

# Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme

Y. TOUITOU<sup>(1)</sup>

Synchronisation, désynchronisation, avance et retard de phase, horloges biologiques, pacemaker, synchroniseur (Zeitgeber) sont quelques-uns des termes retrouvés maintenant fréquemment dans la littérature médicale, ce qui témoigne de l'importance prise par la chronobiologie dans la compréhension des phénomènes biologiques.

Les mammifères sont en effet caractérisés par une structure temporelle complexe de rythmes biologiques présents à tous les niveaux de leur organisation : populations, individus, organes et tissus, cellules et organites sub-cellulaires. Ces rythmes couvrent un large spectre de fréquence (infradien, circadien, ultradien) et sont l'objet d'interactions multiples et hautement complexes.

## LES ÉLÉMENTS DE LA SYNCHRONISATION : COMPOSANTES EXTERNE ET INTERNE DES RYTHMES CIRCAZIENS

On peut considérer qu'un rythme circadien est la résultante de deux composantes : l'une d'origine exogène correspondant aux facteurs de l'environnement, l'autre d'origine endogène correspondant à notre code génétique. Ces deux composantes interagissent et interviennent de façon conjointe.

### Composante exogène

La composante exogène correspond aux différentes alternances de notre environnement : nuit-jour, veille-sommeil, chaud-froid, saisons... Ces facteurs de l'environnement, appelés synchroniseurs, donneurs de temps ou encore agents d'entraînement, ne créent pas les rythmes biologiques mais les modulent c'est-à-dire les entraînent sur 24 h par exemple. Chez l'homme les synchroniseurs prépondérants sont essentiellement de nature

socio-écologique, comme les alternances lumière-obscurité et veille-sommeil. À cet égard, il faut souligner d'une part l'importance du sommeil dans la structuration des rythmes circadiens (7, 9), rôle qui est mis en évidence chez l'homme dans les expériences de privation de sommeil (36, 38) et d'autre part celle de la lumière dans l'entraînement du système circadien chez l'Homme (12, 13). De même, dans les conditions de travail s'accompagnant d'une perturbation de la composante exogène comme le travail posté et le travail de nuit, l'horloge biologique n'est plus en phase avec son environnement ce qui entraîne des troubles de l'organisme connus sous le terme d'intolérance au travail posté (6).

Certains rythmes circadiens sont plus sensibles aux facteurs exogènes, donc à l'environnement, que d'autres. La composante externe joue ainsi un rôle important sur le rythme circadien de la température, de la pression artérielle, des battements cardiaques, du calibre bronchique car le niveau de ces différentes variables ou fonctions est augmenté avec les activités physique ou mentale et est diminué pendant le sommeil (42). D'autres exemples du rôle de la composante exogène concernent la suppression de la sécrétion de mélatonine par la lumière (20), le rôle des horaires des repas sur certains profils circadiens (3), la sensibilité de l'hormone antidiurétique à la prise de boissons, enfin la dépendance vis-à-vis du sommeil des concentrations de l'hormone de croissance (GH) et de la prolactine (40).

### Composante endogène

La composante endogène d'un rythme biologique est mise expérimentalement en évidence lorsqu'un organisme ou un organe sont soustraits aux facteurs cycliques de l'environnement comme lors d'expériences d'isolement dites hors du temps (grottes ou laboratoires

(1) Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Service de biochimie médicale et biologie moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6 et INSERM U 713, 91, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris cedex 13.

aménagés) : les rythmes circadiens persistent mais se mettent en libre cours par rapport aux facteurs de l'environnement (*free-run* des anglo-saxons), c'est-à-dire que la période est légèrement différente de 24 h car elle n'est plus entraînée par les synchroniseurs de l'environnement. Cette situation se retrouve également chez l'aveugle qui ne perçoit plus le signal synchroniseur de la lumière.

En éliminant les effets de l'environnement et du cycle veille-sommeil, les expériences chez l'homme dites de routine constante ont pour but de mettre en évidence l'endogénéité de certains rythmes circadiens comme, entre autres, ceux de la température ou de certaines hormones. Dans ce type de protocole qui dure 24 à 36 h en moyenne, les sujets restent alités, sans dormir, avec des repas servis à intervalles réguliers, dans un environnement où la température, l'humidité et l'éclairage lumineux restent constants pendant toute l'épreuve. Dans ces conditions le rythme circadien de la température, par exemple, persiste avec une amplitude plus basse. Les auteurs suggèrent que les caractéristiques du rythme circadien ainsi obtenu correspondent au rythme proprement endogène, lié au fonctionnement de l'horloge biologique. Les effets synchroniseurs de l'environnement (veille-sommeil, lumière-obscurité, etc.) ne permettent donc plus d'observer (ils masquent) ce rythme endogène et sont pour cette raison appelés effets de masque. Il me paraît que dans ce type de protocole l'élément essentiel qui intervient est la privation de sommeil des sujets ; dès lors la question peut se poser de savoir si les résultats obtenus sont liés à cette privation de sommeil ou sont vraiment l'expression d'un rythme endogène. En d'autres termes, le groupe témoin approprié pour la mise en évidence de l'endogénéité d'un rythme chez l'homme est d'approche très difficile, y compris dans ce type d'expérimentation.

La composante endogène des rythmes biologiques est sous la dépendance de facteurs génétiques complexes. L'oscillateur circadien intracellulaire chez les mammifères nécessite l'activité de plusieurs éléments, les uns agissant négativement comme les homologues de la période  $PER_1$  et  $PER_2$  et les cryptochromes ( $CRY_1$  et  $CRY_2$ ), d'autres étant des protéines agissant positivement comme  $CLOCK$  et  $BMAL1$  (1). Le terme *circa* (environ) souligne l'existence d'un tel programme génétique et le fait qu'un rythme peut avoir une période différente de celles des synchroniseurs, c'est-à-dire différente de 24 h ; il s'agit alors de la période endogène propre du rythme mise en évidence en l'absence des synchroniseurs.

Par opposition aux exemples précédents, les rythmes circadiens de la mélatonine et du cortisol plasmatiques par exemple sont peu dépendants des facteurs exogènes, ce sont des exemples de rythmes à composante endogène forte ce qui en fait des marqueurs majeurs de la synchronisation circadienne d'un organisme (33).

Au total les rythmes biologiques sont de nature endogène, génétiquement déterminés, entraînés par les synchroniseurs de l'environnement. Toutes les fonctions de l'organisme sont ainsi régies par deux composantes, l'une liée à l'environnement et à la vie sociale, l'autre liée au fonctionnement d'une (des) horloge(s) biologique(s).

## LA DÉSynchronISATION, UNE ALTÉRATION DU FONCTIONNEMENT DE L'HORLOGE

Un organisme est dit synchronisé lorsqu'il y a résonance entre ses rythmes biologiques (son horloge biologique) et l'environnement. Lorsque cette harmonie n'existe plus, l'organisme se désynchronise. Le phénomène de désynchronisation a deux origines possibles, l'une liée à l'environnement (désynchronisation externe), l'autre liée le plus souvent à une pathologie (désynchronisation interne). Quelle qu'en soit l'origine, externe ou interne, la désynchronisation se manifeste par des symptômes cliniques atypiques tels que fatigue, mauvaise qualité du sommeil et de l'humeur, troubles de l'appétit... La synchronisation d'un sujet est mise en évidence par l'étude des rythmes circadiens de la température corporelle, de la mélatonine et du cortisol plasmatiques, de l'activité motrice car les profils circadiens de ces variables sont de véritables marqueurs de la synchronisation de l'organisme (33).

### Désynchronisation

*La désynchronisation est d'origine externe* lorsqu'elle est liée aux facteurs de l'environnement : soit parce que l'horloge biologique fonctionne à contre-courant de l'environnement comme dans le décalage horaire, le travail posté, le travail de nuit, soit parce que les signaux environnementaux sont mal ou pas perçus comme chez l'aveugle par l'horloge. L'exemple le plus caricatural de désynchronisation est représenté par le décalage horaire vécu par un voyageur effectuant un vol transméri dien de plus de trois fuseaux horaires : il y a alors inadéquation entre le fonctionnement de son horloge biologique et l'horloge astronomique (46, 47).

*La désynchronisation est d'origine interne* quand elle n'est pas liée à des modifications de l'environnement mais résulte d'une perturbation de l'horloge en liaison avec une pathologie.

### ANOMALIES FONCTIONNELLES DE L'HORLOGE BIOLOGIQUE

Un certain nombre de maladies entraînent des modifications des paramètres caractéristiques d'un rythme ou encore l'apparition d'un rythme de période anormale, non trouvée chez le sujet sain. On peut donner comme exemples les modifications de la rythmicité du cortisol plasmatique dans le syndrome de **Cushing**, la diminution de l'amplitude du rythme circadien de la mélatonine plasmatique dans la dépression (5), la diminution de l'amplitude de la mélatonine dans le **cancer du sein** avec récepteurs aux estrogènes positifs (16, 42). Nous avons mis récemment en évidence une désynchronisation interne chez des patients atteints de **cancers hormonodépendants** (cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate) se traduisant chez 50 à 75 % d'entre eux par des anomalies très profondes du rythme circadien du cortisol (41). Dans la

**lithiase rénale oxalo-calcique**, nous avons pu montrer l'apparition d'un rythme ultradien de l'élimination urinaire du calcium et de l'acide oxalique avec une période de 8 heures laissant présager une plus grande probabilité de cristallisation urinaire de l'oxalate de calcium à trois moments de la journée (2 h, 10 h, 18 h) alors que chez les sujets témoins ce rythme ultradien n'existe pas (45). L'hydratation à ces moments particuliers de la journée facilite la solubilisation des cristaux et permet de diminuer le risque de crise de colique néphrétique.

**En dehors de toute pathologie, le vieillissement** s'accompagne fréquemment d'une désynchronisation interne liée à la diminution de la plasticité et des capacités d'adaptation de l'organisme du sujet âgé (2, 10, 21, 23, 37). Elle se traduit, entre autres, par des perturbations du sommeil, une avance de phase de la sécrétion du cortisol et une diminution de l'amplitude du rythme circadien de la mélatonine (40, 43).

**Dans le champ de la psychiatrie** de nombreuses maladies sont accompagnées d'une anomalie des rythmes circadiens portant essentiellement sur la période (allongement ou raccourcissement), l'amplitude (le plus souvent diminution) et la phase (avance ou retard).

L'avance de phase qui correspond en moyenne à un déplacement de 1 à 2 h par rapport à la localisation du pic (ou du creux) de la variable considérée, est une des perturbations la plus fréquente. La mise en évidence d'un déplacement de phase nécessite, lorsqu'il s'agit de variables biologiques, des prélèvements sanguins très rapprochés au moment du pic (ou du creux) présumé de la fonction considérée. Le nombre important de prélèvements nécessaires à l'étude, la nécessité d'une hospitalisation pour les réaliser, l'arrêt éventuel d'un traitement peut poser des problèmes, en particulier d'ordre éthique, qu'il est impératif d'évaluer (44).

De nombreux travaux sur la **dépression** ont fait état d'anomalies des rythmes circadiens, en particulier au niveau neuroendocrinien et portant sur l'amplitude, le plus souvent diminuée, la phase, le plus souvent avancée, la période, allongée ou raccourcie. Il est intéressant d'observer que le même type de perturbations s'observe également chez le sujet âgé en bonne santé physique et mentale ; bien que ceci puisse être considéré comme une coïncidence, il serait intéressant de rechercher si l'avance de phase du cortisol plasmatique chez le sujet âgé qui signe une désynchronisation, peut être corrélée à l'augmentation des états dépressifs avec le vieillissement (43) et être ainsi le reflet d'une sensibilité plus grande du sujet âgé aux changements de l'environnement (10). Dans la psychose maniacodépressive, mais pas dans la dépression majeure, une hypersensibilité de la réponse de la mélatonine à la lumière blanche de faible intensité a été décrite et est considérée comme marqueur (19, 22, 30, 31).

**La dépression saisonnière (SAD** des anglo-saxons pour *Seasonal Affective Disorder*) est un trouble d'adaptation à l'environnement, avec des épisodes récurrents d'une dépression majeure caractérisée par une hypersomnie, une appétence pour les sucres, un gain de poids

et fatigue, anxiété, irritabilité lorsque la photopériode est courte en automne et en hiver (32). Il existe des formes mineures, le SubSAD (blues de l'hiver) mais sans vécu dépressif. Un certain nombre d'hypothèses chronobiologiques ou non ont été avancées pour tenter d'expliquer le mécanisme du SAD et en tirer des enseignements pour le traitement de cette pathologie : retard de phase, diminution de l'amplitude circadienne de la température, augmentation de la mélatonine rétinienne, diminution de la dopamine, augmentation de la sérotonine (4, 29). Aucune de ces hypothèses n'a été validée, en revanche le traitement par la lumière reste le traitement de référence avec la mise en évidence de la très grande sensibilité de la mélatonine à une lumière de faible intensité dans le SAD (25, 30, 34) comme dans la maladie bipolaire (19).

**Dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC)** nous avons observé, en collaboration avec J.-P. Olié, une perturbation du rythme circadien de la température sans modification des profils de mélatonine et cortisol (26, 27). Avec S. Tordjman nous avons montré une diminution de l'amplitude du rythme circadien de la mélatonine chez des enfants autistes significativement corrélée à la sévérité de la maladie ce qui suggère un rôle possible de la mélatonine dans la pathophysiologie et l'expression comportementale de l'autisme (35) et suggère l'indication de l'hormone dans cette pathologie.

**Le syndrome de Smith-Magenis**, maladie rare de l'enfant, éclaire parfaitement la notion de désynchronisation et le rôle de la mélatonine sur l'horloge. Maladie génétique due à une micro-délétion du chromosome 17, elle est caractérisée par un retard mental, des troubles neurocomportementaux et des troubles importants du sommeil avec inversion du rythme veille-sommeil : les enfants dorment le jour et sont éveillés la nuit. Ces troubles sont liés à une inversion du rythme circadien de la mélatonine anormalement sécrétée le jour et non sécrétée la nuit. Le traitement consiste à administrer des -bloquants le jour pour neutraliser la sécrétion de mélatonine et donner de la mélatonine la nuit avant le coucher pour favoriser le sommeil. Ce traitement, en permettant de restaurer le rythme circadien normal de la mélatonine, améliore les troubles du comportement et corrige le sommeil perturbé (8).

**Le syndrome de retard de phase du sommeil** est un désordre circadien caractérisé par un endormissement et un réveil tardifs (48). Les patients s'endorment entre 2 et 5 h et se réveillent l'après-midi, ce qui s'apparente aux conditions d'un décalage horaire permanent. Ce désordre est amélioré par l'administration de mélatonine (parfois combinée à la lumière) à un moment qui, compte tenu de la courbe de réponse de phase précédemment décrite, permet de restaurer un sommeil à horaire normal en avançant la phase de l'horloge (28, 48). Les perturbations fréquentes du sommeil associées aux anomalies des rythmes circadiens de la température corporelle et de l'activité (diminution d'amplitude et retard de phase) chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de maladie de Pick paraissent en relation avec la sévérité de la démence et les corps de Lewy responsables, au moins en partie, des perturbations circadiennes observées (15).

## AGENTS DE RESYNCHRONISATION : LES CHRONOBIOTIQUES

Chez l'homme les synchroniseurs les plus importants sont la **mélatonine**, véritable aiguille de l'horloge biologique, et la **lumière**, qui toutes deux interviennent dans la mise à l'heure de l'horloge biologique, selon un mécanisme temporel bien étudié qui suit une courbe de réponse de phase (*figure 1*).

**L'effet de la lumière sur la structure circadienne** dépend de l'heure d'exposition (*figure 1*) : une exposition à la lumière le matin dans une fenêtre d'environ 6 h après le minimum de température corporelle entraîne une avance de phase. Une exposition à la lumière en soirée dans une fenêtre de 6 h avant le minimum de la température corporelle produit un retard de phase. À distance de ces fenêtres d'exposition, la lumière a peu d'effets sur la phase des rythmes circadiens. Cette relation entre heure d'exposition et déplacement de la phase, appelée courbe de réponse de phase, s'observe même avec des intensités faibles de lumière (24) ce qui est important à considérer chez les sujets exposés à la lumière lors du travail posté ou de nuit.

**La mélatonine, un autre agent de synchronisation** des rythmes circadiens, est l'hormone de l'obscurité (pic la nuit vers 2-3 h, valeurs très basses le jour), la durée de sécrétion de mélatonine étant grossièrement proportionnelle à la durée de la période d'obscurité chez un certain nombre de mammifères. Hormone synthétisée dans la

glande pinéale (mais aussi dans la rétine, l'intestin...) selon un rythme circadien de très grande amplitude, la production circadienne de cette hormone par les mammifères leur fournit une information sur la photopériode c'est-à-dire sur la notion du jour et de la nuit et des saisons. La mélatonine régule un certain nombre de fonctions physiologiques de l'organisme et intervient de façon forte dans l'organisation temporelle et dans l'appréciation par l'organisme des modifications de l'environnement c'est-à-dire de la durée de la photopériode (39). La mélatonine est capable d'ajuster la phase de l'horloge biologique selon une courbe de réponse de phase qui est inverse de celle de la lumière. L'administration de mélatonine en début de soirée avance la phase, son administration la nuit ou très tôt le matin retarde la phase des rythmes circadiens. Lumière et mélatonine se renforcent mutuellement dans leurs effets sur le déplacement de la phase. Ainsi la lumière forte tôt le matin agit directement en avançant la phase de l'horloge selon le mécanisme de courbe de réponse de phase décrit plus haut, mais aussi indirectement en supprimant la sécrétion de mélatonine et en empêchant ainsi l'effet de retard de phase que l'hormone aurait exercé la nuit et au petit matin lorsque sa sécrétion est importante.

Comme la mélatonine traverse facilement les membranes cellulaires, chaque organe est capable d'interpréter le message hormonal et d'ajuster son activité physiologique. Chez les mammifères, les récepteurs de la mélatonine se retrouvent en quantité abondante au niveau de la

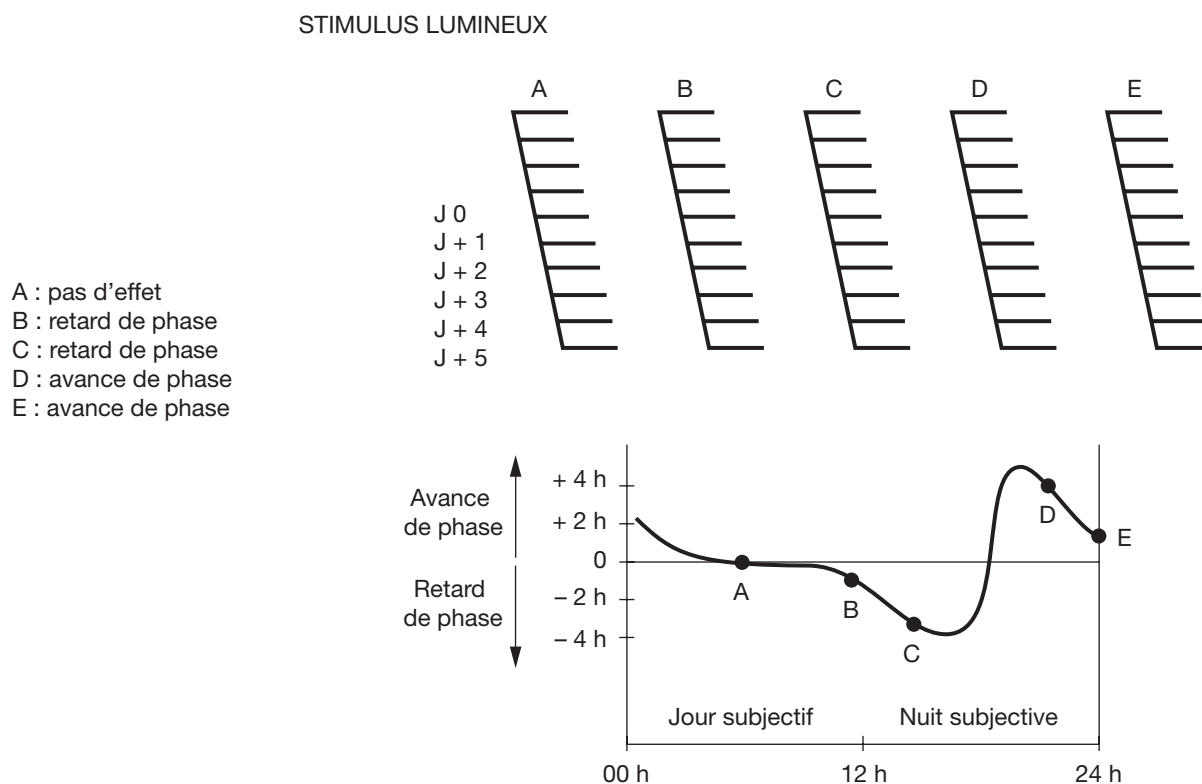


FIG. 1. — Courbe de réponse de phase de la lumière sur l'activité motrice d'un rongeur (d'après Moore-Ede et al., 1982).



*pars tuberalis* et des noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus (11), importante horloge biologique qui perçoit les signaux photiques provenant de la rétine au travers du tractus rétino-hypothalamique et faisant intervenir un photopigment des cellules ganglionnaires rétinienne, la mélanopsine (14, 17, 18). Cette cascade va entraîner l'activation de gènes, exprimés par cet oscillateur interne, dont l'information sera transmise à l'organisme. De tous les oscillateurs connus chez les mammifères le NSC est le seul à être entraîné par la lumière. Les NSC ne sont cependant pas le seul oscillateur, l'expression des mêmes gènes se retrouve en effet distribuée dans de nombreux tissus périphériques (foie, cœur, muscles, glandes endocrines...). La hiérarchie de ces oscillateurs entre eux reste à déterminer.

## CONCLUSION

L'horloge biologique des mammifères, l'homme en particulier, est sous le contrôle de facteurs externes, vie sociale et environnement, et de facteurs génétiques internes. Lorsque l'horloge biologique d'un individu n'est plus en phase avec son environnement soit parce qu'il n'y a plus d'harmonie (désynchronisation) entre les deux systèmes (travail posté, travail de nuit, vols transméridiens...) soit parce que la perception des signaux de l'environnement est déficiente (cécité), soit en raison d'une pathologie, des troubles surviennent, témoins du dysfonctionnement circadien. Les mécanismes de cette chronopathologie sont l'objet de nombreux travaux dans diverses disciplines médicales pour tenter d'en trouver les mécanismes intimes et le traitement approprié.

## Références

- BELL-PEDERSEN D, CASSONE VM, EARNEST DJ *et al.* Circadian rhythms from multiple oscillators : lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet* 2005 ; 6 : 544-56.
- BENSTAALI C, BOGDAN A, TOUITOU Y. Effect of a short photoperiod on circadian rhythm of body temperature and motor activity in old rats. *Pflug Arch Eur J Physiol* 2002 ; 444 : 73-9.
- BOGDAN A, BOUCHARREB B, TOUITOU Y. Ramadan fasting alters endocrine and neuroendocrine circadian patterns. Meal-time as a synchronizer in humans ? *Life Sci* 2001 ; 68 : 1607-15.
- BURGESS HJ, FOGG LF, YOUNG M *et al.* Bright light therapy for winter depression – Is phase advancing beneficial ? *Chronobiol Int* 2004 ; 21 : 759-75.
- CLAUSTRAT B, CHAZOT G, BRUN J *et al.* A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects : plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry* 1984 ; 19 : 1215-28.
- COSTA G, AKERSTEDT T, NACHREINER F *et al.* Flexible working hours, health, and well-being in Europe : some considerations from a SALTSA project. *Chronobiol Int* 2004 ; 21 : 831-44.
- CZEISLER CA, WEITZMAN ED, MOORE-EDE MC *et al.* Human sleep : its duration and organization depend on its circadian phase. *Science* 1980 ; 210 : 1264-7.
- DE LEERSNYDER H, DE BLOIS MC, CLAUSTRAT B *et al.* Inversion of the circadian rhythm of melatonin in the Smith-Magenis syndrome. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 111-6.
- DIJK DJ, CZEISLER CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994 ; 166 : 63-8.
- DJERIDANE Y, CHARBUY H, TOUITOU Y. Old rats are more sensitive to photoperiodic changes. A study on pineal melatonin. *Exp Gerontol* 2005 ; 40 : 403-8.
- DUBOCOVICH ML, MARKOWSKA M. Functional MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> melatonin receptors in mammals. *Endocrine* 2005 ; 27 : 101-10.
- DUFFY JF, KRONAUER RE, CZEISLER CA. Phase-shifting human circadian rhythms : influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol (Lond)* 1996 ; 495 : 289-97.
- DUFFY JF, WRIGHT KP Jr. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms* 2005 ; 20 : 326-38.
- HANNIBAL J, GEORG B, HINDERSSON P *et al.* Light and darkness regulate melatonin in the retinal ganglion cells of the albino Wistar rat. *J Mol Neurosci* 2005 ; 27 : 147-55.
- HARPER DG, STOPA EG, MCKEE AC *et al.* Dementia severity and Lewy bodies affect circadian rhythms in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2004 ; 25 : 771-81.
- KLERMAN EB. Clinical aspects of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 2005 ; 20 : 375-86.
- KUMBALASIRI T, PROVENCIO I. Melanopsin and other novel mammalian opsins. *Exp Eye Res* 2005 ; 81 : 368-75.
- LANE BROWN R, ROBINSON PR. Melanopsin-shedding light on the elusive circadian photopigment. *Chronobiol Int* 2004 ; 21 : 189-204.
- LEWY AJ, NURNBERGER JI, WEHR TA *et al.* Supersensitivity to light : possible trait marker for manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142 : 725-7.
- LEWY AJ, WEHR TA, GOODWIN FK *et al.* Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980 ; 210 : 1267-9.
- LEWY H, ASHKENAZI IE, TOUITOU Y. Prolactin rhythms-oscillators' response to photoperiodic cues is age and circadian time dependent. *Neurobiol Aging* 2005 ; 26 : 125-33.
- MANSOUR HA, WOOD J, CHOWDARI KV *et al.* Circadian phase variation in Bipolar I Disorder. *Chronobiol Int* 2005 ; 22 : 571-84.
- MARTIN C, DUTERTRE-CAPELLA H, RADIONOFF M *et al.* Effect on age and photoperiodic conditions on metabolism and oxidative stress related markers at different circadian stages in rat liver and kidney. *Life Sci* 2003 ; 73 : 327-35.
- McINTYRE IM, NORMAN TR, BURROWS GD *et al.* Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J Pineal Res* 1989 ; 6 : 149-56.
- McINTYRE IM, NORMAN TR, BURROWS GD *et al.* Melatonin supersensitivity to dim light in seasonal affective disorder. *Lancet* 1990 ; 335 : 488.
- MILLET B, TOUITOU Y, POIRIER MF *et al.* Plasma melatonin and cortisol in patients with obsessive-compulsive disorder : relationship with axillary temperature, physical activity, and clinical symptoms. *Biol Psychiatry* 1998 ; 44 : 874-81.
- MILLET B, TOUITOU Y, POIRIER MF *et al.* Obsessive-compulsive disorder : evaluation of clinical and biological circadian parameters during fluoxetine treatment. *Psychopharmacology* 1999 ; 146 : 268-74.
- MUNDEY K, BENLOUCIF S, HARSANYI K *et al.* Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005 ; 28 : 1271-8.
- MURRAY G, MICHALAK EE, LEVITT AJ *et al.* Therapeutic mechanism in seasonal affective disorder : do fluoxetine and light operate through advancing circadian phase ? *Chronobiol Int* 2005 ; 22 : 937-43.
- NATHAN PJ, BURROWS GD, NORMAN TR. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999 ; 21 : 408-13.
- NURNBERGER JI, BERRETTINI WH, TAMARKIN L *et al.* Supersensitivity to light in young people at high risk for affective disorder : a preliminary report. *Neuropsychopharmacol* 1988 ; 3 : 217-23.
- ROSENTHAL NE, SACK DA, GILLIN JC *et al.* Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 72-80.
- SELMAOUI B, TOUITOU Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects. A study of three different 24 h cycles over six weeks. *Life Sci* 2003 ; 73 : 3339-49.

34. THOMPSON C, STINSON D, SMITH A. Seasonal affective disorder and season-dependent abnormalities of melatonin suppression by light. *Lancet* 1990 ; 336 : 703-6.
35. TORDJMAN S, ANDERSON GM, PICHARD N *et al.* Nocturnal urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biol Psychiat* 2005 ; 57 : 134-8.
36. TOUITOU Y. *Biological Clocks. Mechanisms and Applications*, 1 volume, 584 p. Excerpta Medica, Amsterdam, Elsevier ed., 1998.
37. TOUITOU Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol* 2001 ; 36 : 1083-100.
38. TOUITOU Y. *Mécanismes et Physiopathologie des Fonctions Rythmiques*, 1 volume, 423 p. Paris : Vernazobres, 2003.
39. TOUITOU Y. La mélatonine, pour quoi faire ? *Bull Acad Med* 2005 ; 189 : 77-89.
40. TOUITOU Y, ARENDT J, PEVET P. *Melatonin and the Pineal Gland : From Basic Science to Clinical Application*, 1 volume, 393 p, Excerpta Medica, Amsterdam, Elsevier ed., 1993.
41. TOUITOU Y, BOGDAN A, LEVI F *et al.* Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients : relationships with tumor marker antigens. *Brit J Cancer* 1996 ; 74 : 1248-52.
42. TOUITOU Y, HAUS E. *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, 1 volume, 730 p. Berlin : Springer-Verlag ed., 2<sup>e</sup> édition, 1994.
43. TOUITOU Y, HAUS E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int* 2000 ; 17 : 369-90.
44. TOUITOU Y, PORTALUPPI F, SMOLENSKY M *et al.* Ethical principles and standards for the conduct of human and animal biological rhythm research. *Chronobiol Int* 2004 ; 21 : 161-170.
45. TOUITOU Y, TOUITOU C, CHARRANSOL G *et al.* Alterations in circadian rhythmicity in calcium oxalate renal stone formers. *Int J Chronobiol* 1983 ; 8 : 175-92.
46. WATERHOUSE J, KAOS, WEINERT D *et al.* Measuring phase shifts in humans following simulated time-zone transition : agreement between constant routine and purification methods. *Chronobiol Int* 2005 ; 22 : 829-58.
47. WATERHOUSE J, NEVILL A, FINNEGAN J *et al.* Further assessments of the relationship between jet lag and some of its symptoms. *Chronobiol Int* 2005 ; 22 : 121-36.
48. WYATT JK. Delayed sleep phase syndrome : pathophysiology and treatment options. *Sleep* 2004 ; 27 : 1195-203.