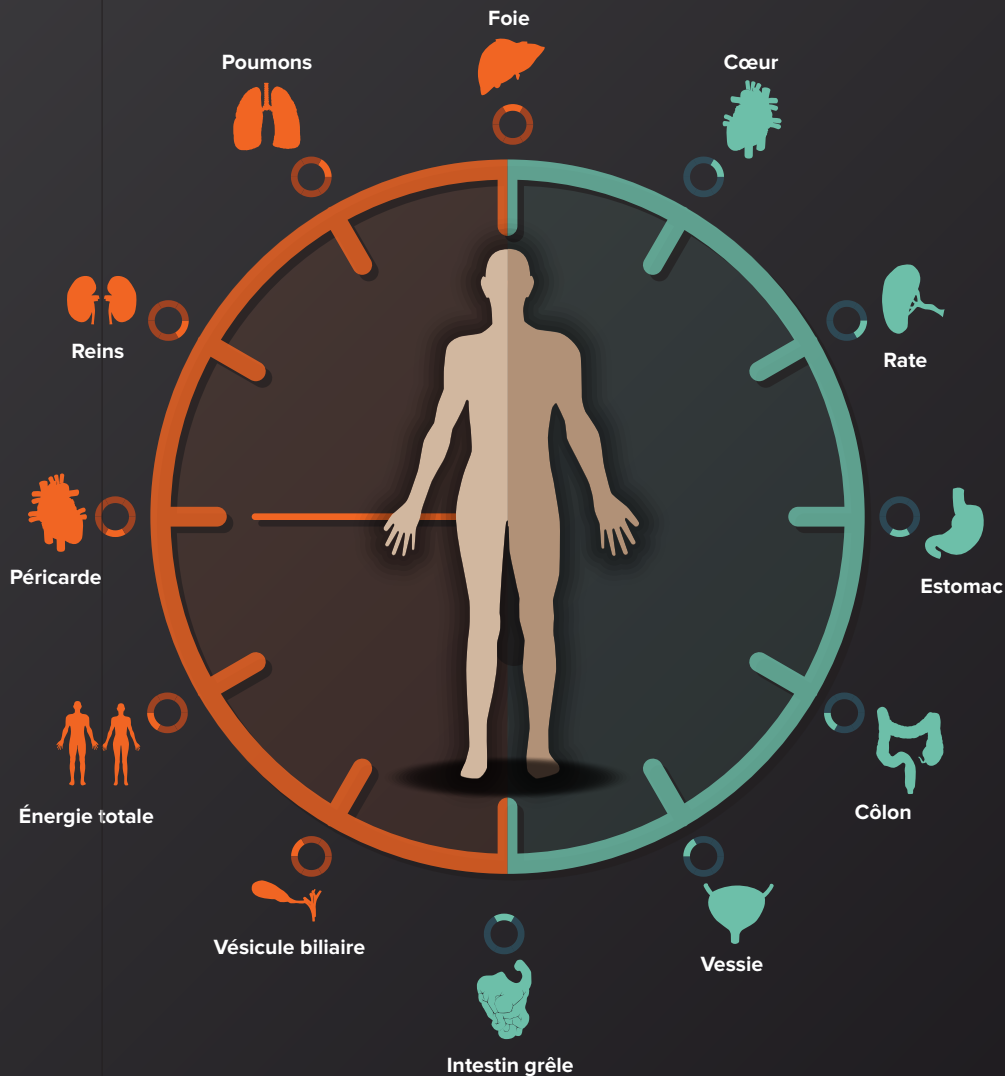


LE BALLET DES HORLOGES BIOLOGIQUES



● Chaque organe de notre corps a sa propre horloge interne, qui régule ses flux d'activité. Comment faire en sorte que ces rythmes soient en phase ? C'est ce qu'étudie la chronobiologie.

● **L'horloge moléculaire de l'estomac se cale sur l'heure des repas, celle des muscles plutôt sur la fin de journée, et celle du cerveau sur l'alternance du jour et de la nuit. Comment synchroniser tout ce monde ? De cette question dépend notre santé.**

Par **Henrik Oster**, professeur de chronophysiologie à l'université de Lübeck, en Allemagne.

EN BREF

- Notre sommeil, notre digestion et nos capacités de concentration varient au fil de la journée.
- De telles variations sont dues à des fluctuations d'activité dans les cellules de nos différents organes.
- Dans notre cerveau, un régulateur central donne le tempo. Mais chaque organe peut se mettre à fonctionner à son propre rythme si nous ne respectons pas une hygiène de vie appropriée.
- Les conséquences peuvent aller de la fatigue à l'obésité en passant par du diabète.

Dans la vie, tout est une question de rythme. Au cours de la journée, nous devons être actifs à 100 %, et le soir, nous aspirons à un sommeil profond et réparateur. Mais Pierre, à 70 ans passés, se plaint de vivre le phénomène inverse : il se réveille fréquemment la nuit, le plus souvent à partir de 4 heures du matin, et peine à se rendormir. En faisant attention à ne pas réveiller sa femme, il lit dans le salon et attend l'heure du petit déjeuner. Quand il pense que, dans sa jeunesse, il dormait comme une souche...

Pierre n'est pas le seul dans ce cas : des milliers de personnes comme lui ont du mal à rester alertes pendant la journée et à profiter de nuits réparatrices. Leur sommeil est fragmenté, l'heure de leur réveil ne cesse de s'avancer, et elles ont toutes les peines du monde à rester éveillées après le repas du soir. Les retraités ne sont pas les seuls à avoir des problèmes de sommeil ! De nombreux actifs ont des difficultés à s'endormir et à conserver un sommeil de qualité. Les adolescents, à l'inverse, se plaignent d'être encore très éveillés tard le soir et de ne pas pouvoir ouvrir l'œil le matin.

Pourquoi est-il si rare de pouvoir jouir de nuits vraiment reposantes ? Chez l'homme comme chez tous les mammifères, c'est

« l'horloge circadienne » qui est responsable du rythme de nos alternances de veille et de sommeil. Il existe en fait une multitude d'horloges au sein de nos organes, et même plusieurs dans notre cerveau : ce sont elles qui déterminent quand, combien de temps et avec quelle profondeur nous dormons.

UNE HORLOGE DANS CHAQUE CELLULE

Il se pourrait, en réalité, que chacune des 100 000 milliards de cellules de notre corps possède son propre réseau de molécules et de gènes ayant la responsabilité de déclencher et d'interrompre les bons programmes biologiques à différents moments de la journée, de façon coordonnée avec ses cellules voisines. Par exemple, des générateurs d'impulsions au sein des cellules de notre foie font en sorte que l'énergie renfermée dans nos aliments soit extraite et stockée de façon optimale à toute heure de la journée, en fonction des prises de nourriture et des efforts fournis. La nuit, au contraire, s'enclenchent des programmes régénérateurs, si bien que les échanges au sein des tissus basculent en mode repos.

Les horloges internes tournent-elles de la même façon chez chaque individu ? Le chronotype, c'est-à-dire le réglage de base des métronomes cellulaires, dépend de notre constitution génétique. Il évolue toutefois au fil de notre vie, comme l'ont montré le biologiste Till Roenneberg et ses collègues de l'université Ludwig-Maximilian de Munich en 2004, en faisant passer des questionnaires à des volontaires. Ainsi, les enfants ont généralement un chronotype du matin, et leurs horloges sont programmées pour faire démarrer aux aurores les différentes fonctions de leur organisme. À l'école maternelle, les enfants sont souvent réveillés à 6 ou 7 heures du matin et tombent de fatigue tôt en soirée. Puis cela commence à changer à l'école

- primaire et surtout au collège : les horloges se mettent à retarder et les parents trouvent qu'il est difficile de tirer leurs petits du lit...

Avec la puberté, c'est le grand chamboulement. On voit chez les ados des chronotypes qui retardent de plus en plus. Si on laissait la nature suivre son cours (sans parler de l'influence des copains et des soirées), la plupart d'entre eux resteraient au lit jusqu'à 10 heures du matin. Mais chaque lundi les horaires de l'école forcent leurs rythmes naturels de veille et de sommeil à se décaler vers l'aurore. Cette contrainte imposée par la pression sociale est parfois qualifiée de « jet-lag social » par les chronobiologistes. Ce qui n'est pas sans conséquences : de nombreuses études épidémiologiques ont établi au cours des dernières années que le jet-lag social constitue un facteur de risque pour le métabolisme et pour les maladies psychiatriques.

Ce n'est qu'après la puberté, vers l'âge de vingt ans, que les rythmes circadiens se recalent plus tôt en journée, pour aboutir, les années passant, à des chronotypes franchement matinaux. Bien que ce processus commence déjà chez les jeunes adultes, il n'apparaît clairement qu'à des âges plus avancés, comme c'est le cas de Pierre, parfois en association avec des troubles du sommeil. À cela s'ajoute une autre modification du réseau des horloges biologiques dépendante de l'âge : les variations métaboliques liées à la veille et au sommeil sont moins nettes, et de multiples processus corporels présentent des niveaux d'activité de moins en moins contrastés entre le jour et la nuit.

Le paramètre qui change de la manière la plus frappante avec l'âge est la quantité de mélatonine libérée par le cerveau pendant la nuit. La mélatonine est une hormone dont le rôle est essentiel au fonctionnement des horloges biologiques. Chez les enfants fréquentant l'école élémentaire (de 6 à 11 ans), son taux est multiplié par vingt au cours de la nuit. Chez des seniors comme Pierre, elle n'augmente plus que d'un facteur trois. Et comme elle régule les alternances de veille et de sommeil, les signaux qui indiquent au cerveau s'il est temps de dormir ou de rester éveillé se brouillent. Pas étonnant, dans ce cas, si l'on « pique du nez » au cours de la journée ou si l'on peine à trouver le sommeil la nuit...

Alors, que faire quand l'horloge interne se dérègle ? Heureusement, nous pouvons agir sur la stabilité et la phase du système circadien. Le premier facteur qui donne le tempo est la lumière, surtout la lumière bleue dont la longueur d'onde est comprise entre 450 et 500 nanomètres. La lumière du soleil, mais aussi celle des LED ou des

Plus de 40 % de tous les gènes du corps humain sont régulés sur un mode circadien.

néons ont une forte composante bleutée qui excite des neurones photosensibles de notre rétine, directement connectés au noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (voir la figure page de droite). À l'inverse, l'éclairage des bougies ou la lumière rouge sont très mal détectés par ces cellules et ont peu d'influence sur nos horloges internes. Il est donc intéressant de recourir à ce type de lumière chaleureuse le soir si l'on souhaite éviter de perturber son cycle personnel.

L'impact de la lumière sur nos horloges internes varie selon les moments de la journée. Tant qu'il fait jour, pratiquement aucun effet n'est constaté. C'est au crépuscule, quand la lumière décline, que se produit le ralentissement de nos mécanismes temporels internes. Le matin, l'effet inverse se produit : l'exposition à la lumière accélère la rotation des horloges. Ces modifications prennent place en premier lieu dans le noyau suprachiasmatique du cerveau, mais les autres organes du corps sont aussi affectés.

COMMENT NAÎT LE RYTHME CIRCADIEN

Depuis les années 1980, on a supposé que le noyau suprachiasmatique jouait le rôle d'horloge centrale qui donnait la cadence aux autres horloges de notre corps. De fait, de nombreuses observations allaient en ce sens : par exemple, si cette région du cerveau est détruite expérimentalement, il ne subsiste plus aucun rythme circadien dans tout le corps. En outre, l'horloge du noyau suprachiasmatique est la première à s'adapter aux changements des alternances du jour et de la nuit. Dans une expérience, le biologiste Michael Menaker de l'université de Virginie à Charlottesville a soumis des souris à un décalage horaire artificiel en changeant l'illumination de leur cage. C'est le noyau suprachiasmatique qui s'est calé le premier sur les nouvelles variations de clarté et d'obscurité. Les

SYNCHRONISEURS

Signaux extérieurs qui règlent les horloges internes, comme la lumière du jour, l'obscurité ou la prise alimentaire.

CHRONOTHÉRAPIE

La chronothérapie vise à stabiliser les rythmes circadiens pour prévenir les risques de maladies, mais aussi à délivrer des médicaments de façon contrôlée dans le temps, en accord avec les horloges internes du patient, notamment pour limiter les effets secondaires.

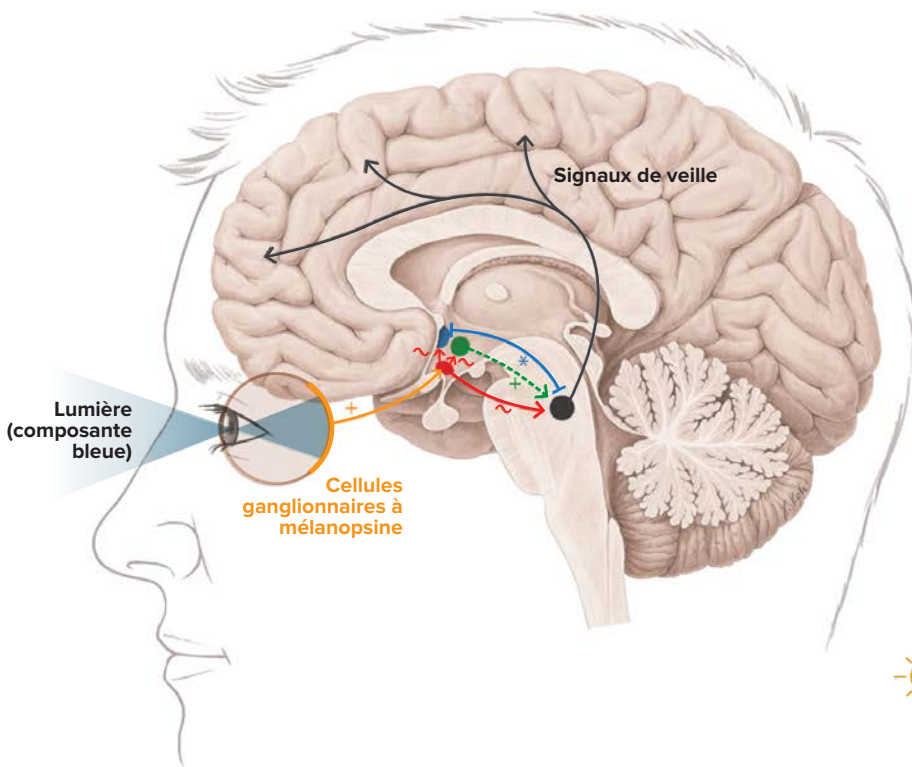
CHRONOHYGIÈNE

Prise en compte des rythmes circadiens naturels, par exemple en limitant le sommeil à la nuit et l'alimentation à la journée.

LES HORLOGES INTERNES DU CERVEAU

La lumière qui frappe notre rétine se projette sur des photorécepteurs, une classe de cellules ganglionnaires rétinienne, et excite un pigment photosensible, la mélanopsine. Les prolongements nerveux des cellules ganglionnaires transmettent le signal au noyau suprachiasmatique (SCN) situé au-dessus du croisement des nerfs optiques, via la voie rétino-hypothalamique. Le noyau suprachiasmatique, horloge centrale, traite les informations relatives à

la luminosité ambiante et envoie des signaux de synchronisation à des horloges secondaires dans d'autres zones cérébrales. Ces dernières régulent le cycle veille-sommeil : le noyau préoptique ventrolatéral invite au sommeil à la nuit tombée, alors que l'hypothalamus latéral et le locus coeruleus situé dans le tronc cérébral maintiennent éveillé pendant la journée. D'autres régions participent à cette régulation et sont également influencées par le noyau suprachiasmatique.



RHT
Fibres nerveuses de la voie rétino-hypothalamique (RHT) : activent le noyau suprachiasmatique (NSC)

NSC 🕒
Noyau suprachiasmatique : horloge centrale qui envoie des signaux de synchronisation aux horloges secondaires localisées dans des zones impliquées dans la régulation des cycles veille-sommeil.

🌙 **POVL**
Noyau préoptique ventrolatéral : favorise le sommeil.

* s'inhibent mutuellement

LH
Hypothalamus latéral : active le locus coeruleus pendant la journée.

☀️ **LC**
Locus coeruleus : système excitatoire ascendant, envoie des signaux de veille vers le cortex.

horloges présentes dans le cœur ou le foie, quant à elles, mettaient beaucoup plus de temps à s'adapter.

Mais d'autres expériences réalisées sur des souris génétiquement modifiées ont montré que la fonction essentielle du noyau suprachiasmatique ne se résume pas à recalculer le plus rapidement possible les horloges du corps en cas de changement de la durée des cycles de jour et de nuit. C'est même le contraire, puisque cette horloge centrale semble en réalité freiner cette adaptation. Les études plus récentes révèlent

qu'elle protège le rythme circadien corporel des variations chaotiques, rapides et irrégulières qui peuvent intervenir sur de courtes échelles de temps. Il est en quelque sorte un gage de stabilité. Lorsque des décalages perdurent, comme dans le cas d'un vol à long courrier, l'ensemble des horloges corporelles se recalent de façon synchrone, ce qui produit des effets profonds et souvent fatigants, dont chacun peut faire l'expérience lors de ses voyages en avion. Plusieurs équipes de recherche tentent de décrypter les mécanismes moléculaires qui

LE BALLET DES HORLOGES BIOLOGIQUES

- sous-tendent ces adaptations, de même que les moyens d'influer sur les différentes horloges par des médicaments (voir l'encadré ci-dessous).

QUAND L'HORLOGER EST PARTI, LES HORLOGES DANSENT...

À l'institut Max-Planck de chimie biophysique de Göttingen, nous avons examiné plus en détail le rôle du noyau suprachiasmatique. À l'aide de techniques de modification génétique, nous avons réussi à éteindre chez des souris des gènes « horlogers », provoquant un arrêt forcé de leur horloge centrale. De manière très étonnante, le rythme circadien n'a pas disparu. Quand nous avons soumis les animaux à un décalage horaire de type jet-lag (en modifiant les horaires d'illumination de leur cage), leurs horloges périphériques se sont même adaptées plus rapidement que celles de souris non manipulées. Rien à voir, donc, avec des animaux dont on détruit totalement le noyau suprachiasmatique. Chez les souris dont l'horloge centrale est simplement éteinte, les informations lumineuses issues de l'environnement parviennent malgré tout à gagner les horloges situées dans les organes.

Nous en avons conclu que l'horloge du noyau suprachiasmatique n'est pas strictement

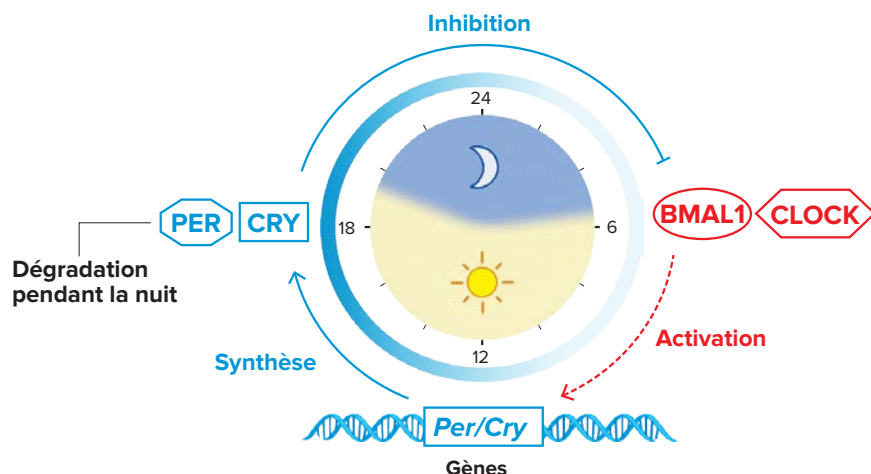
Une mauvaise exposition à la lumière pendant la journée, des repas pris à des horaires irréguliers : tout cela peut dérégler les horloges du cerveau, celles du foie, de l'intestin...

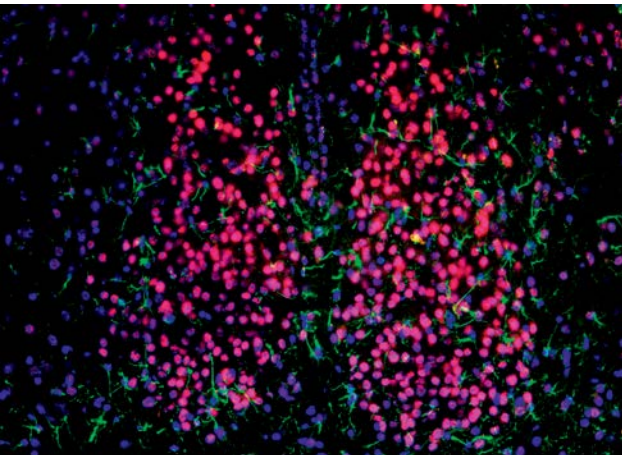
indispensable pour que celles des autres tissus se synchronisent sur le cycle des jours et des nuits. Même si l'horloge centrale semble être une sorte de chef d'orchestre des autres horloges, les instruments individuels de l'orchestre trouvent le bon rythme par eux-mêmes dans les cas d'alternance normale de lumière et d'obscurité. Mais en l'absence d'indices extérieurs pour donner le rythme, par exemple lorsque des personnes sont amenées à passer plusieurs jours dans un lieu clos

LA MICRO-MINUTERIE DE NOS CELLULES

Le jour, deux protéines « horlogères » (BMAL1 et CLOCK) activent les gènes *Per* et *Cry*. Ceux-ci sont alors traduits en protéines PER et CRY. Les concentrations de ces protéines augmentent au fil des heures et, au bout d'une journée, sont suffisamment élevées pour que les protéines pénètrent dans le noyau des cellules, où elles

neutralisent l'action de CLOCK et BMAL1, ce qui freine l'activité des gènes *Per* et *Cry*. Résultat : les taux de protéines PER et CRY chutent au cours de la nuit, ce qui permet la reprise de l'activité des protéines CLOCK et BMAL1... Le pendule de l'horloge se déplace alors en sens inverse et tout recommence.





● **Tôt le matin, le noyau suprachiasmatic contient de fortes quantités de protéine BMAL1, marquée en rouge à l'aide d'anticorps fluorescents. Les noyaux des cellules nerveuses apparaissent en violet, et par superposition du violet et du rouge dans les cellules contenant de la protéine BMAL1, en rose.**

et sans information temporelle (des spéléologues, par exemple, ou des sous-marinières), c'est l'horloge stable du noyau suprachiasmatic qui assure le tempo circadien dans les différentes parties du corps.

Lorsque les phases d'obscurité et de luminosité alternent de façon régulière, le rôle du noyau suprachiasmatic passe au second plan. Et d'autres indices de l'environnement peuvent modifier la phase des horloges des différents organes périphériques. C'est le cas des prises alimentaires. En 2000, Ueli Schibler et son équipe de l'université de Genève ont observé que les horloges du foie de souris à qui l'on donnait accès à la nourriture pendant la journée (qui est normalement leur période de sommeil) se découplaient complètement des cycles de lumière et d'obscurité pour se caler sur les périodes d'alimentation.

Ceci vaut, on le sait maintenant, pour la plupart des horloges situées dans les tissus périphériques, mais aussi pour celles qui se trouvent dans certaines régions du cerveau. Pour peu que les horaires des repas soient modifiés de façon durable, de nombreuses horloges biologiques peuvent alors être profondément perturbées. Cela expliquerait pourquoi les travailleurs de nuit souffrent plus souvent de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de cancer que le reste de la population.

On ignore encore à ce jour par quels mécanismes moléculaires les repas agissent sur les horloges périphériques. Des hormones métaboliques comme l'insuline ou l'oxytomoduline, libérée par l'intestin en état de satiété, jouent certainement un rôle. Nous avons pu montrer en 2015 que l'oxytomoduline, notamment, a la capacité de régler les horloges présentes dans les cellules du foie, chez des souris. Il sera peut-être possible un jour de stabiliser les horloges

périphériques et de réduire ainsi les risques représentés par le travail de nuit.

Sur le plan moléculaire, les horloges cellulaires fonctionnent un peu comme de petites pendules (voir la figure page de gauche). Des gènes « horlogers » produisent des protéines qui ont la particularité de rétroagir sur les gènes eux-mêmes et de réduire leur activité : cette boucle négative entraîne des fluctuations périodiques de la concentration des protéines en question. En même temps, ces protéines activent, selon les tissus où elles sont exprimées, une série de gènes qui transmettent le rythme circadien à des processus physiologiques de niveau supérieur, comme la vigilance ou la consommation de glucose. Des horloges localisées dans le pancréas régulent la production d'insuline ; d'autres situées dans les tissus adipeux ajustent le stockage et la dégradation des graisses. Le biologiste moléculaire John Hogenesch de l'université de Pennsylvanie a mesuré les rythmes d'activité des gènes dans douze tissus différents, concluant que plus de 40 % de tous les gènes du corps humain sont régulés sur un mode circadien.

STOP AUX EXPÉDITIONS NOCTURNES DANS LA CUISINE

Si les rythmes sont perturbés ou mal synchronisés entre les différents organes du corps, le métabolisme en pâtit. Le fait de manger la nuit, par exemple, est déconseillé car durant cette phase de repos du corps les processus de stockage des graisses sont davantage activés. Ce qui expliquerait le risque d'obésité plus prononcé chez les travailleurs de nuit. Le même phénomène rend compte des résultats de certaines études ayant établi que des étudiants se forçant à faire tous leurs repas de la journée sur une période de onze heures (par exemple, si le petit déjeuner est pris à 8 heures, le dîner doit avoir lieu avant 19 heures) perdent rapidement du poids.

Si l'on espère à l'avenir régler les rythmes circadiens de façon ciblée dans les organes qui en ont besoin, la chronothérapie privilégie pour l'heure les approches consistant à stabiliser les rythmes par des stimulations externes, notamment par de la lumière diffusée aux moments adéquats. Un patient comme Pierre gagnerait ainsi à passer plus de temps dehors, ce qui redonnerait un mouvement de balancier plus net à ses diverses horloges internes. De la lumière intense en matinée, une vraie obscurité dans la chambre à coucher (pas d'écrans et de bons volets...) l'aideraient sans doute à retarder son point d'endormissement et ses horaires de réveil. De telles mesures demandent avant tout de la discipline et de la persévérance. Mais elles sont dépourvues d'effets secondaires et leur impact peut vraiment améliorer votre existence. ●

Sur le Web

Des conseils pour lutter contre le décalage horaire en avion, sur : www.jetlagrooster.com

Bibliographie

Z. Zwighaft et al., The liver in the eyes of a chronobiologist, *Journal of Biological Rhythms*, vol. 31, pp. 115-124, 2016.

J. Husse et al., Synchronization of the mammalian circadian timing system: light can control peripheral clocks independently of the SCN clock, *Bioessays*, vol. 37, pp. 1119-1128, 2015.

J. Husse et al., The light-dark cycle controls peripheral rhythmicity in mice with a genetically ablated suprachiasmatic nucleus clock, *FASEB*, vol. 28, p. 4950-4960, 2014.