



HAL
open science

Les 24 heures de notre santé métabolique

Hélène Duez

► **To cite this version:**

Hélène Duez. Les 24 heures de notre santé métabolique. Pratiques en Nutrition : santé et alimentation, 2016, 12, pp.17 - 19. 10.1016/j.pranut.2016.09.005 . hal-03487492

HAL Id: hal-03487492

<https://hal.science/hal-03487492>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Dothead dossier

Sous-dothead Sommeil, rythmes, alimentation et poids

Les 24 heures de notre santé métabolique

Hélène DUEZ

Chargée de recherche

Université Lille, Inserm, Institut Pasteur de Lille, U1011 – EGID, 1, rue du Professeur-Calmette, BP 245, 59019 Lille cedex, France

Adresse e-mail : helene.duez@pasteur-lille.fr (H. Duez).

Résumé

Des rythmes biologiques d'environ 24 heures sont repérables à la fois dans notre comportement et dans les grandes fonctions physiologiques que sont les variations journalières de la température corporelle, la pression artérielle, les sécrétions hormonales et les réactions métaboliques. Des perturbations de ces rythmes dues, par exemple, au travail posté ou au grignotage ont des répercussions sur le plan métabolique qui, sur le long terme, peuvent contribuer à augmenter le risque de développer des maladies cardio-métaboliques. Peut-on resynchroniser notre horloge ?

© 2016

Mots clés - horloge biologique ; maladie cardio-métabolique ; rythme circadien ; trouble du sommeil

Summary à venir

Keywords – biological clock; cardio-metabolic disease; circadian rhythms; sleep disturbance

Des variations circadiennes, d'environ 24 heures, dues à l'alternance jour/nuit, rythment nos fonctions biologiques. Un exemple frappant est l'alternance veille/sommeil. Il en est de même pour la prise des repas et l'activité physique, la température corporelle – au plus bas en milieu de nuit pour favoriser le sommeil – ou encore la fréquence cardiaque. Moins visibles, mais tout aussi importants, des rythmes de 24 heures sont également retrouvés dans les grandes fonctions physiologiques telles que les sécrétions hormonales – chez l'homme, la mélatonine est sécrétée en début de nuit, le cortisol au petit matin – et les réactions métaboliques.

T1 Horloge biologique et fonctions métaboliques

Des expériences “hors du temps” ont montré que les rythmes circadiens sont endogènes, c'est-à-dire qu'ils persistent en absence de tout signal extérieur, mais peuvent être entraînés, ceci permettant leur alignement avec l'environnement.

TEG1 Les rythmes circadiens sont générés par ce qui est appelé l'horloge biologique, constituée de “gènes horloge” codant pour des facteurs de transcription capables de modifier l'expression des gènes afin d'exprimer des programmes géniques – et d'en éteindre d'autres – à des moments précis de la journée.

TEG1 L'horloge dite "centrale", localisée dans l'hypothalamus, perçoit la lumière et synchronise les rythmes circadiens sur l'alternance jour/nuit. Elle synchronise aussi les horloges dites "périphériques" qui existent au sein de chaque cellule/organe (foie, pancréas, muscle...) et qui intègrent non seulement le signal de l'horloge centrale, mais aussi des signaux locaux générés, par exemple, par la prise des repas et l'activité physique.

TEG1 Ces horloges périphériques contrôlent les réactions métaboliques en anticipation de l'alternance jour/nuit (prise de repas/période de jeûne, repos/activité) et permettent d'optimiser les fonctions de l'organe en harmonie, à la fois avec les autres organes et avec les signaux de l'environnement. Par exemple, il existe une rythmicité au niveau de l'expression des gènes permettant le stockage ou l'utilisation des lipides ou du glucose afin d'anticiper les besoins de l'organisme et de s'y adapter. Ainsi, il est connu que la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline sont maximales le matin et diminuent au fil de la journée.

T1 Perturbations des rythmes et maladies métaboliques, données expérimentales

Des mutations génétiques ont été introduites dans les "gènes horloges" chez la souris avec, pour conséquences, dans la plupart des cas, des perturbations métaboliques incluant une prise de poids [1], une altération de la sensibilité et/ou de la sécrétion d'insuline avec développement d'une résistance à cette dernière [2,3], des modifications du métabolisme des lipides avec développement d'une stéatose hépatique [4,5] et des perturbations du métabolisme énergétique, notamment de la fonction mitochondriale [6,7].

TEG1 Si l'horloge contrôle les programmes géniques du métabolisme énergétique, la réciproque est vraie. Dans les années 2000, des chercheurs se sont intéressés à l'impact des rythmes alimentaires sur l'horloge biologique. Pour ce faire, ils ont restreint l'accès à la nourriture des souris à la période de repos (de jour), alors qu'elles sont d'habitude actives et s'alimentent pendant la période nocturne. Ils ont ainsi montré que si leur comportement général, reflet de l'activité de l'horloge centrale, n'était pas modifié, les horloges périphériques, elles, étaient décalées de 12 heures [8].

TEG1 Ce décalage, sorte de décalage horaire interne, a-t-il des conséquences sur la santé métabolique ? Plusieurs études montrent que c'est le cas. Tout d'abord, la prise de nourriture à une heure qui n'est pas celle où la souris s'alimente normalement entraîne l'expression des gènes, la synthèse des métabolites et la sécrétion d'hormones à un moment inadapté [9]. De manière étonnante, la qualité du repas a elle aussi un impact sur le fonctionnement de l'horloge. Ainsi, l'équipe de Joe Bass a montré qu'un régime riche en graisses induit, chez la souris, une prise de poids, mais entraîne aussi un grignotage en dehors de la période normale de prise de nourriture. De plus, ce régime conduit à une diminution de l'amplitude des rythmes des gènes importants pour le métabolisme [10]. Les résultats de ce travail posaient une question fondamentale : la détérioration du mécanisme de l'horloge est-elle une conséquence secondaire d'un régime gras ou est-elle la cause des perturbations métaboliques induites par ce régime ? Les deux sont avérés. En effet, des travaux récents ont montré que si les deux interventions sont combinées – nourriture enrichie en graisses et accessible uniquement à la période de repos –, la prise de

poids est encore plus prononcée, avec des conséquences néfastes sur l'équilibre glycémique et le métabolisme des lipides [9].

En revanche, les souris nourries avec le régime riche en graisses mais exclusivement pendant la période d'activité (période normale de prise alimentaire) prenaient moins de poids et étaient protégées des perturbations métaboliques [11]. Ces données pointent clairement l'importance de l'heure de prise des repas et l'effet néfaste du grignotage.

T1 Rythmes de la vie moderne et santé métabolique, données chez l'homme

La société moderne a considérablement modifié nos rythmes biologiques : notre temps de sommeil a été significativement diminué, alors que notre exposition à la lumière artificielle a crû considérablement. Les prises de nourriture et périodes d'activité ne sont plus restreintes à la période diurne et la pression économique toujours plus forte a augmenté la proportion du travail posté.

TEG1 Ces changements de rythmes sont-ils synonymes de détérioration métabolique chez l'homme ? La réponse est globalement oui. Des études épidémiologiques montrent que le travail posté, qui par essence perturbe les rythmes biologiques – tant le sommeil que les heures des repas –, est à l'origine d'une augmentation significative du risque de développer une obésité, une dyslipémie, un diabète de type 2 [12] et de l'athérosclérose [13]. Des travaux ont été réalisés en laboratoire chez des sujets sains soumis à une restriction drastique du temps de sommeil pendant plusieurs nuits consécutives. Le résultat est sans appel : on observe une diminution de la sensibilité à l'insuline et des taux de leptine (hormone de la satiété), ainsi qu'une augmentation de la sensation de faim pour des aliments denses en calories [14].

TEG1 Un protocole de "désynchronisation forcée" a été mis en place par l'équipe de Franck Scheer. Cela consistait à placer des sujets sains dans un environnement contrôlé, et à augmenter (à 28 heures) ou à diminuer (à 20 heures) la durée de la journée. Ceci a engendré un décalage horaire maximal (12 heures) au bout de 3 jours. Ici encore, le résultat est net : le décalage horaire a induit une forte perturbation de l'équilibre glycémique avec une hyperglycémie post-prandiale et une insulïnémie significativement plus élevées que chez le même sujet "calé" sur un rythme normal de 24 heures [15].

L'effet néfaste d'un désalignement des rythmes endogènes par rapport aux cycles environnementaux jour/nuit sur l'équilibre glucidique a été confirmé dans d'autres études qui ont mis à jour un effet concomitant sur l'inflammation de bas grade avec une augmentation des taux de Protéine C réactive (CRP) [16].

Quelques repères

- L'horloge biologique génère des rythmes biologiques endogènes d'environ 1 jour. Ces rythmes ont pour but de permettre à l'organisme d'anticiper les changements prédictibles associés à la rotation de la Terre sur elle-même (alternance jour/nuit) et d'optimiser les fonctions biologiques en les prévoyant dans la fenêtre de temps la mieux adaptée.
- Chaque cellule et chaque organe contient une horloge biologique, constituée de protéines qui modifient l'expression des gènes afin d'allumer ou d'éteindre des grands programmes géniques selon l'heure du jour ou de la nuit.

- L'horloge des tissus périphériques intègre à la fois les signaux de l'horloge centrale et les signaux locaux, et permet ainsi les adaptations nécessaires.
- La société moderne a totalement modifié nos rythmes de vie : le travail posté, la lumière artificielle après le coucher du soleil, la lumière bleue des écrans, la diminution du temps de sommeil, et même le "décalage horaire social", c'est-à-dire le changement de rythme entre semaine et week-end, sont autant d'éléments perturbateurs pour nos horloges. Ces perturbations sont associées à une incidence plus élevée des cas d'obésité et de diabète, et des maladies cardiovasculaires. Elles peuvent aussi être associées à une augmentation des cas de cancers, mais aussi à une diminution de la capacité d'apprentissage et d'attention.
- Il est nécessaire d'adopter ou de ré-adopter une bonne hygiène de sommeil, de diminuer le grignotage et d'augmenter notre activité physique, en particulier en extérieur. Cette resynchronisation de nos rythmes avec l'environnement est essentielle dans la prévention des troubles métaboliques.

T1 Conclusion

L'ensemble de ces données montre donc clairement qu'un changement des rythmes biologiques, quelle qu'en soit l'origine, génère une constellation d'effets métaboliques néfastes qui, sur le long terme, peuvent conduire au développement de pathologies sévères telles que le diabète de type 2. Par ailleurs, une dérégulation des rythmes biologiques peut aussi être accompagnée de troubles cognitifs et du sommeil ou accroître le risque de développer des cancers. n

Le bon fonctionnement de l'horloge et sa remise à l'heure régulière, loin d'être anecdotiques, sont donc nécessaires et doivent être pris en compte. La mise en place d'horaires de travail ou d'école adaptés au chronotype de l'individu – ce que l'on appelle "être du matin ou du soir" –, la pratique d'une activité physique, si possible, de plein air, une routine permettant d'améliorer le sommeil et la diminution du grignotage sont des mesures qui permettraient de resynchroniser notre horloge. Dans les cas les plus marqués, ou chez les personnes travaillant "en trois 8", la luminothérapie accompagnée d'une bonne hygiène de sommeil est efficace.

Enfin, ces recherches ont clairement identifié un rythme circadien dans l'efficacité et la tolérance à certains médicaments, mettant en avant l'intérêt de la chronopharmacologie ou, autrement dit, de prendre le médicament au meilleur moment. Ce concept, développé en cancérologie, en est à ses débuts pour les traitements métaboliques mais les premières études menées chez la souris sont prometteuses. w

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

Remerciements

Plusieurs sources ont financé le travail relatif à ce manuscrit : l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), le Contrat Plan État Région (CPER), la Région Nord Pas-de-Calais/FEDER, le Consortium européen Eurhythdia (FP7), l'ANR-Labex-EGID (EGID, ANR-10-LABX-46), l'European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD) conjointement avec Eli

Lilly, la Fondation francophone pour la recherche sur le diabète (FFRD) et la Fondation de France.

Références

- [1] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*.2005 May 13;308(5724):1043-5.
- [2] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*.2010 Jul 29;466:627-31.
- [3] Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM et al. Pancreatic beta cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. *Science*.2015 Nov 6;350.
- [4] Bugge A, Feng D, Everett LI et al. Rev-erbalpha and Rev-erbbeta coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function. *Genes Dev*.2012 Apr 1;26:657-67.
- [5] Cho H, Zhao X, Hatori M et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-alpha and REV-ERB-beta. *Nature*.2012 May 3;485:123-7.
- [6] Peek CB, Affinati AH, Ramsey KM et al. Circadian clock NAD⁺ cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science*.2013 Nov 1;342:1243-47.
- [7] Woldt E, Sebt Y, Solt LA et al. Rev-erb-alpha modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *NatMed*. 2013 Aug;19:1039-46.
- [8] Damiola F, Le Minh N, Preitner N et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev*.2000 Dec 1;14(23):2950-61.
- [9] Eckel-Mahan KL, Patel VR, Mohny RP et al. Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*.2012 Apr 3;109:5541-6.
- [10] Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*. 2007 Nov;6:414-21.
- [11] Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*.2012 Jun 6;15:848-60.
- [12] Pietroiusti A, Neri A, Somma G et al. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occup Environ Med*.2010 Jan;67:54-7.
- [13] Puttunen S, Kivimaki M, Elovainio M et al. Shift work in young adults and carotid artery intima-media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Atherosclerosis*. 2009 Aug;205:608-13.
- [14] Spiegel K. Sleep loss as a risk factor for obesity and diabetes. *Int J Pediatr Obes*.2008 Oct 1;3 Suppl 2:27-8.
- [15] Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA*.2009 Mar 17;106:4453-8.
- [16] Leproult R, Holmback U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014 Jun;63:1860-9.

Duez-illus1

© anekoho/Fotolia.com

Légende : Les changements de rythme liés à la vie moderne, comme le travail de nuit, la diminution du temps de sommeil, l'exposition accrue à la lumière artificielle sont de des facteurs de détérioration de notre santé métabolique.

