



Les cellules

Dans les années 1920, un doctorant de l'Université Harvard, Clyde Keeler, élevait des souris aveugles dans sa chambre d'étudiant. Il découvrit que les pupilles de ces animaux se contractaient à la lumière ambiante, mais plus lentement que chez les souris qui voient normalement. D'autres neurobiologistes ont montré que des souris dépourvues de bâtonnets et de cônes (les photorécepteurs de l'œil) réagissent aux variations de luminosité. Chez ces rongeurs, l'horloge circadienne – l'horloge interne qui synchronise l'activité hormonale, la température corporelle et l'alternance de l'éveil et du sommeil – fonctionne correctement. Les animaux vaquaient à leurs activités diurnes durant la journée, et à leurs activités nocturnes la nuit. De façon surprenante, ils en étaient capables malgré l'absence des photorécepteurs nécessaires à la vision chez les vertébrés, mais l'ablation des yeux supprimait cette capacité. Ce phénomène pourrait être courant chez les mammifères dont l'homme : des expériences récentes ont montré que

le rythme circadien est respecté chez certains aveugles, chez qui les pupilles restent capables de se contracter à la lumière. Comment expliquer cet apparent paradoxe ? En admettant que les photorécepteurs de l'œil nécessaires à la vision ne soient pas responsables de la régulation du rythme circadien, d'autres récepteurs auraient cette fonction. Pourtant, bien que la rétine soit l'un des tissus les mieux étudiés, le dogme voulait que les bâtonnets et les cônes soient les seuls photorécepteurs de l'œil.

Toutefois, on sait aujourd'hui que les yeux des mammifères sont pourvus de récepteurs spécialisés dont la formation des images n'est pas la fonction principale. Les molécules qui détectent la lumière dans

LA RÉTINE CONTIENT les cellules photoréceptrices de la vision : les cônes et les bâtonnets. Un troisième type de cellules sensibles à la lumière, les cellules ganglionnaires photosensibles, y sont également localisées : elles contrôlent l'alternance de l'éveil et du sommeil.

oubliées de l'œil

Ignacio Provencio

L'alternance de l'éveil et du sommeil est contrôlée par des cellules sensibles à la lumière situées dans l'œil. Leur étude pourrait conduire à de nouveaux traitements de la dépression saisonnière et autres troubles de l'humeur liés à un manque de lumière.

ces cellules sont différentes de celles présentes dans les cônes et les bâtonnets, et ces cellules sont connectées à d'autres aires cérébrales. En conséquence, de même que les oreilles assurent deux fonctions, l'équilibre et l'audition, les yeux se chargent de la vision, de la régulation du rythme circadien et de la dilatation des pupilles.

Les cellules oubliées de la rétine

Les biologistes connaissent depuis longtemps des animaux ayant des organes sensibles à la lumière, mais qui ne forment pas d'images. Une modification de l'illumination peut signaler à un animal qu'il est exposé à la lumière, et par conséquent à des prédateurs, ou qu'il risque d'éventuelles lésions dues au rayonnement ultraviolet du Soleil. De nombreuses parades ont été sélectionnées au cours de l'évolution, telles que le camouflage, des techniques de fuite et l'adaptation à l'obscurité. Ces stratégies nécessitent un système de

détection de la lumière, mais pas un système visuel au sens propre. Ainsi, en 1911, le zoologue autrichien et futur prix Nobel Karl von Frisch avait remarqué que les vairons, de petits poissons d'eau douce, même aveugles, devenaient plus foncés dès lors qu'ils étaient exposés à la lumière. Des lésions de la base du cerveau abolissaient ce type de réactions ; cela avait conduit von Frisch à proposer l'existence de photorécepteurs non visuels.

Il s'avère que de nombreuses espèces sont dotées de ce type de cellules sensibles à la lumière. Au début des années 1970, Michael Menaker, alors à l'Université du Texas à Austin, avait montré que l'horloge circadienne des moineaux sans yeux fonctionne correctement. Des expériences ultérieures ont établi que les oiseaux ont, dans leur cerveau, des cellules sensibles à la lumière. C'est alors qu'on a découvert qu'une quantité notable de lumière pénètre par les plumes, la peau et le crâne des oiseaux, et active ces cellules.

Les mammifères étaient-ils également dotés de cellules photosensibles non impliquées dans la vision ? C'est ce que les

L'ESSENTIEL

- ✓ Chez certaines personnes qui ne voient pas, l'horloge interne respecte pourtant le rythme circadien.
- ✓ L'horloge interne fonctionne grâce aux cellules ganglionnaires photosensibles de la rétine.
- ✓ Ces cellules sont particulièrement sensibles à la lumière bleue et seraient des vestiges d'organes primitifs.
- ✓ Ces découvertes pourraient aboutir à de nouveaux traitements de la dépression saisonnière et de certains troubles du sommeil.

© Shutterstock/Tatiana Makotra



Ignacio PROVENCIO est maître de conférences en biologie à l'Université de Virginie, à Charlottesville, aux États-Unis.

travaux de Keeler, dans les années 1920, semblaient indiquer, au moins dans le cas de ses souris aveugles. Comme on connaissait bien l'anatomie de la rétine des mammifères, on supposa que l'énigmatique organe photosensible n'était pas localisé dans l'œil. Au début des années 1980, Randy Nelson et Irving Zucker, de l'Université de Berkeley, ont étudié des rongeurs privés d'yeux et remirent cette hypothèse en question. Chez ces animaux, le rythme circadien ne s'accordait pas avec l'alternance du jour et de la nuit : les récepteurs photosensibles se trouvaient donc bien dans l'œil.

M. Menaker, à l'Université de l'Oregon, étudia le rôle des yeux des souris dans ces réponses photosensibles sans formation d'images. Avec Joseph Takahashi et David Hudson, il examina des souris mutantes, dépourvues de cônes et de

non visuelles à la lumière. Ces résultats ne laissaient qu'une seule interprétation possible : l'œil contient un type de photorécepteurs encore inconnu.

Proposition hérétique ! Les cellules de la rétine impliquées dans la formation des images sont connues depuis les années 1850. Un troisième type de cellules photosensibles présentes dans la rétine n'avait pas pu passer inaperçu !

Et pourtant, au milieu des années 1990, à l'Université des sciences de la santé à Bethesda, nous avons montré, avec Mark Rollag, que R. Foster avait raison. M. Rollag s'intéressait à des photorécepteurs non visuels qui assuraient le camouflage des amphibiens. Des cellules pigmentées présentes dans la queue des têtards devenaient plus foncées à la lumière, une réponse adaptative qui contribuait à camoufler l'animal exposé à la lumière. Ces cellules, nommées mélanophores dermiques, conservaient leur propriété quand elles étaient prélevées et placées en culture. Nous avons identifié, dans ces cellules, une protéine dont la composition est remarquablement similaire à celle des opsines, des pigments qui permettent aux cônes et aux bâtonnets de détecter la lumière. Nous l'avons nommée mélanopsine.

À la découverte des cellules ganglionnaires

Nous pensons que la mélanopsine, si proche des opsines, était la molécule qui modifiait la couleur des amphibiens. Nous avons cherché la mélanopsine dans d'autres cellules photosensibles de la grenouille, prélevées dans le cerveau, l'iris et la rétine de l'œil. Ni les cônes ni les bâtonnets ne contenaient cette nouvelle protéine, qui était cependant présente dans une faible proportion des cellules ganglionnaires, des neurones de la rétine dont on ignorait qu'ils étaient sensibles à la lumière.

La rétine des vertébrés est une structure à trois couches. La plus externe contient les cônes et les bâtonnets, si bien que la lumière doit traverser les deux autres couches avant d'être détectée par ces photorécepteurs (voir l'encadré page ci-contre). L'information codée par les cônes et les bâtonnets est transférée à la couche centrale, où elle est traitée par plusieurs types de cellules. Enfin, ces cellules transmettent le signal traité à la couche la plus

EN PLUS DES CÔNES ET DES BÂTONNETS, les yeux des mammifères possèdent des récepteurs photosensibles non impliqués dans la formation des images.

bâtonnets fonctionnels (avec seulement quelques cônes faiblement actifs). Ils ont constaté que ces souris aveugles s'activent la nuit et se reposent le jour, comme le font les souris normales.

Les quelques cônes qui restaient étaient-ils capables d'assurer une réponse non visuelle à la lumière ? En 1999, l'équipe de Russell Foster, à l'Imperial College de Londres, a utilisé des souris mutantes totalement dépourvues de cônes et de bâtonnets pour montrer que ces cellules ne sont pas indispensables aux réponses

Le dérèglement de l'horloge biologique

Le décalage horaire est la manifestation la plus évidente de la perte de synchronisation entre le cycle jour-nuit et l'horloge interne. Le travail de nuit, qui décale totalement l'horloge interne, augmenterait les risques de maladies cardiovasculaires, de troubles gastro-intestinaux ou de cancer et favoriserait le diabète (de type 2) et les accidents vasculaires cérébraux. Une partie des accidents industriels, comme le

nauffrage du pétrolier *Exxon Valdez* en 1989, l'explosion de l'usine *Union Carbide* à Bhopal en Inde en 1984, ou l'accident nucléaire de la centrale de Three Mile Island en 1979, se sont produits la nuit lorsque la vigilance est réduite. Le cas des accidents de la route de nuit est similaire, les conducteurs sont moins attentifs et parfois s'endorment au volant. De surcroît, de nombreuses personnes vivant à des latitudes

extrêmes souffrent d'une dépression saisonnière grave, qui semble notamment due au manque de lumière pendant les courtes journées d'hiver. La découverte du troisième type de photorécepteurs dans la rétine, contrôlant le rythme circadien, et la compréhension de son fonctionnement permettront peut-être de minimiser les effets néfastes du décalage horaire, du travail de nuit et du manque de lumière en hiver.

interne, essentiellement constituée de cellules ganglionnaires. De longs axones prolongent les cellules ganglionnaires formant le nerf optique qui véhicule l'information jusqu'au cerveau.

En 2000, nous avons montré que seules quelques cellules ganglionnaires sont sensibles à la lumière. Nous avons ensuite découvert que deux pour cent des cellules ganglionnaires de la rétine de souris contiennent de la mélanopsine, et que c'est aussi le cas chez l'homme. En 2002, des expériences réalisées par David Berson et ses collègues de l'Université Brown à Providence ont confirmé nos résultats. Ils ont

lésé chez des souris les cônes et les bâtonnets et injecté du colorant qui se fixe sur les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine. Ensuite, ils ont prélevé les rétines de ces souris et ont montré que les cellules nerveuses colorées réagissaient quand elles étaient exposées à la lumière. Comme les cônes et les bâtonnets n'étaient plus fonctionnels, cette réaction signifiait que ces cellules ganglionnaires, en plus de transmettre les informations issues des cônes et des bâtonnets, étaient capables de détecter elles-mêmes la lumière.

L'hypothèse a été étayée par des données obtenues en 2002 par d'autres équipes.

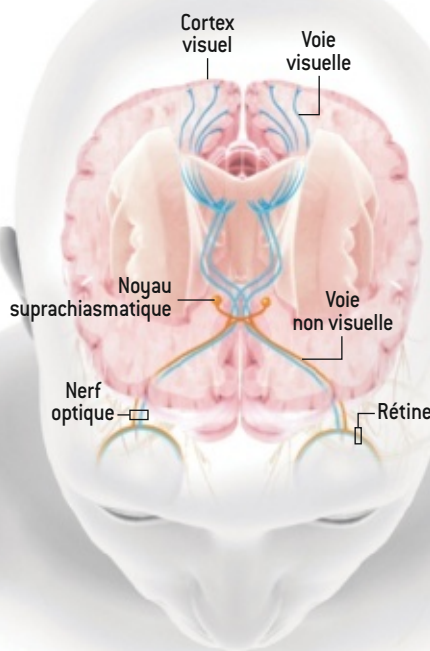
Samer Hattar, de l'Université Johns Hopkins, et ses collègues ont montré que certains axones de la rétine de souris sont connectés au noyau suprachiasmatique – l'aire cérébrale qui régule l'horloge interne – tandis que d'autres interagissent avec les noyaux cérébraux qui contrôlent l'ouverture de la pupille. Et les cellules ganglionnaires reliées à ces aires sont précisément celles qui contiennent la mélanopsine. Toutes ces découvertes confirment que les cellules ganglionnaires photosensibles permettent aux souris dépourvues de cônes et de bâtonnets fonctionnels de rester synchronisées avec

COMMENT DISTINGUER LE JOUR ET LA NUIT ?

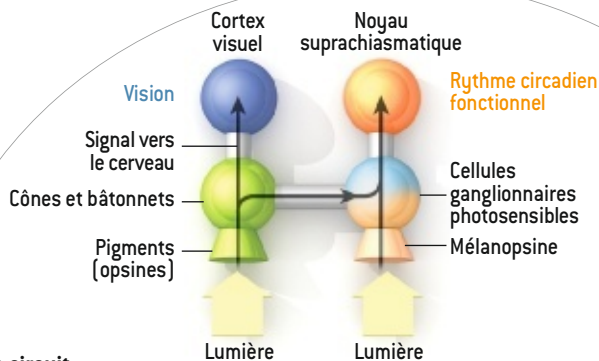
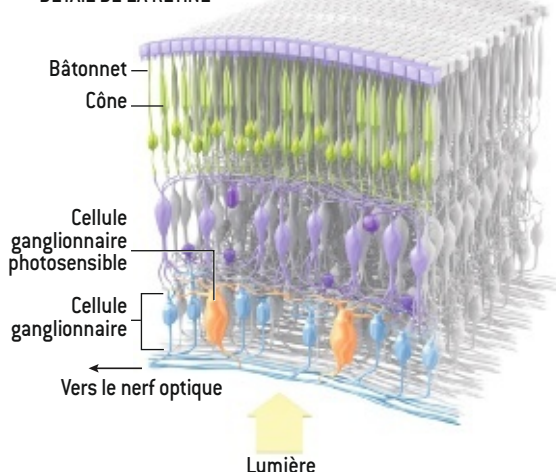
Les rythmes biologiques s'ajustent naturellement sur l'alternance du jour et de la nuit, et une réponse peut persister chez certaines personnes aveugles. Mais jusqu'à récemment, on ignorait comment le cerveau était informé du jour et de la nuit.

Un rôle nouveau pour des cellules familières

Lorsque les cônes et les bâtonnets de la rétine détectent de la lumière, ils envoient des signaux au cortex visuel situé à l'arrière du cerveau. Les cônes et les bâtonnets transmettent ces signaux au cerveau *via* des neurones appelés cellules ganglionnaires de la rétine, dont les prolongements – les axones – constituent le nerf optique (*en bleu, à droite*). Un sous-type, les cellules ganglionnaires photosensibles (*en orange ci-dessous*), produit un pigment, la mélanopsine, qui leur permet de détecter la lumière. Ces cellules envoient l'information sur la lumière du jour à l'horloge biologique centrale située dans le cerveau, le noyau suprachiasmatique (*en orange, à droite*). C'est comme si les yeux contenaient un organe pour voir et un autre pour contrôler les réponses non visuelles de la lumière.



DÉTAIL DE LA RÉTINE



Le circuit

Les cellules ganglionnaires qui contiennent la mélanopsine ne se contentent pas de collecter l'information sur la lumière destinée au noyau suprachiasmatique. Elles transmettent aussi l'information issue des cônes et des bâtonnets vers ce même noyau.

Bryan Christie

l'alternance du jour et de la nuit. En revanche, des souris dépourvues d'yeux et par conséquent de rétines, seraient totalement désynchronisées.

Il restait un dernier test à faire pour valider cette hypothèse : des souris normales, mais privées du gène codant la mélanopsine, ne devraient présenter aucune réponse non visuelle à la lumière. Mais nous avons alors découvert que l'horloge circadienne des souris sans mélanopsine fonctionnait tout de même !

Existait-il encore un photorécepteur non visuel dans la rétine ? C'était peu probable, car le génome de la souris, qui avait été séquencé à peu près à l'époque où nous avions réalisé nos études, ne contenait pas d'autres gènes codant des photopigments.

Les trois types de récepteurs – cônes, bâtonnets et cellules ganglionnaires – contrôlaient-ils conjointement les réponses non visuelles à la lumière ? Nous avons testé cette hypothèse avec des souris dépourvues de cônes, de bâtonnets et de mélanopsine : elles ne présentaient aucune réponse visuelle ou non visuelle à la lumière et se comportaient comme si elles n'avaient pas d'yeux. Nous avons fini par montrer que les cônes, les bâtonnets et les cellules ganglionnaires contenant de la mélanopsine coopèrent pour transmettre au cerveau l'information lumineuse non visuelle.

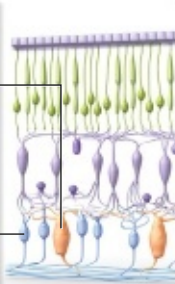
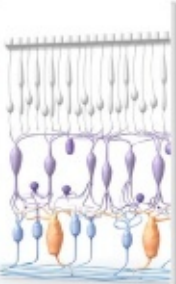
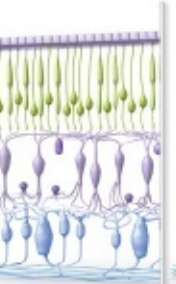
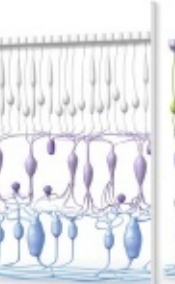
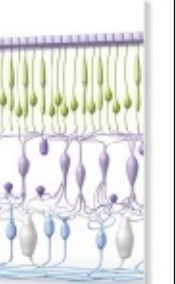
En fait, selon des données récentes, les cellules ganglionnaires photosensibles fonctionnent comme voie de transmission

de l'information lumineuse non visuelle des cônes et des bâtonnets vers le cerveau, tout comme les autres cellules ganglionnaires de la rétine transmettent l'information visuelle vers les aires visuelles du cerveau. En 2008, une méthode a été mise au point pour détruire sélectivement les cellules ganglionnaires photosensibles chez la souris, sans perturber le fonctionnement de l'organisme. Bien que les souris aient conservé leur vision, elles confondaient le jour et la nuit, et leurs pupilles ne se contractaient pas correctement (voir l'encadré ci-dessous). En d'autres termes, les cellules ganglionnaires photosensibles sont nécessaires pour produire des réponses non visuelles à la lumière, mais le système présente une certaine

LA DOUBLE VIE DE L'ŒIL

Pour comprendre comment le rythme circadien des mammifères se cale sur le jour et la nuit, les neurobiologistes ont observé ce qui se passe quand différentes parties de l'œil sont lésées. Ils ont ainsi découvert que les cônes et les bâtonnets ne sont pas essentiels pour cette fonction, mais que quelque chose dans l'œil l'est (deuxième et troisième colonnes). Lorsque la mélanopsine a été détectée dans certaines cellules ganglionnaires rétiniennes sensibles à la lumière, on a cru que ce pigment était la clef de l'énigme ; mais lui non plus n'est pas indispensable.

D'autres expériences (cinquième et sixième colonnes) ont montré que ce sous-ensemble de cellules ganglionnaires doit être présent, mais que le système est redondant. Si les cellules ganglionnaires qui contiennent normalement de la mélanopsine n'en produisent pas, des rythmes normaux persistent tant que les cônes et les bâtonnets fonctionnent. Lorsque les cônes et les bâtonnets ne sont pas fonctionnels, la mélanopsine des cellules ganglionnaires peut fournir les signaux suffisants pour caler l'horloge interne.

						
Expérience	Rétine normale	Cônes et bâtonnets non fonctionnels (par génie génétique chez la souris ou mutation génétique chez l'homme)	Pas d'yeux (ablation chirurgicale chez les souris)	Pas de mélanopsine (souris génétiquement modifiées)	Pas de cônes, pas de bâtonnets, pas de mélanopsine (souris génétiquement modifiées)	Pas de cellules fabriquant la mélanopsine (détruites chez la souris)
Vision ?						
Rythme circadien ?						
Conclusions	 Fonctionnement normal	 Cônes et bâtonnets pas indispensables pour se caler sur la lumière	 Les yeux sont nécessaires pour s'ajuster	 La mélanopsine n'est pas indispensable	 Soit les cônes et les bâtonnets, soit la mélanopsine, sont nécessaires	 Les cellules fabriquant la mélanopsine sont indispensables

Bryan Christie

SENSIBLES À LA LUMIÈRE, MAIS AVEUGLES

Chez la plupart des organismes, l'horloge biologique se cale sur la lumière du jour. Certains sont dotés d'organes photosensibles qui ne participent pas à la vision. Ces derniers sont aussi utilisés pour d'autres réponses non visuelles à la lumière, telles celles qui avertissent les animaux qu'ils doivent se cacher. Bien que chez l'homme et d'autres mammifères les récepteurs non visuels soient localisés dans l'œil, ce n'est pas toujours le cas.

© Getty Images/Kim Taylor and Jane Burton



Les têtards et d'autres amphibiens détectent la lumière à l'aide de cellules pigmentées de leur peau, de sorte qu'ils peuvent adapter leur camouflage à différents contextes.

© Getty Images/Cyril Laubscher



L'horloge circadienne fonctionne même lorsque les moineaux sont privés de leurs yeux. Des cellules spécialisées dans leur cerveau peuvent détecter la lumière qui traverse les plumes, la peau et le crâne.

© Getty Images



Les souris ont été les premiers mammifères dont il a été montré que leur horloge circadienne fonctionne même lorsqu'elles sont aveugles. Dans ce cas, les récepteurs non visuels de la lumière sont dans les yeux.

redondance. Ces cellules peuvent soit détecter la lumière de façon autonome, soit relayer les informations en provenance des cônes et des bâtonnets, ou les deux.

L'énigme était résolue – au moins pour les souris. Des données récentes suggèrent que les mêmes mécanismes existeraient chez l'homme. R. Foster et ses collègues ont publié en 2007 une étude concernant deux personnes aveugles n'ayant pas de cônes ni de bâtonnets fonctionnels, mais dont le rythme circadien restait correct à condition qu'elles soient périodiquement exposées à de la lumière bleue. La lumière bleue correspond précisément à la gamme des longueurs d'onde activant la mélanopsine.

L'énigme est résolue

Encore plus intéressant, nous avons montré que la mélanopsine déclenche une cascade de réactions biochimiques dans les cellules éclairées qui ressemble plus à ce qui se passe chez la mouche et le calmar que dans les cônes et les bâtonnets des mammifères. En fait, nous avons déjà remarqué que la séquence du gène de la mélanopsine ressemble plus à celles de gènes codant des photopigments d'invertébrés qu'à celles de gènes de vertébrés. Ainsi, chez les mammifères, la mélanop-

sine serait le photopigment d'un système photorécepteur non visuel primitif, encore présent aujourd'hui dans la rétine.

Au-delà de son intérêt scientifique, la découverte de cet « organe » caché aura peut-être des conséquences en clinique, car il suggère des liens entre santé de l'œil et santé mentale. Certaines études avancent qu'une exposition à la lumière bleue augmenterait la vigilance, limiterait le décalage horaire ou le manque de sommeil, et soulagerait la dépression saisonnière. Cette pathologie, plus fréquente sous les latitudes élevées, est due au manque de lumière et de soleil ; elle peut déclencher des dépressions graves, voire conduire au suicide. La luminothérapie est efficace parce qu'elle stimule les cellules ganglionnaires photosensibles.

D'autres études ont montré que les enfants aveugles chez qui les cellules ganglionnaires de la rétine sont endommagées présentent plus de troubles du sommeil que les enfants dont la cécité est due à d'autres causes. L'intégrité et le bon fonctionnement des cellules ganglionnaires photosensibles représentent aujourd'hui un nouvel enjeu pour la médecine. Une classe inédite de traitements visant une large gamme de pathologies résultera peut-être de ces recherches sur des souris aveugles. ■

✓ BIBLIOGRAPHIE

M. Tri Hoang Do et K.-W. Yau, **Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells**, *Physiological Reviews*, vol. 90, n° 4, pp. 1547-1581, 2010.

P. Bourgin *et al.*, **Au rythme du jour et des saisons**, *Pour la Science*, n° 397, pp. 108-114, novembre 2010.

Le sens du temps, *Cerveau & Psycho*, n° 32, mars-avril 2009.

U. Kraft, **Coup de blues en hiver**, *Cerveau & Psycho*, n° 9, pp. 70-75, mars-mai 2005.

D. M. Berson *et al.*, **Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock**, *Science*, vol. 295, pp. 1070-1073, 2002.

I. Provencio *et al.*, **Melanopsin : an opsin in melanophores, brain and eye**, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 95, n° 1, pp. 340-345, 1998.

La sélection de livres

■ POUR LA SCIENCE

Pour bien commencer l'année 2012, approfondissez vos connaissances scientifiques. Primés pour la plupart et devenus des titres de référence dans leur domaine, les livres présentés vous donneront matière à réfléchir sur le monde, les nanosciences, l'architecture, la physique, l'évolution humaine, etc. Bonne lecture !

En partenariat
avec les éditeurs



Tous ces livres sont également disponibles en librairie.

Nouvelle édition **Les mathématiciens** Collectif

« Nul ne peut être mathématicien s'il n'a une âme de poète », disait Sophie Kowalevskaja. D'Archimède à Jacques Hadamard, cet ouvrage dresse les portraits d'une vingtaine de mathématiciens, autant artistes que scientifiques.

Éditions Belin/Pour la Science 2010
280 pages – 24,00 euros – ISBN 978-2-8424-5109-7



Réf. 075109

Matière et matériaux

De quoi est fait le monde ?

Étienne Guyon (dir.)

Secrets des pneumatiques, textiles antibactériens, rôle des levures dans la pâte à pain... L'Homme a su façonner la matière pour améliorer son quotidien. Mêlant physique, chimie et biologie, cet ouvrage propose 100 sujets illustrés. Un passionnant voyage au cœur de la matière.

Prix Roberval Grand Public 2011

Éditions Belin/Pour la Science 2010
336 pages – 27,50 euros – 978-2-7011-5182-3



Réf. 005182

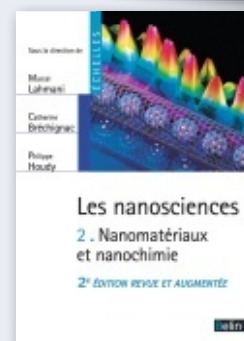
Nouvelle édition **Nanomatériaux et nanochimie**

Marcel Lahmani, Catherine Bréchnignac,
Philippe Houdy

Ce livre propose un tour d'horizon des nanomatériaux, de leurs propriétés fondamentales et des nouvelles applications que ces matériaux inédits pourraient offrir. L'ouvrage détaille en outre les principales méthodes présidant à l'élaboration des nanomatériaux, ainsi que les procédés de fabrication qui en découlent, sans oublier la nanochimie.

La série des Nanosciences a reçu le Trophée Roberval 2011

Éditions Belin 2012
736 pages – 51,50 euros – ISBN 978-2-7011-6175-4



Réf. 006175

Vient de paraître

Bâtir en terre

Du grain de sable à l'architecture

Laetitia Fontaine et Romain Anger

Entre science et architecture, ce livre explore le patrimoine en terre, de la Shibam au Yémen jusqu'aux Hakkas en Chine. À l'aide d'expériences simples et ludiques, les auteurs présentent aussi les propriétés physico-chimiques de ce «bêton naturel» qu'est la terre.

Prix Le Goût des sciences 2010 • Prix Roberval 2010

Éditions Belin 2009
224 pages – 30 euros – ISBN 978-2-7011-5204-2



Réf. 006123

Darwin, dessine-moi les hommes

Claude Combes

« Yin me demanda un jour de lui dire qui avait dessiné les hommes, mais elle voulait aussi savoir qui avait dessiné les dinosaures, les chevaux et... les moutons bien sûr. Alors, j'ai parcouru avec elle l'histoire du vivant, cette histoire que l'on appelle "évolution". »

Prix La Science se livre 2007

Éditions le Pommier 2006
528 pages – 25,00 euros – ISBN 978-2-7465-0300-7



Réf. 090372