

# Lumière sur le cerveau : des horloges circadiennes à la luminothérapie

D'après la conférence de Marie-Paule Felder-Schmittbuhl

*Marie-Paule Felder-Schmittbuhl a commencé ses recherches à l'Institut Curie où elle a étudié les mécanismes par lesquels les oncogènes altèrent les programmes d'expression génique de la cellule cancéreuse. Elle étudie actuellement, à l'Université de Strasbourg<sup>1</sup>, les mécanismes par lesquels la fonction visuelle s'adapte à l'alternance jour/nuit – c'est l'horloge circadienne –, en caractérisant les mécanismes moléculaires mis en jeu.*

L'alternance jour/nuit (**Figure 1**), induite par la rotation de la Terre autour de son axe, a conditionné l'évolution de la vie sur Terre.

## Figure 1

*Les alternances jour/nuit déterminent la physiologie et les comportements des êtres vivants.*

1. Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, INCI : [inci.u-strasbg.fr](http://inci.u-strasbg.fr)



## 1 Vers l'origine des rythmes

### 1.1. Des rythmes à différentes échelles

Tous les organismes vivants sont soumis à des rythmes lumière/obscurité et à des rythmes de température. Ces rythmes conditionnent toute la vie : accès à la nourriture, activité de prédation, etc., qui déterminent largement les comportements des êtres vivants. Le rythme veille/sommeil est l'un des plus prégnants, comme aussi le rythme de la température corporelle, qui a un minimum en fin de nuit, le rythme de la mélatonine<sup>2</sup>, qui est sécrétée au niveau du cerveau par la glande pinéale pendant la nuit exclusivement, les rythmes des

2. Mélatonine : hormone du sommeil naturellement produite la nuit.

glucocorticoïdes<sup>3</sup>, en particulier du cortisol<sup>4</sup>, sécrétés par la glande surrénale<sup>5</sup> surtout au moment du réveil et provoque un état plein d'énergie et d'alerte pour affronter la journée (**Figure 2**).

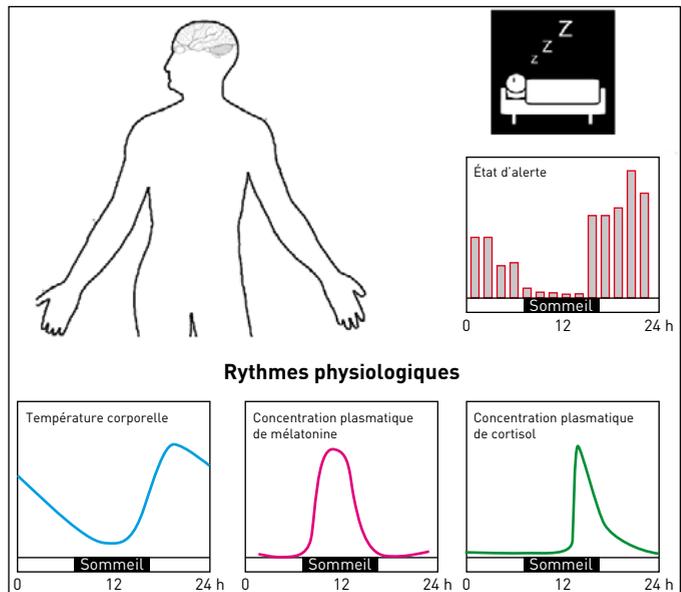
### 1.2. L'actogramme pour mesurer les rythmes

Comment suit-on les rythmes journaliers ? L'actimètre, qui détecte tous les mouvements en temps réel, est un outil de base. La **Figure 3** reproduit (seulement à titre indicatif) les résultats sous forme d'actogrammes. Chaque barre verticale correspond à un petit créneau de temps

3. Glucocorticoïdes : hormones stéroïdiennes qui ont une action sur le métabolisme glucidique et protidique.

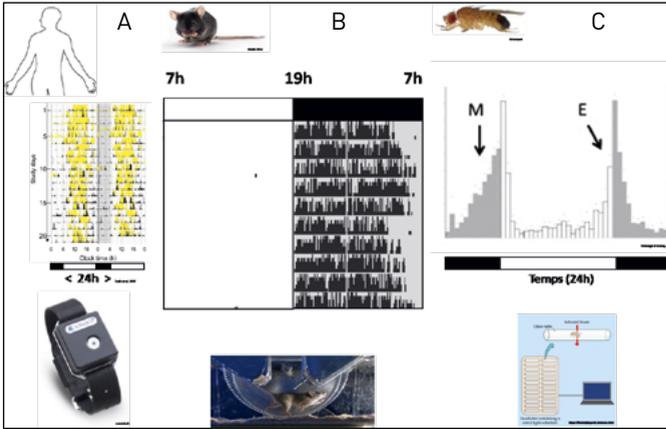
4. Cortisol : hormone glucocorticoïde principale.

5. Glande surrénale : glande qui synthétise le cortisol et l'adrénaline principalement.



**Figure 2**

Les rythmes comportementaux et physiologiques au cours de la journée (24 heures) peuvent être suivis par des marqueurs naturels.



**Figure 3**

Rythme journalier de repos/activité. L'actimétrie permet de mesurer dans le temps le rythme repos/activité sous forme d'un actogramme : A) enregistrement sur un humain ; les actogrammes sur vingt jours (chaque jour est présenté après et en dessous du précédent) montrent bien la régularité de l'activité sur l'alternance jour/nuit ; B) l'actogramme d'une souris fait ressortir son caractère d'animal nocturne ; C) l'actogramme d'une drosophile montre les pics d'activité juste avant (E : evening) et juste après la nuit (M : morning).

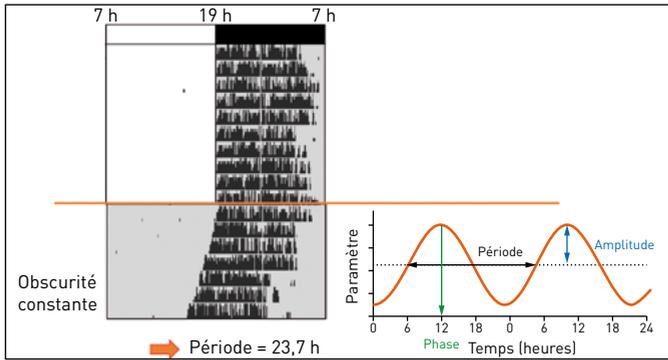
de quelques minutes et sa taille est proportionnelle à l'activité du sujet pendant ce créneau. La **Figure 3A** correspond à la mesure de deux journées consécutives chez un individu. Une cellule photosensible permet de mesurer la quantité de lumière à laquelle le sujet est exposé à chaque instant ; l'essentiel de l'activité intervient pendant la période d'éclaircissement et le diagramme reproduit bien le cycle jour/nuit.

On peut réaliser le même type d'enregistrement chez les animaux. On peut par exemple mesurer l'activité de souris en plaçant dans la cage une roue qu'elles utilisent facilement. La **Figure 3B** montre l'actogramme de souris enregistré sur 24 heures - 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. On voit que leur activité est très fortement cloisonnée sur la période d'obscurité : la souris est un animal nocturne.

La mouche drosophile a été un modèle historique pour l'étude des rythmes circadiens ! On mesure son activité quand elle se déplace dans un tube en verre transparent balayé

par un rayonnement infrarouge. Chaque passage de la mouche produit un signal, et cela permet d'effectuer des enregistrements en durée – par exemple sur 24 heures. Sur la **Figure 3C**, on observe un fonctionnement bimodal : un pic anticipe l'arrivée du jour, un autre l'arrivée de la nuit ; la journée est essentiellement une période de sieste.

Une observation toute simple illustre le fonctionnement des horloges biologiques : on fait passer l'animal (par exemple une souris) d'un régime de cycle lumière/obscurité à l'obscurité totale en supprimant tout repère temporel : on éteint les lumières, les températures sont stables, la nourriture est fournie *ad libitum*, c'est-à-dire sans restriction. On observe qu'à chaque journée, l'activité de la souris reste toujours cloisonnée sur une durée d'environ 12 heures. On note aussi qu'elle démarre chaque jour un peu plus tôt (**Figure 4**) : son activité ne se répète pas exactement toutes les 24 heures mais, par exemple, toutes les 23,7 heures.



**Figure 4**  
 Exemple typique d'une expérience d'actogramme : on passe de l'alternance lumière/obscurité à l'obscurité constante pour identifier l'évolution de l'activité de la souris et mesurer sa période.

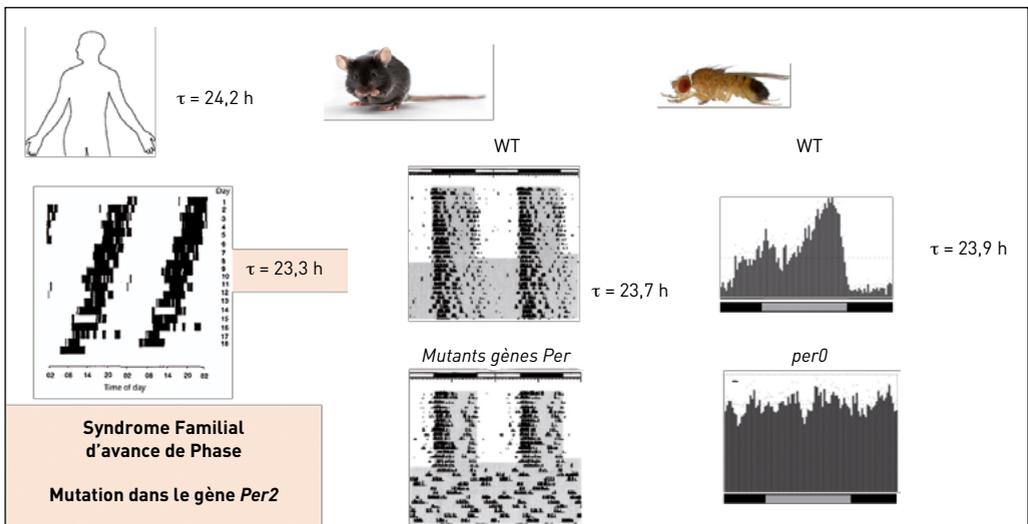
L'étude de ces phénomènes rythmiques considère d'abord leur période, le temps qui s'écoule entre deux moments identiques du phénomène rythmique. Un autre paramètre est l'amplitude et un troisième sa phase, c'est-à-dire le moment

où a lieu son maximum d'amplitude. La période est généralement un peu décalée de 24 heures – incidemment, c'est de là que vient le terme circadien, qui signifie : « à peu près la longueur d'une journée ». En fait, cette valeur est spécifique de l'espèce.

### 1.3. Origine génétique des rythmes

Le prix Nobel de physiologie ou médecine 2017 a été décerné à trois généticiens dont les travaux sur la drosophile ont donné une clé sur la façon dont fonctionne l'horloge biologique dans l'ensemble du monde animal.

Leur point de départ sur la question a été l'étude de la drosophile, sur la partie droite de la **Figure 5**, où sont représentés les actogrammes



**Figure 5**  
 Origine génétique de la rythmicité journalière et influence de mutations sur les gènes « Per ». Les rythmes peuvent être totalement supprimés chez la drosophile (partie droite) ou perturbés (exemple de la souris, partie centrale) ; on a pu relier le syndrome d'avance de phase du sommeil chez l'homme à une mutation génétique. WT = « Wild type » (ici, la drosophile normale).

Sources : Jones et coll. (1999) ; Zheng et coll. (2002) ; Chiu et coll. (2010).

d'une drosophile normale (WT), qui montre bien l'alternance habituelle marquée du rythme bimodal qui accentue la fin du jour ; chez cette espèce la période est légèrement inférieure à 24 heures. L'actogramme marqué *Per0* est celui d'un mutant de la drosophile qui est totalement dépourvu de cette alternance. Il est indiqué du nom du « gène période », que cette expérience a permis de découvrir.

À la suite de ces travaux, les généticiens ont pu identifier plusieurs mutants de la drosophile et caractériser le « gène période » (gène codant pour la protéine période (PER)) chez la drosophile avec les techniques de la biologie moléculaire. Des gènes analogues chez des mammifères, notamment chez la souris, ont été recherchés ; on a effectivement trouvé trois « gènes périodes » : « *Per1* », « *Per2* » et « *Per3* ».

La partie centrale de la **Figure 5** montre l'effet de mutations sur ces gènes. Un actogramme d'une souris sauvage sur deux fois 24 heures montre un bon alignement avec le cycle lumière/obscurité et qui passe en « régime libre cours » dans l'obscurité totale. Chez un mutant dans lequel les gènes *Per1* et *Per2* sont invalidés, il y a encore une certaine adéquation de la baisse d'activité avec le jour, mais lorsqu'on passe en obscurité totale, cette souris devient totalement arhythmique.

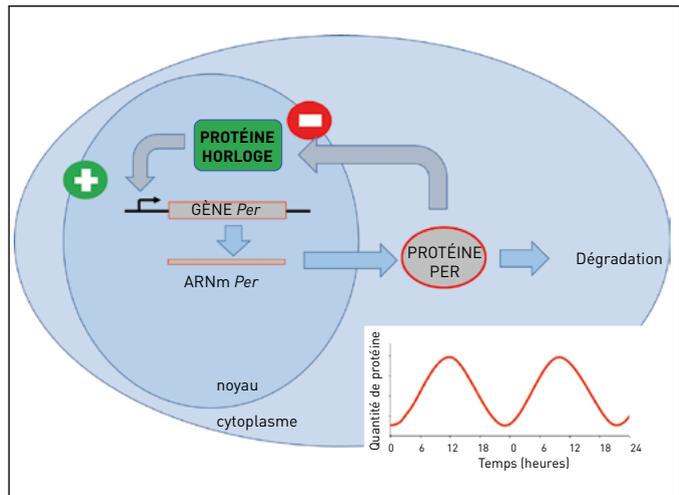
Chez l'homme (**Figure 5**, partie gauche), on observe une période endogène légèrement supérieure à 24 heures, et les gènes périodes *Per1*, *Per2*, *Per3* sont toujours présents. Dans

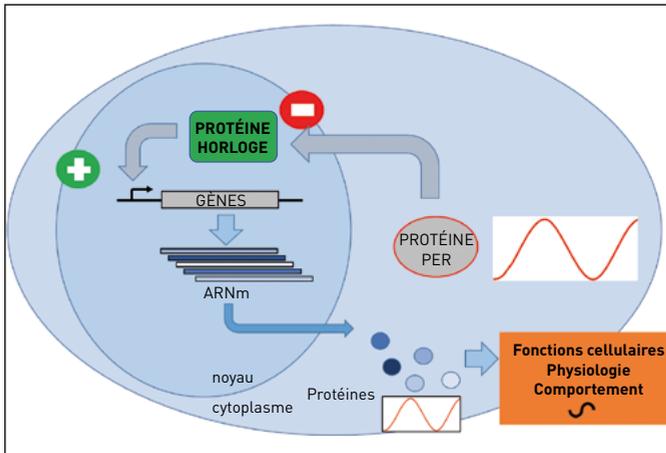
certaines formes génétiques de problèmes de sommeil, notamment le « syndrome familial d'avance de phase », manifesté par des personnes qui ont une période anormalement courte par rapport à la normale et qui se réveillent très tôt, il a été avéré que le gène *Per2* avait subi une mutation.

Les nombreuses recherches de biologie ou de génétique moléculaire de ces questions ont conduit à décrire le mécanisme de fonctionnement des horloges circadiennes. Ces comportements fondamentaux chez les êtres vivants présentent de façon peut-être surprenante beaucoup d'analogies entre tous les animaux, de la drosophile aux mammifères. Le mécanisme donne une place centrale aux gènes période et aux protéines période, dont la production est présentée sur la **Figure 6** de façon extrêmement simplifiée. La propriété de base est que ces protéines périodes (PER) sont capables de réguler leur propre expression. Elles peuvent la réprimer en inhibant la transcription du gène *Per*

**Figure 6**

*Mécanisme de régulation de la protéine PER. La stimulation de sa production par l'action de la protéine horloge (en vert) et son freinage via sa propre répression de la protéine horloge, ainsi que la dégradation naturelle de la protéine PER, se combinent pour créer une oscillation régulière de sa concentration. Cette périodicité est à la base du fonctionnement des horloges circadiennes.*





**Figure 7**

*Transfert des informations rythmiques des gènes horloges à l'ensemble de la cellule. Les régulations qui ont lieu sur le gène Per (activation et production d'ARN messager à un moment du cycle de 24 heures et répression à un autre moment) peuvent se faire sur de nombreux autres gènes qui portent les mêmes séquences régulatrices. Ces gènes vont donc être exprimés de manière rythmique eux-aussi. C'est ainsi que le caractère rythmique se transmet à de nombreux processus cellulaires et, indirectement, au comportement et à la physiologie des êtres vivants.*

en ARN messager, étape clé de la synthèse de la protéine : elle effectue cette régulation en inhibant l'activité d'une autre protéine, dite « protéine horloge » (en vert sur la [Figure 6](#)), qui en l'absence de PER active son expression. Cette propriété induit une boucle de rétroaction négative dans la synthèse de la protéine qui se traduit par un comportement périodique de la concentration de la protéine. L'observation montre que la période du phénomène est d'environ 24 heures. C'est donc l'ensemble des constituants de l'horloge, acides nucléiques et protéines, et de leurs interactions, qui détermine la durée de la période ; selon les organismes, elle est légèrement en dessous ou légèrement au-dessus de 24 heures.

Il reste à comprendre la localisation dans les organismes de ces réactions et la façon dont le mécanisme se transfère à toutes les fonctions physiologiques évoquées plus haut. La réponse est dans la structure du génome : de la même façon que les protéines PER et les autres protéines horloges régulent l'expression des

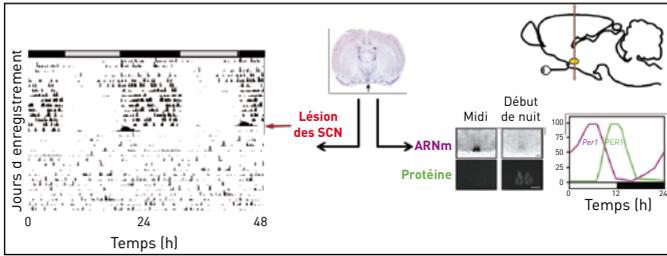
gènes périodes, d'autres gènes portent les mêmes séquences régulatrices et seront donc soumis au même processus rythmique d'activation/répression des ARN messagers et des protéines horloge ([Figure 7](#)).

C'est là le principe de la rythmicité des fonctions cellulaires et donc de la physiologie des êtres vivants. Mais à ce stade, la communication des informations sur ces rythmes entre un centre principal et l'ensemble de l'organisme n'est pas encore décrite. C'est l'objet des paragraphes suivants.

#### 1.4. Localisation du centre de contrôle des rythmes

L'identification de l'organe où se situent ces mécanismes rythmiques chez les mammifères a été l'objet de nombreuses recherches, notamment dans les années 1970 où l'on pensait que l'horloge devait être dans le cerveau, mais sans savoir où.

On a finalement compris qu'il s'agissait d'une zone située au-dessus du « chiasma optique », l'endroit où les nerfs optiques droit et gauche se croisent. Cette zone a été appelée le « noyau suprachiasmatique » ; elle est constituée d'environ 20 000 neurones. Le rôle du noyau suprachiasmatique sur l'horloge circadienne a été validé par des expériences sur le rat qui ont établi la liaison entre des lésions de cette zone et le comportement du rat mesuré par son actogramme ([Figure 8](#)) : ainsi, des lésions électrolytiques au-dessus du « chiasma optique » provoquent une arythmie totale.



**Figure 8**

Expérience prouve du rôle du noyau supra-chiasmatique (SCN) sur le rythme circadien. La lésion de ce noyau [expérience réalisée sur le rat] résulte en perturbations de l'activité visibles sur l'actogramme. L'étude de l'expression (ARN messenger et protéine) du gène *Per1* dans ce noyau montre effectivement un rythme sur 24 heures.

Source : Mendoza & Challet, 2009.

Plus récemment, de nouveaux outils ont été créés pour analyser les rythmes de façon plus efficace. On a ainsi créé des modèles animaux où l'on visualise l'expression d'un gène horloge (par exemple *Per2*) en le fusionnant avec le gène de synthèse de la luciférase<sup>6</sup>, l'enzyme responsable de la génération de lumière dans la luciole. Quand on donne à boire de la luciférine à ces animaux, ils génèrent un signal lumineux qui permet de suivre l'expression de la protéine *Per2*.

Les études en laboratoire ont été menées, non pas sur les souris elles-mêmes mais sur des cultures organotypiques<sup>7</sup> où l'on isole de petits morceaux de cerveaux reconstituant la région des noyaux

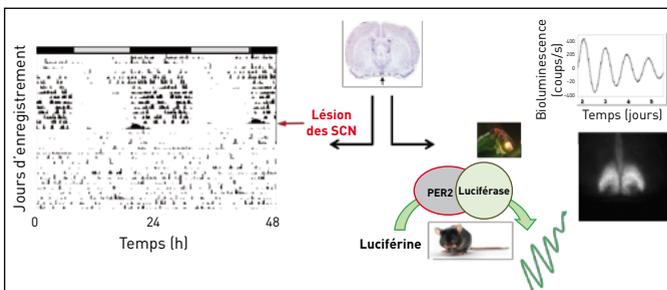
suprachiasmatiques (Figure 9). Le rôle de la lumière produite dans l'expérience par bioluminescence<sup>8</sup> permet des prises de vidéos très informatives sur la présence de la protéine PER2 et de la variation rythmique de sa concentration.

L'utilisation de molécules bioluminescentes a permis de suivre l'apparition ou la disparition de l'expression des gènes horloges qui signent le fonctionnement rythmique des cellules, et de progresser vers la localisation des horloges biologiques. Cela a confirmé l'importance du noyau supra-chiasmatique, mais le secret de la robustesse de l'activité rythmique d'un organisme est que ce même mécanisme d'horloge est repris dans la quasi-totalité des cellules et des organes qu'on appelle

6. Luciférase : enzyme de la réaction de bioluminescence.

7. Culture organotypique : culture d'organes de façon à maintenir la cohésion entre les cellules et les tissus.

8. Bioluminescence : production et émission de lumière par un organisme vivant via une réaction chimique.



**Figure 9**

Inventions techniques pour visualiser le rôle du noyau supra-chiasmatique : la luciférase de luciole pour rendre l'action visible (bioluminescence périodique) et l'utilisation du cultures organotypiques en place de modèles animaux.

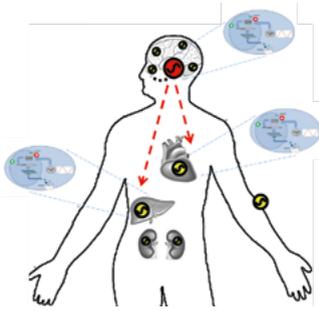


Figure 10

Les mêmes mécanismes moléculaires sont à l'œuvre dans l'horloge centrale et dans les horloges secondaires : c'est la synchronisation des horloges secondaires par l'horloge centrale qui permet le contrôle de la physiologie.

horloges secondaires (en jaune sur la **Figure 10**).

Le modèle des horloges biologiques est maintenant bien établi. C'est celui d'une horloge centrale dominante : quand on la lèse, on perd l'ensemble de la rythmicité – relayée par des horloges secondaires dans de nombreux points de l'organisme. Le rythme circadien est construit par le noyau supra-chiasmatique, qui joue le rôle de chef d'orchestre, et relayé vers et par des horloges secondaires *via* des messages neuronaux ou des messages hormonaux, par exemple par la mélatonine (l'hormone du sommeil) ou le cortisol, ou *via* la température corporelle. La prise alimentaire (dont le rythme est contrôlé par l'horloge centrale) influe aussi sur le système circadien en générant de manière cyclique des métabolites qui circulent dans le sang. Tout ce système d'interactions et rétroactions synchronise l'ensemble des fonctions physiologiques et assure que le fonctionnement de l'ensemble du corps soit en harmonie et extrêmement robuste, depuis la simple cellule jusqu'aux comportements les plus complexes (**Figure 11**). Par contre, la défaillance de l'un ou l'autre des différents

rouages peut perturber tout le fonctionnement.

## 2 De l'œil au cerveau

L'horloge biologique est couplée avec le milieu extérieur, essentiellement l'alternance jour/nuit, avec lequel elle se synchronise et fait que les organismes s'adaptent au rythme jour/nuit de 24 heures, alors que leur période endogène<sup>9</sup> est plutôt légèrement au-dessus ou légèrement en dessous de 24 heures.

Ce couplage est assuré par l'œil, dont la vision n'est pas la seule fonction, comme le montre l'étude du fonctionnement de la rétine.

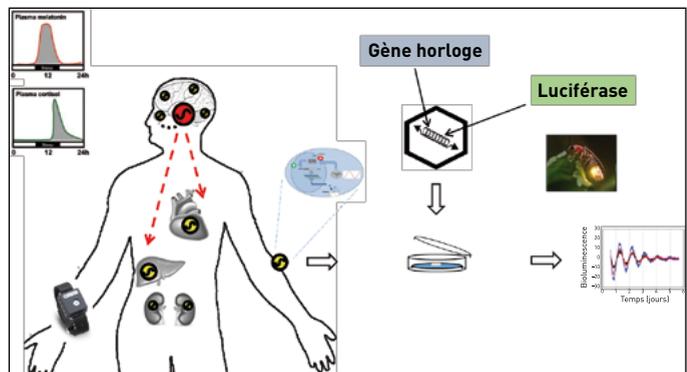
### 2.1. Le rôle de la rétine, la sensibilité à la lumière

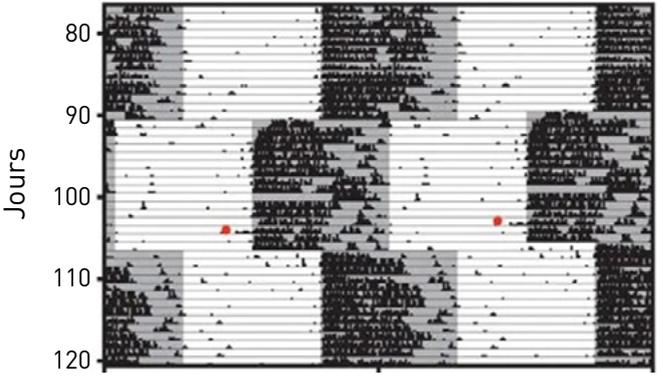
On reconnaît sur la **Figure 12** un actogramme de souris suivi sur deux jours d'affilée : l'activité est bien restreinte à la période de nuit. On introduit un décalage temporel « en avance » analogue à un « jet lag », marqué par le point rouge.

9. Endogène : qui est produit par la structure elle-même.

Figure 11

Les rythmes circadiens à différentes échelles : l'ensemble de l'organisme présente des rythmes circadiens qu'on peut mettre en évidence à différents niveaux. Tout l'arsenal des techniques [actimétrie, dosages hormonaux dans le plasma, bioluminescence dans des biopsies de peau infectées à l'aide d'un virus], est mobilisé !





**Figure 12**

*Preuve de l'effet du cycle obscurité/lumière sur l'activité. Le corps (ici des souris) s'ajuste vite et bien à des décalages d'éclairage imposés similaires à un voyage trans-méridien vers l'Est puis vers l'Ouest.*  
 Source : Güler et coll. (2008).

On observe que le départ de l'activité met un peu de temps à s'adapter mais se remet assez vite en phase avec la nuit. Après un décalage-retard, on observe de la même manière que l'activité se remet en phase avec l'environnement, un peu plus rapidement en fait sous l'effet de la lumière. L'étude de ces mécanismes de synchronisation est facilitée en laboratoire par une méthode qui évite de faire un décalage horaire complet : on se contente d'appliquer un flash à des instants bien choisis. Cette méthode expérimentale très pratique a été très utilisée pour comprendre

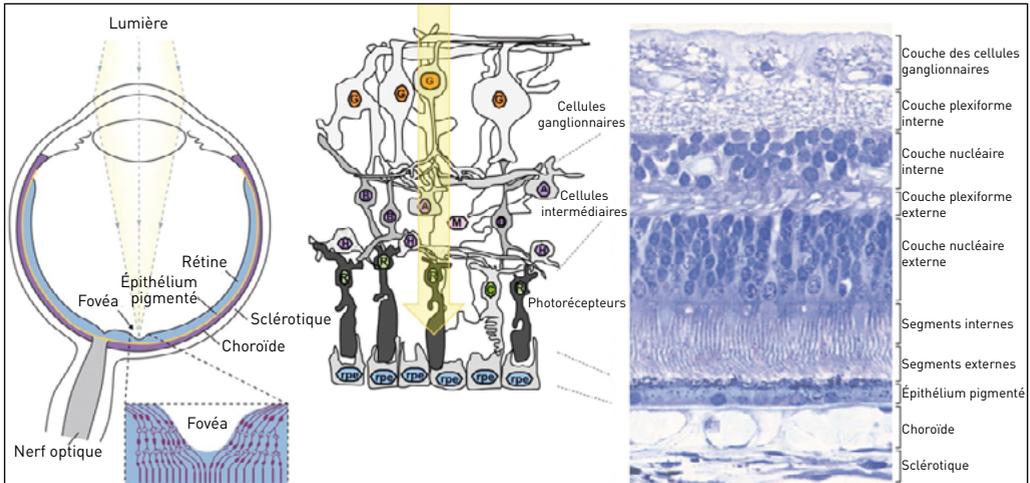
le mécanisme de synchronisation de l'horloge.

Cela constitue une preuve de plus de l'effet très fort du cycle jour/nuit sur l'horloge. Les expériences ont montré que les yeux sont nécessaires à la synchronisation de l'horloge. Cependant, les processus de la vision ne sont pas mis en jeu.

Pour mieux comprendre, il faut regarder le fonctionnement de la rétine, la structure photosensible qui tapisse le fond de l'œil. Les cellules qu'on appelle ganglionnaires sont vers le haut, les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) sont en dessous. La **Figure 13** représente une coupe

**Figure 13**

*Coupe d'un œil et anatomie de la rétine. La flèche jaune indique le chemin parcouru par la lumière.*  
 Source : Sung & Chuang, 2015.



de l'œil humain. La lumière qui arrive traverse l'ensemble de l'œil pour exercer son effet stimulateur sur les cônes et les bâtonnets de la rétine. Elle excite les « opsines », qui sont une famille de protéines possédant sept hélices transmembranaires capables de réagir à l'énergie lumineuse grâce à leur liaison avec un chromophore, le rétinol<sup>10</sup>. Dans les photorécepteurs, la réponse à cette stimulation est la fermeture des canaux ioniques : ils se mettent en hyperpolarisation<sup>11</sup> et les processus biochimiques qu'ils commandent sont « bloqués ». On en déduit bien que si la synchronisation de l'horloge se fait par les yeux, ce n'est cependant pas par l'action des photorécepteurs qui servent à la vision. Mais cela ne dit pas par quels mécanismes

moléculaires se fait la synchronisation.

## 2.2. Le rôle surprenant de la mélanopsine, découverte grâce à des individus aveugles

La réponse à cette question a été obtenue grâce à des observations réalisées aux États-Unis sur des personnes qui, bien qu'aveugles, restaient toujours synchronisées avec le cycle jour/nuit.

Une personne aveugle n'avait aucun signal en électrorétinographie (Figure 14), c'est-à-dire qu'aucun de ses différents types de récepteurs ne présentait de réponse à la lumière. Elle avait pourtant un sommeil extrêmement régulier et ajusté au cycle journalier. Par ailleurs, la synthèse de la mélatonine, un marqueur très fiable du fonctionnement de l'horloge, était correcte. Autre observation : un flash de lumière chez cette personne pendant la nuit faisait baisser la quantité de mélatonine dans le sang, phénomène bien caractérisé chez les voyants et dont on savait qu'il passe par l'horloge centrale. L'étude de la réponse à des excitations lumineuses de diverses longueurs d'onde a bien indiqué que le mécanisme de réponse en jeu chez cet individu et chez d'autres personnes n'était pas du tout analogue à celui de la vision : ainsi, cet effet avait une efficacité maximale à une longueur d'onde d'environ 460 nm, ce qui ne correspond au maximum de sensibilité d'aucun des photorécepteurs classiques : bâtonnets (496 nm), cônes bleus (419 nm), cônes

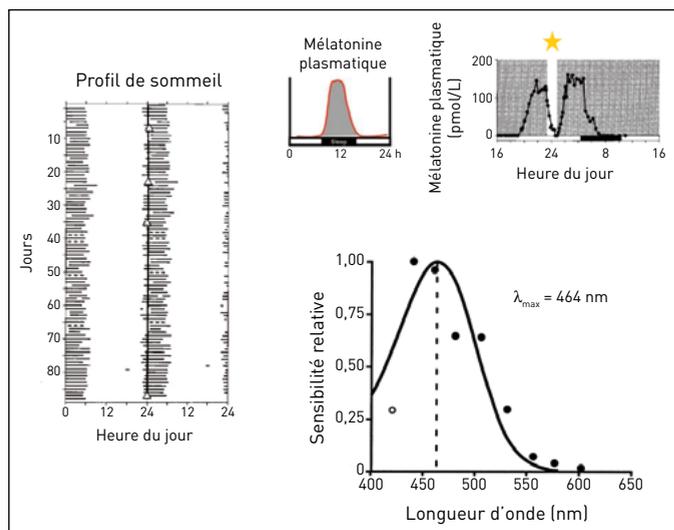
Figure 14

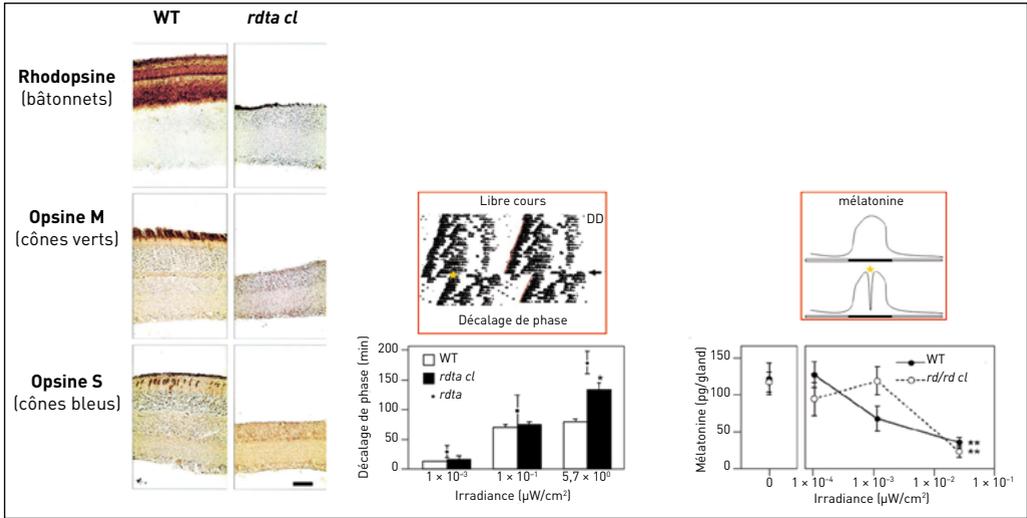
Mise en évidence de l'effet de la lumière sur la synthèse de mélatonine par la glande pinéale chez une personne aveugle dont le sommeil est également en parfaite synchronie avec le cycle jour/nuit. L'analyse de l'effet de la lumière monochromatique de longueur d'onde variable sur la synthèse de mélatonine montre que l'effet maximal est obtenu aux alentours de 460 nm (lumière bleue).

Sources : Czeisler et coll. (1995) ; Brainard et coll. (2001).

10. Rétinal : chromophore constituant de la rétine qui change de conformation sous l'effet de la lumière.

11. Hyperpolarisation : augmentation de charge négative par rapport au repos.





verts (531 nm), cônes rouges (558 nm).

Le même type d'expérience a été mené chez les souris aveugles (les animaleries présentent une proportion relativement importante de souris aveugles car cette fonction ne leur est pas vitale dans ces conditions). Les coupes de rétines de ces souris (Figure 15) montrent qu'elles n'ont plus aucun photorécepteur, ni bâtonnet, ni cône. Et pourtant, lorsqu'on réalise une expérience de flash de lumière (voir ci-dessus), elles restent bien synchronisées ; également, elles répondent à un éclaircissement en diminuant la concentration de mélatonine.

Ces travaux sont bien conformes avec l'hypothèse que le processus de la vision n'était pas impliqué dans la synchronisation avec le rythme jour/nuit. Mais la question fondamentale – par quel mécanisme se régule l'horloge biologique ? – restait sans réponse. C'est une découverte complètement fortuite qui a permis de trouver la réponse.

Un laboratoire s'intéressait à trouver la molécule responsable de la régulation de la dispersion des pigments de mélanine dans la peau de xénope (sortes de batraciens) en réponse à la lumière. Ils ont trouvé une nouvelle « opsine », protéine de la famille des opsines de cônes ou de bâtonnets. Cependant, sur un arbre phylogénétique (Figure 16), elle en était assez éloignée et se rapprochait beaucoup plus des opsines d'insectes. Une fois le gène cloné, on a réalisé des anticorps et recherché la molécule chez l'homme, et l'on a trouvé sa présence dans la rétine humaine, non pas parmi les photorécepteurs mais dans la couche des cellules ganglionnaires. Cette molécule a été nommée « mélanopsine ». Cette découverte a mis en évidence le fait que les cellules qui contiennent la mélanopsine forment des ramifications étendues sur toute la rétine, et cette découverte spectaculaire a complètement changé la compréhension de la régulation des rythmes.

**Figure 15**

*Comparaison de souris voyantes (WT) et aveugles (rdta) au niveau de la présence de photorécepteurs, du décalage de phase induit par un flash de lumière et de l'effet d'un flash de lumière sur la sécrétion de mélatonine. Ces souris aveugles (dépourvues de cônes et de bâtonnets) répondent aussi bien à la lumière que les souris à vision normale.*

Sources : Freedman et coll. (1999) ; Lucas et coll. (1999).

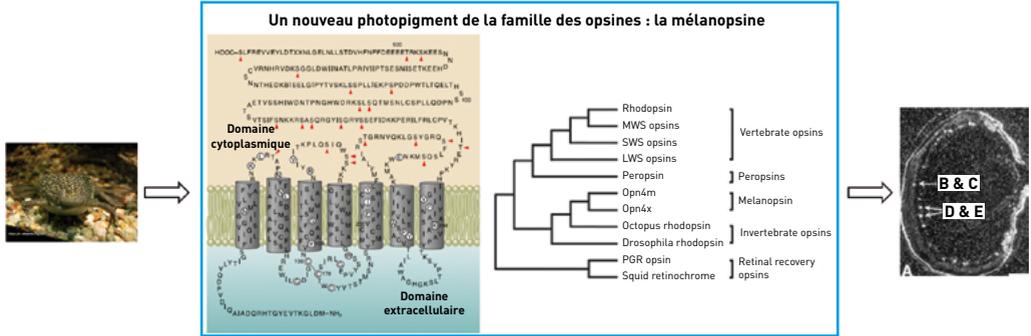


Figure 16

Une opsine proche de celles des invertébrés sur l'arbre phylogénétique a été découverte chez les batraciens : la mélanopsine.

Source : Provencio et coll. (1998, 2000).

### 2.3. De la mélanopsine à l'horloge

Pour avoir la preuve ultime du mécanisme, il fallait démontrer que ces molécules étaient bien les responsables de la synchronisation. Dans ce but, on a introduit dans le gène de la mélanopsine une protéine, la bêta-galactosidase ( $\beta$ -Gal), qui permet de faire une réaction colorée en bleu pour marquer les cellules qui contiennent la mélanopsine, ainsi que leurs prolongements (Figure 17). Quand on examine la rétine des animaux traités, on note que le marquage existe à la surface interne de la rétine sous forme de petits points, puis le long des axones<sup>12</sup> qui convergent vers le nerf optique, tout au long du nerf optique lui-même

12. Axone : prolongement du neurone qui conduit le signal électrique.

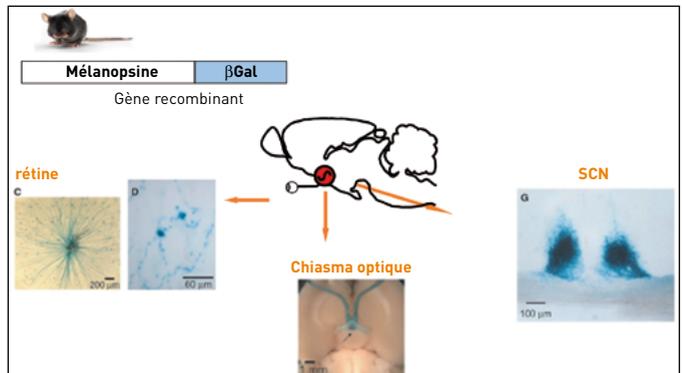
jusqu'au chiasma optique, et finalement le marquage s'accumule fortement au niveau des noyaux suprachiasmatiques (voir plus haut). Ce résultat montre que les cellules ganglionnaires contenant la mélanopsine se projettent effectivement vers les noyaux suprachiasmatiques, suggérant que ce soient elles qui leur transmettent l'information sur l'état du cycle jour/nuit détecté par l'œil. Des expériences d'électrophysiologie<sup>13</sup> ont permis de vérifier que les cellules ganglionnaires répondent effectivement à la lumière. C'est donc la réponse à la question sur le mécanisme moléculaire de la synchronisation.

13. Électrophysiologie : étude des phénomènes électriques et électrochimiques qui se produisent dans les cellules et en particulier dans les neurones.

Figure 17

Une manipulation génétique est réalisée pour prouver le rôle des cellules contenant la mélanopsine dans la synchronisation de l'horloge. La mélanopsine est couplée à une protéine  $\beta$ -Gal, ce qui permet de la visualiser et mettre en évidence le fait que ces cellules de la couche interne de la rétine sont directement connectées avec les noyaux suprachiasmatiques (SCN).

Source : Hattar et coll. (2002).



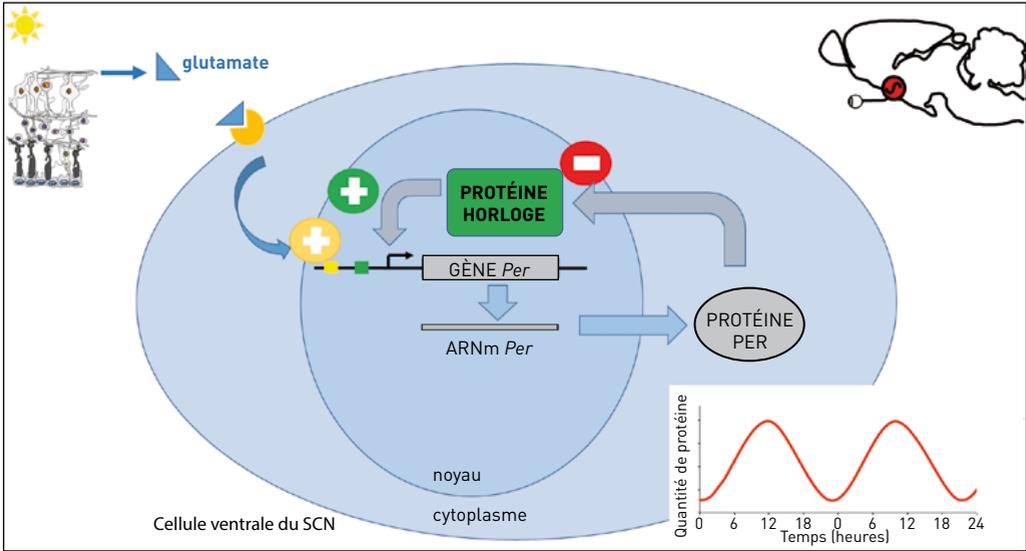


Figure 18

Synchronisation fine du mécanisme de l'horloge. La lumière, via la mélanopsine, provoque la libération de glutamate au niveau du noyau suprachiasmatique, ce qui va moduler, grâce à une cascade de signaux transmis de la membrane au noyau cellulaire, le mécanisme principal de l'horloge centrale (voir les Figures 6 et 7).

En résumé, on peut avancer l'élucidation du mécanisme de la synchronisation de l'horloge. Une sous-population de cellules ganglionnaires (quelques milliers par rétine), lorsqu'elles sont stimulées par la lumière, induisent via la mélanopsine une signalisation qui va provoquer la libération de glutamate. Ce glutamate, au niveau des noyaux suprachiasmatiques, déclenche par un autre mécanisme biochimique l'expression des gènes *Per* (Figure 18), d'où découle le fonctionnement de l'horloge. Ce mécanisme de suivi de l'alternance de la lumière jour/nuit induit une légère perturbation de l'horloge initiale, la recale soit vers l'avant soit vers l'arrière. Il impose sa synchronisation tous les matins.

Ces recherches ont permis de découvrir la complexité des fonctions de la rétine. À côté de la fonction visuelle bien connue qui implique les cônes et les bâtonnets, existent des fonctions non visuelles qui impliquent ces cellules à mélanopsine sensibles à la lumière bleue (460-480 nm).

Celles-ci sont très peu nombreuses ; elles agissent comme des espèces de capteurs d'intensité lumineuse et permettent de synchroniser l'horloge, de réguler la synthèse de mélatonine, le sommeil, et incidemment le réflexe pupillaire<sup>14</sup> (Figure 19).

### 3 Influence de l'horloge sur la santé

#### 3.1. Le vieillissement accéléré

On sait que l'importance de l'horloge biologique sur la santé

14. Réflexe pupillaire : rétrécissement de la pupille exposée à la lumière.

Figure 19

Les photorécepteurs de la rétine.

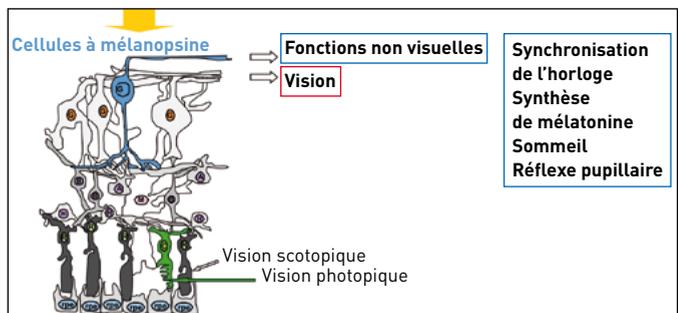


Figure 20

A) Distribution des chronotypes dans la population ( $n = 60\ 000$  ; Allemagne, Suisse, Pays-Bas, Autriche) ; B) chronotypes moyens en fonction de l'âge et du sexe ( $n = 40\ 000$ ). La synchronisation à la lumière existe, mais la diversité aussi !

Source : d'après Roenneberg et Merrow (2007).

chez les animaux est majeure, mais comment l'évaluer ?

On a soumis des souris âgées à un « jet lag » (décalage de l'alternance jour/nuit) chronique, six heures toutes les semaines, soit en retard soit en avance. Résultat : les souris en question meurent beaucoup plus facilement que les souris contrôles.

Autre exemple, celle d'un « knock-out<sup>15</sup> », expérience où l'on a invalidé un gène horloge. Résultat : on a observé un effet très fort sur le vieillissement, qui se trouve très accéléré.

Encore une autre manipulation : exposer des souris à une lumière constante, une manipulation qui a pour effet de stimuler en permanence l'horloge, et finalement de la rendre arythmique. Résultat : on observe d'importants problèmes musculaires – la souris ne peut plus s'agripper – et des problèmes osseux. Dans ce cas, ces problèmes sont réversibles ; ils s'atténuent lorsqu'on remet la souris en cycle lumière/obscurité, condition

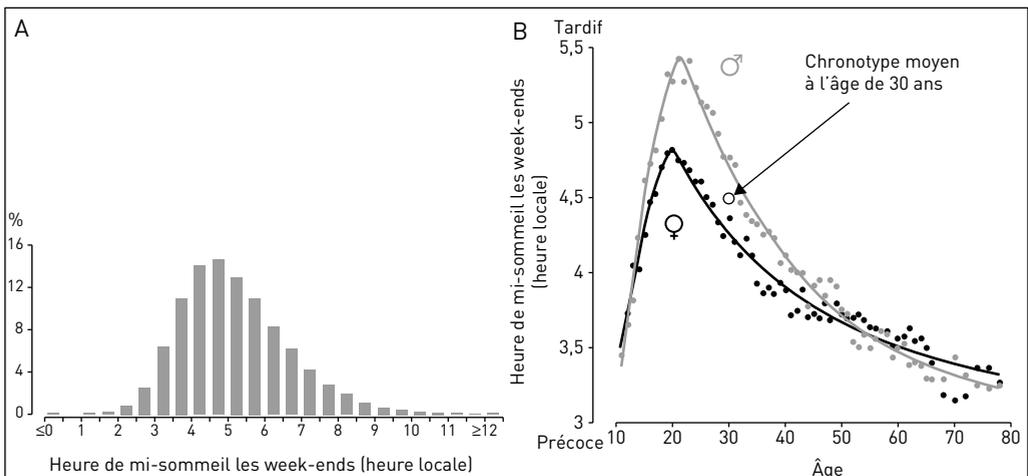
dans laquelle son horloge est à nouveau fonctionnelle.

Qu'en est-il chez l'homme moderne, qui, pour une grande part, vit en milieu sur-illuminé, utilise des réveils pour se réveiller ? *A priori*, son mode de vie est largement indépendant des cycles jour/nuit.

### 3.2. Évolution du chronotype en fonction du lever du soleil

Des études statistiques ont été menées pour déceler l'influence du cycle jour/nuit sur des populations humaines. Au moyen de questionnaires, on a caractérisé les individus selon leur heure de mi-sommeil : les sujets donnent leur heure d'endormissement et leur heure de réveil pour les jours non travaillés, où il n'y a pas de contrainte horaire. Ces données permettent de déterminer l'heure de mi-sommeil (« *mid-sleep on freedays* », MSF). Les résultats donnent des chronotypes<sup>16</sup> des populations (Figure 20), qui sont approximativement des répartitions

16. Chronotype : préférence d'une personne pour des activités plus matinales ou vespérales (du soir).



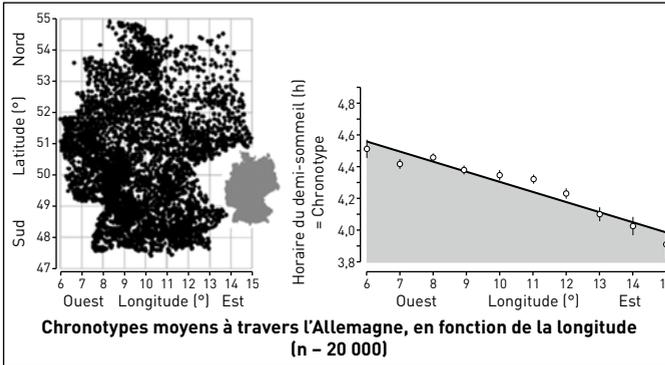


Figure 21

Évolution du chronotype en Allemagne (les points sur la carte symbolisent la position des mesures) en fonction de l'heure de lever du soleil. Les habitants suivent plus la lumière (la longitude) que l'heure légale.

Source : d'après Roenneberg et coll. (2007).

gaussiennes dont les maxima sont très variables, de précoces (les « alouettes ») à tardifs (les « hiboux »). L'analyse en fonction de l'âge et du sexe fait apparaître des grosses différences entre hommes et femmes, les femmes étant plus précoces dans l'heure du coucher et dans l'heure de mi-sommeil. Également, on met en évidence un très fort décalage dans le temps chez les adolescents et les jeunes adultes. Le mi-nuit est décalé de plus en plus vers le matin entre dix ans et vingt ans ; au début de l'âge adulte, il redevient de plus en plus précoce pour finir à peu près comme à l'âge enfantin.

À l'aide de tels chronotypes, une équipe allemande a étudié l'effet de la longitude, c'est-à-dire du décalage entre l'heure solaire et l'heure sociale (Figure 21). Toute l'Allemagne est dans le même fuseau horaire donc tous sujets ont la même heure sociale, même heure de travail, même heure d'activité, etc. Entre l'est et l'ouest de l'Allemagne, le décalage de l'heure du lever de soleil est d'un peu plus d'une demi-heure (environ quatre minutes par degré de longitude). L'étude montre que les populations suivent

exactement l'heure du lever du soleil correspondant à la longitude de leur lieu de vie, illustrant bien que le rythme jour-nuit a un effet extrêmement profond sur la population.

### 3.3. Effets psychologiques et lumniothérapie

L'effet de l'intensité moyenne de la lumière à laquelle sont soumis les individus est un autre paramètre important. On peut par exemple s'interroger sur les pays où il y a peu de lumière. La Figure 22 représente les variations sur 24 heures et sur l'année de la quantité de lumière locale entre la latitude 0 (l'équateur) et la latitude 75, où il y a très peu de lumière, notamment en hiver, et où l'on peut escompter que l'horloge biologique aura du mal à se synchroniser avec la lumière de l'environnement.

Une étude par questionnaire a eu lieu en Suisse sur deux ans sur l'état psychologique des populations : problèmes d'humeur, problèmes de contact social, de ne pas se sentir en forme. Il apparaît que les difficultés psychologiques sont marquées dans les mois d'hiver alors qu'elles

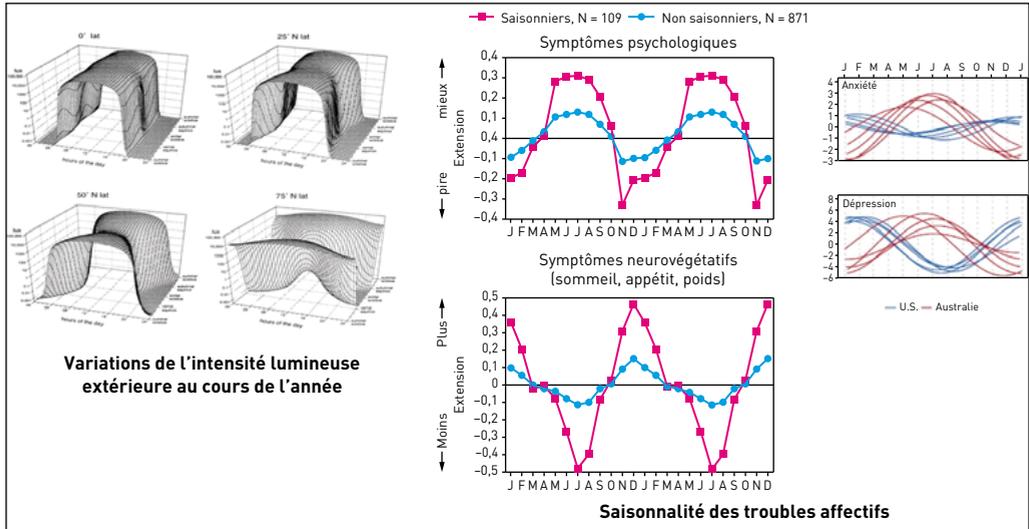


Figure 22

Quantité de lumière solaire et forme psychologique. Source : Wirz-Justice (2018).

Figure 23

Effet de cures de luminothérapie sur les patients atteints de dépression saisonnière (rythme journalier de repos/activité et efficacité du sommeil) : la luminothérapie, c'est réel ! Source : Winkler et coll. (2005).

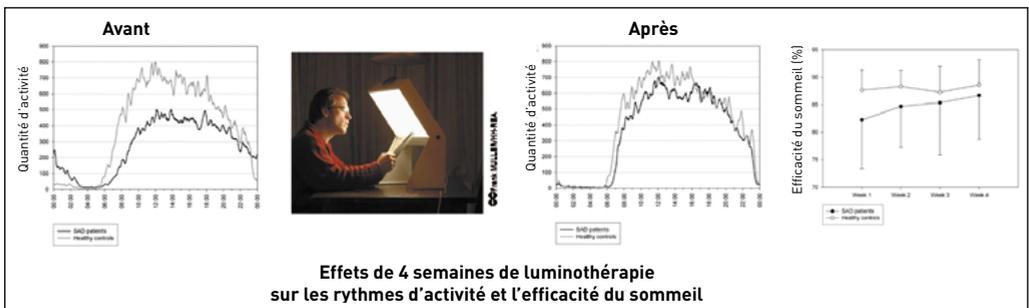
sont presque absentes dans les mois de printemps et d'été. Cette conclusion s'applique, que ce soit dans la population clairement dépressive ou dans la population globale. La proposition est que ce serait le manque de lumière qui expliquerait cette situation.

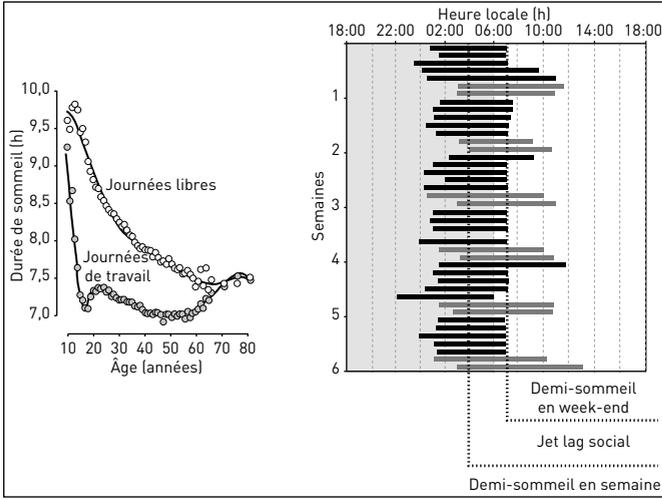
La Figure 23 montre des profils d'actimétrie<sup>17</sup> (activité en fonction de l'heure de la journée) d'un corps de personnes souffrant de dépression saisonnière (courbes foncées)

17. Actimétrie : enregistrement permettant d'analyser le rythme veille/sommeil, ses décalages de phase, et d'évaluer la qualité et la quantité du sommeil.

comparé à un groupe contrôle (courbes pâles). On vérifie que l'activité des personnes souffrant de dépression saisonnière est décalée par rapport à celle des personnes du groupe contrôle.

Par ailleurs, dans une cure de luminothérapie de quatre semaines, les sujets ont été exposés à une lumière très forte le matin pendant une trentaine de minutes. Après ces quatre semaines, le rythme des patients atteints de dépression saisonnière s'est à peu près remis sur le rythme des patients sains et ces sujets estiment que l'efficacité de leur sommeil est redevenue presque normale.





**Figure 24**

*Jet lag social entraîné par la différence de demi-sommeil entre la semaine et le week-end.*

Source : Foster et coll. (2013).

Le problème du sommeil ou de l'activité n'est pas seulement un problème de latitude ou de dépression saisonnière. Il est aussi lié à l'organisation de notre temps de vie.

L'étude réalisée par le laboratoire allemand sur une grande population (**Figure 24**) a fait ressortir que la durée de sommeil varie fortement entre les jours de travail et le week-end. La différence entre les temps de demi-sommeil a été appelée « jet lag social ». On a maintenant montré que ce « jet lag » pouvait être la cause de problèmes métaboliques (obésité).

des concentrations de l'hormone de la satiété (la leptine) et une nette augmentation de l'hormone marquant l'envie de manger (la ghréline). Ces privations de sommeil induisent donc une augmentation de l'appétit chez ces patients bien qu'ils n'aient pas une dépense énergétique accrue ; cela est à l'origine de problèmes métaboliques.

Dans une autre étude sur les mêmes objectifs, on a regardé l'efficacité de l'utilisation du glucose en fonction de la

**Figure 25**

*La régulation de l'horloge, vue par le sociologue, et non par le biologiste.*

Source : modifié d'après Foster et coll. (2013).

### 3.4. Impact métabolique

Eve van Cauter aux États-Unis (Chicago) étudie particulièrement les problèmes liant horloge, sommeil et santé. Elle a ainsi mesuré l'effet de privations de sommeil de patients en les mettant à soit quatre heures soit huit heures de sommeil par nuit. Quasi-instantanément, on observe une nette baisse

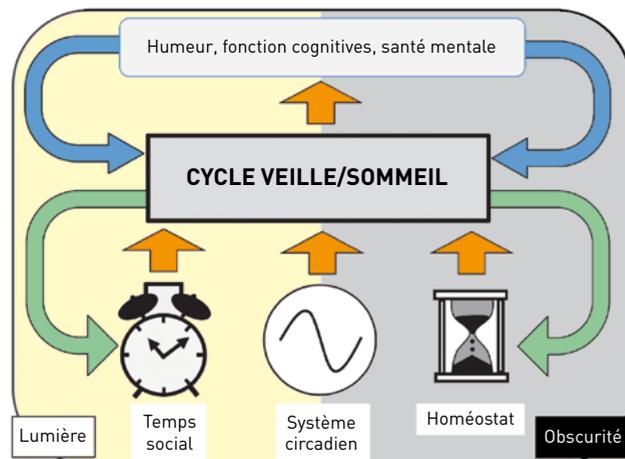
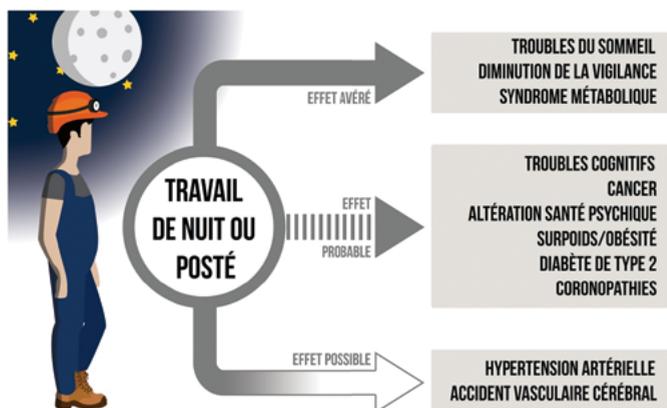


Figure 26

Effets négatifs entraînés par le travail posté.

Source : Léger et coll. (2018).



restriction ou de la fragmentation du sommeil. Résultat : on observe toujours une baisse de l'utilisation du glucose, donc du sucre, avec la diminution du temps de sommeil.

Il est clair que la régulation du cycle veille/sommeil, les aspects saisonniers ou hebdomadaires de la santé mentale, beaucoup de fonctions cognitives et les aspects qui touchent à l'humeur sont tous liés au fonctionnement de l'horloge biologique (Figure 25).

Notons que, sur le cas le plus extrême de jet lag, le travail posté, il est maintenant avéré qu'il induit des troubles du sommeil, la perte de vigilance, des syndromes métaboliques, ainsi que potentiellement d'autres effets plus insidieux. La luminothérapie est un des moyens pour contrecarrer ces difficultés, liées à la nécessité de devoir en permanence décaler son horloge biologique (Figure 26).

## L'horloge circadienne, maîtresse de tout l'organisme

Les découvertes sur l'horloge biologique ont montré qu'elle repose sur des structures cellulaires, qu'elle est extrêmement robuste, qu'elle fonctionne avec sa période propre et qu'elle contrôle de très nombreuses fonctions, cellulaires, physiologiques et comportementales. L'importance biologique de l'horloge circadienne est exaltée par la réalisation récente qu'elle régule 80 % des gènes codant pour une protéine (Figure 27).

L'horloge circadienne nécessite un synchroniseur. Le soleil, et donc l'alternance jour/nuit, est le plus fort des synchroniseurs et le plus naturel. C'est en particulier par le rayonnement bleu que la synchronisation est la plus efficace. La sensibilité de l'horloge à la lumière bleue induit cependant un risque vis-à-vis de l'utilisation en fin de journée d'écrans (ordinateurs, téléviseurs, téléphones), qui émettent une quantité importante de lumière bleue, stimulent biochimiquement l'horloge (voir plus haut) et ont pour effet de décaler l'heure d'endormissement.

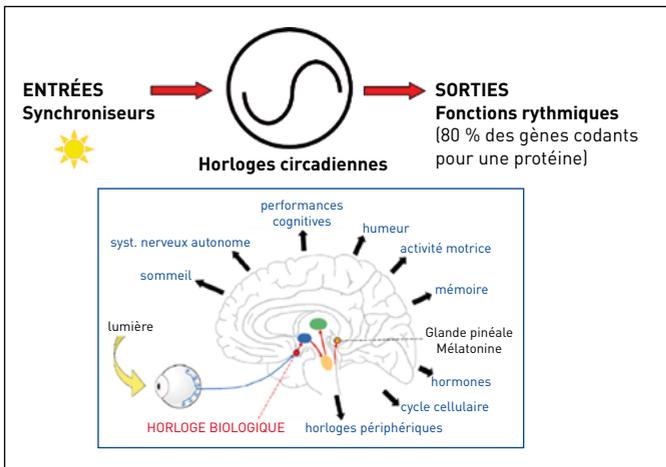


Figure 27

Résumé du fonctionnement des horloges circadiennes.

