

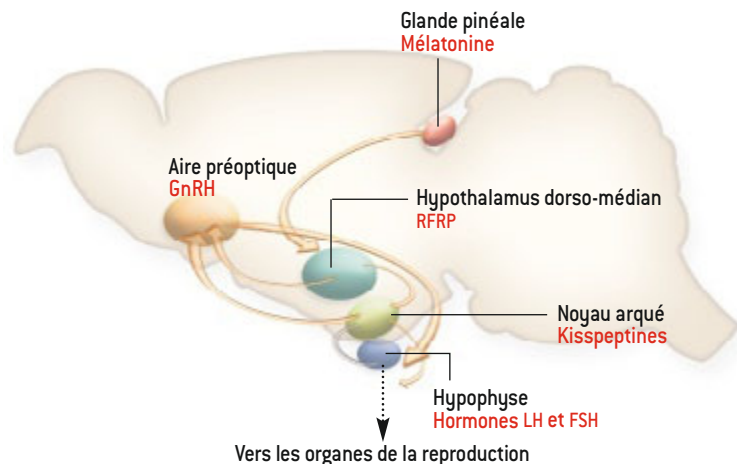
Mélatonine et reproduction

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.

Une horloge dans le cerveau

Viviane Pouthas, Laurence Casini et Franck Vidal

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

L'ESSENTIEL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comment estimer une durée

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

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

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

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

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

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



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