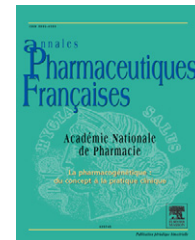




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



SÉANCE THÉMATIQUE : RYTHMES BIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Dysfonctionnements de l'horloge biologique et leurs traitements[☆]

Dysfunctions of biological clocks and their treatments

Y. Touitou

*Service de biochimie médicale et biologie moléculaire, faculté de médecine
Pierre-et-Marie-Curie, Inserm U 713, 91, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France*

Disponible sur Internet le 20 juin 2008

MOTS CLÉS

Horloge biologique ;
Mélatonine ;
Lumière ;
Désordres
circadiens ;
Désynchronisation
des rythmes

Résumé Les rythmes biologiques sont des phénomènes périodiques entraînés (modulés et non créés) par les facteurs externes appelés synchroniseurs ou agents donneurs de temps que sont les alternances de l'environnement comme la lumière et l'obscurité, la veille et le sommeil, les saisons (chaud et froid). Chez l'homme les synchroniseurs prépondérants sont les alternances lumière–obscurité et veille–sommeil. La composante endogène des rythmes biologiques est mise en évidence dans des expériences réalisées en dehors de tout repère temporel, comme les expériences de spéléologie dites « hors du temps » ou encore dans des protocoles d'expérimentations en « routine constante » : les rythmes sont alors conservés avec une période légèrement différente de 24 heures. Cette composante interne est sous la dépendance de facteurs génétiques (gènes d'horloges). Chez l'homme, la principale horloge biologique (ou oscillateur ou pacemaker) est constituée par les neurones des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. L'alternance photopériodique perçue par la rétine active certains gènes exprimés par cet oscillateur interne, puis l'information est transmise à l'ensemble de l'organisme. D'autres horloges existent dans les tissus périphériques, comme la rétine et les surrénales par exemple. La perception des synchroniseurs est altérée dans un certain nombre de conditions soit parce qu'ils sont supprimés (expérience d'isolement...), soit parce qu'ils sont manipulés (vols transméridiens, travail posté, travail de nuit...), soit parce qu'ils ne sont plus du tout perçus (cécité). La désynchronisation liée à la perturbation de la perception correcte de l'environnement est dite externe, alors qu'elle est dite interne si elle n'est pas liée à l'environnement mais à un dysfonctionnement de l'horloge. On l'observe, entre autres, dans le vieillissement, la maladie d'Alzheimer, la dépression saisonnière, les cancers hormonodépendants. Ce dysfonctionnement de l'horloge, quel qu'en soit le type, entraîne fatigue, troubles du sommeil, de l'humeur, de l'appétit... La remise à l'heure de l'horloge par des agents de resynchronisation, appelés pour cette raison chronobiotiques, amende l'ensemble de ces troubles.

[☆] Présenté lors de la séance thématique du 20 février 2008.
Adresse e-mail : touitou@ccr.jussieu.fr.

KEYWORDS

Biological clock;
Melatonin;
Bright light;
Circadian disorders;
Rhythm
desynchronization

Elle est obtenue essentiellement par l'exposition du sujet à la lumière forte (traitement de la dépression saisonnière) et/ou par l'administration de mélatonine, hormone de la glande pinéale, selon des protocoles de traitement dont l'horaire très précis est fondamental à prendre en compte pour leur succès. D'autres molécules (vitamine B12, certains psychotropes) ont fait l'objet de travaux dont il sera fait état.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Biological rhythms are periodic phenomena entrained to environmental changes by exogenous factors called synchronizers or entraining agents namely the light–dark cycle, the rest–activity cycle and the seasons, among others. In humans the major synchronizers are the light–dark and rest activity cycles. The endogenous component of a biological rhythm is dependent upon a number of clock genes. The main biological clock (oscillator or pacemaker) is the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the anterior hypothalamus. The photoperiod (light–dark cycle) perceived by the retina acts on the SCN genes. Peripheral clocks have also been described in a number of tissues e.g. retina, adrenals. In a number of occurrences the synchronizers are badly perceived (transmeridian flights, shiftwork, nightwork...) or are not at all perceived (blindness). This situation is named rhythm desynchronization, it is external when the desynchronization is strictly related to the environment or internal when it is related to a dysfunction of the clock like in e.g. aging, Alzheimer disease, seasonal affective disorders (SAD) or hormone-dependent cancers which results in fatigue, sleep and mood disorders... A number of drugs called resynchronizing agents or chronobiotics which act on the biological clock are able to resynchronize the clock and to improve the patients' condition. Bright light is used in the treatment of SAD, melatonin, the pineal hormone, is also of interest when administered at precise timings in the 24 hours scale. Other drugs like B12 vitamin or psychotropic drugs have also been proposed as chronobiotics.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

La notion d'horloge biologique

Un organisme dont l'horloge biologique (encore appelée pacemaker ou oscillateur) fonctionne en résonance avec les facteurs de l'environnement est dit synchronisé. Cette synchronisation est réalisée par les alternances des facteurs environnementaux appelés synchroniseurs dont les deux principaux chez l'être humain sont l'alternance lumière–obscurité et le cycle veille–sommeil qui entraînent notre horloge biologique. La mieux connue actuellement est représentée par les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus, petites structures grises constituées d'environ 10 000 neurones situées dans l'hypothalamus au-dessus du chiasma optique, à la base du troisième ventricule. Les NSC sont eux-mêmes le siège de rythmes circadiens parmi lesquels l'activité électrique, le métabolisme oxydatif ou encore les variations de synthèse de neuropeptides [1]. Ils reçoivent directement de la rétine le signal photopériodique par l'intermédiaire du tractus rétinohypothalamique (Fig. 1). Leur destruction chez l'animal de laboratoire entraîne la disparition de certains rythmes circadiens (mélatonine, température corporelle, rythme veille–sommeil), mais pas de tous les rythmes, ce qui suggère l'existence d'autres horloges. Un certain nombre d'entre elles ont été localisées dans de nombreuses régions du cerveau et dans des tissus périphériques comme le foie, le cœur, le rein... Ces horloges périphériques paraissent coordonnées, au moins pour certaines d'entre elles, par les NSC, mais la hiérarchisation du fonctionnement de ces horloges et leur interdépendance sont encore mal appréciées [2].

La synchronisation de l'horloge

Deux grands groupes de facteurs interviennent sur la synchronisation des rythmes biologiques, les uns sont externes, de nature socioécologique et correspondent aux facteurs de l'environnement, les autres sont internes, d'origine endogène et correspondent à notre code génétique.

La 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 calibrent sur, par exemple, 24 heures. Les synchroniseurs prépondérants chez l'homme sont essentiellement de nature socioécologique, comme les alternances lumière–obscurité et veille–sommeil. À cet égard, il faut souligner l'importance du sommeil dans la structuration des rythmes circadiens [3–5], rôle bien mis en évidence chez l'homme dans les expériences de privation de sommeil [6,7], ainsi que l'importance de la lumière dans l'entraînement du système circadien chez l'homme [8,9]. De même, dans les conditions de travail s'accompagnant d'une inversion ou de modifications importantes des horaires de la vie sociale comme dans le travail posté ou 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 [10].

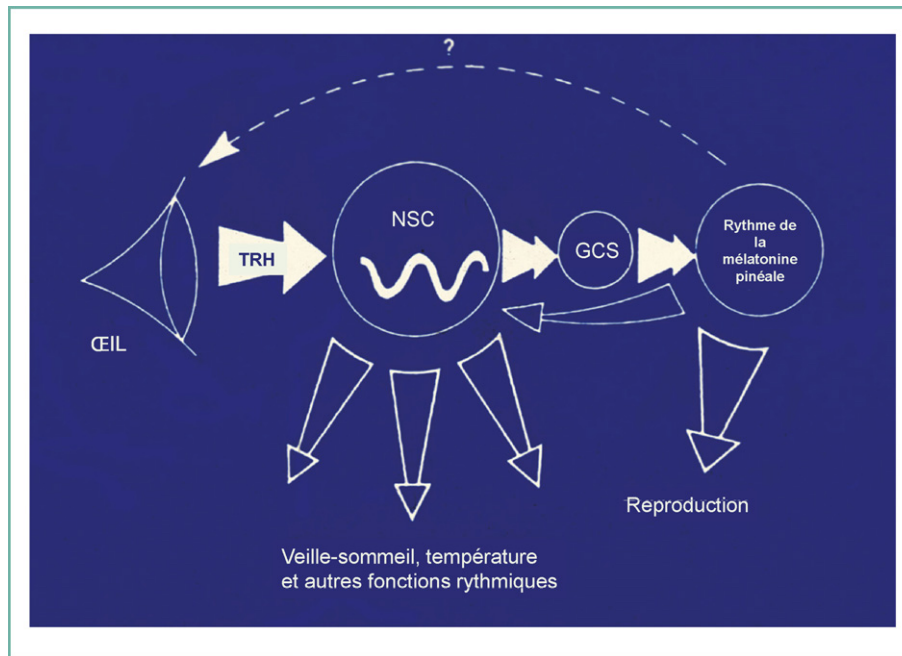


Figure 1. Concept de base du système circadien.
Concept of the circadian system.

Les facteurs exogènes interviennent de façon sensible 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 [11]. De même, on connaît le rôle de la lumière dans la suppression de la sécrétion de mélatonine [12], le rôle des horaires des repas sur certains profils circadiens [13], enfin la dépendance vis-à-vis du sommeil des concentrations de l'hormone de croissance (GH) et de la prolactine [14].

La composante endogène

La composante endogène des rythmes biologiques d'un organisme est mise expérimentalement en évidence lorsque celui-ci est soustrait aux facteurs cycliques de l'environnement, comme lors d'expériences d'isolement dites hors du temps (grottes ou laboratoires 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 heures 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.

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 *PER₁* et *PER₂* et les cryptochromes (*CRY₁* et *CRY₂*), d'autres étant des protéines agissant positivement comme *CLOCK* et *BMAL1* [15]. Le terme *circa* (environ) souligne l'existence d'un tel

programme génétique et le fait qu'un rythme peut avoir une période différente de celle des synchroniseurs, c'est-à-dire différente de 24 heures ; il s'agit alors de la période endogène propre du rythme mise en évidence en l'absence des synchroniseurs.

Les dysfonctionnements de l'horloge biologique : la désynchronisation

Lorsque l'horloge biologique n'est plus en phase avec les signaux de l'environnement, il en résulte un dysfonctionnement de l'horloge conduisant à une désynchronisation de l'organisme. Ce dysfonctionnement est lié au fait que les synchroniseurs qui entraînent (calibrent) les rythmes circadiens sur 24 heures ne jouent plus leur rôle. Cette désynchronisation est donc l'expression des modifications de la synchronisation normale du sujet, c'est-à-dire de la dissociation temporelle du fonctionnement de l'horloge biologique de celui de l'horloge astronomique (notre montre). La mauvaise perception des synchroniseurs par l'horloge biologique se retrouve dans un certain nombre de situations :

- lorsque les synchroniseurs sont supprimés totalement, comme dans les expériences d'isolement dites hors du temps ;
- lorsque les synchroniseurs sont manipulés dans des conditions telles que l'horloge biologique et l'environnement sont à contre-courant l'un de l'autre, comme lors de vols transmériidiens (*jet lag*), du travail de nuit, du travail posté... ;
- lorsque les synchroniseurs ne sont plus du tout perçus, comme dans la cécité ;
- enfin, dans les désordres circadiens du cycle veille-sommeil.

La désynchronisation est d'origine externe lorsqu'elle est strictement liée aux facteurs de l'environnement : soit parce que l'horloge biologique fonctionne à contre-courant de l'environnement, comme dans le *jet lag*, le travail posté, le travail de nuit, soit parce que les signaux environnementaux sont mal ou pas perçus par l'horloge, comme chez l'aveugle.

La désynchronisation est d'origine interne lorsqu'elle est liée à un dysfonctionnement propre de l'horloge sans lien évident avec l'environnement, comme dans certaines maladies telles que la dépression, les cancers hormono-dépendants (sein, ovaire, prostate) ou encore dans le vieillissement.

Quelle qu'en soit l'origine, la désynchronisation se manifeste par des symptômes cliniques atypiques tels que fatigue persistante, troubles du sommeil pouvant aboutir à une insomnie chronique, troubles de l'humeur pouvant conduire à une dépression, troubles de l'appétit, etc. [16].

Les désordres circadiens du cycle veille–sommeil

Dans les désordres circadiens du sommeil, le cycle veille–sommeil est décalé par rapport au système circadien de l'individu ou par rapport à l'environnement (Fig. 2) alors que les mécanismes du sommeil ne sont pas du tout altérés. C'est la raison pour laquelle ces désordres répondent mal au traitement par les hypnotiques qui interviennent sur le sommeil lui-même. On y trouve les désordres liés aux vols transméridiens (*jet lag*), au travail posté, aux profils irréguliers du cycle veille–sommeil, aux syndromes de retard ou d'avance de phase, au syndrome hypernycthéral observé chez l'aveugle.

Ainsi dans le traitement des désordres circadiens du sommeil, il y a lieu de différencier les molécules qui ont des propriétés chronobiotiques, c'est-à-dire qui recalent l'horloge, de celles qui sont de simples hypnotiques. La différence essentielle étant qu'un chronobiotique agit sur le sommeil en avançant la phase du cycle veille–sommeil pour que le sommeil s'installe plus tôt, tandis qu'un hypnotique induira le sommeil sans aucune action sur le système circadien.

Le décalage horaire lors des vols transméridiens

Le syndrome du décalage horaire (*jet lag*) s'observe à partir du passage de trois fuseaux horaires. Un décalage horaire ne peut pas être supérieur à 12 heures, car lorsqu'on traverse 14 fuseaux horaires vers l'est cela revient (pour ce qui est du décalage) à n'en traverser que dix vers l'ouest (24–14 heures).

L'adaptation au décalage horaire est plus facile lorsqu'on va vers l'ouest (Paris–New York ; on suit le soleil et l'on s'endort facilement après une longue journée), que lorsque l'on va vers l'est (New York–Paris ; troubles du décalage plus importants, car la journée est courte ou la nuit est raccourcie) [11].

Le syndrome de retard de phase du sommeil

Ce syndrome débute en général à l'adolescence, associe un endormissement (après deux à trois heures du matin) et un réveil très tardifs vers 10 h 00–11 h 00 [17] ; il ne doit pas être confondu avec l'insomnie d'endormissement. Sa prévalence est relativement importante dans certaines maladies psychiatriques [18]. La plainte du patient est liée à une dette de sommeil car la durée de son sommeil est inférieure à cinq heures s'il est soumis aux contraintes sociales (Fig. 2 et 3). En revanche, s'il est libre de choisir ses horaires de sommeil et de réveil, son sommeil est qualitativement et quantitativement normal. On observe une amélioration de ce trouble chez le sujet âgé en raison de la tendance physiologique de celui-ci à l'avance de phase.

Environ 40% des patients ont un désordre d'origine familiale et des familles avec mutation des gènes du rythme circadien (*Per*, *Clock*, *Tim*) ont été décrites.

Le syndrome d'avance de phase du sommeil

Ce désordre associe un début de sommeil et un réveil précoces (coucher 18 h 00–21 h 00, réveil 1 h 00–3 h 00) ce qui entraîne une somnolence en fin d'après-midi (Figs. 2 et 3). Il s'observe essentiellement chez les personnes âgées, contrairement au syndrome de retard de phase du sommeil. Il existe des formes familiales dont une anomalie génétique pourrait être responsable (mutation dominante du gène *Per2* sur le chromosome 2q).

Le rythme irrégulier de la veille et du sommeil

Il s'agit d'une désorganisation totale du rythme veille–sommeil, sans possibilité pour le patient de trouver des horaires fixes de sommeil. La plupart des patients présentent des lésions dégénératives (démence d'Alzheimer par exemple), traumatiques, vasculaires ou tumorales de la région suprachiasmatique (localisation de l'horloge biologique) et/ou des centres de régulation veille–sommeil. Les perturbations du rythme sont de plus accentuées par l'état de dépendance et de grabatisation [19].

Le syndrome hypernycthéral

Chez les sujets normaux, le rythme physiologique endogène qui est de 25 heures est entraîné en permanence sur 24 heures grâce aux donneurs de temps. Dans le syndrome hypernycthéral, encore appelé syndrome en libre cours, cette période endogène circadienne de 25 heures ne peut pas être resynchronisée sur 24 heures par les synchroniseurs de l'environnement ce qui entraîne un décalage chronique des horaires de sommeil d'une à deux heures tous les jours. En fonction de la date de sa consultation, le patient présentera donc des signes cliniques en rapport avec un syndrome d'avance de phase ou de retard de phase de sommeil ou encore une absence de signes si son rythme endogène coïncide à ce moment-là avec le rythme social normal. Ce trouble rare s'observe chez les aveugles n'ayant plus de structures anatomiques sensibles à la lumière, chez les patients vivant en isolement complet (troubles de la personnalité) et donc sans aucune synchronisation sociale, enfin

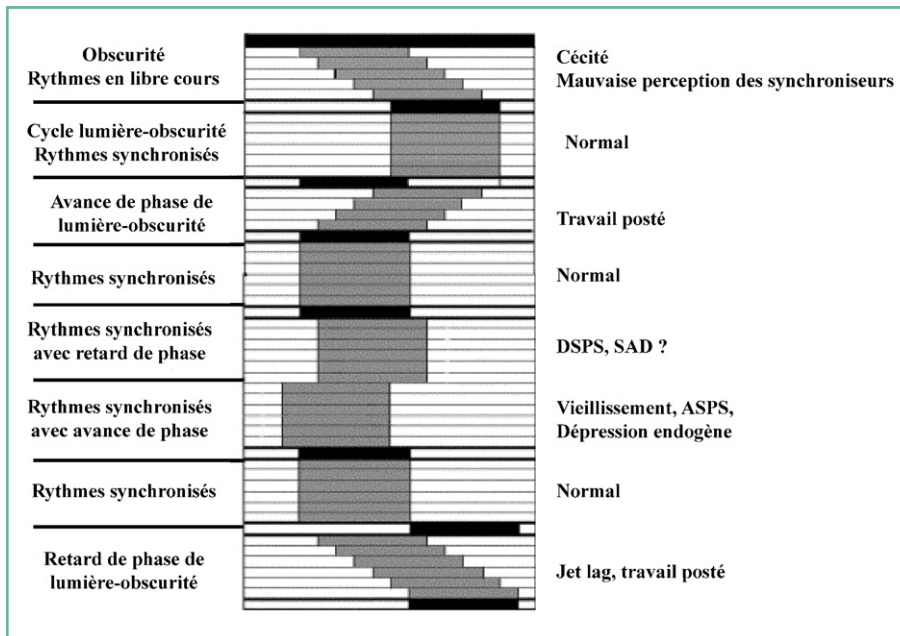


Figure 2. Désynchronisation des rythmes circadiens dans différentes conditions. Retard de phase du sommeil (DSPS) ; avance de phase du sommeil (ASPS) ; dépression saisonnière (SAD).
Circadian desynchronization in different situations. Delayed sleep phase syndrome (DSPS); advanced Sleep phase syndrome (ASPS); seasonal affective disorder (SAD).

chez les patients ayant des lésions traumatiques ou tumorales de la région suprachiasmatique. Un polymorphisme d'un gène codant la mélatonine paraît être à l'origine d'une prédisposition à ce syndrome [19].

Les traitements des perturbations de l'horloge

Le traitement des désordres de l'horloge évoqués ci-dessus est différent selon le mécanisme à l'origine du trouble : chronothérapie par manipulation des rythmes circadiens, utilisation de la lumière forte ou encore de molécules (mélatonine et ses agonistes, vitamine B12, certains psychotropes) capables de remettre l'horloge à l'heure et appelées pour cette raison « chronobiotiques ».

Un agent physique (lumière) ou une molécule (chronobiotique) pouvant agir comme signal au niveau du tractus rétinohypothalamique sur l'horloge sont considérés comme des agents de resynchronisation, s'ils sont capables de modifier la phase d'un rythme circadien en l'avancé ou en la retardant. Diverses molécules ont été proposées comme agents chronobiotiques.

La mélatonine comme chronobiotique dans le traitement des désordres circadiens

Un chronobiotique intervient soit directement sur l'horloge biologique (le pacemaker circadien), soit indirectement en agissant sur diverses molécules biologiques (hormones, neurotransmetteurs...) elles-mêmes actives sur le système

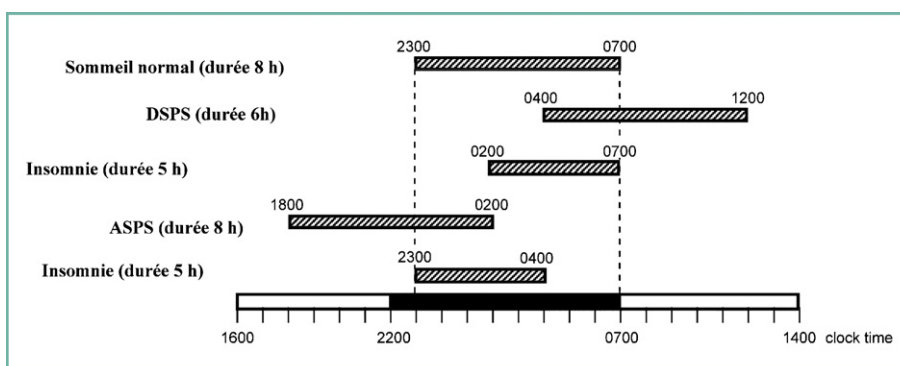


Figure 3. Caractéristiques des désordres circadiens du sommeil. Retard de phase du sommeil (DSPS) ; avance de phase du sommeil (ASPS).
Circadian disorders of sleep. Delayed sleep phase syndrome (DSPS); advanced sleep phase syndrome (ASPS).

circadien. Les sites d'action des chronobiotiques sont donc nombreux : l'horloge elle-même ou les mécanismes de son entraînement, ou ses afférences, ou les systèmes de couplage des rythmes, ou les horloges périphériques ou encore le rétrocontrôle de divers systèmes circadiens entre eux [20].

Dans le traitement des désordres circadiens du sommeil, il y a lieu de différencier les molécules qui ont des propriétés chronobiotiques, c'est-à-dire qui recalent l'horloge de celles qui sont de simples hypnotiques. Alors qu'un hypnotique induit le sommeil sans aucune action sur le système circadien, un chronobiotique agit sur le sommeil en avançant la phase du cycle veille-sommeil pour que ce dernier s'installe plus tôt.

La mélatonine est l'agent donneur de temps de notre organisme auquel elle apporte la notion du jour et de la nuit. La perturbation de sa sécrétion témoigne d'une désynchronisation de l'horloge biologique avec l'environnement, d'où l'intérêt de rechercher les effets de l'hormone dans les situations s'accompagnant de ce type de désynchronisation externe : cécité, *jet lag*, travail posté, travail de nuit, vieillissement... et d'essayer d'y remédier par l'administration de l'hormone [21].

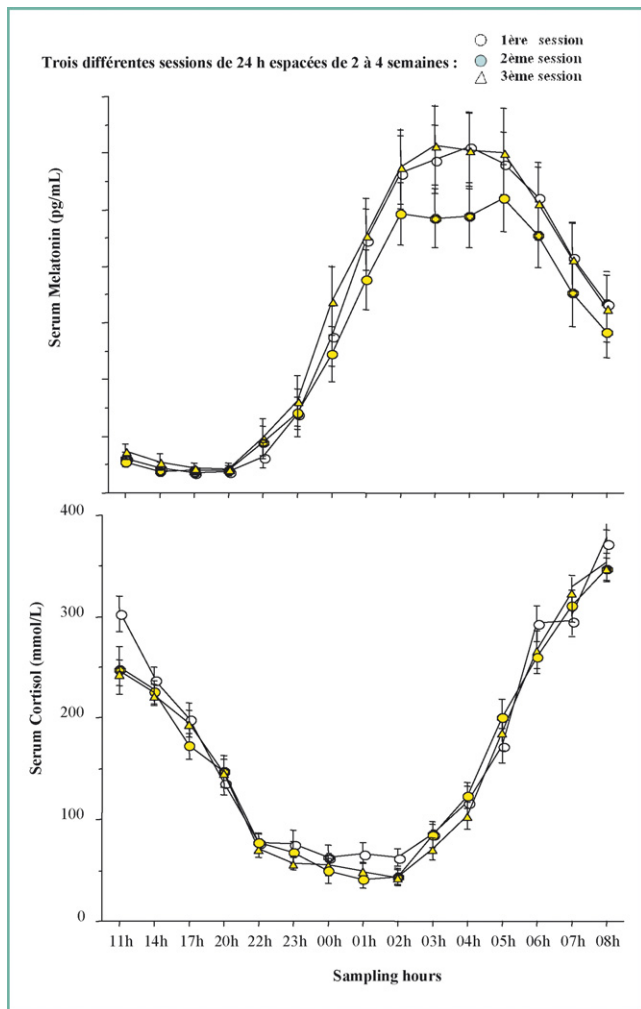


Figure 4. Rythmes circadiens comparés de la mélatonine et du cortisol plasmatiques [115]. Plasma melatonin and cortisol circadian profiles [115].

Elle présente aussi le grand avantage d'être considérée, avec la température corporelle et le cortisol plasmatique, comme un marqueur circadien de l'organisme en raison de la grande reproductibilité de son profil de sécrétion sur le long terme (Fig. 4).

Il n'y a pas de preuves expérimentales formelles que les concentrations physiologiques de mélatonine soient capables d'intervenir dans le cycle du sommeil, bien que l'hypothèse ait été faite que l'élévation de la fréquence des désordres du sommeil chez le sujet âgé est liée à la diminution importante de sa concentration de mélatonine nocturne [22]. L'administration pharmacologique de mélatonine réduit le temps de latence à l'endormissement et augmente la qualité et la durée totale du sommeil [22,23] sans altérer son architecture [24,25]. Comme la mélatonine abaisse la température corporelle [24], elle peut réguler le cycle veille-sommeil à travers des mécanismes thermorégulateurs [26].

L'administration de mélatonine le matin retarde la phase des rythmes circadiens, alors que son administration en soirée avance leur phase (Fig. 5). Ainsi, la mélatonine administrée cinq à sept heures avant le début du sommeil aux patients avec un sommeil avec retard de phase est beaucoup plus efficace pour avancer le début du sommeil par comparaison à un placebo [18,27–32]. De plus, il a été récemment montré que la mélatonine avance l'horloge circadienne et le sommeil de façon phase-dépendante chez les patients ayant un retard de phase [33], l'administration la plus efficace étant en début de matinée. Des résultats expérimentaux concordants ont été obtenus dans les troubles du sommeil chez l'aveugle [34,35], dans la maladie d'Alzheimer [36] et dans l'amélioration des symptômes liés à un vol transméri-dien [14]. Il est également intéressant de noter que son administration facilite le sevrage aux benzodiazépines.

Bien que cela ait été récemment controversé comme étant un traitement efficace des désordres secondaires du sommeil dans une méta-analyse [37], un consensus semble avoir été atteint sur les propriétés chronobiotiques de la mélatonine ou de ses agonistes et sur leur utilisation potentielle du traitement des désordres du sommeil.

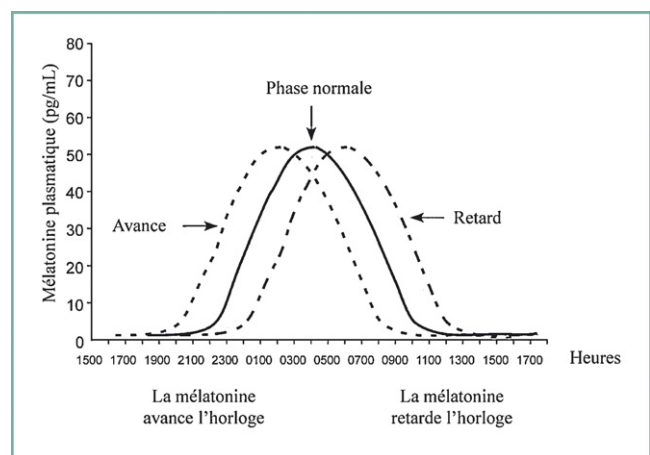


Figure 5. La mélatonine avance ou retarde la phase de son propre rythme circadien selon l'heure d'administration. Melatonin is able to advance or delay the phase of its own circadian rhythm according to the timing of its administration.

La mélatonine se lie aussi à un récepteur MT3 qui n'est pas impliqué dans les effets de la mélatonine sur les rythmes circadiens. Les effets incluent la promotion du sommeil et de façon probable les effets négatifs de la mélatonine sur la coordination motrice observée en combinaison avec le diazépam. Cependant, les agonistes de la mélatonine, comme le ramelteon, ne se lient pas aux récepteurs MT3 [38] : ce qui expliquerait l'absence d'effets indésirables et l'absence également de dépendance avec ce médicament. Chez le chat et chez le singe, l'agoniste de la mélatonine paraît avoir un effet plus prolongé et plus important sur le sommeil que la mélatonine elle-même [39,40], sans modifier la structure du sommeil. La posologie, la formulation, l'heure d'administration de la mélatonine et de ses agonistes dans les désordres du sommeil sont encore matières à débat, mais la tolérance, la facilité d'utilisation et les avantages sur d'autres moyens, comme la thérapie par la lumière par exemple, font de ces médicaments des produits précieux et reconnus en thérapeutique.

Le NSC semble être un site important des effets d'entraînement de la mélatonine et la présence de récepteurs à la mélatonine paraît être un prérequis [41], mais l'effet de déplacement immédiat de la phase de la mélatonine sur les mécanismes de rétrocontrôle moléculaire dans le noyau suprachiasmatique (horloge circadienne) implique des sites d'action post-translationnels plutôt que post-transcriptionnels car il n'y a pas de modification immédiate de l'expression d'un certain nombre de gènes *clock* après injection in situ de mélatonine dans le NSC [42]. L'effet de la mélatonine sur le sommeil paraît être la conséquence d'un mécanisme double :

- l'augmentation de la propensité au sommeil par augmentation de l'amplitude des oscillations de l'horloge circadienne via les récepteurs MT1 ;
- la synchronisation de l'horloge circadienne via les récepteurs MT2 [43].

Mélatonine et vols transméridiens (*jet lag*)

L'utilité de la mélatonine pour compenser les effets du *jet lag* a été démontrée sur 17 sujets faisant un vol transméridien de Londres à San Francisco [44], étude confirmée par de nombreuses autres rapportant l'amélioration de l'adaptation de l'organisme à diverses situations de déplacement de phase par l'administration orale de mélatonine [45–50] ou de ses agonistes [51–54].

Une étude Cochrane [55] fournit une base pratique sur la prévention et le traitement du *jet lag*. La mélatonine administrée à proximité du coucher à la destination (22 h 00 à minuit) diminue les effets du *jet lag* des vols traversant cinq fuseaux horaires ou plus. Les doses quotidiennes entre 0,5 et 5 mg sont efficaces de manière similaire à l'exception près que les sujets s'endorment plus rapidement et mieux après 5 mg que 0,5 mg. Les posologies au-dessus de 5 mg ne paraissent pas plus efficaces. L'inefficacité relative de la mélatonine à libération prolongée de 2 mg suggère qu'une concentration plus élevée du pic de mélatonine fonctionne mieux. Le bénéfice paraît plus grand lorsqu'il y a davantage de fuseaux horaires traversés et est moins important pour les vols vers l'ouest.

Mélatonine et travail posté

Travail posté et *jet lag* partagent des facteurs de causalité proches (déplacement de phase), mais le *jet lag* est le résultat d'un simple déplacement avec des changements parallèles de l'environnement, tandis que le travail posté est une situation chronique faite de conflits répétés par rapport aux synchroniseurs physiques et sociaux. Le travail posté est associé à de nombreux problèmes de santé et des risques d'accidents au travail en raison d'une dette de sommeil chronique entraînant une altération des fonctions d'éveil et de performances au travail [56–59]. La plupart des études ont ainsi montré que les rythmes circadiens de la vigilance et des performances cognitive et psychomotrice sont parallèles au rythme circadien de la température corporelle [60,61] avec un minimum qui coïncide avec le trou du rythme circadien de la température. La diminution des effets délétères du travail posté par la mélatonine dépend du type de rotation. Les rotations lentes (par exemple tous les sept jours) nécessitent de créer un retard de phase pour améliorer la durée du sommeil pendant le jour et la qualité de la vigilance nocturne, ainsi que l'efficacité au travail [48,49,62–64]. Lors des rotations rapides pendant lesquelles l'adaptation n'est pas désirée, l'administration de mélatonine aide à l'induction du sommeil avant la nuit de travail sans déplacement de la phase circadienne [65].

Mélatonine et cécité

Comme la mélatonine est capable d'entraîner les rythmes en libre cours sur des modèles animaux [66], son utilisation a été proposée chez les personnes aveugles en libre cours [46,63,67–71] et chez les patients souffrant de désordres du cycle veille–sommeil irrégulier [72]. La grande difficulté reste de déterminer le meilleur moment d'administration de l'hormone. La plupart des personnes aveugles sont en libre cours, en dépit de la présence de synchroniseurs circadiens, et ont une périodicité circadienne supérieure à 24 heures ce qui nécessite leur remise à l'heure. Le début du sommeil se décale tous les jours et s'observe donc plus tard chaque jour. Il est alors nécessaire de déterminer « l'heure biologique interne » pour chaque individu, afin d'évaluer à partir de la courbe de réponse de phase (PRC) l'heure adéquate d'administration de mélatonine permettant un déplacement de phase du cycle veille–sommeil dans la bonne direction. Alors que de nombreuses études concordantes ont rapporté les effets de la mélatonine sur les patients en avance de phase lorsque l'hormone est administrée en début de soirée, les travaux sur son administration tôt le matin pour contrer les effets du retard de phase sont sujet à controverse [73,74]. Les larges différences interindividuelles de la pharmacocinétique de l'hormone peuvent être une partie de l'explication de ces résultats contradictoires.

En pratique, le traitement est réalisé juste avant l'heure du coucher quand les sujets sont dans la « bonne » phase du sommeil, c'est-à-dire quand le désir d'aller se coucher est conforme aux impératifs environnementaux ou sociaux. Quand le traitement par la mélatonine est commencé dans les heures correspondant à l'avance de phase du PRC de l'hormone, les sujets aveugles en libre cours peuvent alors

être entraînés en une semaine environ, sur une période proche de 24 heures [75].

Mélatonine et irrégularité du cycle veille—sommeil

L'organisation stricte du nyctémère (repas, activité, siestes...) peut permettre une amélioration en synchronisant le patient sur les donneurs de temps. Mélatonine et vitamine B12 ont été utilisées sans faire la preuve de leur efficacité.

Mélatonine et dépression

La perturbation de l'organisation circadienne a été proposée comme un des facteurs d'explication possible de certains troubles de l'humeur dans la dépression. Le pic nocturne de mélatonine est diminué chez les patients déprimés et le profil circadien de l'hormone présente, selon les patients, soit une avance de phase, soit un retard de phase [76]. L'activité antidépressive de la mélatonine, puis plus récemment celle d'un agoniste mélatoninergique non encore commercialisé (agomélatine, S20098) a été montrée dans une étude pilote sur le traitement des dépressions majeures [77].

Les chronobiotiques autres que la mélatonine

D'autres molécules que la mélatonine ont été annoncées comme ayant des propriétés chronobiotiques et donc capables de reentraîner une horloge désynchronisée.

La vitamine B12

Avec le succès du traitement par la vitamine B12 d'un patient avec un cycle veille—sommeil irrégulier [78], cette vitamine a été considérée comme capable d'entraîner les rythmes circadiens dans divers troubles circadiens du sommeil [78–80] et même d'avancer la phase du rythme circadien de la mélatonine chez les sujets en bonne santé [81]. Chez le rat, la perfusion de vitamine B12 a montré la prévention de la diminution de l'éveil et l'augmentation du sommeil *rapid eye movement* (REM) et non REM après une avance de huit heures du cycle lumière—obscurité [82]. Alors que chez le rat l'administration intraveineuse [83] et l'infusion intracérébroventriculaire de méthyl-cobalamine [84] ont montré des effets promoteurs du sommeil, les rares études sur l'homme avec 3 mg de méthyl-cyanocobalamine ou de cyanocobalamine donnés pendant deux semaines à des sujets en bonne santé diminuaient l'excrétion de 6-sulfatoxymélatonine et réduisaient la durée du sommeil sans aucun effet sur la température corporelle ou la cortisolurie [85]. Par contraste, aucun effet de la vitamine B12 n'a été trouvé après quatre semaines de traitement chez 50 patients souffrant d'un sommeil avec retard de phase [86]. Au total, les mécanismes possibles d'action de la vitamine B12 sur le sommeil, s'ils existent, ne sont donc pas très clairs et les bénéfices de son utilisation dans le traitement des désordres circadiens chez l'homme ne sont pas démontrés.

Les benzodiazépines

Les benzodiazépines facilitent le re-entraînement des rythmes circadiens chez le rat après des déplacements du cycle lumière—obscurité ou après des pulses de lumière chez des animaux en libre cours étudiés en condition d'obscurité constante [87–89]. L'intérêt s'est accru après la démonstration chez le hamster doré qu'une administration aiguë de triazolam entraînait un déplacement de phase de l'activité locomotrice [90–92] selon une courbe de réponse de phase inverse de celle de la lumière [93,94]. Une augmentation de l'activité motrice des animaux semble être requise pour que les effets prennent place, suggérant l'implication des systèmes centraux mono-aminergiques. Il a été récemment montré que cet effet du triazolam sur le hamster est potentialisé par l'administration conjointe de mélatonine [95]. Malheureusement, les effets du triazolam paraissent spécifiques du hamster doré, car ils n'ont pas été observés dans d'autres espèces de rongeurs.

Chez l'homme, des résultats contradictoires ont été publiés sur le triazolam : absence d'effets sur le sommeil après un vol transméridien de huit zones vers l'est [96] ou au contraire accélération significative du re-entraînement après un vol transméridien sur huit zones vers l'ouest [97]. Une autre benzodiazépine, le témazépam, comparée aux effets de la mélatonine et d'un placebo [98], diminue les performances neurocomportementales et, contrairement aux hamsters pour lesquels les benzodiazépines sont stimulantes, le témazépam a des effets sédatifs prononcés. Le risque important d'addiction devrait prohiber l'utilisation des benzodiazépines comme chronobiotiques chez l'homme au moins dans des conditions d'utilisation chronique pour resynchroniser l'horloge.

Autres médicaments

De nombreux autres médicaments ont été testés. La caféine à libération prolongée (300 mg) entraîne une resynchronisation des rythmes hormonaux plus rapide après un vol vers l'est sur sept zones [99]. Parmi les antidépresseurs, la gépironne, un agoniste partiel de récepteurs 5-HT_{1A} avance la phase des rythmes quand elle est injectée au hamster pendant le jour subjectif, mais n'a pas d'effet pendant la nuit subjective [100]. Enfin, la comparaison chez 78 patients souffrant de dépression saisonnière des effets de l'administration de fluoxétine accompagnée d'une exposition à la lumière faible contre un placebo accompagné d'une exposition à la lumière forte a établi que les deux types de protocoles entraînaient un effet antidépresseur et une avance de phase observée sur les caractéristiques du sommeil [101].

La lumière dans les désordres des rythmes circadiens

La lumière transmise à travers la rétine est le synchroniseur le plus important pour l'entraînement de l'horloge et par voie de conséquence d'un certain nombre de rythmes circadiens, y compris celui de la mélatonine, utilisée dans le traitement des désordres chronobiologiques [102,103]. Dans

tous les cas où le cycle lumière—obscurité est modifié, par exemple vols transméridiens [104,105], lors du travail posté de nuit [106,107] ou en cas de cécité, le profil sécrétoire de la mélatonine est perturbé.

La lumière agit sur la sécrétion de mélatonine différemment en fonction de l'heure d'exposition. Lorsque l'exposition a lieu la nuit au moment du pic de sécrétion (2 h 00–3 h 00), on observe une inhibition totale de la sécrétion de mélatonine, qui persiste pendant toute la durée d'exposition [14]. En fonction de l'heure d'exposition, la lumière avance ou retarde la phase des rythmes circadiens. Outre l'heure d'exposition, l'effet de la lumière dépend de l'espèce et de ses caractéristiques (intensité, durée, spectre).

En l'absence totale de lumière (à l'obscurité), le rythme circadien de la mélatonine n'est plus synchronisé avec l'environnement et est en déphasage avec le cycle extérieur lumière—obscurité (phénomène de libre cours) [102]. Comme la lumière est la portion visible du spectre électromagnétique, d'autres longueurs d'onde pourraient être susceptibles d'intervenir sur la sécrétion de la mélatonine. Nous avons récemment montré l'absence d'effets chez l'homme exposé à des champs magnétiques de 50 Hz, même lorsque l'exposition a duré 20 ans [108].

La lumière forte et la mélatonine exogène peuvent déplacer l'horloge circadienne selon une courbe de réponse de phase dans laquelle l'importance et la direction du déplacement dépendent de l'heure d'application du stimulus (Fig. 6), mais les deux signaux agissent différemment. Chez l'homme, l'exposition à la lumière forte le matin, à la fin du sommeil, entraîne une avance de phase, tandis que la mélatonine donnée pendant la période du sommeil et le matin entraîne un retard de phase. Par ailleurs, l'exposition à la lumière en soirée au début de la période du sommeil retarde la phase des rythmes circadiens, tandis que la mélatonine donnée en fin d'après-midi ou en soirée entraîne une avance de phase. L'exposition à la lumière est recommandée quand des déplacements de phase importants sont nécessaires rapidement, comme par exemple lors du *jet lag* ou du travail posté, alors que l'administration orale de mélato-

nine est plus intéressante dans la plupart des conditions, en particulier dans le sommeil avec retard ou avance de phase et dans les désordres du sommeil irrégulier, ce qui nécessite une remise à l'heure continue de la phase. Il a été observé que le traitement par la lumière ou par la mélatonine peut avoir des effets additifs [109,110].

Chronothérapie des perturbations de l'horloge

Elle a pour but de remettre à l'heure l'horloge biologique dans les syndromes d'avance ou de retard de phase du sommeil en décalant l'heure de coucher du patient. Ces protocoles de chronothérapie, assez contraignants, nécessitent une grande motivation et devront être préférentiellement réalisés en milieu hospitalier. Ils donnent des résultats satisfaisants, mais nécessitent que les horaires de sommeil soient maintenus strictement par la suite (week-ends et vacances compris).

Chronothérapie du syndrome de retard de phase du sommeil

Elle consiste à retarder l'heure du coucher, c'est-à-dire que le patient doit se coucher chaque jour trois heures plus tard que la veille, en gardant une durée de sommeil fixe. Le patient est ainsi soumis à un cycle veille—sommeil de 27 heures. Il se recale en sept jours.

Chronothérapie du syndrome d'avance de phase du sommeil

Elle consiste à avancer les horaires de coucher de trois heures tous les jours pendant sept jours jusqu'à un recalage du coucher vers 22 h 00–23 h 00. Elle est plus difficile à mettre en œuvre que la précédente, car les patients ont de grandes difficultés à s'endormir aux heures indiquées car on diminue la période circadienne.

Photothérapie

Elle consiste à exposer le patient à une lumière blanche de 2500 lux pendant une à deux heures le matin ou en soirée selon le type de décalage à traiter, et elle permet de consolider la chronothérapie.

Conclusions

L'importance du respect des rythmes biologiques et de l'horloge, des horloges qui les gouvernent, le traitement approprié de leurs désordres ont été récemment soulignés dans des études épidémiologiques montrant le lien entre mélatonine—lumière—travail posté—travail de nuit. La perturbation des rythmes biologiques fait ainsi dorénavant partie intégrante des questions de santé publique.

En effet, le risque relatif de cancer du sein est augmenté de façon significative chez les femmes travaillant régulièrement la nuit. Une étude portant sur 814 cancers du sein et 794 témoins fait état d'une augmentation, après

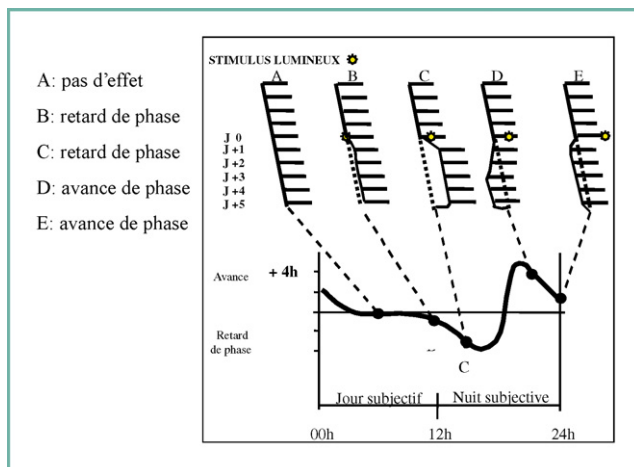


Figure 6. Courbes de réponse de phase de la lumière sur l'activité motrice d'un rongeur (d'après Moore-Ede).

Phase response curve of light on rodent motor activity (from Moore-Ede).

ajustement des facteurs confondants, de 60% du risque de cancer du sein (RR = 1,6 ; 1–25 ; $p < 0,05$) avec augmentation du risque lorsque le nombre d'années d'exposition est plus élevé [111]. Une étude prospective de cohorte a porté sur 78 562 infirmières suivies dix ans (Nurses Health Study). Par comparaison avec les infirmières ne travaillant pas la nuit, celles qui avaient un travail nocturne (au moins trois nuits par mois) pendant 30 ans présentaient une augmentation significative du risque relatif de 36% (RR = 1,36 ; 1,05–1,78 ; $p < 0,05$) [112].

La troisième étude, portant sur 7565 femmes ayant un cancer du sein, montre un risque relatif significatif de 1,5 (1,2–1,7 ; $p < 0,05$) [113] pour celles qui travaillaient la nuit. L'hypothèse mécanistique avancée est la diminution du pic nocturne de mélatonine, liée à l'éclairage la nuit, entraînant une augmentation des estrogènes, de l'estradiol en particulier, ce qui augmente la croissance et la prolifération des cellules hormonosensibles du sein. Si ces données étaient confirmées, elles poseraient un important problème de santé publique. Le Centre international de recherche sur le cancer a ainsi classé tout récemment le travail posté et le travail de nuit dans la liste des situations possiblement cancérigènes pour l'homme [114]. Il reste à préciser cependant si d'autres facteurs de confusion que ceux recherchés par les auteurs ne sont pas susceptibles d'expliquer ces résultats.

Références

- [1] Klisch C, Mahr S, Meissi H. Circadian activity rhythms and phase-shifting of cultured neurons of the rat suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol Int* 2006;23:181–90.
- [2] Karakas A, Gündüz B. Suprachiasmatic nuclei may regulate the rhythm of leptin hormone release in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Chronobiol Int* 2006;23:225–36.
- [3] 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.
- [4] Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 1994;166:63–6.
- [5] Krauchi K. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol Int* 2006;23:475–84.
- [6] Touitou Y, editor. *Biological clocks. Mechanisms and applications*. Amsterdam: Elsevier, Excerpta Medica; 1998. p. 584.
- [7] Touitou Y, editor. *Mécanismes et physiopathologie des fonctions rythmiques*. Paris: Vernazobres; 2003. p. 423.
- [8] 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.
- [9] Duffy JF, Wright Jr KP. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms* 2005;20:326–38.
- [10] Costa G, Sartori G, Akerstedt T. Influence of flexibility and variability of working hours on health and well-being. *Chronobiol Int* 2006;23:1125–37.
- [11] Touitou Y, Haus E. *Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994. p. 730.
- [12] Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267–9.
- [13] Bogdan A, Bouchareb B, Touitou Y. Ramadan fasting alters endocrine and neuroendocrine circadian patterns. Meal-time as a synchronizer in humans? *Life Sci* 2001;68:1607–15.
- [14] Touitou Y, Arendt J, Pévet P, editors. *Melatonin and the pineal gland: from basic science to clinical application*. Amsterdam: Elsevier, Excerpta Medica; 1993. p. 393.
- [15] Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet* 2005;6:544–56.
- [16] Reinberg AE, Ashkenazi I, Smolensky MH. Echronism, allochronism and dyschronism: is internal desynchronization of human circadian rhythms a sign of illness? *Chronobiol Int* 2007;24:553–88.
- [17] Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM, Spielman AJ, Zimmerman JC, Dement W, et al. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:737–46.
- [18] Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJW, Gunning WB. Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. *Chronobiol Int* 2005;22:559–70.
- [19] Benoit O, Goldenberg F. *L'insomnie chronique*. Paris: Masson; 2004. p. 194.
- [20] Touitou Y, Bogdan A. Promoting adjustment of the sleep–wake cycle by chronobiotics. *Physiol Behav* 2007;90:294–300.
- [21] Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006;23:21–37.
- [22] Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, et al. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *Br Med J* 1994;309:167.
- [23] Nave R, Peled R, Lavie P. Melatonin improves evening napping. *Eur J Pharmacol* 1995;275:213–6.
- [24] Reid K, Van Den Heuvel C, Dawson D. Day-time melatonin administration: effects on core temperature and sleep onset latency. *J Sleep Res* 1996;5:150–4.
- [25] Gilbert SS, Van Den Heuvel C, Dawson D. Daytime melatonin and temazepam in young adult humans: equivalent effects on sleep latency and body temperatures. *J Physiol (Lond)* 1999;514:905–14.
- [26] Hugues RJ, Badia P. Sleep-promoting and hypothermic effects of daytime melatonin administration in humans. *Sleep* 1997;20:124–31.
- [27] Dahlitz M, Alvarez B, Parkes JD, English J, Arendt J, Vignau J. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991;337:1121–4.
- [28] Dagan Y, Yovel I, Hallis D, Eisenstein M, Raichik I. Evaluating the role of melatonin in the long-term treatment of delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Chronobiol Int* 1998;15:181–90.
- [29] Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart ACW, Van Der Meer YG. Delayed sleep phase syndrome: a placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res* 1998;7:135–43.
- [30] Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001;63:40–8.
- [31] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. *J Gen Intern Med* 2005;20:1151–8.
- [32] Lewy AJ. Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int* 2006;23:403–12.
- [33] Munday K, Benloucif S, Harsanyi K, Dubocovich ML, Zee PC. Phase dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin. *Sleep* 2005;28:1214–6.
- [34] Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000;343:1070–7.

- [35] Skene DJ, Lockley SW, Arendt J. Melatonin in circadian sleep disorders in the blind. *Biol Signals Recept* 1999;8:90–5.
- [36] Brusco LI, Fainstein I, Marquez M, Cardinali DP. Effects of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. *Biol Signals Recept* 1999;8:126–31.
- [37] Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *Br Med J* 2006;332:385–93.
- [38] Miyamoto M. Effect of ramelteon (TAK-375), a selective MT₁/MT₂ receptor agonist, on motor performance in mice. *Neurosci Lett* 2006;402:201–4.
- [39] Miyamoto M, Nishikawa H, Doken Y, Hirai K, Uchikawa O, Ohkawa S. The sleep-promoting action of ramelteon (TAK-375) in freely moving cats. *Sleep* 2004;27:1319–25.
- [40] Yukuhiro N, Kimura H, Nishikawa H, Ohkawa S, Yoshikubo S, Miyamoto M. Effects of ramelteon (TAK-375) on nocturnal sleep in freely moving monkeys. *Brain Res* 2004;19:59–66.
- [41] Pévet P, Bothorel B, Slotten H, Saboureau M. The chronobiotic properties of melatonin. *Cell Tissue Res* 2002;309:183–91.
- [42] Poirel VJ, Boggio V, Pévet P, Masson-Pévet M, Gauer F. Contrary to other non-photic cues, acute melatonin injection does not induce immediate changes of clock genes mRNA expression in the rat suprachiasmatic nuclei. *Neuroscience* 2003;120:745–55.
- [43] Cardinali DP, Furio AM, Reyes MP. Clinical perspectives for the use of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1057:327–36.
- [44] Arendt J, Aldhous M, English J, Marks V, Arendt JH. Some effects of jet lag and their alleviation by melatonin. *Ergonomics* 1987;30:1379–93.
- [45] Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J* 1986;292:1170.
- [46] Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW, Deacon S. Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. *J Biol Rhythms* 1997;12:604–17.
- [47] Samel A, Wegmann HM, Vejvoda M, Maass H, Gundel A, Schütz M. Influence of melatonin treatment on human circadian rhythmicity before and after a simulated 9-h time shift. *J Biol Rhythms* 1991;6:235–48.
- [48] Sharkey KM, Eastman CI. Melatonin phase shifts human circadian rhythms in a placebo-controlled simulated night-work study. *Am J Physiol* 2002;282:R454–63.
- [49] Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. *Sleep Med Rev* 2002;6:407–20.
- [50] Takahashi T, Sasaki M, Itoh H, Yamadera W, Ozone M, Obuchi K, et al. Melatonin alleviates jet lag symptoms caused by an 11-h eastward flight. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56:301–2.
- [51] Nickelsen T, Samel A, Vejvoda M, Wenzel J, Smith B, Gerzer R. Chronobiotic effects of the melatonin agonist LY 156735 following a simulated 9 h time shift: results of a placebo-controlled trial. *Chronobiol Int* 2002;19:915–36.
- [52] Tuma J, Strubbe JH, Mocaer E, Koolhaas JM. S 20098 affect the freerunning rhythms of body temperature and activity and decreases lightinduced phase delays of circadian rhythms of the rat. *Chronobiol Int* 2001;18:781–99.
- [53] Hirai K, Kita M, Ohta H, Nishikawa H, Fujiwara Y, Ohkawa S, et al. Ramelteon (TAK-375) accelerates reentrainment of circadian rhythm after a phase advance of the light–dark cycle in rats. *J Biol Rhythms* 2005;20:27–37.
- [54] McGechan A, Wellington K. Ramelteon. *CNS Drugs* 2005;19:1057–65.
- [55] Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2. CD001520.
- [56] Van Dongen HPA. Shift work and inter-individual differences in sleep and sleepiness. *Chronobiol Int* 2006;23:1139–47.
- [57] Oginska H, Pokorski J. Fatigue and mood correlates of sleep length in three age-social groups: school children, students, and employees. *Chronobiol Int* 2006;23:1317–28.
- [58] Dorrian J, Lamond N, Van den Herve C, Pincombe J, Rogers AE, Dawson D. A pilot study of the safety implications of Australian nurses' sleep and work hours. *Chronobiol Int* 2006;23:1149–63.
- [59] Folkard S, Lombardi DA, Spencer MB. Estimation the circadian rhythm in the risk of occupational injuries and accidents. *Chronobiol Int* 2006;23:1181–92.
- [60] Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, et al. Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 1989;244:1328–33.
- [61] Folkard S, Monk TH. Hours of work: temporal factors in work scheduling. New York: John Wiley and Sons; 1985.
- [62] Folkard S, Arendt J, Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int* 1993;10:315–20.
- [63] Sack RL, Lewy AJ. Melatonin as a chronobiotic: treatment of circadian desynchrony in night workers and the blind. *J Biol Rhythms* 1997;12:595–603.
- [64] Sharkey KM, Fogg LF, Eastman CI. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res* 2001;10:181–92.
- [65] Rajaratnam SM, Dijk DJ, Middleton B, Stone B, Arendt BM. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-h production of reproductive hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4303–9.
- [66] Redman J, Armstrong S, Ng KT. Free-running activity rhythms in the rat: entrainment by melatonin. *Science* 1983;219:1089–91.
- [67] Arendt J, Aldhous ME, Wright J. Synchronisation of a disturbed sleep–wake cycle in a blind man by melatonin treatment. *Lancet* 1988;2:772–3.
- [68] Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Stevenson J, Keith LD. Melatonin administration to blind people: phase advances and entrainment. *J Biol Rhythms* 1991;6:249–61.
- [69] Aldhous ME, Arendt J. Assessment of melatonin rhythms and the sleep wake cycle in blind subjects. In: Arendt J, Pevet P, editors. *Advances in pineal research*. 1991. p. 307–11.
- [70] Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of freerunning circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000;343:1070–7.
- [71] Lewy AJ, Emens JS, Bryan JL, Yuhus K, Jackman AR. Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose–response curve. *Chronobiol Int* 2005;22:1093–106.
- [72] Dagan Y, Ayalon L. Case study: psychiatric misdiagnosis of non-24-h sleep–wake cycle schedule disorder resolved by melatonin. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1271–5.
- [73] Zaidan R, Geoffriau M, Brun J, Taillard J, Bureau C, Chazot G, et al. Melatonin is able to influence its secretion in humans: description of a phase–response curve. *Neuroendocrinology* 1994;60:105–12.
- [74] Wirz-Justice A, Werth E, Renz C, Müller S, Kräuchi K. No evidence for a phase delay in human circadian rhythms after a single morning melatonin administration. *J Pineal Res* 2002;32:1–5.
- [75] Hack LM, Lockley SW, Arendt J, Skene DJ. The effect of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythm of blind subjects. *J Biol Rhythms* 2003;18:420–9.
- [76] Crasson M, Kjiri S, Colin A, Legros JJ. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:1–12.

- [77] L o H, Hale A, D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:239–47.
- [78] Kamgar-Parsi B, Wehr TA, Gillin JC. Successful treatment of human non 24-h sleep–wake syndrome. *Sleep* 1983;6:257–64.
- [79] Okawa M, Mishima K, Nanami T, Shimizu T, Iijima S, Hishikawa Y, et al. Vitamin B12 treatment for sleep–wake rhythm disorders. *Sleep* 1990;13:15–23.
- [80] Ohta T, Ando K, Iwata T, Ozaki N, Kayukawa Y, Terashima M, et al. Treatment of persistent sleep–wake schedule disorders in adolescents with methylcobalamin (Vitamin B12). *Sleep* 1991;14:414–8.
- [81] Honma K, Kohsaka M, Fukuda N, Morita N, Honma S. Effects of vitamin B12 on plasma melatonin rhythm in humans: increased light sensitivity phase-advances the circadian clock? *Experientia* 1992;48:16–20.
- [82] Kiuchi T, Sei H, Seno H, Sano A, Morita Y. Effect of vitamin B12 on the sleep–wake rhythm following an 8-h advance of the light–dark cycle in the rat. *Physiol Behav* 1997;61:551–4.
- [83] Chang HY, Sei H, Morita Y. Effects of intravenously administered vitamin B12 on sleep in the rat. *Physiol Behav* 1995;57:1019–24.
- [84] Inou  S, Honda K. Sleep-promoting and temperature-modulatory activities of vitamin B12 in rats. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991;45:943–4.
- [85] Mayer G, Kroger M, Meier-Ewert K. Effect of vitamin B12 on performance and circadian rhythm in normal subjects. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:456–64.
- [86] Okawa M, Takahashi K, Egashira K, Furuta H, Higashitani Y, Higuchi T, et al. Vitamin B12 treatment for delayed sleep phase syndrome: a multicenter double-blind study. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:275–9.
- [87] Childs G, Redfern PD. A circadian rhythm in passive avoidance behaviour: the effect of phase-shift and the benzodiazepines. *Neuropharmacology* 1981;20:1365–6.
- [88] Ralph MR, Menaker M. Effects of diazepam on circadian phase-advances and delays. *Brain Res* 1986;372:405–8.
- [89] Ralph MR, Menaker M. GABA regulation of circadian responses to light. I. Involvement of GABAA-benzodiazepine and GABA_B receptors. *J Neurosci* 1989;9:2858–65.
- [90] Turek FW, Lee-Olson S. A benzodiazepine used in the treatment of insomnia phase-shifts the mammalian circadian clock. *Nature* 1986;321:167–8.
- [91] Joy JE, Lee-Olson S, Turek FW. Single injections of triazolam, a short-acting benzodiazepine, lengthen the period of the circadian activity rhythm in golden hamsters. *Experientia* 1989;45:152–4.
- [92] Van Reeth O, Turek FW. Administering triazolam on a circadian basis entrains the activity rhythm of hamsters. *Am J Physiol* 1989;256:R639–45.
- [93] Turek FW, Lee-Olson S. Dose response curve for the phase-shifting effect of triazolam on the mammalian circadian clock. *Life Sci* 1987;40:1033–8.
- [94] Joy JE, Turek FW. Combined effects on the circadian clock of agents with different phase response curves: phase-shifting effects of triazolam and light. *J Biol Rhythms* 1992;7:51–63.
- [95] Kolker DE, Olson SL, Dutton-Boilek J, Bennett KM, Wallen EP, Horton TH, et al. Feeding elatonin enhances the phase shifting response to triazolam in both young and old golden hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R1382–8.
- [96] Penetar DM, Belenky G, Garrigan JJ, Redmond DP. Triazolam impairs learning and fails to improve sleep in long-range aerial deployment. *Aviat Space Environ Med* 1989;60:594–8.
- [97] Buxton OM, Copinschi G, Van Onderbergen A, Karrison TG, Van Cauter E. A benzodiazepine hypnotic facilitates adaptation of circadian rhythms and sleep–wake homeostasis to an eight hour delay shift simulating westward jet lag. *Sleep* 2000;23:915–27.
- [98] Rogers NL, Kennawy DJ, Dawson D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration. *J Sleep Res* 2003;12:207–12.
- [99] Pierard C, Beaumont M, Enslin M, Chauffard F, Tan DX, Reiter DJ, et al. Resynchronization of hormonal rhythms after an eastbound flight in humans: effects of slow-release caffeine and melatonin. *Eur J Appl Physiol* 2001;85:144–50.
- [100] Van Reeth O, Olivares E, Zhang Y, Tripathi B, Turek FW. Chronobiotic effects of gepirone, a potential antidepressant with 5HT_{1A} receptor partial agonist properties. *Behav Pharmacol* 1999;10:119–30.
- [101] Murray G, Michalak EE, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, Morehouse R, et al. Therapeutic mechanism in seasonal affective disorder: do fluoxetine and light operate through advancing circadian phase? *Chronobiol Int* 2005;22:937–43.
- [102] Touitou Y. The effect of ageing on melatonin secretion: clinical aspects. In: Redfern PD, editor. *Chronotherapeutics*. Pharmaceutical Press; 2003. p. 369–91.
- [103] Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol* 2001;36:1083–100.
- [104] Carruthers M, Arguelles AE, Mosovich A. Man in transit: biochemical and physiological changes during intercontinental flights. *Lancet* 1976;977–80.
- [105] Daan S, Lewy AJ. Scheduled exposure to daylight: a potential strategy to reduce ‘‘jet lag’’ following transmeridian flight. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:566–8.
- [106] Miyauchi F. Night-shifted work affects circadian rhythms of melatonin, prolactin and LH. In: Touitou Y, Arendt J, P vet P, editors. *Melatonin and the pineal gland: from basic science to clinical application*. Elsevier Science Publishers; 1993. p. 383–6.
- [107] Touitou Y, Motohashi Y, Reinberg A, Touitou C, Bourdeleau P, Bogdan A, et al. Effect of shift work on the secretory nighttime patterns of melatonin, prolactin, cortisol and testosterone. *Eur J Appl Physiol* 1990;60:288–92.
- [108] Touitou Y, Lambrozo J, Camus F, Charbuy H. Magnetic field and the melatonin hypothesis. A study of workers chronically exposed to 50-Hz magnetic fields. *Am J Physiol* 2003;284:R1529–35.
- [109] Doljansky JT, Kannety H, Dagan Y. Working under daylight intensity lamp: an occupational risk for developing circadian rhythm sleep disorder? *Chronobiol Int* 2005;22:597–605.
- [110] Revell VL, Burgess HJ, Gazda CJ, Smith MR, Fogg LF, Eastman CI. Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:54–9.
- [111] Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night-shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1557–62.
- [112] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses health study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1563–8.
- [113] Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12:74–7.
- [114] Straif K. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8:1065–6.
- [115] 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 6 weeks. *Life Sci* 2003;73:3339–49.