

« *Horloge Biologique : la rétine redécouverte* » (820 mots)

Les mammifères recalent leur horloge biologique sur l'alternance jour/nuit grâce à leurs yeux... mais sans l'aide des cellules photosensibles de la vision. Difficile, alors, d'expliquer comment rétine et horloge communiquent. Depuis quelques mois, les indices convergent : certains neurones rétinien seraient les capteurs de lumière si avidement recherchés.

§ 1 Après deux siècles et demi de controverse, il est désormais admis que le cycle quotidien d'activité des êtres vivants dépend d'une « horloge » interne oscillant selon un rythme autonome, dit « circadien ». Chaque jour, un signal extérieur, généralement l'alternance jour/nuit, resynchronise cette horloge approximative avec l'heure cosmique. Les organes captant ce signal varient selon les espèces, certains organismes en possédant même plusieurs. Les mammifères, cependant, ne le perçoivent qu'avec leurs yeux. Rien de très surprenant jusqu'ici, si ce n'est qu'en 1999, Russel Foster, de l'Imperial College à Londres, démontrait chez des souris que ni les cônes ni les bâtonnets, les deux types de neurones rétinien responsables de la vision grâce à leurs propriétés photoréceptrices, ne sont nécessaires à la remise en phase de l'horloge. Alors quels sont les photorécepteurs circadiens des mammifères ? Et quelle molécule sensible à la lumière – quel « pigment » photosensible – ces cellules mystérieuses renferment-elles ?

§ 2 Concluant une série de découvertes récentes, deux articles publiés en février dans *Science* apportent une réponse convaincante, même si la démonstration n'est pas encore achevée. Tout commence en 1998 : Ignacio Provencio et son équipe, de l'université de Bethesda (Maryland), découvrent chez la grenouille une nouvelle molécule de la classe des opsines, à laquelle appartiennent des pigments comme ceux des cônes et des bâtonnets. Ils la détectent d'abord dans les mélanophores, cellules photosensibles de la peau des batraciens. Puis ils la retrouvent dans d'autres types cellulaires. La « mélanopsine », comme ils la nomment, est aussi présente dans la rétine des grenouilles, ainsi que dans certaines cellules rétinien humaines, des neurones appelés cellules ganglionnaires. Or, on sait, depuis plusieurs années, qu'une faible proportion de ces neurones rétinien (1 à 2 % chez la souris) est anatomiquement liée aux noyaux suprachiasmatiques (NSC) : précisément l'aire du cerveau où est localisée l'horloge biologique ! Tiendrait-on là les photorécepteurs et le pigment tant recherchés ? A l'époque, rien n'est moins sûr, d'autant que la photo-sensibilité de la mélanopsine n'est pas démontrée, qu'une molécule photosensible connue chez les végétaux et la drosophile, le cryptochrome, a été retrouvée cette même année chez les mammifères, en particulier dans le NSC et la rétine... et que les cellules ganglionnaires sont réputées n'avoir aucune activité photoréceptrice. Il n'empêche : intrigués, deux chercheurs, l'un aux Etats-Unis (Harvard) et l'autre au Danemark (université de Copenhague), démontrent simultanément, à la fin 2001, que les cellules ganglionnaires reliées au NSC et celles qui contiennent de la mélanopsine sont bien les mêmes.

§ 3 Dans le même temps – mais tout à fait indépendamment –, le neurophysiologiste David Berson, de l'université Brown, à Rhode Island, attaque la question « par l'autre bout ». Il prélève dans des rétines de rats les quelques cellules ganglionnaires reliées au NSC, et démontre *in vitro* qu'elles réagissent à la lumière sans l'aide de cônes ni de bâtonnets. Contrairement à la majorité de leurs semblables, ces neurones ganglionnaires précis ont donc bien des propriétés photo-réceptrices. Qui plus est, leurs caractéristiques correspondent parfaitement à ce que l'on sait ou attend des récepteurs circadiens. Tout d'abord, leurs terminaisons réceptrices sont réparties sur une aire importante de la rétine, ce qui est incompatible avec la formation d'images précises, mais convient à la détection d'un niveau

global d'éclairage. De plus, leur seuil de sensibilité correspond à la lumière crépusculaire – l'horloge se « cale » sur la disparition du jour – et la longueur d'onde la plus efficace est bien celle constatée expérimentalement chez des animaux. Enfin, contrairement aux cônes et aux bâtonnets, qui réagissent immédiatement à de brefs événements lumineux, ces neurones présentent une certaine inertie et prennent en compte le niveau moyen d'éclairement pendant un temps prolongé.

§ 4 Berson joint ensuite ses forces à celles d'une équipe de l'université Johns Hopkins (Baltimore) pour repérer les différentes aires de projection dans le cerveau de ces neurones ganglionnaires à mélanopsine. Comme prévu, la majorité d'entre eux est reliée au NSC, mais certains se projettent dans d'autres noyaux cérébraux connus pour leur implication dans le rythme circadien ou le réflexe pupillaire (ouverture/fermeture en fonction de la luminosité). Ces chercheurs montrent également, sur des rétines entières, que les cellules ganglionnaires photosensibles, et celles qui contiennent de la mélanopsine, sont bien les mêmes.

§ 5 Si l'on récapitule, les cellules ganglionnaires reliées au NSC sont bien photoréceptrices, et ce sans l'aide des cônes ni des bâtonnets. Elles sont également caractérisées par la présence de mélanopsine, une molécule appartenant à la même famille que les pigments des photorécepteurs rétiniens classiques, elle-même découverte dans des cellules photosensibles. Pour achever la démonstration, reste à prouver que la mélanopsine est un pigment fonctionnel, et qu'elle est effectivement responsable de la réponse de ces cellules.

[...]

Patrick Philipon, *La Recherche*, n°354, juin 2002.