

L'ÉCHO DES SOURIS

Le rythme de la vie – Prix Nobel de médecine pour l'horloge interne

Jour et nuit, été et hiver, flux et reflux – c'est un va-et-vient éternel et tous les êtres vivants sur cette planète se règlent sur le rythme de la nature. La base de cette «résonance», pour le repos et l'activité de ce qui vit, sont les horloges moléculaires à l'intérieur de chaque cellule vivante sur cette terre. Trois chercheurs américains ont reçu cet automne le prix Nobel de médecine pour leurs recherches sur ces minuscules mouvements d'horloge¹.

À partir du milieu des années 1980, Jeffrey Hall, Michael Rosbash (tous deux de Brandeis University à Waltham, Massachusetts) et Michael Young, de Rockefeller University à New York, dépistent le tic-tac de l'horloge biologique à l'aide de la mouche des fruits (*Drosophila melanogaster*). Les chercheurs ont d'abord isolé un gène dans les mouches qui contrôle le biorythme quotidien. Le produit de ce

gène, la protéine PER, s'accumule pendant la nuit dans les cellules et se dégrade pendant la journée².

Ces expériences ont constitué le point de départ de la découverte de toujours davantage de rouages du mouvement. Un mécanisme fascinant se dévoile ainsi, dont le principe est le même qu'il s'agisse d'une plante, d'un champignon, d'un animal ou

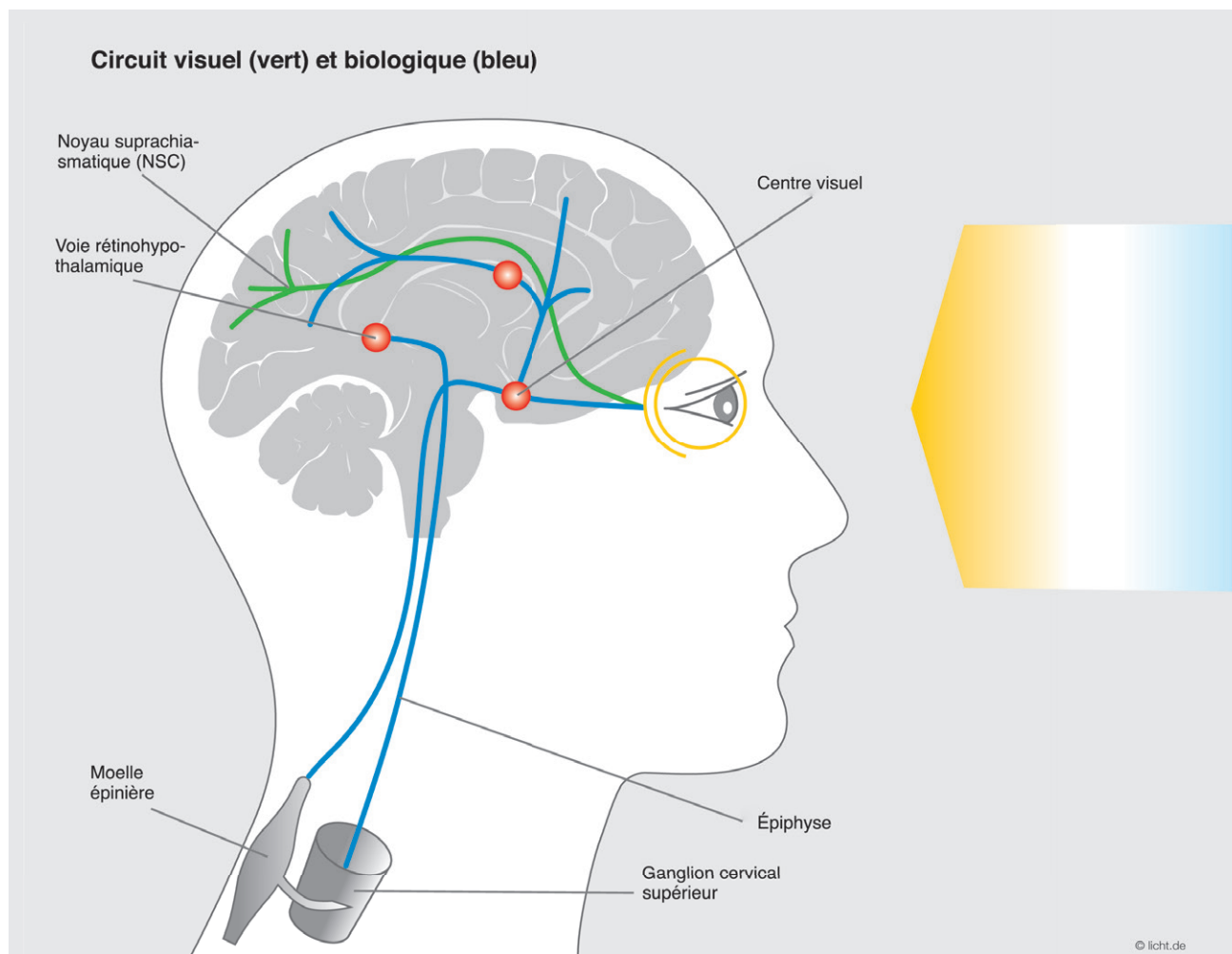


Figure 1: Réception de la lumière par le noyau suprachiasmatique (NSC) Source: www.licht.de

d'un humain, et qui détermine la vie dans ses fondements. «Dans notre corps extrêmement complexe, il n'y a rien où l'horloge interne ne joue aucun rôle», affirme Till Roenneberg, chronobiologiste à l'Institut de psychologie médicale de l'Université de Munich³.

Depuis la fin des années 1990, les composants de l'horloge interne des mammifères ne cessent d'être mieux compris, et d'énormes progrès ont été réalisés dans le domaine de la chronobiologie. À quel point le comportement des humains et des animaux, tous les processus corporels, mais aussi l'apparition de maladies et les succès thérapeutiques sont influencés par l'horloge interne devient de plus en plus clair⁴. «Après nos premiers travaux sur la drosophile, jamais nous n'aurions imaginé quel merveilleux mécanisme allait se révéler à nous», dit le lauréat du prix Nobel Michael Young⁵.

Dans chaque petite cellule du corps se trouvent de petites horloges internes complètement autonomes. Celles-ci sont cependant synchronisées et coordonnées par un donneur de rythme central dans le cerveau, situé dans l'hypothalamus, juste au-dessus du nerf optique. Ce chef d'orchestre, également appelé «noyau suprachiasmatique» (NSC), se compose d'environ 100 000 cellules nerveuses et occupe moins d'un millimètre (figure 1).

À l'origine, ce sont des expériences sur des hamsters qui ont permis d'acquérir la certitude de l'importance de l'horloge centrale dans le cerveau. En 1990, des chercheurs de l'Université de Virginie ont réussi, par transplantation du NSC, à transférer le rythme quotidien différent de la normale d'un groupe de hamsters (20 heures seulement au lieu de 24) à des animaux au rythme biologique normal⁶.

Si une personne devait vivre sans aucun stimulus extérieur, par exemple dans une obscurité constante, pour elle, une journée ne durerait pas 24 mais 24,3 heures. Afin de rester synchrone avec la durée réelle de la journée, l'horloge interne doit donc être réajustée un peu tous les jours. Ce réglage fin s'effectue notamment par l'intermédiaire de signaux lumineux captés par des photorécepteurs et des cellules nerveuses sensibles à la lumière sur ou derrière la rétine.

«Nous sommes tous esclaves du soleil», dit Paul Nurse, directeur de l'Institut Francis Crick à Londres⁷. Le problème se pose toujours lorsque les conditions extérieures, le rythme jour/nuit, se modifient tout à coup (comme lors d'un voyage de longue distance) ou de façon répétée (comme c'est le cas pour les personnes qui travaillent à des horaires qui changent). Un alignement du temps interne et externe est difficile voire impossible, ce qui peut avoir comme résultat le phénomène bien connu du décalage horaire ou des maladies chroniques.

Horloge interne et cancer

Des expériences avec des rongeurs ont montré qu'un décalage horaire chronique accélère la croissance des cellules tumorales. Cependant, dans une expérience avec des souris atteintes d'un cancer du pancréas, si l'on rétablit une routine quotidienne qui harmonise le rythme externe et interne par une alimentation régulière, la croissance tumorale chez ces animaux se réduit d'environ 40 %⁸.

Les infirmières qui travaillent de nuit depuis 15 ans ou plus courent un risque de développer un cancer du poumon de 28 % plus élevé que les femmes qui ne travaillent pas la nuit. Eva Schernhammer et d'autres chercheurs de la Harvard Medical School ont pu le découvrir grâce à une étude épidémiologique qui a recueilli des données auprès de 78 612 femmes. Cependant, le risque accru de cancer du poumon n'a été observé que chez les infirmières qui fumaient. Celles qui ne fument pas et qui travaillent la nuit ne sont pas plus susceptibles de développer un cancer du poumon que les non-fumeuses qui dorment régulièrement⁹.

Il ne fait aucun doute que le tabagisme est le principal facteur de risque de cancer du poumon, mais les observations de l'étude sur les infirmières suggèrent que le travail par équipes est un «deuxième coup» qui favorise encore la croissance tumorale. Les études chez la souris fournissent des indices sur le mécanisme sous-jacent. La quantité de récepteur «AhR» (aryl hydrocarbure), qui stimule la production d'enzymes de détoxification, fluctue ensuite sur les cellules du tissu pulmonaire en fonction de l'heure de la journée. Par conséquent, il peut y avoir des moments de la journée chez les souris et les humains où l'organisme réagit de façon plus sensible

aux substances toxiques contenues dans la fumée de cigarette¹⁰.

Savoir que la capacité à traiter les substances toxiques diffère selon le moment de la journée pourrait également changer le traitement du cancer. Les premières tentatives de chimiothérapie tenant compte des activités rythmiques de l'organisme ont été faites. Des études sur des modèles animaux, par exemple, ont montré que la chimiothérapie est mieux tolérée et plus efficace si l'on tient compte des différences dans la biodisponibilité du médicament, les fonctions de désintoxication de l'organisme et le cycle cellulaire/les activités de fractionnement des cellules tumorales ou des cellules saines de l'organisme. Dans le test, une thérapie adaptée au biorythme surpassait la variante classique dans le cancer colorectal, du moins chez les patients masculins¹¹.

Horloge interne et nutrition

«Comme un empereur le matin, comme un roi le midi, comme un mendiant le soir», ce conseil du philosophe juif Maimonide (1135-1204) serait accepté par les nutritionnistes d'aujourd'hui qui travaillent chronobiologiquement, au moins en un point: tout dépend non seulement de ce que l'on

mange et de combien on mange, mais aussi de quand on le fait. Par exemple, les souris nourries avec des aliments très gras sont protégées contre l'excès de poids, la stéatose hépatique et des paramètres inflammatoires élevés si la prise alimentaire est limitée à huit heures par jour. Cependant, si les souris ont un accès permanent à leur distributeur de nourriture, la même quantité de calories les fait grossir¹².

Dans une autre expérience, les souris nourries au début et à la fin de leur phase active avaient un bien meilleur bilan sanguin que celles nourries avec la même quantité de calories dans un seul repas par jour [13]. Ces études ne peuvent pas être transposées telles quelles à l'homme. Les rongeurs, par exemple, sont nocturnes, contrairement aux humains. Mais elles fournissent toujours des informations sur ce qu'il faut surveiller dans une alimentation saine pour l'homme.

Horloge interne et vaccination

La température corporelle, la tension artérielle, la libération d'hormones et l'activité rénale se règlent toutes sur l'horloge interne (Figure 2). Des études chez la souris ont montré que l'activité du système immunitaire suit également un rythme quotidien.

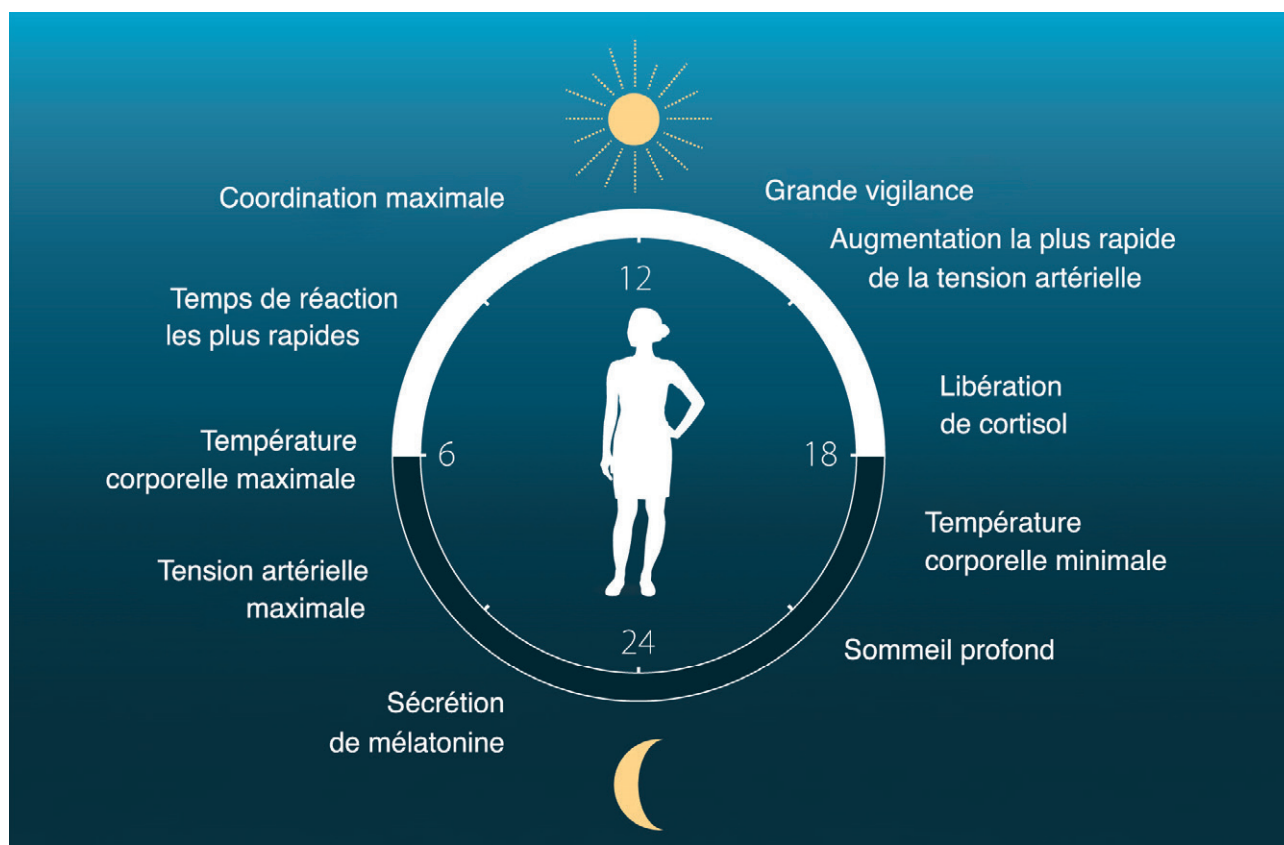


Figure 2: L'horloge interne chez l'homme. Source: www.nobel.se; copyright: © The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Illustration: Mattias Karlén

Un groupe de sonnettes d'alarme du système immunitaire inné se trouve en particulier sur les cellules du corps et peut déclencher des réactions de défense lorsque les animaux sont les plus actifs¹⁴. Certaines substances messagères immunologiques, comme le facteur de nécrose tumorale, sont libérées plus fréquemment chez l'homme vers la fin de la nuit. Chez les patients souffrant de rhumatismes, cela se manifeste par des douleurs articulaires et des raideurs, surtout le matin. Un comprimé spécialement développé pris le soir mais ne libérant son principe actif que vers 2 heures du matin a déjà donné de bons résultats dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Les patients présentaient moins de troubles, même à de faibles concentrations du médicament utilisé¹⁵.

Dans une étude clinique menée à l'Université de Birmingham auprès de 276 personnes âgées (65 ans et plus), la vaccination antigrippale effectuée le matin a produit une réponse plus forte en anticorps que celle effectuée l'après-midi¹⁶. Selon les auteurs britanniques de l'étude, le succès de la vaccination pourrait être augmenté par de simples manipulations temporelles, en particulier chez les personnes âgées.

Des chronobiologistes tels que le Munichois Till Roenneberg espèrent que le prix Nobel décerné pour l'horloge interne sensibilisera l'opinion publique sur le sujet. La société et les décideurs sont appelés à changer des choses. «En médecine, le diagnostic et la thérapie doivent être adaptés au temps interne individuel et non à l'horloge au clocher de l'église», affirme Roenneberg. Des premiers pas sont faits, même s'ils sont encore modestes. Parmi les études cliniques enregistrées en 2016, 348 (0,16 % de toutes les études cliniques enregistrées) dans le monde entier concernaient une thérapie supposée être adaptée au biorythme des patients¹⁷.

¹ <http://www.sciencemag.org/news/2017/10/timing-everything-us-trio-earns-nobel-work-body-s-biological-clock>

² https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/

³ <http://www.zeit.de/2017/41/innere-uhr-nobel-preis-medizin-faulheit-muedigkeit>

⁴ <https://smw.ch/article/doi/smw.2014.13984>

⁵ <https://www.nytimes.com/2017/10/02/health/nobel-prize-medicine.html>

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305266>

⁷ <https://www.theguardian.com/science/2017/oct/02/nobel-prize-for-medicine-awarded-for-insights-into-internal-biological-clock>

⁸ <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/8/3351.long>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3813313/>

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=aryl+hydrocarbon+ohdo+kusunose>

¹¹ <https://academic.oup.com/annonc/article/23/12/3110/175871>

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608008>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=differential+bigger+tahara+lipid>

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=circadian+clock+toll-like+fikring>

¹⁵ <http://ard.bmj.com/content/72/2/204.long>

¹⁶ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16301736>

¹⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5082589/>

Il serait souhaitable de pouvoir comprendre les mécanismes complexes de l'organisme sans expérimentation stressante pour les animaux. Ce n'est malheureusement pas encore le cas aujourd'hui. Le dilemme persistera encore longtemps: pratiquer la recherche fondamentale sans essais sur des animaux signifierait renoncer à tout progrès médical. «L'Écho des souris» veut expliquer pourquoi et, à cette fin, relate des réussites médicales qui n'auraient pas été possibles sans l'expérimentation animale.

IMPRESSUM

Editeurs:



Basel Declaration Society, www.basel-declaration.org

Recherche pour la vie

www.forschung-leben.ch | www.recherche-vie.ch

Auteur: Dr. Ulrike Gebhardt

Rédaction: Dr. Sabine Schimpf, directrice