

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

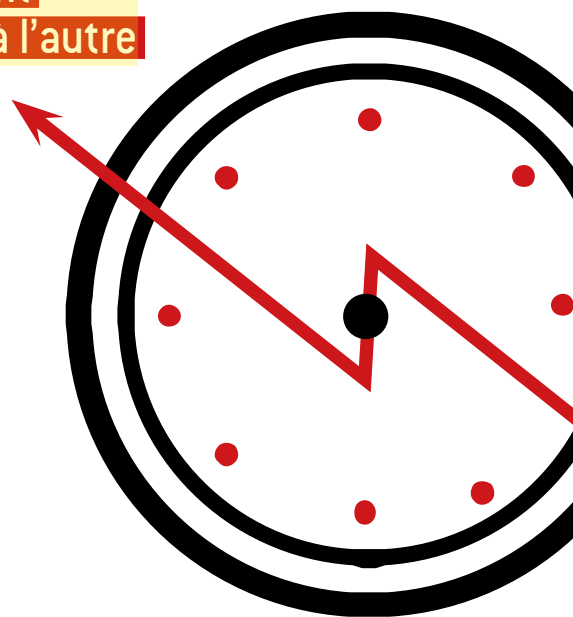
Les horloges jouent parfois des rôles extrêmement différents d'un tissu à l'autre

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>