



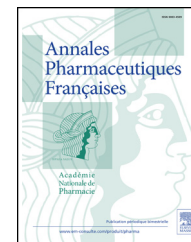
ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## QUESTION D'ACTUALITÉ

# À propos du système circadien chez l'homme : de l'horloge interne à la sécrétion de mélatonine<sup>☆</sup>

*The circadian system in man: From the internal clock to melatonin secretion*

**Y. Touitou**

Unité de chronobiologie, Fondation A.-de-Rothschild, 25, rue Manin, 75019 Paris, France

Reçu le 29 janvier 2016 ; accepté le 12 février 2016

### MOTS CLÉS

Horloge interne ;  
Lumière ;  
Mélatonine ;  
Synchronisation ;  
Désynchronisation

**Résumé** L'horloge interne (ou horloge biologique), localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur, est sous le contrôle de gènes d'horloge et de facteurs de l'environnement qui synchronisent l'horloge sur 24 h. La désynchronisation dont les causes sont nombreuses (travail posté et de nuit, vol transméri dien, vieillissement, certaines maladies psychiatriques, cécité, certains médicaments...) est un état correspondant à une dissociation du temps biologique représenté par l'horloge par rapport au temps astronomique représenté par notre montre. La lumière est un élément essentiel de contrôle du système circadien, un ensemble qui comprend l'horloge, le tractus rétinohypothalamique et la mélatonine, sécrétée par la pinéale, une neurohormone considérée comme l'aiguille de l'horloge. Lumière et mélatonine agissent selon une courbe de réponse de phase très utile à mettre en application pour le traitement, en particulier, des troubles circadiens.

© 2016 Publié par Elsevier Masson SAS pour l'Académie Nationale de Pharmacie.

### KEYWORDS

Clock;  
Light;

**Summary** The internal or biological clock which is located in the suprachiasmatic nuclei of the anterior hypothalamus is controlled by clock genes and environmental factors which are able to synchronize the clock to 24 h. Rhythm desynchronization (shiftwork and nightwork,

<sup>☆</sup> Présenté partiellement lors d'une question d'actualité lors de la séance de l'Académie nationale de pharmacie du 2 décembre 2015.  
Adresse e-mail : [yan.touitou@chronobiology.fr](mailto:yan.touitou@chronobiology.fr)

Melatonin;  
Synchronization;  
Rhythm  
desynchronization

transmeridian flights, aging, some psychiatric diseases, blindness, intake of some drugs...) occurs when the internal clock does no longer work in harmony with the astronomical time i.e. our watch. The circadian system consists of three major elements, which are the clock, the retinohypothalamic tract and melatonin which is secreted by the pineal gland and considered as the arrow of the clock. Both light and melatonin present a phase response curve useful for the treatment of sleep circadian disorders.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Académie Nationale de Pharmacie.

La structure temporelle des mammifères, y compris l'espèce humaine, est caractérisée par des rythmes de différentes périodes comprenant les rythmes ultradiens de période inférieure à 20 h (rythmes des hormones peptidiques par exemple), les rythmes circadiens de période égale à  $24 \pm 4$  h (rythme du cortisol ou de la température corporelle par exemple), et les rythmes infradiens avec les rythmes mensuels ou annuels par exemple. Ces rythmes sont générés et contrôlés par une horloge interne considérée comme l'horloge principale localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur à côté de laquelle ont été identifiées des horloges périphériques présentes dans de nombreux tissus comme le foie, le rein, le cœur, la peau, la rétine... et capables de fonctionner de façon autonome [1].

est exclusivement diurne, la vie sociale, auxquels s'ajoute l'heure des repas dans certaines conditions particulières [4]. Les facteurs saisonniers correspondant aux modifications de la température, de l'humidité et de la photopériode jouent également leur rôle dans la synchronisation des organismes. Les synchroniseurs contrôlent les rythmes circadiens mais ne les créent pas. Ils entraînent sur 24 heures les rythmes circadiens dont la période naturelle est de 24,2 heures, on les appelle encore pour cette raison agents d'entraînement ou agent donneurs de temps. Au total, ces expériences d'isolement comme les travaux plus récents de génétique mettant en évidence les gènes d'horloge, soulignent que les rythmes circadiens sont de nature endogène et sont contrôlés par les facteurs de l'environnement.

## Facteurs endogènes et exogènes de synchronisation de l'horloge

L'horloge interne est synchronisée d'une part, par une composante interne génétique et d'autre part, par une composante externe représentée par les facteurs de l'environnement comme les alternances de lumière et d'obscurité, de veille et de sommeil, des saisons, etc.

La composante endogène génétique des rythmes biologiques avait été suspectée de longue date dans les expériences d'isolement dites hors du temps, réalisées par des spéléologues, qui avaient permis de montrer la persistance des rythme circadiens dans ces conditions expérimentales d'isolement mais avec une période dite en libre-cours, c'est-à-dire légèrement différente de 24 heures, car la période n'est plus entraînée sur 24 h par les facteurs de l'environnement. Le même type de démonstration a pu être réalisé dans des laboratoires spécialement équipés de chambres fortes à l'abri des facteurs environnementaux et dans des conditions constantes de température, humidité, luminosité etc. La composante génétique est constituée de gènes appelés gènes d'horloge comme les gènes *Clock*, *Bmal1*, *Per* et *Cry* [2,3].

La composante exogène des rythmes biologiques correspond aux facteurs de l'environnement. Toutes les alternances de l'environnement peuvent être considérées comme des synchroniseurs, certaines étant cependant plus importantes que d'autres. Chez l'homme, les synchroniseurs prépondérants sont les alternances de la lumière et de l'obscurité c'est-à-dire du jour et de la nuit, les alternances d'activité et de repos correspondant aux périodes d'éveil et de sommeil chez une personne dont l'activité

## La lumière et le système circadien

La lumière est l'élément majeur de la composante exogène des rythmes biologiques et de la synchronisation circadienne. Au niveau de l'œil, les cellules ganglionnaires situées dans la couche interne de la rétine prennent en charge le signal lumineux grâce à un photorécepteur, la mélanopsine qui a la propriété de réguler les fonctions non visuelles comme la synchronisation des rythmes biologiques par la lumière, le cycle veille-sommeil, la vigilance et la constriction pupillaire. La mélanopsine est un photopigment sensible à la raie bleue (460–480 nm) du spectre lumineux dont le rôle est fondamental dans le fonctionnement du système circadien et l'entraînement des SCN [5,6].

Le système circadien est un ensemble qui part de l'œil pour aboutir à la glande pinéale qui produit la mélatonine, neurohormone essentielle au fonctionnement de l'horloge. Le signal apporté par la lumière est donc reçu par la rétine puis transmis à l'horloge interne (les SCN) par voie rétinohypothalamique pour aboutir, après plusieurs relais multisynaptiques, à la glande pinéale qui sécrète la mélatonine, hormone clé considérée comme l'aiguille de l'horloge [7].

Lorsque l'exposition à la lumière a lieu la nuit au moment du pic de sécrétion (02–03 h), la sécrétion de mélatonine reste totalement inhibée pendant toute la durée d'exposition [8]. La lumière, même de faible intensité comme celle apportée par les LED, tablettes ou téléphones portables, inhibe la sécrétion de mélatonine, une neurohormone sécrétée par la glande pinéale exclusivement la nuit et essentielle au fonctionnement du système circadien, la mélatonine est ainsi considérée comme l'hormone de

l'obscurité. Chez les adolescents qui utilisent toutes sortes de consoles y compris tard la nuit le retard de phase, souvent associé à terme à une dette de sommeil, est à l'origine de troubles de désynchronisation de l'horloge assimilés à un *jet lag* social, l'horloge n'étant plus en phase avec le milieu extérieur, préjudiciable à leur santé [9,10].

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 c'est-à-dire à l'obscurité, le rythme circadien de mélatonine n'est plus synchronisé avec l'environnement et est en déphasage avec le cycle extérieur lumière-obscurité (phénomène de libre-cours). Seule la lumière, portion visible du spectre électromagnétique, semble inhiber la sécrétion de mélatonine, l'absence d'effets sur cette sécrétion ayant été démontrée avec les très faibles fréquences (ELF, 50 Hz) et les radiofréquences (RF, 900 et 1800 MHz) [11–13].

Un autre effet de lumière est d'avancer ou de retarder la phase du système circadien selon l'heure d'exposition. L'exposition à la lumière le matin avance la phase des rythmes circadiens alors que l'exposition à la lumière en soirée retarde la phase des rythmes circadiens. Il existe ainsi une véritable courbe de réponse de phase qui est conceptuellement importante et utile car elle est à la base de la remise à l'heure de l'horloge dans diverses situations de désynchronisation comme les troubles du sommeil avec avance ou retard de phase [4–8]. Il s'agira alors d'administrer dans ces cas le stimulus à l'heure adéquate afin de contrecarrer le déplacement de phase à traiter. Outre l'heure d'exposition, l'effet de la lumière dépend de l'espèce et de ses caractéristiques (intensité, durée, spectre) [14–16]. En l'absence totale de lumière (à l'obscurité), le rythme circadien de mélatonine n'est plus synchronisé avec l'environnement et est en déphasage avec le cycle extérieur lumière-obscurité (phénomène de libre-cours).

## La mélatonine, aiguille de l'horloge

La mélatonine (N-acétyl-5 méthoxytryptamine) présente un rythme circadien de grande amplitude, très reproductible de jour en jour pour un même individu ce qui fait de l'hormone un marqueur important de la synchronisation circadienne. Elle est sécrétée par la glande pinéale ou épiphyse à partir du tryptophane comme précurseur. D'autres sources, extrapinéales, existent dans la rétine, le tractus digestif, certaines cellules sanguines. L'enzyme clé de sa synthèse est la N-acétyl-transférase (NAT) dont l'activité est élevée pendant la phase d'obscurité, ce qui explique l'importante sécrétion nocturne de l'hormone et la quasi-absence de sécrétion pendant la phase diurne. La mélatonine est donc un transducteur du signal lumineux donnant l'indication à l'organisme de la durée du jour et de la nuit [7].

Elle est capable, comme la lumière, de déplacer la phase des rythmes circadiens selon une courbe de réponse de phase qui est cependant différente de celle de la lumière : son administration le matin retarde la phase circadienne alors que dans la soirée la phase du rythme est avancée [4,5,17]. De nombreuses autres propriétés ont été décrites qui la font utiliser comme molécule chronobiotique

c'est-à-dire capable d'agir sur le système circadien pour le remettre à l'heure dans les troubles du sommeil [18]. C'est donc un agent de resynchronisation, parfois utilisée en association avec la lumière dans différentes situations de désynchronisation observées lors du vieillissement, le travail posté, le travail de nuit, les troubles circadiens du sommeil avec avance ou retard de phase, les décalages horaires liés aux vols transméridiens (*jet lag*), et lors de l'administration de certains médicaments [19,20].

La mélatonine possède par ailleurs des propriétés antioxydantes supérieures à celles de la vitamine E et des propriétés oncostatiques. La possible relation entre mélatonine et cancer a été mise en évidence dans plusieurs études épidémiologiques faisant état d'une augmentation significative de 60 à 100%, selon les études, du risque relatif (RR) de cancer du sein chez les femmes travaillant régulièrement la nuit [20–23].

Une des hypothèses mécanistiques avancées est que la diminution du pic nocturne de mélatonine liée à l'éclairage la nuit entraîne une augmentation des estrogènes, de l'estradiol en particulier, qui entraîne à son tour une augmentation de la croissance et de la prolifération des cellules hormonosensibles du sein. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC, IARC des Anglo-saxons) a souligné en 2007 qu'il y a « des preuves limitées de carcinogénicité du travail posté chez l'homme » mais qu'« une association positive a été observée entre l'exposition au travail posté et le cancer pour laquelle une interprétation causale est considérée comme crédible mais le hasard, les biais, et des facteurs confondants ne peuvent pas être éliminés ». Le CIRC a donc classé le travail posté et/ou de nuit dans le groupe 2A des « cancérogènes probables » car ils « impliquent une désorganisation circadienne » [20–22].

## Conclusion

Horloge interne, lumière et mélatonine forment ainsi un ensemble cohérent, le système circadien, très finement régulé par des gènes d'horloge et par divers facteurs de l'environnement dont le plus important chez l'homme est la lumière. L'organisme est synchronisé lorsque cet ensemble fonctionne de façon harmonieuse. À défaut, des troubles des rythmes circadiens apparaissent en lien avec une désynchronisation de l'horloge interne par rapport aux facteurs environnementaux. Cette désynchronisation peut poser problème comme ceux observés par exemple chez les travailleurs postés et les travailleurs de nuit, comme chez l'enfant et l'adolescent qui s'exposent de façon induite la nuit à diverses consoles (ordinateurs, téléphones portables, consoles de jeux.), et dans le vieillissement [24], avec comme conséquences une diminution du temps de sommeil pouvant aboutir à une véritable dette de sommeil avec toutes les conséquences délétères sur leur santé physique et mentale.

## Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Bartness TJ, Song CK, Demas GE. SCN efferents to peripheral tissues: implications for biological rhythms. *J Biol Rhythms* 2001;16:196–204.
- [2] Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB, Davis FC, Wilsbacher LD, King DP, et al. Role of the Clock protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 1998;280:1564–9.
- [3] Duguay DN, Cermakian N. The crosstalk between physiology and circadian clock proteins. *Chronobiol Int* 2009;26:1479–513.
- [4] Duffy JF, Kronauer DJ, Czeisler CA. Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol (London)* 1996;495:289–97.
- [5] Hughes S, Jagannath A, Hankins MW, Foster RG, Peirson SN. Photic regulation of clock systems. *Methods Enzymol* 2015;552:125–43.
- [6] Lucas RJ. Mammalian inner retinal photoreception. *Current Biol* 2013;23:R125–33.
- [7] Touitou Y, Arendt J, Pévet P, editors. Melatonin and the pineal gland: from basic science to clinical applications. Amsterdam: Elsevier Excerpta Medica; 1993.
- [8] Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267–9.
- [9] Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:1232–7.
- [10] Touitou Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *J Physiol Paris* 2013;107:323–6.
- [11] Touitou Y. Magnetic field and the melatonin hypothesis. A study of workers chronically exposed to 50-Hz magnetic fields. *Am J Physiol* 2003;284:R1529–35.
- [12] De Seze R, Ayoub J, Peray P, Miro L, Touitou Y. Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker. *J Pineal Res* 1999;27:237–42.
- [13] Selmaoui B, Bogdan A, Auzeby A, Lambrozo J, Touitou Y. Acute exposure to 50 Hz magnetic field does not affect hematologic or immunologic functions in healthy young men: a circadian study. *Bioelectromagnetics* 1996;17:364–72.
- [14] Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4502–5.
- [15] Warman VL, Dijk DJ, Warman GR, Arendt J, Skene DJ. Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neurosci Lett* 2003;342:37–40.
- [16] Wright HR, Lack LC, Kennaway DJ. Differential effects of light wavelength in phase advancing the melatonin rhythm. *J Pineal Res* 2004;36:140–4.
- [17] Lewy A. Clinical implications of the melatonin phase response curve. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3158–60.
- [18] Touitou Y, Bogdan A. Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics. *Physiol Behav* 2007;90:294–300.
- [19] Touitou Y, Coste O, Dispersyn G, Pain L. Disruption of the circadian system by environmental factors: effects of hypoxia, magnetic fields and general anesthetic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:928–45.
- [20] Costa G, Haus E, Stevens R. Shiftwork and cancer. Considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:163–79.
- [21] Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan BE, Ghissassi FE, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8:1065–6.
- [22] Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC working group report. *Occup Environ Med* 2011;68:54–62.
- [23] Puy H, Deybach JC, Baudry P, Callebert J, Touitou Y, Nordmann Y. Decreased nocturnal plasma melatonin levels in patients with recurrent acute intermittent porphyria attacks. *Life Sci* 1993;53:621–7.
- [24] Zhao ZY, Lu FH, Xie Y, Bogdan A, Touitou Y. Cortisol secretion in the elderly. Influence of age, sex and cardiovascular disease in a Chinese population. *Steroids* 2003;68:133–8.