

LA PEAU ET SON HORLOGE CHRONOBIOLOGIQUE AU QUOTIDIEN

F. HENRY (1), J.E. ARRESE (2), N. CLAESSENS (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Diverses fonctions importantes de la peau sont sous l'influence de variations périodiques selon les heures du nycthémère. Tout comme les autres organes, la peau est le siège d'une organisation cohérente de rythmes circadiens et nycthéméraux modulant divers cycles biologiques le plus souvent de grande amplitude. Ces rythmes cutanés chez l'homme suggèrent que le jour, la peau privilégie diverses fonctions protectrices vis-à-vis de l'environnement. En soirée et la nuit, elle favorise son renouvellement et divers processus métaboliques de synthèse. Les biorhythmes de la peau adaptés aux besoins de l'organisme méritent d'être reconnus. La chronophysiologie, la chronopathologie et la chronopharmacologie clinique peuvent aider à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

INTRODUCTION À LA CHRONOBIOLOGIE

On appelle biorhythme tout phénomène périodique régulier et spontané survenant chez des organismes vivants. L'activité rythmique apparaît en fait comme une propriété fondamentale de la matière vivante. Une cellule n'assume pas toutes ses fonctions de manière synchrone, par exemple assurer son renouvellement et entretenir telle ou telle fonction de sa différenciation. Beaucoup d'activités cellulaires et subcellulaires sont en fait programmées dans le temps (1, 2). Il existerait une adaptation génétique de notre structure temporelle aux variations de l'environnement liées à la rotation axiale de la terre en 24 heures (3). La finalité des rythmes biologiques semble être l'adaptation de l'individu et de l'espèce aux variations périodiques et prévisibles selon une période moyenne de 24 heures (2-5). Il existe aussi une périodicité annuelle de 365 jours, avec des manifestations saisonnières de plus courtes périodes (6-9). Bien d'autres biorhythmes sont indépendants de la position de la terre par rapport au soleil. Les rythmes cardiaque, respiratoire et ovarien en sont des exemples (10, 11).

Les rythmes biologiques ont une origine endogène et ils persistent lorsque l'organisme est placé dans un environnement stabilisé et en isolement temporel. Ces rythmes sont gouvernés par un système d'horloges biologiques internes appelées oscillateurs ou pacemakers endogènes, principalement localisés dans les noyaux supra-chiasmatisques. L'organisme utilise aussi des signaux périodiques, appelés synchroniseurs,

SKIN AND ITS DAY-TO-DAY CHRONOBIOLOGICAL CLOCK

SUMMARY : Some cutaneous functions of importance are governed by periodical variations according to the nycthemeral timing. Similarly to other organs, the skin is under the influence of a coherent organisation of circadian and nycthemeral rhythms modulating various biological cycles which usually display a wide amplitude. The cutaneous biorhythms in humans suggest that during daylight the skin boosts diverse protective functions with regard to environmental threats. In the evening and at night, the skin increases its renewal and diverse metabolic processes. Biorhythms in the skin which are in line with the organism's needs, merit to be recognized. Chronophysiologie, chronopathology and clinical chronopharmacology may help reach optimal therapeutic decisions.

KEYWORDS : *Biorhythm - Chronobiology - Circadian rhythm - Nycthemeral rhythm - Skin*

pour calibrer et remettre ses horloges biologiques en phase. Les synchroniseurs exogènes et endogènes ne créent donc pas les rythmes biologiques. Leur rôle est de mettre en concordance la périodicité de l'environnement et celle des oscillateurs.

Certains biorhythmes importants pour l'homme se déroulent sur une période de 24 heures. Ce sont les rythmes circadiens (circa : environ; die : jour) et nycthéméraux. Un rythme nycthémeral est nettement activé et contrôlé par la lumière, qui est alors un synchronisateur majeur. Un rythme circadien de même période obéit moins à cette influence, ou en est totalement indépendant. De nombreux rythmes biologiques circadiens ont pendant longtemps été considérés comme le résultat exclusif de la variation de facteurs exogènes. Ainsi, le pic matinal de l'activité corticosurrénalienne chez l'homme en activité diurne était attribué au stress de l'éveil. Le pic de la température corporelle, situé dans l'après-midi, était supposé être la conséquence de l'accroissement des activités physiques et métaboliques. Ces concepts ne sont plus actuellement admis (12).

SYNCHRONISEURS ET OSCILLATEURS

Les rythmes biologiques sont mis en évidence en supprimant ou en modifiant l'action des synchroniseurs externes sur l'organisme. La connaissance des synchroniseurs se fait donc par défaut au travers des modifications observées lorsqu'ils manquent, postulant que l'environnement joue un rôle sur les oscillateurs endogènes.

Des interactions existent entre les oscillateurs et les synchroniseurs. De plus, les végétaux et

(1) Assistant de Recherche, (2) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours Adjoint, Chef de laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.

les animaux possèdent des structures internes permettant d'anticiper les variations périodiques de l'environnement. Dans ces conditions, les synchroniseurs sont confrontés aux mécanismes endogènes capables de se régler spontanément sur les phases du nyctémère. Les oscillateurs assurent la coordination entre les différents changements internes de l'organisme, tout en étant eux-mêmes synchronisés par l'environnement, de telle sorte que la période de l'horloge endogène est ajustée en permanence aux rythmes environnementaux.

Un grand nombre des fonctions métaboliques sont gouvernées par des oscillateurs endogènes, eux-mêmes influencés par des variations périodiques prévisibles externes et internes. Le rythme d'exposition à la lumière et à l'obscurité et le rythme nyctéméral endogène corollaire, médié par la mélatonine, sont les principaux facteurs régulateurs. Bien que la lumière constitue le synchroniseur externe le plus puissant, d'autres facteurs d'entraînement apportent une information temporelle directe aux oscillateurs et aux processus qu'ils gouvernent. A l'inverse, les rythmes entraînés par ce synchroniseur pourraient avoir une action de rétrocontrôle.

Toute la difficulté dans la connaissance des horloges biologiques vient de l'effet de masquage exercé par certains rythmes imposés et certains comportements modifiant la succession entre les états de veille et de sommeil. L'homme peut ainsi volontairement adopter une façon de vivre qui conduit éventuellement à une désynchronisation entre son horloge endogène et son rythme de veille et de sommeil. C'est ainsi que l'activité physique augmente la température centrale tandis que le repos l'abaisse. Dès lors, les variations circadiennes de la température corporelle sont peut-être liées au repos nocturne et à l'activité diurne, ou résultent d'un rythme propre à la thermorégulation cutanée. Les deux éventualités sont en fait probablement combinées.

Lumière

La lumière est le principal synchroniseur chez l'animal. Chez l'homme, elle est parfois utilisée pour améliorer certaines situations impliquant les rythmes endogènes tels que le décalage horaire, le travail posté, les retards ou avances de phase, certaines insomnies et la dépression saisonnière. Une faible intensité lumineuse de l'ordre de 200 lux n'a qu'une faible influence sur les biorythmes. Avec une lumière intense, mais inférieure à 1000 lux, la période des rythmes circadiens peut être modifiée pendant un cycle du nyctémère. Avec une lumière au-

delà de 4000 lux conduisant à la suppression de la sécrétion de la mélatonine, la limite supérieure d'entraînement du cycle circadien peut dépasser une journée.

Les effets chronobiologiques habituellement obtenus après plusieurs jours d'exposition à la lumière peuvent parfois être reproduits par une impulsion lumineuse unique. Lorsqu'elle est administrée à une intensité adéquate et à un moment où l'oscillateur circadien est le plus sensible, la lumière peut réduire l'amplitude du rythme concerné. Ceci indique que les effets de la lumière sur les horloges biologiques dépendent à la fois de son intensité et du moment d'exposition. Une stimulation lumineuse au cours de la soirée conduit ainsi à un retard de phase des rythmes photosensibles. A l'inverse, une exposition le matin amène une avance de phase. Dans la journée, la lumière n'exerce pas d'effet de phase.

Les effets de la stimulation lumineuse passent par un circuit anatomique partant de la rétine qui projette l'information sur les noyaux suprachiasmatiques via le faisceau rétinohypothalamique. Cette stimulation est ensuite véhiculée vers l'épiphyse après un relais dans le ganglion cervical supérieur. De nombreux gènes sont impliqués dans le contrôle des rythmes circadiens. Bien que fortement exprimés au niveau des noyaux suprachiasmatiques, ils sont également présents dans d'autres organes, dont la peau. Le rôle fonctionnel de ces horloges périphériques reste encore débattu et des interactions avec le système des oscillateurs centraux sont envisagées.

L'activation de la voie rétinohypothalamique serait possible par une phototransduction humorale de l'information par le sang suite à l'action de la lumière sur des protéines photosensibles telles que l'hémoglobine et la bilirubine. Cette théorie s'appuie, en partie, sur l'analogie structurale existant entre la chlorophylle et les phytochromes d'une part, et l'hémoglobine et les pigments biliaires d'autre part. Elle expliquerait les effets d'entraînement de l'horloge endogène par l'illumination du creux poplité sans passage de la lumière par l'oeil. Ainsi, tout comme les plantes disposent de récepteurs superficiels de la lumière, certaines régions de la peau des animaux et de l'homme possèderaient des photorécepteurs relayés par la circulation sanguine. Cette propriété pourrait trouver certaines applications chez les aveugles et d'autres personnes chez qui une photo-activation est souhaitée par une voie indépendante de la rétine comme, par exemple, au cours du sommeil. Il existe cependant une prépondérance de l'efficacité des pho-

torécepteurs rétinien par rapport à celle des photorécepteurs cutanés.

Mélatonine

La mélatonine est une hormone produite de manière intermittente par l'épiphyse en fonction du rythme d'exposition à la lumière. Elle est libérée au cours de la nuit, alors qu'une luminosité intense bloque sa sécrétion. Elle exerce une action de rétrocontrôle sur les noyaux supra-chiasmatiques et sur les systèmes efférents. La mélatonine est considérée comme un synchroniseur endogène majeur du rythme de veille et de sommeil. Administrée le soir, la supplémentation en mélatonine provoque une avance de phase dose-dépendante du rythme de la mélatonine endogène. En revanche, elle induit le matin un retard de phase de ce rythme endogène, selon une réponse dite en phase. Cet effet est inverse et symétrique de celui obtenu par la lumière. Ainsi donc, la mélatonine administrée le soir améliore le sommeil, la vigilance et les performances. Chez l'aveugle, elle améliore le sommeil, synchronise le rythme de veille et de sommeil et elle réduit la somnolence diurne. Elle ne synchronise pas pour autant les rythmes endogènes de la mélatonine, du cortisol et de la température centrale.

RYTHME NYCTHÉMÉRAL

Un rythme nycthéral est un biorythme superposable à l'alternance entre la luminosité diurne et l'obscurité nocturne. Des rythmes nycthéraux ont été rapportés au niveau de certains mécanismes biologiques et aspects fonctionnels de la peau. C'est ainsi que le cycle de division cellulaire fluctue dans l'épiderme au cours de la journée (13). La température cutanée, l'intensité de la sudation, le flux de sébum et le pH de la couche cornée pourraient eux aussi être soumis à des variations au cours du nycthéral (14-16). Dans tous les cas, ces rythmes ne sont pas directement influencés par la lumière. Des rythmes inversés ont été retrouvés chez des rongeurs qui ont une activité nocturne prépondérante. Les horloges biologiques pour la peau seraient donc sensibles à des contrôles complexes par divers neuromédiateurs et quelques hormones.

Le rôle de la température sur le rythme de veille et de sommeil est indubitable, le rythme circadien de la température atteignant un maximum vers 14h et un minimum au petit matin. Il influence considérablement les décisions du coucher et du lever. En général, les sujets placés en isolement temporel se couchent lorsque leur

température centrale est décroissante, et ils se lèvent lors de son ascension. La durée des épisodes de sommeil dans ces conditions d'isolement ainsi que le moment du réveil sont influencés par le même rythme. Il est en effet difficile de s'endormir lorsque la température est à son maximum, mais en cas de succès, la durée de l'épisode de sommeil est longue. L'endormissement est plus facile à proximité du creux thermique, mais seulement pour un sommeil de courte durée. La phase thermique ascendante est donc un moment clé de la régulation du rythme de veille et de sommeil puisqu'il conditionne la fin d'un épisode de sommeil et, par conséquent, sa durée. La richesse en sommeil paradoxal varie aussi en fonction de sa survenue dans le décours du rythme de la température car elle augmente vers le minimum thermique.

CYCLES DES FONCTIONS CUTANÉES

Le passage à la rythmicité circadienne se fait progressivement, au cours du développement de l'individu. Le nouveau-né humain, comme celui de nombreuses espèces de mammifères, ne possède pas l'organisation temporelle présente chez l'enfant et l'adulte. Les premiers rythmes de 24 heures détectés chez le nourrisson concernent la peau. La rythmicité des propriétés électriques cutanées apparaît dès la première semaine de la vie et celle des mitoses épidermiques, dès la deuxième semaine. Le rythme veille-sommeil sur un mode nycthéral circadien ne s'établit qu'entre la quatrième et la sixième semaine, de même que celui de la température cutanée et corporelle. Les rythmes circadiens des fonctions rénales surviennent encore plus tard. Ainsi donc, la peau assure précocement ses fonctions protectrices pendant la phase diurne du nycthéral, avant même que ne s'établisse le rythme du sommeil nocturne et de la veille diurne.

Les acrophases des rythmes physiologiques marqueurs servant de référence temporelle sur la peau se situent dans l'échelle des 24 heures (17). Les mitoses dans les cellules épidermiques sont soumises à un rythme circadien. L'amplitude maximale (acrophase) de leur débit se situe vers 1 heure, alors qu'elles sont les plus rares vers 13 heures. L'amplitude de leur rythme, correspondant à la différence des valeurs à l'acrophase et au creux, est de l'ordre de 200 à 300 %. Les cellules précancéreuses des kératoses actiniques et celles de carcinomes de la face et du cou ont un rythme mitotique qui peut être plus ou moins perturbé (13, 18). Un rythme circadien d'une amplitude de l'ordre de 30 % a été aussi détecté au niveau du volume de la couche cornée attei-

gnant son acrophase entre 20 h et 23 h. Il serait dû à des variations du volume de chacun des cornéocytes.

La circulation capillaire cutanée atteint son acrophase entre 23 h et 4 h, et la circulation la plus faible se situe entre 12 et 16 h. L'amplitude du rythme est de l'ordre de 46 % (12). Cette grande amplitude du rythme du flux capillaire cutané contraste avec celle des rythmes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle qui, chez les mêmes sujets, n'atteint que 10 % environ.

CHRONOPHARMACOLOGIE ET CHRONOTOXICITÉ

L'importance pratique de la chronobiologie ne doit pas être sous-estimée. Les effets d'un agent chimique et/ou physique peuvent varier au cours du nycthémère en fonction du moment où il est mis en œuvre. La chronopharmacologie prend en compte les variations circadiennes des effets désirés (chrono-efficacité) et des effets non désirés (chronotoxicité) des médicaments (1, 12, 19-21). La chronopharmacologie cutanée en est un des aspects.

L'influence du nycthémère sur le moment optimal d'application topique est évident pour divers composants. L'utilisation diurne d'une crème solaire est évidente. En revanche, une molécule photosensible telle que le rétinol ne devrait s'appliquer sur la peau photoexposée que le soir.

Une pénétration transcutanée plus rapide de certains produits topiques surviendrait vers 4 h. C'est en revanche pendant la journée que les pénétrations transcutanées sont les plus lentes. L'amplitude de ce rythme atteindrait 30 à 50 % (12). Par ailleurs, la durée de l'anesthésie cutanée, induite par l'injection intradermique de lidocaïne ou de bétocaïne, apparaît au moins doublée entre 7 h et 15 h (22). Chez l'enfant, la pénétration transcutanée de la lidocaïne (Emla®) a été rapportée être 77 % plus élevée lors d'une application vers 16 h, par rapport à celle faite vers 8 h (12). Tant l'efficacité que les risques systémiques sont ainsi modulés au cours du rythme nycthéral.

Il existerait chez l'homme un rythme circadien de l'expression des récepteurs H1. Ces derniers atteindraient leur plus grande densité entre 19 h et 23 h. En fait, un rythme circadien a été mis en évidence au niveau de la réaction cutanée à l'histamine. Il est de grande amplitude, atteignant 65 % pour l'érythème et près de 45 % pour l'œdème papuleux. L'acrophase survient vers 23 h et une hyporéactivité se manifeste vers

11 h. La connaissance de ce rythme circadien a donc un intérêt pour l'étude pharmacologique des antihistaminiques. Le temps nécessaire pour atteindre le maximum d'inhibition est deux à trois fois plus court lors de l'administration vespérale que pour la prise matinale (12). L'inhibition est également la plus prononcée lors de l'administration vespérale. La durée totale de l'effet antihistaminique est presque deux fois plus longue après une prise matinale. Ainsi, l'heure d'administration d'un antihistaminique peut modifier son efficacité de manière importante.

CONCLUSION

La chronobiologie et la chronopharmacologie sont des domaines de la médecine en pleine évolution. La peau a aussi son horloge et ses rythmes qui s'égrainent au fil des jours. Les connaître et les respecter devraient permettre une meilleure optimisation de certains traitements.

RÉFÉRENCES

1. Von Mayersbach H.— An overview of the chronobiology of cellular morphology, in Reinberg A, Smolensky MH (eds), *Biological rhythms and medicine*. Springer Verlag, New York, 1983, pp 47-78.
2. Reinberg A.— *Les rythmes biologiques*. Que sais-je ? Presses Universitaires de France, 7^{ème} édition, Paris 1997.
3. Ticher A, Ashkenazi IE, Reinberg A.— Preservation of the functional advantage of human time structure. *FASEB J*, 1995, **9**, 269-272.
4. Rusak B, Zucker I.— Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev*, 1979, **59**, 449-456.
5. Pittendrigh CS.— Temporal organization : reflection of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol*, 1993, **55**, 16-54.
6. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Kligman A.— Seasonal modulation of the sebum excretion. *Dermatologica*, 1990, **181**, 21-21.
7. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— L'effluvium tégumentaire actinique : une facette de la chronobiologie humaine. *Int J Cosmet Sci*, 1999, **21**, 15-21.
8. Tokumura F, Ohyama K, Fujisawa H, Nukatsuka H.— Seasonal variation in adhesive tape stripping of the skin. *Skin Res Technol*, 1999, **5**, 208-212.
9. Black D, Del Pozo A, Lagarde JM, Gall Y.— Seasonal variability in the biophysical properties of stratum corneum from different anatomical sites. *Skin Res Technol*, 2000, **6**, 70-76.
10. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S.— Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol*, 1973, **53**, 81-84.
11. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Kligman A.— Rhythm of sebum excretion during the menstrual cycle. *Dermatologica*, 1991, **182**, 211-213.

12. Reinberg A.— La chronobiologie cutanée, importante à reconnaître et à respecter. *Cosmetologie*, 2000, **26**, 32-34.
13. Focan C, Piérard G.— Variations circadiennes de la prolifération cellulaire dans des tumeurs épidermiques. *Bull Soc Fr Dermatol Syphil*, 1976, **83**, 331-334.
14. Verschoore M, Poncet M, Krebs B, Ortonne JP.— Circadian variations in the number of actively secreting sebaceous follicles and androgen circadian rhythms. *Chronobiol Int*, 1993, **10**, 349-359.
15. Yosipovitch G, Xiong GL, Haus E, et al.— Time-dependent variations of the skin barrier function in humans : transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature. *J Invest Dermatol*, 1998, **110**, 20-23.
16. Burry JS, Coulson HF, Esser I, et al.— Erroneous gender differences in axillary skin surface/sweat pH. *Int J Cosmet Sci*, 2001, **23**, 99-107.
17. Touitou Y, Soudant E, Koulbanis C, et al.— Circadian rhythms in a set of biochemical and biophysical skin variables (including transepidermal water loss) documented with non-invasive methods in healthy young women, in Haus E (ed), *Biological rhythms and medications*. 1994, XI-5.
18. Zagula-Mally Z, Cardoso SS, Williams D, et al.— Time point differences in skin mitotic activity of actinic keratosis and skin cancers. Circadian reference, plasma cortisol, in Reinberg A, Halberg F (eds). *Chronopharmacology*. Pergamon Press, Oxford, 1979, pp 399-402.
19. Halberg F, Reinberg A.— Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine. *J Physiol*, 1967, **59**, 117-200.
20. Reinberg AE, Labrecque G, Smolensky MH.— *Chronobiologie et chronothérapie*. Flammarion Médecine Sciences, Paris 1991.
21. Touitou Y, Haus E.— *Biological rhythms in clinical laboratory and medicine*. Springer Verlag, New York 1994.
22. Reinberg A, Reinberg MA.— Circadian changes in local anesthetic agents. *Naunym-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1977, **297**, 149-152.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.