

grande distance, ils ont cherché un autre site pour ce troisième détecteur. L'Inde semble prête à l'accueillir. À plus longue échéance, nous réfléchissons à une nouvelle génération d'interféromètres, tel le *Einstein Telescope*. Le concept n'est toujours pas arrêté, mais avec les techniques actuelles, nous pourrions gagner encore un ordre de grandeur sur la sensibilité et donc multiplier par 1000 le nombre de sources astrophysiques potentiellement détectables.

PLS

On dit que les ondes gravitationnelles ouvrent une nouvelle fenêtre sur l'Univers. Que vont-elles révéler ?

B. M. : L'étude des ondes gravitationnelles apportera son lot de découvertes astrophysiques. D'une part, la découverte de septembre 2015 confirme l'existence de binaires de trous noirs, des systèmes que l'on n'avait jamais observés. *A priori*, ces objets n'émettent que des ondes gravitationnelles et seuls les interféromètres sont capables de les « voir ». Mais si au moins l'un des trous noirs est remplacé par une étoile à neutrons, elle sera disloquée et la coalescence s'accompagnera de fortes émissions de photons ou de neutrinos. C'est pourquoi, lorsque les interféromètres détectent un signal, l'alerte est transmise à de nombreux télescopes ainsi qu'aux expériences de neutrinos *IceCube* et *Antares*.

La complémentarité des observations permettra de mieux connaître les phénomènes qui se déroulent dans l'Univers. Par exemple, lorsqu'une étoile massive explose, elle forme une supernova, source intense de lumière et de neutrinos. Son cœur s'effondre et laisse un objet très compact, tel qu'une étoile à neutrons ou un trou noir. Mais l'évolution du cœur de l'étoile durant l'explosion, opaque à la lumière, est mal connue. Les ondes gravitationnelles émises pendant l'effondrement pourraient fournir de précieuses informations.

Nous allons aussi pouvoir étudier les étoiles à neutrons. Celles-ci ont un champ gravitationnel si intense qu'elles sont parfaitement sphériques, mais elles pourraient malgré tout présenter des « montagnes » de quelques millimètres. Cette asymétrie serait source d'ondes gravitationnelles.

Pour en revenir aux binaires de trous noirs, ces systèmes sont invisibles avec les télescopes, et les ondes gravitationnelles sont



UNE ÉTOILE À NEUTRONS

est si dense que sa gravité lui impose une forme sphérique quasi parfaite. Si une « montagne » haute de quelques millimètres était présente à sa surface, cet astre en rotation rapide émettrait des ondes gravitationnelles détectables.

donc le seul moyen d'estimer leur nombre dans l'Univers. Par ailleurs, nous serons aussi en mesure d'analyser la composition des étoiles et de l'environnement qui ont engendré ces trous noirs. Par exemple, dans le système détecté en septembre, les trous noirs sont plutôt massifs ; les étoiles qui les ont produits ont donc perdu une quantité limitée de matière, le reste ayant formé les trous noirs. D'après les modèles théoriques, ce scénario n'est possible que si la métallicité des étoiles (la concentration en éléments lourds) était très faible.

Grâce à *Advanced LIGO* et *Advanced Virgo*, nous verrons l'Univers comme nous ne l'avons jamais vu et récolterons des données qui aideront à affiner les modèles théoriques.

PLS

D'autres objets sont des sources intéressantes d'ondes gravitationnelles. Pourra-t-on, par exemple, étudier les trous noirs supermassifs ?

B. M. : Les trous noirs supermassifs, tels ceux tapis au centre des galaxies, peuvent former des systèmes binaires, mais ils ne tournent pas au rythme d'une centaine de tours par seconde comme les binaires de trous noirs stellaires en coalescence. La fréquence des ondes gravitationnelles émises est donc beaucoup plus faible. Or les

interféromètres au sol se heurtent au bruit ambiant, trop important dans cette gamme de fréquences. Il faut donc s'éloigner de la Terre et s'installer dans l'espace. C'est l'idée du projet *eLISA* : trois satellites formeront un triangle équilatéral d'un million de kilomètres de côté. Le principe est le même que les interféromètres au sol – mesurer les distances entre les satellites –, mais les problématiques et les techniques à mettre en œuvre sont très différentes.

Un démonstrateur du principe d'*eLISA*, *LISA Pathfinder*, a été envoyé il y a quelques mois dans l'espace. Si tout va bien, le décollage d'*eLISA* est prévu pour 2034.

eLISA suivra aussi les systèmes binaires d'étoiles à neutrons ou de trous noirs qui sont encore loin de la coalescence et dont les orbites décrivent un tour par heure, par exemple. Le signal serait assez faible, mais il pourra être suivi sur une longue durée.

Pour être complet, les interféromètres ne sont pas le seul moyen d'étudier les ondes gravitationnelles. Des projets utilisent les pulsars, des étoiles à neutrons qui émettent un signal périodique extrêmement régulier. On peut donc établir un réseau de pulsars qui, lors du passage d'une onde gravitationnelle, avance ou retarde leurs signaux périodiques. Ces projets sont également à suivre de près. ■

Propos recueillis par Sean BAILLY

Quand nos horloges biologiques se dérèglent

Keith Summa et Fred Turek

Les fonctions du foie, du pancréas et d'autres tissus se synchronisent avec l'horloge centrale de l'organisme grâce à l'action de certains gènes. Le dérèglement de ces horloges périphériques augmente le risque d'obésité, de diabète, de dépression...

L'effet d'un décalage horaire ne vous est probablement pas inconnu. Si vous avez voyagé en avion pendant plusieurs heures vers l'est ou vers l'ouest, vous avez déjà ressenti ce qui se produit lorsque l'horloge interne de l'organisme n'est pas en phase avec le fuseau horaire où vous vous trouvez. Il faut parfois plus d'une semaine pour se remettre du décalage horaire (*jetlag* en anglais), selon l'avance ou le retard que doit prendre l'horloge centrale, au cœur du cerveau, pour synchroniser avec la tombée de la nuit le moment où l'organisme et le cerveau ont besoin de dormir.

Ces dernières années, cependant, des biologistes ont montré que l'horloge centrale n'est pas le seul élément de notre horloge interne. Le fonctionnement de l'organisme dépend de plusieurs autres horloges localisées dans le foie, le pancréas et d'autres organes, ainsi que dans le tissu adipeux – les cellules qui stockent des graisses. Si l'une ou l'autre de ces horloges périphériques se désynchronise de l'horloge centrale, le désordre qui en résulte favorise le développement de l'obésité, du diabète, de la dépression ou d'autres troubles complexes.

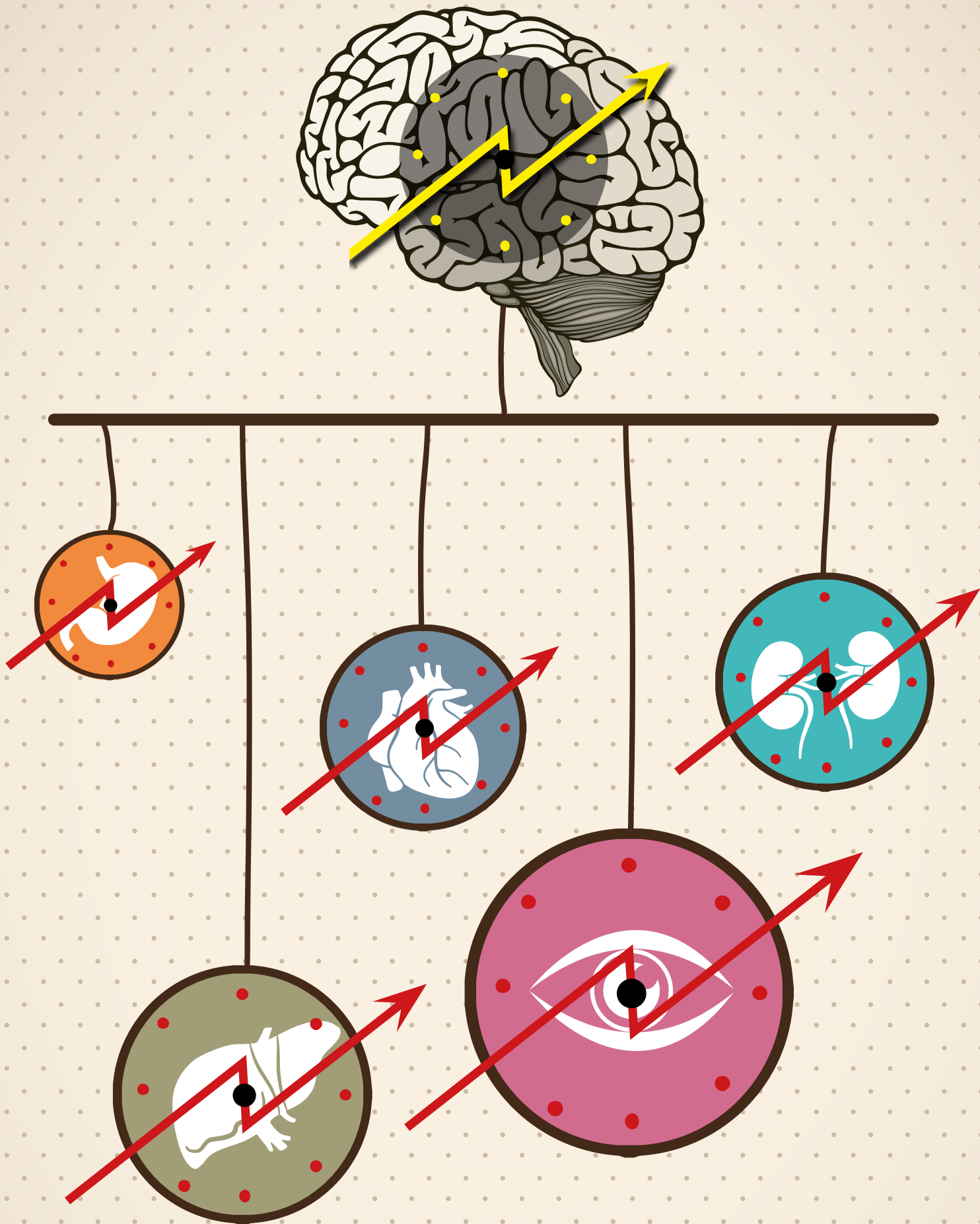
L'ESSENTIEL

- Dans le cerveau, une horloge centrale régule les cycles de nombreux processus biologiques.
- Dans le foie, le pancréas et divers organes et tissus, d'autres horloges synchronisent le fonctionnement de ces différentes parties avec l'horloge centrale.
- Manger ou dormir de façon répétée aux mauvais moments désynchronise ces horloges.
- Ces perturbations prédisposent au développement de l'obésité, du diabète, de la dépression et d'autres maladies.

Nous nous sommes tous deux consacrés à l'exploration du mode de fonctionnement de ces horloges périphériques et à l'identification des gènes qui régulent leur activité – rassemblés sous le nom de gènes d'horloge. Le premier a été isolé chez la mouche du vinaigre en 1984. L'un de nous (Fred Turek) faisait partie de l'équipe qui, en 1997, a découvert le premier gène impliqué chez les mammifères. Depuis, des chercheurs du monde entier ont identifié des dizaines de gènes jouant un rôle dans la synchronisation de l'organisme, auxquels ils ont donné des noms évocateurs tels que *Clock* (pour horloge), *Per* (pour période) ou *Tim* (pour timeless ou intemporel).

Dans notre laboratoire, les études ont porté sur des souris, mais une étonnante variété d'organismes vivants, allant de bactéries aux mouches du vinaigre et à l'homme, présentent des gènes d'horloge. Beaucoup de ces gènes semblent similaires chez de nombreuses espèces, signe qu'ils ont été essentiels à la survie au fil de l'évolution.

L'avancée la plus importante à ce jour est la compréhension du rôle des horloges dans les troubles du métabolisme. Le métabolisme



est l'ensemble des processus par lesquels l'organisme transforme les aliments en énergie et en réserves énergétiques pour une utilisation ultérieure. Parmi les découvertes les plus étonnantes, le moment des repas s'est révélé aussi important, pour contrôler la prise de poids, que la nature des aliments consommés. Les rythmes biologiques n'expliquent bien sûr pas tous les aspects des maladies métaboliques, mais les ignorer met nos vies en danger. Des progrès rapides dans leur connaissance pourraient changer radicalement le diagnostic et le traitement de ces maladies, et améliorer la capacité de chacun à préserver sa santé.

Même les cyanobactéries

Des organismes les plus complexes aux plus simples, toute vie sur Terre est gouvernée par des rythmes circadiens, correspondant à la journée de 24 heures. Des rythmes circadiens existent même chez les formes de vie les plus primitives : les cyanobactéries, des algues unicellulaires bleu-vert, aujourd'hui largement répandues dans divers habitats. Ces organismes tirent leur énergie du Soleil, par photosynthèse, en utilisant la lumière pour produire des molécules organiques et de l'oxygène à partir de dioxyde de carbone et d'eau.

Dans chaque cyanobactérie, une horloge interne commande la mise en route de la machinerie photosynthétique avant le lever du soleil. Les cyanobactéries récoltent ainsi de l'énergie dès que la lumière paraît, ce qui les avantage par rapport aux organismes cellulaires réagissant simplement à la lumière. De même, l'horloge des cyanobactéries déclenche l'arrêt de la photosynthèse lorsque le soleil se couche. Les ressources énergétiques sont ainsi réorientées vers des réactions plus adaptées à la nuit, telles que la réplication et la réparation de l'ADN (de jour, ces processus ont plus de risque d'être perturbés à cause du pouvoir ionisant des rayons solaires), tandis que d'autres fonctions se mettent en sommeil.

Chez les cyanobactéries, la période de l'horloge interne est inscrite dans les gènes d'horloge. En mutant certains de ces gènes, des biologistes ont montré que, dans les

■ LES AUTEURS



Keith C. SUMMA effectue une thèse de doctorat et de médecine à la faculté de médecine Feinberg de l'université Northwestern, aux États-Unis.



Fred W. TUREK dirige le Centre du sommeil et de biologie circadienne à l'université Northwestern.

souches bactériennes obtenues, les cycles habituels d'activation et d'inactivation des gènes, de 24 heures, se muaient parfois en périodes ou « durées d'horloge » de 20, 22 ou même 30 heures. Et, en 1998, Carl Johnson et ses collègues de l'université Vanderbilt, aux États-Unis, ont mis en évidence l'importance de l'adéquation entre ces cycles et celui de la lumière environnante.

En regroupant les cellules en fonction de la durée de leur cycle, ils ont observé que les cyanobactéries dont la durée d'horloge correspondait au cycle de la lumière étaient plus performantes que les autres. Par exemple, au cours d'un cycle jour-nuit de 24 heures, les cyanobactéries normales se développaient plus vite et se divisaient avec plus de succès que des mutants ayant une durée d'horloge de 22 heures. Cependant, lorsque l'équipe de Carl Johnson fixait artificiellement le cycle jour-nuit à 22 heures, ces mêmes mutants survivaient mieux que les bactéries normales. Ces expériences ont montré, pour la première fois, qu'une bonne coordination des rythmes métaboliques internes et des cycles de l'environnement augmente les chances de survie.

Des horloges dans les cellules

Bien que l'horloge interne humaine dépende de gènes différents de ceux des cyanobactéries, notre machinerie circadienne présente de nombreuses similitudes avec celle de ces bactéries. Cela suggère que les deux processus sont apparus séparément au fil de l'évolution et ont répondu aux mêmes besoins et fonctions biologiques.

Les chercheurs ont d'abord supposé qu'une seule horloge agissait comme un métronome et régulait une multitude de processus biologiques dans l'ensemble de l'organisme. Dans les années 1970, ils localisaient cette horloge hypothétique dans les noyaux suprachiasmatiques du cerveau, juste au-dessus du chiasma optique, la région où les deux nerfs optiques se croisent. Toutefois, il y a environ quinze ans, on a commencé à trouver des signes de l'existence de mécanismes secondaires dans d'autres organes ou tissus, et même dans des cellules individuelles. Des biologistes ont ensuite montré que les gènes d'horloge actifs dans le cerveau étaient aussi

**Notre
machinerie
circadienne**
présente de nombreuses
similitudes avec celle
des cyanobactéries

UNE MULTITUDE D'HORLOGES CELLULAIRES

La vie sur Terre est soumise aux rythmes d'une journée de 24 heures. Chez l'homme, une horloge centrale située dans le cerveau synchronise des horloges secondaires localisées dans différentes cellules de l'organisme. En particulier, certains gènes commandent, à différents moments de la journée, la production de protéines qui ralentissent ou inhibent des processus biologiques. Des problèmes de santé peuvent survenir si ces horloges sont désynchronisées.

Foie

Une horloge périphérique donnée peut réguler plus d'un processus. C'est le cas de l'horloge du foie, qui orchestre à la fois la production de molécules de sucre (glucose) et celle d'acides gras, ainsi que leur libération dans le sang.

Tissu adipeux

La perturbation du fonctionnement normal des gènes d'horloge dans les couches adipeuses de l'organisme peut entraîner la libération d'acides gras au « mauvais » moment de la journée.

Cerveau

Un groupe de cellules nerveuses, les noyaux suprachiasmatiques, constitue l'horloge centrale. Synchronisé par divers signaux issus de l'environnement, notamment la lumière, il contrôle les horloges secondaires, lesquelles lui envoient des signaux en retour.

Cœur

Les gènes d'horloge signalent au cœur avant l'aube qu'il doit se préparer aux exigences de l'état d'éveil. Ce rappel quotidien est peut-être l'une des raisons pour lesquelles tant de crises cardiaques surviennent tôt le matin.

Pancréas

Les effets des horloges de différents tissus s'équilibrent parfois. Ainsi, l'insuline sécrétée sous le contrôle de l'horloge du pancréas module la quantité de glucose produit sous le contrôle de l'horloge du foie et à partir des aliments ingérés.

Reins

La rétention et la libération de substances telles que le sodium, le potassium et les ions chlorures (qui aident à réguler la pression artérielle) sont contrôlées par des gènes d'horloge s'exprimant dans les reins.

Quand manger ?

En obligeant des souris à ne se nourrir que durant leur phase de repos (le jour), diverses équipes ont observé dans les années 2000 que ce changement de comportement alimentaire perturbait leur métabolisme, entraînant notamment l'expression aberrante de gènes d'horloges périphériques.

L'horloge centrale, en revanche, n'était pas affectée. Résultat : les horloges périphériques se sont désynchronisées de l'horloge centrale. Les souris ont développé des maladies telles que l'obésité, le diabète ou un syndrome métabolique – des pathologies que l'on retrouve chez les travailleurs postés. D'où l'importance de se nourrir pendant sa phase d'activité...

périodiquement activés et désactivés dans les cellules du foie, des reins, du pancréas, du cœur et d'autres tissus. Ces horloges cellulaires, nous le savons désormais, régulent l'activité de 3 à 10 % – voire 50 % dans certains cas – des gènes dans divers tissus.

À la même époque, plusieurs scientifiques se sont demandé si les rythmes circadiens jouaient un rôle dans le vieillissement. Fred Turek a demandé à Amy Easton, alors doctorante à l'université Northwestern, près de Chicago, de réaliser quelques expériences sur des souris porteuses de mutations sur le gène *Clock*, impliqué dans la régulation des rythmes circadiens. En observant le comportement quotidien de souris âgées, elle s'est aperçue que celles-ci avaient tendance à être grasses et à avoir des difficultés à grimper dans la roue d'exercice de leur cage. Cela nous a incités à nous intéresser aux relations entre métabolisme et rythmes circadiens. En 2005, dans une série de tests, nous avons ainsi mis en évidence un lien entre des altérations du gène *Clock*, d'une part, et le développement de l'obésité et du syndrome métabolique, d'autre part.

Le syndrome métabolique est un ensemble d'anomalies physiologiques qui entraînent une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et de diabète. Pour poser un diagnostic de syndrome métabolique chez une personne, cette dernière doit souffrir d'au moins trois des troubles suivants : un excès de graisse dans la région abdominale et non au niveau des hanches, une concentration élevée de triglycérides

par rapport au jour solaire. Des études antérieures avaient montré qu'ils ont un risque accru de développer, entre autres, des maladies métaboliques, cardiovasculaires et gastro-intestinales. Toutefois, les travailleurs postés présentent souvent d'autres comportements maladiques, tels qu'un manque de sommeil, une mauvaise alimentation et un manque d'exercice, et les médecins avaient du mal à distinguer les causes des effets. En apportant une preuve génétique du lien entre horloge interne et santé métabolique, les souris à gène *Clock* muté ont propulsé l'étude des rythmes circadiens, alors surtout épidémiologique, à l'échelle moléculaire.

Une horloge du glucose dans le foie

Peu après la mise en évidence de l'implication des rythmes circadiens dans la régulation du métabolisme, les biologistes se sont intéressés à l'horloge périphérique découverte dans le foie, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme.

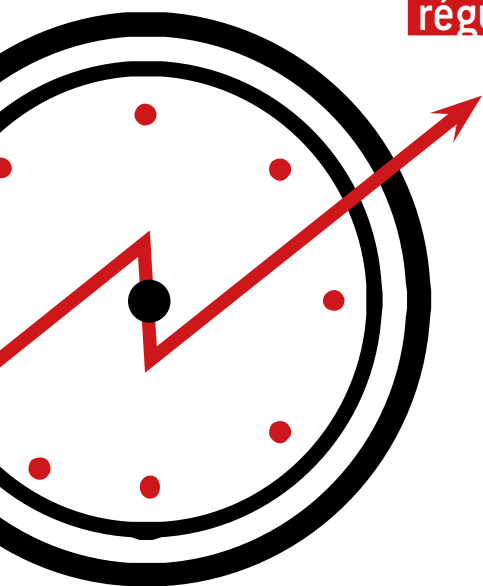
En 2008, à la faculté de médecine de l'université Harvard, Katja Lamia, Kai-Florian Storch et Charles Weitz ont mené des expériences chez des souris dont un gène clé de l'horloge circadienne avait été supprimé dans les cellules hépatiques. Contrairement aux humains, les souris sont surtout actives la nuit et dorment le jour, mais le cycle veille-sommeil est régulé de façon similaire. Par construction, le foie de ces souris était dépourvu d'horloge, alors que leurs autres horloges périphériques fonctionnaient normalement. Pendant leur période de repos diurne (quand les souris ne mangent pas beaucoup), elles ont eu de longues crises d'hypoglycémie (faible concentration de sucre dans le sang). Ces chutes de la glycémie sont dangereuses, car le cerveau peut cesser de fonctionner en quelques minutes s'il ne reçoit pas assez de glucose.

D'autres expériences ont montré que les crises survenaient parce que les rythmes qui contrôlent habituellement le moment où le foie produit et sécrète du sucre dans le sang avaient disparu. L'horloge du foie contribue donc au maintien d'une concentration normale de glucose dans le sang tout au long de la journée, assurant une source d'énergie constante et adéquate pour le fonctionnement continu du cerveau et du reste de l'organisme.

**Les horloges des cellules
régulent l'activité de 3 à 10 %
[voire 50 %] des gènes
dans divers tissus**

dans le sang, une faible concentration de HDL (lipoprotéines de haute densité, les complexes qui transportent le cholestérol dans le sang, surnommés le « bon cholestérol »), une pression artérielle élevée et de fortes concentrations de glucose dans le sang (indiquant une difficulté à transformer le sucre).

Ces travaux ont suscité un fort intérêt pour les effets des rythmes circadiens sur le métabolisme, en particulier chez les ouvriers effectuant un travail posté. Avec leurs horaires de travail décalés, leur horloge interne est en permanence désynchronisée



Horloges biologiques et cancer

Dans le traitement du cancer, le moment où l'on donne les médicaments semble jouer un rôle clé dans leur tolérance et leur efficacité. Chez la souris, la toxicité de médicaments varie du simple au quintuple en fonction de l'heure d'administration.

Cette découverte, Francis Lévi et son équipe de l'hôpital Paul Brousse de Villejuif l'ont faite en 2009. Mais l'oncologue, aujourd'hui entre Villejuif et l'université de Warwick, au Royaume-Uni, étudie depuis plus de vingt ans le potentiel de la chronothérapie – l'administration des médicaments à certains moments du rythme circadien – dans le traitement du cancer.

Depuis les années 1960, on sait que l'horloge circadienne des cellules cancéreuses tend à se désynchroniser de celle des cellules saines, et Francis Lévi et ses collègues creusent cette idée. Entre 1994 et 2006, ils ont ainsi conduit trois essais afin d'établir l'effet, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, de l'administration à une heure optimisée de deux médicaments, le fluorouracile et l'oxaliplatine, par rapport à une administration classique. La toxicité des médicaments a considérablement diminué, et la survie des hommes s'est améliorée, mais pas celle des femmes.

Ces résultats étaient encourageants, mais les effets de la chronothérapie sur les gènes d'horloge restaient inconnus. Surtout, une question demeurait : le dérèglement des rythmes circadiens des cellules cancéreuses était-il une cause ou un effet du cancer ? Depuis une dizaine d'années, cependant, un nombre croissant d'études suggèrent que le dérèglement de l'horloge circadienne contribuerait au développement de cancers et à leur progression.

D'une part, plusieurs gènes d'horloge modulent des fonctions cellulaires jouant un rôle important dans la régulation de

la prolifération des cellules et de leur mort programmée, telles que le métabolisme cellulaire, la réparation de l'ADN, le vieillissement, la signalisation extracellulaire... Si l'horloge circadienne se dérègle, l'expression de ces gènes est perturbée et la prolifération n'est plus régulée correctement – une caractéristique des cellules tumorales.

D'autre part, diverses études épidémiologiques ont montré que les travailleurs postés (en rotation) ont un risque accru de développer des cancers, en particulier du sein et de la prostate. L'exposition à la lumière pendant la nuit perturbe le fonctionnement de l'horloge centrale, ce qui modifie des processus en aval impliqués dans le développement de cancers, tels que l'activité de gènes d'horloge et la production de mélatonine, une hormone jouant un rôle essentiel dans la synchronisation de l'horloge circadienne.

La mélatonine n'est sécrétée que la nuit, en l'absence de lumière. Chez les travailleurs de nuit, sa production nocturne diminue. Or chez des rats à qui l'on injecte un agent cancérigène, la mélatonine peut empêcher la transformation cancéreuse en neutralisant les dommages causés. À l'inverse, chez des rats à qui l'on a greffé des cellules humaines de cancer du sein, une exposition constante à la lumière dérègle la production de mélatonine, et les tumeurs grossissent plus que chez des rats ayant gardé le rythme jour-nuit.

D'autres études montrent que l'expression et l'activité de plusieurs gènes d'horloge sont perturbées dans de nombreuses

tumeurs. Pour certains chercheurs, tel Benedetto Grimaldi, à Milan, ces perturbations favoriseraient la survie des cellules cancéreuses, et stopper leur horloge à l'aide de molécules spécifiques de ces cellules les fragiliserait.

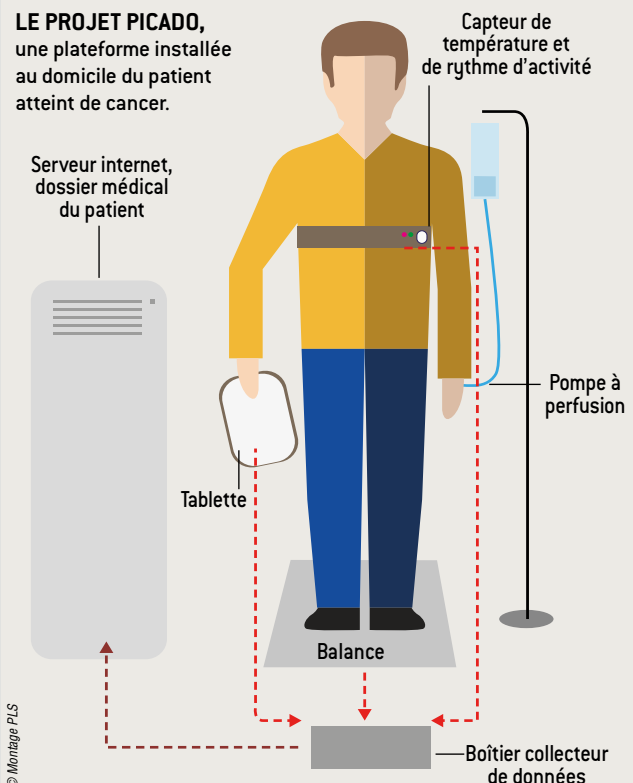
Ces études renforcent l'idée que la chronothérapie peut améliorer les traitements anticancéreux actuels. Francis Lévi est ainsi peu à peu rejoint dans sa démarche par d'autres, telle Marina Antoch, de l'institut du cancer Roswell Park de Buffalo, aux États-Unis, qui cherche un moyen de réinitialiser l'horloge des cellules tumorales afin de faciliter l'administration des médicaments, ou Yosef Yarden, de l'institut Weizmann en Israël, qui optimise les thérapies ciblées contre les récepteurs d'un facteur de croissance (EGF) impliqué dans la prolifération cancéreuse.

Francis Lévi et ses collègues poursuivent plus que jamais

leurs recherches. En 2013, ils ont conçu et validé chez des rongeurs un modèle mathématique permettant de prévoir l'heure de tolérance optimale d'un médicament utilisé dans le traitement du cancer du côlon et du pancréas, l'irinotécane, à partir de la mesure du rythme d'expression de deux gènes de l'horloge du foie. Ils travaillent aussi sur une plateforme à domicile permettant de mesurer les paramètres physiologiques d'un patient au cours du temps, afin d'adapter au mieux la chronothérapie à chacun (voir la figure). Et en 2016 débute un nouvel essai clinique qui étudiera les rythmes circadiens et les symptômes de patients atteints d'un cancer et recevant une chronothérapie à domicile. Ces recherches centrées sur les horloges biologiques des patients dans leur environnement rencontrent un écho croissant parmi les médecins.

– Marie-Neige Cordonnier

LE PROJET PICADO,
une plateforme installée
au domicile du patient
atteint de cancer.



Le foie n'est pas seul à réguler la glycémie au fil de la journée. Un système de contre-régulation empêche, à l'inverse, une augmentation excessive du glucose sanguin en réaction à la prise de nourriture. La principale hormone responsable de cette régulation est l'insuline, produite par les cellules dites bêta, localisées dans le pancréas. Après un repas, du glucose passe dans le sang, ce qui déclenche la sécrétion d'insuline. En retour, cette hormone freine l'augmentation de la glycémie en favorisant l'élimination du glucose du sang et son stockage dans les muscles, le foie et d'autres tissus.

Billie Marche et Joseph Bass (un membre originel, avec Fred Turek, de l'équipe de l'université Northwestern) ont mené une série d'études à partir de 2010 pour déterminer le rôle de l'horloge biologique du pancréas. Ils ont découvert que cette horloge est cruciale pour maintenir la glycémie et que sa perturbation compromet gravement la fonction du pancréas, ce qui

entraîne le développement d'un diabète. Le diabète est un trouble métabolique dans lequel l'organisme ne produit pas suffisamment d'insuline ou y est insensible. En excès, le sucre finit par être rejeté des cellules dans le sang.

Billie Marche et Joseph Bass ont commencé par étudier du tissu pancréatique prélevé sur des souris portant des mutations sur des gènes d'horloge. Ils ont constaté que la quantité d'insuline sécrétée en réponse à une stimulation par le glucose était considérablement réduite. Ils ont ensuite produit des souris chez lesquelles l'horloge était supprimée uniquement dans le pancréas. Les animaux ont développé un diabète très tôt au cours de leur vie et leur pancréas sécrétait beaucoup moins d'insuline que celui des souris normales.

Ainsi, les horloges jouent parfois des rôles extrêmement différents d'un tissu à l'autre. Dans le cas du foie et du pancréas, par exemple, elles régulent même des processus physiologiques opposés. Cependant,

intégrées dans un système fonctionnel, ces horloges tissulaires synchronisent avec précision leurs actions, maintenant ainsi l'équilibre de l'organisme, ou son homéostasie. En d'autres termes, elles assurent la stabilité des concentrations de molécules clés face aux conditions changeantes de l'environnement. L'horloge centrale, elle, est en quelque sorte le chef d'orchestre qui maintient les tissus périphériques (les instruments) synchronisés les uns par rapport aux autres et par rapport à l'environnement, optimisant ainsi le fonctionnement du système.

Les découvertes ne se sont pas arrêtées là. On s'est aussi aperçu que l'horloge d'un tissu donné régule plus d'un processus dans ce tissu. L'horloge du foie, par exemple, était connue pour orchestrer des réseaux entiers de gènes nécessaires à la production et au métabolisme du glucose. En 2011, Mitch Lazar, de l'université de Pennsylvanie, et ses collègues ont montré qu'elle détermine aussi la quantité de graisse qui s'accumule dans les cellules hépatiques.

Troubles des rythmes et maladies neurodégénératives : effet et cause ?

Des maladies neurodégénératives – notamment les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington – ont des effets délétères sur les cycles veille-sommeil et sur l'horloge circadienne qui les contrôle. Des études suggèrent que ces effets contribuent à l'évolution de ces maladies.

Les troubles des rythmes veille-sommeil apparaissent parfois bien avant les symptômes plus classiques, principalement cognitifs (Alzheimer) ou moteurs (Parkinson et Huntington) des maladies. Ces troubles pourraient engendrer un cercle vicieux si, comme le suggèrent de nombreux indices, des perturbations de l'horloge centrale aggravent sinon déclenchent certaines formes de neurodégénérescence.

Pour l'instant, les plus convaincants proviennent de modèles animaux. Chez diverses espèces, on a montré que l'horloge contrôle les mécanismes de résistance au stress oxydatif. Ce stress oxydatif est un paramètre majeur du vieillissement, en particulier cérébral.

Chez la mouche drosophile, par exemple, une mutation qui la rend arythmique diminue sa résistance au stress oxydatif et accélère la neurodégénérescence.

Par ailleurs, chez des souris exprimant un gène humain impliqué dans la maladie de Huntington, le renforcement pharmacologique des rythmes veille-sommeil permet de freiner, voire d'inverser le déclin cognitif.

Une fonction du sommeil serait d'accélérer le flux du liquide céphalorachidien, et de contribuer ainsi à « rincer » le cerveau. Grâce à ce flux, pendant le sommeil, le peptide β -amyloïde, impliqué dans la maladie d'Alzheimer, est éliminé du cerveau de souris transgéniques qui le produisent.

La maladie de Parkinson implique la disparition progressive de neurones qui utilisent un neurotransmetteur particulier, la dopamine. Les symptômes, y compris moteurs, présentent des fluctuations journalières. Elles pourraient refléter le rôle important que joue la dopamine dans le système circadien, notamment dans le contrôle de l'éveil.

La dopamine intervient dans le fonctionnement de la rétine, et donc potentiellement dans la synchronisation de l'horloge centrale par la lumière. Par ce biais, son absence contribuerait donc aussi aux interactions entre rythmes et maladie de Parkinson. La L-DOPA, précurseur de la dopamine utilisé pour traiter cette maladie, aggrave d'ailleurs parfois les perturbations des rythmes circadiens.

Ainsi, même s'il est difficile de prouver avec certitude que les perturbations des rythmes aggravent les pathologies neurodégénératives humaines, elles apparaissent de plus en plus

comme une dimension majeure de ces pathologies, encore trop peu étudiée. Une piste thérapeutique des plus prometteuses est la lumino- ou photothérapie. On expose les patients à un environnement dont la luminosité se rapproche de celle d'une journée ensoleillée, afin de renforcer leurs rythmes. Il faudrait cependant des études de grande ampleur pour évaluer son efficacité et, surtout, en préciser les indications et modalités optimales (horaires, intensité, voire composition spectrale) selon les pathologies concernées.

La prise de nourriture à heures fixes est aussi un facteur de renforcement des rythmes circadiens, bien établi chez l'animal. Elle est déjà pratiquée dans les institutions de santé humaine et d'autres collectivités, pour des raisons non thérapeutiques. Mais là aussi, il reste à en déterminer les horaires optimaux.

– **André Klarsfeld**
Laboratoire Plasticité du cerveau,
ESPCI ParisTech/CNRS

Chez la souris, ils ont mis en évidence qu'un gène d'horloge nommé *Rev-erba* agit comme un minuteur pour une enzyme qui contrôle l'accès aux instructions génétiques contenues dans la molécule d'ADN. L'enzyme cible, l'histone désacétylase 3 (HDAC3), modifie la façon dont la double hélice d'ADN s'enroule sur elle-même. Ce faisant, elle module l'accès des molécules chargées de transcrire les gènes. Mitch Lazar et son équipe ont montré que le blocage du gène d'horloge *Rev-erba* et l'inactivation de l'enzyme HDAC3 qui en résulte conduisent au développement d'une maladie nommée stéatose hépatique, ou dégénérescence graisseuse du foie.

Stocker de l'énergie au bon moment

Une fonction de l'enzyme HDAC3 est d'empêcher, pendant la nuit (lorsque les souris sont actives et utilisent leurs réserves de graisse pour produire de l'énergie), l'expression de plusieurs gènes impliqués dans la production d'acides gras. La neutralisation du gène d'horloge empêche le recrutement de l'enzyme HDAC3 sur le génome. L'enzyme ne peut donc plus moduler l'expression des gènes responsables de la synthèse de graisses dans le foie, et celle-ci a lieu de jour comme de nuit. Cette hyperactivité entraîne une accumulation anormale de graisse dans les cellules du foie, un processus qui perturbe la fonction hépatique et accompagne souvent l'obésité et le diabète.

Des gènes d'horloge fonctionnent aussi dans le tissu adipeux, d'où ils modulent de nombreux processus métaboliques. Outre sa fonction de stockage d'énergie sous forme de graisse, ce tissu sécrète dans le sang diverses molécules – une hormone, la leptine, et un type d'acides gras (des acides gras insaturés à longue chaîne) –, qui informent le système nerveux central sur la quantité d'énergie stockée. En arrivant dans le système nerveux central, la leptine déclenche une augmentation des dépenses énergétiques et une sensation de satiété. Les acides gras, quant à eux, entraînent une réponse neuronale qui inhibe la prise de nourriture.

En 2012, Georgios Paschos et Garret Fitzgerald, alors tous deux à l'université de Pennsylvanie, et leurs collègues ont montré que l'horloge du tissu adipeux contrôle la libération des acides gras insaturés dans le sang au cours du temps (mais pas celle de la leptine).

Les biologistes ont créé par génie génétique des souris dont les cellules du tissu adipeux – les adipocytes – étaient dépourvues d'horloge. Les acides gras insaturés ont circulé dans le sang au « mauvais » moment de la journée, perturbant la capacité du cerveau de réguler l'heure des repas et la quantité de nourriture avalée. Les souris ont décalé

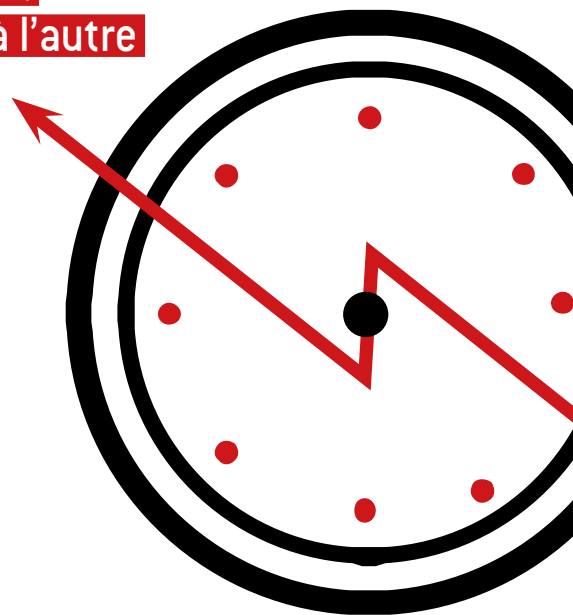
Les horloges jouent parfois des rôles extrêmement différents d'un tissu à l'autre

leurs prises de nourriture vers le jour et sont devenues obèses. Ce changement de comportement alimentaire semble spécifique des animaux dont le tissu adipeux est dépourvu d'horloge, car il ne se produit pas chez des souris dont les horloges pancréatique ou hépatique ont été supprimées.

Ces observations corroborent des études antérieures qui avaient montré que le moment de la prise de nourriture a un effet sur l'efficacité du stockage de l'énergie dans l'organisme et de son utilisation. De fait, en 2009, Deanna Arble, alors étudiante de troisième cycle travaillant avec nous à l'université Northwestern, a rapporté que des souris n'ayant accès à un régime riche en graisses qu'au « mauvais » moment de la journée (pendant le jour) prenaient plus de poids que celles soumises au même régime alimentaire, mais seulement pendant la nuit. Ces différences de poids persistaient malgré un apport calorique et une activité physique similaires dans chaque groupe.

Plus récemment, Satchidananda Panda et son équipe à l'institut Salk d'études biologiques à La Jolla, en Californie, ont précisé ces résultats en délimitant le « bon » moment pour que les souris mangent des aliments riches en graisse. Les biologistes ont montré qu'en n'autorisant les repas riches en graisses que sur une fenêtre de huit heures durant la période normale d'alimentation (la nuit), ils protégeaient les souris contre l'obésité et les troubles métaboliques, sans pour autant réduire leur apport calorique. Les souris présentaient des profils de santé métabolique similaires à ceux de souris qui ne consommaient que des aliments pauvres en graisses. Le bénéfice semble résulter d'une meilleure coordination des cycles métaboliques du foie et d'autres tissus.

Ces expériences aideront peut-être à mieux comprendre le syndrome



■ SUR LE WEB

Chronobiologie, les 24 heures chrono de l'organisme
Un dossier complet de l'Inserm réalisé avec Claude Gronfier, neurobiologiste à l'institut Cellule souche et cerveau, Inserm U846, Lyon.
<http://bit.ly/1QsqDXc>

d'alimentation nocturne – un trouble caractérisé par une consommation de calories en surabondance pendant la nuit, conduisant à l'obésité, à un syndrome métabolique ou à une combinaison des deux pathologies. Cette maladie pourrait être due en partie à un défaut de régulation du rythme circadien de la faim. L'asynchronisme prédisposerait les patients à la prise de poids et à une mauvaise régulation de leurs processus métaboliques.

Récemment, une étude de Marta Garaulet, de l'université de Murcie, en Espagne, et Frank Scheer, de l'université Harvard, menée chez des personnes suivant un régime, a indiqué un lien entre le moment du déjeuner et la perte de poids. Les sujets qui prenaient le déjeuner plus tôt perdaient davantage de poids durant le régime que ceux qui mangeaient plus tard. Des recherches cliniques complémentaires sont nécessaires pour déterminer si les heures des repas influent sur le développement de l'obésité, du diabète et des maladies associées, mais ces résultats suggèrent que des stratégies alimentaires circadiennes serviront peut-être un jour de compléments non pharmacologiques, entièrement nouveaux, à des régimes thérapeutiques standards.

Vers une médecine circadienne

D'autres travaux menés chez l'homme suggèrent que l'étude détaillée des rythmes circadiens des personnes aidera à mieux comprendre leurs troubles métaboliques et à leur donner des traitements plus appropriés. Par exemple, en étudiant les rythmes de sommeil de milliers de personnes dans le monde, Till Roenneberg et ses collègues de l'université Ludwig Maximilian de Munich ont décrit une forme courante de perturbation circadienne chronique, qu'ils ont nommée « décalage horaire social ».

Entre la semaine de travail (ou d'école) et le week-end, les cycles de sommeil varient parfois de plusieurs heures et, ainsi, chaque semaine, la perturbation de l'horloge interne équivaut à un décalage horaire, parfois de plusieurs heures. Une personne qui se lève à 6 heures en semaine et dort jusqu'à 9 ou 10 heures le week-end soumet son horloge interne à l'équivalent d'une traversée de trois

**La perturbation
des rythmes
de sommeil**
serait chez certains un
facteur de dépression sévère,
et pas seulement une
conséquence

ou quatre fuseaux horaires. Les chercheurs ont mis en évidence un lien entre l'ampleur du décalage horaire social et l'indice de masse corporelle, une grandeur calculée en fonction de la taille et de la masse et utilisée pour estimer la corpulence. Ce lien suggère que la perturbation des rythmes circadiens contribue à la prise de poids.

Les rythmes circadiens ont aussi été récemment associés à de nombreuses autres maladies.

Diverses équipes ont établi des liens entre perturbation circadienne et des pathologies du cœur et de l'estomac, mais aussi divers cancers, des maladies neurologiques et neurodégénératives et des troubles psychiatriques, entre autres. Plusieurs études suggèrent que, dans certains cas, la perturbation des rythmes de sommeil serait un facteur de dépression sévère, et non pas seulement une conséquence, chez des personnes déjà sujettes à la maladie.

De même, des expériences réalisées chez des souris et des hamsters au cours des cinq dernières années ont montré que des maladies ressemblant à un décalage horaire chronique gênent l'apprentissage et la mémoire et perturbent les structures neuronales dans certaines régions du cerveau.

Nous sommes à l'aube d'une nouvelle médecine – la médecine circadienne – qui pourrait révolutionner les approches actuelles. L'idée est de prendre en compte les connaissances sur le fonctionnement optimal des horloges internes, par exemple sur le meilleur moment de la journée pour activer ou désactiver la production de glucose, dans l'établissement des diagnostics et des traitements. Et il y a fort à parier que les médecins qui intégreront le plus efficacement les informations sur les rythmes circadiens et les rythmes de sommeil à leurs diagnostics et traitements seront les plus à même d'améliorer la santé, de prévenir les maladies et de maximiser les bénéfices des thérapies.

Le décalage horaire des cellules existe et peut causer des dégâts bien plus graves que les troubles passagers du voyageur occasionnel. Alors, tout comme vous vous prévoyez un petit temps d'adaptation après un voyage, n'oubliez pas de ménager les horloges de vos organes, à défaut de pouvoir les remettre à l'heure... ■

■ BIBLIOGRAPHIE

C. Gronfier (entretien), « L'hygiène lumineuse est essentielle, au même titre que l'hygiène alimentaire », *Pour la Science*, n° 450, pp. 16-18, avril 2015.

K. C. Summa et F. W. Turek, *Chronobiology and obesity : Interactions between circadian rhythms and energy regulation*, *Advances in Nutrition*, vol. 5, pp. 312S-319S, 2014.

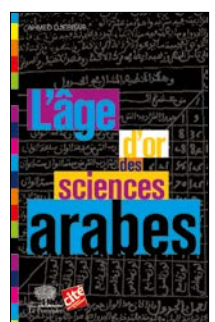
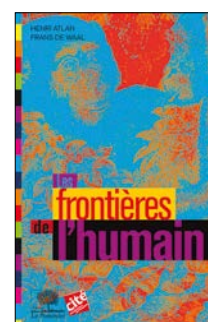
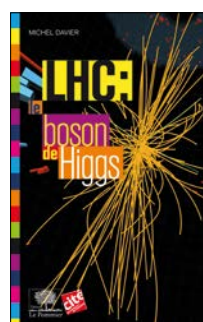
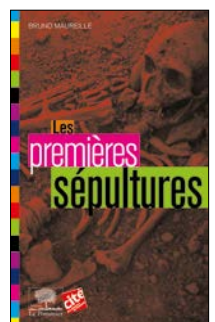
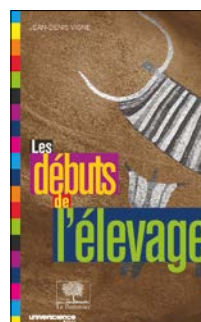
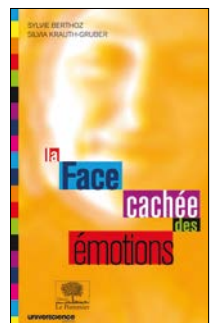
P. Bourgin et al., *Au rythme du jour et des saisons*, *Pour la Science*, n° 397, pp. 108-114, novembre 2010.

A. Goldbeter et J.-C. Leloup, *La modélisation des rythmes du vivant*, *Pour la Science*, n° 314, pp. 70-76, décembre 2003.

Les chercheurs d'aujourd'hui nous livrent l'état de leurs savoirs.

Une coédition
Le Pommier / Cité des sciences

Nouveauté



Retrouvez toutes nos nouveautés www.editions-lepommier.fr
et le catalogue d'Universcience universcience.fr/editions