

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/311597046>

# Désynchronisation de l'horloge interne : des conséquences en santé publique

Article in *La Revue du praticien* · May 2016

---

CITATIONS

0

READS

183

1 author:



Yvan Touitou

Fondation Rothschild

434 PUBLICATIONS 9,877 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Circadian desynchronization [View project](#)



Adolescent circadian misalignment : media overuse, light at night, sleep deprivation, and behavioral risks [View project](#)

**Chronobiologie.** L'exposition chronique à la lumière artificielle pendant la nuit augmenterait le risque de cancer du sein chez la femme en travail posté ou de nuit et perturberait, en créant une dette de sommeil, un nombre croissant d'enfants ou d'adolescents amateurs de jeux électroniques.

## Désynchronisation de l'horloge interne : des conséquences en santé publique

**YVAN TOUITOU**

Unité de chronobiologie,  
Fondation  
ophtalmologique  
Adolphe-de-Rothschild,  
Paris, France  
[yvan.touitou@  
chronobiology.fr](mailto:yvan.touitou@chronobiology.fr)

L'auteur déclare  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

**L**es rythmes biologiques ont été observés dans le monde végétal et animal, chez l'homme en particulier, à tous les niveaux d'organisation : écosystème, population, individus, organes isolés, tissus, cellules et fractions subcellulaires.<sup>1</sup> Un rythme biologique peut se définir comme une suite de variations physiologiques statistiquement significatives déterminant, en fonction du temps, des oscillations de formes reproductibles. Il s'agit donc d'un phénomène périodique et prévisible dans le temps.

Les rythmes biologiques sont caractérisés par leur période qui 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* « environ », et *dies* « 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. Un rythme dont la période est comprise entre la milliseconde et 20 heures est appelé ultradien (électro-encéphalogramme, électrocardiogramme, pulses hormonaux...), il est infradien lorsque sa période est comprise entre 28 heures et 1 an (rythme mensuel, saisonnier...).

**La lumière, le plus puissant synchroniseur de l'horloge interne**

Un organisme dont l'horloge bio-

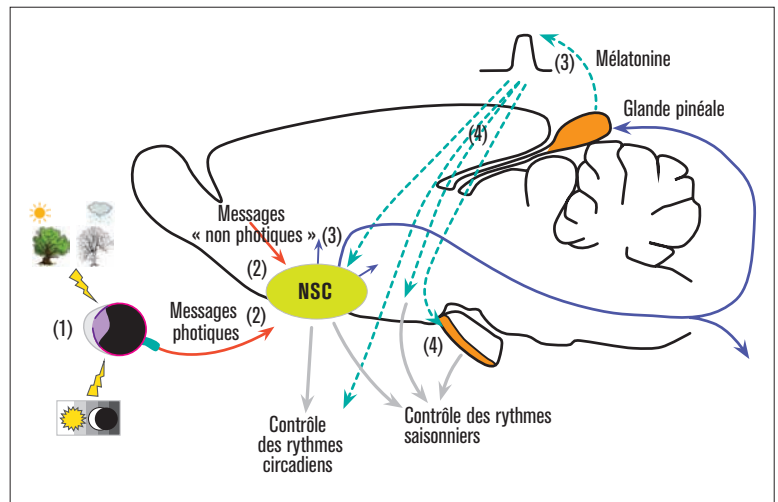
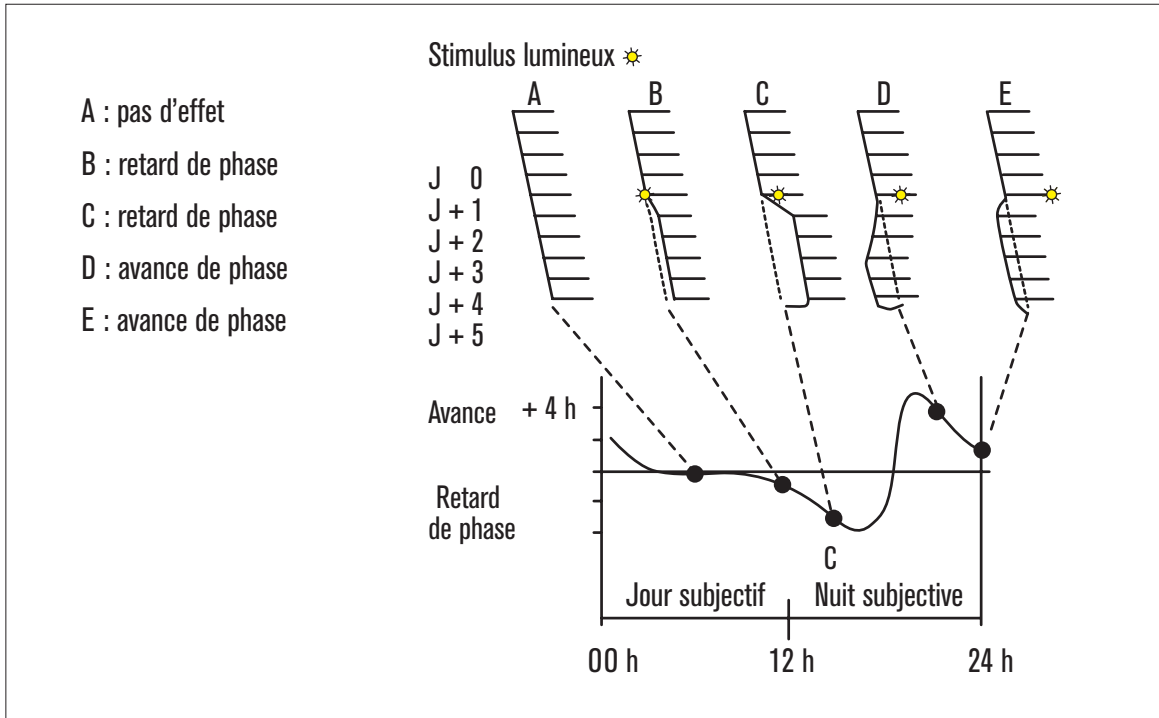


Figure 1. Le système circadien : de la rétine à la glande pinéale.

logique (encore appelé *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 ou facteurs d'entraînement dont les principaux chez l'être humain sont le cycle veille-sommeil et l'alternance lumière-obscurité.

La lumière est le synchroniseur le plus puissant chez l'homme. Son effet dépend de son spectre<sup>2</sup> et de ses caractéristiques d'intensité et de durée.<sup>3,4</sup> Elle contrôle le système circadien, ensemble comprenant la rétine, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et la glande pinéale. Le signal photopériodique est pris en charge par la rétine, grâce

à un pigment photosensible, la mélanopsine sensible à la raie bleue (460-480 nm) de la lumière, puis est transmis par voie rétino-hypothalamique aux noyaux suprachiasmatiques, deux petites structures grises constituées d'environ 10 000 neurones chacune et situées dans l'hypothalamus antérieur au-dessus du chiasma optique, à la base du troisième ventricule. Après passage par des voies multisynaptiques complexes, le signal aboutit à la glande pinéale (fig. 1) qui sécrète la mélatonine, une neurohormone exclusivement sécrétée la nuit, avec un pic de sécrétion vers 2-3 h car la lumière freine la sécrétion de mélatonine en bloquant l'enzyme clé de sa synthèse, la N-acétyltransférase. De plus, selon l'heure d'exposition, la lumière a des



**Figure 2.** Exemple de courbe de réponse de phase à un stimulus (la lumière) : en fonction de l'heure d'exposition, la réponse est diamétralement opposée.

effets d'entraînement différents de la phase (le pic) : une exposition le matin avance la phase des rythmes, une exposition en fin d'après-midi retarde la phase. Cette propriété, appelée courbe de réponse de phase (fig. 2), est à l'origine du traitement par la lumière, aux heures appropriées, de patients dont l'horloge est désynchronisée.<sup>5,6</sup> Comme la lumière est la portion visible du spectre électromagnétique, la question s'est posée de savoir si d'autres longueurs d'onde étaient susceptibles également d'intervenir sur l'horloge. Il a été ainsi montré que les champs magnétiques de basse fréquence (50 Hz) ou les radiofréquences (900 MHz et 1800 MHz) n'entraînent pas chez l'homme, comme la lumière, d'effet de désynchronisation de l'horloge ni d'effets sur la sécrétion de la mélatonine, y compris chez les travailleurs exposés chroniquement aux champs magnétiques dans le cadre de leurs activités.<sup>7,9</sup> Des facteurs génétiques, les gènes d'horloge, interviennent dans le contrôle du système circadien. Ils

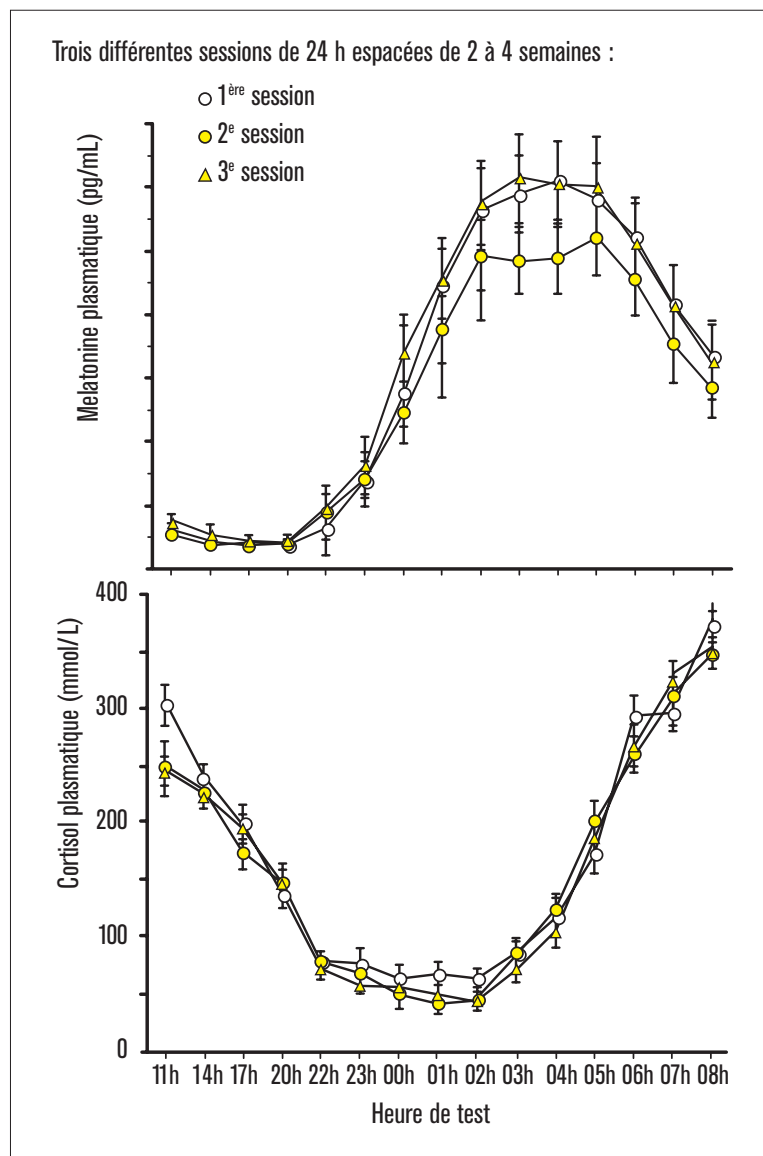
comprennent les gènes *Clock*, *Bmal1*, les trois gènes de la période (*Per 1, 2, 3*) et les deux gènes *Cry1* et *Cry2*. Schématiquement, deux facteurs de transcription, CLOCK et BMAL1, activent l'expression des gènes qui codent les protéines period (PER 1, 2 et 3) et les cryptochromes CRY1 et CRY2. Quelques heures plus tard dans le nyctémère, le produit de ces gènes, les protéines CLOCK et CRY, ont un rétrocontrôle négatif sur leur propre expression en réprimant l'activité transcriptionnelle de CLOCK et BMAL1. Chacun de ces gènes présente un rythme circadien des taux transcrits dans les neurones des noyaux suprachiasmatiques.<sup>10</sup>

### De nombreuses causes de désynchronisation

Elles sont liées à des synchroniseurs en conflit avec l'horloge interne<sup>11</sup> comme dans le décalage horaire des vols transméridiens, le travail posté ou le travail de nuit,<sup>12-14</sup> à des synchroniseurs inefficaces car non utilisés par l'organisme comme dans

les maladies psychiatriques<sup>15</sup> et le vieillissement ;<sup>16,17</sup> à des synchroniseurs mal (ou non) perçus, cécité, dégénérescence rétinienne ; à un dysfonctionnement propre de l'horloge sans lien évident avec l'environnement, comme dans la dépression,<sup>15</sup> les cancers hormonodépendants (sein, ovaire, prostate),<sup>18</sup> certains désordres circadiens du sommeil ;<sup>19</sup> enfin, à des substances comme l'alcool ou à des médicaments.<sup>20,22</sup> 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, diminution des performances cognitives et physiques et de la vigilance, etc. La désynchronisation est mise en évidence par l'utilisation de rythmes marqueurs, c'est-à-dire de variables dont le rythme circadien est reproductible, fiable et de grande amplitude comme le cortisol, >>>

**Figure 3.** Reproductibilité du profil circadien de la mélatonine et du cortisol plasmatiques, rythmes marqueurs du système circadien.



la mélatonine, l'activité motrice (fig. 3).<sup>23</sup> La modification des caractéristiques circadiennes de ces marqueurs témoigne d'une altération du fonctionnement de l'horloge. La désynchronisation chronique de l'horloge interne par la lumière artificielle la nuit est à l'origine de problèmes de santé qui peuvent être majeurs, comme l'augmentation rapportée du risque de cancer du sein chez la femme. Une préoccupation actuelle est également le retard de phase du sommeil et l'exposition de l'enfant et de l'adolescent à la lu-

mière artificielle nocturne. Nous traiterons ici les principaux points qui concernent ces deux populations.

### Les risques de l'exposition chronique à la lumière artificielle nocturne

L'exposition chronique à la lumière artificielle la nuit est considérée comme une source nouvelle de pollution car elle affecte le système circadien. Ce type de pollution est essentiellement observé dans le travail posté ou de nuit, et de plus en plus chez l'adolescent.

### AUGMENTATION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME

En France comme en Europe, 15 à 20 % de la population active est constituée de travailleurs postés et/ou de nuit. Selon les directives européennes, le travail posté est un « mode d'organisation du travail en équipe selon lequel les travailleurs sont occupés successivement sur les mêmes postes de travail, selon un certain rythme, y compris le rythme rotatif, et qui peut être de type continu ou discontinu, entraînant pour les travailleurs la nécessité d'accomplir un travail à des heures différentes sur une période donnée de jours ou de semaines ». Le travail de nuit est défini comme un travail ayant lieu entre 21 h et 6 h du matin selon le code du travail. Ce type de travail, posté ou de nuit, se retrouve dans les métiers de service (transport, santé, police...). Les études épidémiologiques les plus nombreuses portent sur la recherche d'une relation entre l'exposition à la lumière la nuit et le cancer du sein chez la femme en travail posté ou de nuit. La *Nurse Health Study* aux États-Unis (115 000 infirmières suivies pendant 10 ans) souligne l'augmentation significative (79 %) du risque de cancer du sein lorsqu'il y a au moins 3 nuits travaillées par mois pendant 20 années.<sup>24, 25</sup> Les résultats de ces premières études ont été corroborés dans une grande majorité d'autres études issues de différents pays et continents (Danemark, Norvège, France, Israël, Corée du Sud, États-Unis...) qui ont montré une augmentation significative entre 50 et 100 % du risque de cancer du sein. Les mécanismes proposés ont été rapportés à l'inhibition de la sécrétion de mélatonine par exposition à la lumière la nuit,<sup>26</sup> ce qui entraîne, d'une part, une augmentation des estrogènes,<sup>27</sup> important facteur de risque du cancer du sein<sup>28</sup> et, d'autre part, la perte des effets protecteurs de la mélatonine, c'est-à-dire la fonction d'épuration des radicaux libres, l'inhibition de l'activité de l'aromatase, l'effet anti-estrogénique par interaction avec les récepteurs des estrogènes,

l'inhibition de l'activité de la télomérase, la réparation de l'ADN, la perturbation du système immunitaire...<sup>29</sup> Outre les mécanismes en lien avec la mélatonine ont été mises en avant la mauvaise qualité et la diminution quotidienne du temps de sommeil des travailleurs postés ou de nuit, entraînant une dette de sommeil qui impacte le système neuro-immuno-endocrinien et donc l'effet de ce dernier sur la régulation de la prolifération cellulaire et des défenses immunitaires incluant la production de cytokines.<sup>30</sup>

## DETTE DE SOMMEIL CHEZ L'ADOLESCENT

Un sommeil de qualité est essentiel à l'enfant pour sa santé physique et mentale car il permet un développement harmonieux, restaure les fonctions de l'organisme, lutte contre la fatigue et favorise les apprentissages. Or un nombre de plus en plus important d'enfants et d'adolescents ont des troubles du sommeil,

Bien que les besoins en sommeil de l'adolescent se situent aux environs de 9 heures par nuit, la plupart d'entre eux ne dorment que 7 à 8 heures en période scolaire (enquête Sofres 2005 : 7 h 46 min en moyenne). La mauvaise qualité du sommeil a pour corollaire une altération des capacités d'apprentissage entraînant une faible réussite scolaire pouvant aller jusqu'au retard scolaire, des troubles d'anxiété, de dépression et du comportement (violence, hyperactivité...).

La dette de sommeil concerne 30 % environ des adolescents ; 25 % dorment moins de 7 heures par nuit alors qu'ils devraient dormir 9 heures en moyenne et 6 % se réveillent la nuit pour jouer sur Internet. De plus, l'exposition à la lumière artificielle pendant la nuit joue un rôle néfaste sur le sommeil de l'adolescent : elle augmente la vigilance, favorise le coucher tardif, accroît la privation de sommeil et freine la sécrétion de mélatonine, une hormone elle-même impliquée dans l'endormissement. Même une intensité lumineuse faible comme celle apportée par les LED dans les écrans d'ordinateur ou de

télévision, le téléphone portable ou les tablettes est capable d'agir sur l'horloge en entraînant un retard de phase et en freinant la sécrétion de mélatonine.<sup>31</sup> Chez les adolescents très amateurs de toutes sortes de consoles y compris tard le soir, le retard de phase souvent associé à terme à une dette de sommeil est à l'origine de troubles préjudiciables à leur santé d'une désynchronisation appelée *jet lag* social car l'horloge n'est plus en phase avec la vie sociale.<sup>32</sup> Cette privation de sommeil entraîne des désordres notables qui se manifestent par une fatigue et une somnolence diurne unanimement remarquées dans les établissements scolaires, des troubles de l'humeur, des perturbations métaboliques, une dégradation de l'appétit, voire des troubles neurocognitifs avec diminution de la vigilance et de l'attention. La baisse des performances scolaires et le repli sur soi de l'adolescent sont deux signaux essentiels qui doivent alerter les parents.

## LE TRAVAIL POSTÉ OU DE NUIT : UN CANCÉROGÈNE PROBABLE

Les causes de désynchronisation de l'horloge interne sont nombreuses et conduisent à des troubles de la santé. Lors du travail posté et/ou de nuit, l'horloge est soumise à des heures de travail et de sommeil particulières,

auxquelles s'ajoute l'effet désynchronisant de l'exposition à la lumière le soir, entraînant des troubles divers dont le plus inquiétant est l'augmentation du risque relatif de cancer du sein chez les femmes soumises à ce type de travail sur une longue durée (de 3 à 20 ans selon les études épidémiologiques). Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) souligne 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 cancérrogènes probables car ils « *impliquent une désorganisation circadienne* ». <sup>33,34</sup> Une dysfonction du système circadien a été également rapportée chez ces trop nombreux enfants et adolescents qui utilisent jusqu'à des heures parfois très tardives divers médias électroniques avec concomitamment une exposition à la lumière artificielle la nuit d'où résulte une désynchronisation de l'horloge et une dette de sommeil, toute deux à l'origine de nombreux troubles physiques et psychiques. ☹

## RÉSUMÉ DÉSynchronISATION DE L'HORLOGE INTERNE : DES CONSÉQUENCES EN SANTÉ PUBLIQUE

L'horloge interne, localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, est sous le contrôle de facteurs génétiques (les gènes d'horloge) et de facteurs environnementaux (les alternances de lumière-obscurité et de veille-sommeil). La lumière est l'élément déterminant du fonctionnement et de la régulation de l'horloge. L'horloge est désynchronisée lorsqu'il n'y a plus de relations de phase entre l'heure biologique (l'horloge) et l'heure astronomique (la montre). On observe alors un déplacement (en avance ou en retard) de la phase des rythmes circadiens conduisant à des troubles du sommeil, de l'humeur, et à de la fatigue, etc. L'exposition chronique à la lumière

la nuit entraîne une désynchronisation avec les troubles décrits ci-dessus. Cet article rapporte, d'une part, les effets de la désynchronisation chronique des travailleurs postés et de nuit (une véritable question de santé publique) et, d'autre part, le nombre croissant d'enfants et adolescents qui dorment 7-8 heures par nuit au lieu des 9-10 heures en raison de l'utilisation abusive, tard le soir, de médias électroniques. Cette dette de sommeil entraîne fatigue, troubles comportementaux, mauvais résultats scolaires.

## SUMMARY INTERNAL CLOCK DESYNCHRONIZATION AND PUBLIC HEALTH CONSEQUENCES

The internal clock which is located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus is controlled by genetic factors (clock genes) and

environmental factors (light-dark and sleep-wake alternations). Light is the major component of the clock control. Clock desynchronization occurs when the clock is no longer in phase with the environment resulting in a phase shift (phase advance or phase delay) which can produce fatigue, sleep and mood disorders. Chronic exposure to light at night results in a clock desynchronization with concomitant health issues. This paper reports on the effects of the chronic desynchronization experienced by shiftworkers and nightworkers (which is a public health issue) and also by a large number of children and adolescents who sleep for 7-8 h instead of 9-10 h per night in relation with their use at night of electronic media. This sleep debt can lead to fatigue, behavioral problems and poor academic achievement.

## RÉFÉRENCES

- Touitou Y, Haus E (Eds). *Biological rhythms in clinical and laboratory medicine*. Berlin: Springer 2<sup>e</sup> éd, 1994.
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002;295:1070-3.
- Zeitler JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000;526:695-702.
- Chang AM, Santhi N, St Hilaire M, et al. Human responses to bright light of different durations. *J Physiol* 2012;590:3103-12.
- Lewy A. Clinical Implications of the melatonin Phase Response Curve. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3158-60.
- Zeitler JM, Fiscaro RA, Ruby NF, Heller HC. Millisecond flashes of light phase delay the human circadian clock during sleep. *J Biol Rhythms* 2014;29:370-6.
- Selmaoui B, Bogdan A, Auzéby 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;7:364-72.
- Touitou Y. Magnetic field and the melatonin hypothesis. A study of workers chronically exposed to 50-Hz magnetic fields. *Amer J Physiol* 2003;284:R1529-35.
- 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.
- Brancaccio M, Enoki R, Mazuski CN, Jones J, Evans JA, Azzi A. Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. *J Neurosci* 2014;34:15192-9.
- 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 Del Rev* 2011;62:928-45.
- Reinberg A, Riedel M, Brousse E, et al. Circadian time organization of professional firemen: Desynchronization-tau differing from 24.0 hours-documented by longitudinal self-assessment of 16 variables. *Chronobiol Int* 2013;30:1050-65.
- 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.
- Reinberg A, Motohashi Y, Bourdeleau P, et al. Internal desynchronization of circadian rhythms and tolerance of shift work. *Chronobiologia* 1989;16:21-34.
- Bunney BG, Li JZ, Walsh DM, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2015;20:48-55.
- Zhao ZY, Lu FH, Xie Y, Fu YR, Bogdan A, Touitou Y. Cortisol secretion in the elderly. Influence of age, sex and cardiovascular disease in a Chinese population. *Steroids* 2003;68:551-5.
- Touitou Y. Human aging and melatonin. *Clinical relevance*. *Exp Gerontol* 2001;6:1083-100.
- Touitou Y, Bogdan A, Levi F, Benavides M, Auzéby A. Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients: relationships with tumour marker antigens. *Br J Cancer* 1996;74:1248-52.
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007;11:1484-501.
- Danel T, Libersa C, Touitou Y. The effect of alcohol consumption on the circadian control of human core body temperature is time dependent. *Amer J Physiol* 2001;281:R52-5.
- Dispersyn G, Touitou Y, Coste O, et al. Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:51-5.
- Reinberg AE, Touitou Y, Soudant E, Bernard D, Bazin R, Meckouri M. Oral contraceptives alter circadian rhythm parameters of cortisol, melatonin, blood pressure, heart rate, skin blood flow, transepidermal water loss, and skin amino acids of healthy young women. *Chronobiol Int* 1996;13:199-211.
- Selmaoui B, Touitou Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci* 2003;73:3339-49.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, 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.
- Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006;17:108-11.
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267-9.
- Schernhammer ES, Rosner B, Willett WC, Laden F, Colditz GA, Hankinson SE. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:936-43.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Posthormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.
- Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J Pineal Res* 2004;37:213-4.
- Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2013;17:273-84.
- 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 USA* 2015;112:1232-7.
- Touitou Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *J Physiol Paris* 2013;107:323-6.
- Straif K, Baan R, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8:1065-6.
- Stevens RG, Hansen J, Costa G, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report Occup Environ Med 2011;68:54-162.