

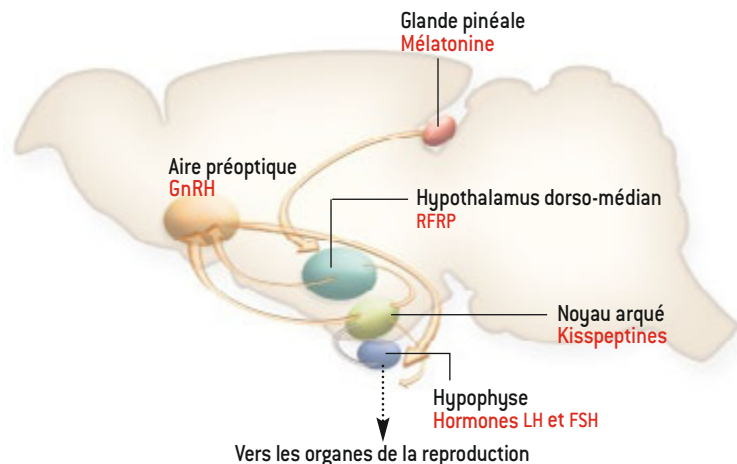
Mélatonine et reproduction

La mélatonine régule l'expression de plusieurs gènes, notamment de *Kiss1*, qui synthétisent les kisspeptines. Ce gène est exprimé dans les neurones de deux noyaux de l'hypothalamus : le noyau arqué et le noyau antéroventral péri-ventriculaire. Les neurones à kisspeptines se projettent vers l'aire préoptique où sont localisés les neurones à GnRH et vers l'éminence médiane, qui contient les terminaisons de ces neurones. Les kisspeptines stimulent la libération de GnRH et la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH, les hormones qui activent les gonades. Par ailleurs, les neurones qui expriment *Kiss1* sont soumis à des rétrocontrôles (négatifs ou positifs) des hormones sexuelles.

Or les structures hypothalamiques contenant les neurones à kisspeptines ne présentent pas de récepteurs de la mélatonine. Il est donc vraisemblable que cette hormone exerce son effet inhibiteur de façon indirecte, par le biais d'autres cellules. La mélatonine inhibe l'expression de *Kiss1*, mais aussi celle d'autres gènes, tels *Rfrp* et *Dio2*. Le gène *Rfrp* exprime les peptides RFRP dans des neurones de l'hypothalamus dorso-médian, où sont localisés des récepteurs de la mélatonine chez certaines espèces, en particulier le hamster syrien (voir le

schéma). La mélatonine agirait sur les neurones à RFRP qui réguleraient l'activité de reproduction soit en agissant directement sur les neurones à GnRH, soit par l'intermédiaire des neurones à kisspeptines du noyau arqué. De surcroît, des récepteurs de la mélatonine sont fortement exprimés dans les cellules à TSH de la *pars tuberalis*, et la mélatonine régule la production de cette hormone. Cette dernière régulerait la synthèse d'enzymes impliquées dans le métabolisme de l'hormone thyroïdienne localement, à

la base de l'hypothalamus. Ce système complexe permettrait une régulation fine de la concentration locale de l'hormone thyroïdienne en fonction des saisons. L'administration de cette hormone est capable de réguler l'activité de reproduction de plusieurs espèces, mais on ignore encore par quel mécanisme. L'hormone thyroïdienne pourrait agir directement sur les neurones à kisspeptines puisque des récepteurs de cette hormone sont présents dans le noyau arqué, régulant ainsi la sécrétion de GnRH.



Pour la Science

L'horloge des noyaux suprachiasmatiques est capable de détecter ces variations saisonnières de la lumière, qui sont alors traduites en rythmes de sécrétion de différentes hormones, en premier lieu la mélatonine. Cette hormone est, rappelons-le, synthétisée et sécrétée uniquement durant la nuit, d'autant plus longtemps que la nuit est longue. Ainsi, la quantité globale de mélatonine dans l'organisme varie selon les saisons.

Les neurones à kisspeptines

Récemment, des analyses génétiques ont permis d'isoler des gènes dont l'expression est régulée par la mélatonine. L'un d'entre eux, *Kiss1*, code une famille de peptides, les kisspeptines, qui se fixent sur un récepteur spécifique (Kiss1R). Une mutation du gène codant ce récepteur chez l'homme ou la souris bloque le développement pubertaire, révélant le rôle primordial des kisspeptines dans la régulation neuroendocrine de la reproduction.

Chez le hamster syrien, un modèle animal permettant d'étudier le rôle des saisons sur les fonctions biologiques, l'activité

reproductrice est inhibée quand la photopériode est courte (conditions expérimentales reproduisant les conditions hivernales). Nous avons observé que, dans ces conditions, la synthèse des kisspeptines est réduite. Cette inhibition est due à l'augmentation de la production de mélatonine. Nous avons également montré que l'administration chronique de kisspeptines à des hamsters élevés en conditions de photopériode courte (inhibitrice) permet à l'activité de reproduction de reprendre. Ainsi, chez le hamster syrien, la mélatonine synchronise l'activité de reproduction avec les saisons en régulant l'expression des kisspeptines : en hiver, la nuit est longue, la production de mélatonine importante, ce qui inhibe la production de kisspeptines et, par conséquent, la synthèse des hormones de la reproduction.

Or, outre *Kiss1*, d'autres gènes sont inhibés par la mélatonine. C'est le cas du gène *Rfrp*, dont l'expression est fortement inhibée par cette hormone quand la photopériode est courte. Par ailleurs, des injections de RFRP perturbent la sécrétion des gonadotrophines et la production des hormones sexuelles. Ces données suggèrent que la mélatonine agit en premier lieu

sur les neurones à RFRP qui pourraient réguler l'activité de reproduction par l'intermédiaire des neurones à kisspeptines ou en agissant directement sur les neurones à GnRH, une neurohormone qui contrôle la production des hormones sexuelles (voir l'encadré ci-dessus). La découverte récente de plusieurs gènes s'exprimant dans l'hypothalamus et régulés par la mélatonine a permis de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-tendant la reproduction.

On savait déjà que cette substance joue un rôle majeur dans la synchronisation de l'horloge circadienne. Cette double fonction fait de cette molécule un acteur clé de nos rythmes physiologiques. C'est d'ailleurs pourquoi elle représente aujourd'hui un enjeu clinique important : cette molécule ou d'autres qui renforceraient son action (des agonistes) ou l'inhiberaient (des antagonistes) pourraient être utilisées pour traiter les troubles du sommeil, qui touchent une proportion notable de la population. Par ailleurs, elle a déjà des applications dans le domaine vétérinaire, où il est important de pouvoir étaler la production des animaux d'élevage tout au long de l'année. ■



le collège universcience

à la Cité des sciences et de l'industrie
universcience.fr

Conférences le mercredi à 18 h 30 Énergie : l'heure des choix

Nous avons décuplé notre consommation d'énergie au cours du siècle dernier. Sera-t-il possible de continuer à augmenter notre consommation d'énergie ? Aujourd'hui, les choix énergétiques des pays ont une forte incidence sur l'avenir de la planète. C'est pourquoi l'énergie est au centre de débats où se mêlent enjeux politiques à l'échelle nationale et mondiale, enjeux économiques, scientifiques et techniques : elle est devenue un problème de société. Ces conférences sont proposées à l'occasion de la nouvelle exposition permanente *Énergies* présentée à la Cité des sciences.

Conseillers scientifiques : **Pierre Papon**, physicien, professeur émérite à l'École supérieure de physique et de chimie industrielles (ESPCI) et **Daniel Clément**, directeur scientifique adjoint de l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (Ademe).

17 novembre

L'énergie et ses enjeux : des ruptures scientifiques et techniques sont-elles possibles ?

Pierre Papon.

24 novembre

La gestion de l'énergie : vers des réseaux intelligents ?

Daniel Clément.

1^{er} décembre

Énergie et géopolitique

Claude Mandil, ancien directeur exécutif de l'Agence internationale de l'énergie et expert indépendant.

8 décembre

Consommation d'énergie : quelles responsabilités les entreprises ont-elles pour l'avenir ?

Table ronde avec :

Jean-François Minster, directeur scientifique de Total, **Philippe Garderet**, directeur scientifique d'Areva, **Patrick Criqui**, directeur de recherche au CNRS, directeur du Laboratoire d'économie de la production et de l'intégration internationale (LEPII), **François Moisan**, directeur exécutif de la Stratégie, de la recherche et de l'international, directeur scientifique de l'Ademe.

Le livre de l'exposition *Énergies*. «Vers une énergie durable ?», par Daniel Clément et Pierre Papon, sortira le 14 octobre (universcience éditions / Le Pommier) dans la nouvelle collection *Le Collège*.

Une horloge dans le cerveau

Viviane Pouthas, Laurence Casini et Franck Vidal

On sait estimer de façon assez fiable les durées inférieures à une seconde. Des aires cérébrales spécialisées assurent cette fonction de perception du temps. Des aires non spécialisées, mais impliquées dans l'attention et la mémoire, sont également nécessaires.

L'ESSENTIEL

- ✓ La scalarité indique que l'erreur faite sur l'estimation d'une durée est proportionnelle à cette durée. C'est le signe du bon fonctionnement de l'horloge interne.
- ✓ Des aires cérébrales sont spécifiques de l'horloge interne : les noyaux gris centraux et les aires motrices supplémentaires.
- ✓ Les aires du cortex impliquées dans l'attention et la mémoire, ainsi que le cervelet, sont aussi nécessaires à une évaluation correcte des durées.

Le jour et la nuit rythmés par le lever et le coucher du soleil, les mois lunaires, l'année et ses saisons... Les rythmes quotidien, mensuel et annuel sont autant de synchroniseurs, de « donneurs de temps » qui règlent nos rythmes biologiques. Ils ajustent nos mécanismes endogènes aux cycles des saisons ou des photopériodes. Le plus remarquable de ces donneurs de temps est celui qui régule l'horloge circadienne (autour de 24 heures). Les diverses données acquises aujourd'hui permettent de situer cette horloge interne dans le cerveau, à la base de l'hypothalamus, dans les noyaux suprachiasmatiques.

À une autre échelle, celle des durées brèves (inférieures à la minute), le temps est également une source d'information que l'on doit percevoir avec précision afin de réagir de façon adaptée à l'environnement. Les exemples abondent. Est-ce que le silence de mon interlocuteur signifie qu'il a terminé et que je peux prendre la parole ? Est-ce que j'ai encore le temps de traverser, alors que le feu piéton clignote depuis un moment ? Je suis très chargée, mais ai-je le temps de poser mes sacs par terre avant que l'ascenseur n'arrive ?

De même, les musiciens savent régler la durée des notes – les allonger ou les raccourcir – pour créer des rythmes, des mélodies et des effets expressifs. Pourtant, alors que nous savons que nos yeux nous permettent de voir, nos oreilles d'entendre, notre nez de sentir, notre langue de goûter, nous ignorons les mécanismes qui nous permettent de mesurer le temps qui s'écoule. Comment fonctionne notre sens du temps ? Avons-nous un organe nous permettant de percevoir le temps ?

Aujourd'hui de nombreuses recherches tentent de découvrir les structures cérébrales responsables de notre perception du temps. Force est de constater que les rouages de cette horloge cérébrale sont encore mal compris. Et si les neurobiologistes parlent en termes imagés de sablier cérébral, d'interrupteur ou d'accumulateur, les descriptions sont plus métaphoriques que moléculaires ou cellulaires.

En revanche, certaines aires cérébrales de la perception du temps ont d'ores et déjà été identifiées. Nous examinerons quelles sont ces aires spécifiques de la perception du temps. Nous verrons qu'il existe également des aires non spécifiques,

mais tout aussi indispensables à cette perception : les zones impliquées dans la mémoire et l'attention.

La nature des mécanismes de l'horloge cérébrale a fait l'objet de nombreux travaux depuis les premières études psychophysiques réalisées au XIX^e siècle. Diverses méthodes d'analyse ont précisé ces résultats : des lésions dues à un accident et dont les symptômes associés permettent de mieux comprendre la fonction normale de la zone impliquée, l'utilisation de médicaments qui bloquent ou au contraire restaurent la fonction d'une aire cérébrale ou encore l'imagerie.

Le modèle de l'horloge interne, dit du temps scalaire, prédit bien les performances temporelles de l'homme et de l'animal : grâce à cette horloge nichée dans le cerveau, « organe » de la perception du temps, nous estimons correctement la durée des événements. Cette horloge serait constituée d'une base de temps, d'un accumulateur et d'un interrupteur. Des impulsions seraient égrenées de façon continue et s'accumuleraient comme des grains de sable, au fond d'un sablier. Quand on évalue une durée, l'interrupteur déclenche le stockage de ces impulsions, et la quantité d'impulsions accumulées détermine la durée écoulée. Mais pour que l'évaluation soit correcte, il faut nécessairement que l'on fasse attention au temps qui s'écoule. En effet, les impulsions ne s'arrêtent jamais, mais si l'on n'y prête pas attention, toutes ne sont pas stockées : certaines passent inaperçues, et l'évaluation est incorrecte. On voit déjà que l'évaluation du temps exige un sablier cérébral, mais aussi des mécanismes attentionnels.

Comment estimer une durée

Ce modèle a été conforté quand on a montré que certaines régions cérébrales se comportent comme une base de temps et d'autres comme un accumulateur. Pour ce faire, les neurobiologistes ont étudié des personnes ayant des lésions cérébrales. Une des difficultés auxquelles se sont heurtés les neurobiologistes tient au fait que l'accumulateur et l'interrupteur ne fonctionnent que si le sujet évalue le temps qui passe, alors que la base de temps – les impulsions qui s'accumulent – est toujours active.

Il semble donc difficile d'imaginer des expériences où l'on parviendrait à inacti-

ver cette base de temps afin d'en observer les conséquences. En revanche, une lésion des régions contenant la base de temps devrait profondément perturber son fonctionnement et détériorer la perception du temps chez les personnes concernées.

Rappelons en quoi consistent les expériences visant à tester la perception temporelle. On demande, par exemple, aux participants d'appuyer sur un bouton pendant une durée précise (appelée durée cible), par exemple pendant une seconde ; le sujet doit répéter plusieurs fois l'opé-

ration. Dans d'autres expériences, on fait écouter un extrait sonore au sujet et il doit choisir, entre plusieurs durées que lui propose l'expérimentateur, laquelle lui semble la plus proche de ce qu'il a entendu. Ou encore, on fait entendre un son au sujet, et il doit en reproduire la durée.

Quand on demande à un sujet d'appuyer plusieurs fois de suite sur un bouton pendant une seconde, par exemple, il commet, même s'il est bien entraîné, de petites erreurs. Parfois la durée est un peu trop longue, parfois un peu trop courte,



1. L'HORLOGE BIOLOGIQUE serait constituée d'une sorte de sablier cérébral, mis en jeu dès que l'on doit estimer une durée brève. Des « grains de sable » s'accumuleraient et la quantité accumulée déterminerait la durée écoulée. Les « grains de sable » seraient des impulsions électriques émises par les neurones de l'horloge cérébrale.

LES AUTEURS



Viviane POUTHAS a dirigé l'Équipe Perception du temps et des rythmes : mécanismes et dysfonctionnements dans l'Unité de neurosciences cognitives et imagerie cérébrale de l'Hôpital de la Salpêtrière, à Paris.

Laurence CASINI, maître de conférences à l'Université de Provence, à Marseille, travaille dans l'Équipe Chronométrie et dynamique cérébrale au Laboratoire de neurobiologie de la cognition.

Franck VIDAL, professeur à l'Université de Provence, à Marseille, travaille dans cette même équipe.

✓ BIBLIOGRAPHIE

W. Meck, T. Penney et V. Pouthas, Cortico-striatal representation of time in animals and humans, *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 18 (2), pp. 145-152, 2008.

V. Pouthas et al., Neural network involved in time perception : an fMRI study comparing long and short interval estimation, *Human Brain Mapping*, vol. 25(4), pp. 433-441, 2005.

J. Coull et al., Functional anatomy of the attentional modulation of time estimation, *Science*, vol. 303(5663), pp. 1506-1508, 2004.

A. Ferrandez et al., Basal ganglia and supplementary motor area subserve duration perception : an fMRI study, *NeuroImage*, vol. 19(4), pp. 1932-1944, 2003.

L. Casini et R. Ivry, Effects of divided attention on temporal processing in patients with lesions of the cerebellum or frontal lobes, *Neuropsychology*, vol. 13, n° 1, pp. 10-21, 1999.

F. Macar et al., Performance-dependent ERP changes in judgments of brief durations, *Experimental Brain Research*, vol. 125, pp. 271-280, 1999.

mais si l'on fait la moyenne des réponses, le résultat est proche de la seconde, voire rigoureusement égal. De surcroît, la moyenne de ces petites erreurs est proportionnelle à la durée cible : lorsqu'un sujet commet des erreurs de l'ordre de 100 millisecondes pour une durée cible de une seconde, il commet des erreurs de l'ordre de 200 millisecondes pour une durée cible de deux secondes. C'est ce que l'on nomme la propriété de scalarité.

On peut utiliser la scalarité comme le signe du bon fonctionnement de l'horloge, ou ses anomalies comme une preuve du dysfonctionnement de l'horloge interne. De cette façon, nous pouvons différencier les expériences où la scalarité disparaît, indiquant que l'horloge dysfonctionne, de celles où la scalarité reste préservée bien que le sujet ne parvienne plus à évaluer correctement les durées.

Ainsi, nous disposons d'une façon de repérer le bon fonctionnement (ou le dysfonctionnement) de l'horloge cérébrale. Mais où se situe-t-elle ? Deux structures cérébrales ont été associées depuis longtemps au traitement des durées, car les personnes chez qui elles sont lésées présentent des déficits de perception temporelle : les noyaux gris centraux et le cervelet. Toutefois, nous allons voir que le cervelet ne doit plus être retenu comme un siège potentiel de l'horloge.

Où l'horloge est-elle localisée ?

L'intérêt suscité par le cervelet résulte d'observations réalisées chez les patients présentant des lésions de cette structure. On avait remarqué que, parmi les manifestations cliniques liées aux atteintes du cervelet, on retrouve très souvent une ataxie (des troubles de la coordination motrice), une dyschronométrie (qui se manifeste par un retard dans l'exécution des mouvements volontaires) et une adiadococinésie (difficulté à synchroniser des mouvements des deux mains). Certains en avaient déduit – à tort, nous allons le voir – que l'horloge interne est située dans le cervelet.

De même, des études consistant à utiliser des substances qui imitent ou bloquent les effets de la dopamine, neurotransmetteur indispensable au bon fonctionnement des noyaux gris centraux, ont montré que la dopamine joue un rôle essentiel dans les mécanismes d'évaluation des durées. Ces derniers sont perturbés quand

on empêche la dopamine d'agir. Or on sait que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson présentent un déficit en dopamine, cause des troubles moteurs dont elles souffrent.

Dès lors, les neurobiologistes se sont intéressés aux troubles de l'estimation temporelle chez les patients atteints de lésions du cervelet ou de la maladie de Parkinson. Ces personnes ne parviennent pas à estimer des durées brèves, quel que soit le type de tâches utilisées (qu'on leur demande d'évaluer des durées inférieures à la minute ou d'exécuter un mouvement de durée donnée). En revanche, on constate que la propriété de scalarité disparaît chez les patients parkinsoniens, alors qu'elle est préservée chez les patients présentant des atteintes du cervelet.

Qu'en conclure ? Comme la propriété de scalarité signe le bon fonctionnement de l'horloge, on déduit que cette dernière implique les noyaux gris centraux, mais pas le cervelet. Ou encore, que les déficits des patients parkinsoniens résultent d'une atteinte de l'horloge interne, ce qui n'est pas le cas des déficits des patients présentant une lésion du cervelet. En d'autres termes, les atteintes présentées dans les tâches d'estimation temporelle par les patients ayant une lésion du cervelet ne sont pas spécifiques de l'horloge (puisque la propriété de scalarité est préservée).

Cela illustre le fait que pour décider qu'une structure est impliquée dans les mécanismes de l'horloge et plus particulièrement dans sa composante « base de temps », il faut que les atteintes de cette structure provoquent un déficit dans les expériences où la durée doit être estimée. Mais bien que cette condition soit nécessaire, elle n'est pas suffisante. Prenons une image : pour juger du tempo d'un métronome, il faut ne pas être sourd. De la présence d'un déficit profond chez les sourds, on ne conclurait pas que l'oreille est responsable des mécanismes chronométriques, mais seulement que l'oreille est nécessaire pour estimer correctement un tempo. Le déficit n'est évidemment pas spécifique du temps.

Ainsi, le cervelet est nécessaire pour évaluer correctement le temps, mais le déficit observé chez les patients ayant une lésion du cervelet n'est pas spécifique de l'horloge puisque la propriété scalaire est préservée. On en déduit que le déficit cérébelleux concerne des structures situées en amont ou en aval du mécanisme d'horloge, alors

que le déficit induit par la maladie de Parkinson concerne l'horloge elle-même.

Les noyaux gris centraux sont impliqués dans un mécanisme chronométrique spécifique, mais rien n'indique que l'horloge soit exclusivement localisée dans les noyaux gris centraux : on n'a pas confirmé que les noyaux gris sont les seuls responsables du fonctionnement de l'horloge cérébrale. On pourrait en effet imaginer que les noyaux gris centraux font partie d'un réseau de structures dont seule la collaboration conduit à la production d'une base de temps. Pour admettre que l'horloge interne est strictement localisée dans les noyaux gris, il faudrait montrer que seule leur lésion fait perdre la propriété scalaire, ce qui nécessiterait que toutes les structures cérébrales, l'une après l'autre, fassent l'objet d'une exploration systématique, ce qui n'est pas réaliste.

D'autres mécanismes non spécifiques, mais indispensables

La perception du temps nécessite une horloge interne spécifique (les impulsions qui s'accumulent et un interrupteur qui autorise ou non leur stockage), mais aussi des mécanismes non spécifiques : une mise en mémoire des durées à estimer et un mécanisme de comparaison permettant de décider si la durée étudiée est ou non supérieure à une durée de référence. Par exemple s'il faut comparer deux sons de durées différentes, on doit les mémoriser, les comparer et ensuite décider lequel est le plus long. S'il faut produire un mouvement d'une durée précise, il faut disposer d'une mémoire de cette durée et d'un mécanisme permettant la comparaison du mouvement en cours à la durée stockée en mémoire. Ainsi, d'autres structures que les noyaux gris – en l'occurrence les aires impliquées dans la mémoire – sont indispensables, quoique non spécifiques, pour évaluer des durées ; ce pourrait être le cas d'autres structures telles que les aires préfrontales.

En effet, on sait que le syndrome frontal, dû à des lésions préfrontales, se manifeste notamment par des troubles de l'attention et de la mémoire à court terme. Compte tenu de ces observations cliniques, et de l'importance de ces deux processus dans l'estimation des durées brèves, on a étudié les performances temporelles de

patients présentant ce type de lésions. Effectivement, ces personnes évaluent mal les durées, mais cet effet n'est pas spécifique : elles échouent dans tous les tests requérant un niveau élevé d'attention. Le cortex préfrontal joue bien un rôle essentiel lorsqu'il s'agit d'estimer des durées, mais c'est en raison de son implication dans le maintien de l'attention.

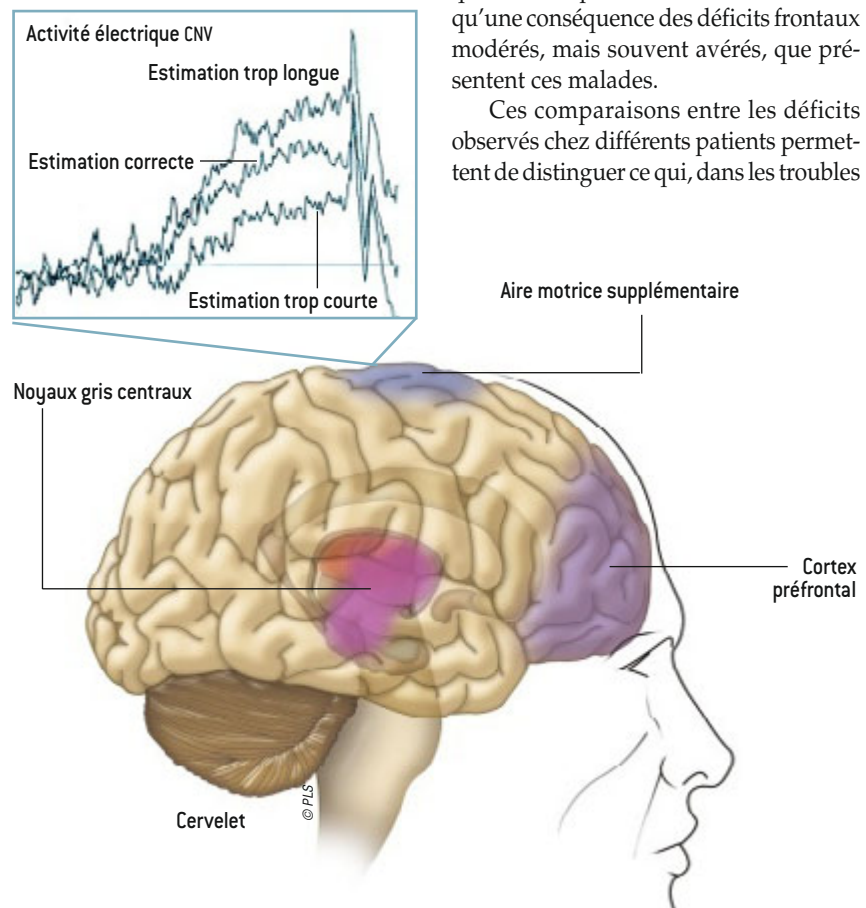
Dans une autre expérience, on a demandé à des patients de juger des intervalles courts (0,4 seconde) et des intervalles longs (4 secondes). Les patients n'échouent que lorsqu'il leur faut évaluer les intervalles les plus longs. Cela est compatible avec l'idée selon laquelle une partie de la durée est « oubliée » quand elle dure trop longtemps.

Pour explorer cette hypothèse, dans une seconde expérience, on demandait aux sujets de comparer deux durées très brèves présentées, soit l'une juste après l'autre,

soit séparées par un délai de quatre secondes. Les sujets ayant un syndrome frontal présentent un déficit, mais seulement dans le second cas où ces durées sont séparées de quatre secondes. On peut en conclure que le déficit pour les intervalles de quatre secondes est dû au fait que cette durée est oubliée à mesure que le temps passe, parce qu'elle est trop longue pour leur mémoire de travail. Comme dans le cas d'une lésion cérébelleuse, le déficit temporel présenté par ces patients n'est que secondaire : le cortex préfrontal est essentiel dans les processus de maintien en mémoire à court terme de l'information temporelle et, chez eux, il est lésé.

Ainsi, les jugements temporels requièrent, en plus des mécanismes spécifiques d'horloge, des mécanismes attentionnels et mnésiques non spécifiques. On peut d'ailleurs penser que les troubles de l'estimation du temps présentés dans certaines maladies psychiatriques, telles que la schizophrénie, ne sont eux-mêmes qu'une conséquence des déficits frontaux modérés, mais souvent avérés, que présentent ces malades.

Ces comparaisons entre les déficits observés chez différents patients permettent de distinguer ce qui, dans les troubles



2. QUELQUES STRUCTURES sont spécifiquement impliquées dans la détermination des durées courtes. C'est le cas des noyaux gris centraux et des aires motrices supplémentaires. L'activité électrique enregistrée juste au-dessus des aires motrices supplémentaires (onde dite CNV, voir la cartouche) est d'autant plus intense que la durée est jugée longue. D'autres aires cérébrales, sont nécessaires pour que l'évaluation des durées soit correcte, mais elles ne sont pas spécifiques de l'horloge cérébrale. C'est, par exemple, le cas du cortex préfrontal.

de la perception du temps, relève d'un déficit des mécanismes spécifiques de l'horloge interne de ce qui résulte d'un dysfonctionnement des différentes autres fonctions cognitives (attention, mémoire, décision) non spécifiques, mais nécessaires pour estimer correctement le temps. En outre, les troubles temporels mis en évidence dans diverses populations de patients laissent penser que la perception du temps ne repose pas sur l'activité d'une seule structure, mais résulte d'une collaboration entre différentes aires cérébrales dont chacune jouerait un rôle particulier.

Les recherches les plus récentes utilisant l'imagerie cérébrale ont essayé de décrire ce réseau d'aires cérébrales, de préciser leur rôle – spécifique ou non – dans les mécanismes chronométriques, et d'identifier parmi ces aires les différentes composantes de l'horloge interne.

Nous l'avons évoqué, la détermination du temps exige des mécanismes spécifiques d'« horlogerie », ainsi que des mécanismes mnésiques, attentionnels, voire décisionnels. Comment peut-on distinguer, au sein du réseau cérébral activé quand un sujet estime le temps, les aires spécifiquement impliquées dans la mesure de la durée et

celles qui sous-tendent les processus non spécifiques, mais indispensables à une perception correcte du temps écoulé ? Plusieurs protocoles ont été utilisés. L'un des plus féconds consiste, par exemple, dans les études utilisant l'IRM fonctionnelle, à comparer les aires cérébrales activées lorsque les sujets doivent évaluer la durée d'éclairement d'une petite ampoule (une diode) aux aires activées lorsqu'ils doivent juger de son intensité.

Les noyaux gris centraux remplissent le sablier cérébral

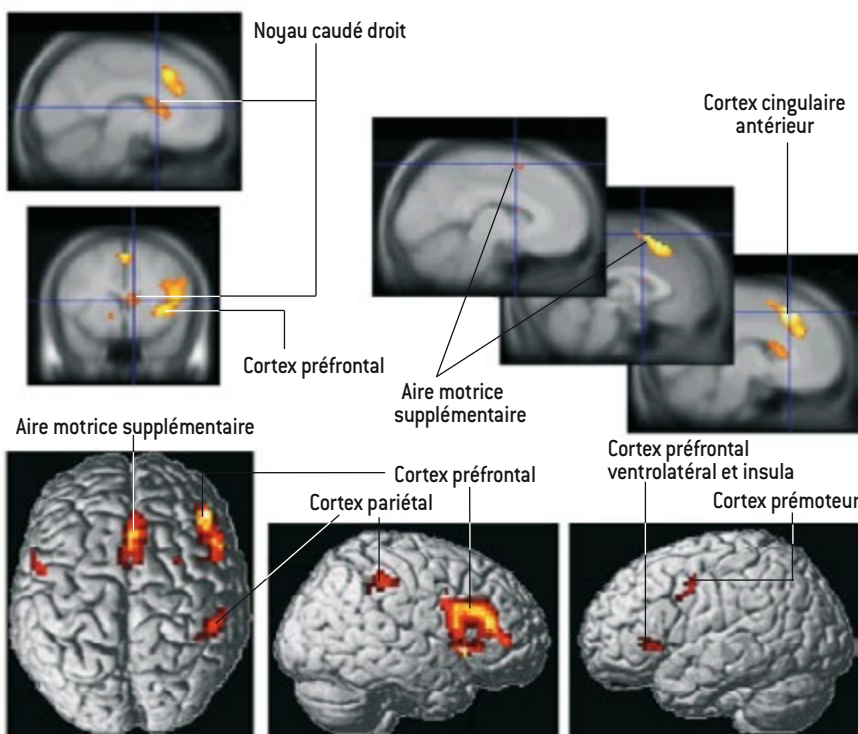
De nombreux tests permettent de comparer l'activation cérébrale enregistrée quand on doit déterminer une durée et celle obtenue quand on doit estimer un autre paramètre (par exemple une intensité lumineuse), ces deux opérations mettant en jeu des processus attentionnels et mnésiques similaires. Lorsque les sujets doivent évaluer la durée d'éclairement d'une diode, les noyaux gris centraux et d'autres aires corticales, notamment les « aires motrices supplémentaires »,

sont particulièrement actifs. En revanche, lorsque les sujets doivent juger de l'intensité, les structures les plus activées sont celles impliquées dans le traitement des stimulus visuels.

Dans une autre étude utilisant aussi l'IRMf, les sujets devaient en même temps estimer la durée de présentation d'un cercle coloré et sa couleur. Selon les conditions expérimentales, on demandait aux sujets de faire attention aux deux tâches ou de privilégier soit l'estimation de la durée, soit la détermination de la couleur. On a observé, d'une part, quelles étaient les structures cérébrales dont l'activité augmentait avec l'attention portée à la durée et, d'autre part, celles dont l'activité croissait avec l'attention portée à la couleur. Comme on pouvait le prévoir, seule l'activité des aires visuelles spécialement impliquées dans le traitement de la couleur croît avec l'attention portée à cet attribut. En revanche, quand les sujets prêtent davantage attention à la durée, l'activité des noyaux gris et celle de quelques régions corticales, dont les aires motrices supplémentaires, augmentent.

Toutes ces expériences montrent que les noyaux gris centraux et les aires motrices supplémentaires sont sollicités lorsque des mécanismes spécifiquement temporels sont mis en jeu. Seraient-ils responsables du mécanisme d'accumulation, de remplissage du sablier cérébral ? Pour le savoir, on a enregistré l'activité électrique cérébrale (l'électroencéphalogramme) des sujets en même temps que l'on mesurait leurs performances temporelles.

Précisons que l'enregistrement de l'électroencéphalogramme avait déjà révélé une onde lente caractéristique – la variation contingente négative, ou CNV – qui survient quand un sujet attend un stimulus devant se produire après un délai donné. On a montré que l'onde a une amplitude maximale quand elle est enregistrée au-dessus des aires motrices supplémentaires. De surcroît, pour une même durée à estimer, plus la CNV enregistrée au-dessus des aires motrices supplémentaires est ample, plus la durée estimée par le sujet est longue. C'est bien le comportement que l'on attendrait d'un accumulateur : plus il y a d'impulsions accumulées, plus la durée estimée est longue. Les connexions anatomiques étroites qui existent entre les noyaux gris et les aires motrices supplémentaires laissent supposer – de façon



3. L'IRM FONCTIONNELLE révèle les aires activées lorsqu'on demande à un sujet d'estimer une durée. On constate que les aires motrices supplémentaires, le cortex cingulaire, le cortex préfrontal, l'insula, le cortex pariétal et le noyau caudé s'activent spécifiquement.

très schématique – que les premiers produisent les impulsions de l'horloge pendant que les secondes accumulent ces impulsions pour permettre d'estimer la durée écoulée.

Le cas de la maladie de Parkinson

Ces résultats ont été confirmés par les études faites sur les personnes atteintes de la maladie de Parkinson : la CNV est moins ample chez ces sujets que chez des sujets sains. Mais si l'on restaure le fonctionnement de leurs noyaux gris centraux, soit en leur donnant des médicaments qui rétablissent un niveau d'activité correct, soit par le biais de stimulations profondes du noyau subthalamique rétablissant un fonctionnement harmonieux de ces structures, la CNV retrouve une amplitude similaire à celle enregistrée chez des sujets sains. Cette normalisation de l'activité cérébrale s'assortit d'une restauration des performances temporelles des patients : ces anomalies de la CNV

résulteraient du mauvais fonctionnement des noyaux gris centraux.

Selon ces différents résultats, l'important réseau cérébral qui s'active lors de la perception de durées brèves comprendrait plusieurs « sous-réseaux », chacun d'eux prenant en charge une fonction particulière. En effet, l'évaluation du temps qui passe requiert plusieurs fonctions élémentaires. Des aires distinctes et indépendantes seraient relativement spécialisées dans chacune des fonctions qu'elles prennent en charge (par exemple base de temps, accumulateur, interrupteur, mémoire, décision). Lorsqu'un sujet doit évaluer une durée, chacune de ces fonctions est recrutée sans doute dans un ordre qui permet de produire un comportement efficace ; chaque région cérébrale, selon sa spécialisation, entre en jeu le moment venu.

Ainsi, même si un comportement complexe requiert la collaboration de plusieurs régions cérébrales différentes, il est vraisemblable que chacune prend en charge l'une des fonctions élémentaires requises pour estimer correctement les durées : les

noyaux gris centraux prendraient en charge le mécanisme de base de temps, tandis que les aires motrices supplémentaires assureraient le processus d'accumulation. Les régions frontales, peut-être associées à d'autres régions, contribueraient aux opérations de mémorisation et d'attention.

Bien que ce modèle soit privilégié par la majorité des neurobiologistes, d'autres ont été proposés, en particulier lorsqu'on s'intéresse à des durées particulièrement brèves (inférieures à une centaine de millisecondes). Dans ce cas, certains chercheurs postulent que les mécanismes d'horloge ont peu de réalité biologique et préfèrent faire l'hypothèse que le temps serait une propriété « émergente » de la circuiterie neuronale des systèmes moteurs ou sensoriels. Les propriétés émergentes sont celles qu'acquièrent les systèmes complexes, qui présentent parfois des propriétés que n'ont pas leurs éléments constitutifs. Si les différents modèles sont assez satisfaisants, et indiquent de quoi est constituée notre horloge interne, les neurobiologistes sont encore loin d'en comprendre précisément le fonctionnement. ■

Et tout s'éclaire

france culture

La marche des sciences
14h/15h jeudi

avec Aurélie Luneau
en partenariat avec le magazine Pour la Science

franceculture.com

DREAM ON - Radio France / Christophe Arancini

Souvenirs & émotions façonnés par le temps

Marion Noulhiane

Le temps passe lentement quand on s'ennuie... Les émotions influent sur la perception du temps. Inversement, les émotions associées à un souvenir évoluent avec le temps. Ainsi, le temps est sous l'emprise des émotions, mais la réciproque est vraie.

La notion de temps se fonde sur un passé, un présent et un futur. Le cours du temps apparaît fluide : les événements s'enchaînent en s'inscrivant dans la mémoire. Un paramètre influence toutefois sur cette mémoire des événements : les émotions. En effet, lors d'un moment agréable – un dîner entre amis par exemple –, le temps semble passer très vite. En revanche, une dispute est ressentie comme étant longue et désagréable.

Le traitement temporel et la mémoire sont des mécanismes cognitifs étroitement liés : les fonctions mnésiques participent à la mémorisation des durées et le traitement de la durée donne une dimension temporelle à l'événement mémorisé. En 1890, dans son traité *The Principles of Psychology*, le psychologue américain William James soulignait déjà ces relations intimes qu'entretenaient les processus mnésiques et temporels, et distinguait deux composantes de la mémoire selon un facteur temporel. La mémoire primaire (ou immédiate) permettrait de percevoir le temps, l'immédiatement passé de quelques secondes qui se projette dans le présent. Elle offri-

rait une unité et une continuité à l'expérience consciente. La mémoire secondaire, quant à elle, correspondrait à la connaissance d'un événement auquel on ne pense plus, mais qui revient, enrichi d'une conscience supplémentaire ; cet événement apparaîtrait comme objet d'une pensée ou d'une expérience antérieure.

Ainsi, un souvenir propre requiert un sentiment général du passé, une date particulière dans ce passé, un événement localisé à cette date et la revendication que cet événement fait partie intégrante de sa vie. Comme le décrit le neurobiologiste d'origine estonienne Endel Tulving en 1985 avec la notion de souvenir épisodique, cette mémoire permettrait en outre à l'homme de rompre avec l'écoulement irréversible du temps et de voyager dans son temps subjectif. Sur cette mémoire, s'appuierait l'estimation des durées au-delà du présent. Mais que le temps soit mémorisé en tant qu'unité perçue ou reconstruite, il serait influencé par la coloration émotionnelle des événements.

Le rôle des émotions dans les interactions du traitement temporel et de la

mémoire fascine. Les émotions créeraient une distorsion du temps perçu : on distingue le temps objectif du temps subjectif, ce dernier étant encore nommé durée, laquelle dépendrait des émotions ressenties par celui qui l'évalue.

D'ailleurs, les expériences sur le traitement temporel pour des durées courtes (de l'ordre de la milliseconde ou de la seconde) montrent comment les émotions modifient le rythme de l'horloge interne – l'horloge naturelle réglée sur un rythme circadien (environ 24-25 heures) et qui détermine notamment le rythme veille-sommeil. Nous verrons qu'en accélérant ou en ralentissant, notre horloge nous informe s'il faut nous presser ou si, au contraire, nous pouvons prendre notre temps. Qui plus est, nous savons que certaines situations ennuyeuses – ou stressantes – semblent plus longues que leur durée objective. Par ailleurs, quand nous repensons à de telles situations, le temps vécu s'étend ou se contracte selon les empreintes que les événements ont laissées en mémoire. Toutefois, nous montrerons que cette coloration émotionnelle de l'événement évolue au cours du temps et peut