

Sous l'effet d'une impulsion lumineuse, les cellules ganglionnaires libèrent deux types de molécules, un neurotransmetteur, le glutamate, et un neuropeptide, le PACAP. Ces signaux (*via* divers messagers intracellulaires) activent l'expression des gènes de l'horloge des neurones suprachiasmatiques, ce qui permet à l'horloge centrale de démarrer un nouveau cycle. La mélanopsine joue donc un rôle essentiel : elle cale le rythme veille-sommeil sur 24 heures en fonction de l'alternance de la lumière et de l'obscurité. Chaque jour, l'horloge est resynchronisée.

## La mélatonine, pour le sommeil

La mélatonine est un important signal hormonal émis par l'horloge centrale et qui définit la « nuit biologique ». Elle est synthétisée dans la glande pinéale et libérée quand survient l'obscurité, sous le contrôle des noyaux suprachiasmatiques. La libération cyclique de la mélatonine impose un rythme circadien aux structures qui expriment des récepteurs de cette hormone. Les noyaux suprachiasmatiques exprimant eux-mêmes des récepteurs de la mélatonine, cela indique que l'hormone rétroagit sur l'horloge elle-même, de sorte que la mélatonine exogène (administrée à un sujet) peut agir sur le système circadien, ce qui a été confirmé expérimentalement : elle a un effet dit chronobiotique. Ainsi, la mélatonine synchronise l'horloge et, le soir, avec le coucher du soleil et l'obscurité, c'est elle qui joue le rôle principal pour le passage de l'éveil au sommeil, en exerçant un effet hypnotique puissant chez l'homme : c'est un somnifère naturel.

Sa synthèse est bloquée par la lumière et sa concentration est minimale pendant la journée. Elle cesse aussi d'être synthétisée dès que l'on éclaire brièvement une pièce dans laquelle une personne dort. Cette méthode simple et efficace qui permet de supprimer la production de mélatonine chez un sujet endormi est utilisée par les équipes qui étudient le sommeil et la chronobiologie pour évaluer la réactivité de l'horloge circadienne en présence de lumière.

Cette hormone a fait l'objet de nombreuses recherches et elle est utilisée pour lutter contre les décalages horaires, car elle resynchronise les rythmes circadiens sur la nouvelle heure locale. Elle est aussi

utilisée pour traiter certains troubles du sommeil et des rythmes circadiens.

Ainsi, l'horloge centrale, mais aussi toutes les horloges secondaires sont synchronisées par la lumière du jour. En dehors de la lumière, la prise alimentaire joue un rôle sur l'horloge biologique. Dans certaines expériences visant à étudier cet effet, on modifie l'horaire des repas, en les imposant, par exemple, durant la période habituelle de repos. Chez l'animal, ce type de protocole a permis de mettre en évidence que l'heure des repas est un puissant synchroniseur des horloges périphériques dans le foie, le cœur, le pancréas ou le tissu adipeux.

En revanche, l'horloge suprachiasmatique est relativement insensible à l'effet synchroniseur des repas. Cela signifie que l'horloge centrale est surtout synchronisée par la lumière, mais peu par l'alimentation, l'exercice physique ou encore les interactions sociales qui sont, avec la lumière, les principaux éléments agissant sur la synchronisation des horloges circadiennes. Au contraire, les horloges secondaires sont directement influencées par ces signaux extérieurs. En revanche, l'efficacité de ces signaux varie : la lumière synchronise fortement l'horloge centrale et les rétroactions avec les horloges secondaires sont importantes. Par ailleurs, l'alimentation, l'exercice physique ou les interactions sociales synchronisent les horloges secondaires, mais la modulation et les rétroactions sont faibles. Ainsi, la lumière et l'obscurité agissent directement

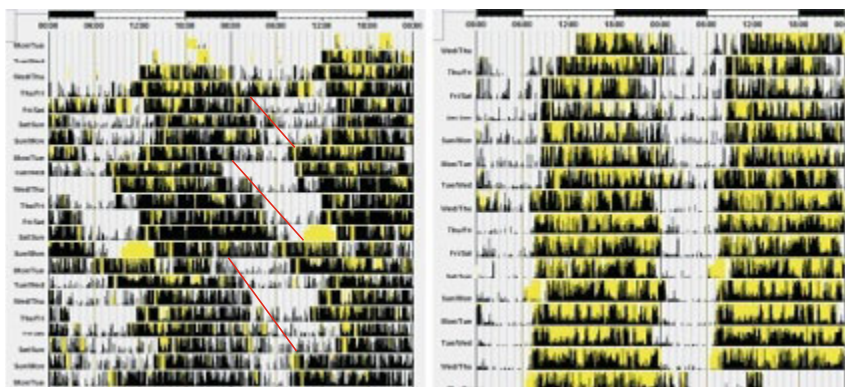
sur les systèmes de régulation de l'horloge circadienne. Ce sont essentiellement elles qui déterminent la durée et la qualité de l'éveil et du sommeil, calant l'éveil sur le jour et le sommeil sur la nuit.

Ces rythmes, nous l'avons souligné, se calent sur 24 heures. Mais les organismes, notamment l'être humain, sont soumis à d'autres cycles, plus longs, calés sur les saisons. Voyons comment les horloges agissent sur ces cycles à plus long terme.

## Le rythme des saisons

Durant l'année, les conditions de vie sont plus ou moins favorables en termes de température, de lumière, de nourriture disponible. La physiologie de la plupart des espèces est adaptée à ces contraintes environnementales. Certains animaux migrent, d'autres hibernent, pour d'autres encore l'activité métabolique change. L'activité de reproduction est généralement limitée au printemps, la période de l'année la plus favorable à la survie des petits. Ces phénomènes adaptatifs nécessitent que les organismes soient capables de détecter et de traduire les variations environnementales en informations nerveuses et moléculaires.

La durée d'éclairement quotidienne (la photopériode) change de façon régulière et reproductible au cours d'une année, et c'est le principal facteur environnemental utilisé pour synchroniser les fonctions biologiques avec les saisons. Ainsi une photopériode courte signale l'hiver et une photopériode longue correspond à l'été.



**4. DES ACTOGRAMMES**, enregistrements de l'activité locomotrice, sont réalisés à l'aide d'un actimètre, un petit boîtier porté au poignet, qui enregistre les mouvements ainsi que l'exposition à la lumière, durant plusieurs jours. Les données [activité locomotrice en noir, exposition à la lumière en jaune] sont représentées sur chaque ligne pour deux jours consécutifs, le deuxième jour est représenté à droite sur une ligne et à gauche sur la ligne suivante. On constate ici que le rythme circadien de la personne étudiée n'était pas entraîné par la lumière : on observe un décalage progressif (traits rouges à gauche) de l'heure d'endormissement (les zones grises correspondent aux périodes de sommeil). L'administration de mélatonine a permis de recaler le rythme circadien de cette personne qui dort désormais de 23 heures à 7 ou 8 heures environ (à droite).

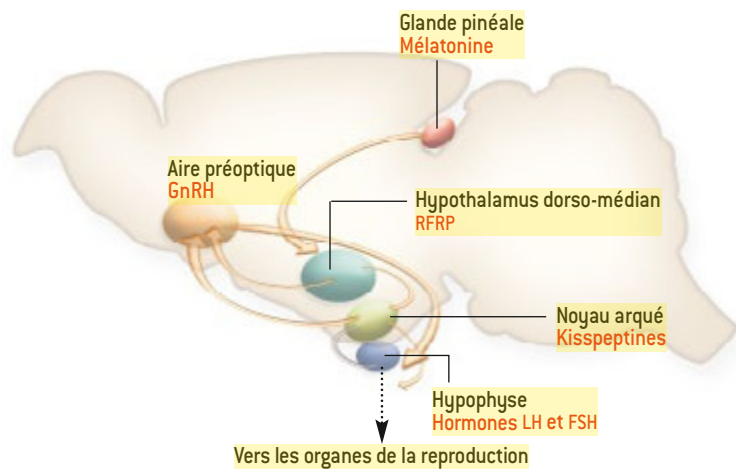
## Mélatonine et reproduction

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 antéventral 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. ■