

PATHOLOGIE • SCIENCE

FORMATION

Les dépressions
saisonnnières

E. Haffen
D. Sechter



John Libbey
EUROTEXT

FORMATION

Depuis les années 1950, l'étude des rythmes biologiques a trouvé de nombreuses applications en médecine, notamment dans le champ de la psychiatrie. Toutes les fonctions physiologiques et psychologiques varient de façon relativement prévisible selon certaines périodes en lien avec une organisation temporelle interne. La synchronisation interne entre les différents rythmes permet une meilleure régulation du milieu intérieur et la synchronisation externe sous l'influence de facteurs d'environnement joue un rôle important dans les phénomènes d'adaptation.

Après un rappel sur les rythmes, les aspects psychologiques, biologiques et génétiques de la chronobiologie en psychiatrie, les auteurs proposent une sensibilisation au problème des dépressions saisonnières et des approches thérapeutiques que sont la chronothérapie et la photothérapie.

Entité nosographique à part, où la maladie est entrevue à la faveur de la découverte de l'effet antidépresseur de la lumière, le trouble affectif saisonnier (TAS) ou dépression saisonnière, est un trouble de l'humeur récurrent qui est étroitement lié aux saisons. Il se caractérise par la récurrence des épisodes dépressifs caractérisés, une symptomatologie dépressive dite « atypique », et par un traitement original, la photothérapie.

En dehors du TAS et d'une façon plus générale, il apparaît à la lecture de cet ouvrage que la prise en compte de la dimension temporelle est un point important pour une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'étiopathogénie des troubles de l'humeur.

Cet ouvrage synthétise les données anciennes et les plus récentes en matière de rythmes biologiques appliqués aux troubles de l'humeur. Il s'adresse aux psychiatres, médecins généralistes, internes et étudiants en médecine.

Les dépressions saisonnnières

Collection pathologie science
formation

ISBN : 2-7420-0603-6

Éditions John Libbey Eurotext

127, avenue de la République

92120 Montrouge, France.

Tél. : 01 46 73 06 60

e-mail : contact@jle.com

<http://www.jle.com>

Éditrice : Raphaèle Dorniol

John Libbey Eurotext Limited

42-46 High Street

Esher

Surrey

KT10 9QY

United Kingdom

© John Libbey Eurotext, Paris, 2006

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Les dépressions saisonnères

E. Haffen, D. Sechter

Service de Psychiatrie de l'Adulte

Centre Hospitalier Universitaire de Besançon

Université de Franche-Comté



P réface



La notion de dépression saisonnière est bien acceptée en France, d'autant que ces dernières années se sont développées différentes méthodes de photothérapie. Il en est de même à l'étranger, ce dont témoigne le succès des « SAD », *seasonal affective disorders*, définis depuis les années 80 à partir des travaux de Rosenthal, Wehr, Goodwin, Lewy aux États-Unis, et d'Anna Wirz Justice en Suisse...

S'agit-il d'un effet de mode en relation avec l'engouement pour les médecines naturelles ou d'une réalité clinique à mettre en parallèle avec les développements de la chronobiologie ?

L'existence de variations cycliques des processus biologiques et l'influence de l'alternance du jour et de la nuit, ainsi que des saisons, sont évoquées par la philosophie orientale et dès l'Antiquité : Hippocrate et Arétée de Cappadoce décrivent la manie et la mélancolie en relation avec le rythme des saisons.

Les aliénistes de la fin du XIX^e et du début du XX^e siècle décrivent l'évolution périodique de certaines maladies mentales. Esquirol conseille à



l'une de ses patientes de passer ses hivers dans le Sud de l'Italie et Kraepelin précise que 5 % des patients souffrant de psychose maniaque-dépressive présentent une périodicité saisonnière de leur évolution avec dépression en hiver et manie au printemps. Les travaux épidémiologiques confirment ces données, de même que les travaux de Durkheim sur les taux de suicide en fonction des saisons.

Les troubles de l'humeur saisonniers sont individualisés dans le DSM III-R et le DSM IV comme un épisode dépressif récidivant durant l'hiver, en l'absence de facteurs de stress saisonniers, avec une rémission complète en période estivale. La dépression saisonnière débute le plus souvent à la fin de l'automne et est marquée par l'existence de symptômes « atypiques » : asthénie, diminution des activités, altération de la libido, hypersomnie, appétence pour le sucre, prise de poids, anxiété et irritabilité... Cette définition repose également sur la démonstration de l'effet antidépresseur de la lumière sur ces formes de dépressions récurrentes hivernales.

Il faut cependant souligner qu'il existe chez le sujet sain des variations saisonnières de l'humeur, près de 20 % de la population générale se plaignant d'un mal-être en automne et en hiver... Cette vulnérabilité saisonnière serait la conséquence d'une interaction entre un aspect dimensionnel, la saisonnalité, et la modification de la photopériode liée à la diminution de la durée d'ensoleillement.

La saisonnalité concernerait plus du quart de la population qui vit à une latitude supérieure à 40° Nord, englobant les modifications du sommeil, les conduites alimentaires, voire les conduites addictives en relation avec des états dysphoriques saisonniers.

Pour certains auteurs, cette saisonnalité serait en relation avec des modifications de l'expression des émotions, elle-même liée aux variations circadiennes de la réactivité émotionnelle et des niveaux de vigilance, tels qu'ils ont été démontrés chez l'animal. Il existerait des différences entre les sujets « du soir ou du matin », les « petits ou les gros dormeurs », ce qui a pu être corrélé avec le mode de fonctionnement de la personnalité en termes d'intro- ou d'extraversion, ou d'expression névrotique de type « neuroticisme »...

Au plan épidémiologique, l'incidence maximale des épisodes dépressifs caractérisés apparaît au printemps et en automne, alors que les épisodes maniaques sont plus fréquents au printemps et en été. L'évolution la plus typique concerne l'apparition d'une symptomatologie dépressive lors de la réduction de la photopériode et une amélioration de l'humeur avec l'augmentation de la durée d'ensoleillement.



La prévalence de la dépression saisonnière reste imprécise, variant dans la population générale de 0,4 à 9,7 % selon les études. Ces variations sont liées à de nombreux facteurs : étude prospective ou rétrospective, critères diagnostiques retenus, prise en compte des données psychosociales dont l'activité professionnelle, paramètres climatiques et météorologiques... La plupart des études retrouve cependant une corrélation avec l'âge, le sexe et la latitude : la prévalence est supérieure chez les adultes jeunes, notamment les femmes en âge de procréer et les résidents des régions tempérées aux latitudes les plus hautes. Dans les populations de patients souffrant de troubles de l'humeur, 10 à 20 % présenteraient un trouble de l'humeur saisonnier avec une nette surreprésentation des formes bipolaires, ce qui témoignerait de l'importance des modifications neurobiologiques en relation avec la mélatonine et les synchroniseurs externes.

L'efficacité des techniques de photothérapie est à l'origine de la définition même du trouble de l'humeur saisonnier. Les résultats les plus probants sont rapportés pour une exposition à une lumière brillante, d'intensité supérieure à 2 500 Lux, de 1 à 2 heures le matin avant le lever du soleil, qui réaliserait un allongement artificiel de la photopériode, pendant une durée d'une quinzaine de jours. Il faut cependant insister sur la grande hétérogénéité des études. Le problème du seuil d'intensité thérapeutique reste posé lorsque certains sujets sont améliorés avec seulement 300 Lux et que d'autres auteurs utilisent 10 000 Lux ; la durée d'exposition quotidienne et la nature de la source lumineuse sont variables, de même que l'horaire préférable du traitement puisque des résultats positifs sont obtenus lors d'une exposition matinale, vespérale ou en milieu de journée...

Les modifications d'un grand nombre de paramètres physiologiques sous l'effet de la photothérapie confirment en partie ses effets pharmacologiques. On observe ainsi une réduction du minimum de la température corporelle, une baisse du métabolisme de base et de la fréquence cardiaque, une diminution du cortisol, une normalisation de la sécrétion de prolactine, une diminution des taux plasmatiques de noradrénaline, une augmentation du pourcentage de sommeil paradoxal sans modification du sommeil lent. Les études d'imagerie fonctionnelle montrent une hyperactivation des zones corticales occipitales, mais sans normalisation de l'hypoactivité frontale.

Les facteurs étiopathogéniques du trouble de l'humeur saisonnier sont complexes et de multiples paramètres interviennent : latitude, climat,



facteurs biologiques et génétiques, mais aussi contexte culturel et professionnel, fonctionnement de la personnalité... La survenue du trouble semble, au moins en partie, en relation avec la réduction de la photopériode. Cette diminution, le déficit en luminosité sur 24 heures, entraînerait un décalage de phase et/ou une augmentation de la durée de sécrétion de la mélatonine pendant la période hivernale.

Les effets antidépresseurs de la photothérapie seraient ainsi en relation avec des modifications de la sécrétion de mélatonine, relais entre les synchroniseurs externes et l'organisation temporelle interne. De nombreuses hypothèses ont ainsi été émises : allongement de la photopériode, réduction de la sécrétion de mélatonine, resynchronisation de l'horloge circadienne avec le rythme veille/sommeil, augmentation de l'amplitude des rythmes biologiques...

On ne peut en fait pas exclure la participation d'un effet placebo, et certains auteurs suggèrent que la photothérapie a un effet « énergisant » plus qu'antidépresseur. La lumière intense pourrait ainsi avoir un rôle actif de synchroniseur, mais non spécifique comme pourrait l'être un lever actif et régulier, une stimulation matinale, la gymnastique et/ou une douche chaude, afin d'aider à remonter le niveau de la température corporelle ou augmenter l'amplitude de son rythme...

Qu'ils correspondent à une entité clinique particulière ou à l'expression d'une dimension psychopathologique commune, la saisonnalité, les troubles de l'humeur saisonniers présentent certaines particularités. Ils permettent d'insister sur l'intérêt de la prise en compte de la dimension temporelle, des rythmes biologiques et de leur rôle dans l'adaptation à l'environnement.

La notion de dépression saisonnière illustre ainsi l'importance des apports de la chronobiologie à notre discipline sur le plan clinique, diagnostique et thérapeutique ; mise au point de nouveaux protocoles thérapeutiques, mais aussi meilleure compréhension des interactions entre les données biologiques, psychologiques et socioenvironnementales.

Daniel Sechter

Sommaire



Préface	V
Introduction	1
Chronobiologie et troubles de l'humeur	13
Chronopathologie : le désordre affectif saisonnier	22
Aspects psychopathologiques	56
Aspects biologiques	99
Chronopharmacologie et psychotropes	122
Traitements pharmacologiques du TAS	138
Traitements non pharmacologiques : chronothérapie, photothérapie et psychothérapie	143
Conclusion	167
Pour en savoir plus	169
Bibliographie générale	170

1 Introduction



LA CHRONOBIOLOGIE

La chronobiologie a pour objet l'étude des rythmes biologiques et leurs anomalies. Elle est née dans les années 1950 sous l'impulsion de Frantz Halberg et l'école de Minneapolis aux États-Unis, Aschoff en Allemagne et Reinberg en France. La chronobiologie n'est devenue une réalité scientifique et clinique que depuis quelques décennies. Pourtant, l'influence de la dimension temporelle est connue et décrite depuis longtemps dans le domaine de la santé. Les Égyptiens, avec l'invention du calendrier vers 4 200 ans avant J.-C., ont développé l'idée d'une périodicité des maladies et de l'émergence et l'exacerbation des symptômes. Les philosophes grecs pensaient que les phénomènes cycliques étaient en lien avec l'astronomie, et selon Hippocrate, la connaissance de cette science était la base de l'exercice de la médecine. Dès le XVIII^e siècle, Lavoisier et Seguin décrivent un rythme circadien du poids corporel et un siècle plus tard, Davy met en évidence le rythme circadien et circannuel de la température corporelle.



Les phénomènes périodiques sont à quelques rares exceptions près, d'origine génétique. Ils sont endogènes, mais dépendant de certains facteurs environnementaux, tels que par exemple l'alternance lumière-obscurité pour l'alternance activité-sommeil. La rythmicité circadienne occupe une place particulière parmi le large spectre des rythmes car sa périodicité est synchronisée sur un rythme externe. Ainsi, certains facteurs du milieu ambiant exercent une influence sur les rythmes endogènes et sont capables de modifier les paramètres qui les caractérisent. Les facteurs d'environnement sont de nature très variée. Le principal chez l'homme est socioécologique par rapport au monde végétal et animal où le synchroniseur le plus puissant est l'alternance lumière-obscurité. L'organisation chez l'homme est plus compliquée avec intrication des synchroniseurs prépondérants et secondaires. Les alternances de périodes de repos-activité sont liées aux impératifs horaires de la vie en société. L'effet de ces synchroniseurs est renforcé par la régularité des horaires et des conditions de vie.

LES RYTHMES BIOLOGIQUES

Les rythmes biologiques correspondent aux variations périodiques prévisibles dans le temps de processus biologiques, physiologiques. Ils sont universels et se rencontrent chez toutes les espèces vivantes des êtres unicellulaires à l'homme, en passant par les différentes espèces animales et végétales. Différents modèles mathématiques ont permis de caractériser les rythmes biologiques, à partir notamment de la mise en évidence de la fonction sinusoïdale propre à chacun d'entre eux.

Un rythme biologique est défini par :

- la période (σ) : intervalle de temps qui sépare la survenue de deux phénomènes identiques, c'est-à-dire la durée complète d'un cycle ou l'intervalle de temps nécessaire pour obtenir la succession de deux phénomènes identiques tels que deux creux ou deux pics ;
- l'acrophase (ϕ) qui est le temps estimé pour atteindre le sommet de la variation par rapport au début du cycle ;
- et son inverse, la bathyphase, qui décrit le moment de l'apparition de son niveau le plus bas ;
- l'amplitude de la variation, autrement dit la moitié de l'oscillation la plus grande ;
- la phase correspond au moment qui permet de distinguer un rythme d'un autre, et ceci par rapport à un temps de référence ;



– et le niveau moyen du rythme ou MESOR (pour *Midline Estimating Statistic Of Rhythm*) c'est-à-dire la moyenne ajustée d'un rythme pour une période considérée.

La période (ou son inverse, la fréquence) permet de classer les rythmes en :

– rythmes de haute fréquence, dont la périodicité est inférieure à 30 minutes, tels que l'activité cardiaque ou l'électrogenèse cérébrale ;
– rythmes de moyenne fréquence dont la périodicité varie entre 30 minutes et 2,5 jours. Ils s'organisent en :

- rythmes ultradiens (périodicité supérieure à 30 minutes et inférieure à 20 heures) : qui organisent certaines sécrétions hormonales (sécrétions hormonales pulsatiles comme l'insuline toutes les dix minutes), les différents stades du sommeil, ou encore l'activité cellulaire qui, elle aussi est cyclique (mitoses, synthèse d'ADN, d'ARN s'effectuant à des moments bien distincts de la journée) ;

- rythmes circadiens (périodicité supérieure à 20 heures et inférieure à 28 heures), de *circa dies*, c'est-à-dire environ un jour. Ce sont les rythmes les plus couramment observés, qui s'adaptent à la longueur d'une journée solaire. Les rythmes circadiens endogènes ont été définis pour de nombreuses variables physiologiques et psychologiques : rythme de la température corporelle, veille-sommeil, de sécrétion de la mélatonine, du cortisol, de la prolactine, etc. Ainsi, chez l'homme, les heures des repas et du temps de sommeil sont organisées par les rythmes circadiens.

- rythmes infradiens (périodicité supérieure à 28 heures et inférieure à 2,5 jours) ;

– rythmes de basse fréquence dont la périodicité est supérieure à 2,5 jours. Ils sont mensuels comme le cycle ovarien ou circannuels comme les phénomènes de migration, d'hibernation et de reproduction chez certaines espèces animales.

La classification temporelle des rythmes biologiques peut s'affiner en fonction de la période de temps considérée (*Tableau I*).

Tableau I. Classification temporelle des rythmes biologiques.

Domaine	Période (Tau)
Ultradien	< 20 h
Circadien	24 +/- 4 h
Dien	24 +/- 2 h
Infradien	> 28 h
Circaseptien	7 +/- 3 j
Circadiseptien	14 +/- 3 j
Circavigintien	21 +/- 3 j
Circatrigintien	30 +/- 5 j
Circannuel	1 a +/- 2 m

h = heures ; j = jours ; m = mois ; a = année

La vie est rythmique. Tous les êtres vivants vivent en effet dans un système qui par essence est périodique : le rythme du jour et de la nuit, le rythme des marées, de la température, des saisons... Ainsi, un organisme sera d'autant mieux adapté à son environnement si ses fonctions physiologiques varient de manière synchrone.

Les rythmes circadiens et à un moindre niveau circannuels sont particulièrement importants chez l'homme, puisqu'ils lui permettent de s'adapter à l'environnement, avec les rythmes de 24 heures en particulier l'alternance jour-obscurité.

Les facteurs d'environnement, *zeitgebers* pour Ashoff ou *entraining agents* pour Pittendrigh ou « synchroniseurs » pour Halberg sont de nature très variée. L'un des plus puissants chez l'homme est socioécologique par rapport au monde végétal et animal où le synchroniseur le plus puissant est l'alternance lumière-obscurité, même si son impact reste prégnant chez l'homme. Le caractère endogène d'un rythme conduit à la persistance de l'activité rythmique en l'absence de signaux externes : lors d'un voyage transméridien, les rythmes sont en décalage par rapport à l'environnement. Pour autant, les croyances des Grecs mettaient en avant une cause purement exogène à l'organisation des différents rythmes de l'organisme. La première observation du caractère endogène des rythmes fut l'expérience de Jean-Jacques d'Ourtous, rapportée à l'Académie royale des Sciences de Paris en 1729. Il décrit pour la première fois les rythmes endogènes dans le monde végétal. Selon lui, l'exposition au soleil n'était pas indispensable pour expliquer le mouvement des feuilles sur le nyctémère : « les feuilles se replient vers le coucher du soleil... il [ce phénomène] est un peu moins marqué lorsqu'on la [plante héliotrope] tient toujours



enfermée dans un lieu obscur ». La composante génétique des rythmes circadiens fut montrée plus tardivement par Bünning en 1935 qui nota que le rythme circadien des feuilles du *Phaseolus* variait de 23 à 27 heures selon l'origine de la plante, et que cette caractéristique se transmettait à chaque génération selon les lois mendéliennes. Il observe également que la durée de la photopériode est une information qui permet à la plante de déclencher ou non le processus de floraison, introduisant de ce fait le concept d'horloge biologique qui contrôle l'organisation temporelle des plantes en fonction de la durée de la journée et des saisons. Chez l'animal, les études menées chez les insectes et les oiseaux vont conduire à la découverte des bases anatomiques de l'horloge biologique. Chez l'homme, Reinberg (1989) retrouve une similitude de l'allure des courbes d'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticostéroïdes chez des jumeaux homozygotes comparativement à celles des dizygotes qui expriment des différences. Les études chez l'animal et dans le monde végétal ont permis ces dernières années une accélération de la découverte des mécanismes moléculaires qui sous-tendent les rythmes biologiques.

Les rythmes circadiens sont générés par des horloges cellulaires endogènes. Chez les mammifères, l'horloge circadienne principale est localisée dans les noyaux supra-chiasmatiques (NSC) au niveau de l'hypothalamus antérieur (Klein *et al.* 1991). Les NSC sont localisés de chaque côté du chiasma optique sur chaque face du troisième ventricule. Chaque noyau est constitué d'environ 10 000 cellules neuronales chez les rongeurs. Chez l'homme, les NSC ont été également identifiés. Plusieurs données expérimentales confortent cette hypothèse comme la destruction bilatérale des NSC qui entraîne la disparition de nombreux rythmes (veille-sommeil, température corporelle, sécrétions hormonales, expressions de récepteurs centraux, etc.) chez l'animal, et qui sont restaurés par la greffe de cellules des NSC. De plus, la restauration des rythmes s'effectue selon les caractéristiques du donneur en abandonnant celles de l'animal greffé.

Cette horloge circadienne endogène, qui peut fonctionner de manière autonome, génère, entretient et contrôle les rythmes physiologiques. Elle peut néanmoins être influencée par les synchroniseurs environnementaux, en particulier l'alternance lumière-obscurité. L'entraînement de l'horloge interne s'effectue par l'intermédiaire des cellules photo réceptrices de la rétine, différentes des cellules visuelles. Les NSC reçoivent également des afférences non photiques, notamment sérotoninergiques. Les NSC contrôlent un grand nombre de fonctions rythmiques : température corporelle,



veille-sommeil, hormones, etc. Les NSC envoient des projections dans différentes régions cérébrales : hypothalamus dorso-médian et postérieur, pour la régulation du rythme veille-sommeil, système nerveux autonome... Par contre, la nature du signal émis par le NSC n'est pas clairement déterminée et se ferait, peut-être, par l'intermédiaire de protéines. Il semblerait, du moins chez le rongeur, que les cellules des NSC présentent lorsqu'elles sont prises séparément des différences de phase et de période, et que « la moyenne » des périodes définirait le rythme de base d'un individu.

Selon les espèces, la période de l'horloge est supérieure ou inférieure à 24 heures. Les expériences réalisées en libre cours tant chez l'homme que l'animal appuient cette hypothèse. En obscurité constante, les animaux conservent les rythmes circadiens. Progressivement l'activité débute plus tôt et termine plus tôt : la périodicité endogène est inférieure à 24 heures. Ce concept de libre cours a été proposé par Augustin de Candolle, qui en 1832 a mis en évidence la périodicité du mouvement des feuilles de mimosa en obscurité constante de 22 ou 23 heures, donc différente de la durée d'une journée solaire (Cermakian et Boivin 2003). Chez l'homme, la période est généralement un peu plus longue que 24 heures, estimées à 24,2 heures (Czeisler *et al.* 1999). En l'absence de synchroniseurs, les rythmes circadiens se décalent vers la droite de 12 minutes par jour par rapport au rythme d'une journée solaire. Les cellules neuronales du noyau supra-chiasmatique qui gouvernent les rythmes sont tout au plus quelques milliers. Leur destruction chez l'animal engendre une disparition des rythmes en obscurité constante, qui réapparaissent avec une greffe de cellules du NSC d'un autre animal. Dans des conditions de vie habituelle, les rythmes sont maintenus malgré la destruction de l'horloge interne : ils sont synchronisés par les synchroniseurs ou « donneurs de temps » environnementaux (Cermakian et Boivin 2003). L'horloge circadienne peut s'adapter à des signaux en provenance de l'environnement qui vont ainsi la « remettre » à l'heure et permettre à chaque espèce vivante concernée de s'adapter à la journée de 24 heures. L'organisation chez l'homme est plus compliquée avec intrication des synchroniseurs prépondérants et secondaires. Par exemple, les alternances de périodes de repos-activité sont liées aux impératifs horaires de la vie en société (Reinberg *et al.* 1979). L'effet de ces synchroniseurs va être renforcé par la régularité des horaires et des conditions de vie. Si l'on considère que la lumière est un synchroniseur « fort », la question de son mode d'action se pose. Jusqu'à une certaine limite, qui est variable selon les espèces, l'horloge circadienne peut être entraînée par la lumière.



Même si l'oscillateur circadien principal est localisé dans les NSC, d'autres régions du cerveau et des cellules de tissus périphériques expriment une rythmicité qui leur est propre (Reick *et al.* 2001). Mais les rythmes de ces oscillateurs périphériques décroissent rapidement lorsque les cellules ou tissus sont isolés. Dans l'organisme, les oscillations sont entretenues par les NSC. Il existe ainsi un couplage entre l'horloge interne et les oscillateurs périphériques, dont le mécanisme reste indéterminé. De nombreuses études ont mis en évidence l'expression des rythmes dans des cellules isolées en culture. Tout semble indiquer que le mécanisme de base de la rythmicité soit intracellulaire.

LA GÉNÉTIQUE DES RYTHMES BIOLOGIQUES

Ce n'est qu'au cours des dix dernières années que les gènes de l'horloge circadienne ont été progressivement mis en évidence dans diverses espèces animales et végétales. Les gènes de l'horloge, dont l'expression est rythmique, sont à l'origine de l'organisation et du contrôle de la rythmicité circadienne.

Chez la drosophile, le niveau des ARN messagers qui codent pour des protéines dites *per* et *tim*, varie selon un rythme circadien, avec un maximum en milieu de nuit et un minimum en fin de nuit. La transcription des gènes *per* et *tim* varie de façon inversement proportionnelle au niveau de synthèse des protéines *per* et *tim*, qui auraient un effet de *feed-back* négatif. Les boucles de rétroactions, tant positives que négatives, modèleraient les facteurs de transcription qui activent l'expression génique, et produiraient ainsi des oscillations rythmiques de la synthèse d'ARNm et de protéines. Les gènes *per* et *tim* sont activés par les facteurs de transcription CLOCK et CYCLE. Le mécanisme de rétrocontrôle implique la polymérisation des protéines *per* et *tim* qui inhibent, par action directe sur le noyau, leur propre synthèse.

Chez les mammifères, CLOCK et BMAL1 activent les gènes de l'horloge qui codent pour des protéines *per1*, 2, 3 et cryptochromes CRY1 et 2. Comme chez la drosophile, les protéines inhibent CLOCK et BMAL1. Mais, les complexes formés par l'association des protéines *per* et CRY activent l'expression du gène BMAL1, par un rétrocontrôle positif, renforçant l'expression des rythmes (Cermakian et Boivin 2003). Lorsque des mutations affectent les gènes de l'horloge, on retrouve chez l'animal une perte des rythmes : les mutations du gène *per* modifient la période des rythmes, ou



induisent une arythmie. Lorsque le gène CLOCK est concerné, on observe une arythmie. Chez l'homme, les gènes de l'horloge fonctionnent de façon similaire. Les gènes *per1*, *2*, *CLOCK*, *BMAL1*, *BMAL2*, *CRY1*, *CRY2* ont été ainsi mis en évidence dans le génome humain, avec une structure comparable à celle des souris en ce qui concerne *per1* et *CLOCK* (Hida *et al.* 2000). Bjarnason *et al.* (2001) ont publié il y a 5 ans la première étude de l'expression des gènes de l'horloge chez l'homme. Il semblerait que les boucles de rétrocontrôles soient comparables à celles observées chez le rongeur. Lorsque les NSC sont détruits chez le rongeur, on observe une disparition du rythme circadien de l'activité motrice. L'horloge interne contrôlerait l'activité locomotrice par un mécanisme de régulation au niveau de la transcription des gènes, de la traduction d'ARNm et de modifications post-traductionnelles de protéines, et ceci de façon rythmique. Par ailleurs, bien que les tissus périphériques puissent avoir des rythmes indépendants lorsqu'ils sont isolés en culture, les NSC entretiennent leur rythme de façon soutenue. Ainsi, des mutations, ou des polymorphismes affectant les gènes de l'horloge, pourraient altérer les rythmes de manière profonde chez l'homme et participer aux mécanismes physiopathologiques impliqués dans certaines maladies.

Les caractéristiques génétiques des rythmes circadiens présentent de multiples similitudes (Labreque et Dumont 2003) d'une espèce à une autre, des êtres unicellulaires à l'homme, témoins du principe fondamental que représente la rythmicité dans le monde vivant. Même si l'horloge circadienne donne le temps en l'absence de facteurs externes, elle répond cependant aux signaux environnementaux, qui sont capables de modifier les rythmes. Ces donneurs de temps peuvent induire une modification de phase : les voyages transméridiens en sont l'illustration : l'alternance lumière-obscurité du lieu de destination va réajuster les rythmes, soit dans le sens d'une avance de phase (survenue plus précoce des événements d'un cycle) ou d'un retard de phase (survenue retardée des événements cycliques). Chez la drosophile, la lumière par l'intermédiaire de la protéine CRY, va provoquer une dégradation de la protéine *tim*. Chez les mammifères, la lumière induit une transcription du gène de l'horloge *per1*, ce qui peut induire, en situation expérimentale, une modification du rythme si la lumière apparaît à un moment inhabituel. Le signal lumineux est transmis à l'horloge par la voie rétinohypothalamique, qui relie la rétine aux NSC. Cette voie, indépendante de la vision qui persiste chez certains sujets malvoyants dont la rétine est en partie fonctionnelle, synchronise l'horloge avec le rythme de l'alternance lumière-obscurité. Les cellules impliquées seraient localisées dans la couche gan-