L'importance des rythmes circadiens en pratique clinique

Olivier Bonny[a, b] et Dmitri Firsov[a]

[a] Département de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Lausanne
[b] Service de Néphrologie, CHUV, Lausanne

Introduction

En pratique clinique, certains phénomènes sont observés plus fréquemment à certaines heures du jour, comme l'infarctus du myocarde qui est l'apanage du petit matin [1]. Il est aussi bien établi qu'un grand nombre de paramètres cliniques et biologiques sont différents s'ils sont mesurés le matin ou l'après-midi. Vous y prenez certainement garde en mesurant la tension artérielle ou le cortisol, qui sont des exemples de paramètres circadiens déjà bien connus, mais beaucoup d'autres sont méconnus, voire ignorés: au moins 15% des métabolites sanguins analysés dans une étude récente faite chez l'homme variaient significativement au cours du jour [2]!

Les mécanismes qui génèrent ces rythmes physiologiques sont multiples. Ils peuvent dépendre directement de l'alternance jour/nuit, de l'activité ou de la prise de nourriture, par exemple, mais d'autres sont liés à la fonction de l'horloge circadienne, mécanisme moléculaire présent dans toutes les cellules du corps et régulant de très nombreuses fonctions cellulaires. Cette voie de régulation est de mieux en mieux connue et a changé notre compréhension de la physiologie et de la médecine. Par exemple, le concept d'homéostasie a été largement révisé par la découverte de l'horloge circadienne. En effet, le concept d'homéostasie, développé par Claude Bernard et assimilé durant les études de médecine par des générations de médecins, est basé sur le fait que la stabilité de nos paramètres internes est le résultat d'une réponse à un changement qui s'est déjà produit. Ce concept est appelé homéostasie réactive. D'ailleurs, la définition de l'homéostasie, terme introduit par Cannon en 1930, contient la notion de réactivité (aussi connue comme boucle de rétro-contrôle ou feedback loop). La présence d'une horloge moléculaire dans tous les organes et tissus et régulant l'activité cellulaire en fonction du temps géophysique permet à l'organisme d'anticiper les changements externes et apporte une stabilité au milieu intérieur. Ce concept, développé par Moore-Ede, est appelé homéostasie prédictive [3]. Un exemple classique de ces notions est donné par le système rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, les concentrations de ces hormones commencent à s'élever bien avant le lever du jour, afin que la tension artérielle soit plus haute dès le début de l'activité. Parmi d'autres paramètres changeant au cours de la journée et anticipant des actions programmées de l'organisme, citons encore la parathormone, la température corporelle ou le taux de filtration glomérulaire (TFG).

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Horloge moléculaire

L'horloge moléculaire est basée sur des systèmes de rétrocontrôles de facteurs de transcription qui font que certains gènes sont exprimés à des niveaux variables au cours du jour. La boucle de rétroaction principale est composée des facteurs de transcription BMAL1 et CLOCK, qui en se liant ensemble vont activer la transcription de leurs propres répresseurs, appelés CRYs et PERs. Ce cycle prend environ 24h (d'où est dérivé le mot *circa-diem*) pour se former, mais il doit être continuellement synchronisé avec le temps géophysique. Cette synchronisation s'effectue principalement dans une horloge centrale située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus qui reçoit l'information de l'alternance jour/nuit via la rétine. Cette horloge centrale est responsable de la synchronisation de toutes les horloges périphériques à travers différents signaux (système nerveux périphérique, facteurs circulants, température corporelle). Néanmoins, les horloges périphériques bénéficient d'une large autonomie, comme cela a été démontré dans des expériences au cours desquelles le noyau suprachiasmatique est lésé, mais qui, malgré tout, montrent des horloges périphériques continuant à fonctionner pendant plusieurs jours. La relation entre les horloges périphériques et l'horloge centrale reste un sujet mal compris et fait l'objet de nombreuses recherches. Par exemple, dans le cadre de notre recherche soutenue par le Fonds National de la Recherche Suisse, nous essayons de comprendre à quel point les rythmes d'excrétion rénale sont déterminés par l'horloge intrinsèque rénale ou par des signaux circadiens externes (fig. 1).

La recherche

En perturbant le fonctionnement de cette horloge moléculaire, telle qu'on peut le faire chez un modèle de souris invalidées pour le gène CLOCK, nous avons pu montrer que ces souris présentent un changement de leur rythme d'excrétion rénal du sodium et du potassium, engendrant une baisse de leur tension artérielle, ainsi qu'un diabète insipide partiel [4]. Nous avons également disséqué les mécanismes moléculaire sous-jacents et montré que la synthèse des eicosanoides régulant le tonus vasculaire rénal était altérée chez les souris dépourvues du gène CLOCK [5]. Au contraire, lorsque ce sont les répresseurs CRYs qui sont invalidés chez la souris, une hypertension sensible au sel a été observée, avec une augmentation de plus de dix fois de la concentration plasmatique d'aldostérone [6].

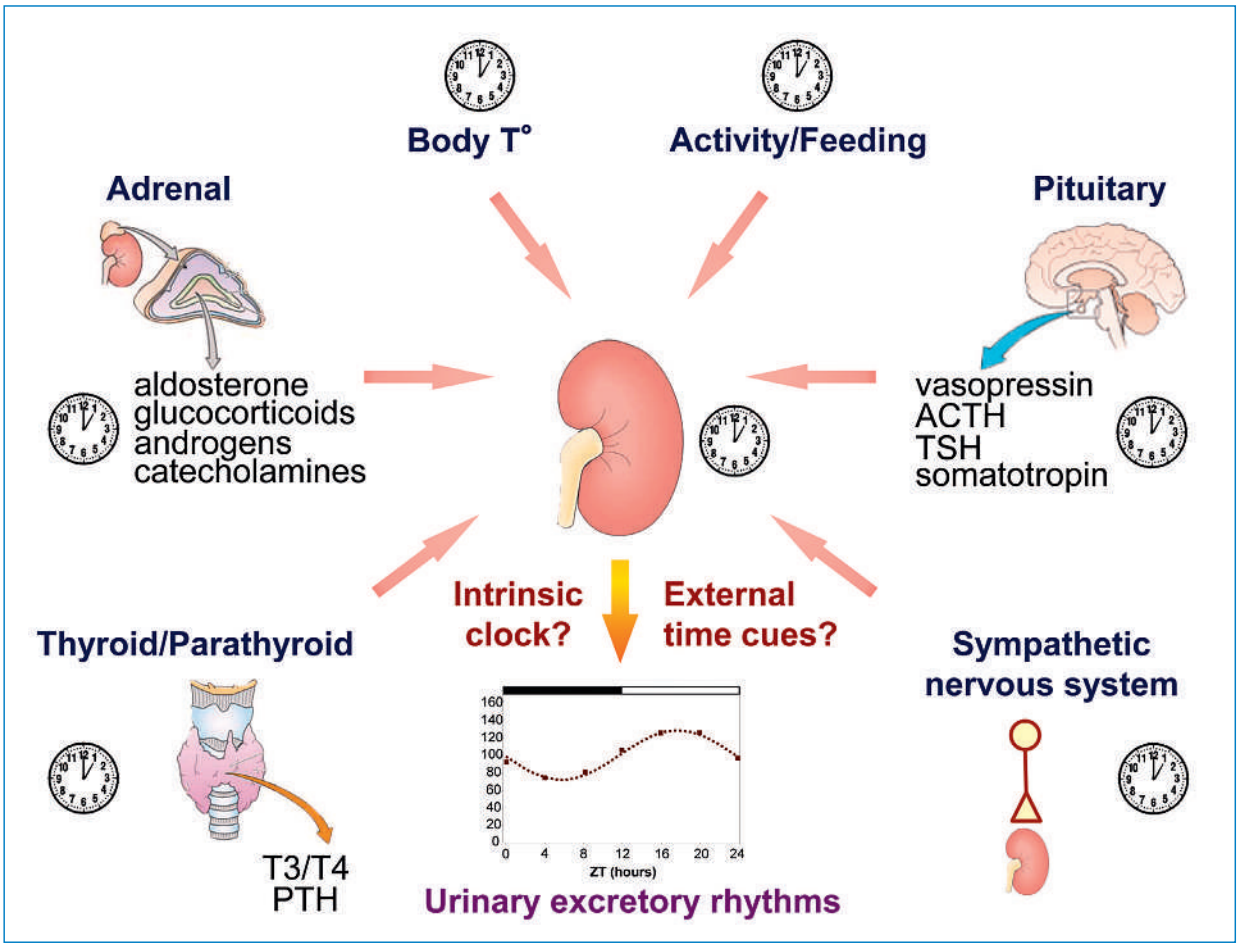

Figure 1
Les rythmes circadiens du rein. Les diverses fonctions du rein, comme l'excrétion du potassium, la diurèse ou encore le taux de filtration glomérulaire, présentent, pour la plupart, un rythme circadien, donc un rythme qui persiste même en l'absence de toute influence externe à l'organisme. Ces variations sont dues, d'une part, à des influences externes au rein (hormones, température corporelle, système nerveux périphérique) et, d'autre part, à une horloge moléculaire intrinsèque, présente dans toutes les cellules du rein et qui permet d'anticiper les changements liés à l'alternance jour/nuit. Notre recherche porte sur la compréhension de ces mécanismes dans le rein.

Une autre observation faite chez la souris invalidée pour le gène CLOCK concerne l'homéostasie du calcium. Ces souris présentent en effet une calcémie plus élevée, une hypercalciurie et une ostéoporose de l'os trabéculaire, liée à une anomalie de régulation de la vitamine D.
Chez l'homme, des études d'association génétiques ont mis en évidence le rôle de l'horloge dans le contrôle de la pression sanguine. Pour les grands voyageurs, adeptes du décalage horaire, les conséquences du désalignement de l'horloge interne avec le temps géophysique aboutissent à une panoplie de perturbations, en particulier une résistance à l'insuline, une inversion du cycle du cortisol et une augmentation de la pression sanguine [7]. Ainsi, une association entre le travail de nuit et une augmentation du risque cardio-vasculaire et même de cancer du sein a été démontrée dans des cohortes d'infirmières.

Horloge moléculaire et chronothérapie

En influençant le métabolisme cellulaire et l'expression des gènes-cible des médicaments, l'horloge circadienne influence de manière très significative l'efficacité de certains traitements. Chez la souris, l'invalidation des gènes de l'horloge a des conséquences dramatiques sur l'effet du phénobarbital, par exemple. La même dose de phénobarbital donné à une souris invalidée pour des gènes de l'horloge va engendrer une anesthésie dix fois plus longue que chez le groupe normal [8]. De même, la toxicité des anti-cancéreux mitoxantrone et cyclophosphamide était nettement plus importante chez les souris KO. Les mécanismes moléculaires derrière cette altération importante de la pharmacocinétique sont liés à l'inhibition dramatique de certains cytochromes P450 chez ces souris. Ces cytochromes sont contrôlés directement par l'horloge, permettant ainsi l'augmentation des capacités de métaboliser des xénobiotiques ou d'autres molécules endogènes dans la phase d'activité. Chez l'homme, l'influence de l'horloge sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique (appelée chronothérapie) est en plein essor. Le succès des traitements anti-cancéreux repose sur leur efficacité, d'une part, mais aussi sur leur innocuité, d'autre part. Levi et collaborateurs se sont intéressés à ces aspects depuis de nombreuses années et ont montré que certains traitements étaient mieux tolérés par les patients s'ils sont donnés à des périodes précises de la journée par rap-

port à un traitement standard [9]. L'efficacité de la chronothérapie en oncologie reste toutefois à démontrer. Par contre, dans le traitement des maladies cardiovasculaires, des progrès significatifs ont été faits ces dernières années. Dans une étude prospective contrôlée, Hermida et Ayala ont montré que 5 mg de ramipril pris le matin ou le soir menait à un contrôle différent de la tension artérielle, avec une diminution additionnelle de 50% dans le groupe prenant le ramipril le soir [10]. Poussant plus loin leurs investigations, ils ont montré que la prise de médicaments anti-hypertenseurs le soir dans un collectif de patients souffrant d'insuffisance rénale a permis d'améliorer le contrôle de la tension artérielle et a diminué significativement le nombre d'évènements cardiovasculaires par rapport à la prise de ces médicaments le matin [11].

Conclusion

De nombreux phénomènes cliniques et biologiques varient au cours du temps et nécessitent une attention particulière quant à l'heure à laquelle ils sont observés ou le moment auquel des prélèvements sanguins ou urinaires sont effectués. Les perturbations chroniques de l'horloge moléculaire conduisent à des conséquences nombreuses, en particulier sur la tension artérielle, le diabète, les lipides et certains types de cancers. Dès lors, les travailleurs de nuit ou les gens exposés à des changements de fuseau horaire fréquents présentent un facteur de risque supplémentaire et nécessitent une surveillance accrue. Le but de nos recherches, financées par le Fonds National, est de déterminer l'importance des rythmes circadiens et de l'horloge moléculaire pour les reins. Nous avons pu montrer que le contrôle de l'homéostasie du sodium et de l'eau et de la tension artérielle est affecté lorsque le fonctionnement de l'horloge moléculaire est altéré.

Remerciements
La recherche de DF est soutenue par le Fonds National, requête 31003A_132496. La recherche d'OB est soutenue par une bourse «professeur boursier FNS», PP00P3_133648.

Correspondance:
PD Dr Dmitri Firsov
Département de Pharmacologie et de Toxicologie
Université de Lausanne
CH-1005 Lausanne
dmitri.firsov[at]unil.ch

Prof. Dr Olivier Bonny
Département de Phamacologie et de Toxicologie
Université de Lausanne
CH-1005 Lausanne
olivier.bonny[at]unil.ch

Références

1 Fournier S, Eeckhout E, Mangiacapra F, et al. Circadian variations of ischemic burden among patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. American heart journal. 2012;163:208–13.
2 Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, et al. The human circadian metabolome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109:2625–9.
3 Moore-Ede MC. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. The American journal of physiology. 1986;250:R737–52.
4 Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009;106:16523–8.
5 Nikolaeva S, Pradervand S, Centeno G, et al. The circadian clock modulates renal sodium handling. Journal of the American Society of Nephrology. 2012;23:1019–26.
6 Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. Nature medicine. 2010;16:67–74.
7 Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2009;106:4453–8.
8 Gachon F, Olela FF, Schaad O, et al. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. Cell metabolism. 2006;4:25–36.
9 Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet. 1997;350:681–6.
10 Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. Hypertension. 2009;54:40–6.
11 Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22:2313–21.