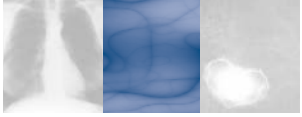


Base moléculaire des perturbations circadiennes dans la pathogenèse de maladies métaboliques

Elise Buchin, Eléonore Maury
Unité d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition (EDIN), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Bruxelles

Le système circadien permet à l'organisme d'anticiper et de répondre aux changements prédictibles de l'environnement. Les rythmes circadiens sont générés par une horloge moléculaire sensible au statut énergétique et présente dans toutes les cellules. Cette revue illustre l'impact des perturbations du système circadien sur la santé humaine, en s'appuyant sur les données épidémiologiques et cliniques, et reporte les découvertes réalisées grâce aux modèles expérimentaux génétiques. Cibler ce système a le potentiel d'améliorer les thérapies visant à traiter les maladies métaboliques et cardiovasculaires, en particulier chez les individus dont les rythmes sont perturbés (travail posté, décalage horaire chronique, troubles du sommeil, nutrition déséquilibrée et horaires de repas irréguliers…).

Une horloge centrale, des horloges périphériques

Afin de s'adapter à l'alternance jour-nuit imposée par la rotation de la Terre, les mammifères possèdent une horloge biologique interne, appelée horloge circadienne. Le système circadien est en fait un intégrateur clé du comportement et du métabolisme, permettant à l'organisme d'anticiper et de répondre aux changements récurrents de l'environnement [voir les commentaires «*2017 Nobel Prize in Medicine* (1, 2)]. En effet, ce système synchronise entre eux des processus physiologiques tels que le métabolisme et la sécrétion hormonale avec l'alternance «activité-sommeil» et les périodes de «jeûne-prise alimentaire». L'horloge centrale, considérée comme le chef d'orchestre du système circadien et située dans une région de l'hypothalamus appelée noyau suprachiasmatique, intègre les signaux lumineux via l'axe rétino-hypothalamique. Cette horloge centrale permet de rythmer et de coupler entre elles les horloges périphériques, présentes dans tous les tissus de l'organisme. Le mécanisme moléculaire de base de chaque horloge repose sur diverses boucles de rétroaction, générant des rythmes de transcription d'environ 24 heures de manière endogène (**Figure 1**). Une première boucle implique un dimère constitué des facteurs de transcription activateurs BMAL1 (*Brain and Muscle ARNt Like protein 1*) et CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*), qui stimule la transcription des gènes *Per1-2-3* (*Period*), *Cry1-2* (*Cryptochrome*) et *Nr1d1/2* (codant les protéines Reverse of c-erbA, REV-ERBα/ß), également impliqués dans la régulation de l'horloge, ainsi que de nombreux *Clock-Controlled Genes* (*Ccg*), contrôlant un large spectre de processus biologiques

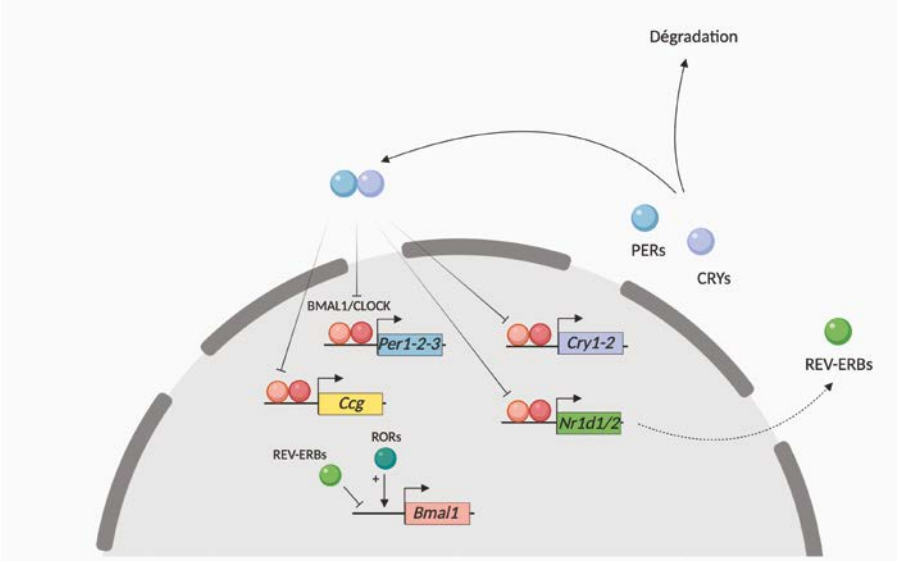
V2854F

[pour revue, (4)]. Par la suite, les protéines PERs et CRYs s'associent et entrent dans le noyau, où elles répriment la transcription des gènes cibles du dimère BMAL1/CLOCK, constituant ainsi une boucle inhibitrice. En parallèle, la dégradation des protéines PERs et CRYs permet une diminution de la quantité de répresseurs et aboutit, *in fine*, à une levée de l'inhibition de BMAL1/CLOCK. Enfin, dans une troisième boucle, la compétition entre les répresseurs REV-ERBs, et les activateurs RORs (*Retinoic acid related Orphan Receptor*) détermine l'état transcriptionnel du gène *Bmal1*. De nombreux autres facteurs, notamment impliqués dans le remodelage de la chromatine, jouent un rôle prépondérant dans le contrôle circadien du métabolisme.

Les altérations de ces horloges moléculaires, qu'elles soient induites par la génétique ou le mode de vie, émergent comme un nouveau facteur de risque dans le développement de maladies cardiovasculaires (5), la répartition des fonctions physiologiques et métaboliques à différents temps de la journée n'étant plus optimale. En effet, tant les études épidémiologiques que les recherches utilisant des modèles animaux s'accordent à démontrer qu'en plus d'un excès calorique, d'une nutrition de mauvaise qualité et d'une inactivité physique, un désalignement entre les horloges centrale et périphériques qui pourrait être induit par un sommeil de courte durée, interrompu, ou le travail posté, favorise la pathogenèse du syndrome métabolique (6-8).

Figure 1:
Mécanisme simplifié de l'horloge moléculaire circadienne.

Le dimère BMAL1/CLOCK active la transcription des gènes *Per, Cry, Nr1d1/2,* et de nombreux *Clock-Controlled Genes* (*Ccg*). Une première boucle de rétroaction implique les protéines PERs et CRYs, qui s'associent et entrent dans le noyau, où elles inhibent l'activité du dimère BMAL1/CLOCK, réprimant ainsi leur propre transcription. En parallèle, la dégradation des PERs et CRYs provoque une diminution progressive de la quantité de ces protéines, aboutissant à une levée de l'inhibition de BMAL1/CLOCK. Dans une autre boucle de rétroaction, les protéines inhibitrices REV-ERBs, dont la transcription est régulée par BMAL1/CLOCK, sont en compétition avec les protéines activatrices RORs, pour la transcription de *Bmal1*.
Ce mécanisme moléculaire de base est présent à la fois dans le système nerveux central et en périphérie, et est synchronisé par les signaux environnementaux.



La fonction des horloges périphériques mise en évidence par les outils génétiques

Notre compréhension du lien entre l'horloge circadienne et le métabolisme a été transformée il y a 15 ans, par la découverte que les souris *Clock*Δ*19* (dont la mutagenèse de l'exon 19 du gène, induite par N-nitroso-N-ethylurée, résulte en une délétion de 51 acides aminés dans le domaine de transactivation) qui, à l'état homozygote, deviennent rapidement arythmiques en condition d'obscurité constante (9), développent plus rapidement une obésité et un spectre d'anomalies biochimiques et tissulaires révélatrices d'une maladie métabolique lorsqu'elles sont soumises à un régime riche en graisses (*high fat diet,* HFD) (10). Par la suite, d'autres modèles génétiques se sont révélés être un outil précieux pour disséquer le rôle respectif des gènes de l'horloge dans chacun des organes métaboliques, et donc pour comprendre la part de la composante circadienne dans la physiopathologie du syndrome métabolique. Par exemple, des souris déficientes pour BMAL1 (*Bmal1*$^{-/-}$) développent une obésité, une adiposité augmentée à un âge jeune (11, 12), ainsi qu'une perturbation des variations circadiennes de pression artérielle et du rythme cardiaque (13). Des souris *Per2*$^{-/-}$ présentent une prise de poids augmentée en HFD (14), quand des *Cry1*$^{-/-}$ et *Cry2*$^{-/-}$ sont atteintes d'hyperglycémie, d'intolérance au glucose (15, 16) et d'hypertension (17). La restriction de la délétion des gènes de l'horloge dans certains tissus résulte elle aussi en diverses anomalies comportementales et métaboliques, car les protéines de l'horloge assurent des fonctions spécifiques de chaque type cellulaire. En effet, une délétion de Bmal1 spécifiquement dans les adipocytes entraîne une obésité et une diminution de la dépense énergétique causées par une perturbation

des rythmes journaliers de prise alimentaire (18). Par ailleurs, la délétion de *Bmal1* restreinte aux hépatocytes résulte en une hypoglycémie à jeun et une augmentation de la clairance du glucose (11), quand l'abrogation du même gène dans les cellules pancréatiques provoque une hyperglycémie et une perturbation de la tolérance au glucose (19-21). Chez l'Homme aussi, il existe des preuves d'une implication des perturbations génétiques de l'horloge dans le développement d'une maladie métabolique. En particulier, des polymorphismes des gènes *CLOCK* ou *NR1D1* prédisposeraient à l'obésité, des haplotypes de *BMAL1* seraient associés au développement d'un diabète de type 2 et d'hypertension, tandis que des polymorphismes de *CRY2* favoriseraient l'hyperglycémie à jeun (3, 6). Enfin, outre les gènes de l'horloge, plusieurs études d'association pangénomiques ont révélé que la mélatonine, hormone pinéale clé dans la régulation des rythmes circadiens, pouvait jouer un rôle important dans la régulation de la glycémie (22).

Perturbations de l'horloge liées au mode de vie

En plus des perturbations génétiques, le mode de vie (travail posté, décalage horaire chronique, sommeil de courte durée, etc.) affecte également le fonctionnement de l'horloge, favorisant ainsi la survenue de pathologies métaboliques. En effet, une privation de sommeil et un sommeil de mauvaise qualité sont significativement associés avec un risque accru d'obésité et de diabète (23). Très récemment, une étude a révélé qu'une variabilité accrue dans la durée et le moment du sommeil était associée à des prévalence et incidence plus élevées d'anomalies métaboliques, même en tenant compte de la durée du sommeil et d'autres facteurs liés au mode de vie (24). Ainsi, des altérations du cycle «activité-sommeil» induites par l'environnement ont des conséquences sur le bon fonctionnement métabolique. Plus particulièrement, il semble que la désynchronisation entre le temps circadien endogène et le temps «externe» joue un rôle plus important dans le développement de maladies cardiovasculaires et métaboliques qu'une durée de sommeil réduite. Lorsque des sujets sont forcés, dans des conditions expérimentales, à un tel désalignement, on observe une diminution de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de l'inflammation, en comparaison avec des participants ayant maintenu des rythmes réguliers d'heure de coucher, malgré une durée de sommeil égale (25). Par ailleurs, un désalignement circadien pendant une période d'une à deux semaines suffit à augmenter la pression artérielle, les marqueurs inflammatoires et à affecter le métabolisme du glucose chez des adultes sains (26, 27). En fait, des travaux récents montrent que la moitié du protéome plasmatique humain oscille de façon diurne et que ces cycles sont altérés par quelques jours de désalignement imposé en laboratoire (28, 29). Puisque des altérations des rythmes biologiques d'une si courte durée aboutissent à de telles conséquences métaboliques, il semble impératif d'envisager de telles perturbations chroniques comme prédictives du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire.

Le rôle des repas dans la synchronisation des horloges périphériques

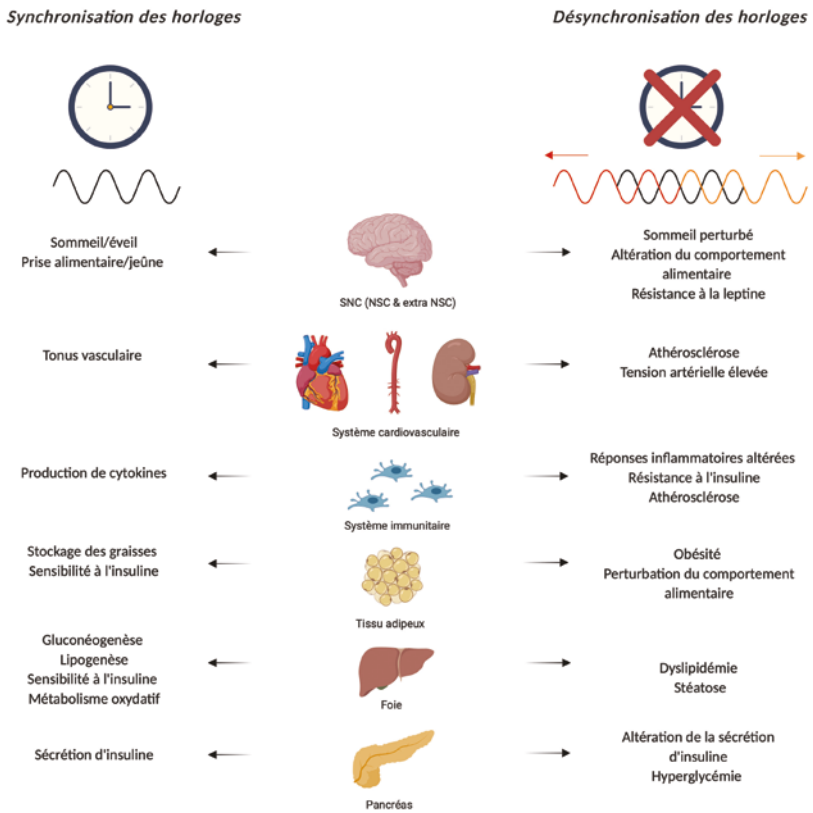
Si la lumière constitue le signal principal pour la synchronisation de l'horloge centrale avec l'environnement, la prise des repas se révèle être un stimulus majeur affectant les horloges périphériques. Dès lors, des perturbations circadiennes peuvent être induites à la fois par le rythme de prise alimentaire et les nutriments, signaux auxquels les horloges périphériques sont particulièrement sensibles. Ainsi, des souris soumises à un régime HFD *ad libitum* voient leurs systèmes circadiens perturbés, de telle sorte qu'elles décalent leur prise alimentaire et consomment la majorité des calories durant la période de repos (période lumineuse) (30). Lorsque l'administration du régime HFD est limitée à la période lumineuse, on note une exacerbation de l'obésité, en comparaison avec des animaux ayant reçu le même régime durant la période d'obscurité (période d'activité) (31). À l'inverse, limiter l'accès au HFD durant la période de nuit améliore la santé métabolique de jeunes souris présentant des perturbations circadiennes (32). En outre, ce régime induit une modification des rythmes de nombreuses voies de signalisation dans les organes métaboliques, et module par exemple l'activité des PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), de SREBP1 (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1*), des sirtuins, ou encore de voies inflammatoires telles que IKK/NF-kB, et ces voies sont elles-mêmes capables de moduler l'activité du dimère BMAL1/CLOCK [pour plus de détails, (3)]. De façon intéressante, les oscillations des métabolites sur 24 heures sont altérées dans différents tissus par un régime HFD (33). Bien que ces modifications affectent principalement les tissus périphériques, avec une dérégulation de 40 à 60% des métabolites dans des tissus tels que le foie, les muscles et le tissu adipeux, des changements majeurs ont aussi lieu dans le noyau suprachiasmatique, où environ 30% des métabolites sont impactés (33). Collectivement, ces derniers travaux suggèrent que la communication temporelle entre tissus par l'intermédiaire de ces métabolites est altérée par le régime HFD, et la désynchronisation qui en résulte pourrait exacerber le développement du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires.

Des recherches supplémentaires seraient nécessaires, afin de comprendre d'une part les altérations tissus-spécifiques et, d'autre part, de déterminer si de tels résultats sont transposables chez l'Homme.

En résumé, en cas de désalignement circadien induit notamment par un décalage horaire chronique, des heures de coucher variables, un régime riche en graisses et des horaires de repas irréguliers, les tissus périphériques et le cerveau ne reçoivent plus les signaux adaptés au moment optimal de la journée, potentialisant alors le développement de maladies métaboliques et cardiovasculaires (**Figure 2**).

Figure 2:
Bref aperçu d'altérations métaboliques et cardiovasculaires en cas de désynchronisation entre les horloges centrale et périphériques.

Dans le système nerveux central (SNC, incluant le noyau suprachiasmatique, NSC), l'horloge joue un rôle majeur, non seulement dans le maintien des cycles «activité-sommeil» entraînés par la lumière, mais également dans de nombreux autres comportements. Les horloges périphériques sont quant à elles entraînées par l'horloge centrale, mais intègrent également les signaux relatifs à la température et à l'état énergétique, qui jouent aussi un rôle majeur dans cet entraînement.
La désynchronisation entre l'horloge centrale et les horloges périphériques est à l'origine de dysfonctionnements dans de nombreux tissus, dont le tissu adipeux et le système cardiovasculaire. D'autres tissus (muscles, intestins) non représentés sont également affectés.
Figure adaptée de (3).



L'heure des repas s'avère donc être d'une importance majeure dans la santé métabolique. Ainsi, chez l'Homme, la prise de repas à des heures irrégulières est associée avec un risque supérieur de maladies cardiovasculaires, indépendamment de la composition du régime alimentaire. Plus précisément, un apport calorique tard dans la soirée augmente le risque de maladie cardiaque de 55% chez les hommes (34). De ce constat émerge le concept de limitation du temps de prise alimentaire (*time-restricted feeding*, TRF), régime limitant tous les apports caloriques journaliers à une période de 8 à 12 heures, et qui se révèle être prometteur dans le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires. En effet, le TRF prévient la prise de poids excessive, réduit la détérioration des performances cardiaques causées par l'âge et l'alimentation et améliore le sommeil. Chez des modèles animaux, le TRF semble également avoir des effets préventifs et thérapeutiques sur les maladies métaboliques (5). Grâce à l'utilisation d'une application pour smartphone enregistrant les heures de repas, une étude chez l'Homme a révélé que plus de 50% des adultes étalent leurs apports caloriques journaliers sur 15 heures ou plus (35). Lorsque cette période est réduite à 10 ou 11 heures sans diminution de l'apport calorique, on observe une perte de poids, une augmentation de la sensation d'énergie et une amélioration du sommeil chez des adultes sains (35). Le TRF montre également des effets bénéfiques sur la santé métabolique de patients obèses prédiabétiques, puisqu'il améliore la sensibilité à l'insuline, réduit l'hypertension et le stress oxydatif, même sans perte de poids (36).

Chronopharmacologie

Outre les interventions concernant le mode de vie, la chronopharmacologie suscite également un intérêt grandissant dans de

nombreux domaines médicaux. En ce qui concerne le domaine cardiovasculaire, il a par exemple été démontré que le développement de l'athérosclérose chez des souris nourries en HFD était contrôlé par le système circadien, et qu'il était possible de cibler le développement précoce de l'athérosclérose grâce à un traitement chronopharmacologique, sans affecter le recrutement microvasculaire de cellules myéloïdes (37). Il y a peu, grâce à l'utilisation d'un algorithme détectant les oscillations de l'expression génique à partir de biopsies provenant de plus de 600 donneurs humains, une étude a révélé qu'à peu près la moitié des gènes codant des protéines étaient cycliques dans au moins 1 des 13 tissus analysés (38). Si on s'intéresse au système cardiovasculaire, ces travaux ont permis de relier plus de 100 médicaments à 136 gènes oscillant de manière robuste dans l'oreillette, l'aorte, l'artère coronaire ou l'artère tibiale, ouvrant ainsi la voie à l'administration de nombreux traitements au moment optimal de la journée.

En guise de conclusion

Malgré des avancées considérables dans les domaines de la chronopharmacologie et de la chrononutrition, les mécanismes liant les altérations circadiennes et métaboliques restent encore largement méconnus. Il semble nécessaire de réaliser davantage d'études chez l'Homme. La collecte de données physiologiques personnelles à une haute résolution temporelle pourrait permettre d'accroître nos connaissances sur nos rythmes biologiques et d'examiner comment nos emplois du temps modernes les affectent. Les résultats de telles études translationnelles pourraient ouvrir la voie à des interventions diététiques, pharmacologiques ou médicales programmées, qui permettraient de restaurer la synchronisation circadienne et la physiologie. Étant donné le nombre d'individus dont les rythmes sont perturbés en raison, par exemple, du travail posté, du décalage horaire chronique et des troubles du sommeil, ces interventions pourraient considérablement améliorer la santé humaine, mais également les performances économiques.

Remerciements: Nos travaux sur les rythmes circadiens sont soutenus par des fonds provenant de la région Bruxelles-Capitale (appel «Brain for Bussels» ATTRACT Innoviris référence 2016-BB2B-4) et par la Société Francophone du Diabète (E. Maury est récipiendaire des subventions).
Les figures ont été réalisées avec BioRender.com.

Conflits d'intérêt: Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Références

1. Burki T. Nobel Prize awarded for discoveries in circadian rhythm. Lancet 2017;390(10104):e25.
2. Callaway E, H Ledford. Medicine Nobel awarded for work on circadian clocks. Nature 2017;550(7674):18.
3. Maury E. Off the Clock: From Circadian Disruption to Metabolic Disease. Int J Mol Sci 2019;20(7).
4. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet 2017;18(3):164-79.
5. Melkani GC, S Panda. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. J Physiol 2017;595(12):3691-700.
6. Maury EKM Ramsey, J. Bass. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. Circ Res 2010;106(3):447-62.
7. Maury E, HK Hong, J Bass. Circadian disruption in the pathogenesis of metabolic syndrome. Diabetes Metab 2014;40(5):338-46.
8. Roenneberg T, M Merrow. The Circadian Clock and Human Health. Curr Biol 2016;26(10):R432-43.
9. Vitaterna MH, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. Science 1994;264(5159):719-25.
10. Turek FW, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science 2005 308(5724):1043-5.
11. Lamia KA, KF Storch, CJ Weitz. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105(39):15172-7.
12. Shi SQ, et al. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. Curr Biol 2013;23(5):372-81.
13. Curtis, A.M, et al. Circadian variation of blood pressure and the vascular response to asynchronous stress. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(9):3450-5.
14. Yang, S, et al. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. Endocrinology 2009;150(5):2153-60.
15. Zhang EE, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. Nat Med 2010;16(10):1152-6.
16. Lamia KA, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. Nature 2011;480(7378):552-6.
17. Doi M, et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. Nat Med 2010;16(1):67-74.
18. Paschos GK, et al. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component Arntl. Nat Med 2012;18(12):1768-77.
19. Marcheva B, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. Nature 2010;466(7306):627-31.
20. Sadacca LA, et al. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. Diabetologia 2011;54(1):120-4.
21. Lee J, et al. Bmal1 and beta-cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced beta-cell failure in mice. Mol Cell Biol 2013;33(11):2327-38.
22. Bonnefond A, P Froguel, Disentangling the Role of Melatonin and its Receptor MTNR1B in Type 2 Diabetes: Still a Long Way to Go? Curr Diab Rep 2017;17(12):122.
23. Reutrakul S, E Van Cauter, Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. Metabolism 2018;84:56-66.
24. Huang T, S Redline, Cross-sectional and Prospective Associations of Actigraphy-Assessed Sleep Regularity With Metabolic Abnormalities: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Diabetes Care 2019;42(8):1422-9.
25. Leproult R, U Holmback, E Van Cauter, Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. Diabetes 2014;63(6):1860-9.
26. Scheer FA, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(11):4453-8.
27. Morris CJ, et al. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113(10):E1402-11.
28. Wefers J, et al. Circadian misalignment induces fatty acid metabolism gene profiles and compromises insulin sensitivity in human skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115(30):7789-94.
29. Depner CM, et al. Mistimed food intake and sleep alters 24-hour time-of-day patterns of the human plasma proteome. Proc Natl Acad Sci USA 2018;115(23):E5390-E5399.
30. Kohsaka A, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. Cell Metab 2007;6(5):414-21.
31. Arble DM, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. Obesity (Silver Spring) 2009;17(11):2100-2.
32. Chaix A, et al. Time-Restricted Feeding Prevents Obesity and Metabolic Syndrome in Mice Lacking a Circadian Clock. Cell Metab 2019;29(2):303-319 e4.
33. Dyar KA, et al. Atlas of Circadian Metabolism Reveals System-wide Coordination and Communication between Clocks. Cell 2018;174(6):1571-85 e11.
34. Cahill LE, et al. Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. Circulation 2013;128(4):337-43.
35. Gill S, S Panda, A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. Cell Metab 2015;22(5):789-98.
36. Sutton EF, et al. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. Cell Metab 2018;27(6):1212-21 e3.
37. Winter C, et al. Chrono-pharmacological Targeting of the CCL2-CCR2 Axis Ameliorates Atherosclerosis. Cell Metab 2018;28(1):175-82 e5.
38. Ruben MD, et al. A database of tissue-specific rhythmically expressed human genes has potential applications in circadian medicine. Sci Transl Med 2018;10(458).