

Après avoir identifié les différentes horloges dont nous sommes dotés et qui sont toutes sous le contrôle d'une horloge centrale, nous examinerons comment elles se synchronisent. Nous verrons que la mélatonine est un puissant maître d'œuvre qui commande non seulement le rythme circadien (sur 24 heures), mais aussi les rythmes saisonniers auxquels nous sommes également soumis.

C'est dans les années 1960 que le neurobiologiste américain Curt Richter a montré que, chez les mammifères, l'horloge est localisée dans le cerveau; ce fut une première étape dans la compréhension de sa localisation anatomique. Puis, au début des années 1970, on observa qu'une destruction des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, situés juste au-dessus de l'endroit où les nerfs optiques se croisent, perturbe, chez l'animal, les rythmes tant comportementaux (veille-sommeil) qu'hormonaux (la reproduction).

Des expériences réalisées sur des cellules isolées ont montré que chaque neurone de ces noyaux suprachiasmatiques est capable de produire et d'entretenir une oscillation rythmique circadienne. Depuis ces expériences, ces neurones sont considérés comme des *pacemakers* circadiens, et chacun d'eux est une cellule-horloge autonome. Récemment, les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique ont permis d'identifier des gènes d'horloge et de montrer que tous les éléments nécessaires au fonctionnement d'une horloge biologique sont présents dans le plus petit rouage de ce système: chaque cellule contient tous les gènes d'horloge, mais leur expression varie selon les tissus.

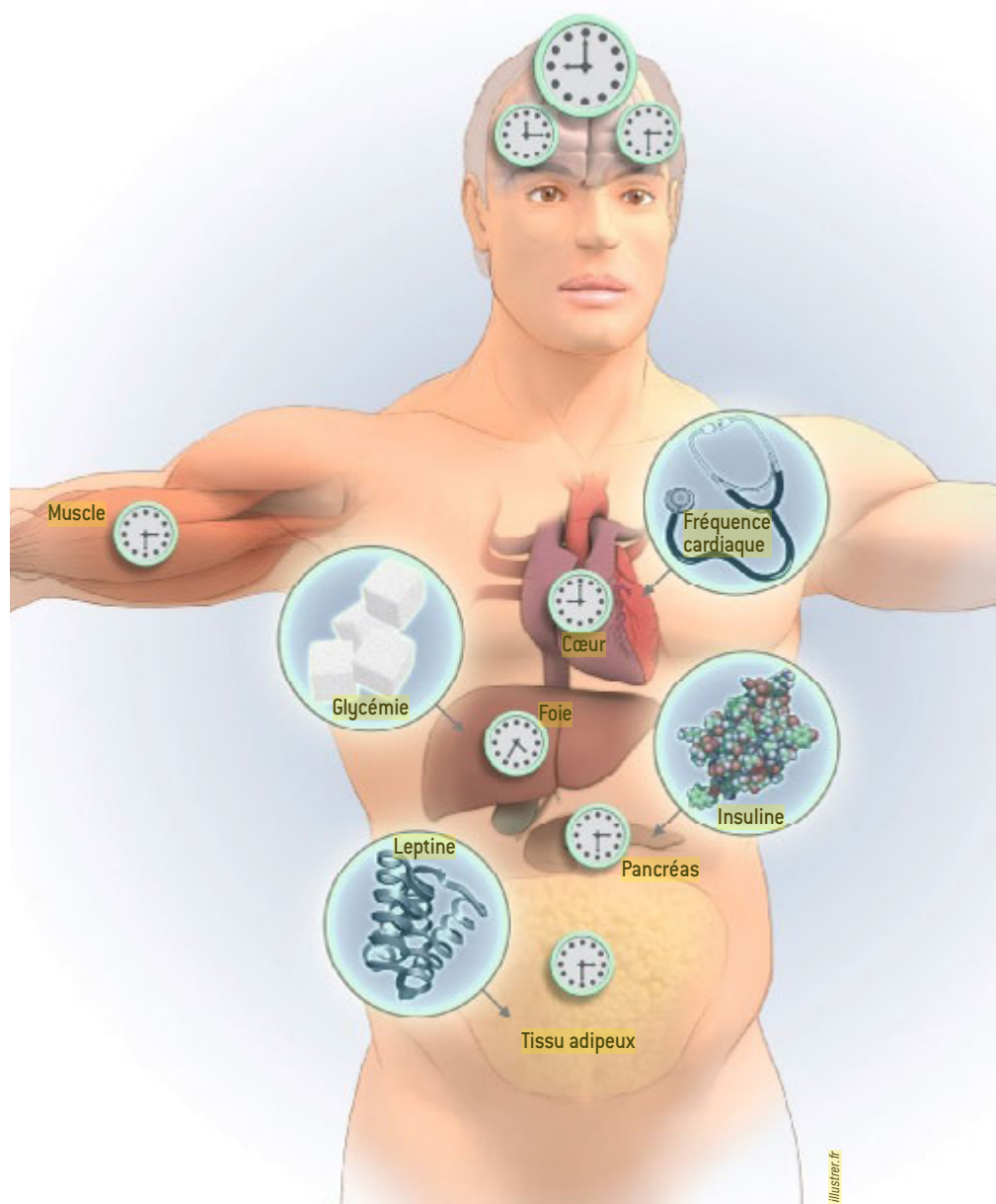
Plusieurs horloges périphériques

L'expression de ces gènes et la synthèse des protéines qu'ils codent varient en fonction du temps selon une période de 24 heures: les protéines d'horloge présentent leur pic de concentration à des moments précis de la journée. Ces niveaux d'expression sont des indicateurs moléculaires du temps circadien. De surcroît, les protéines codées par ces gènes d'horloge sont des régulateurs de la transcription, c'est-à-dire qu'elles activent ou inhibent les gènes contrôlés par l'horloge (CCG pour *Clock Controlled Genes*). Cela signifie que de nombreuses boucles de rétroaction contrôlent l'expression des gènes d'horloge. Par ailleurs, l'ana-

lyse du transcriptome (l'ensemble des gènes transcrits en ARN messagers dans une cellule ou un tissu) durant 24 heures a montré que l'expression d'environ dix pour cent des gènes suit un rythme non seulement dans les cellules de l'horloge centrale (les noyaux suprachiasmatiques), mais aussi dans la plupart des organes périphériques analysés. Cela signifie qu'il existe une horloge centrale, mais aussi de nombreuses horloges dites secondaires.

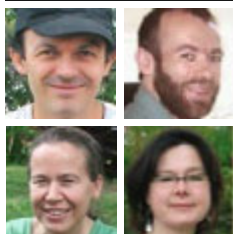
Ainsi, la production et la libération de neurotransmetteurs dans le cerveau ou le métabolisme des sucres dans le foie et, plus généralement, toutes les fonctions de tous les organes sont coordonnées pour être synchronisées avec l'alternance cyclique du jour et de la nuit.

Au-delà de l'alternance de la veille et du sommeil, de nombreux paramètres physiologiques et comportementaux présentent une oscillation dont la période est



1. PLUSIEURS HORLOGES commandent les rythmes circadiens de l'organisme. Une horloge centrale située dans le cerveau synchronise toutes les horloges secondaires présentes dans le cerveau, le foie qui régule la glycémie, le pancréas qui libère l'insuline, le tissu adipeux qui synthétise la leptine, le cœur dont la fréquence change entre le jour et la nuit, ou encore les muscles.

LES AUTEURS



Les auteurs travaillent dans le Département de neurobiologie des rythmes de l'Institut des Neurosciences cellulaires et intégratives du CNRS, UPR 3212, à Strasbourg.

Patrice BOURGIN est professeur de neurologie. Il est également responsable du Laboratoire du sommeil des Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Étienne CHALLET est directeur de recherche au CNRS.

Marie-Paule FELDER-SCHMITTBUHL est chargée de recherche.

Valerie SIMONNEAUX est directrice de recherche au CNRS et responsable du Département de neurobiologie des rythmes.

Site de l'Institut : inci.u-strasbg.fr/dept_a/fr/dept_a.html

égale à 24 heures. Il est essentiel que tous ces rythmes soient coordonnés. Par exemple, il faut que la mise en réserve de l'énergie absorbée avec la nourriture s'effectue pendant la période de veille, et que les réserves énergétiques puissent être consommées durant le sommeil.

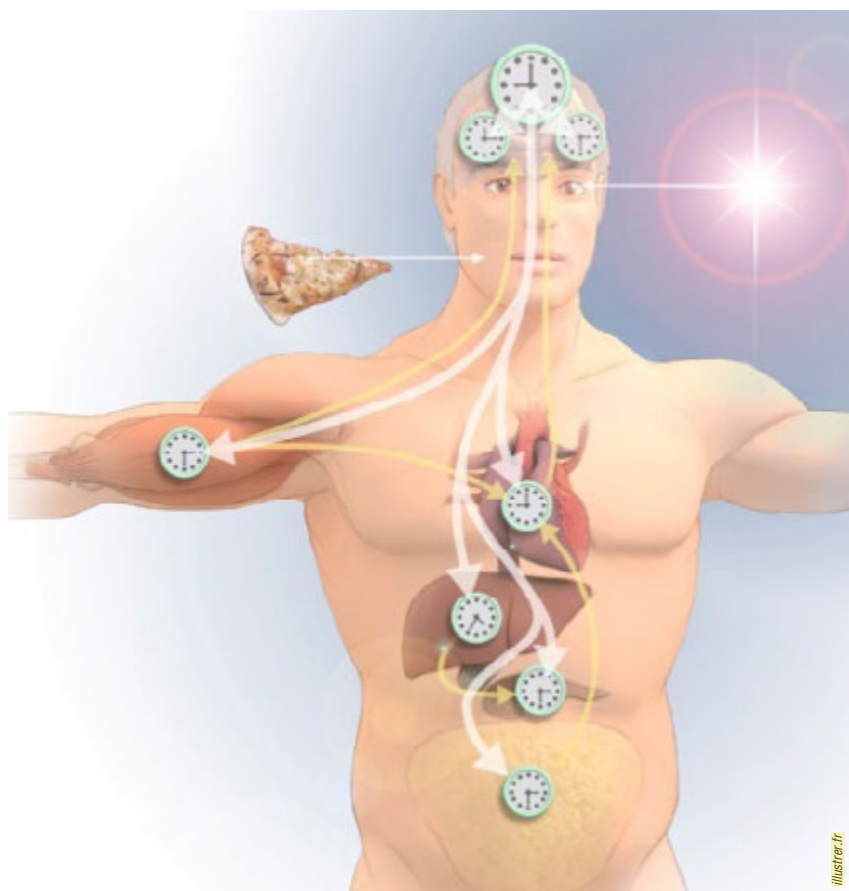
On a longtemps cru que tous les rythmes biologiques et leur coordination temporelle étaient sous le contrôle de la seule horloge centrale chez les mammifères. Mais la découverte récente d'oscillations circadiennes dans la quasi-totalité des tissus a bouleversé cette conception. Ainsi, l'horloge principale suprachiasmatique se comporte comme un chef d'orchestre, donnant la mesure à de nombreuses entités oscillantes et assurant la coordination temporelle de toutes ces horloges secondaires. Schématiquement, l'horloge centrale est synchronisée par les signaux issus de l'environnement (la lumière notamment). Elle commande la synchronisation des horloges secondaires situées dans les tissus périphériques. Mais ces dernières envoient aussi des signaux en

retour vers l'horloge centrale. De nombreux mécanismes de rétroaction font dialoguer l'horloge centrale avec les horloges tissulaires secondaires.

Où sont localisées ces horloges secondaires ? Dans le cerveau (ailleurs que dans les noyaux suprachiasmatiques), mais aussi dans la majorité des tissus périphériques, dont le foie, le tissu adipeux et le cœur (voir la figure 1). Le foie est l'un des premiers tissus où l'on a mis en évidence des gènes d'horloge similaires à ceux identifiés dans les noyaux suprachiasmatiques. Cette horloge jouerait un rôle important dans la régulation quotidienne de la glycémie. Les souris transgéniques chez qui l'horloge hépatique n'est pas fonctionnelle présentent une dérégulation de la glycémie. Chez l'homme, on constate que la glycémie est maximale en fin de nuit : cette anticipation des besoins garantit à l'organisme la quantité de sucre nécessaire quand il passe du repos à l'activité.

Le pancréas et le tissu adipeux sont également le siège d'oscillations circadiennes. En effet, le pancréas commande la production d'insuline, l'hormone qui régule la concentration sanguine en sucre. L'horloge est réglée de façon telle que la libération d'insuline diminue durant la nuit. De même, la majorité des gènes d'horloge s'exprime dans le tissu adipeux : une horloge serait également présente dans ce tissu périphérique. La formation de graisse de réserve et le rythme de synthèse de la leptine, une hormone essentielle dans le contrôle de la satiété, sont commandés par l'horloge du tissu adipeux. Ainsi, chez le rongeur, la concentration de leptine est maximale durant la nuit, cet animal ayant essentiellement une activité nocturne.

On observe aussi des oscillations rythmiques des gènes circadiens dans le cœur et dans les muscles. Un cœur isolé *in vitro* présente des variations quotidiennes de fréquence cardiaque et d'expression des gènes impliqués dans le métabolisme. La fréquence cardiaque augmente durant la journée et ralentit durant la nuit, ce qui permet à l'organisme de passer de l'activité au repos. En cas d'hypertrophie cardiaque, l'amplitude du rythme d'expression de ces gènes diminue, ce qui suggère une détérioration de cette horloge périphérique. Les muscles se comportent de la même façon. Une horloge secondaire commande leur activité circadienne, avec



Illustration

2. L'HORLOGE CENTRALE est synchronisée par la lumière et contrôle toutes les horloges secondaires. Ces dernières peuvent subir des influences extérieures directes, l'alimentation, par exemple. De nombreuses rétroactions relient les horloges secondaires à l'horloge principale.

une augmentation de l'efficacité musculaire durant la journée et un ralentissement pendant le repos nocturne.

La synchronisation de toutes les horloges

Comment l'horloge centrale des noyaux suprachiasmatiques coordonne-t-elle toutes ces horloges périphériques ? De deux façons : d'une part, par l'intermédiaire de projections neuronales issues de ces noyaux et qui atteignent (par l'intermédiaire de plusieurs relais neuronaux) les tissus périphériques ; d'autre part, par le biais de molécules qui diffusent dans le liquide céphalo-rachidien et dans les vaisseaux sanguins cérébraux, puis qui agissent à distance sur les horloges périphériques (c'est, par exemple, le cas du *Transforming Growth Factor-alpha* ou de la prokinétine 2, libérés par les cellules des noyaux suprachiasmatiques).

Les signaux de l'horloge suprachiasmatique sont transmis aux organes périphériques par l'intermédiaire du système nerveux autonome ou végétatif. C'est la partie du système nerveux qui agit de façon autonome, c'est-à-dire indépendamment de notre volonté. Il assure le fonctionnement du cœur, des muscles lisses ou encore des glandes endocrines (qui, par exemple, libèrent l'insuline).

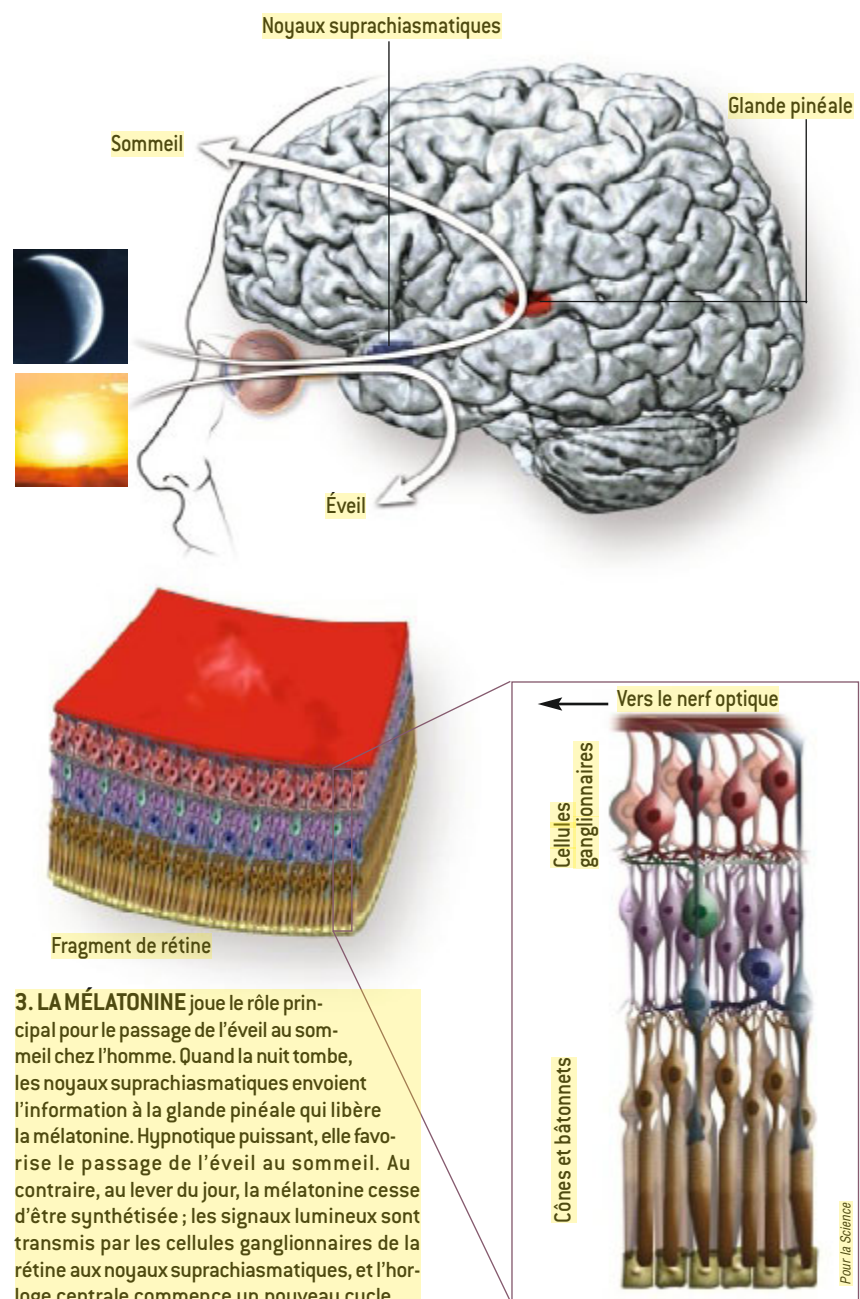
Le système nerveux autonome est subdivisé en un système orthosympathique et un système parasympathique, lesquels ont des effets antagonistes sur les viscères : le système orthosympathique stimule ce que le système parasympathique inhibe. L'effet résultant dépend de la part relative des innervations orthosympathiques et parasympathiques sur l'organe concerné. Comment les neurones des noyaux suprachiasmatiques sont-ils connectés aux organes cibles ?

Les neurones dont le corps cellulaire est situé dans ces noyaux se projettent sur des zones relativement proches, surtout dans les noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus. Les neurones de l'hypothalamus sont eux-mêmes connectés à des neurones du tronc cérébral, puis de la moelle épinière, lesquels se projettent vers les différents organes cibles de l'horloge circadienne (cœur, tissu adipeux, etc.).

Cette « circuiterie » relie physiquement les noyaux suprachiasmatiques et les organes pourvus d'une horloge secondaire. Des connexions – des synapses – relient tous

les neurones de ce circuit. Quand les neurones des noyaux suprachiasmatiques reçoivent un signal lumineux (indiquant que le jour est levé), ils transmettent l'information circadienne au moyen de neuropeptides, telle la vasopressine, ou de neurotransmetteurs, tels que le GABA et le glutamate. Ce réseau neuronal recale les horloges secondaires sur l'horloge principale et assure une synchronisation interne de l'ensemble des tissus innervés.

Un autre mode de synchronisation met en jeu des hormones. Toutes les cellules portant des récepteurs des facteurs hormonaux présents dans l'organisme sont sensibles à l'information temporelle liée



3. LA MÉLATONINE joue le rôle principal pour le passage de l'éveil au sommeil chez l'homme. Quand la nuit tombe, les noyaux suprachiasmatiques envoient l'information à la glande pinéale qui libère la mélatonine. Hypnotique puissant, elle favorise le passage de l'éveil au sommeil. Au contraire, au lever du jour, la mélatonine cesse d'être synthétisée ; les signaux lumineux sont transmis par les cellules ganglionnaires de la rétine aux noyaux suprachiasmatiques, et l'horloge centrale commence un nouveau cycle.