

LES ROUAGES DE NOTRE HORLOGE BIOLOGIQUE •

Etes-vous du **matin** ou du **SOIR** ?

L'hiver qui s'attarde porte souvent sur notre moral. Est-ce la faute à notre horloge biologique ? Mais où se niche-t-elle donc, cette petite horloge qui tourne inlassablement en chacun de nous ?

TIM VERNIMMEN / KR

Presque tous les êtres vivants ont une « horloge biologique ». Les scientifiques la qualifient plutôt de « circadienne », du latin *circa diem*, qui signifie « environ un jour ». C'est un nom qui parle de lui-même : nos journées, nos saisons, nos années sont rythmées par l'immuable alternance du jour et de la nuit. La fonction de l'horloge circadienne est double. La fonction principale consiste à ordonner à notre organisme de s'adapter à notre environnement qui, sur 24 heures, passe par des phases radicalement différentes. Si les humains que nous sommes peuvent généralement tout simplement regarder quelle heure il est,

pour beaucoup d'animaux, ce n'est pas si simple... Les souris, par exemple, qui sont principalement des animaux nocturnes, évitent autant que possible de devoir sortir la journée, par crainte de rencontrer les carnassiers, souvent actifs à ces heures. Ce serait franchement ennuyeux pour une souris de devoir sortir de son trou toutes les demi-heures pour voir s'il fait noir (et prendre ainsi chaque fois le risque

de se faire dévorer). Elle n'agit donc pas de la sorte, mais fait tranquillement un petit somme et se réveille quand sa petite horloge lui signale qu'il est presque temps. Elle rassemble ensuite tout son courage et s'enfonce dans la nuit, à la recherche de nourriture.

Même les bactéries...

Mais l'horloge qui se cache au fond de chacun de nous date de bien avant que nos ancêtres n'acquiescent des habitudes de petites souris. Son apparition remonte aux premières bactéries photosynthétiques, qui utilisent la lumière comme source initiale d'énergie pour transformer l'eau et le CO₂ en sucres. Même pour ces bactéries, il était important de prévoir quand il ferait clair. D'une part, parce qu'elles pouvaient alors déjà fabriquer avant le lever du soleil les enzymes nécessaires à la transformation de la lumière en énergie utilisable et d'autre part, en raison du fait »



» qu'elles ne pouvaient pas faire ces deux choses à la fois. En effet, pour le bon fonctionnement de ces enzymes, il faut éviter à tout prix que l'oxygène libéré lors de la photosynthèse n'entre en contact avec l'enzyme qu'elles utilisent pour assimiler l'azote. Les deux processus (photosynthèse et assimilation de l'azote pour la fabrication d'enzymes) sont donc totalement incompatibles. D'où la nécessité d'un système veillant à ce qu'ils se produisent à un moment différent, puisqu'une telle bactérie ne peut évidemment pas pousser sur un bouton quand il commence à faire noir.

Ainsi, nous voilà arrivés à la deuxième fonction de l'horloge interne : elle permet à notre corps de programmer toutes ses tâches pour les exécuter au moment le plus adéquat. Ainsi, nos reins « savent » par exemple que la nuit, il vaut mieux ne pas produire trop d'urine (celui qui a déjà subi un gros décalage horaire sait par expérience à quel point c'est ennuyeux). Notre cerveau, notre poulx, notre pression sanguine et notre digestion sont également influencés par cette régulation.

De petites horloges démultipliées

Notre horloge interne existe en fait dans toutes nos cellules. Elle est constituée de différentes protéines qui ont des effets synergiques pour les unes, opposés pour d'autres, mais qui, *in fine*, agissent sur l'expression de certains gènes dans le noyau cellulaire. Selon les estimations scientifiques, 10% de nos gènes seraient ainsi sous contrôle circadien.

Pour faire concorder toutes ces petites horloges entre elles, les cellules reçoivent des signaux d'une « horloge de référence » située dans l'hypothalamus, la partie de notre cerveau qui orchestre, entre autres, la régulation de la soif et de la température corporelle. Cela a été démontré par l'expérience suivante : des hamsters auxquels on a enlevé cette partie du cerveau (plus précisément, un noyau particulier, appelé suprachiasmatique) se comportent sans plus aucune notion de rythme circadien. Mais après transplantation du noyau suprachiasmatique d'un congénère, l'animal retrouve un rythme et adopte même les comportements temporels de son donneur (2).

Suivez la lumière

L'horloge centrale reçoit des informations sur la lumière à partir des photorécepteurs situés dans la rétine. Ces informations ne sont pas indispensables pour maintenir l'horloge en fonction (même des cellules nerveuses du noyau suprachiasmatique isolées en culture et maintenues dans l'obscurité, suivent encore pendant longtemps le rythme circadien), mais veillent néanmoins à ce que l'horloge puisse s'adapter aux changements saisonniers ou encore à un nouveau

perturber l'horloge centrale dans le noyau suprachiasmatique. Mais les petites horloges cellulaires peuvent également être dérégulées séparément, notamment en jouant sur l'intensité de la lumière mais également, par exemple, en les laissant avoir faim quand elles « pensent » que c'est l'heure du repas. Ainsi, quand pendant une semaine, des souris reçoivent systématiquement à manger uniquement pendant la journée (au moment où elles devraient en réalité dormir), le rythme circadien de leurs cellules cardiaques, mus-

Notre horloge biologique régule aussi notre pression sanguine, notre production d'urine, notre digestion...

fuseau horaire, ou à l'heure d'été ou d'hiver. L'horloge centrale transmet ces informations sur la lumière aux petites horloges de toutes nos cellules et influence ainsi, entre autres, notre température corporelle, la libération de certaines hormones, notre degré d'activité et le cycle de sommeil et d'éveil (qui est coordonné ailleurs dans l'hypothalamus). Quand, lors d'une expérience, on veut perturber les rythmes biologiques de quelqu'un, il suffit donc de

culaires, hépatiques, pancréatiques, rénales et pulmonaires est modifié. Néanmoins, le noyau suprachiasmatique s'attache obstinément à sa propre horloge et les petites horloges périphériques sont ainsi totalement déboussolées (3).

Petit-déjeuner dans les bouchons ?

Outre les aspects physiologiques mentionnés ci-dessus, notre horloge biolo-



gique influence également notre comportement, principalement celui lié aux cycles sommeil-éveil. Des différences dans la longueur de ces cycles expliquent pourquoi certains d'entre nous sont déjà en train de faire leur café frais et dispos à cinq heures et demie du matin, tandis que d'autres ont tellement de mal à se lever qu'ils sont contraints de prendre leur petit-déjeuner dans les bouchons. Ces personnes appartiennent à différents chronotypes et des études effectuées sur des jumeaux révèlent que notre chronotype est en grande partie déterminé génétiquement.

Certaines personnes présentent ce que l'on appelle un chronotype extrême, où la phase de sommeil se manifeste nettement trop tôt ou trop tard (il s'agit respectivement de l'*Advanced* et du *Delayed Sleep Phase Syndrome* : *ASPS* et *DSPS*) : ces personnes sont par exemple réveillées à quatre heures du matin et tombent de sommeil à sept heures du soir, ou ne peuvent trouver le sommeil qu'à l'aube et ne sortent de leur lit qu'aux alentours de midi. Une publication récente a révélé que l'*ASPS* serait parfois la conséquence d'une mutation d'un gène appelé *Per*, ce qui ralentirait le rythme circadien. (4). Le *DSPS* est quant à lui le trouble du sommeil le plus fréquent, qui apparaît principalement chez les jeunes adultes ; dans ce cas également, des gènes *Per* défectueux pourraient jouer un rôle. Mais il est clair que la génétique ne fait que

déterminer une tendance aux problèmes de sommeil, et que les facteurs environnementaux sont tout aussi déterminants. (voir l'article sur les femmes et le sommeil page 44)

Des conséquences sérieuses

Une perturbation prolongée de notre horloge biologique peut entraîner des conséquences assez sérieuses. Ainsi, il est apparu que les femmes qui ont travaillé pendant de longues années en

Les graisses perturbent notre horloge

Notre horloge biologique régule aussi toutes les enzymes impliquées dans le **métabolisme et la digestion**. Ses dérèglements pourraient bien être directement **liés à l'apparition d'obésité**. Fait interpellant, des chercheurs israéliens ont récemment publié une observation selon laquelle une **alimentation riche en lipides** pourrait elle-même perturber cette régulation. Ils ont ainsi soumis des souris à un régime riche ou pauvre en lipides, et ont observé les conséquences de ces régimes sur l'**expression des gènes de régulation de l'alimentation**. Il en ressort que le régime hyperlipidique, non content de mener à l'obésité, perturbe le fonctionnement de nos rythmes circadiens. Et influence ainsi indirectement la pression artérielle, le cycle veille-sommeil, et d'autres facettes de ce subtil équilibre. Ajoutez-y que le **manque de sommeil** est aussi considéré depuis peu comme un facteur de risque de l'obésité... La boucle est bouclée ?

équipe de nuit courent un risque plus élevé de développer un cancer du sein (5). C'est probablement la conséquence du lien entre notre horloge biologique et notre division cellulaire : si l'horloge est fortement dérégulée, la division cellulaire peut échapper à tout contrôle, avec pour conséquence la formation de tumeurs.

Il est également fort probable que nombre de troubles de l'humeur, comme les dépressions, soient associés à un rythme circadien perturbé : souvent, les personnes qui en sont atteintes dorment mal et se sentent surtout patraques le matin. Les dépressions sont également plus fréquentes dans les pays où les gens ne voient que peu, voire pas du tout, la lumière du jour lors des longs hivers. C'est aussi dans ces pays que l'on observe le plus de dépressions hivernales, où les gens

se sentent parfaitement bien en été mais sont chaque hiver sujets à la déprime.

Les recherches menées ces dernières années montrent qu'il est possible de remédier au dérèglement de nos rythmes internes. D'une part, beaucoup d'antidépresseurs agissent sur notre horloge biologique. On a ainsi montré que, quand un dépressif se sent mieux, son rythme circadien a souvent été rétabli ou du moins amélioré (6). Une partie des personnes dépressives peuvent aussi trouver de l'aide dans ce que l'on appelle la thérapie par privation du sommeil (*sleep deprivation therapy*), et dans la luminothérapie, qui consiste, comme son nom l'indique, à exposer le patient à

Perturber notre horloge biologique n'est pas sans conséquence.

une lumière très vive. Ces techniques un peu *new age* se révèlent souvent efficaces et sans danger (6). La thérapie par la lumière est supposée régler notre horloge biologique : l'exposition à la lumière vive le matin contribuerait à aider ensuite la personne à se réveiller plus tôt le matin et l'exposition à la lumière vive le soir ferait en sorte qu'il soit moins vite fatigué.

Bref, si cet hiver qu'il n'en finit pas vous porte sur le moral, souvenez-vous qu'un sommeil régulier et une habitation bien éclairée peuvent déjà vous aider considérablement. Et si ce n'est pas le cas, vous pouvez toujours aller vous asseoir devant une lampe de luminothérapie, plutôt que devant cette éternelle télévision... 

Références :

1. *Chromosoma*. 2004; 113: 103-112.
2. *Nature*. 1996; 382: 810-813.
3. *Genes & Development*. 2000; 14: 2950-2961.
4. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2004; 5: 407-441.
5. *Epidemiology*. 2001; 12: 74-77.
6. *Pharmacology & therapeutics*. 2007; 114: 222-232.