Mise au point

La chronobiologie : la nouvelle science du vivant

RÉSUMÉ : Les rythmes circadiens montrent universellement une oscillation de 24 heures dans les fonctions métaboliques, physiologiques et comportementales de presque toutes les espèces. Ce schéma est dû à une adaptation fondamentale à la rotation de la Terre autour de son axe. Mais il est maintenant clair que nous sommes sous le contrôle d'un ensemble de gènes appelés les gènes de l'horloge.

Le stimulateur central est sous le contrôle de la lumière, mais d'autres stimulateurs existent en fonction du temps d'alimentation et de la consommation de nutriments et des neurones à orexine qui coordonnent la dépense énergétique, le sommeil et la gratification.

La désynchronisation de cette rythmicité semble être impliquée dans de nombreuses pathologies, y compris la tumorigenèse et la progression du cancer.

C. MAGGIONI
Gynécologue-obstétricienne et psychologue,
MILAN (Italie).

Tous les organismes, depuis les unicellulaires jusqu'à l'être humain, présentent des oscillations rythmiques, prédictibles et mesurables. Selon cette nouvelle approche, la santé réside dans le fait de pouvoir conserver cette organisation rythmique en phase avec le milieu : la valeur moyenne a perdu son intérêt.

Les rythmes biologiques, propriétés fondamentales du vivant

Comme de nombreux animaux, végétaux, champignons et bactéries, l'Homme possède une structure rythmique qui lui permet de maintenir et d'ajuster de façon très précise les rythmes de ses fonctions biologiques à ceux de l'univers [1]. La persistance de ces rythmes en conditions d'isolement sur une période proche de 24 heures les définit comme circadiens (du latin *circa dies*, jour). Il existe néanmoins d'autres rythmes dont la durée est différente : 1 an, 4 ans, 10 ans, 21 ans… D'autres, comme par exemple la sécrétion pulsatile de certaines hormones, se mesurent en heures et en secondes. Il semble cependant que le rythme de base – c'est-à-dire celui retrouvé chez les organismes unicellulaires, chez le fœtus ou encore lors du renouveau cellulaire des greffes – soit celui de 7 jours [2].

Nous n'aborderons dans cet article que le rythme de 24 heures puisqu'il est désormais bien connu et qu'il possède une amplitude très importante chez l'être humain [3].

1. La coordination

Dans les organismes complexes, les rythmes doivent être harmonisés entre eux et coordonnés à l'univers. On a ainsi découvert chez les mammifères des horloges biologiques "maîtresses" (appelées *pacemakers*) qui synchronisent les rythmes de toutes les cellules.

2. La synchronisation

Ces horloges "maîtresses" doivent à leur tour être remises en phase tous les jours

par des stimuli externes (en allemand *zeitgebers*, donneurs de temps) de façon à pouvoir fonctionner de manière cohérente. Les stimuli coordonnant le fonctionnement des horloges maîtresses sont :
– l'alternance de la lumière et de l'obscurité (rotation de la Terre) ;
– les champs magnétiques (solaire et extra-planétaire), surtout pour les rythmes longs ;
– la prise alimentaire (le moment de la prise alimentaire et le type d'aliment ingéré) ;
– l'état de vigilance et de gratification, etc.

L'avantage de cette structure temporelle est que les rythmes internes peuvent anticiper les rythmes externes (par exemple le jour et la nuit). Les horloges biologiques coordonnées entre elles et en phase avec le monde extérieur permettent aux organismes de s'adapter aux cycles du jour – le moment de la chasse, l'alternance du temps (celui de l'activité et de la nourriture, celui du repos) – et à la fois de réduire les processus inutiles. Ainsi, pour l'Homme, qui est un animal diurne, la glycolyse est utile le jour (phase d'activité) et la néoglucogenèse la nuit (phase de repos), le système immunitaire est plus actif le jour que la nuit, la croissance et la réparation tissulaire sont plus intenses la nuit que le jour, etc. La communication entre l'hypothalamus et le système immunitaire fait que le système immunitaire est plus actif quand il est davantage nécessaire : expositions aux substances pathogènes, agressions venues de l'extérieur, virus et agents carcinogènes [4].

Par ailleurs, nous savons que le cortisol, l'adrénaline et le tonus sympathique augmentent au cours de la journée afin que le corps travaille avec plus d'efficacité : le cœur bat plus vite, la pression artérielle grimpe, la respiration est plus rapide, la perfusion cutanée et la sueur sont plus importantes afin d'éliminer l'excès de chaleur induit par le travail, etc.

Ainsi, peut-être plus encore que les facteurs bien connus de complications (AVC, complications cardiaques, rénales, artérielles, etc.) tels que le tabac, le cholestérol ou l'obésité, c'est la perte du rythme circadien et l'absence de baisse de la pression artérielle nocturne (sujets "*non dippers*") qui seraient les plus dangereuses [5].

En revanche, la sensibilité à l'insuline est moins importante la nuit. L'insuline produite en réponse à une quantité donnée de glucose est moindre l'après-midi et la nuit si bien qu'un apport identique de calories ne produira pas les mêmes effets au petit-déjeuner ou au dîner [6]. Autre exemple : le risque de décès serait majoré à certaines heures. D'après une étude menée dans 606 hôpitaux sur 26 676 patients ayant eu AVC, le pic de risque se situe à l'aube. Cette donnée pourrait être expliquée par le fait que le matin, au réveil, la tension artérielle grimpe, l'agrégation plaquettaire s'accroît, la fréquence cardiaque augmente, autant de phénomènes qui influent sur les facteurs de coagulation… On pourrait donc parler de "chrono-risque" !

De même, une crise d'asthme survient plus souvent le soir, tout comme les réactions allergiques, tandis que les douleurs liées aux arthrites rhumatoïdes sont plus fréquentes en fin d'après-midi. On peut donc dire que l'organisme est doté d'une dimension spatio-temporelle : le corps humain a une structure temporelle aussi bien spatiale que chimique et c'est cette organisation temporelle qui détermine les réponses hormonales, nerveuses, chimiques, électriques et moléculaires au niveau des organes et des cellules.

Les rythmes existent à tous les niveaux et persistent même en l'absence de coordination des stimuli externes mais ils sont alors désordonnés : c'est ce qu'on appelle les **rythmes en libre cours**. Ce phénomène est responsable des perturbations liées à des passages entre différents fuseaux horaires. Ces perturbations ne sont bien sûr que transitoires, le temps pour l'horloge de se remettre à l'heure : c'est le **phénomène d'entraînement**. Celui-ci requiert des facteurs synchroniseurs comme la lumière (facteur photique) ou la prise alimentaire. Fait important : en état d'isolement, les rythmes ne disparaissent pas mais ils se dérèglent. En effet, un individu isolé n'en continue pas moins de présenter une rythmicité évidente de diverses fonctions physiologiques telles que l'alternance veille/sommeil, la température corporelle ou l'excrétion du potassium, etc. mais ces fonctions ne sont plus en phase. L'expérience des volontaires sains en isolement a montré une désorganisation complète des rythmes dont les graves conséquences (cas de suicides) ont conduit à son interdiction.

En l'absence de repère temporel, les rythmes perdurent avec une très grande précision, suggérant l'existence d'un système endogène de mesure du temps. C'est l'astronome français Jean-Jacques Dortous de Mairan qui a découvert ces systèmes au XVII^{e} siècle. En plaçant un mimosa dans l'obscurité totale, il a constaté que les fleurs continuaient de s'ouvrir chaque matin et de se fermer chaque soir sur la base d'un rythme circadien !

Aujourd'hui, on sait que ces rythmes circadiens sont codés par des gènes *CLOCK* et que plus de 20 % du génome est sous le contrôle des gènes circadiens (il existe bien évidemment d'autres rythmes et d'autres fréquences plus difficiles à étudier et dont on ne connaît pas encore les bases moléculaires).

Les rythmes sont génétiques, les rythmes circadiens ont des bases moléculaires

L'horloge moléculaire

Le premier gène – identifié par clonage positionnel – a été baptisé *CLOCK* puis 3 autres gènes *Period* (*PER*) ont été clonés [2]. La protéine CLOCK possède un domaine bHLH (*basic helix-loop-helix*) et 2 domaines PAS (PER-ARNT-SIM) impliqués dans la dimérisation des pro-

Mise au point

téines : CLOCK possède un partenaire, un autre facteur bHLH-PAS nommé *BMAL1* (*brain and muscle Arnt-like protein-1*). L'hétérodimère Clock/BMAL1 se lie à des séquences *E-box* dans les promoteurs de gènes cibles, incluant les gènes *PER* et *CRY*. Les protéines PER et CRY possèdent également un domaine PAS, elles s'hétérodimèrent, sont à leur tour transloquées dans le noyau et viennent réprimer l'activité transcriptionnelle du dimère CLOCK/BMAL1, donc leur propre expression. On obtient ainsi une boucle de rétroaction négative qui est à la base des oscillations rythmiques de 24 heures.

D'autre molécules sont en jeu :
– les récepteurs nucléaires Rev-Erbα et RORα, qui répriment et activent respectivement le gène *BMAL1*, et en contrôlent ainsi l'expression rythmique ;
– *Timeless* dont la protéine peut interagir avec les CRY et réprimer *BMAL1* ;
– NPAS2 et BMAL2 [7].

Il ne fait aucun doute que le nombre d'acteurs devrait augmenter dans les années à venir, amenant à réviser encore le modèle actuel. En particulier, les sirtuines, qui occupent une place centrale dans le processus du vieillissement, facilitent la répression lorsque elles sont en antiphase avec le complexe *CLOCK/BMAL* [8]. La sirtuine 1 est NAD-dépendante et donc sensible à l'état d'oxydo-réduction de la cellule [9]. L'équilibre rédox NAD/NADH, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme de la cellule, a aussi une action régulatrice sur les systèmes des gènes *CLOCK*, en particulier les formes NAD réduites qui augmentent le lien *CLOCK/BMAL1* tandis que les formes oxydées inhibent ce lien [10, 11].

On a fabriqué des mutants chez les souris et on a vu que les souris BMAL1-*knockout* (dont le gène *CLOCK-BMAL1* a été rendu silencieux) représentent le meilleur modèle de vieillissement prématuré : leur durée de vie moyenne est de 37 semaines contre 120 semaines pour les animaux non modifiés génétiquement.

Les rats chez lesquels le gène *CLOCK* a été rendu silencieux sont obèses avec hypertrophie des adipocytes, stéatose hépatique et alternation de la leptine. Les rats mutants pour le gène *CLOCK* développent obésité, hyperphagie et montrent des modifications du comportement alimentaire (boulimie) avec altération du sommeil et de l'humeur. Le polymorphisme du gène *CLOCK* est impliqué pour expliquer l'efficacité des traitements visant la perte de poids. Nous travaillons désormais sur les modifications épigénétiques des gènes *CLOCK* : comment un organisme multicellulaire fonctionne-t-il de manière coordonnée ? Si chaque organe, chaque cellule a son propre rythme, comment les régler pour les mettre en phase ?

La coordination des rythmes : une horloge centrale

Chez les mammifères, les rythmes (du comportement et de la physiologie, de l'activité électrique et du métabolisme) sont dirigés et coordonnés par une petite structure paire qui se trouve au-dessus du chiasma optique, dans l'hypothalamus antérieur : le noyau suprachiasmatique (NSC). Cette horloge a été découverte en 1972. Dans le contexte plus large de l'organisme, le NSC semble jouer, au sein d'une pléiade d'autres oscillateurs, un rôle de chef d'orchestre des rythmes de toutes les cellules [12].

Le NSC présente une organisation caractéristique retrouvée chez presque tous les mammifères étudiés, y compris l'humain. Chacun des NSC compte à peine 10 000 neurones. Schématiquement, on peut définir :
– une partie dorso-médiane, également appelée *shell* (coquille), à l'origine de la plupart des efférentes des NSC ; cette partie est constituée de neurones exprimant la vasopressine (AVP) ;
– une partie ventro-latérale, le *core* (cœur), impliquée dans l'intégration des signaux photiques et non photiques puisqu'elle reçoit les afférents des NSC ; le *core* renferme des neurones exprimant deux autres neuropeptides : le peptide intestinal vasoactif (VIP) et le peptide libérant la gastrine (GRP).

Des données récentes suggèrent que le NSC utilise plusieurs neurotransmetteurs. Une grande majorité (95 %) des neurones des NSC utilisent un neurotransmetteur inhibiteur GABA (acide γ-aminobutyrique) alors que d'autres neurones utilisent un neurotransmetteur excitateur : le glutamate. Il semble que tous deux soient nécessaires au maintien du rythme. Les neurones à GRP et les neurones à VIP se situent dans les parties ventro-latérales qui reçoivent directement les input de la rétine et les renvoient aux NSC alors que les neurones à AVP, qui sont plus externes, reçoivent moins d'innervation de la rétine et du système limbique et influencent à leur tour des fonctions (par exemple le pic de la LH ou la phase paradoxale du sommeil).

Le noyau suprachiasmatique a des populations de neurones différents (c'est-à-dire qui utilisent des neurotransmetteurs différents) mais aussi – au sein du même groupe neuronal – des sous-groupes avec des acrophases d'activité (électrique) différentes : la spécialisation du NSC peut parvenir à individualiser une structure corporelle et il semble qu'il existe des neurones différents pour le foie, l'hypophyse ou les surrénales.

Le NSC donne le tempo à l'ensemble de l'organisme

Le NSC utilise comme messagers des connexions différentes qui sont actives à divers moments [13] :
– la distribution du message "heure du jour" s'effectue par des neurones dans le PVN qui règlent l'alternance du système nerveux sympathique le jour et vagal la nuit ;
– la distribution du message "heure du jour" se fait par aussi par l'intermédiaire du système hormonal parce que le NSC envoie un message aux neurones contrô-

lant la production des hormones, (par exemple ACTH, CRH TRH, GhRH…) ;
– la distribution du message "heure du jour" se fait également *via* un message indirect en réglant la sensibilité des organes cibles (surrénales, thyroïde, ovaires) par le système nerveux autonome, mais aussi de l'intestin, du foie, du pancréas… ;
– bien que l'horloge puisse fonctionner de façon autonome (c'est-à-dire sans repère temporel), sa période est ajustée à 24 heures par la lumière, afin d'adapter les rythmes internes aux conditions environnementales.

Comment la lumière réajuste-t-elle l'horloge moléculaire ? Dans la rétine, il existe des photorécepteurs visuels qui sont des cellules ganglionnaires contenant un photopigment récemment identifié, la mélanopsine, et qui influencent le SCN. Il y a aussi une innervation sympathique au niveau de la glande pinéale qui permet de relier l'activité rythmique du système nerveux autonome à la libération de la mélatonine. Enfin, la destruction du NSC serait responsable d'une perte de coordination des rythmes et aussi d'une croissance rapide des cancers [14].

Des données récentes amènent à repenser l'horloge non pas comme une entité uniforme, mais comme un ensemble cohérent d'unités fonctionnelles distinctes et interconnectées. Le rôle du NSC comme générateur fondamental de la rythmicité est également discuté à la lumière de résultats récents. En effet, longtemps considéré comme nécessaire et suffisant dans la genèse et le maintien des rythmes biologiques, le rôle du NSC est moins clair aujourd'hui.

Plusieurs horloges ?

Dans le cerveau, on a décrit :
– la *Food ancipatory activity* (FAA) qui caractérise une augmentation de l'activité motrice avant les repas, laquelle s'accompagne d'une hausse de la corticostérone, de l'insuline, de l'activité gastro-intestinale et des enzymes digestifs avec une périodicité circadienne ;
– le *Food-entrainable oscillator* (FEO).

Mais les signaux de la prise alimentaire contrôlent aussi le rythmes d'autres gènes *CLOCK* au niveau périphérique, indépendamment du contrôle central sensible à l'alternance lumière-obscurité. Ce sont les *locally clock-controlled output genes*, c'est-à-dire des gènes sous contrôle local :
– une grande partie de ces gènes codent pour la régulation du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides, du cholestérol ainsi que pour des mécanismes importants de détoxification ;
– il ne faut pas oublier que la mélatonine est produite par la muqueuse gastro-intestinale et que 2 jours de jeûne font doubler la concentration de mélatonine dans les tissus gastro-intestinaux.

L'intestin

Le temps de la prise alimentaire est donc un donneur de temps pour le foie, le pancréas et le cœur qui, à leur tour, contrôlent d'autres oscillateurs esclaves *via* des hormones ou des métabolites. Ces gènes *locally clock-controlled output* sont aussi des facteurs de transcription utilisés comme régulateurs de gènes *CLOCK*. Au niveau intestinal, on considère que cette horloge maîtresse est même plus importante que les rythmes induits par les NSC. En effet, la synchronisation de tout l'organisme peut être conservée ou détruite en gardant uniquement le rythme de la prise alimentaire, même en l'absence de lumière. Encore faut-il ajouter que non seulement le moment de la prise alimentaire compte mais aussi sa composition car certaines molécules organiques agissent comme des ligands pour les récepteurs nucléaires qui règlent des gènes spécifiques et donc ces récepteurs contrôlent le développement de l'homéostasie et le métabolisme de l'organisme [15, 16]. Des molécules comme les stérols, les acides gras libres peuvent se lier avec les gènes circadiens et induire une désynchronisation ; les glucocorticoïdes sont aussi des censeurs pour les rythmes [17, 18].

La preuve la plus convaincante est l'augmentation de l'obésité et du syndrome métabolique chez les travailleurs postés. Il existe donc des connexions entre le métabolisme et le système circadien et l'altération de la phase réciproque crée des conflits (chrono-disruption). Par exemple, le fait de manger la nuit crée des conflits entre synchroniseurs (lumière qui est utilisée par le NSC et prise alimentaire synchronisée par les repas). Pour nous qui sommes des mammifères diurnes, la prise alimentaire devrait se faire en phase avec la lumière, et donc seulement le jour.

La sensibilité à l'insuline augmente la nuit, ce qui se traduit par exemple par une hyperglycémie nocturne si l'on se nourrit la nuit, assortie d'une baisse de la leptine et de la mélatonine laquelle a aussi des récepteurs sur le pancréas. Un mode de vie nocturne est probablement un des facteurs de risque majeurs pour la santé aujourd'hui [19].

La gratification

Les gènes *CLOCK* sont également en coordination avec un système de récompense assez puissant. Des chercheurs travaillent aujourd'hui sur les neurones à orexines, réglés par des stimuli métaboliques comme la ghréline, la leptine et la concentration de glucose mais aussi par les systèmes limbiques pour accroître l'état de vigilance nécessaire à la survie et à d'autres structures cérébrales qui modulent l'interprétation de la gratification.

Les nouvelles théories du stress font état d'un modèle dans lequel le stress devient préjudiciable lorsqu'on est phase de repos mais surtout s'il dérègle le système à orexines, voire la récompense obtenue suite à un effort : lutter contre un ours

Mise au point

demande beaucoup plus d'efforts la nuit que le jour mais cela devient terrible si l'on s'aperçoit que l'effort était vain, car alors on ne récupère pas après : il n'y a aucune gratification à cet effort.

La maladie comme désynchronisation

Toute maladie, dans sa phase initiale, n'est qu'une désynchronisation. Celle-ci peut être provoquée par différents phénomènes.

1. Altération des stimuli externes

- Absence de lumière du jour, absence d'obscurité la nuit : travailler toute la journée avec la lumière artificielle ou avec la lumière la nuit, travailler la nuit surtout à la lumière bleue des écrans d'ordinateur. L'exposition à la lumière durant la nuit bloque la sécrétion de mélatonine et induit une désynchronisation. Or, celle-ci est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et le cancer.

- Carence alimentaire ou surcharge alimentaire, ou encore prise alimentaire en continu.

- Prise alimentaire nocturne, en particulier les sucres rapides et les acides gras libres.

- Absence de gratification à l'effort.

2. Perte de coordination, perte de relation de phase entre synchroniseurs

Le cas le plus étudié est celui du travail posté qui montre que le dérèglement répété des rythmes des systèmes physiologiques et leur désynchronisation conduisent à une réduction de l'espérance de vie et à une augmentation de certaines maladies (maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique, diabète, obésité, cancer, etc.) [20]. Le risque relatif de maladie coronarienne est multiplié par 1,3 chez les travailleurs postés par rapport aux travailleurs de jour.

L'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) a récemment affirmé que le travail posté était probablement cancérogène pour l'homme. Ces déclarations ont été faites sur la base de données suffisamment évidentes – au moins pour l'animal – montrant que l'exposition à la lumière artificielle la nuit induit une chronodestruction responsable de l'augmentation des cas de cancers. Un travail posté la nuit est associé à une augmentation du cancer du sein et colorectal [21-23]. De même, la survie après un cancer est conditionnée par la conservation ou non des rythmes [24]. Des altérations sévères dans le rythme circadien d'activité et de repos prédisent un risque 5 fois plus élevé de mort par cancer colorectal [25]. Par ailleurs, les cancers ont une croissance beaucoup plus rapide chez les rats dont on modifie brutalement le rythme jour/nuit. Enfin, une variation circadienne normale du cortisol salivaire offre un meilleur pronostic concernant la survie après un cancer du sein [26].

Vivre sans synchronisateurs ?

Les expériences sur des volontaires sains en isolement complet indiquent que les rythmes sont conservés mais qu'ils ne sont plus synchronisés, ce qui se traduit par des malaises, un mal-être physique et psychologique, des maladies (gastrites, maladies cardiovasculaires, obésité, cancer…) et parfois même un suicide [27]. Le lien entre dépression et maladie aurait sa source dans une altération des rythmes.

Des données épidémiologiques montrent que les patients déprimés ont un risque multiplié par 2 de mortalité et de maladie coronarienne toutes tranches d'âge confondues [28], indépendamment des autres facteurs de risque comme le tabagisme, l'hypertension, l'obésité, etc. Le risque d'infarctus est 2 ou 3 fois plus élevé chez les personnes déprimées comparées aux autres malades, indépendamment de la dysfonction cardiaque de base. Ces personnes ont également une densité osseuse plus faible.

Enfin, chez les personnes déprimées, les rythmes de l'interleukine 6, entre autres, sont totalement hors phase.

Conclusion

La chronobiologie en 3 points :
– il faut que toutes les cellules soient coordonnées entre elles dans l'organisme ;
– il faut que le monde interne soit en phase avec le milieu ;
– il faut que le monde externe et le monde interne soient synchronisés entre eux.

Les cellules du corps possèdent des gènes du temps mais ils faut qu'elles soient coordonnées entre elles par les horloges qui, à leur tour, sont remises en phase chaque jour par les synchroniseurs : lumière, nourriture et gratification.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barger LK. Neurobehavioral, health, and safety consequences associated with shift work in safety-sensitive professions. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009;9:155-164 et Reuss F. Adverse effects of chronic circadian desynchronization in animals in a 'challenging' environment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008;295:2034-2040.
2. Halberg F, Cornelissen G, Regal P *et al*. Chronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetics, transyears, near-weeks, near-decades, phylogenetic and ontogenetic memories. *Biomed Pharmacother*, 2004;58:S150-187.
3. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002;418:935-941.
4. Habbal OA, Al-Jabri AA. Circadian rhythm and the immune response: a review. *Int Rev Immunol*, 2009;28: 93-108.
5. Portaluppi F, Lemmer B. Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007;59:952-965.
6. Fonken LK, Workman JL, Walton JC *et al*. Light at night increases body mass

by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010;107:18664-18669.

7. Preitner N. The orphan nuclear receptor REV-ERBalpha controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, 2002;110:251-260.
8. Nakahata Y. Circadian control of the NAD+ salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, 2009;324:654-657.
9. Asher G. SIRT1 regulates circadian *CLOCK* gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 2008;134:317-328.
10. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L *et al*. AMPK regulates the circadian *CLOCK* by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 2009;326:437-440.
11. Rutter J, Reick M, Wu LC *et al*. Regulation of *CLOCK* and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors Science, 2001;293:510-514.
12. Husse J, Leliavski A, Tsang AH *et al*. The light-dark cycle controls peripheral rhythmicity in mice with a genetically ablated suprachiasmatic nucleus clock. *FASEB J*, 2014;28:4950-4960.
13. Brancaccio M, Enoki R, Mazuski CN *et al*. Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. *J Neurosci*, 2014;34:15192-15199.
14. Filipski E. Disruption of circadian coordination and malignant growth. *Cancer Causes Control*, 2006;17:509-514.
15. Arble DM, Bass J, Laposky AD *et al*. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)*, 2009;17:2100-2102
16. Shang Z, Lu C, Chen S *et al*. Effect of H_2S on the circadian rhythm of mouse hepatocytes. *Lipids Health Dis*, 2012;11:23.
17. Cuesta M, Cermakian N, Boivin DB. Glucocorticoids entrain molecular *CLOCK* components in human peripheral cells. *FASEB J*, 2015;29:1360-1370.
18. Segall LA, Amir S. Glucocorticoid regulation of *CLOCK* gene expression in the mammalian limbic forebrain. *J Molec Neurosci*, 2010;42:168-175.
19. Zhou B, Zhang Y, Zhang F *et al*. CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1. *Hepatology*, 2014;59:2196-2206.
20. Scheer FA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc. *Natl Acad Sci USA*, 2009;106:4453-4458.
21. Schernhammer ES. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*, 2006;17:108-111.
22. Reynolds P, Cone J, Layefsky M *et al*. Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control*, 2002;13:317-324.
23. Reiter RJ. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog*, 2007;13:303-328.
24. Mormont MC, Waterhouse J, Bleuzen P *et al*. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res*, 2000;6:3038-3045.
25. Sephton SE. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst*, 2000;92:994-1000.
26. Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB *et al*. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011;108:1657-1662.
27. Landgraf D, Long JE, Welsh DK. Depression-like behaviour in mice is associated with disrupted circadian rhythms in nucleus accumbens and periaqueductal grey. *Eur J Neurosci*, 2016;43:1309-1320.
28. Bunney BG, Li JZ, Walsh DM *et al*. Circadian dysregulation of *CLOCK* genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2015;20:48-55.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.