
1

Rythmes biologiques, synchronisation et désynchronisation

Les rythmes biologiques ont été observés chez l'homme, dans le monde animal et végétal, à tous les niveaux d'organisation : écosystème, population, individus, systèmes d'organes, organes isolés, tissus, cellules et fractions subcellulaires (voir Touitou et Haus, 1994). La chronobiologie étudie et quantifie les mécanismes de la structure temporelle biologique.

Définition et caractéristiques des rythmes biologiques

Un rythme biologique se définit comme une suite de variations physiologiques statistiquement significatives, déterminant en fonction du temps des oscillations de forme reproductible. Il s'agit donc d'un phénomène périodique et prévisible dont les résultats peuvent être présentés sous forme de courbes (concentrations de la variable mesurée en fonction du temps) appelées chronogrammes. Le traitement des valeurs temporelles expérimentales est réalisé avec des programmes spéciaux utilisant la méthode des moindres carrés. On cherche à partir d'une série temporelle de mesures expérimentales la ou les fonction(s) sinusoïdale(s) qui se rapproche(nt) le plus des oscillations existant dans la série temporelle des mesures expérimentales. La méthode dite du Cosinor est utilisée fréquemment car elle permet l'estimation (avec des limites de confiance à 95 %) des paramètres qui caractérisent un rythme biologique. Cette méthode n'est cependant applicable que lorsque le rythme étudié se présente sous forme d'une courbe sinusoïdale. Dans les autres cas, on aura recours à d'autres méthodes statistiques plus conventionnelles (analyses de variances...).

Paramètres des rythmes biologiques

Quatre paramètres caractérisent un rythme biologique (figure 1.1) :

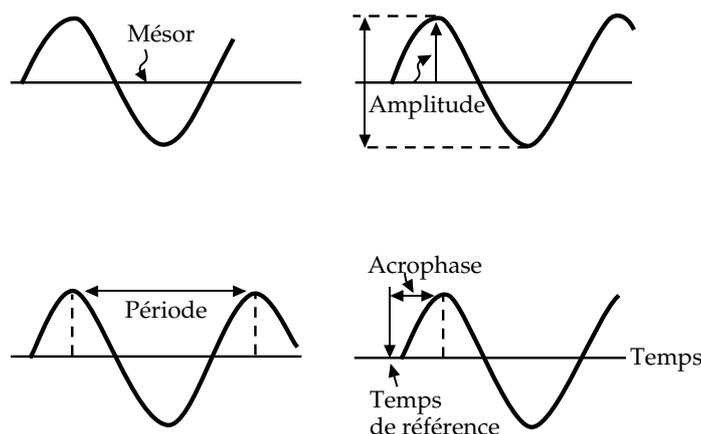


Figure 1.1 : Paramètres caractéristiques d'une fonction rythmique (d'après Touitou et Haus, 1994)

La période représente la durée d'un cycle complet de la variation rythmique étudiée. En fonction de leur période, les rythmes sont appelés circadiens (du latin *circa diem*, environ un jour) si leur période est d'environ 24 heures (24 ± 4 heures). Ce sont les rythmes dont l'étude chez l'homme a été la plus approfondie. Il est utile de préciser que l'adjectif nyctéméral s'applique à un rythme dont la période est exactement égale à 24 heures. C'est donc un terme qui est abusivement utilisé pour des variations dont la période est d'environ (*circa*) 24 heures.

Des rythmes de fréquence autre que circadienne ont pu également être mis en évidence chez l'homme. Un rythme ultradien (*ultra* = au-delà) est un rythme dont la fréquence fait apparaître plus d'un cycle dans les 24 heures (électrocardiogramme, électroencéphalogramme, *rapid eye movements*). Leur période va de la milliseconde à 20 heures. Enfin, les rythmes infradiens sont ceux dont la période est comprise entre 28 heures et 1 an ou plus. Ainsi, un rythme circannuel est un rythme dont la variation se reproduit avec une fréquence d'environ 12 mois.

Le mésor est le niveau moyen ajusté du rythme correspondant à la moyenne arithmétique lorsque les données (prélèvements sanguins par exemple) sont équidistantes et couvrent un cycle complet.

L'amplitude du rythme correspond à la moitié de la variabilité totale. C'est donc la moitié de la différence entre le pic et le creux d'une fonction étudiée.

2 Un rythme est détecté quand son amplitude est différente de zéro avec une

sécurité statistique de 95 % ($p < 0,05$). L'amplitude peut être exprimée en valeur brute ou en pourcentage du niveau moyen du rythme.

L'acrophase est la localisation du sommet de la fonction (sinusoïdale par exemple) utilisée pour l'approximation du rythme. Pour un rythme circadien, l'acrophase correspond à l'heure du pic dans l'échelle des 24 heures ; pour un rythme circannuel, l'acrophase est représentée par le jour et le mois dans l'année. Ces localisations sont données avec leurs limites de confiance pour une sécurité statistique de 95 %.

Composantes d'un rythme biologique

On peut considérer qu'un rythme, circadien par exemple, est constitué de deux composantes, exogène et endogène :

- notre vie est rythmée par des facteurs exogènes de l'environnement : les rythmes ont donc une origine exogène (Duffy et coll., 1996 ; Dawson et coll., 1993 ; Honma et coll., 1995 ; Klerman et coll., 1998) ;
- notre code génétique règle nos rythmes : ceux-ci ont donc une origine endogène (Steeves et coll., 1999 ; Katzenberg et coll., 1998 ; Jones et coll. 1999).

En réalité, les facteurs endogènes et exogènes interviennent de façon conjointe.

Composante exogène

Les paramètres qui caractérisent un rythme biologique dépendent pour une part de facteurs de l'environnement tels que les alternances lumière-obscurité, veille-sommeil, chaud-froid, l'alternance des saisons (voir Touitou, 1998a). Ces facteurs ne créent pas les rythmes, ils ne font que les moduler. On les appelle synchroniseurs, ou agents entraînants, ou agents donneurs de temps (*Zeitgeber*). Les synchroniseurs prépondérants chez l'homme sont de nature socio-écologique et sont représentés par les alternances lumière-obscurité et repos-activité et des facteurs sociaux tels que les horaires des repas (voir Touitou, 1998a).

Le rôle du sommeil est fondamental et la privation de sommeil est capable de modifier les rythmes biologiques (Billiard et coll., 1996 ; Spiegel et coll., 1999). De même les conditions de travail particulières sont également susceptibles de modifier les rythmes circadiens (Ashkenazi et coll., 1997). On sait également que les situations d'isolement entraînent des rythmes en libre cours de la même manière que chez les aveugles où des modifications des rythmes circadiens de la température et de la mélatonine ont été mises en évidence (Lamberg, 1998).

Composante endogène

En supprimant la composante exogène d'un rythme biologique, on peut mettre ainsi expérimentalement en évidence la composante endogène. Il est

possible en effet de contrôler les alternances lumière-obscurité, les alternances veille-sommeil, l'heure des repas, notamment lors d'expériences dites « hors du temps » réalisées soit dans des laboratoires spécialement aménagés, soit au cours d'expéditions de spéléologie, et d'étudier les rythmes biologiques dans ces conditions.

Lorsqu'un sujet se soumet à de telles conditions de vie, sans aucun repère temporel et libre de ses actions, ses rythmes biologiques sont conservés, à ceci près que la période est légèrement différente de 24 heures. De tels rythmes, qui ne suivent plus la période de nos synchroniseurs de 24 heures, comme celle de l'alternance lumière-obscurité, sont appelés rythmes en libre cours.

À l'appui de cette notion de composante endogène viennent tous les travaux montrant que les jumeaux homozygotes ont des rythmes biologiques identiques (Reinberg et coll., 1985). Ainsi, des facteurs génétiques interviennent dans la régulation du cycle veille-sommeil et sont impliqués dans la typologie du sommeil (petits ou gros dormeurs, sujets du matin ou du soir) de chaque individu. Des homologues des gènes impliqués dans le cycle activité-repos de l'animal ont récemment été décrits chez l'homme et le gène *clock* cloné (Steeves et coll., 1999). Il a été observé que la tendance individuelle à se lever et se coucher plus ou moins tôt était associée à un polymorphisme du gène *clock* (Katzenberg et coll., 1998). Au total, les rythmes biologiques sont de nature endogène prépondérante, probablement génétiquement déterminés et modulés par les facteurs de synchronisation.

Notion d'horloge biologique

La chronobiologie repose fondamentalement sur la notion d'oscillateur, horloge biologique interne ou *pacemaker*, structure endogène capable de mesurer le temps. Que recouvre réellement ce terme ?

Dès les années soixante-dix, l'étude des propriétés des noyaux suprachiasmatiques (NSC), structures hypothalamiques hétérogènes de 10 000 neurones encore imparfaitement connues, avait conduit au concept d'horloge unique ou *masterclock*. Les arguments physiologiques et expérimentaux qui soutenaient cette affirmation étaient les suivants (Moore-Ede et coll., 1983) : l'information photopériodique chemine directement par le trajet rétino-hypothalamique jusqu'au NSC ; l'activité neuronale du NSC isolé révèle un rythme circadien ; le rythme de l'activité métabolique du NSC se développe en période prénatale ; une stimulation électrique du NSC change les phases des rythmes circadiens ; des lésions partielles ou totales du NSC causent une perturbation, voire une disparition des rythmes de certaines fonctions (Moore et Eichler, 1972).

Cependant, si certains rythmes sont abolis après destruction des NSC chez l'animal de laboratoire, certains autres ne le sont pas, tel le rythme circadien de la corticostérone chez le rat.

Ainsi, à côté du NSC, oscillateur circadien indiscutable, existeraient d'autres populations neuronales également génératrices de rythmes. L'opinion qui prévaut aujourd'hui est que ces autres systèmes seraient plus des centres fonctionnels que des noyaux anatomiquement isolés et définis.

Synchronisation des rythmes biologiques

Au sein d'un même organisme, l'horloge biologique assure une synchronisation temporelle interne, coordonnant les variations circadiennes de multiples paramètres biochimiques, physiologiques et comportementaux. La cartographie temporelle de la concentration plasmatique d'un grand nombre d'hormones a été établie (figure 1.2).

La production de cortisol est ainsi caractérisée par un pic en début de matinée vers 8 heures, une diminution progressive jusqu'au soir, une période de sécrétion minimale autour de minuit et une élévation rapide dans la seconde partie de la nuit (figure 1.3). Au contraire, les concentrations diurnes de la mélatonine sont basses et stables, le pic de production de cette hormone étant situé au milieu de la nuit (figure 1.3). Les profils circadiens de production du cortisol et de la mélatonine constituent des bons marqueurs du rythme circadien.

Les rythmes de la température corporelle et des productions hormonales se mettent en place, tout comme le rythme veille-sommeil, dans les premiers mois qui suivent la naissance. Ainsi, l'amplitude du rythme d'excrétion urinaire de la 6-sulfatoxymélatonine qui apparaît entre 9 et 12 semaines augmente de façon importante jusqu'à 24 semaines (figure 1.4).

La seconde fonction de l'horloge interne est de permettre à l'organisme de s'adapter aux modifications d'environnement liées aux alternances entre le jour et la nuit. Les cycles lumière-obscurité jouent un rôle essentiel sur la synchronisation des rythmes circadiens chez l'homme et l'exposition à un *pulse* lumineux est capable de décaler le pic de production (la phase) d'une hormone. Selon le moment de l'exposition la phase sera avancée ou retardée. Ainsi, l'exposition à la lumière (2 500 lux) d'un sujet sain pendant 3 heures (de 5 à 8 heures) pendant 6 jours consécutifs entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de cortisol et de mélatonine et un déplacement de la phase du rythme circadien de ces deux hormones (avance de phase) (figure 1.5).

Facteurs influençant les rythmes biologiques

Un très grand nombre de facteurs doivent être précisément connus pour une étude des rythmes circadiens : l'âge, le sexe, le cycle menstruel, le poids, la taille, l'origine ethnique du sujet, la qualité et la quantité de sommeil, les pathologies ou traitements éventuels... (Touitou et coll., 1997). À ces facteurs

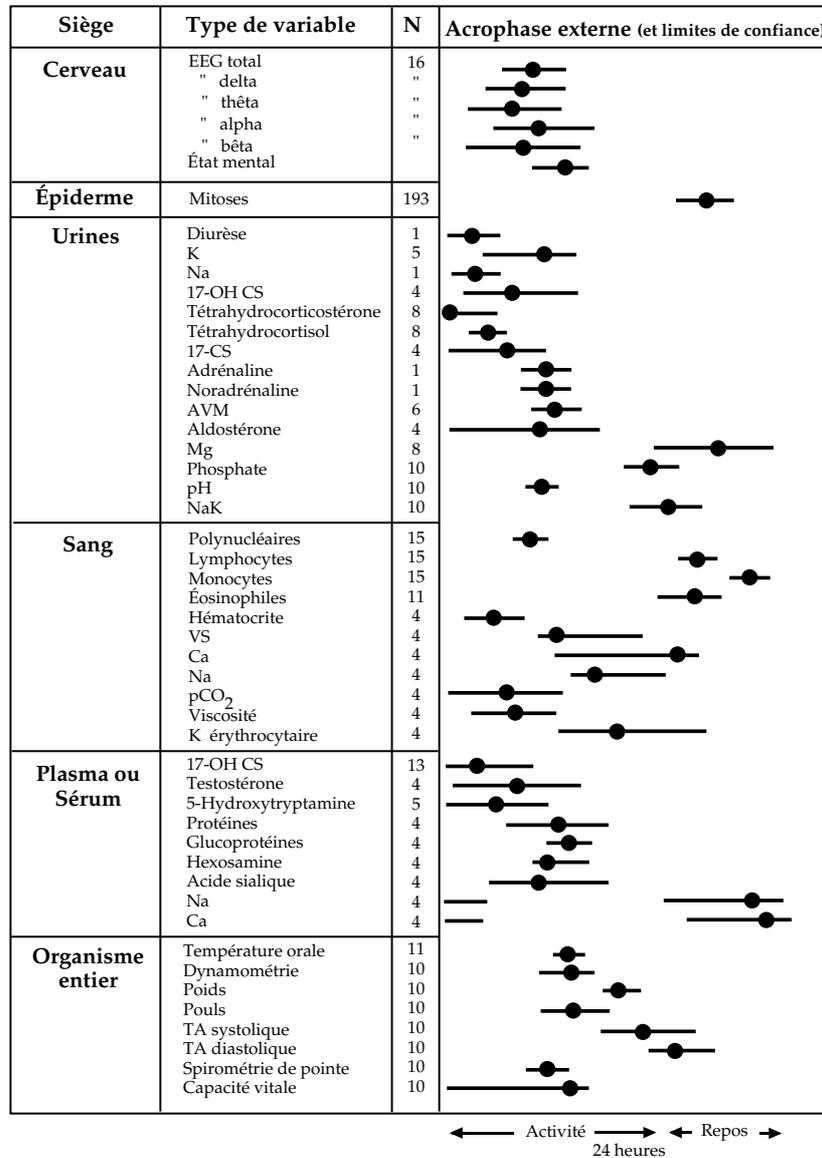


Figure 1.2 : Aspect circadien de la structure temporelle humaine (carte temporelle) (d'après Reinberg et coll., 1991)

N : nombre de sujets ; 17-OH CS : 17-hydroxycorticostéroïdes ; 17-CS : 17-cétostéroïdes ; AVM : acide vanylmandélique ; VS : vitesse de sédimentation

s'ajoutent bien entendu les conditions de l'environnement et de ses différentes alternances (lumière-obscurité, chaud-froid, saisons, veille-sommeil...). Le travail de nuit, posté, ou en situations confinée ou de bruit important et continu est également susceptible de modifier les rythmes circadiens (Touitou, 1998a).

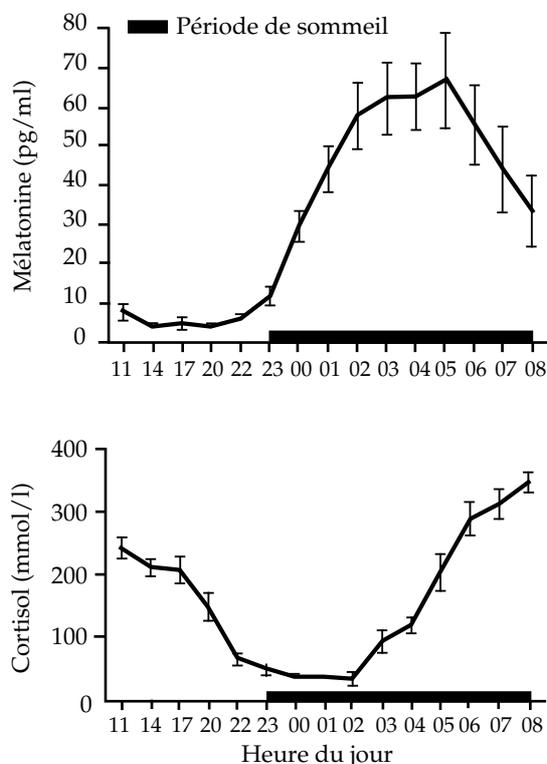


Figure 1.3 : Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol (d'après Touitou et coll., 1984)

Une augmentation marquée de l'amplitude du rythme circadien de la mélatonine a été observée chez les travailleurs postés (figure 1.6) alors qu'en revanche les concentrations de testostérone sont abaissées.

À côté de ces facteurs individuels, d'autres doivent être pris en considération qui tiennent compte de l'aspect analytique avec, par exemple, la notion de coefficients de variation intra- et inter-essais, la perturbation d'une réaction analytique par un médicament ou un nutriment. La prise en compte de l'ensemble de ces facteurs est indispensable pour une interprétation fiable des variations liées à l'existence des rythmes biologiques. Ces variations périodiques, prévisibles et régulières dans le temps, de diverses fonctions de l'organisme, d'amplitude souvent importante, ont été particulièrement bien étudiées sur les fonctions endocriniennes. En effet, on sait par exemple de longue date que la sécrétion du cortisol, y compris chez l'enfant, est caractérisée par un pic le matin entre 6 et 8 heures et un minimum vers minuit, de même que l'on connaît de longue date la pulsatilité (rythmes ultradiens) des gonadostimulines (hormone lutéinisante, hormone folliculostimulante) (Hermida et coll., 1999). Des travaux récents montrent qu'un très grand nombre d'autres

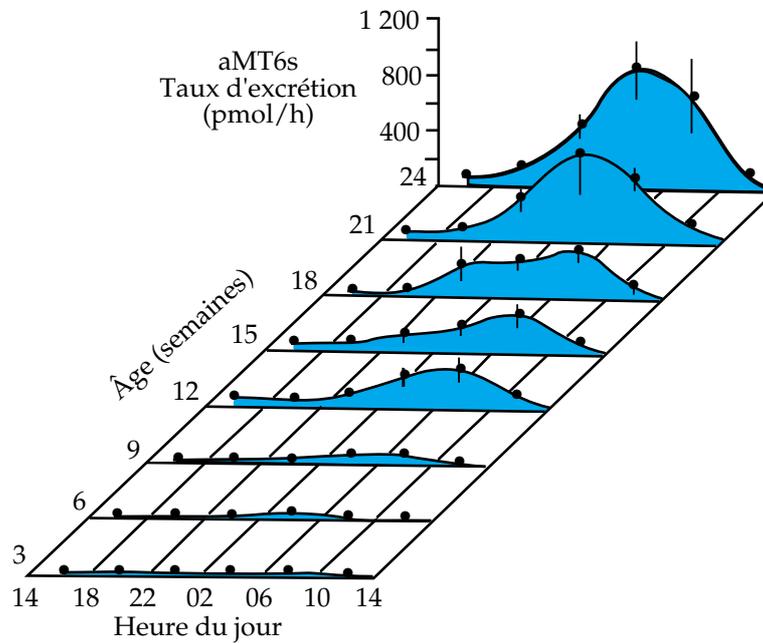


Figure 1.4 : Développement du rythme circadien de la 6-sulfatoxymélatonine (aMT6s) urinaire chez l'enfant en bonne santé à différents âges (d'après Kenaway, 1992)

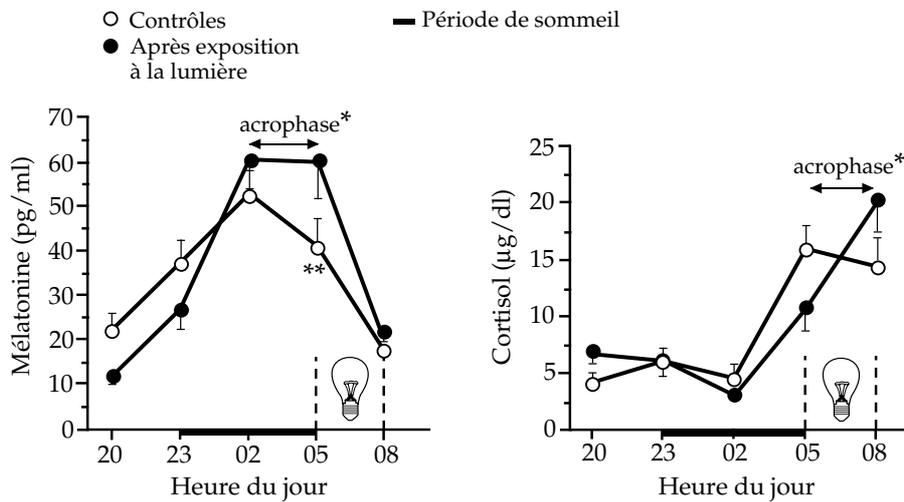


Figure 1.5 : Effet de l'exposition à la lumière sur les profils de la mélatonine et du cortisol plasmatiques chez le sujet sain (d'après Touitou et coll., 1992 et Lemmer et coll., 1994)

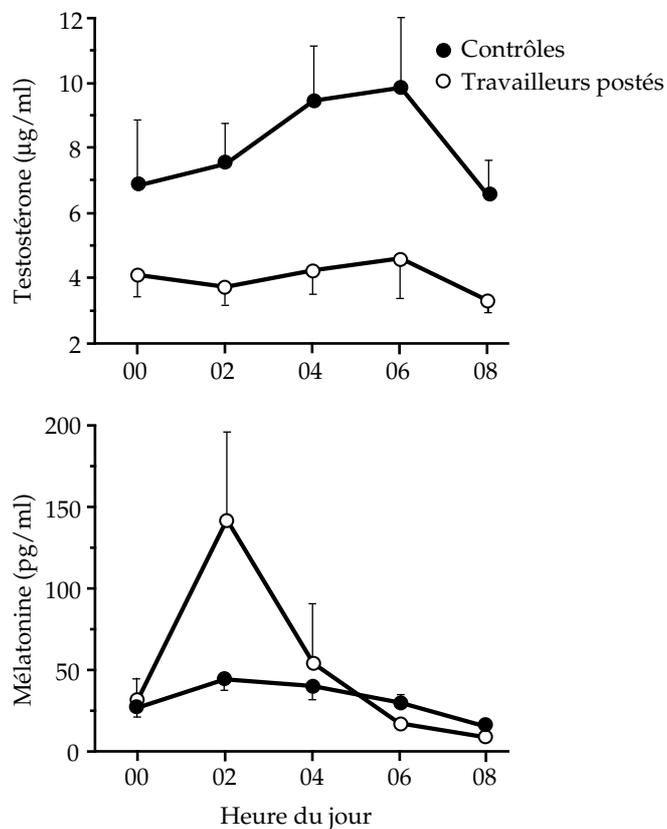


Figure 1.6 : Rythme circadien des concentrations plasmatiques de testostérone et de mélatonine chez quatre travailleurs postés et un groupe de sujets contrôles (d'après Touitou et coll., 1990)

variables et fonctions biologiques présentent des variations circadiennes d'amplitude également importante (Haus et Touitou, 1994).

Ces notions amènent à proposer que le concept de valeurs de référence en biologie soit établi, non pas de façon absolue, mais en fonction de l'heure du prélèvement avec les écarts standards correspondants pour chaque heure de prélèvement. En effet, les valeurs de référence comme leurs écarts standards sont très différents en fonction de l'heure de la journée en raison de l'existence de rythmes circadiens. Cette idée générale de valeurs de référence en fonction du temps biologique (appelées chronodesme) nécessite la mise en œuvre de protocoles importants et lourds, de préférence réalisés en étude longitudinale. Elles peuvent être établies sur des groupes de sujets ou sur un individu isolé étudié à de nombreuses reprises. De la même façon, elles peuvent également être établies sur des sujets en bonne santé et/ou sur des sujets atteints d'une

pathologie déterminée. L'âge est également important à prendre en considération (Touitou et coll., 1997).

L'interaction des rythmes biologiques de différentes périodes et en particulier l'interaction des rythmes ultradiens sur les rythmes circadiens et l'interaction des rythmes circannuels sur les rythmes circadiens est importante à considérer. Ces interactions font l'objet d'études de plus en plus fréquentes (voir Touitou et Haus, 1994). On sait en effet qu'il est difficile de mettre en évidence la rythmicité circadienne des gonadostimulines chez l'homme, probablement en raison de la pulsativité importante de ces hormones. Les paramètres caractérisant un rythme circadien (mésor, amplitude, acrophase) peuvent être modifiés en totalité ou en partie en fonction des saisons (figure 1.7).

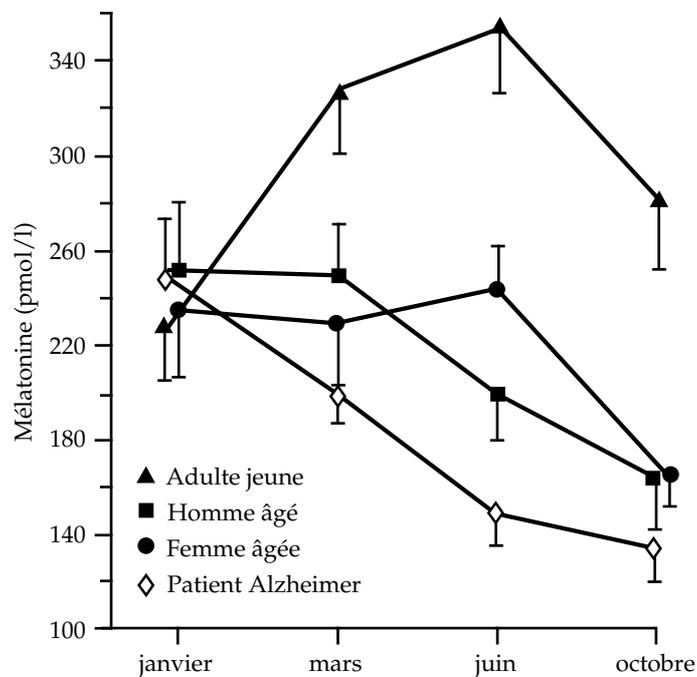


Figure 1.7 : Rythme saisonnier de la mélatonine plasmatique chez l'adulte jeune, le sujet âgé et le patient atteint de démence sénile d'Alzheimer (d'après Touitou et coll., 1984)

Ainsi, la réponse d'un organe à un stimulus peut être différente non seulement en fonction de l'heure de la journée mais également en fonction du moment de l'année pendant lequel ce stimulus est appliqué. Cette notion a été prouvée pour de nombreux médicaments. Ceci implique de déterminer de façon précise l'intervalle entre deux prélèvements, ainsi que la densité des prélèvements. Ces intervalles et densité changeront selon les variables étudiées. Pour

un rythme circadien, ils ne devront pas être inférieurs à six mesures par cycle lorsque cette mesure est établie sur un groupe. Pour un individu isolé, ils doivent être largement supérieurs, de préférence effectués sur au moins deux cycles (Haus et Touitou, 1994).

Désynchronisation des rythmes circadiens

Le sujet en bonne santé dont l'organisme vit en harmonie avec son environnement présente une synchronisation de ses rythmes biologiques. En revanche, des perturbations des rythmes biologiques peuvent apparaître dans un certain nombre de conditions dites de désynchronisation (Reinberg et Touitou, 1996). Une désynchronisation est un état où deux variables rythmiques (ou plus), antérieurement synchronisées, ont cessé de présenter les mêmes relations de fréquence et/ou d'acrophase et montrent des relations temporelles différentes des relations habituelles.

La désynchronisation peut être externe, elle dépend alors des modifications de l'environnement et se retrouve, par exemple, lors d'un vol transméridien de cinq fuseaux horaires (phénomène du *jet-lag*) ou dans le travail posté. La désynchronisation interne, quant à elle, ne dépend pas des facteurs de l'environnement. On la retrouve dans le vieillissement ou dans un certain nombre de maladies telles que la dépression et le cancer du sein, de l'ovaire ou de la prostate (figure 1.8). Ainsi, parmi treize patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, la moitié a un profil considéré comme normal (figure du haut), tandis que l'autre moitié présente un profil totalement anarchique témoignant d'une désynchronisation (figure du bas).

Cette désynchronisation s'accompagne, qu'elle soit externe ou interne, d'un ensemble de signes atypiques tels que fatigue, mauvaise qualité du sommeil, mauvaise humeur, troubles de l'appétit... Ces troubles peuvent être corrigés par le traitement de la désynchronisation : administration de la lumière forte (exemple de la dépression saisonnière) ou administration de mélatonine, une hormone synthétisée par la glande pinéale (Dijk et coll., 1995 ; Eastman et Miescke, 1990 ; Palm et coll., 1991 ; Shochat et coll., 1998 ; Touitou et coll., 1998).

En conclusion, les rythmes biologiques qui sont présents chez l'homme, dans le monde animal et végétal, à tous les niveaux d'organisation : écosystème, population, individus, systèmes d'organes, organes isolés, tissus, cellules et fractions subcellulaires se définissent comme une suite de variations physiologiques statistiquement significatives, déterminant en fonction du temps des oscillations de forme reproductible. Les rythmes appelés circadiens, dont la période est d'environ 24 heures (24 ± 4 heures), ont été les plus étudiés chez l'homme. Il existe également des rythmes ultradiens, dont la fréquence fait apparaître plus d'un cycle dans les 24 heures (électrocardiogramme, par exemple), leur période allant de la milli-seconde à 20 heures, et des rythmes

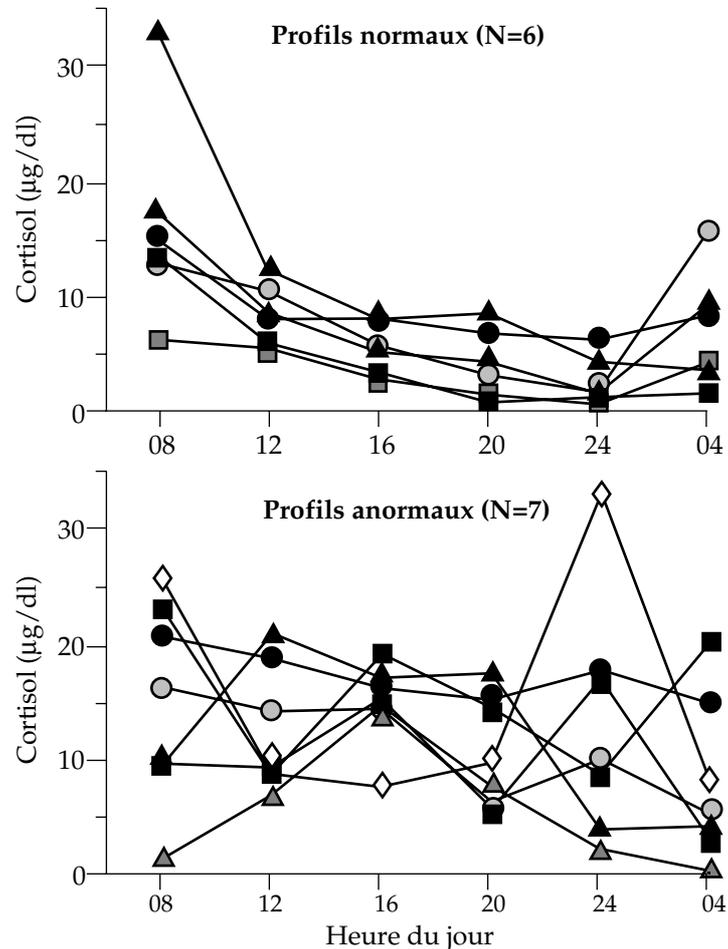


Figure 1.8 : Profils circadiens du cortisol plasmatique chez 13 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé (d'après Touitou et coll., 1996).

infradiens, dont la période est comprise entre 28 heures et 1 an ou plus. Les rythmes ont à la fois une origine exogène et endogène. Les facteurs exogènes qui ne font que moduler les rythmes sont appelés synchroniseurs, ou agents entraînants, ou agents donneurs de temps. Ils sont de nature socio-écologique et sont représentés par les alternances lumière-obscurité et repos-activité et des facteurs sociaux tels que les horaires des repas. Le rôle du sommeil est fondamental et la privation de sommeil est capable de modifier les rythmes biologiques. Cependant, même sans aucun repère temporel, un homme conserve ses rythmes biologiques à ceci près que la période est légèrement différente de 24 heures. L'horloge biologique assure donc une synchronisation temporelle interne, coordonnant les variations circadiennes de multiples paramètres biochimiques, physiologiques et comportementaux. Les profils de

production du cortisol et de la mélatonine constituent des bons marqueurs du rythme circadien. L'horloge interne permet également à l'organisme de s'adapter aux modifications d'environnement liées aux alternances entre le jour et la nuit.

BIBLIOGRAPHIE

- ASHKENAZI IE, REINBERG AE, MOTOHASHI Y. Interindividual differences in the flexibility of human temporal organization : pertinence to jet lag and shiftwork. *Chronobiol Int* 1997, **14** : 99-113
- BILLIARD M, CARLANDER B, BESSET A. Circadian rhythm in normal and pathological sleep. *Pathol Biol* 1996, **44** : 509-517
- DAWSON D, LACK L, MORRIS M. Phase resetting of the human circadian pacemaker with use of a single pulse of bright light. *Chronobiol Int* 1993, **10** : 94-102
- DIJK DJ, BOULOS Z, EASTMAN CI, LEWY AJ, CAMPBELL SS, TERMAN M. Light treatment for sleep disorders : consensus report. II. Basic properties of circadian physiology and sleep regulation. *J Biol Rhythms* 1995, **10** : 113-125
- DUFFY JF, KRONAUER RE, CZEISLER CA. Phase-shifting human circadian rhythms : influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol* 1996, **495** : 289-297
- EASTMAN CI, MIESCKE KJ. Entrainment of circadian rhythms with 26-h bright light and sleep-wake schedules. *Am J Physiol* 1990, **259** : R1189-R1197
- HAUS E, TOUITOU Y. Chronobiology in laboratory medicine. In : *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*, TOUITOU Y, HAUS E eds, Springer-Verlag, Berlin, 1994 : 673-708
- HERMIDA RC, GARCIA L, AYALA DE, FERNANDEZ JR. Circadian variation of plasma cortisol in prepubertal children with normal stature, short stature and growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1999, **50** : 473-479
- HONMA K, HONMA S, NAKAMURA K, SASAKI M, ENDO T, TAKAHASHI T. Differential effects of bright light and social cues on reentrainment of human circadian rhythms. *Am J Physiol* 1995, **268** : R528-R535
- JONES CR, CAMPBELL SS, ZONE SE, COOPER F, DESANO A et coll. Familial advanced sleep-phase syndrome : A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med* 1999, **5** : 1062-1065
- KATZENBERG D, YOUNG T, FINN L, LIN L, KING DP et coll. A clock polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep* 1998, **21** : 569-576
- KENNAWAY DJ. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 367-369
- KLERMAN EB, RIMMER DW, DIJK DJ, KRONAUER RE, RIZZO JF 3RD, CZEISLER CA. Non-photic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1998, **274** : R991-R996
- LAMBERG L. Blind people often sleep poorly ; research shines light on therapy. *JAMA* 1998, **280** : 1123-1124

LEMMER B, BRÜHL T, PFLUG B, KÖHLER W, TOUITOU Y. Effects of bright light on circadian patterns of cyclic adenosine monophosphate, melatonin and cortisol in healthy subjects. *Eur J Endocrinol* 1994, **130** : 472-477

MOORE RY, EICHLER VB. Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972, **42** : 201-206

MOORE-EDE MC, CZEISLER CA, RICHARDSON GS. Circadian time keeping in health and disease. Part I. Basic properties of circadian pacemakers. *New Engl J Med* 1983, **309** : 469-476

PALM L, BLENNOW G, WETTERBERG L. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol* 1991, **29** : 336-339

REINBERG A, TOUITOU Y, RESTOIN A, MIGRAINE C, LEVI F, MONTAGNER H. The genetic background of circadian and ultradian rhythm patterns of 17-hydroxycorticosteroids : a cross-twin study. *J Endocrinol* 1985, **105** : 247-253

REINBERG A, LABRECQUE C, SMOLENSKY MH. In : *Chronobiologie et chronothérapie* Flammarion Paris, 1991 : 200 p

REINBERG AE, TOUITOU Y. Synchronization and dyschronism of human circadian rhythms. *Pathol Biol* 1996, **44** : 487-495

SHOCHAT T, HAIMOV I, LAVIE P. Melatonin, the key to the gate of sleep. *Ann Med* 1998, **30** : 109-114

SPIEGEL K, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999, **354** : 1435-1439

STEEVES TD, KING DP, ZHAO Y, SANGORAM AM, DU F et coll. Molecular cloning and characterization of the human clock gene : expression in the suprachiasmatic nuclei. *Genomics* 1999, **57** : 189-200

TOUITOU Y, FEVRE M, BOGDAN A, REINBERG A, DE PRINS J et coll. Patterns of plasma melatonin with ageing and mental condition : stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variations. *Acta Endocrinol* 1984, **106** : 145-151

TOUITOU Y, MOTOHASHI Y, REINBERG A, TOUITOU C, BOURDELEAU P et coll. Effect of shift work on the secretory nighttime patterns of melatonin, prolactin, cortisol and testosterone. *Eur J Appl Physiol* 1990, **60** : 288-292

TOUITOU Y, BENOIT O, FORET J, AGUIRRE A, BOGDAN A et coll. Effects of 2 hour early awakening and bright light exposure on plasma patterns of cortisol, melatonin, prolactin and testosterone in man. *Acta Endocrinol* 1992, **126** : 201-205

TOUITOU Y, HAUS E. In : *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*, TOUITOU Y, HAUS E eds, Springer-Verlag, Berlin : 730 p

TOUITOU Y, BOGDAN A, LEVI F, BENAVIDES M, AUZEBY A. Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients : relationships with tumor marker antigens. *Brit J Cancer* 1996, **74** : 1248-1252.

TOUITOU Y. Rythmes de vie chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1999, **6** : 289S-291S

TOUITOU Y, BOGDAN A, HAUS E, TOUITOU C. Modifications of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontol* 1997, **32** : 603-614

TOUITOU Y, BOGDAN A, AUZEBY A, SELMAOUI B. Mélatonine et vieillissement. *Thérapie* 1998, **53** : 473-478

TOUITOU Y. *Biological clocks : mechanisms and applications*. Excerpta Medica, Elsevier Ed, 1998a, 584 p

TOUITOU Y. La mélatonine : hormone et médicament. *C R Soc Biol* 1998b, **192** : 643-657