



Le rythme de l'organisme

A l'aide de la lumière du jour, l'horloge interne régule dans notre corps de nombreux processus biologiques. Si ce rythme est chamboulé, cela peut avoir de graves conséquences pour la santé. Texte: Simon Koechlin; photo en haut: Peter Ginter/Bilderberg/Keystone; photo en bas: Alessandro Della Bella/Keystone



Le tic-tac de l'horloge interne

Dans l'organisme, de nombreux processus biologiques se déroulent en fonction d'un rythme qui se répète toutes les 24 heures. Ce système complexe de régulation recèle encore bien des secrets. Des chercheurs des Universités de Genève et de Fribourg en traquent certains.

L'alternance entre le jour et la nuit, la lumière et l'obscurité, est si décisive pour la plupart des êtres vivants qu'elle a inscrit ses traces jusque dans leurs gènes. Ce mécanisme appelé horloge interne déclenche et interrompt de nombreux processus dans notre organisme suivant un cycle d'environ 24 heures. Le cycle sommeil-réveil est le plus manifeste de ces rythmes circadiens.

Comme l'horloge interne mesure la durée d'une journée de façon approximative, ce rythme est un peu plus long chez certains individus, un peu plus court chez d'autres. Pour ne pas perdre le rythme du temps géophysique déterminé par la rotation de la Terre autour de son axe, l'horloge a chaque jour besoin de senseurs lumineux pour être réajustée.

Ce réajustement se produit dans une petite zone du cerveau appelée noyau suprachiasmatique (SCN). Le SCN se trouve à la hauteur de la racine du nez, là où les nerfs optiques se croisent. Il réceptionne par des fibres nerveuses les signaux envoyés par les cellules sensorielles des yeux et les transmet plus loin. Lorsque

mais leurs rythmes respectifs se mettent à diverger de plus en plus. « Sans le SCN, les horloges cellulaires perdent la mesure », explique Ueli Schibler de l'Université de Genève.

Dans le cadre d'un projet soutenu par le Fonds national suisse, ce chercheur étudie le fonctionnement de la répartition du travail entre le SCN et les horloges cellulaires. Il a notamment découvert dans des foies de souris pas moins de 350 produits génétiques qui sont fabriqués en fonction d'un rythme journalier. Ils sont notamment responsables des processus de désintoxication ou du métabolisme énergétique et gras. Pendant la journée, lorsque l'organisme est saturé par un excès d'hydrates de carbone, les cellules du foie fabriquent un sucre complexe appelé glycogène afin de les stocker. Pendant la nuit, le glycogène est de nouveau dégradé en glucose et mis à disposition de l'organisme. Il ne faut pas que les gènes responsables de la désintoxication soient activés toute la journée, mais juste au moment où des toxines se trouvent dans l'organisme. Sans quoi, certaines enzymes transfor-

Presque chaque cellule a sa propre horloge interne. Dans le foie, des processus de désintoxication sont ainsi régulés.

l'obscurité tombe, il déclenche la production de mélatonine, cette hormone qui nous fait dormir.

Par ailleurs, le SCN envoie divers signaux dans tout l'organisme. Presque chaque cellule est dotée d'une horloge interne qui assure un déroulement périodique des processus spécifiques à chaque tissu et le SCN synchronise ces horloges cellulaires. Si l'on prélève chez la souris un échantillon de tissu pour le mettre en éprouvette, les horloges continuent de fonctionner dans chaque cellule de manière autonome,

meraient l'oxygène en radicaux toxiques. Près de 90 pour cent de ces 350 gènes cycliques ont cessé d'être fabriqués après que l'équipe d'Ueli Schibler eut stoppé les horloges cellulaires dans les foies des souris. Les 10 pour cent restants ont poursuivi leur oscillation. « C'est donc bien le SCN qui régule ces gènes par le biais de signaux comme les hormones ou les signaux nerveux », conclut le chercheur.

L'exemple des heures de repas montre combien les interactions entre le SCN, les horloges cellulaires et les facteurs en-





Lorsque l'obscurité tombe, notre horloge interne nous envoie le signal du sommeil. Ce qui n'empêche pas les hommes d'être de plus en plus actifs pendant la nuit (à gauche, le Grand Prix de moto de Doha au Qatar). Des horloges cellulaires jouent aussi un rôle dans le rythme de la prise des repas (en bas).

Photo en haut : Moto GP/AP/Keystone ; photo en bas : Gunnar Knechtel/laif



vironnementaux sont complexes. Le SCN nous donnant le signal du sommeil la nuit venue, il influence aussi la prise des repas pendant la journée. Mais si notre estomac crie famine à 12 heures 30 précises, c'est parce que notre corps s'est habitué à manger pendant la pause de midi. Il en va de même pour les fauves du zoo. Constamment nourris à la même heure, ils pressentent la venue du gardien et l'attendent avec impatience.

Influence extérieure

Il est possible de prouver l'influence de tels horaires sur l'horloge biologique en nourrissant des souris nocturnes seulement pendant la journée. «Après quelques jours, les animaux se réveillent peu avant l'heure du repas et leur température corporelle augmente», souligne Urs Albrecht de l'Université de Fribourg. L'activité cyclique de l'horloge cellulaire dans le foie, le pancréas ou le cœur se fait alors en fonction de la prise alimentaire et plus en fonction de ce que prescrit le SCN.

Un gène qui agit sur l'ensemble de l'organisme et certaines régions du cerveau est à cet égard essentiel : le PER2. En effet, les souris qui en sont privées continuent de dormir et ratent l'heure du repas. D'autres expériences ont également montré que ce n'est pas l'horloge du SCN chargée de la coordination qui envoie le signal de la faim à l'estomac. «Nous partons donc de l'idée qu'il existe, probablement ailleurs dans le cerveau, une autre horloge qui se règle en

fonction des prises alimentaires», note le chercheur.

Afin de localiser ce «Food Entrainable Oscillator», comme l'appellent les scientifiques, Urs Albrecht se sert de souris de laboratoire génétiquement modifiées chez lesquelles le gène PER2 a été désactivé dans certains tissus isolés ou dans certaines aires du cerveau. La découverte de cette «horloge alimentaire» pourrait peut-être permettre de répondre à la question du rapport entre notre horloge interne et nos humeurs. «Des comportements indispensables à la survie comme manger et boire sont couplés au système psychique de la récompense», rappelle le chercheur. Un mécanisme qui garantit que nous fassions vraiment l'effort de manger suffisamment.

Il étudie également une autre question : l'horloge interne s'adapte-t-elle aux changements de température ? Les rongeurs ou les ours, par exemple, réagissent au froid de l'hiver en modifiant leur métabolisme et en hibernant.

Dans le cadre d'un projet pilote, il a découvert des éléments indiquant que le gène PER2 a un rôle important dans l'adaptation aux températures. A une température ambiante de 4° C, la température corporelle des souris avec un PER2 défectueux s'est abaissée rapidement et il a fallu immédiatement les ramener au chaud. Les souris avec un PER2 actif ont en revanche pu maintenir assez longtemps leur température corporelle normale, mais seulement lorsque l'expérience était conduite en hiver. En été, leur métabolisme s'est effondré aussi rapidement que celui de leurs congénères génétiquement modifiées. «Il faudra d'autres expériences pour voir si ce gène permet effectivement aux animaux de s'adapter à la saison froide», conclut Urs Albrecht.

Pour Ueli Schibler aussi, il est évident que l'horloge interne n'a pas encore livré tous ses secrets. Etant donné l'énorme quantité de gènes impliqués dans ce mécanisme, son importance ne fait aucun doute. «Mais on ignore dans quelle mesure l'horloge interne est vraiment essentielle pour l'organisme», relève-t-il. ■

Comme un thermostat

Les chercheurs ont déjà découvert une dizaine de gènes chargés d'imprimer un rythme dans le mécanisme central du SCN. A ce niveau, un principe de rétroaction joue un rôle décisif, comme pour un thermostat. Les gènes responsables de l'horloge sont activés par le SCN et commencent à produire certaines protéines. Mais à partir d'une certaine concentration, celles-ci se lient pour inhiber le gène qui les avait produites. Si la concentration de protéines s'abaisse au-dessous d'un certain seuil, le gène cesse d'être inhibé et le circuit reprend.