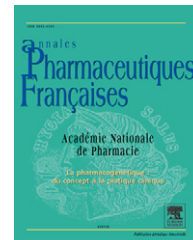




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



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 pace-maker) 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].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478390>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478390>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)