiées en obscurité permanente (Dardente et al. 2004). Ce travail montre l'intérêt de l'approche comparée pour comprendre les mécanismes sous-jacents et souligne la prudence avec laquelle il convient de généraliser à partir d'une espèce unique (dans ce cas, le Rat). Même si l'expression circadienne des gènes-horloges et leur régulation par la lumière sont similaires entre Rat (Yan et al. 1999 ; Miyake et al. 2000), Souris (Albrecht et al. 1997 ; Shigeyoshi et al. 1997) et *Arvicanthis* (Caldelas et al. 2003), ces résultats concernant les neuropeptides (Dardente et al. 2004) suggèrent l'existence de régulations transcriptionnelles diffé-

rentes, au sein des noyaux suprachiasmatiques, en aval du "cœur" de l'horloge circadienne entre Rat, Souris et *Arvicanthis*. En première analyse, ces différences pourraient être mises en relation avec le caractère nocturne ou diurne des espèces comparées.

Voie géniculo-hypothalamique

Les feuillets intergénéculés thalamiques sont innervés par des cellules ganglionnaires rétinienne, certaines d'entre elles projetant des fibres à la fois sur les noyaux suprachiasmatiques et les feuillets intergénéculés (Pickard 1985; Morin et al. 2003). Les fibres géniculo-hypothalamiques conduisent ensuite l'information lumineuse des neurones intergénéculés vers les noyaux suprachiasmatiques (Fig. 4). Cette voie libère du NPY (et du GABA) chez la plupart des espèces étudiées à ce jour, ainsi que de la Métenképhaline chez le Hamster syrien (Moore & Card 1994 ; Byku & Gannon 2000). Les feuillets intergénéculés modulent la synchronisation photique, comme le montrent les quelques exemples suivants. Tout d'abord, les neurones de la région intergénéculée ont des fréquences de décharge électrique qui varient en fonction de l'intensité lumineuse chez le Hamster syrien (Harrington & Rusak 1991). Ensuite, des lésions électrolytiques de la région intergénéculée réduisent l'amplitude des déphasages produits par la lumière chez le Hamster syrien (Harrington & Rusak 1986 ; Pickard et al. 1987), mais pas chez la Souris (Maywood et al. 1997). Enfin, ce type de lésion ralentit la resynchronisation à un nouveau cycle lumière-obscurité (Harrington 1997). Cependant, les lésions électrolytiques de la région intergénéculée ne modifient pas l'angle de phase entre transition jour-nuit et début de période d'activité chez le Hamster syrien (Pickard et al. 1987), la Souris (Marchant et al. 1997) et le Rat (Challet et al. 1996). Les rongeurs nocturnes maintenus en obscurité constante peuvent être synchronisés à 24 h par deux créneaux journaliers de lumière, 1 h le matin et 1 h le soir. Ce régime photopériodique particulier, appelé "photopériode squelettique", est censé reproduire expérimentalement les stimulations lumineuses que les rongeurs nocturnes peuvent recevoir dans la nature (aux moments où ils sortent le soir et/ou rentrent le matin dans leur terrier). De manière inattendue, des rats ayant une lésion bilatérale de la région intergénéculée ne sont plus synchronisés par une photopériode squelettique et leur rythme d'activité locomotrice dérive de jour en jour (Edelstein & Amir 1999).

L'activation des feuillets intergénéculés est supposée libérer du NPY des terminaisons géniculo-hypothalamiques dans la région ventrolatérale des noyaux suprachiasmatiques. Chez des rats exposés à un cycle lumière-obscurité, les niveaux de NPY dans les noyaux suprachiasmatiques ont un profil bimodal avec des pics aux transitions jour-nuit et

(Suite page 11)

(Suite de la page 10)

nuit-jour (Inouye 1996). Si les rats sont transférés en obscurité permanente, seul le pic correspondant à la transition jour-nuit persiste, ce qui démontre la nature circadienne de son contrôle. Ces données ont conduit Inouye à suggérer que le NPY (et le GABA ?) libéré(s) dans la région suprachiasmatique véhicule l'information des heures de transition nuit-jour et jour-nuit (Inouye 1996). L'absence de ces signaux neurochimiques chez les rats avec lésion intergénéculée pourrait expliquer pourquoi leur système circadien n'est pas capable de se synchroniser à une photopériode squelettique (Edelstein & Amir 1999).

Les feuillets intergénéculés thalamiques ont également une fonction modulatrice dans l'intégration des variations photopériodiques (Jacob et al. 1999 ; Menet et al. 2001).

Des connexions réciproques existent entre les feuillets intergénéculés et les colliculi supérieurs. L'implication de ces derniers dans la modulation de la synchronisation photique a été suggérée par le fait que leur stimulation électrique réduit les déphasages induits par la lumière (Marchant & Morin 1999).

Autres voies afférentes

Le tractus rétinohypothalamique n'aboutit pas uniquement sur les noyaux suprachiasmatiques. Les autres structures cibles comprennent diverses régions hypothalamiques (latérale, préoptique, paraventriculaire, rétrochiasmatique, ventromédiale et dorsomédiale), le noyau de la bandelette diagonale de Broca et le thalamus paraventriculaire (Youngstrom et al. 1991 ; Morin 1994). La fonction de ces afférences rétinienne a été peu étudiée mais, dans la mesure où toutes ces structures-cibles innervent à leur tour les noyaux suprachiasmatiques, elles pourraient contribuer à la synchronisation photique.

- En ce qui concerne les noyaux paraventriculaires thalamiques, il a été montré que leur destruction électrolytique altérerait l'effet synchroniseur de la lumière sur l'horloge suprachiasmatique (Salazar-Juarez et al. 2002).

- Pour ce qui est des voies cholinergiques antérieures, elles proviennent du télencéphale basal (noyau de la bandelette diagonale de Broca et noyau basal de Meynert) et innervent, entre autres, les noyaux suprachiasmatiques (Bina et al. 1993). De nombreuses études pharmacologiques ont montré que des stimulations cholinergiques mimaient les déphasages provoqués par la lumière (Mistlberger & Rusak 1986 ; Wee et al. 1992 ; Colwell et al. 1993). De plus, des lésions cholinergiques intracérébroventriculaires provoquent une forte réduction des avances de phase induites par la lumière et une légère augmentation des retards de phase. En

ce qui concerne les lésions cholinergiques dans la région suprachiasmatique, elles provoquent également une réduction des avances de phase induites par la lumière, mais sont sans effet sur les retards de phase photiques. Ce travail indique que les afférences cholinergiques antérieures renforcent les avances de phase de l'horloge suprachiasmatique induites par la lumière (Erhardt et al. 2004 ; Fig. 4).

- Il convient de mentionner les noyaux mésencéphaliques du raphé qui émettent des projections rostrales libérant de la sérotonine (5-HT), entre autres, dans les noyaux suprachiasmatiques et les feuillets intergénéculés thalamiques. De plus, chez certaines espèces telles que le Chat (Foote et al. 1978) et le Rat (Shen & Semba 1994 ; Kawano et al. 1996), des projections rétinienne directes ont été identifiées dans les noyaux du raphé. Cette observation neuroanatomique suggère que les informations lumineuses pourraient aussi atteindre les noyaux suprachiasmatiques indirectement, par l'intermédiaire de fibres sérotonergiques provenant du raphé.

- Les projections histaminergiques provenant du noyau tubéro-mamillaire pourraient également jouer un rôle dans la synchronisation photique. Des injections intra-cérébroventriculaires d'histamine chez des rats provoquent des déphasages pendant la période nocturne, évoquant ceux induits par la lumière (Itowi et al. 1990). De plus, une injection unique d'histamine accélère la resynchronisation des rats suite à un changement de cycle lumière-obscurité (Itowi et al. 1991). Enfin, l'injection d'inhibiteurs de synthèse histaminergique diminue les déphasages provoqués par des créneaux lumineux (Eaton et al. 1996). Mais le fait que des antagonistes histaminergiques n'aient aucun effet sur les déphasages induits par la lumière (Eaton et al. 1996) et l'absence d'effet déphasant de l'histamine ou d'agonistes histaminergiques chez le Hamster doré (Scott et al. 1998) ont conduit ces deux équipes à mettre en doute l'implication de l'histamine dans la régulation circadienne, alors que d'autres équipes considèrent cette hypothèse comme très probable (Jacobs et al. 2000).

4. Voies de transduction intracellulaire associées à la synchronisation photique

En se basant sur les fenêtres temporelles de sensibilité, nocturnes pour les facteurs photiques et diurnes pour les non-photiques, il est intéressant de noter que les voies de transduction, en fonction de leur nature, ne sont pas activées aux mêmes moments du cycle circadien. Les cellules suprachiasmatiques se caractérisent par leur sensibilité à des voies dépendant de l'AMPc pendant la période diurne (Prosser & Gillette 1989); celles-ci seront évoquées ultérieurement. En revanche, deux autres voies de transduction peuvent être mises en jeu

(Suite page 12)

(Suite de la page 11)

pendant la période nocturne. La première voie "nocturne", plus spécifiquement associée aux stimulations lumineuses, est activée par la libération de glutamate à partir des terminaisons rétino-hypothalamiques et impliquerait la synthèse de monoxyde d'azote (Gillette & Mitchell 2002). La seconde voie "nocturne", dépendant des afférences cholinergiques (éventuellement modulées par les projections rétiniennes du télencéphale basal), ferait appel à la succession suivante: activation des récepteurs cholinergiques (muscariniques, entre autres), augmentation de GMPc et activation de protéines kinases dépendant du GMPc (Prosser et al. 1989; Gillette & Mitchell 2002).

Voie glutamate-monoxyde d'azote

- En début de nuit, une stimulation lumineuse induit la libération de glutamate. L'entrée de Ca^{2+} extracellulaire, consécutive à l'activation des récepteurs au NMDA, stimulerait la synthèse de monoxyde d'azote qui serait couplée à l'activation de récepteurs à la ryanodine et à la mobilisation des stocks de Ca^{2+} intracellulaire (Ding et al. 1998). Cette cascade d'événements intracellulaires est considérée comme essentielle pour initier les retards de phase induits par la lumière (Ding et al. 1998).

Comme mentionné plus haut, le NMDA injecté *in vivo* dans la région suprachiasmatique en début ou en fin de nuit provoque, respectivement, des retards ou et des avances de phase. Autrement dit, ses effets conduisent à une courbe de réponse de phase très voisine de celle obtenue après stimulation lumineuse *in vivo* en étudiant le rythme d'activité locomotrice (Mintz et al. 1999). Ces mêmes retards et avances de phase pour le rythme de décharge électrique ont été observés sur des tranches de noyaux suprachiasmatiques maintenues *in vitro* après traitement au NMDA (Ding et al. 1994 ; Meijer 2001). Les cellules suprachiasmatiques expriment non seulement les récepteurs au NMDA de type R1, R2A, R2B et peut-être R2C (Ebling 1996 ; O'Hara et al. 1995 ; Moriya et al. 2000b), mais aussi les récepteurs non-NMDA de type GluR1, GluR2 et GluR4, ainsi que les récepteurs métabotropiques (Gannon & Rea 1994 ; Ebling 1996). Les déphasages obtenus *in vitro* par le NMDA peuvent être reproduits par traitement des tranches suprachiasmatiques avec des inducteurs de monoxyde d'azote (Ding et al. 1994). Inversement, des inhibiteurs de synthèse du monoxyde d'azote bloquent les déphasages induits *in vivo* par un créneau lumineux (Weber et al. 1995a) ou *in vitro* par le glutamate (Ding et al. 1994).

- En fin de nuit, la stimulation lumineuse *in vivo* et le glutamate *in vitro* induisent des avances de phase dépendant de la voie GMPc, puisque ces avances sont réduites par l'application d'inhibiteurs spécifiques des protéines kinases dépendant du GMPc

(ou protéines kinases G ; Weber et al. 1995b ; Mathur et al. 1996 ; Ding et al. 1998). Ces résultats ont conduit l'équipe de M. Gillette à en déduire que les avances de phase induites par une stimulation lumineuse résulteraient de la cascade d'événements suivants : libération de glutamate qui se fixe sur les récepteurs au NMDA, entrée de Ca^{2+} , puis production de monoxyde d'azote qui, à son tour, activerait la voie GMPc. En accord avec l'hypothèse d'une fenêtre temporelle privilégiée en fin de nuit, l'activation des protéines kinases G est plus importante en fin de nuit sur des tranches suprachiasmatiques (Tischkau et al. 2003). De plus, l'inhibition de la voie GMPc en fin de nuit, soit par des inhibiteurs de la guanylate cyclase ou des protéines kinases G, soit par des sondes oligo-désoxynucléotidiques dirigées contre des ARNm codant les protéines kinases G, provoque systématiquement des retards de phase, à un moment du cycle où la lumière provoque normalement des avances de phase (Tischkau et al. 2003). Une étude récente a montré néanmoins que des souris dont le gène codant la protéine kinase G de type II a été invalidé présentent une réduction des retards de phase induits par la lumière, alors que les avances de phase restent normales (Oster et al. 2003b), suggérant que les protéines kinases dépendant du GMPc peuvent également intervenir dans les réponses circadiennes à la lumière en début de nuit.

Voie acétylcholine-monoxyde de carbone ou d'azote

Les données *in vivo* (Wee et al. 1992 ; Colwell et al. 1993 ; Erhardt et al. 2004) et *in vitro* (Liu & Gillette 1996) indiquent que les afférences cholinergiques participent à la sensibilité nocturne des noyaux suprachiasmatiques aux stimuli photiques. A n'importe quel moment de la nuit subjective, l'application sur des tranches suprachiasmatiques *in vitro* d'agonistes cholinergiques (dont le carbachol) provoque des avances de phase du rythme circadien d'activité électrique, avances similaires à celles obtenues avec un analogue du GMPc (8-Br-GMPc). En revanche, des inhibiteurs de la guanylate cyclase ou des protéines kinases G bloquent les déphasages produits par le carbachol. Autrement dit, une stimulation cholinergique nocturne provoque une augmentation de GMPc et une activation de protéines kinases G, aboutissant à des avances de phase de l'horloge suprachiasmatique (Liu et al. 1997). Ultérieurement, le monoxyde de carbone a été proposé en tant que médiateur impliqué dans l'augmentation de GMPc résultant d'une stimulation cholinergique (Artinian et al. 2001). En outre, le monoxyde d'azote pourrait jouer un rôle permissif dans la réponse cholinergique en agissant comme signal intercellulaire tonique, qui régulerait le niveau basal de GMPc (Artinian et al. 2001).

Phosphorylation de CREB en réponse à la lu-

(Suite page 13)

(Suite de la page 12)

mière durant la nuit

L'augmentation intracellulaire de Ca^{2+} produite dans les neurones suprachiasmatiques par la liaison du glutamate sur les récepteurs à NMDA provoque une phosphorylation rapide de la protéine CREB (pour *Ca²⁺/cAMP-Responsive Element Binding protein*) pendant toute la période nocturne (Ginty et al. 1993 ; Von Gall et al. 1998 ; Obrietan et al. 1999). Des producteurs de monoxyde d'azote conduisent également à la phosphorylation de CREB dans les cellules suprachiasmatiques (Ding et al. 1997). Plusieurs enzymes sont capables de phosphoryler CREB dans les noyaux suprachiasmatiques au cours de la nuit, dont les CaMK (pour *Ca²⁺/Calmoduline Kinases*; Nomura et al. 2003) et les MAPK (pour *Mitogen-Activated Protein Kinases*), dont les ERK (pour *Extra-cellular signal-Regulated Kinases*, encore appelées p42/p44 MAPK; Obrietan et al. 1998). Une inhibition de l'activité de la CaMK de type II réduit à la fois les avances et les retards de phase induits par la lumière de nuit (Golombek & Ralph 1994 ; Fukushima et al. 1997 ; Yokota et al. 2001) alors qu'une inhibition des MAPK n'a pas d'effet sur les retards de phase photiques (Yokota et al. 2001). Concernant les niveaux de MAPK phosphorylées dans les noyaux suprachiasmatiques, ils présentent généralement un pic pendant le jour (subjectif), tandis que la lumière pendant la nuit subjective provoque une phosphorylation rapide de ces enzymes (Coogan & Piggins 2003 ; Nakaya et al. 2003 ; Pizzio et al. 2003), spécialement dans la région ventrolatérale des noyaux suprachiasmatiques (Nakaya et al. 2003). Une étude focalisée sur ERK montre qu'une stimulation lumineuse de 15 minutes pendant la nuit provoque une activation de ERK, maximale à la fin de ce créneau de lumière. L'activation est suivie d'une translocation nucléaire, puis d'un retour au niveau basal moins d'une heure après la stimulation lumineuse, que cette dernière dure 15 minutes ou même 2 h (Butcher et al. 2003), ce qui suggère l'existence d'un mécanisme de désensibilisation photique.

Une fois phosphorylée en position Ser¹³³ et/ou Ser⁴² (Sun et al. 1994 ; Gau et al. 2002), P-CREB migre dans le noyau où elle se fixe sur des motifs CRE (pour *Ca²⁺/cAMP-Responsive Element*) pour activer la transcription de gènes impliqués dans la synchronisation photique (Ding et al. 1997 ; Von Gall et al. 1998 ; Obrietan et al. 1999). Par ailleurs, l'activité de liaison de P-CREB sur les sites CRE est plus importante le jour que la nuit chez des rats en cycle lumière-obscurité. Cependant, l'activité de liaison de P-CREB à l'ADN, qui reste faible à l'obscurité constante quelle que soit l'heure du cycle circadien, est fortement augmentée par une stimulation lumineuse, aussi bien en milieu de jour subjectif qu'en début ou en fin de nuit subjective (Kako et al. 1997). Chez des souris transgéniques exprimant un gène

rapporteur β -galactosidase sous le contrôle d'un promoteur qui contient des motifs CRE, l'activité de la β -galactosidase présente un rythme journalier avec un pic en fin de nuit/début de jour. Chez ces souris transgéniques placées en obscurité constante, une stimulation lumineuse active la transcription CRE-dépendante de la β -galactosidase, seulement si elle survient au cours de la nuit subjective (Obrietan et al. 1999).

Il est possible que l'*Inducible cAMP Early Repressor* (ICER), dont l'expression est augmentée par la lumière en fin de nuit, intervienne pendant cette fenêtre temporelle pour réprimer la transcription normalement activée par P-CREB (Stehle et al. 1996).

5. Régulation moléculaire de la synchronisation photique

Les gènes de réponse précoce, comme *c-fos*, *c-jun*, *Jun B* ou *egr-1*, sont des gènes dont la transcription est rapidement induite en réponse à une stimulation aiguë de la cellule. Une fois traduites, les protéines FOS et JUN dimérisent et se fixent sur les sites AP-1 d'autres gènes, dits de réponse tardive. Dans les cellules suprachiasmatiques, les transcriptions de *c-fos* et *Jun B* sont fortement stimulées par des créneaux lumineux appliqués de nuit, en étroite corrélation avec les déphasages comportementaux induits par ces créneaux lumineux (Rusak et al. 1990 ; Kornhauser et al. 1990 ; 1992 ; Miller et al. 1996 ; François-Bellan et al. 2000). De surcroît, l'injection intracérébroventriculaire d'un mélange de sondes oligodésoxynucléotidiques anti-*c-fos* et anti-*JunB* réduit les retards de phase induits par un créneau lumineux chez le Rat (Wollnik et al. 1995). L'ensemble de ces données avait donc suggéré que la protéine FOS jouait un rôle déterminant dans les processus de synchronisation par la lumière. Toutefois, les souris mutantes pour le gène *c-fos* présentent des déphasages photiques quasiment normaux (Honrado et al. 1996). De plus, l'étude de l'induction des gènes-horloges par la lumière a contribué à attribuer un rôle secondaire, et non causal, à FOS dans la synchronisation photique (voir ci-dessous). L'expression de FOS reste néanmoins un outil intéressant comme indicateur des réponses circadiennes et photopériodiques de l'horloge suprachiasmatique à la lumière (Sumova et al. 1995 ; Vuillez et al. 1996 ; 1998).

La synchronisation de l'horloge suprachiasmatique a été associée à des régulations transcriptionnelles impliquant l'induction ou la répression de l'expression de plusieurs gènes-horloges. Les plus étudiés à cet égard sont les gènes *Per1* et *Per2* car ce sont les seuls connus à l'heure actuelle dont l'expression est clairement modulée par des stimulations lumineuses. Pendant la nuit (subjective), l'expression des ARNm codant les *Per* est à son minimum jour-

(Suite page 14)

(Suite de la page 13)

nalier (ou bathyphase). Des créneaux lumineux appliqués durant cette période provoquent une augmentation importante des niveaux d'ARNm codant *Per1* et *Per2* dans l'heure qui suit l'exposition lumineuse (Albrecht et al. 1997 ; Shearman et al. 1997 ; Shigeyoshi et al. 1997), sans modifier ceux de *Per3* (Takumi et al. 1998). La voie de signalisation sous-tendant l'induction de *Per1* par la lumière pourrait être la suivante (Fig. 5) : le créneau lumineux appliqué de nuit cause une libération de glutamate à partir des terminaisons rétino-hypothalamiques, qui est suivie d'une activation de récepteurs NMDA (Moriya et al. 2000a ; Asai et al. 2001) et d'une entrée de Ca^{2+} dans les cellules suprachiasmatiques (Gillette & Mitchell 2002). Cette augmentation intracellulaire de Ca^{2+} provoque la phosphorylation rapide de la protéine CREB (Ginty et al. 1993). A son tour, P-CREB se lie sur des motifs CRE localisés sur le promoteur de *Per1*, en amont des séquences E-boxes déjà évoquées, pour déclencher la transcription (Gau et al 2002 ; Travnickova-Bendova et al. 2002 ; Tischkau et al. 2003 ; Fig. 5). Les voies AMPc/protéine kinase A et protéine kinase C et MAPK interviennent en synergie dans l'induction de la transcription de *Per1* via les motifs CRE (Travnickova-Bendova et al. 2002). L'activation du promoteur de *Per1*, par l'intermédiaire du motif 5'-GAGGGG-3', mettrait aussi en jeu la CaMK de type II (Yokota et al. 2001 ; Nomura et al. 2003).

Autrement dit, les mécanismes d'activation de la transcription du gène *Per1* par un créneau lumineux dépendent essentiellement des sites CRE et diffèrent donc de ceux impliqués dans l'activation circadienne de *Per1*, qui est contrôlée par CLOCK/

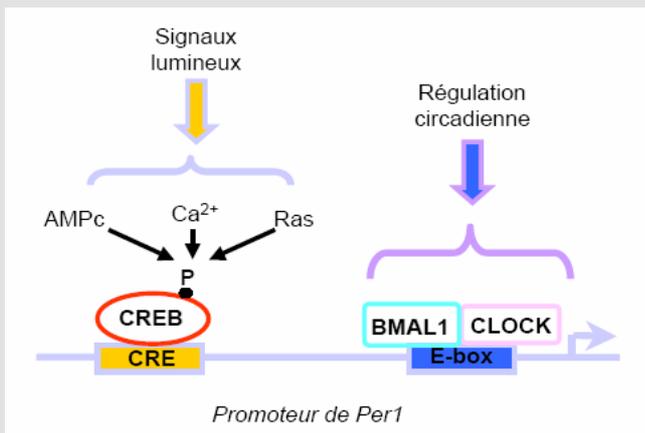


Figure 5. Contrôle de la transcription de *Per1* par P-CREB, via les séquences CRE, et par l'hétérodimère CLOCK-BMAL1, via les séquences E-boxes (d'après Travnickova-Bendova et al. 2002).

BMAL1 via les sites E-boxes, indépendamment des motifs CRE (Travnickova-Bendova et al. 2002 ; Fig. 5). Cette régulation différentielle explique a posteriori pourquoi, chez les doubles mutants *Cry1/Cry2*,

l'induction rapide des ARNm codant *Per1* et *Per2* reste parfaitement normale, alors que l'horloge suprachiasmatique n'est plus fonctionnelle (Okamura et al. 1999). En outre, le maintien d'oscillations de faible amplitude des ARNm codant *DBP* et *Vasopressine* dans les noyaux suprachiasmatiques de souris mutantes pour trois des quatre gènes *Per1*, *Per2*, *Cry1* et *Cry2* pourrait résulter de cette régulation CRE-dépendante (Oster et al. 2003a).

L'induction de la transcription de *Per1* et *Per2* par la lumière a lieu durant la nuit (subjective). Chez les rongeurs nocturnes, alors que l'expression de *Per1* est sensible à la lumière en début et en fin de nuit, celle de *Per2* n'est vraiment stimulée qu'en début de nuit (Albrecht et al. 1997 ; Shearman et al. 1997 ; Shigeyoshi et al. 1997 ; Yan et al. 1999 ; Miyake et al. 2000). Chez le rongeur diurne *Arvicanthis*, l'expression des gènes *Per1* et *Per2*, dans les noyaux suprachiasmatiques a été analysée chez des animaux préalablement exposés à des créneaux lumineux à différents moments du cycle circadien, ceci en parallèle à l'étude de leurs réponses comportementales à la lumière. Cette étude, qui est la première à caractériser la régulation des gènes-horloges par la lumière chez un mammifère diurne, montre l'existence des mêmes fenêtres de sensibilité chez *Arvicanthis* que chez les rongeurs nocturnes (Caldelas et al. 2003 ; Fig. 6).

L'induction photique de l'expression des gènes *Per1* et *Per2* au sein des noyaux suprachiasmatiques présente des différences temporelles (Fig. 6), mais aussi spatiales. Appliqué en début de nuit, un créneau de lumière connu pour produire un retard de phase de l'horloge circadienne, induit une augmentation de *Per1* seulement dans la région ventrolatérale (core) des noyaux suprachiasmatiques contenant VIP et GRP, alors que le niveau d'ARNm codant *Per2* est augmenté non seulement dans la région ventrolatérale (VIP/GRP), mais aussi dans la région dorsomédiale (vasopressine). Ces résultats ont été obtenus chez le Rat (Dardente et al. 2002 ; Yan & Okamura 2002), le Hamster syrien (Moriya et al. 2000a) et la Souris (Yan & Silver 2002). L'implication du GRP en début de nuit dans les retards de phase et l'induction des gènes *Per* dans la partie dorsomédiale a été démontrée chez des souris mutantes pour le récepteur du GRP (Aida et al. 2002). Présenté en fin de nuit, un créneau lumineux qui produit des avances de phase de l'horloge suprachiasmatique, ne modifie pas l'expression de *Per2*, mais provoque une forte augmentation des niveaux d'ARNm codant *Per1*, cette fois dans les deux régions suprachiasmatiques, ventrolatérale et dorsomédiale, chez la Souris (Yan & Silver 2002).

L'induction de *Per1* par des créneaux lumineux de nuit est étroitement corrélée aux déphasages des rythmes comportementaux (Shigeyoshi et al. 1997 ; Caldelas et al. 2003). De plus, des injections intra-

(Suite page 15)

(Suite de la page 14)

cérébroventriculaires de sondes oligo-

BMAL1 est un gène-horloge potentiellement impliqué dans la synchronisation photique de l'horloge suprachiasmatique. En effet, son expression serait

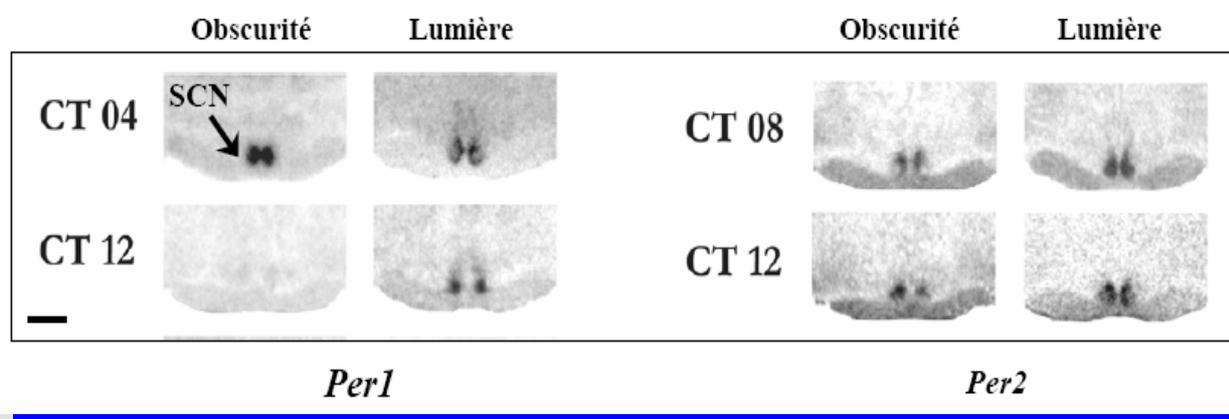


Figure 6. Coupes coronales au niveau des noyaux suprachiasmatiques (SCN) d'*Arvicanthis* révélant l'expression circadienne des gènes d'horloge *Per1* et *Per2* (colonne de gauche, "obscurité") et leurs réponses à la lumière (colonne de droite, "Lumière") à deux temps circadiens (CT). Echelle = 1 mm (d'après Caldelas et al. 2003).

désoxynucléotidiques anti-*Per1* et/ou anti-*Per2* inhibent les retards de phase produits par la lumière en début de nuit (Akiyama et al. 1999 ; Wakamatsu et al. 2001). Des souris ayant le gène *Per1* muté ont des avances de phase provoquées par la lumière plus petites que la normale (Albrecht et al. 2001), un résultat qui n'a pas été retrouvé par une autre équipe ayant elle aussi muté le gène *Per1* chez la Souris (Cermakian et al. 2001). Au contraire, la mutation du gène *Per2* altère les retards de phase induits par la lumière en début de nuit (Albrecht et al. 2001). En outre, des stimulations lumineuses prolongées augmentent, après plusieurs heures, les niveaux protéiques de PER1 et PER2 dans les cellules suprachiasmatiques (Field et al. 2000 ; Harmor et al. 2002), une observation qui renforce l'idée d'une implication de *Per1* et *Per2* dans la synchronisation photique.

Néanmoins, il convient de mentionner quelques résultats suggérant que *Per1* et *Per2* ne sont pas essentiels dans la synchronisation lumineuse de l'horloge suprachiasmatique. Par ailleurs, chez des souris mutantes pour le récepteur au PACAP de type 1, les retards de phase induits par la lumière sont augmentés par rapport aux souris témoins alors que l'induction de *Per1* et *Per2* est réduite (Hannibal et al. 2001). Des déphasages importants en réponse à la lumière n'indiquent pas nécessairement que l'horloge suprachiasmatique soit plus sensible à la lumière. En fait, c'est même le plus souvent le contraire dans la mesure où de grands déphasages en réponse à une stimulation externe unique révèlent l'instabilité de l'horloge. Il est donc possible que la mutation du récepteur au PACAP de type 1 agisse indirectement sur la robustesse des oscillations circadiennes.

augmentée par la lumière appliquée en début de jour subjectif (Abe et al. 1998). En outre, des souris mutantes pour *BMAL1* (*MOP3* $-/-$) présentent des altérations dans la synchronisation de leur rythme d'activité locomotrice à un cycle lumière-obscurité (Bunger et al. 2000). Chez *Arvicanthis*, en revanche, nous n'avons constaté aucun effet de la lumière sur la transcription circadienne de *BMAL1* (Caldelas et al. 2003). En ce qui concerne la protéine BMAL1, il est possible qu'elle soit dégradée par un créneau de lumière en début ou en fin de nuit (Tamaru et al. 2000) ; mais ce résultat n'a pas été confirmé par une autre équipe (Von Gall et al. 2003). D'autres travaux seront nécessaires pour préciser le rôle de l'ARNm et/ou de la protéine BMAL1 dans les effets synchroniseurs de la lumière sur l'horloge suprachiasmatique.

Peu d'études ont porté sur l'implication de *Cry2*, et encore moins sur celle de *Cry1*, dans la synchronisation photique. Un créneau lumineux en fin de nuit peut réduire les niveaux d'ARNm codant *Cry2* chez la Souris (Okamura et al. 1999). Chez *Arvicanthis*, nous avons mis en évidence que l'expression du gène *Cry2* était diminuée par une exposition à la lumière à différents moments de la nuit subjective (Caldelas et al. 2003 ; Fig. 7). Ce résultat devra être systématiquement confirmé chez les modèles nocturnes classiques, comme le Rat ou la Souris. Cependant, nos données préliminaires chez la souche de Souris C3H ne semblent pas confirmer cet effet (Mendoza et Challet, données non publiées). Quant à *Cry1*, son expression n'est pas fortement modifiée par une exposition à la lumière au cours du cycle circadien (Miyamoto & Sancar 1998 ; Mendoza et Challet, données non publiées).

(Suite page 16)

(Suite de la page 15)

Des souris hétérozygotes pour le gène *Clock* présentent une réduction des déphasages produits par la lumière de nuit (Vitaterna et al. 1996). Ce résultat ne signifie pas forcément que CLOCK est directement impliqué dans les réponses circadiennes à la lumière ; étant donné que l'expression de nombreux gènes-horloges est réduite chez ces mutants, l'effet observé peut résulter d'une déficience pour l'un des acteurs moléculaires dont l'expression est contrôlée par CLOCK/BMAL1, voire d'une déficience dans la transduction des signaux photiques dans la rétine. Notons malgré tout qu'une induction de la transcrip-

naires mélanopsinergiques qui libèrent surtout du glutamate. Les signaux photiques sont alors traduits en messages intracellulaires suite à l'activation d'une voie monoxyde de carbone / récepteur à la ryanodine en début de nuit ou à celle de la voie GMPc en fin de nuit. L'activation de ces cascades intracellulaires se traduit notamment par l'induction de la transcription des gènes-horloges *Per1* et *Per2* au sein des neurones suprachiasmatiques.

Remerciements:

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

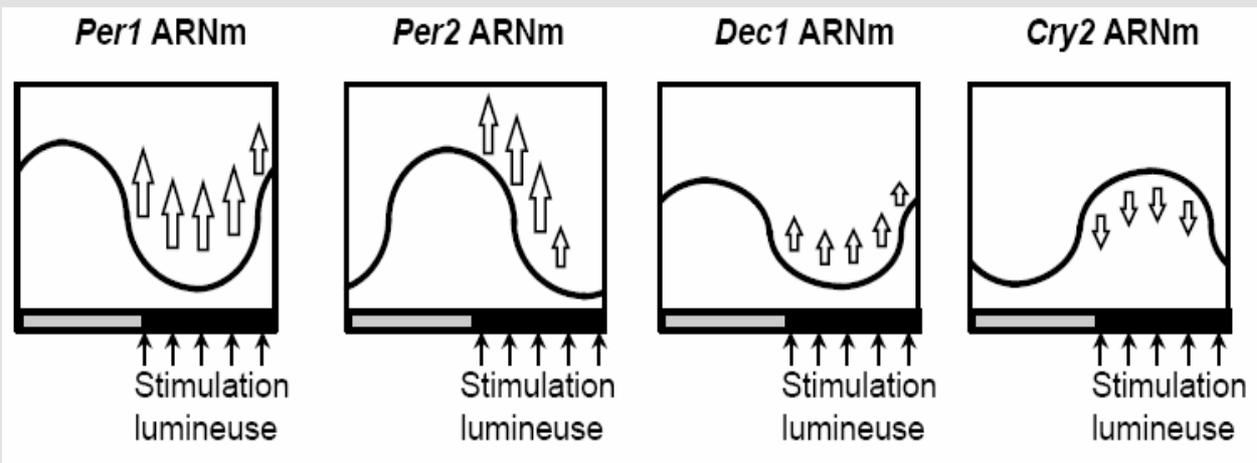


Figure 7. Modulation par une brève stimulation lumineuse de l'expression des gènes-horloges *Per1*, *Per2*, *Dec1* et *Cry2* dans les noyaux suprachiasmatiques en fonction du temps circadien. Sur l'axe des abscisses, les barres grises et noires représentent respectivement le jour subjectif et la nuit subjective (d'après Challet et al. 2003).

tion de *Clock* par des créneaux lumineux de nuit a été suggérée chez des souris de type sauvage par l'équipe de S. et K.I. Honma (Abe et al. 1999), un résultat qui n'a pas été confirmé par d'autres équipes (Vitaterna, données non publiées).

Dec1 est un autre gène-horloge dont l'expression dans les noyaux suprachiasmatiques est induite par une stimulation lumineuse durant toute la période nocturne, comme c'est le cas pour *Per1* (Honma et al. 2002 ; Fig. 7). Au contraire, la transcription de *Dec2* n'est pas stimulée par la lumière quelle que soit l'heure du cycle circadien (Honma et al. 2002).

En conclusion, les signaux photiques (lumineux) sont un puissant synchroniseur des noyaux suprachiasmatiques. En effet, qu'elle soit d'origine solaire ou électrique, la lumière provoque des déphasages de l'horloge suprachiasmatique. La direction et l'amplitude de ces déphasages dépendent à la fois de la durée et de l'intensité de la stimulation lumineuse ainsi que de l'heure à laquelle elle est perçue. La principale voie nerveuse véhiculant les signaux photiques vers l'horloge suprachiasmatique est constituée du tractus rétino-hypothalamique. Ce faisceau de fibres est formé des axones de cellules ganglion-

Références bibliographiques

- Abe H, Honma S, Namihira M, Tanahashi Y, Ikeda M, Yu W, Honma K (1999) Phase-dependent induction by light of rat Clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Mol Brain Res* 66:104-110.
- Aida R, Moriya T, Araki M, Akiyama M, Wada K, Wada E, Shibata S (2002) Gastrin-releasing peptide mediates photic entrainable signals to dorsal subsets of suprachiasmatic nucleus via induction of Period gene in mice. *Mol Pharmacol* 61:26-34.
- Akiyama M, Kouzu Y, Takahashi S, Wakamatsu H, Moriya T, Maetani M, Watanabe S, Tei H, Sakaki Y, Shibata S (1999) Inhibition of light- or glutamate-induced mPer1 expression represses the phase shifts into the mouse circadian locomotor and suprachiasmatic firing rhythms. *J Neurosci* 19:1115-1121.
- 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.
- Albrecht U, Zheng B, Larkin D, Sun ZS, Lee CC (2001) mPer1 and mper2 are essential for normal resetting of the circadian clock. *J Biol Rhythms* 16:100-104.
- Artinian LR, Ding JM, Gillette MU (2001) Carbon monoxide and nitric oxide: interacting messengers in muscarinic signaling to the brain's circadian clock. *Exp Neurol* 171:293-300.

(Suite page 17)

(Suite de la page 16)

- Asai M, Yamaguchi S, Isejima H, Jonouchi M, Moriya T, Shibata S, Kobayashi M, Okamura H (2001) Visualization of mPer1 transcription in vitro: NMDA induces a rapid phase shift of mPer1 gene in cultured SCN. *Curr Biol* 11:1524-1527.
- Beaulieu C, Amir S (2002) Effect of 192 IgG-saporin on circadian activity rhythms, expression of P75 neurotrophin receptors, calbindin-D28K, and light-induced Fos in the suprachiasmatic nucleus in rats. *Exp Neurol* 176:377-389.
- Bina KG, Rusak B, Semba K (1993) Localization of cholinergic neurons in the forebrain and brainstem that project to the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol* 335:295-307.
- Bunger MK, Wilsbacher LD, Moran SM, Clendenen C, Radcliffe LA, Hogenesch JB, Simon MC, Takahashi JS, Bradfield CA (2000) Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals. *Cell* 103:1009-1017.
- Butcher GQ, Lee B, Obrietan K (2003) Temporal regulation of light-induced extracellular signal-regulated kinase activation in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurophysiol* 90:3854-3863.
- Byku M, Gannon RL (2000) Opioid induced non-photic phase shifts of hamster circadian activity rhythms. *Brain Res* 873:189-196.
- 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.
- Cermakian N, Monaco L, Pando MP, Dierich A, Sassone-Corsi P (2001) Altered behavioral rhythms and clock gene expression in mice with a targeted mutation in the *Period1* gene. *EMBO J* 20:3967-3974.
- Challet E, Pevet P, Malan A (1996) Intergeniculate leaflet lesion and daily rhythms in food-restricted rats fed during daytime. *Neurosci Lett* 216:214-218.
- Challet E, Naylor E, Metzger JM, MacIntyre DE, Turek FW (1998) An NK1 receptor antagonist affects the circadian regulation of locomotor activity in golden hamsters. *Brain Res* 800:32-39.
- Challet E, Dugovic C, Turek FW, Van Reeth O (2001) The selective neurokinin 1 receptor antagonist R116301 modulates photic responses of the hamster circadian system. *Neuropharmacology* 40:408-415.
- Challet E, Pitrosky B, Sicard B, Malan A, Pevet P (2002) Circadian organization in a diurnal rodent, *Arvicanthis ansorgei* Thomas 1910: chronotypes, responses to constant lighting conditions, and photoperiodic changes. *J Biol Rhythms* 17:52-64.
- Challet E, Caldelas I, Graff C, Pevet P (2003) Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biol Chem* 384:711-719.
- Chen D, Buchanan GF, Ding JM, Hannibal J, Gillette MU (1999) Pituitary adenylyl cyclase-activating peptide: a pivotal modulator of glutamatergic regulation of the suprachiasmatic circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:13468-13473.
- Colwell CS, Kaufman CM, Menaker M (1993) Phase-shifting mechanisms in the mammalian circadian system: new light on the carbachol paradox. *J Neurosci* 13:1454-1459.
- Coogan AN, Piggins HD (2003) Circadian and photic regulation of phosphorylation of ERK1/2 and Elk-1 in the suprachiasmatic nuclei of the Syrian hamster. *J Neurosci* 23:3085-3093.
- Daan S, Pittendrigh CS (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, Poirel VJ, Klosen P, Pevet P, Masson-Pevet M (2002) Per and neurotrophin expression in the rat suprachiasmatic nuclei: compartmentalization and differential cellular induction by light. *Brain Res* 958:261-271.
- Dardente H., Menet J, Challet E, Tournier B, Pevet P, Masson-Pevet M (2004) Daily and circadian expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nuclei of nocturnal and diurnal rodents. *Mol Brain Res*:143-151.
- Ding JM, Chen D, Weber ET, Faiman LE, Rea MA, Gillette MU (1994) Resetting the biological clock: Mediation of nocturnal circadian shifts by glutamate and NO. *Science* 266:1713-1717.
- Ding JM, Faiman LE, Hurst WJ, Kuriashkina LR, Gillette MU (1997) Resetting the biological clock: Mediation of nocturnal CREB phosphorylation via light, glutamate, and nitric oxide. *J Neurosci* 17:667-675.
- Ding JM, Buchanan GF, Tischkau SA, Chen D, Kuriashkina L, Faiman LE, Alster JM, McPherson PS, Campbell KP, Gillette MU (1998) A neuronal ryanodine receptor mediates light-induced phase delays of the circadian clock. *Nature* 394:381-384.
- Eaton SJ, Eoh S, Meyer J, Hoque S, Harrington ME (1996) Circadian rhythm photic phase shifts are not altered by histamine receptor antagonists. *Brain Res Bull* 41:227-229.
- Ebling FJ (1996) The role of glutamate in the photic regulation of the suprachiasmatic nucleus. *Prog Neurobiol* 50:109-132.
- Edelstein K, Amir S (1999) The role of the intergeniculate leaflet in entrainment of circadian rhythms to a skeleton photoperiod. *J Neurosci* 19:372-380.
- Ehrhardt C, Galani R, Jeltsch H, Cassel J, Klosen, Menet J, Pevet P, Challet E (2004) Modulation of photic resetting in rats by lesions of projections to the suprachiasmatic nuclei expressing p75 neurotrophin receptor. *Eur J Neurosci*: 19:1773-1788.
- Field MD, Maywood ES, O'Brien JA, Weaver DR, Reppert SM, Hastings MH (2000) Analysis of clock proteins in mouse SCN demonstrates phylogenetic divergence of the circadian clockwork and resetting mechanisms. *Neuron* 25:437-447.
- Foot WE, Taber-Pierce E, Edwards L (1978) Evidence for a retinal projection to the midbrain of the cat. *Brain Res* 156:135-140.
- François-Bellan AM, Guillaumond F, Bosler O, Becquet D (2000) Is light-regulated AP-1 binding in the rat suprachiasmatic nucleus gated by the circadian clock? *Mol Brain Res* 85:161-170.
- Fukushima T, Shimazoe T, Shibata S, Watanabe A, Ono M, Hamada T, Watanabe S (1997) The involvement of calmodulin and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II in the circadian rhythms controlled by the suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Lett* 227:45-48.
- Gannon RL, Rea MA (1994) In situ hybridization of antisense mRNA oligonucleotides for AMPA, NMDA and metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat suprachiasmatic nucleus at different phases of the circadian cycle. *Mol Brain Res* 23:338-344.
- Gau D, Lemberger T, von Gall C, Kretz O, Le Minh N, Gass P, Schmid W, Schibler U, Korf HW, Schutz G (2002) Phosphorylation of CREB Ser142 regulates light-induced phase shifts of the circadian clock. *Neuron* 34:245-253.
- Gillette MU, Mitchell JW (2002) Signaling in the suprachiasmatic nucleus: selectively response and integrative. *Cell Tissue Res* 309:99-107.
- Ginty DD, Kornhauser JM, Thompson MA, Bading H, Mayo KE, Takahashi JS, Greenberg ME (1993) Regulation of CREB phosphorylation in the suprachiasmatic nucleus by light and a circadian clock. *Science* 260:238-241.
- Golombek DA, Ralph MR (1994) KN-62, an inhibitor of Ca²⁺/

(Suite page 18)

(Suite de la page 17)

calmodulin kinase II, attenuates circadian responses to light. *Neuroreport* 5:1638-1640.

Griffioen HA, Duindam H, Van der WoT, Rietveld WJ, Boer GJ (1993) Functional development of fetal suprachiasmatic nucleus grafts in suprachiasmatic nucleus-lesioned rats. *Brain Res Bull* 31:145-160.

Hannibal J, Ding JM, Chen D, Fahrenkrug J, Larsen PJ, Gillette MU, Mikkelsen JD (1997) Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: a potential daytime regulator of the biological clock. *J Neurosci* 17:2637-2644.

Hannibal J, Jamen F, Nielsen HS, Journot L, Brabet P, Fahrenkrug J (2001) Dissociation between light-induced phase shift of the circadian rhythm and clock gene expression in mice lacking the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type 1 receptor. *J Neurosci* 21:4883-4890.

Harley CW, Farrell RC, Rusak B (2001) Daily variation in the distribution of glycogen phosphorylase in the suprachiasmatic nucleus of Syrian hamsters. *J Comp Neurol* 435:249-258.

Harmar AJ, Marston HM, Shen S, Spratt C, West KM, Sheward WJ, Morrison CF, Dorin JR, Piggins HD, Reubi JC, Kelly JS, Maywood ES, Hastings MH (2002) The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell* 109:497-508.

Harrington ME (1997) The ventral lateral geniculate nucleus and the intergeniculate leaflet: Interrelated structures in the visual and circadian systems. *Neurosci Biobehav Rev* 21:705-727.

Harrington ME, Rusak B (1986) Lesions of the intergeniculate leaflet alter hamster circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 1:309-325.

Harrington ME, Rusak B (1991) Luminance coding properties of intergeniculate leaflet neurons in the Golden hamster and the effects of chronic clorgyline. *Brain Res* 554:95-104.

Harrington ME, Hoque S, Hall AC, Golombek DA, Biello S (1999) Pituitary adenylate cyclase activating peptide phase shifts circadian rhythms in a manner similar to light. *J Neurosci* 19:6637-6642.

Hartwich M, Kalsbeek A, Pevet P, Nurnberg F (1994) Effects of illumination and enucleation on substance-P-immunoreactive structures in subcortical visual centers of Golden hamster and Wistar rat. *Cell Tissue Res* 277:351-361.

Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW (2002) Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295:1065-1070.

Honma S, Kawamoto T, Takagi Y, Fujimoto K, Sato F, Noshiro M, Kato Y, Honma K (2002) Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature* 419:841-844.

Honrado GI, Johnson RS, Golombek DA, Spiegelman BM, Papaniannou VE, Ralph MR (1996) The circadian system of c-fos deficient mice. *J Comp Physiol [A]* 178:563-570.

Inouye ST, Kawamura H (1979) Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA* 76:5962-5966.

Inouye ST, Shibata S (1994) Neurochemical organization of circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Res* 20:109-130.

Inouye ST (1996) Circadian rhythms of neuropeptides in the suprachiasmatic nucleus. In: *Prog. Brain Res.* 111 (Buijs RM, Kalsbeek A et al., eds), pp 75-90. Amsterdam: Elsevier.

Itow N, Yamatodani A, Nagai K, Nakagawa H, Wada H (1990) Effects of histamine and alpha-fluoromethylhistidine injections on circadian phase of free-running rhythms. *Physiol Behav* 47:549-554.

Itow N, Yamatodani A, Mochizuki T, Wada H (1991) Effects of intracerebroventricular histamine injection on circadian activity phase entrainment during rapid illumination changes. *Neurosci Lett* 123:53-56.

Jacob N, Vuillez P, Lakdhar-Ghazal N, Pevet P (1999) Does the intergeniculate leaflet play a role in the integration of the photoperiod by the suprachiasmatic nucleus? *Brain Res* 828:83-90.

Jacobs EH, Yamatodani A, Timmerman H (2000) Is histamine the final neurotransmitter in the entrainment of circadian rhythms in mammals? *Trends Pharmacol Sci* 21:293-298.

Jacomy H, Bosler O (1995) Catecholaminergic innervation of the suprachiasmatic nucleus in the adult rat: Ultrastructural relationships with neurons containing vasoactive intestinal peptide or vasopressin. *Cell Tissue Res* 280:87-96.

Jewett ME, Rimmer DW, Duffy JF, Klerman EB, Kronauer RE, Czeisler CA (1997) Human circadian pacemaker is sensitive to light throughout subjective day without evidence of transients. *Am J Physiol* 273:R1800-R1809.

Kako K, Banasik M, Lee K, Ishida N (1997) Regulation of cAMP response element binding protein (CREB) binding in the mammalian clock pacemaker by light but not a circadian clock. *Mol Brain Res* 44:39-45.

Kawano H, Decker K, Reuss S (1996) Is there a direct retinorecipient-suprachiasmatic nucleus pathway in the rat? *Neurosci Lett* 212:143-146.

Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA (2003) A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 549:945-952.

King DP, Zhao YL, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TD, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL, Turek FW, Takahashi JS (1997) Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 89:641-653.

Kornhauser JM, Nelson DE, Mayo KE, Takahashi JS (1990) Photic and circadian regulation of c-fos gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuron* 5:127-134.

Kornhauser JM, Nelson DE, Mayo KE, Takahashi JS (1992) Regulation of jun-B mRNA and Ap-1 activity by light and a circadian clock. *Science* 255:1581-1584.

Lavialle M, Serviere J (1993) Circadian fluctuations in GFAP distribution in the Syrian hamster suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport* 4:1243-1246.

Liu C, Gillette MU (1996) Cholinergic regulation of the suprachiasmatic nucleus circadian rhythm via a muscarinic mechanism at night. *J Neurosci* 16:744-751.

Liu C, Ding JM, Faiman LE, Gillette MU (1997) Coupling of muscarinic cholinergic receptors and cGMP in nocturnal regulation of the suprachiasmatic circadian clock. *J Neurosci* 17:659-666.

Mahoney MM, Nunez AA, Smale L (2000) Calbindin and Fos within the suprachiasmatic nucleus and the adjacent hypothalamus of *Arvicantis niloticus* and *Rattus norvegicus*. *Neuroscience* 99:565-575.

Marchant EG, Morin LP (1999) The hamster circadian rhythm system includes nuclei of the subcortical visual shell. *J Neurosci* 19:10482-10493.

Marchant EG, Watson NV, Mistlberger RE (1997) Both neuropeptide Y and serotonin are necessary for entrainment of circadian rhythms in mice by daily treadmill running schedules. *J Neurosci* 17:7974-7987.

Mathur A, Golombek DA, Ralph MR (1996) cGMP-dependent protein kinase inhibitors block light-induced phase advances of circadian rhythms in vivo. *Am J Physiol* 270:R1031-6.

Maywood ES, Smith E, Hall SJ, Hastings MH (1997) A thalamic contribution to arousal-induced, non-photic entrainment of the

(Suite page 19)

(Suite de la page 18)

circadian clock of the Syrian hamster. *Eur J Neurosci* 9:1739-1747.

Meijer JH (2001) Photic entrainment in mammals. In: *Circadian clocks, Volume 12, Handbook of Behavioral Neurobiology (Takahashi JS, Turek FW et al., eds), pp 183-222. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.*

Menet J, Vuillez P, Jacob N, Pevet P (2001) Intergeniculate leaflets lesion delays but does not prevent the integration of photo-periodic change by the suprachiasmatic nuclei. *Brain Res* 906:176-179.

Miller JD, Morin LP, Schwartz WJ, Moore RY (1996) New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep* 19:641-667.

Mintz EM, Marvel CL, Gillespie CF, Price KM, Albers HE (1999) Activation of NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus produces light-like phase shifts of the circadian clock in vivo. *J Neurosci* 19:5124-5130.

Mistlberger RE, Rusak B (1986) Carbachol phase shifts circadian activity rhythms in ovariectomized rats. *Neurosci Lett* 72:357-362.

Miyake S, Sumi Y, Yan L, Takekida S, Fukuyama T, Ishida Y, Yamaguchi S, Yagita K, Okamura H (2000) Phase-dependent responses of Per1 and Per2 genes to a light-stimulus in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neurosci Lett* 294:41-44.

Miyamoto Y, Sancar A (1998) Vitamin B2-based blue-light photoreceptors in the retinohypothalamic tract as the photoactive pigments for setting the circadian clock in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:6097-6102.

Moore RY, Eichler VB (1972) Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 42:201-206.

Moore RY, Card JP (1994) Intergeniculate leaflet: an anatomically and functionally distinct subdivision of the lateral geniculate complex. *J Comp Neurol* 344:403-430.

Morin LP (1994) The circadian visual system. *Brain Res Rev* 67:102-127.

Morin LP, Blanchard JH, Provencio I (2003) Retinal ganglion cell projections to the hamster suprachiasmatic nucleus, intergeniculate leaflet, and visual midbrain: bifurcation and melanopsin immunoreactivity. *J Comp Neurol* 465:401-416.

Moriya T, Horikawa K, Akiyama M, Shibata S (2000a) Correlative association between N-methyl-D-aspartate receptor-mediated expression of period genes in the suprachiasmatic nucleus and phase shifts in behavior with photic entrainment of clock in hamsters. *Mol Pharmacol* 58:1554-1562.

Moriya T, Takahashi S, Ikeda M, Suzuki-Yamashita K, Asai M, Kadotani H, Okamura H, Yoshioka T, Shibata S (2000b) N-methyl-D-aspartate receptor subtype 2C is not involved in circadian oscillation or photoic entrainment of the biological clock in mice. *J Neurosci Res* 61:663-673.

Nakaya M, Sanada K, Fukada Y (2003) Spatial and temporal regulation of mitogen-activated protein kinase phosphorylation in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Biochem Biophys Res Commun* 305:494-501.

Nelson DE, Takahashi JS (1991) Sensitivity and integration in a visual pathway for circadian entrainment in the hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Physiol (Lond)* 439:115-145.

Nomura K, Takeuchi Y, Yamaguchi S, Okamura H, Fukunaga K (2003) Involvement of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in the induction of mPer1. *J Neurosci Res* 72:384-392.

O'Hara BF, Andreatic R, Heller HC, Carter DB, Kilduff TS (1995) GABAA, GABAC, and NMDA receptor subunit expression in the suprachiasmatic nucleus and other brain regions. *Mol Brain Res* 28:239-250.

Obrietan K, Impey S, Storm DR (1998) Light and circadian rhythmicity regulate MAP kinase activation in the suprachiasmatic nuclei. *Nat Neurosci* 1:693-700.

Obrietan K, Impey S, Smith D, Athos J, Storm DR (1999) Circadian regulation of cAMP response element-mediated gene expression in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Chem* 274:17748-17756.

Okamura H, Berod A, Julien JF, Geffard M, Kitahama K, Mallet J, Bobillier P (1989) Demonstration of GABAergic cell bodies in the suprachiasmatic nucleus: in situ hybridization of glutamic acid decarboxylase and immunocytochemistry of GAD and GABA. *Neurosci Lett* 102:131-136.

Okamura H, Miyake S, Sumi Y, Yamaguchi S, Yasui A, Muijtjens M, Hoeijmakers JH, van der Horst GT (1999) Photic induction of mPer1 and mPer2 in Cry-deficient mice lacking a biological clock. *Science* 286:2531-2534.

Oster H, van der Horst G, Albrecht U (2003a) Daily variation of clock output gene activation in behaviorally arrhythmic mPer/mCry triple mutant mice. *Chronobiol Int* 20:683-695.

Oster H, Werner C, Magnone MC, Mayser H, Feil R, Seeliger MW, Hofmann F, Albrecht U (2003b) cGMP-dependent protein kinase II modulates mPer1 and mPer2 gene induction and influences phase shifts of the circadian clock. *Curr Biol* 13:725-733.

Pickard GE (1985) Bifurcating axons of retinal ganglion cells terminate in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet of the thalamus. *Neurosci Lett* 55:211-217.

Pickard GE, Ralph MR, Menaker M (1987) The intergeniculate leaflet partially mediates effects of light on circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 2:35-56.

Piggins HD, Stamp JA, Burns J, Rusak B, Semba K (1996) Distribution of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) immunoreactivity in the hypothalamus and extended amygdala of the rat. *J Comp Neurol* 376:278-294.

Piggins HD, Samuels RE, Coogan AN, Cutler DJ (2001) Distribution of substance P and neurokinin-1 receptor immunoreactivity in the suprachiasmatic nuclei and intergeniculate leaflet of hamster, mouse, and rat. *J Comp Neurol* 438:50-65.

Pizzio GA, Hainich EC, Ferreyra GA, Coso OA, Golombek DA (2003) Circadian and photic regulation of ERK, JNK and p38 in the hamster SCN. *Neuroreport* 14:1417-1419.

Prosser RA, Gillette MU (1989) The mammalian circadian clock in the suprachiasmatic nuclei is reset in vitro by cAMP. *J Neurosci* 9:1073-1081.

Prosser RA, McArthur AJ, Gillette MU (1989) cGMP induces phase shifts of a mammalian circadian pacemaker at night, in antiphase to cAMP effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:6812-6815.

Ralph MR, Hurd MW (1995) Circadian pacemakers in vertebrates. *Ciba Found Symp* 183:67-81.

Reed HE, Meyer-Spasche A, Cutler DJ, Coen CW, Piggins HD (2001) Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) phase-shifts the rat suprachiasmatic nucleus clock in vitro. *Eur J Neurosci* 13:839-843.

Reppert SM, Weaver DR (2002) Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418:935-941.

Reuss S (1996) Components and connections of the circadian timing system in mammals. *Cell Tissue Res* 285:353-378.

Rusak B, Robertson HA, Wisden W, Hunt SP (1990) Light pulses that shift rhythms induce gene expression in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 248:1237-1240.

Salazar-Juarez A, Escobar C, Aguilar-Roblero R (2002) Anterior paraventricular thalamus modulates light-induced phase shifts in circadian rhythmicity in rats. *Am J Physiol* 283:R897-904.

(Suite page 20)

(Suite de la page 19)

- Scott G, Piggins HD, Semba K, Rusak B (1998) Actions of histamine in the suprachiasmatic nucleus of the Syrian hamster. *Brain Res* 783:1-9.
- Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF Jr, Reppert SM (1997) Two period homologs: circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 19:1261-1269.
- Shen H, Semba K (1994) A direct retinal projection to the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res* 635:159-168.
- Shigeyoshi Y, Taguchi K, Yamamoto S, Takekida S, Yan L, Tei H, Moriya T, Shibata S, Loros JJ, Dunlap JC, Okamura H (1997) Light-induced resetting of a mammalian circadian clock is associated with rapid induction of the mPer1 transcript. *Cell* 91:1043-1053.
- Silver R, Romero MT, Besmer HR, Leak R, Nunez JM, LeSauter J (1996) Calbindin-D28K cells in the hamster SCN express light-induced Fos. *Neuroreport* 7:1224-1228.
- Stehle JH, Pfeffer M, Kuhn R, Korf HW (1996) Light-induced expression of transcription factor ICER (inducible cAMP early repressor) in rat suprachiasmatic nucleus is phase-restricted. *Neurosci Lett* 217:169-172.
- Stephan FK, Zucker I (1972) Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 69:1583-1586.
- Sumova A, Travnickova Z, Peters R, Schwartz WJ, Illnerova H (1995) The rat suprachiasmatic nucleus is a clock for all seasons. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:7754-7758.
- Sun P, Enslin H, Myung PS, Maurer RA (1994) Differential activation of CREB by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases type II and type IV involves phosphorylation of a site that negatively regulates activity. *Genes Dev* 8:2527-2539.
- Takahashi JS, DeCoursey PJ, Bauman L, Menaker M (1984) Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. *Nature* 308:186-188.
- Takumi T, Taguchi K, Miyake S, Sakakida Y, Takashima N, Matsubara C, Maebayashi Y, Okumura K, Takekida S, Yamamoto S, Yagita K, Yan L, Young MW, Okamura H (1998) A light-independent oscillatory gene mPer3 in mouse SCN and OVL. *EMBO J* 17:4753-4759.
- Tamada Y, Tanaka M, Munekawa K, Hayashi S, Okamura H, Kubo T, Hisa Y, Ibata Y (1998) Neuron-glia interaction in the suprachiasmatic nucleus: a double labeling light and electron microscopic immunocytochemical study in the rat. *Brain Res Bull* 45:281-287.
- Tamaru T, Isojima Y, Yamada T, Okada M, Nagai K, Takamatsu K (2000) Light and glutamate-induced degradation of the circadian oscillating protein BMAL1 during the mammalian clock resetting. *J Neurosci* 20:7525-7530.
- Tischkau SA, Mitchell JW, Tyan SH, Buchanan GF, Gillette MU (2003) Ca²⁺/cAMP response element-binding protein (CREB)-dependent activation of Per1 is required for light-induced signaling in the suprachiasmatic nucleus circadian clock. *J Biol Chem* 278:718-723.
- Travnickova-Bendova Z, Cermakian N, Reppert SM, Sassone-Corsi P (2002) Bimodal regulation of mPeriod promoters by CREB-dependent signaling and CLOCK/BMAL1 activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:7728-7733.
- Van den Pol AN (1991) The suprachiasmatic nucleus: morphological and cytochemical substrates for cellular interaction. In: *Suprachiasmatic nucleus: The Mind's clock* (Klein DC, Moore RY et al., eds), Ed 1, pp 17-50. New York: Oxford University Press.
- Van den Pol AN, Tsujimoto KL (1985) Neurotransmitters of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus: immunocytochemical analysis of 25 neuronal antigens. *Neuroscience* 15:1049-1086.
- Vitaterna MH, Chang AM, King DP, Pinto LH, Turek FW, Takahashi JS (1996) Heterozygosity at the Clock locus alters phase response curves to light in mice. *Soc Res Biol Rhythms Abs* 5:127.
- Von Gall C, Duffield GE, Hastings MH, Kopp MD, Deghani F, Korf HW, Stehle JH (1998) CREB in the mouse SCN: a molecular interface coding the phase-adjusting stimuli light, glutamate, PACAP, and melatonin for clockwork access. *J Neurosci* 18:10389-10397.
- Von Gall C, Noton E, Lee C, Weaver DR (2003) Light does not degrade the constitutively expressed BMAL1 protein in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci* 18:125-133.
- Vuillez P, Jacob N, Teclerariammesbah R, Pevet P (1996) In Syrian and European hamsters, the duration of sensitive phase to light of the suprachiasmatic nuclei depends on the photoperiod. *Neurosci Lett* 208:37-40.
- Vuillez P, Jacob N, Teclerariam-Mesbah R, Van Rossum A, Vivien-Roels B, Pevet P (1998) Effect of NMDA receptor antagonist MK-801 on light-induced Fos expression in the suprachiasmatic nuclei and on melatonin production in the Syrian hamster. *J Neuroendocrinol* 10:671-677.
- Wakamatsu H, Takahashi S, Moriya T, Inouye ST, Okamura H, Akiyama M, Shibata S (2001a) Additive effect of mPer1 and mPer2 antisense oligonucleotides on light-induced phase shift. *Neuroreport* 12:127-131.
- Watts AG, Swanson LW (1987) Efferent projections of the suprachiasmatic nucleus: II. Studies using retrograde transport of fluorescent dyes and simultaneous peptide immunohistochemistry in the rat. *J Comp Neurol* 258:230-252.
- Weber ET, Gannon RL, Michel AM, Gillette MU, Rea MA (1995a) Nitric oxide synthase inhibitor blocks light-induced phase shifts of the circadian activity rhythm, but not c-fos expression in the suprachiasmatic nucleus of the Syrian hamster. *Brain Res* 692:137-142.
- Weber ET, Gannon RL, Rea MA (1995b) cGMP-dependent protein kinase inhibitor blocks light-induced phase advances of circadian rhythms in vivo. *Neurosci Lett* 197:227-230.
- Wee BE, Anderson KD, Kouchis NS, Turek FW (1992) Administration of carbachol into the lateral ventricle and suprachiasmatic nucleus (SCN) produces dose-dependent phase shifts in the circadian rhythm of locomotor activity. *Neurosci Lett* 137:211-215.
- Wollnik F, Brysch W, Uhlmann E, Gillardon F, Bravo R, Zimmermann M, Schlingensiepen KH, Herdegen T (1995) Block of c-Fos and JunB expression by antisense oligonucleotides inhibits light-induced phase shifts of the mammalian circadian clock. *Eur J Neurosci* 7:388-393.
- Yan L, Okamura H (2002) Gradients in the circadian expression of Per1 and Per2 genes in the rat suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci* 15:1153-1162.
- 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.
- Yan L, Takekida S, Shigeyoshi Y, Okamura H (1999) Per1 and Per2 gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus: circadian profile and the compartment-specific response to light. *Neuroscience* 94:141-150.
- Yokota S, Yamamoto M, Moriya T, Akiyama M, Fukunaga K, Miyamoto E, Shibata S (2001) Involvement of calcium-calmodulin protein kinase but not mitogen-activated protein kinase in light-induced phase delays and Per gene expression in the suprachiasmatic nucleus of the hamster. *J Neurochem* 77:618-627.
- Youngstrom TG, Weiss ML, Nunez AA (1991) Retinofugal projections to the hypothalamus, anterior thalamus and basal forebrain in hamsters. *Brain Res Bull* 26:403-411.

37^{ème} congrès de la Société Francophone de Chronobiologie

Cher(e)s collègues,

Nous serons heureux de vous accueillir au

37^{ème} congrès de la Société Francophone de Chronobiologie

qui se déroulera à **Strasbourg** du lundi 18 Avril 2005 14:00 au mercredi 20 Avril 14:00.

En terme de coût, un effort particulier sera fait pour les doctorants et post-doctorants. D'ici quelques semaines, vous recevrez un formulaire d'inscription.

Comité d'organisation du 37^{ème} congrès de la SFC:

Les membres du laboratoire de Neurobiologie des Rythmes (UMR7518)

Comité Scientifique du 37^{ème} congrès de la SFC:

Président : *P. Pévet*

B. Bruguerolle

E. Challet

B. Claustrat

F. Lévi

B. Malpoux

F. Rouyer



Contacts 37^{ème} congrès de la SFC:

Paul Pévet

pevet@neurochem.u-strasbg.fr

Etienne Challet

challet@neurochem.u-strasbg.fr

Programme prévisionnel

Lundi 18 Avril 2005

09.00-12.00 Réunion du Conseil d'administration de la SFC

12.00-14.00 Accueil des participants

14.00-15.30 **Session 1 «Les mécanismes moléculaires des horloges chez les êtres vivants»**

15.30-16.00 Pause café

16.00-17.00 **Session Communications affichées des Thèmes 1 et 2**

17.00-18.00 **Session 2 «Les mécanismes de synchronisation des horloges: Partie 1 »**

18.00-19.00 **Assemblée générale** de la SFC

20.00-21.00 **Conférence de Prestige** dans un local universitaire, en partenariat avec IFR des Neurosciences de Strasbourg et Neurex
«L'horloge biologique et la mélatonine chez l'homme: conséquences en terme de santé» par Jo Arendt, Université de Guildford, UK

Mardi 19 Avril 2005

08.30-10.00 **Session 3 «Les mécanismes de synchronisation des horloges. Partie 2»**

10.00-10.30 Pause café

10.30-11.00 **Session Communications affichées**

(Suite page 22)

(Suite de la page 21)

des Thèmes 3 et 4

11.00-12.30 **Session 4 «Les sorties des horloges : du niveau cellulaire au niveau physiologique et comportemental»**

12.30-14.00 Déjeuner

14.00-15.30 **Session 5 «Fonctions circadiennes, saisonnières, photopériodisme et mélatonine»**

15.30-16.00 Pause café

16.00-17.00 **Session Communication affichées des Thèmes 5 et 7**

17.00-18.00 **Session 6 « Thèmes libres, sélectionnés d'après les résumés »**

18.15 départ des bus pour Barr, visite cave et banquet

Mercredi 20 Avril 2005

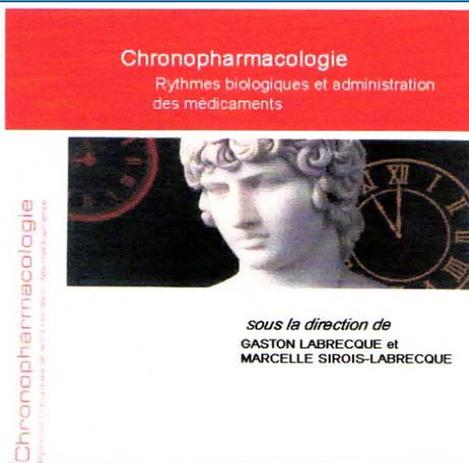
08.30-12.30 **Session 7 « Rythmes, santé et vie sociale »** Partenariat SFC et ACM (Association de Chronobiologie Médicale)

10.00-10.30 Pause Café

10.30-11.00 **Suite de la Session 7**

12.30-14.00 Déjeuner et fin du colloque

Les chronobiologistes publient



Les rythmes biologiques sont souvent une réalité méconnue par les professionnels de la santé. Ce traité vise à familiariser aussi bien les praticiens que les étudiants en pharmacie et en médecine aux applications cliniques des médicaments en relation avec ces rythmes biologiques dont on oublie trop souvent de tenir compte.

Rédigé par un groupe de spécialistes en chronobiologie et en chronopharmacologie, l'ouvrage comprend 17 chapitres regroupés en trois parties.

Dans un souci de clarté et de meilleure compréhension, les auteurs ont ajouté à chaque chapitre un sommaire, des mots clés, des exemples d'application pratique et des questions de révision.

PUM

Les Presses de l'Université de Montréal

TABLE DES MATIÈRES

I. Rythmes chez l'individu en santé :

- Introduction aux rythmes
- Rythmes du cycle éveil sommeil
- Rythmes circadiens, sommeil, vieillissement
- Rythme et nutrition
- Rythme en médecine de laboratoire.

Gaston Labrecque et Marie Dumont
Marie Dumont
Julie Carrier
Louise Thibault
Gaston Labrecque et Diane B. Boivin

II. Rythmes des maladies et des médicaments :

- Rythmes, pharmacocinétique et métabolisme des médicaments
- Rythmes et excrétion rénale des médicaments
- Rythmes et médicaments de l'asthme nocturne
- Rythmes, allergies et anti-histaminiques H₁
- Rythmes, inflammation et AINS
- Rythmes, ulcères gastriques et anti-H₂

Pierre M. Bélanger
Denis Beauchamp
Gaston Labrecque
Gaston Labrecque
Gaston Labrecque
Gaston Labrecque

III. Vers une chronothérapie

- Rythmes, sommeil et maladies psychiatriques
- Rythmes, pression sanguine et antihypertenseurs
- Rythmes et coagulation sanguine
- Rythmes, douleur et analgésiques
- Rythmes, infections, antibiotiques et nutrition
- Aspects cliniques du cancer

Diane B. Boivin
Gaston Labrecque
Marie-Claude Vanier et Gaston Labrecque
Gaston Labrecque et Marie-Claude Vanier
Denis Beauchamp et Gaston Labrecque
Georg A Bjarnason, Sylvie Giacchetti,
Marie-Christine Mormont et Francis Lévi

Les Presses de l'Université de Montréal,
 3535, Chemin Queen-Mary, bureau 206
 Montréal, Qc, Canada H3V 1H8
 Tel : (514) 343-6933
 Fax : (514) 343-2232
www.pum.montréal.ca

Groupe FIDES
 165, rue Deslauriers
 St-Laurent, Qc Canada H4N 2SE
 Tel : (514) 745-4280 1-800 363 1541
 Fax : (514) 745-4299 1 800 3631452
edition@fides.qc.ca

Distribution et commercialisation au Canada : Groupes FIDES
En Europe : Diffusion - Distribution SOFEDIS

70\$
56€



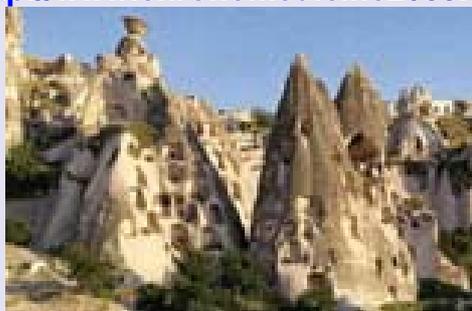


The First International Congress of Applied Chronobiology and Chronomedicine

June 1-5, 2005 Hotel Mirage Park Resort Kemer-Antalya / Turkey

Welcome to [chronomedicine2005.org](http://www.chronomedicine2005.org)

<http://www.chronomedicine2005.org>



Topics for Free Communication Sessions

- Basics of chronopharmacology
- Cancer chronotherapy
- Child development and aging
- Chronobiology and chronopharmacology of pain and arthritic diseases
- Chronobiology of depression, seasonal affective disorder and light therapy
- Chronobiology of gastrointestinal system and H2-receptor antagonists in peptic ulcer
- Chronobiology of immune functions
- Chronobiology of sleep and sleep disorders
- Chronoepidemiology
- Chronopharmacology of hypercholesterolemia
- Chronotoxicity
- Experimental design and data processing in clinical chronomedicine studies
- Fundamentals in mammalian circadian rhythms
- Human performance rhythms and accident/injury prevention
- Public health chronobiology
- Rhythms in cardiovascular system and events and the chronotherapy in hypertension and coronary artery disease
- Rhythms in endocrine system and their clinical implications
- Rhythms in respiratory function and chronotherapy of bronchial asthma and COPD
- Time-qualified reference values for improving medical diagnostics
- Shift work, Jet Lag and their health consequences

ces

- Veterinary medicine and chronobiology
- Miscellaneous (Additional topics could be selected by the Scientific Committee)
- Chronobiological Aspects of Alzheimer's Disease

Important dates

- ◆ **Third Announcement & Call for Abstracts :**
December 2004
- ◆ **Abstract Submission Deadline :**
February 1, 2005
- ◆ **Early Registration Deadline :**
April 1, 2005
- ◆ **Course for Newcomers :**
June 1, 2005
- ◆ **Opening Ceremony and Welcome Reception :**
June 1, 2005
- ◆ **Business Meeting for the Societies :**
June 3, 2005
- ◆ **Course on Good Clinical Practice :**
June 4, 2005
- ◆ **Gala Dinner :**
June 4, 2005
- ◆ **Closing Remarks**
June 5, 2005



CONTACTS

Scientific Secretariat

Hakan Zengil, Ph.D.

Professor of Pharmacology
Department of Pharmacology
Gazi University Faculty of Medicine

Besevler 06500 Ankara , Turkey

Phone & Fax: #90 312 221 3112

e-mail: hzengil@gazi.edu.tr

Congress Secretariat

DEKON Congress & Tourism

Gayrettepe mah. Esentepe Yildizposta cad. no:17

K:4 Sisli/Istanbul TURKEY

Phone : + 90 212 347 63 00

Facsimile : + 90 212 347 63 63

e-mail : dekon@dekon.com.tr

Web : www.dekon.com.tr

Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

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

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

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

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

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

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

Fabienne Aujard
Jacques Beau
Jean-François Vibert

Société Francophone de Chronobiologie

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

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

Ont contribué à ce numéro

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

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

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