

La Lettre des Neurosciences



La Lettre - Printemps / Été 2026

Vol. 70 No 1 (2026) | Publié le 22 juin 2026

Sommaire

HISTOIRE DES NEUROSCIENCES



Une histoire de la toxine botulinique
Par Laurent Tatu

[Voir l'article](#) 

DOSSIER



Rythmes et cerveau

[Lire le dossier](#) 

TRIBUNE LIBRE - QUESTION D'ACTUALITÉ



Quels choix pour les neuroscientifiques à l'heure des ravages écologiques et...

Par Jean-Michel Hupé

[Voir l'article](#) 

NOUVEAUTÉS EN NEUROSCIENCES



Rétrospective 2015-2025 :
Quoi de neuf en 10 ans ?
Par Annabelle Réaux-Le Goazigo, Jérémy Danna, Yves Tillet

[Voir l'article](#) 

Édito

Ce n'est pas très facile de commencer un édito de la Lettre des Neurosciences sur une note positive après l'annonce faite par le 1er ministre des fortes réductions du budget 2026 au CNRS et à l'ESR. Les neurosciences vont être en souffrance. Ces coupures vont compromettre le recrutement des jeunes chercheurs, le renouvellement des équipements pourtant indispensables à notre discipline, et le développement de nouveaux projets. La diminution de ces investissements à un moment où les dépenses liées aux maladies du cerveau explosent et où la science est de plus en plus souvent remise en cause, est tout à fait incompréhensible. Nous aurons certainement l'occasion de revenir sur ce point dans un prochain numéro.



PAR YVES TILLET ET JEREMY DANNA

Le Dossier de ce numéro, coordonné par Yves Tillet et Pierre-Yves Risold, est consacré aux rythmes, omniprésents dans notre environnement. Ils permettent aux organismes vivants d'anticiper les changements environnementaux afin d'adapter leur physiologie et leurs comportements. Le sujet est vaste et un dossier ne suffirait pas à en faire le tour, mais nous avons choisi d'aborder les points les plus saillants à la lumière des résultats les plus récents. Ce dossier débute avec les mécanismes des gènes de l'horloge chez les rongeurs et la drosophile, avant de considérer le rôle de la lumière comme signal biologique important dans la genèse des rythmes, son impact sur la rétine et sur les rythmes veille/sommeil. Ces différents rythmes jouent également un rôle important dans la régulation des grandes fonctions, par exemple sur la cognition, le contrôle neuroendocrinien de la reproduction, sur la nutrition et sur la neurogenèse. Mais les rythmes ne sont pas uniquement liés aux variations environnementales et vous lirez que notre rythme respiratoire est capable de moduler l'activité du cortex préfrontal et la dynamique du stress, de même que les oscillations corticales codent et influencent le traitement de l'information en modulant les capacités de perception et d'attention. Les oscillations corticales sont également impliquées dans nos interactions sociales : la synchronisation

comportementale entre deux individus s'accompagne de phénomènes de synchronisation de leurs réseaux cérébraux. Un dossier passionnant qui donne le tempo d'un vaste panorama des neurosciences.

Pour la rubrique Nouveauté, sous la houlette d'Annabelle Réaux-Le Goazigo, nous avons préparé une rétrospective des publications de cette rubrique au cours de la dernière décennie. Une façon de remettre en avant les différents résultats présentés. Replongez-vous sans attendre dans ces différents articles depuis l'émergence de l'aptitude à l'invention technique chez l'homme par Sophie de Beaune jusqu'aux nouveaux développements de l'utilisation des ultra-sons par les équipes de Mickaël Tanter et Jean-François Aubry, en passant par le thalamus cognitif de Matthieu Wolff et bien d'autres articles encore.

La découverte de la toxine botulinique rapportée par Laurent Tatu dans la rubrique Histoire aurait pu faire l'objet d'un article dans les Nouveautés tant cette découverte était inattendue et prometteuse pour le traitement des maladies neurologiques. Laurent Tatu nous explique dans le détail comment cette toxine, à l'origine du botulisme, une maladie grave induite par une intoxication alimentaire, est capable de bloquer l'action de l'acétylcholine au niveau de la jonction

neuromusculaire. Elle est maintenant utilisée pour traiter de nombreuses pathologies, notamment neurologiques. Une histoire passionnante.

Dans la Tribune libre, Jean-Michel Hupé s'interroge sur les pratiques en neurosciences, à l'heure des désastres écologiques et de la montée des extrémismes politiques. Il prolonge ainsi les propos abordés dans le n°67 par Daniele Schön et ses collaborateurs sur le rôle des neurosciences en regard du contexte climatique et environnemental. Il va beaucoup plus loin et ses propos ne vous laisseront sans doute pas indifférents. Cette tribune libre a suscité de nombreuses discussions au sein du comité de rédaction mais nous avons décidé

malgré tout de la publier car elle reflète aussi la pensée de certains chercheurs. Précisons qu'il s'agit de la position de l'auteur, et non de celle du comité éditorial, comme pour l'ensemble des articles de la Lettre.

Cette année est une année sans colloque mais peut-être avez-vous participé aux journées scientifiques à Toulouse, avec un programme alléchant autour de la cognition animale et humaine. A venir, n'oubliez pas le rendez-vous incontournable de la FENS, c'est demain, en juillet à Barcelone, la place où il faudra être où plus de 8 000 participants sont attendus.

En attendant, nous vous souhaitons une très bonne lecture et un bel été.

Une histoire de la toxine botulinique

D'un poison à un traitement des maladies neurologiques

LAURENT TATU

Département de neurologie et département d'anatomie. CHU Besançon-Franche-Comté. UFR sciences de la santé (Besançon).

Produite par la bactérie *Clostridium botulinum*, la toxine botulinique est responsable du botulisme, une maladie rare et grave qui provoque une paralysie musculaire progressive et qui peut entraîner le décès par insuffisance respiratoire. Le botulisme est le plus souvent dû à l'ingestion d'aliments mal conservés.

Le poison botulinique n'échappe cependant pas à l'aphorisme du physiologiste Claude Bernard (1813-1878) : "*Les poisons peuvent être employés comme agents de destruction de la vie ou comme moyens de guérison de maladies*". La toxine botulinique, conditionnée comme un médicament, est aujourd'hui reconnue comme un traitement efficace de nombreuses maladies neurologiques comme les dystonies cervicales et focales, le blépharospasme, le spasme hémifacial ou la spasticité.

En raison de son extrême toxicité, la toxine botulinique a été l'un des premiers agents à être envisagé comme un outil de la guerre bio-bactériologique. Elle s'est finalement avérée être une mauvaise arme mais les travaux de recherche militaire de la Seconde Guerre mondiale, aujourd'hui accessibles par l'étude des archives déclassifiées, sont à l'origine de son évolution vers le médicament efficace que nous connaissons.

Nous présentons ici, la synthèse de l'histoire de sa découverte et de son développement jusqu'aux premières autorisations officielles d'utilisation thérapeutique émises en 1989-1990 (1).

Justinus Kerner et l'émergence du botulisme

L'histoire de la maladie, aujourd'hui appelée botulisme, débute à la fin du XVIII^e siècle en Allemagne, dans le duché de Wurtemberg. Plusieurs foyers d'une maladie, parfois mortelle, associant des signes digestifs et

neurologiques, apparaissent après la consommation de boudins et de saucisses de production locale. La maladie est alors nommée *Wurstvergiftung* (intoxication à la saucisse) dans cette région dévastée par les guerres napoléoniennes, où les conditions d'hygiène alimentaire sont aléatoires.

Johann Heinrich von Autenrieth (1772-1835), professeur à la faculté de médecine de Tübingen, publie, en 1817, les cas détaillés rapportés par deux officiers de santé locaux, Johann Georg Steinbuch (1770-1818) et Justinus Kerner (figure 1).



Figure 1 : Justinus Kerner (1786-1862) (domaine public).

Intrigué par cette maladie, Kerner publie, en 1820, une première monographie qui décrit de manière plus précise

les troubles neurologiques et la paralysie respiratoire observés dans les intoxications à la saucisse. Il suggère des recommandations sur la cuisson des aliments pour limiter les risques de survenue de la maladie (2).

La cause de ces intoxications alimentaires reste cependant mystérieuse et de nombreuses hypothèses sont évoquées (intoxication à l'atropine, empoisonnement aux métaux...). Dans une nouvelle monographie, Kerner suspecte la responsabilité d'une substance toxique pour le système nerveux (Figure 2). Il nomme "poison gras" ce produit présent dans les saucisses mal conservées et réussit à intoxiquer différents animaux avec des aliments contaminés par cette substance. Il va jusqu'à poser sur sa propre langue de faibles quantités de ce "poison gras" et observe ainsi sur lui-même le développement à minima de signes neurologiques (3).

Kerner est un personnage singulier qui est aussi un écrivain, dont certains poèmes ont été mis en musique par Robert Schumann (1810-1856), et un passionné d'occultisme et de magnétisme. Il est un adepte des thèses sur le magnétisme, développées par Franz Anton Mesmer (1734-1815) dont il rédige la biographie.

À partir du milieu du XIX^e siècle, le terme botulisme, dérivé du latin *botulus* signifiant saucisse, devient fréquemment utilisé pour dénommer les intoxications à la saucisse. Il remplace la dénomination de "maladie de Kerner".

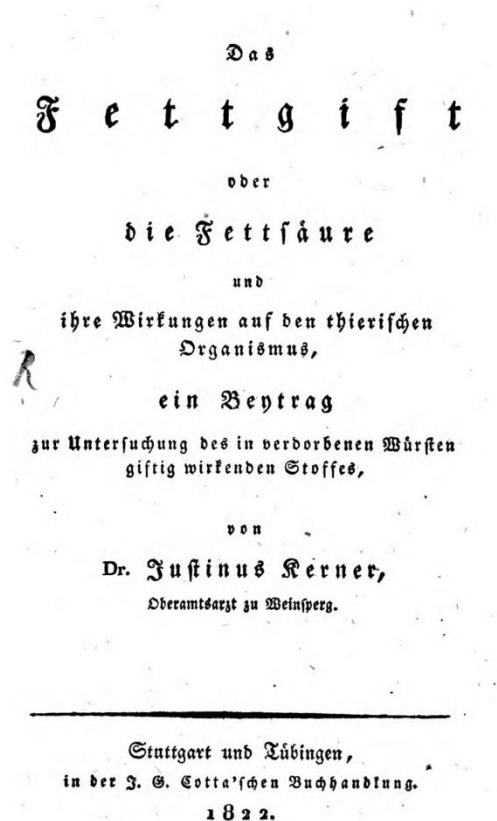


Figure 2 : Monographie de 1822 de Justinus Kerner (domaine public)

La découverte de *Bacillus botulinus* et de sa toxine

La nature du produit responsable de ces mystérieux empoisonnements est une source intarissable d'hypothèses. En pleine révolution pastoriennne, la piste d'une cause bactérienne devient de plus en plus vraisemblable. Elle est confirmée lors de l'étude des cas survenus, en décembre 1895, dans le village belge de Ellezelles. Les convives du même repas développent, à des degrés divers, des troubles digestifs et neurologiques. Trois d'entre eux décèdent d'une insuffisance respiratoire. Un jambon cru mal conservé est incriminé (4).

Le bactériologiste belge Émile van Ermengem (1851-1932), professeur à la faculté de médecine de Gand, pratique les analyses et fait part, en 1896, de ses premiers résultats (Figure 3). Il a découvert une bactérie strictement anaérobie qui donne naissance à des spores terminales et qu'il nomme *Bacillus botulinus* toujours en référence au terme latin *botulus* (saucisse) (Figure 4). Van Ermengem confirme que le bacille produit une substance active, une toxine, qui, lorsqu'elle est injectée à l'animal, reproduit les mêmes signes que ceux observés chez les patients (5).



Figure 3 : Émile van Ermengem (1851-1932) en 1897 (domaine public)

L'immunologie, science nouvelle, est utilisée par Walter Kempner (1869-1920) pour tenter de produire une antitoxine, c'est-à-dire des anticorps capables de neutraliser cette toxine. Il inocule à un animal vivant une toxine rendue inoffensive par un produit chimique. Cette toxine dénaturée, appelée anatoxine ou toxoïde, stimule la production d'anticorps qui sont ensuite recueillis dans le sérum de l'animal. L'antitoxine obtenue, administrée précocement, permet la guérison d'un animal qui a reçu une dose mortelle de toxine (6). À partir de 1910, par des méthodes utilisant des antitoxines, les premières

distinctions entre les différentes souches bactériennes de *Bacillus botulinus* sont réalisées.

Le botulisme est désormais décrit dans plusieurs pays européens et des cas survenant après la consommation de conserves de poisson ou de légumes sont rapportés. La première contamination meurtrière qui attire l'attention des médecins d'outre-Atlantique survient en 1913 en Californie. Les aliments incriminés sont des haricots conservés de manière artisanale. Ernest Charles Dickson (1881-1939) produit à cette occasion une importante monographie sur le sujet (7). Sous l'impulsion de la société américaine de bactériologie, au début des années 20, le terme *Bacillus botulinus* est progressivement remplacé par celui de *Clostridium botulinum*.



Figure 4 : *Bacillus botulinus* présenté dans la publication de van Ermengem en 1896 (domaine public).

En 1919-1920, plusieurs foyers de botulisme émergent aux États-Unis. Ils sont en rapport avec l'ingestion d'olives noires mal conservées et une véritable psychose alimentaire ("*ripe olive scare*") s'installe dans le pays (8) (Figure 5). À la suite de cet épisode, la scientifique américaine Georgina S. Burke (1886-1960), grâce à des techniques performantes, réussit enfin à démontrer que la bactérie est ubiquitaire, largement distribuée dans la nature. Elle montre également l'existence de deux souches américaines différentes et les nomme souches A et B. Dans la décennie qui suit, trois autres types, appelés C, D et E, sont identifiés.

En France, à l'Institut Pasteur, le professeur René Legroux (1877-1951) mène des travaux sur la recherche d'une sérothérapie et d'une vaccination. Avec son élève André Pierre-Marie (1891-1929), fils du neurologue célèbre Pierre Marie (1853-1940), il obtient une toxine concentrée à très grand pouvoir pathogène. Leurs travaux sont interrompus par le décès d'André Pierre-Marie en 1929 qui contracte le botulisme en manipulant cette toxine hautement agressive (9).



Figure 5 : Caricature américaine sur le botulisme transmis par les olives (San Francisco Examiner du 7 décembre 1919).

Les premières recherches militaires

Même si le traité de Versailles, signé le 28 juin 1919, bannit l'utilisation des armes chimiques, la toxine botulinique attire inévitablement l'attention des militaires. En juin 1925, le protocole de Genève, réaffirme, de manière ambiguë, l'interdiction des moyens bactériologiques en temps de guerre, mais il n'interdit pas le développement d'armes de ce type pour une utilisation contre des pays non signataires de l'accord.

La France, qui a signé le protocole en 1926, poursuit des recherches militaires officiellement uniquement sur un versant défensif. Le centre d'étude des explosifs du Bouchet à Vert-le-Petit, dans la région parisienne, et le laboratoire de René Legroux à l'Institut Pasteur participent à ces expérimentations. Le scientifique Auguste Trillat (1861-1944), reconnu pour ses travaux sur la désinfection et le formaldéhyde, est la figure centrale de ce programme. La Grande-Bretagne signe le protocole en 1930, mais la recherche sur les agents chimiques se poursuit dans les structures militaires créées en 1916 à Porton Down, près de Salisbury dans le Wiltshire. Durant la Drôle de guerre, les équipes française et anglaise échangent des plans d'obus contaminés par des bactéries.

L'Allemagne ratifie le protocole de Genève en 1929 mais son intérêt pour les armes bactério-chimiques reste limité. Les États-Unis, qui n'adhèrent pas au protocole avant 1975, s'intéressent à la question des armes chimiques mais leur intérêt pour les armes bactériologiques est faible.

Le Japon, qui ne ratifiera le protocole de Genève qu'en 1970, développe à partir de 1932, un programme de recherches militaires bactériologiques de très grande ampleur. Lors de la guerre sino-japonaise, le général

Shirō Ishii (1892-1959) établit à Pingfang, en Mandchourie occupée, un immense complexe dédié à la guerre bactériologique. Des recherches intensives sont menées sur le typhus ou l'anthrax, et à un moindre degré sur le botulisme, car les autorités japonaises ne considèrent pas la toxine botulinique comme une arme intéressante. Des expérimentations humaines et des vivisections sont conduites sur les populations civiles, les prisonniers de guerre chinois puis américains durant la Seconde Guerre mondiale. Le programme japonais causera la mort de dizaines de milliers de personnes.

Une toxine dans la Seconde Guerre mondiale

Au début du conflit, les pays alliés reçoivent de la part de leurs services de renseignement nombre d'informations tendant à prouver que l'Allemagne nazie développe des armes bactériologiques avec la toxine botulinique (10).

Influencé par ces renseignements, le gouvernement britannique développe le *Biological Warfare Committee*. Sur le site militaire de Porton Down, la toxine botulinique, désignée sous le nom de code "agent X", devient une des thématiques majeures de recherche avec celles concernant l'anthrax (agent N). Le microbiologiste Paul Fildes (1882-1971) est une des figures influentes du groupe de Porton Down.

Du côté américain, en 1941, la *National Academy of Sciences* constitue un comité d'experts qui préconise des recherches offensives en cas de nécessité de représailles. Le président Franklin D. Roosevelt (1882-1945), après de longues tergiversations, approuve finalement un plan qui crée le *War Reserve Service* dirigé par le chimiste George W. Merck (1894-1957). Un travail secret débute dans une vingtaine d'universités américaines et des structures de recherches sont construites. Le centre principal est installé à Frederick dans le Maryland sur le site de Camp Detrick, un petit aéroport de la *National Guard*. Une des quatre usines du complexe est dédiée à la production de toxine botulinique.

En 1944, en pleine période de préparation de l'opération *Overlord*, le débarquement allié pour la libération de l'Europe, les informations les plus alarmistes continuent de circuler (Figure 6). L'Allemagne nazie aurait désormais le potentiel technique pour diffuser le botulisme par voie aérienne et serait prête à l'utiliser sur le champ de bataille. Ces informations sont prises très au sérieux par le général américain Dwight D. Eisenhower (1890-1969) qui commande l'opération *Overlord*. Malgré les résultats négatifs des prélèvements effectués sur les prisonniers de guerre allemands à la recherche d'une immunisation contre le botulisme, la question de l'immunisation préventive des troupes de débarquement est soulevée.

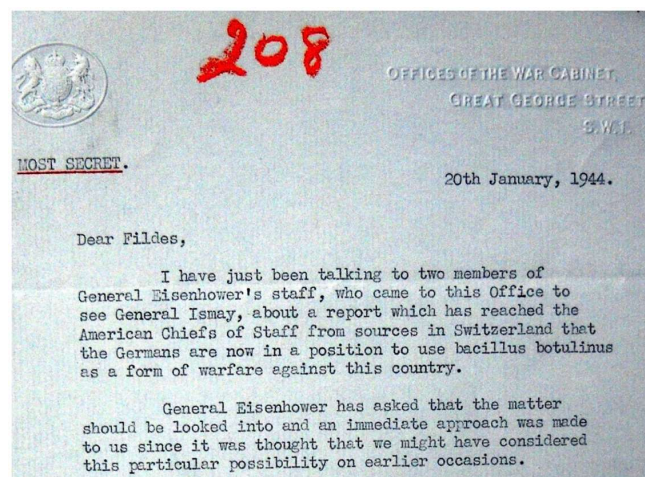


Figure 6 : un exemple de document déclassifié faisant état du risque d'utilisation du botulisme comme arme bactériologique (British National Archives (Kew). WO 188/654)

La production de toxoïde botulinique pour la préparation d'antitoxine devient intensive à Camp Detrick et Porton Down. Finalement, les derniers rapports des services de renseignement britanniques affirment par des preuves solides que l'armée allemande n'a pas la capacité d'utiliser efficacement la toxine botulinique comme arme bactériologique. Les responsables alliés abandonnent donc l'idée d'immuniser leurs troupes de débarquement (11).

Les troupes alliées qui débarquent sur les plages de Normandie à l'aube du 6 juin 1944 ne sont donc pas immunisées contre le botulisme et elles ne rencontreront pas d'attaque biologique allemande.

L'attitude réelle de l'Allemagne nazie sur la question des armes bactériologiques est connue par les rapports de la mission *ALSOS*. Cette mission scientifique secrète de l'armée américaine était chargée de rassembler les informations sur les recherches nucléaires menées par l'Allemagne nazie. Elle a également collecté des informations précieuses sur les armes chimiques et biologiques. Elle découvre qu'un comité allemand, dirigé par le bactériologiste Heinrich Kliewe (1892-1969), était chargé d'étudier la question de la guerre bactériologique. Ce comité a insisté pour entreprendre des recherches bactériologiques offensives mais Adolf Hitler (1889-1945) a confirmé à plusieurs reprises son interdiction de ce type de recherches. Heinrich Himmler (1900-1945), contrevenant aux ordres d'Hitler, autorise l'installation de laboratoires de recherches bactériologiques militaires et encourage des expérimentations humaines sur les déportés des camps de concentration. Le développement tardif de ces différentes structures constituées avec un piètre recrutement de scientifiques fait que leurs travaux resteront balbutiants.

Le programme de recherche allemand sur les armes bactériologiques reste donc très limité, voire insignifiant.

L'Allemagne nazie n'a jamais possédé d'armes bactériologiques, comme la toxine botulinique, prêtes à être utilisées sur le champ de bataille. Les motivations d'Hitler pour interdire un programme de recherche sur les armes bactériologiques restent peu claires (12).

De manière générale, la toxine botulinique n'a donc jamais été utilisée sur le champ de bataille ou dans des actions de sabotage durant la Seconde Guerre mondiale. Les recherches menées par les différents belligérants sont restées peu convaincantes et la conception d'armes pouvant servir de vecteurs à la toxine botulinique s'est avérée impossible.

Néanmoins, certaines légendes sur son utilisation par des agents spéciaux ou des partisans sont encore vivaces. L'attentat contre le haut dignitaire nazi Reinhard Heydrich (1904-1942), lors de l'opération *Anthropoid* en mai 1942 à Prague, en est un exemple. Grâce aux archives désormais déclassifiées, il est possible d'affirmer le caractère irréaliste de cette hypothèse. Cette légende a été principalement propagée dans les années 1980 par le microbiologiste britannique Paul Fildes (1882-1971), qui dirigeait des recherches sur les toxines à Porton Down (13).

Un poison qui devient remède

En 1822, de manière prémonitoire, Justinus Kerner avait déjà évoqué la possibilité d'utiliser le "poison gras", l'agent pathogène responsable selon lui des cas d'intoxications par les saucisses, comme un outil thérapeutique de l'hyperactivité du système nerveux ou les mouvements anormaux de la "danse de Saint-Guy". De manière plus concrète, ce sont les travaux de recherche militaire qui ont véritablement servis de base au développement thérapeutique de la toxine botulinique.

La rencontre de plusieurs scientifiques va être déterminante pour ce développement. Le biochimiste Edward J. Schantz (1908-2005), qui a travaillé à Camp Detrick durant la Seconde Guerre mondiale, met au point une toxine botulinique purifiée et cristalline. Il fournit cette toxine à plusieurs chercheurs pour leurs travaux scientifiques, en particulier aux physiologistes Vernon B. Brooks (1923-2017) et Arnold Stanley Burgen (1922-2022) qui élucident son mécanisme d'action en montrant qu'elle bloque l'action du neurotransmetteur acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire (14). Schantz fournit également de la toxine au neurophysiologiste Daniel B. Drachman (1932-2022) qui travaille sur le rôle de l'acétylcholine comme "facteur trophique". Drachman va mettre en contact Schantz et un ophtalmologiste de San Francisco Alan B. Scott (1932-2021) qui recherche

des poisons pouvant paralyser les muscles oculo-moteurs pour aider au traitement du strabisme (Figure 7).

À partir de 1968, Scott utilise la toxine fournie par Schantz et les résultats obtenus sur le strabisme de l'animal sont encourageants. Après quatre années d'attente, Scott obtient une réponse positive à sa demande d'autorisation d'étude sur le strabisme de l'homme. Schantz prépare une quantité suffisante de toxine botulinique pour pouvoir organiser des études cliniques. Les premiers résultats des travaux de Scott dans le strabisme humain, publiés en 1980 et 1981, sont très positifs (15).

Scott met alors la toxine botulinique à disposition des chercheurs et des cliniciens. La demande est rapidement très importante et il comprend qu'il est nécessaire d'accroître les capacités de production. Pour aller plus loin dans le développement, Alan Scott décide donc de fonder sa propre compagnie qu'il nomme *Oculinum*. Les contraintes liées à la production sont énormes et Scott recherche une société pharmaceutique intéressée par le produit. En 1984, il approche plusieurs compagnies pharmaceutiques pour leur proposer de fabriquer le médicament mais toutes refusent arguant un marché limité ou une absence de brevet. À partir de 1985, Schantz commence à travailler avec le biologiste Eric A. Johnson pour améliorer la qualité des lots fournis à Scott (16).

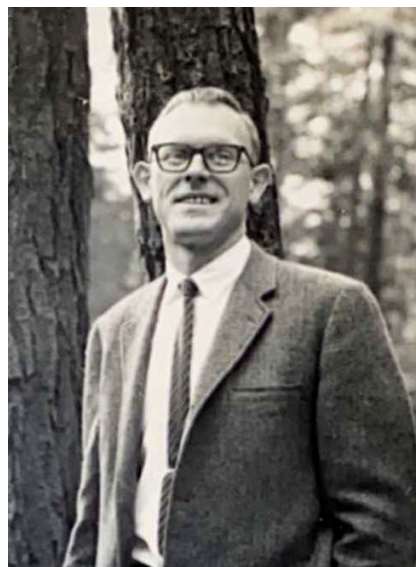


Figure 7: Alan B. Scott (1932-2021)
(<https://honoringalanscottmd.com>)

D'autres indications thérapeutiques de la toxine botulinique se développent dans le blépharospasme, le spasme hémifacial, la dystonie cervicale et la spasticité grâce à des travaux menés par Scott ou par d'autres médecins. Il est désormais clair, qu'en plus du traitement du strabisme, la toxine botulinique peut occuper une place majeure dans le traitement des mouvements anormaux.

Oculinum reçoit la première approbation d'utilisation de la *Food and Drug Administration* le 29 décembre 1989 pour le traitement du strabisme, du blépharospasme et de l'hémispasme facial (Figure 8). En 1991, Scott vend finalement sa société à *Allergan Inc* avec 125 mg du lot original de toxine botulinique. *Allergan Inc.* commercialise d'abord la toxine sous le nom *Oculinum injectable* puis choisit d'appeler le produit *Botox*, appellation approuvée par la *Food and Drug Administration* en 1992 (17).

La diffusion de la toxine hors des Etats-Unis, en particulier vers l'Europe, se fait par les nombreux cliniciens qui viennent visiter Scott pour apprendre les techniques d'injection de la toxine botulinique. Ils en repartent fréquemment avec des échantillons du produit.

En Grande Bretagne, en 1984, la firme *Porton International* établit un partenariat avec le *Centre for Applied Microbiology and Research* de Porton Down pour la commercialisation du produit dérivé des travaux militaires de la Seconde Guerre mondiale. Une toxine est ainsi commercialisée sous le nom de *Dysport*, contraction de dystonie et de Porton Down. Après plusieurs études aux résultats irréfutables, *Dysport* est approuvé au Royaume-Uni en décembre 1990.

L'utilisation de la toxine botulinique se répand alors dans le reste de l'Europe. Son intérêt cosmétique pour la réduction des rides, déjà évoqué par Alan Scott émerge dans le courant des années 1990. Durant les deux dernières décennies, les indications thérapeutiques de la toxine botulinique se sont considérablement élargies à de nombreuses pathologies, principalement neurologiques.

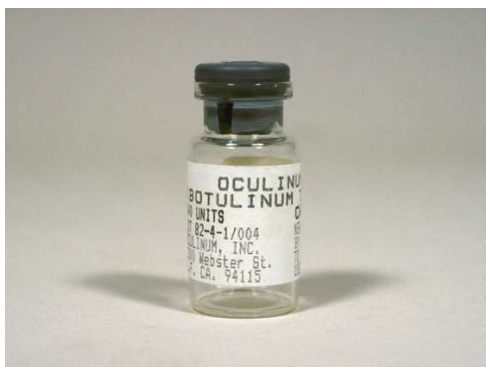


Figure 8 : Flacon de 140 unités de toxine *Oculinum* (National Museum of American History – Washington)

Références

- (1) Laurent Tatu. *Une brève histoire de la toxine botulinique. De la découverte d'un poison à son utilisation thérapeutique.* Georg (Genève) 2024.
- (2) Justinus Kerner. *Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste.* 1820. Tübingen : Osiander.
- (3) Justinus Kerner. *Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beitrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes.* 1822. Stuttgart und Tübingen : Cotta.
- (4) Pieter P. Devriese. *On the discovery of Clostridium botulinum.* Journal of the History of Neurosciences 1999 ; 8 : 43-50.
- (5) Émile van Ermengem. *Untersuchungen über Fälle von Fleischvergiftung mit Symptomen von Botulismus.* Centralblatt für Bakteriologie 1896 ; vol XIX : 442-444. Émile van Ermengem. *Recherches sur des empoisonnements produits à Ellezelles (Hainaut) par du jambon.* Annales de la société de Gand vol. LXXV 1896 : 28-30.
- (6) Walter Kempner. *Weiterer Beitrag zur Lehre von der Fleischvergiftung. Das Antitoxin des Botulismus.* Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten , 1897 ; 26 : 481-500.
- (7) Ernest C. Dickson. *Botulism. A clinical and experimental study.* Rockefeller Institute for Medical Research, Monograph n°8, 1918.
- (8) James Harvey Young. *Botulism and the ripe olive scare of 1919-1920.* Bulletin of the History of Medicine 1976 ; 50 : 372-391.
- (9) Pierre Béhague. *André Pierre Marie (1891-1929).* Presse Médicale 1929, 3 août 1929 : 1017-1018.
- (10) Laurent Tatu, Jean-Paul Feugeas. *Botulinum toxin in WW2 German and Allied armies: Failures and myths of weaponization.* European Neurology 2021 ; 84 : 53-60.
- (11) British National Archives (Kew). WO 188/653. WO 188/654. CAB 121/103.
- (12) Erhard Geissler. *Biological warfare activities in Germany, 1923-45.* In: Biological and toxin weapons: research, development, and use from the Middle Ages to 1945. Oxford; New York: Oxford University Press; 1999.
- (13) Laurent Tatu, Wolfgang Jost, Julien Bogousslavsky. *The botulinum toxin legend of Reinhard Heydrich's death.* Neurology 2017 ; 89 : 84-87.
- (14) Vernon B. Brooks. *The action of botulinum toxin on motor-nerve filaments.* Journal of Physiology 1954 ; 123 : 501-515. Arnold S. Burgen. Frank Dickens, LJ Zatman. *The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction.* Journal de physiologie 1949 ; 109 : 10-24.
- (15) Alan B. Scott, Arthur Rosenbaum, Carter C. Collins. *Pharmacologic weakening of extraocular muscles.* Investigative Ophthalmology 1973 ; 12 : 924-927. Alan B. Scott. *Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery.* Journal of pediatric ophthalmology and strabismus. 1980 ; 17 : 21-25.
- (16) Edward J. Schantz, Eric A. Johnson. *Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine.* Microbiological reviews 1992 ; 56 : 80-99.
- (17) Alan B. Scott. *Development of botulinum toxin therapy.* Dermatologic Clinics 2004 ; 22 : 131-133.

Rythmes et cerveau

Par YVES TILLET ET PIERRE-YVES RISOLD

Les rythmes sont partout. Circadiens ou saisonniers, ils ont façonné au fil de l'évolution l'organisation des êtres vivants, de la cellule au comportement. Ce dossier explore les grandes avancées récentes dans ce domaine, des mécanismes moléculaires les plus fondamentaux jusqu'aux rythmes cérébraux qui structurent notre vie sociale et cognitive.



Tout commence à l'échelle moléculaire. Anne-Marie François-Bellan décrypte le fonctionnement des « sabliers moléculaires » de l'horloge circadienne, tandis que François Rouyer en explore la base génétique chez la drosophile, un modèle qui a profondément renouvelé notre compréhension des horloges biologiques. La lumière est le premier synchroniseur de ces horloges. Amandine Bery et Marie-Paule Felder-Schmittbuhl décrivent comment des cellules rétinienne spécialisées — distinctes des photorécepteurs classiques — acheminent l'information lumineuse aux noyaux suprachiasmatiques. Maelys Souilhol et Claude Gronfier analysent ensuite les effets

non visuels de la lumière et soulignent l'importance d'une exposition adaptée pour maintenir des rythmes de sommeil sains. Mais le sommeil n'est pas un simple temps de repos, et Joy Perrier montre son rôle crucial dans les processus mnésiques et les conséquences cognitives de ses perturbations. Marine Dourte et Christina Schmidt précisent quant à elles comment l'alternance veille/sommeil module nos performances au fil de la journée : nous ne sommes tout simplement pas égaux à toutes les heures.

Les rythmes concernent également les grandes fonctions biologiques qui obéissent elles aussi à des temporalités précises. Louise Sicot, Elisa Nied et Valérie Simonneaux décrivent les mécanismes neuroendocriniens qui régissent les rythmes reproducteurs chez les mammifères. Etienne Challet explore les liens entre rythmes alimentaires et organisation temporelle circadienne, et comment un régime déséquilibré peut les perturber durablement. Plus inattendu, la photopériode est capable de moduler la neurogenèse adulte et Martine Migaud montre comment cette modulation participe à la régulation saisonnière de la reproduction.

L'influence des rythmes remonte aussi vers le cerveau. Karim Benchenane révèle comment le rythme respiratoire module l'activité du cortex préfrontal et la dynamique du stress — bien au-delà du simple apport en oxygène. Enfin, les oscillations cérébrales constituent un niveau d'organisation à part entière. Grégor Thut et Laura Dugué montrent leur rôle dans la

modulation de l'attention et de la perception. Guillaume Dumas clôt ce dossier en explorant comment la synchronisation des rythmes neuronaux sous-tend les

interactions sociales, avec des perspectives prometteuses en psychiatrie et dans les interfaces cerveau-machine.

Bonne lecture.



Les sabliers moléculaires de l'horloge circadienne
Par Anne-Marie François-Bellan

Voir l'article PDF



Une horloge cérébrale multi-oscillateurs chez la drosophile
Par François Rouyer

Voir l'article PDF



Rythmes circadiens et Rétine
Par Amandine Bery, Marie-Paule Felder-Schmittbuhl

Voir l'article PDF



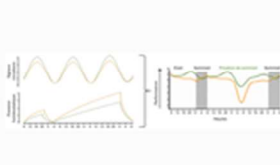
La lumière comme signal biologique : rythmes circadiens, sommeil et hygiène lumineuse
Par Maëlys Souilhol, Claude Gronfier

Voir l'article PDF



Rythme veille/sommeil et cognition
Par Joy Perrier

Voir l'article PDF



La cognition a-t-elle un horaire ? Rythmes circadiens, sommeil et performance
Par Marine Dourte, Christina Schmidt

Voir l'article PDF



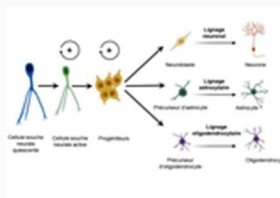
Régulation et perturbation des rythmes reproducteurs chez les mammifères
Par Louise Sicot, Éliisa Nied, Valérie Simonneaux

Voir l'article PDF



Horloges cérébrales et nutrition
Par Étienne Challet

Voir l'article PDF



Neurogenèse adulte et rythmes saisonniers
Par Martine Migaud

Voir l'article PDF



Initiation → Inhibition / Respiration 4Hz → **Maintenance**

Amplitude

2 Stimulation électrique

Quand le souffle façonne l'émotion : comment le rythme respiratoire module le cortex...

Par Karim Benchenane

[Voir l'article](#) 



rythmes du cerveau

rythmes de l'expiration vocale

attentionnel, moteur, sensoriel

environnement

rythmes de la parole

Les rythmes cérébraux de l'attention et de la perception

Par Gregor Thut, Laura Dugué

[Voir l'article](#) 



Intra-cérébrale

Intra-agent

Inter-cérébrale

Inter-agent

Échelle de couplage

Synchronisation cérébrale : des rythmes neuronaux aux interactions sociales

Par Guillaume Dumas

[Voir l'article](#) 

Les sabliers moléculaires de l'horloge circadienne

ANNE-MARIE FRANÇOIS-BELLAN

Inst Neurophysiopathol, CNRS, INP, Aix-Marseille Univ, Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales, Campus Timone, 27 Bd Jean Moulin, Marseille, France

Introduction

La rotation de la Terre impose aux organismes vivants des variations environnementales rythmiques, auxquelles l'adaptation confère un avantage évolutif majeur. Cette pression sélective a conduit à l'émergence d'horloges biologiques endogènes chez tous les organismes vivants, permettant l'anticipation et la synchronisation des fonctions biologiques avec les cycles environnementaux. En l'absence de synchroniseurs externes dont le principal est le cycle solaire journalier, la rythmicité des fonctions biologiques persiste. Cette rythmicité endogène dite circadienne, se caractérise par une période proche de 24 heures, distincte de la période nyctémérale (24 heures précise) imposée par l'alternance jour-nuit. Chez les mammifères, le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus constitue l'horloge circadienne centrale. Il intègre les signaux environnementaux et assure la mise à l'heure de l'organisme.

Au niveau cellulaire, la rythmicité circadienne repose sur un oscillateur moléculaire autonome, basé sur des boucles de rétrocontrôle transcriptionnel négatif impliquant l'expression périodique de gènes spécifiques dits gènes de l'horloge. Ce mécanisme est présent dans toutes les cellules de l'organisme, faisant de l'horloge circadienne un système multi-oscillateur. Le NSC joue un rôle central dans ce réseau en coordonnant et synchronisant les horloges cellulaires au sein des tissus, condition essentielle à l'émergence de rythmes circadiens cohérents à l'échelle de l'organisme. Les signaux temporels du NSC sont transmis aux tissus périphériques et aux régions cérébrales extra-NSC via des voies neuronales, hormonales — notamment les glucocorticoïdes — et comportementales, telles que les

cycles veille-sommeil et alimentaires. Des travaux récents montrent cependant que les interactions entre l'horloge centrale et les horloges périphériques ne sont pas unilatérales. Ainsi, l'horloge périphérique du foie peut rétroagir sur l'horloge centrale et réguler la physiologie et le comportement circadiens (1). De plus, les horloges périphériques peuvent également être synchronisées de manière indépendante du NSC par des signaux métaboliques, en particulier les rythmes d'alimentation, soulignant leur capacité d'intégration locale des signaux systémiques et nutritionnels.

L'horloge circadienne régule la rythmicité d'un large spectre de processus biologiques, allant des niveaux moléculaire et cellulaire aux fonctions physiologiques, métaboliques et comportementales. La rythmicité de la plupart de ces processus repose sur l'expression rythmique de gènes. Les approches génomiques à haut débit ont révélé l'ampleur du transcriptome rythmique, qui représente entre 8 % et 40 % des gènes exprimés selon les tissus et les conditions environnementales. Ces analyses ont également révélé que chaque tissu possède un répertoire spécifique de gènes rythmiques, avec un chevauchement limité entre les transcriptomes rythmiques des différents tissus. Chez la souris, il est aujourd'hui estimé que plus de la moitié des gènes codant pour des protéines présentent une oscillation circadienne.

Alors que cette expression rythmique des gènes était initialement considérée comme résultant principalement d'une transcription rythmique, l'étude des ARN naissants a mis en évidence que moins de 30 % des ARNm circadiens sont régulés par la transcription de novo, soulignant le rôle prépondérant des mécanismes post-

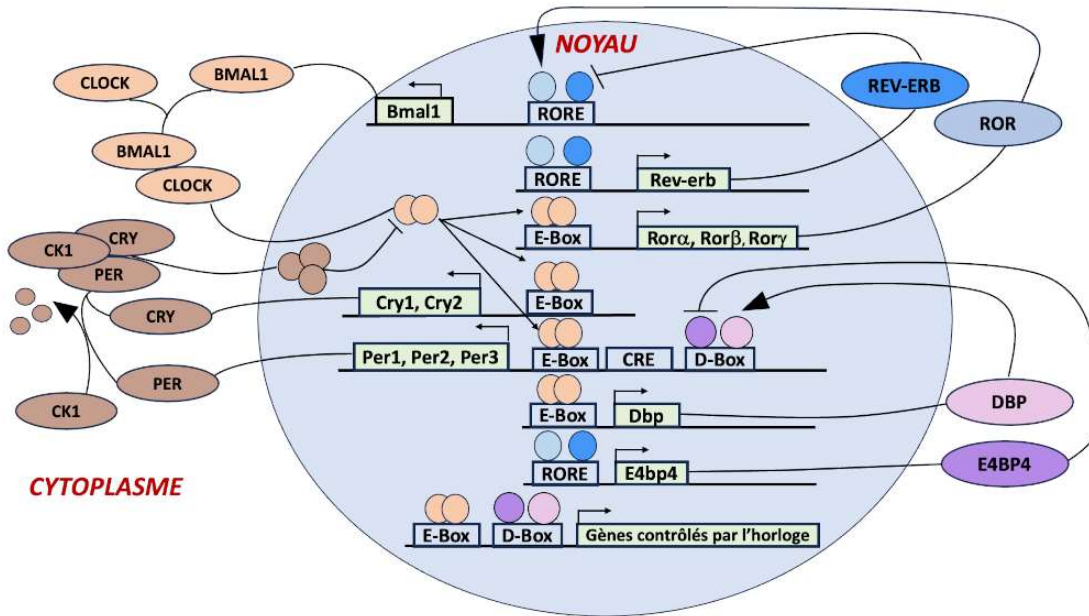


Figure 1 – Mécanisme moléculaire des oscillations circadiennes chez les mammifères

Le mécanisme moléculaire à la base de la rythmicité circadienne repose sur des boucles d'auto-régulation de la transcription ayant une période d'environ 24h. La boucle principale (couleur marron) implique le complexe dimérique activateur constitué des protéines CLOCK/BMAL1 (en marron clair). Ce complexe active la transcription des gènes *Per*, *Cry* et *ROR* via des séquences E-Box présentes dans leur promoteur. Les protéines *PER* et *CRY* associées en hétérodimères (en marron foncé) vont rétroinhiber leur propre transcription, formant une première boucle de rétrocontrôle transcriptionnel négatif. Le niveau d'expression des protéines *PER* dans le cytoplasme est régulé par la Caséine kinase 1 (*CK1*) qui contrôle sa dégradation cytoplasmique. Les protéines *REV-ERB* α,β et *ROR* α,β,γ inhibent (en bleu foncé) et activent (en bleu clair), respectivement, la transcription de *Bmal1* en se liant sur des séquences *RORE*, formant une boucle d'auto-régulation secondaire (couleur bleue). Une autre boucle secondaire d'auto-régulation (couleur violette) implique les protéines circadiennes *DBP* et *E4BP4* qui vont, respectivement, activer (en violet clair) ou inhiber (en violet foncé) la transcription de *Per1* en se liant sur une séquence *D-Box* présente dans son promoteur. Ces deux protéines peuvent aussi agir comme des relais entre l'oscillateur moléculaire et les gènes contrôlés par l'horloge via des *D-Box* dans leur promoteur.

transcriptionnels dans le contrôle de l'expression rythmique des gènes.

Mécanisme moléculaire des oscillations circadiennes

Au niveau cellulaire, le mécanisme de l'oscillateur moléculaire repose sur des gènes spécifiques dits gènes de l'horloge (CG, pour *Clock-Gene*). Bien que les CG varient selon les espèces, l'organisation générale du mécanisme est largement conservée. En effet, chez la plupart des vertébrés, ce mécanisme repose sur des boucles de rétroaction transcriptionnelle associant des facteurs activateurs et répresseurs (Figure 1).

Ces boucles génèrent des oscillations endogènes d'une période proche de 24 heures. Chez les mammifères, la boucle principale de l'oscillateur moléculaire est gouvernée par le complexe transcriptionnel *BMAL1/CLOCK*, qui forme la branche activatrice de la boucle. Ce complexe induit l'expression des gènes *Period* (*Per1*, *Per2*, *Per3*) et *Cryptochrome* (*Cry1* et *Cry2*) par sa fixation sur des éléments de type E-Box situés dans leurs régions promotrices. Les protéines *PER* et *CRY* s'accumulent dans le cytoplasme, s'associent en dimères

et transloquent dans le noyau où elles inhibent l'activité transcriptionnelle de *BMAL1/CLOCK*, établissant ainsi la branche répressive de la boucle principale. Cette dynamique temporelle d'activation et de répression constitue le fondement moléculaire de l'oscillation circadienne. La précision et la robustesse de cet oscillateur sont renforcées par des boucles secondaires interconnectées impliquant des récepteurs nucléaires apparentés aux récepteurs de l'acide rétinoïque, notamment *ROR* (*ROR* α , *ROR* β , *ROR* γ) et *REV-ERB* (*REV-ERB* α et *REV-ERB* β). Ces facteurs régulent de façon antagoniste la transcription de *Bmal1* via des éléments *RORE* présents dans son promoteur, assurant la stabilisation de la phase, de l'amplitude et de la période des oscillations circadiennes (Figure 1). Des facteurs transcriptionnels tels que *DBP* (*D-Box* binding protein) et *E4BP4*, également appelé *NFIL3*, sont transcrits de manière rythmique et vont à leur tour, en se liant à des éléments de type *D-Box* dans les régions promotrices des gènes *Per*, contrôler de manière antagoniste leur transcription formant ainsi une autre boucle secondaire de régulation (Figure 1).

Contrôle transcriptionnel de la rythmicité de l'expression génique

Lorsque la régulation circadienne s'exerce au niveau transcriptionnel, les gènes contrôlés par l'horloge (CCGs pour *Clock-Controlled-Genes*) peuvent constituer des cibles directes de l'oscillateur moléculaire. Dans ce cas, le contrôle repose sur la présence, au sein des régions promotrices des CCGs, de séquences consensus reconnues par les composants de l'oscillateur moléculaire, telles que les éléments de type E-Box, D-Box et/ou RORE (Figure 1).

En l'absence de ces éléments régulateurs dans les promoteurs des CCGs, l'oscillateur circadien peut néanmoins moduler leur transcription par des mécanismes indirects. Ces derniers impliquent des cascades transcriptionnelles dans lesquelles les cibles primaires de l'oscillateur sont des facteurs de transcription agissant comme intermédiaires entre l'oscillateur et les CCGs, tels que DBP ou E4BP4 (Figure 1).

Par ailleurs, l'oscillateur circadien peut également influencer l'expression rythmique des CCGs en modulant de manière circadienne l'activité de cofacteurs transcriptionnels. Ainsi, des études menées dans une lignée cellulaire hypophysaire ont montré que l'activation circadienne du promoteur de la prolactine dépend de l'expression rythmique des cofacteurs NONO et SFPQ, lesquels interagissent avec des facteurs de transcription dépourvus de rythmicité intrinsèque (2).

Importance des régulations post-transcriptionnelles dans la rythmicité de l'expression génique

Il est désormais bien établi que la majorité des gènes présentant une expression circadienne sont régulés principalement au niveau post-transcriptionnel. Bien que ces mécanismes post-transcriptionnels impliqués dans la régulation du transcriptome rythmique aient été largement décrits chez les mammifères, des études menées chez d'autres organismes modèles, en particulier la drosophile, ont fourni des avancées conceptuelles majeures. À cet égard, des travaux pionniers déterminants ont été réalisés par l'équipe de Michael Rosbash (Howard Hughes Medical Institute, Brandeis University, Waltham, USA), récompensé, conjointement avec deux autres chronobiologistes (Jeffrey C. Hall et Michael W. Young), par le prix Nobel de physiologie/médecine en 2017 pour la compréhension des bases moléculaires de l'horloge circadienne.

Chez les mammifères, il a été démontré que de nombreuses étapes, voire l'ensemble du cycle de vie d'un

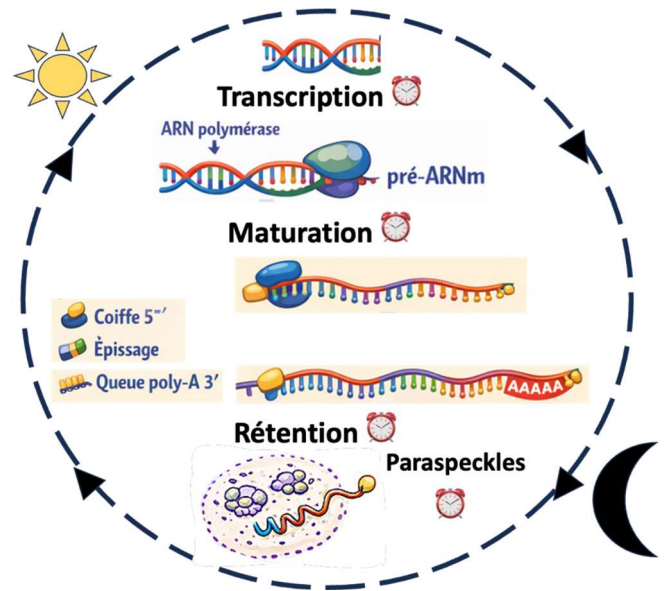


Figure 2 – Contrôle circadien du transcriptome : rythmicité des étapes du cycle de vie des ARN

L'horloge circadienne est impliquée dans le contrôle de l'expression génique à différents niveaux, depuis la transcription de l'ADN en pré-ARNm par l'ARN polymérase II jusqu'aux étapes de maturation post-transcriptionnelle qui incluent l'ajout de la coiffe en 5', l'épissage des introns et la polyadénylation en 3'. Au-delà de ces mécanismes de contrôle, une régulation temporelle du transcriptome est assurée par la rétention nucléaire transitoire de sous-ensembles d'ARNm, notamment au sein des structures nucléaires, les paraspeckles, modulant ainsi la disponibilité cytoplasmique des transcrits. L'ensemble de ces mécanismes post-transcriptionnels, placés sous le contrôle de l'horloge circadienne, jouent un rôle majeur dans les oscillations circadiennes du transcriptome de l'organisme.

(pré-)ARNm au sein de la cellule, peuvent être soumises à une régulation circadienne (Figure 2).

Chaque phase de la maturation de l'ARN est ainsi susceptible d'être contrôlée rythmiquement, ce qui inclut la régulation de la région 5'UTR par des mécanismes dépendants ou indépendants de la coiffe, l'épissage alternatif ou l'efficacité de l'épissage, ainsi que la stabilité de l'ARN. Cette dernière peut être modulée par la longueur de la queue poly(A) ou par l'utilisation de sites de polyadénylation alternatifs. La rétention nucléaire des ARNm et leur export cytoplasmique peuvent également présenter une dynamique circadienne. Enfin, la dégradation des ARNm peut également suivre un rythme circadien, notamment via l'action de microARNs dont l'expression est elle-même rythmique (pour revue voir (3)).

Un mécanisme impliquant des corps nucléaires

Au-delà des différentes étapes de maturation de l'ARN, le trafic nucléocytoplasmique des ARNm peut suivre un rythme circadien (Figure 2). Certains ARNm sont retenus de manière rythmique dans le noyau par des structures

nucléaires spécialisées appelées paraspeckles (Figure 3) (4).

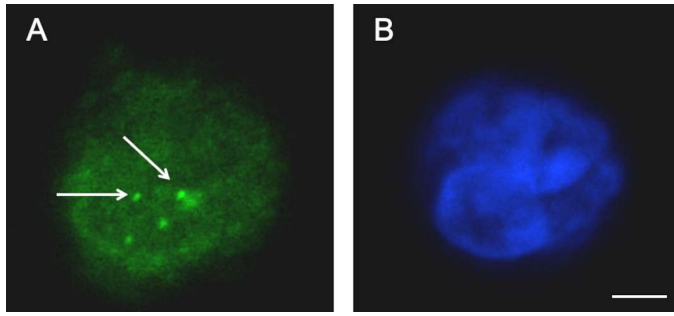


Figure 3 – Hybridation In Situ de Fluorescence de l'ARN Neat1 (RNA-FISH) dans des cellules de la lignée hypophysaire GH4C1
 A : Le marquage de l'ARN Neat1 est visualisé en microscopie confocale à balayage laser dans une cellule hypophysaire de la lignée GH4C1. Il apparaît sous forme de quelques petits foyers (flèches). Ces foyers sont localisés à l'intérieur du noyau, parfois à proximité de ses limites. B : Le noyau est visualisé par coloration au Hoechst. Échelle : 5 μ m.

Cette rétention contribue au contrôle post-transcriptionnel de l'expression des gènes correspondants.

Les paraspeckles se forment autour du long ARN non codant Neat1 (Nuclear Enriched Abundant Transcript 1), qui existe sous deux isoformes : Neat1_1 (courte) et Neat1_2 (longue), cette dernière étant indispensable à l'assemblage des paraspeckles, en association avec plusieurs protéines de liaison à l'ARNm (RBP).

Neat1 présente une expression circadienne dans divers tissus, tels que l'hypophyse, le NSC, la rate et la glande surrénale (4). C'est également le cas dans des lignées cellulaires qui ont conservé leur horloge endogène et peuvent être synchronisées entre elles comme les cellules endothéliales humaines HUVEC (5) ou la lignée hypophysaire de rat GH4C1 (4). Dans cette dernière, l'expression de l'ensemble des composants des paraspeckles, y compris Neat1, suit un rythme circadien, entraînant des variations temporelles du nombre de paraspeckles au sein du noyau des cellules (4). En raison de leur profil circadien d'expression et de leur rôle dans la rétention nucléaire des ARNm, les paraspeckles assurent une rétention nucléaire rythmique de nombreux ARNm, et c'est ainsi via le contrôle spatio-temporel de ces ARNm qu'ils permettent l'expression circadienne des gènes correspondants (4).

-Contribution des paraspeckles au fonctionnement de l'horloge circadienne

L'association de la technique de RNA pull-down (6) avec le séquençage haut débit des ARN a permis d'identifier de nombreux ARNm associés aux paraspeckles, suggérant que, par ce mécanisme post-transcriptionnel, Neat1 pourrait jouer un rôle majeur dans la régulation de l'expression circadienne des gènes dans les structures où son expression est rythmique. De fait, environ un quart des gènes présentant une expression circadienne dans

les cellules hypophysaires GH4C1 sont des cibles des paraspeckles (7).

Dans ces cellules, l'inactivation de Neat1 qui entraîne la disparition des paraspeckles (4), affecte la rythmicité d'environ 15 % des gènes circadiens (7). Certains gènes acquièrent un profil rythmique après suppression de Neat1, d'autres deviennent arythmiques, et certains présentent un profil circadien différent selon le génotype (7). Notamment, plusieurs CG font partie des gènes dont la rythmicité est altérée en l'absence de Neat1, ce qui renforce la notion que les paraspeckles contribuent significativement au fonctionnement de l'horloge circadienne.

À l'échelle comportementale, des études chez la souris ont montré que les souris knockout pour Neat1 présentent un rythme d'activité locomotrice dont la phase est inversée par rapport aux souris sauvages. Ces observations soulignent le rôle clé de Neat1 et des paraspeckles dans la coordination des rythmes circadiens au niveau cellulaire et physiologique.

-Mécanismes de liaison des paraspeckles aux ARNm cibles

La manière dont les ARNm se lient aux paraspeckles reste seulement partiellement élucidée. Il est établi cependant que Neat1 lui-même peut lier des ARNs par appariement direct de bases (8). Ainsi, au-delà de son rôle dans la formation et le maintien des paraspeckles, Neat1 contribue également à leur fonction de rétention nucléaire des ARNm. Il se lie directement à plus de 30 % des transcrits cibles des paraspeckles, principalement via l'extrémité 5' de son isoforme longue, suggérant que les ARNm associés par liaison directe se localisent essentiellement à la périphérie des paraspeckles (8).

La recherche de déterminants moléculaires dans les ARNm cibles a permis d'identifier deux motifs permettant cette association. Premièrement, les répétitions inversées de séquences Alu (IRAlu) situées dans la région 3'UTR des ARNm permettent leur liaison aux paraspeckles (4,9). Deuxièmement, cette liaison peut aussi impliquer une séquence présente également dans la région 3'UTR qui est constituée de 15 nucléotides et précédée en 5' d'une région riche en cytosine (10). L'analyse par spectrométrie de masse des protéines capables de se lier à cette séquence a révélé que plus de la moitié d'entre elles sont des protéines des paraspeckles, suggérant qu'elles pourraient agir comme des relais entre les paraspeckles et les ARNm cibles (10).

Conclusion

Le système circadien des mammifères est désormais reconnu pour sa capacité à contrôler de multiples étapes du cycle de vie des ARN, depuis leur maturation jusqu'à leur exportation cytoplasmique et leur dégradation. Étant

donné que la transcription de novo ne représente qu'une faible proportion des ARNm circadiens, il apparaît clairement que les mécanismes post-transcriptionnels jouent un rôle central dans le contrôle de l'expression génique circadienne.

Des travaux pionniers ont montré que l'horloge circadienne contrôle la maturation des ARNm, généralement orchestrée par des protéines de liaison à l'ARN (RBP) ciblant les sites d'épissage ou les régions 5'UTR et 3'UTR, avec contrôle de la coiffe, de l'épissage et de la stabilité des transcrits. Au-delà de ce contrôle de la maturation, des études plus récentes ont révélé que d'autres étapes du cycle de vie de l'ARN sont également soumises à une régulation circadienne, comme la rétention nucléaire rythmique par les paraspeckles ou la dégradation par les microARN.

Le contrôle circadien exercé par l'horloge est toutefois beaucoup plus complexe et repose non seulement sur la diversité des mécanismes post-transcriptionnels, traductionnels et post-traductionnels identifiés, mais aussi sur leur interconnexion. Un exemple notable est fourni par la RBP CIRBP (Cold-Inducible RNA Binding Protein), qui, en réponse à une simulation des fluctuations circadiennes de la température corporelle, régule l'expression de gènes circadiens en contrôlant plusieurs étapes post-transcriptionnelles, telles que la polyadénylation alternative, l'efficacité de l'épissage et l'exportation nucléaire.

Il reste encore à déterminer dans quelle mesure plusieurs de ces processus interconnectés peuvent réguler rythmiquement un même ARN. Néanmoins, il est probable que, pour coordonner la période, la phase et l'amplitude du rythme de milliers de protéines impliquées dans une vaste gamme de processus biologiques rythmiques, l'horloge circadienne doit exercer un contrôle fin et multi-niveaux de l'expression des gènes circadiens, tant au sein des cellules qu'au niveau des tissus centraux et périphériques.

anne-marie.francois@univ-amu.fr

Références

- (1) Delbès A.-S. et al. (2023) *Sci Adv*, 9, eadf2982.
- (2) Guillaumond F. et al. (2011) *The FASEB Journal*, 25, 2740–2756.
- (3) Torres M. et al. (2018) *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 10.1002/wrna.1467.
- (4) Torres M. et al. (2016) *eLife*, 5, e14837.
- (5) Wu X. et al. (2019) *Exp Cell Res*, 10.1016/j.yexcr.2019.05.032.
- (6) Torres M. et al. (2018) *JoVE* 10.3791/57379.
- (7) Jacq A. et al. (2021) *Comput Struct Biotechnol J*, 19, 2121–2132.
- (8) Jacq A. et al. (2021) *RNA Biol*, 10.1080/15476286.2021.1889253.
- (9) Chen LL. and Carmichael, GG. (2009) *Mol Cell*, 35, 467–478.
- (10) Jacq A. et al, (2025) *Int J Mol Sci*, 26, 6488.

Une horloge cérébrale multi-oscillateurs chez la drosophile

François ROUYER

*Institut des Neurosciences Paris-Saclay (NeuroPSI)
Université Paris-Saclay / CNRS, Saclay.*

Des mécanismes conservés au cours de l'évolution

Les organismes vivants sont soumis aux cycles jour-nuit de 24 h imposés par la rotation de la Terre. Ils ont développé une horloge circadienne qui permet d'anticiper les changements environnementaux de façon à adapter la physiologie et le comportement à cet environnement cyclique. Ces horloges sont présentes dans l'ensemble du monde vivant, et montrent une étonnante similitude des mécanismes qui permettent de générer une oscillation moléculaire. Dans le monde animal, ces mécanismes reposent sur des protéines largement conservées au cours de l'évolution, y compris entre insectes et mammifères, même si l'organisation cellulaire de l'horloge cérébrale qui contrôle les rythmes veille-sommeil est très différente.

La découverte des premiers mutants de l'horloge au début des années 70 et l'attribution du prix Nobel de médecine et physiologie en 2017 à trois chercheurs américains (Jeffrey Hall, Michael Rosbash, Michael Young) ayant défini les bases moléculaires de l'oscillateur chez la drosophile, montrent l'importance de cet

organisme comme modèle d'étude des rythmes circadiens. Les gènes impliqués ainsi que le mécanisme de boucle de rétroaction transcriptionnelle négative (Figure 1) sont très conservés, ce qui a permis l'identification de gènes mammifères à partir de ceux de la drosophile (1). Une différence notable par rapport aux mammifères, réside dans la fonction de la protéine Cryptochrome (Cry), qui chez ces derniers, s'associe à Period (Per) pour réprimer l'activité des facteurs de transcription Clock et Bmal1. Chez la drosophile, Per s'associe avec Timeless (Tim) pour inhiber Clock et Cycle (orthologue de Bmal1), tandis que Cry est, comme chez les plantes, un photorécepteur sensible à la lumière bleue. En présence de lumière, Cry se lie à Tim, et le recrutement subséquent de la protéine Jetlag permet l'ubiquitylation puis la dégradation de Tim par le protéasome, induisant ainsi un changement rapide de phase de l'oscillation moléculaire. L'analyse des gènes *cry* chez différents insectes indique que certains d'entre eux, telle l'abeille, possèdent un gène *cry* proche des gènes *cry* de mammifères mais pas de gène *tim*, tandis que d'autres (moustique, ver à soie) possèdent à la fois

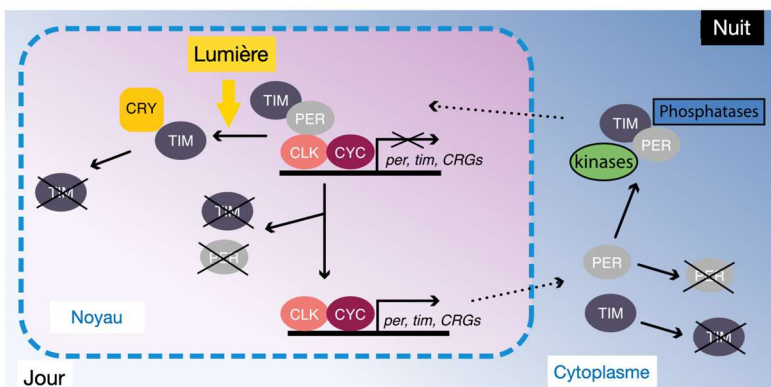


Figure 1 : La boucle de rétroaction transcriptionnelle négative.

Le soir, CLK et CYC activent la transcription des gènes *per* et *tim*, ainsi que des gènes régulés par l'horloge (clock-regulated genes ou CRG). Les protéines PER et TIM inhibent CLK et CYC puis sont dégradées. Par ailleurs, la lumière induit la formation d'un complexe CRY-TIM et la dégradation de TIM.

un gène *cry* de type drosophile et un gène *cry* de type mammifère. L'organisation moléculaire de ces horloges d'insectes, différentes de celle de la drosophile, reste très mal connue. La présence de Cry dans les horloges cérébrales et périphériques (hors cerveau) de la mouche confère aux cellules d'horloge une capacité photoréceptrice intrinsèque, rendue possible par le caractère translucide de la cuticule entourant les tissus. Les horloges périphériques ne dépendent donc pas du cerveau pour leur synchronisation par la lumière, définissant une organisation décentralisée du système circadien. Chez la drosophile, une majorité des neurones de l'horloge cérébrale expriment Cry qui les rend directement sensibles à la lumière bleue, et ils reçoivent de plus des informations lumineuses *via* les différentes rhodopsines du système visuel (sept sont présentes chez la drosophile) dont les spectres d'absorption vont de l'ultra-violet au rouge proche (2). En conséquence, seule la perte concomitante des deux systèmes photorécepteurs conduit à une incapacité d'entraînement par la lumière. Les cellules photoréceptrices exprimant les rhodopsines sont présentes dans les ommatidies des yeux composés, dans les ocelles situés sur le dessus de la tête, et dans un petit organe intra-rétinien appelé eyelet de Hofbauer-Buchner issu de l'organe visuel larvaire (Figure 2). Bien que le rôle précis des différents organes et des différentes rhodopsines soit encore mal compris, des contributions multiples sont utilisées par les neurones d'horloge pour synchroniser les rythmes veille-sommeil.

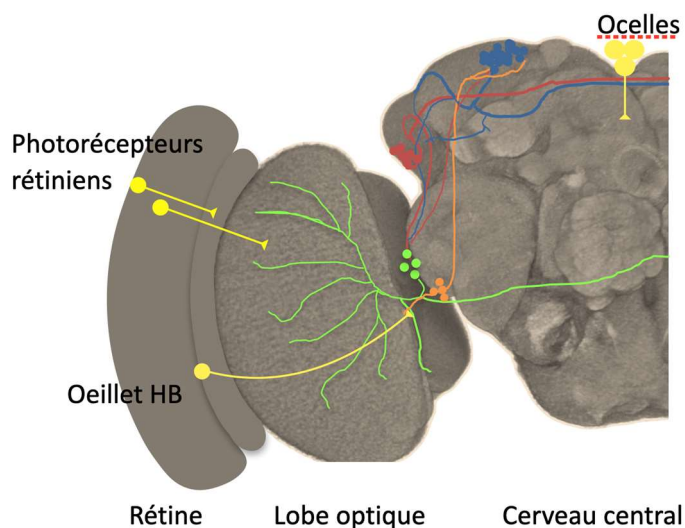


Figure 2 : Oscillateurs cérébraux et organes photorécepteurs.
 En plus du *Cryptochrome* exprimé dans les neurones d'horloge (orange: s-LNv, vert: l-LNv, rouge: LNd, bleu: DN1), ceux-ci reçoivent les informations lumineuses de trois organes photorécepteurs (jaune: rétine, oeillet H-B, ocelles) qui expriment différents types de rhodopsines.

Des oscillateurs interconnectés

Le cerveau de la drosophile contient environ 100 000 neurones, dont environ 240 neurones seulement possèdent une horloge circadienne. L'horloge cérébrale joue non seulement un rôle clé dans le rythme veille-sommeil mais participe aussi au contrôle de la rythmicité de processus tels que l'émergence des adultes après la métamorphose, l'accouplement et la ponte, la prise de nourriture ou la préférence de température qui remplace la variation circadienne de la température corporelle observée chez les mammifères. Les neurones d'horloge sont répartis en différents groupes définis par la localisation des corps cellulaires dans le cerveau (Figure 2). Le groupe des neurones latéraux est organisé en sous-groupes ventraux (LNv), dorsaux (LNd) et postérieurs (LPN). Les LNv sécrètent le neuropeptide Pigment-Dispersing Factor (PDF) et comprennent des petites cellules (s-LNv) avec une arborisation dendritique locale et des axones projetant vers la partie dorsale du cerveau, et des grosses cellules (l-LNv) arborisant dans le lobe optique et projetant vers l'autre hémisphère. Le groupe des neurones dorsaux inclut trois sous-groupes nommés DN1 (antérieurs et postérieurs), DN2 et DN3. L'ablation des neurones à PDF, de même que l'absence du neuropeptide PDF ou de son récepteur (appartenant à la famille des récepteurs couplés à une protéine G) induit une perte rapide de la rythmicité comportementale en conditions d'obscurité constante (DD ou libre cours) (3,4). Le récepteur du PDF est présent essentiellement dans les neurones d'horloge et semble donc jouer un rôle de synchronisation interne du réseau, qui n'est pas sans rappeler celui du neuropeptide VIP dans les noyaux suprachiasmatiques des mammifères. Des mouches transgéniques ne possédant une horloge fonctionnelle que dans cette vingtaine de neurones à PDF montrent des rythmes veille-sommeil de 24h en conditions d'obscurité constante comme les mouches sauvages (3). Les autres neurones (LNd et DN1) contribuent à la stabilité du rythme et peuvent modifier la période définie par les neurones à PDF... en l'absence de PDF. L'influence des autres oscillateurs pourrait donc varier en fonction des niveaux de PDF. En lumière constante (LL), les mouches sauvages sont arythmiques car la protéine Tim est dégradée, mais l'absence de Cry ou l'exposition à une faible intensité lumineuse préserve la rythmicité, qui dépend alors principalement des neurones LNd et DN. Il apparaît donc que les neurones à PDF (en particulier s-LNv) sont responsables du contrôle du rythme en obscurité constante, tandis que les neurones PDF-négatifs (en particulier LNd) semblent prendre le relais en lumière constante.

Des voies photoréceptrices multiples

En cycles lumière-obscurité standards (LD 12h:12h), les drosophiles présentent un profil d'activité bimodal dont les pics coïncident avec les transitions nuit-jour et jour-nuit (Figure 2). Les pics d'activité sont sous le contrôle principal des deux sous-ensembles distincts de neurones d'horloge responsables des rythmes en libre cours, s-LNV pour le matin et LN_d Cry-positifs pour le soir (3,4). Les oscillateurs du matin et du soir sont-ils indépendants ? La présence de Cry dans les neurones d'horloge leur confère la capacité autonome de se synchroniser avec les cycles jour-nuit. De plus, une connexion directe des deux groupes de neurones avec le système visuel est établie dans une partie du lobe optique appelée médulla accessoire. Néanmoins, les neurones du matin ont une forte influence sur ceux du soir. Ainsi, le pic d'activité vespéral est avancé de quelques heures en l'absence de PDF, tandis que la perte de PDF et de Cry fait disparaître l'activité du soir et inverse la phase des oscillations moléculaires dans les LN_d. La synchronisation de l'oscillateur du soir par l'oscillateur du matin *via* le PDF est donc plus importante en absence de Cry. Le Cryptochrome étant sensible à la lumière bleue, son rôle en conditions naturelles est plus faible le matin et le soir lorsque la position basse du soleil déplace le spectre vers le rouge, ce qui prédit une action plus forte du couplage PDF à ces moments du cycle. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la flexibilité de ce couplage, permettant d'adapter le comportement à la photopériode. Cry limite la capacité du pic vespéral à être retardé en jours longs, tandis que le système visuel favorise ce retard. PDF est également requis pour l'adaptation à la photopériode. En conditions de lumière faible, les jours longs induisent une baisse des niveaux de PDF qui modifie les contributions de plusieurs groupes de neurones impliqués dans l'activité du soir, ce qui a pour conséquence une extension du pic d'activité (5). Le rôle clé du neuropeptide est illustré par la comparaison entre espèces cosmopolites exposées à une photopériode qui varie avec la saison, et espèces équatoriales. Chez ces dernières, on observe une incapacité à s'adapter aux jours longs, associée à une modification de la dynamique d'expression de PDF.

Les fonctions des groupes de neurones d'horloge autres que les neurones latéraux sont moins connues, mais le rôle des neurones DN1 dans l'adaptation aux conditions environnementales semble prépondérant. Une horloge fonctionnelle uniquement dans une fraction des DN1 suffit à générer des activités matinales et vespérales, mais d'une façon très dépendante des conditions de lumière et de température. Ainsi, une forte intensité lumineuse perçue par le système visuel induit, dans les LN_v, une augmentation de l'expression de PDF, qui vient inhiber l'activité du soir contrôlée par les DN1. Les DN1 jouent

également un rôle important dans la régulation de la sieste, en promouvant le sommeil de jour (sieste) de façon plus prononcée chez les mâles que chez les femelles (6). Chez ces dernières, l'activité locomotrice en milieu de journée est augmentée après accouplement, en réponse au sex-peptide qui est transmis avec le sperme, possiblement pour favoriser la ponte des œufs. Enfin, les DN1 sont impliqués dans les effets des interactions sociales et/ou sexuelles sur la phase du rythme veille-sommeil. Ainsi ce petit groupe de neurones d'horloge (une quinzaine de cellules par hémisphère) intègre de nombreux stimuli sensoriels pour moduler le comportement, avec des fonctions de promotion ou d'inhibition du sommeil qui pourraient reposer sur des sous-groupes très restreints de DN1. Les expériences de transcriptomique sur cellule unique révèlent d'ailleurs une diversité insoupçonnée des neurones d'horloge (7). La mouche semble donc capable d'un grand répertoire comportemental au prix de fonctions portées par des ensembles de quelques cellules seulement. L'établissement du connectome complet du cerveau adulte met en évidence une faible connectivité entre les cellules à PDF et les autres neurones d'horloge, et l'existence de nombreuses connexions directes ou indirectes entre les autres groupes de neurones (8). La sécrétion du PDF permet une action à distance qui explique vraisemblablement la faible connectivité synaptique des axones des LN_v. Les données soulignent l'importance des connexions impliquant les neurones dorsaux DN1 et DN3, tous deux fortement impliqués dans la régulation du sommeil et suggèrent l'existence de différents circuits neuronaux tant sur le plan des entrées sensorielles que des sorties comportementales, circuits dont la fonction devra être analysée.

La construction du rythme veille-sommeil

Le modèle de Borbély propose que le rythme veille-sommeil résulte de l'interaction entre le processus circadien et le processus homéostatique ou pression de sommeil. Un processus homéostatique met en jeu différents circuits neuronaux chez la mouche, tant pour détecter la « fatigue » que pour induire du sommeil (9). La réponse à la privation de sommeil semble néanmoins plus faible que chez les mammifères, suggérant une contribution relative plus importante de l'horloge circadienne (10). La mise en évidence de fonctions promotrices ou inhibitrices de sommeil parmi les neurones d'horloge suggère l'idée que différents groupes de neurones agissent à différents moments du cycle pour promouvoir ou inhiber le sommeil. Si la phase des oscillations moléculaires dans les différents groupes neuronaux est très similaire, des expériences d'imagerie calcique ont montré que les neurones s-LNV (oscillateur

du matin) ont un pic de calcium en fin de nuit, tandis que les neurones LNd (oscillateur du soir) ont un pic de calcium en fin de journée (11). Ainsi, un rapport temporel différent entre oscillation moléculaire et activité calcique permet de générer des activités locomotrices du matin et du soir (Figure 3). Cette situation n'est pas sans rappeler celle des rongeurs où les oscillations moléculaires dans les noyaux suprachiasmatiques ne sont pas en antiphase chez les espèces diurnes et nocturnes. Par ailleurs, la lumière influence fortement le comportement des mouches, indépendamment de l'horloge. Ainsi, l'activité typiquement crépusculaire deviendra nocturne en présence de lumière faible pendant la nuit et sera essentiellement diurne lorsque la lumière du jour est faible. Les mouches fuient également les UV pendant la nuit, indépendamment de l'horloge, tandis que celle-ci contrôle une préférence matin et soir pour le vert, et en milieu de journée pour le rouge. Les effets liés à l'intensité et au

spectre de la lumière ont une importance majeure sur le rythme veille-sommeil, car des mouches sans horloge fonctionnelle montrent un profil crépusculaire proche des mouches sauvages dans des conditions qui reproduisent l'environnement lumineux naturel, contrastant avec le profil en conditions standard (12h :12h) de laboratoire (12). Ces expériences questionnent les fonctions de l'horloge dans la genèse du rythme veille-sommeil, et suggèrent que l'horloge cérébrale a peut-être pour rôle principal de coordonner la physiologie et le rythme veille-sommeil, ainsi que d'assurer la nature rythmique du comportement et de la physiologie quelles que soient les conditions environnementales.

L'intégration de différents signaux environnementaux par le réseau des neurones d'horloge et l'oscillateur moléculaire qu'ils contiennent est encore mal comprise, de même que les voies de sortie par lesquelles l'horloge cérébrale contrôle le rythme veille-sommeil. Comme chez les mammifères, l'horloge de la drosophile semble contrôler environ 10% du génome, et les quelques comportements cycliques déjà identifiés ne représentent sans doute qu'une petite fraction des fonctions sous contrôle circadien. Enfin, les mécanismes d'intégration des informations circadiennes avec celles issues des circuits homéostatiques du sommeil restent largement inconnus. Les avancées récentes des techniques d'imagerie cérébrale, en particulier chez l'animal en comportement, et la possibilité de tester fonctionnellement les circuits neuronaux prédits par le connectome laissent entrevoir des perspectives prometteuses pour la compréhension de l'horloge cérébrale. L'utilisation de modèles animaux, y compris invertébrés, est donc plus que jamais indispensable pour poser ces questions dans les paradigmes expérimentaux les plus variés et éclairer sous différents angles les données de la chronobiologie humaine.

francois.rouyer@universite-paris-saclay.fr

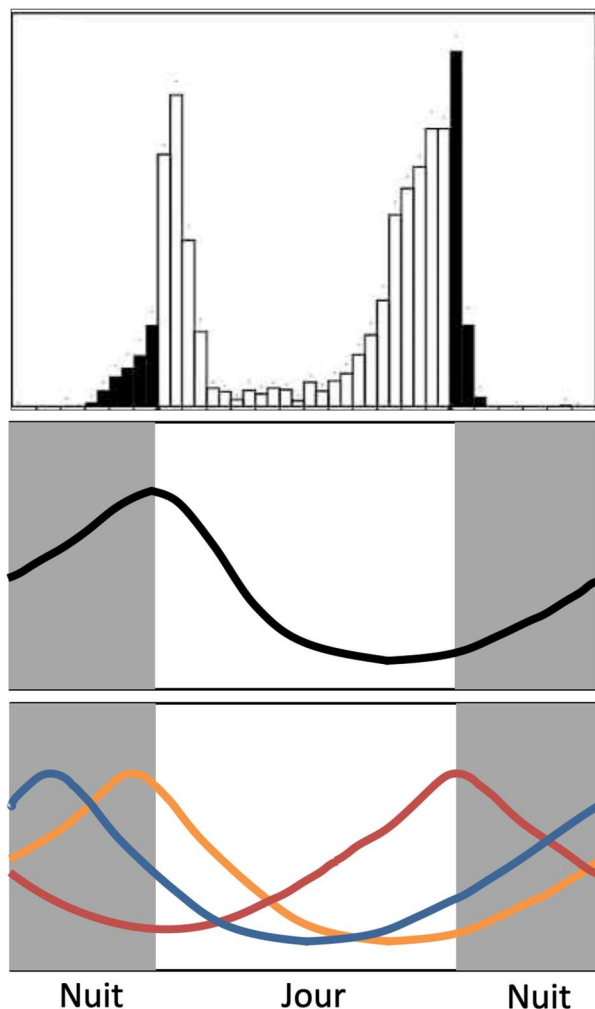


Figure 3 : Oscillations moléculaires et rythme d'activité locomotrice.
Haut: Distribution de l'activité locomotrice en fonction du temps en conditions standards (LD 12h:12h). **Centre:** oscillations des niveaux de protéine PER dans les neurones d'horloge en fonction du temps, avec une phase identique dans tous les neurones. **Bas:** oscillations des niveaux de calcium dans les différents neurones de l'horloge en fonction du temps, avec une phase propre à chaque groupe neuronal (bleu: DN1, orange: LNv, rouge: LNd)

Références

- (1) Patke A. et al. (2020) *Nat Rev Mol Cell Biol.* 21, 67-84
- (2) Helfrich-Förster C. (2020) *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* 206, 259-72
- (3) Grima B. et al. (2004) *Nature* 431, 869-73
- (4) Stoleru D. et al. (2004) *Nature* 431, 862-8
- (5) Chatterjee A. et al. (2025) *Sci Adv.* 11, eadt7168
- (6) Guo F. et al. (2016) *Nature* 536, 292-7
- (7) Ma D. et al. (2021) *Elife* 10:e63056
- (8) Reinhard N. et al. (2024) *Nat Commun* 15, 10392
- (9) Zhao Y. et al. (2026) *Front Neurosci* 20, 1750211
- (10) Geissmann Q. et al. (2019) *Sci Adv.* 5, eaau9253
- (11) Liang X. et al. (2016) *Science* 351, 976-81
- (12) Vanin S. et al. (2012) *Nature* 484, 371-5

Rythmes circadiens et Rétine

AMANDINE BERY et MARIE-PAULE FELDER-SCHMITTBUHL

*Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg,
Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg, France*

Introduction

Les êtres vivants ont développé au cours de l'évolution des systèmes de régulation temporelle permettant d'adapter la physiologie (ex : métabolisme, cycle veille-sommeil) et le comportement (ex : activité locomotrice) à l'alternance jour-nuit en suivant une périodicité de 24h. Cette adaptation implique un ensemble d'horloges moléculaires dites circadiennes, localisées dans la quasi-totalité des cellules et régissant localement les fonctions tissulaires sur 24h. Chez les mammifères, ces horloges sont contrôlées par une horloge centrale située dans les noyaux suprachiasmatiques (SCN) de l'hypothalamus, sorte de chef d'orchestre lui-même synchronisé avec le cycle environnemental grâce à l'information reçue de la rétine via le tractus rétinohypothalamique (RHT) (Figure 1). La rétine est un élément clé de la fonction visuelle, dont les cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets) expriment un photopigment spécifique, une opsine. La rétine tient un rôle à part dans le système circadien parce qu'elle est requise pour synchroniser nos horloges avec le cycle jour-nuit (Chapitre 1) et parce qu'elle contient elle-même un réseau complexe d'horloges cellulaires sous l'influence de la lumière (Chapitre 2). Ces propriétés seront abordées ici chez les mammifères.

Chapitre 1 : La synchronisation de l'horloge centrale via la rétine

La lumière est le facteur synchroniseur (ou Zeitgeber : donneur de temps) le plus efficace dans sa capacité à décaler la phase des fonctions rythmiques (ou « sorties » de l'horloge) contrôlées par le système circadien (Figure 1). Les propriétés de cet entrainement par la lumière sont étudiées en investiguant différents paramètres. Le plus simple est l'enregistrement de l'activité locomotrice par des roues (rongeur) ou des capteurs de mouvement

(Figure 2A). C'est en analysant cette activité chez des animaux exposés, à des moments distincts du cycle, à des flashes de lumière (variables en intensité, durée ou longueur d'onde) que les propriétés d'entrainement du système circadien ont été caractérisées. L'exposition à la lumière en début ou fin de nuit a des effets opposés (retard ou avance, respectivement) sur la phase, permettant de maintenir l'activité de l'animal dans un créneau de nuit ou jour. Chez des rongeurs, ce paradigme a montré que les yeux sont essentiels pour la synchronisation par la lumière, mais pas les cônes ni les bâtonnets. De plus, son efficacité est maximale avec la lumière bleue (pic : 480nm).

Découverte de la mélanopsine et des ipRGC : éléments clés de la rétine dans la synchronisation des horloges par la lumière

Ces observations ont donné lieu à d'intenses recherches jusqu'à l'identification, dans la rétine, du mécanisme en jeu. Notamment, l'injection de traceurs fluorescents dans les SCN (technique ayant révélé le RHT) a permis d'isoler les cellules ganglionnaires de la rétine projetant vers les SCN et de montrer que ces cellules sont intrinsèquement photosensibles (d'où le nom ipRGC : intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells), et que leur pic de sensibilité est vers 480 nm (1). À la même période avait été identifié un nouveau photopigment dans la peau du Xénope (crapaud) : la mélanopsine, plus proche des opsines d'invertébrés que de vertébrés. Rapidement, le gène de la mélanopsine a été cloné chez les mammifères et son expression a été détectée dans la rétine dans une petite population (2-3%) de cellules ganglionnaires dont les longs dendrites formaient un véritable maillage couvrant la surface rétinienne (2). La mélanopsine et les ipRGC constituaient donc les candidats de choix pour le photopigment / la cellule activement recherchés dans la

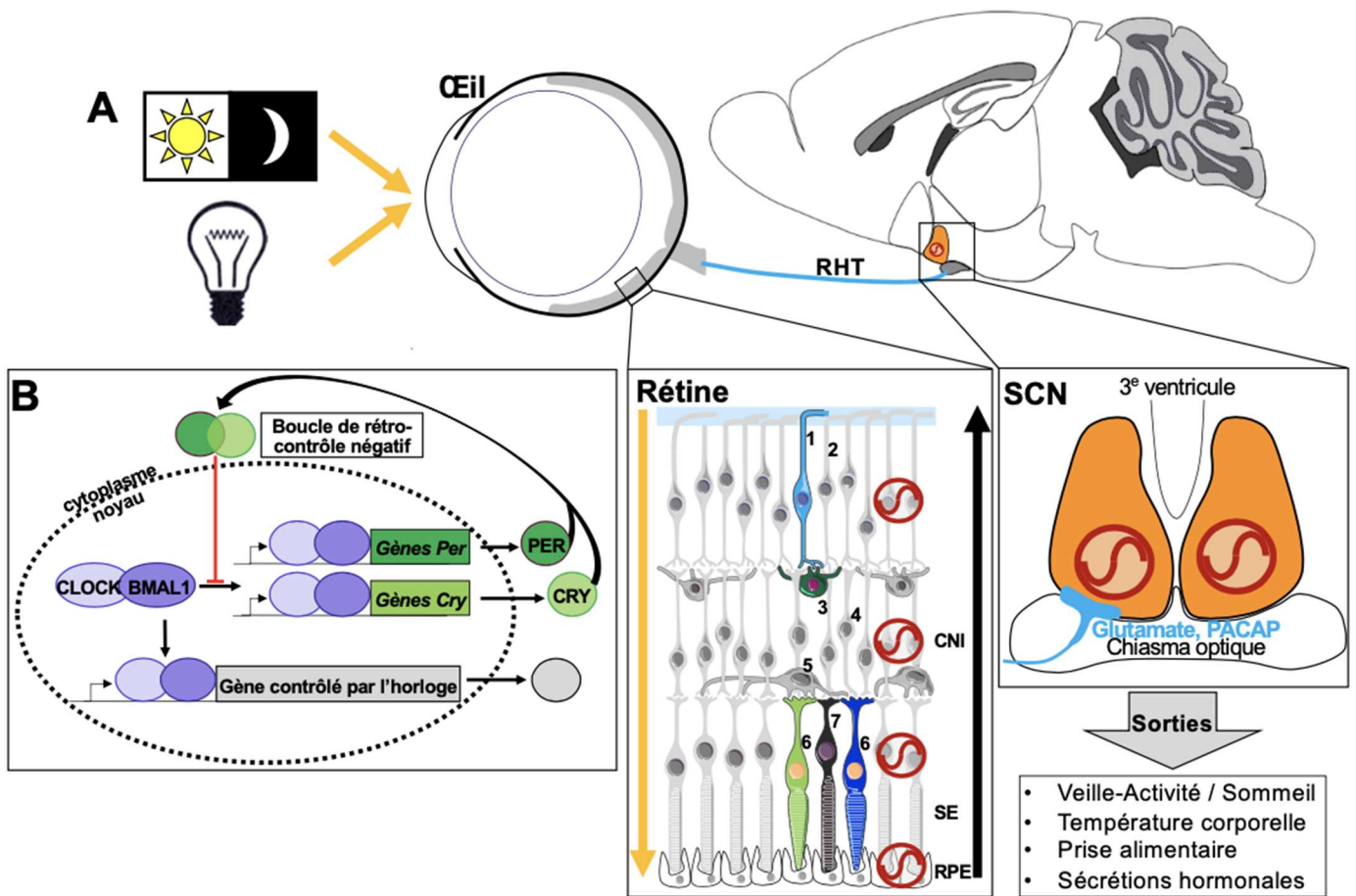


Figure 1: Système circadien et signalisation des ipRGC chez la souris

A) L'information lumineuse (naturelle et artificielle) stimule les systèmes visuel (cônes, bâtonnets) et non visuel (ipRGC) activant les noyaux suprachiasmatiques (SCN) via le tractus rétino-hypothalamique (RHT) et la sécrétion de glutamate et PACAP par les synapses des ipRGC. De par leurs projections directes et indirectes vers différents noyaux du cerveau, les SCN contrôlent diverses fonctions physiologiques (sorties). CNI : couche nucléaire interne, RPE: épithélium pigmentaire rétinien, SE : segments externes des photorécepteurs ; 1 : ipRGC, 2 : cellule ganglionnaire, 3 : cellule amacrine, 4 : cellule bipolaire, 5 : cellule horizontale, 6 : cônes, 7 : bâtonnets ; flèche jaune : trajet de la lumière, flèche noire : voie de signalisation visuelle ; symbole rouge : horloge. Adapté de Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), licence Janvier 2017 (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).

B) L'horloge moléculaire est basée sur des boucles de contrôle transcriptionnel et traductionnel. Dans la boucle principale, les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 régulent l'expression des gènes *Per* et *Cry*. En retour, les protéines PER et CRY inhibent la transcription de leur propre gène. Leur dégradation lève cette inhibition, d'où un fonctionnement cyclique d'une période d'environ 24h. En parallèle, CLOCK et BMAL1 induisent directement l'expression d'autres gènes horloge et de gènes « contrôlés » par l'horloge, par lesquels ils contrôlent les fonctions cellulaires.

synchronisation des rythmes par la lumière, et cela fut rapidement confirmé par :

- 1 - expression de la mélanopsine dans des cellules ganglionnaires projetant vers les SCN (ipRGC) (2) ;
- 2 - altération de la synchronisation par la lumière chez les souris dont le gène de la mélanopsine a été invalidé (3) ;
- 3 - perte totale de la synchronisation lorsque les ipRGC sont détruites via l'expression d'une toxine (4).

Ces résultats montraient que les ipRGC constituent le conduit unique par lequel l'information lumineuse arrive aux SCN.

Propriétés des ipRGC

La stimulation des ipRGC par la lumière entraîne leur dépolarisation et une réponse tonique, comme dans les photorécepteurs d'invertébrés (un processus totalement différent de la réponse des cônes et bâtonnets). Puis, elle stimule la sécrétion de glutamate et de PACAP dans la partie ventrale des SCN. La signalisation intracellulaire activée en aval de ces neurotransmetteurs dans les neurones des SCN va stimuler l'expression de certains gènes horloge (*Per1-2*) et ainsi moduler le fonctionnement de l'horloge moléculaire et la remettre à l'heure (5) (Figure 1B). Dans les circuits cellulaires de la rétine, les ipRGC se situent en aval des cônes et bâtonnets. Ceci implique que l'exposition à de faibles

intensités lumineuses auxquelles seuls les bâtonnets sont sensibles, peut aussi synchroniser l'horloge des SCN, via des projections indirectes vers les ipRGC. Ainsi, les ipRGC peuvent répondre à la lumière de manière directe ou indirecte (via le système visuel – photorécepteurs).

Chapitre 2 : Les horloges dans la rétine et leur synchronisation par la lumière

L'existence de rythmes journaliers et circadiens dans la rétine de vertébrés est connue depuis une centaine d'années grâce aux travaux sur les poissons. Depuis, des rythmes ont été mis en évidence pour divers processus chez de nombreuses espèces. Chez les mammifères, deux fonctions rythmiques ont été particulièrement documentées historiquement et concernent cônes et bâtonnets, cellules en proportion variable selon les espèces et leur mode de vie nocturne ou diurne.

Les horloges dans la rétine

D'abord, la phagocytose des segments externes (SE) des photorécepteurs (cils modifiés contenant les opsines), compensée par leur néosynthèse au niveau proximal, contribue à l'élimination des résidus toxiques de la

phototransduction. En effet des travaux pionniers chez le rat (6) ont montré qu'en début de jour (1-2h après allumage de la lumière), des fragments de segments externes des photorécepteurs se détachent, sont phagocytés et dégradés par l'épithélium pigmentaire (RPE) sous-jacent. Ce processus, peu détecté pendant le reste du cycle de 24h, est maintenu lorsque les animaux sont en obscurité constante et est indépendant des SCN. Le même processus existe pour les cônes avec un moment du pic plus variable.

La deuxième fonction rythmique est celle de la synthèse de mélatonine. Comme pour la glande pinéale, ce rythme de synthèse a son maximum pendant la nuit. Des cultures de rétine en perfusion ont facilité le décodage des mécanismes régulateurs de ce rythme et surtout montré qu'il est généré par une horloge endogène à la rétine (7). L'identification des différents gènes constitutifs de l'horloge moléculaire (Figure 1B) et l'étude de leur expression dans la rétine a mis en évidence une organisation moléculaire différente selon les couches et probablement les types cellulaires (8). Ceci a été confirmé grâce à la technique de bioluminescence (Figure 2B), qui est basée sur une souris (Per2-Luc) exprimant une protéine de fusion entre PER2 et le rapporteur luciférase,

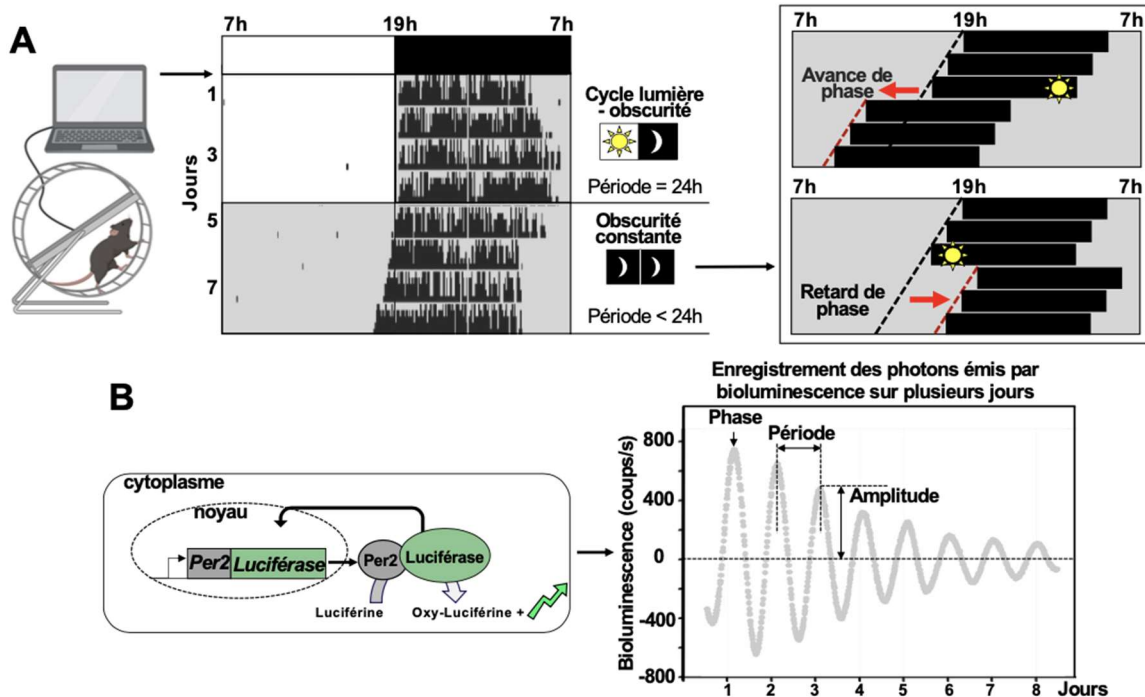


Figure 2: Approche expérimentale des rythmes : exemple de la souris, rongeur nocturne

A) L'actimétrie est la technique d'enregistrement de l'activité locomotrice : l'actogramme montre le nombre de tours de roue (par 5 minutes) pendant plusieurs jours. En obscurité constante, la souris exprime son rythme endogène dont la période est inférieure à 24h. Dans ces conditions d'obscurité permanente, son exposition à la lumière en début ou fin d'activité (« nuit subjective ») entraîne respectivement un retard ou une avance du début d'activité locomotrice (retard ou avance de phase).

B) La bioluminescence permet de mesurer les variations au cours du temps de l'expression d'une protéine de fusion entre PER2 et le rapporteur luciférase. L'expression de PER2 est reflétée par l'activité enzymatique de la luciférase, qui en oxydant son substrat la luciférine, émet de la lumière. Le rythme d'expression de PER2 se traduit par des changements d'émission de lumière. Après plusieurs jours d'enregistrement des photons émis, l'analyse des oscillations permet de calculer l'amplitude et la période et définir une phase.

et qui permet d'enregistrer les oscillations de l'horloge *in vitro*. Cette technique a aussi montré que ces horloges rétinienne communiquent entre elles pour générer un ensemble cohérent et dont la rythmicité est très robuste (9). D'autres expériences utilisant la même approche suggèrent qu'une horloge principale soit localisée dans la couche nucléaire interne (CNI) et que celle-ci synchronise l'ensemble des cellules de la rétine (10). Une boucle de rétrocontrôle entre deux signaux capables de s'inhiber réciproquement (la dopamine, synthétisée par les cellules amacrines dopaminergiques et la mélatonine, synthétisée par les cônes) résulte de ces régulations et permet l'adaptation de la rétine à la situation de jour (sécrétion de dopamine) ou de nuit (sécrétion de mélatonine). Plus généralement, l'horloge de la rétine régule la réponse à la lumière des différents photorécepteurs, avec une sensibilité accrue des cônes (vision photopique) de jour (11) et de nuit pour les bâtonnets (vision scotopique) (12). Néanmoins, l'optimisation de la perception lumineuse la nuit met aussi en jeu un couplage accru entre cônes et bâtonnets, lui aussi régulé par l'horloge (13).

La synchronisation des horloges dans la rétine

La découverte dans la rétine d'une horloge endogène capable de contrôler la sécrétion de mélatonine a aussi montré que cette horloge est directement synchronisée par la lumière (7). Depuis cette découverte (1996), la complexité cellulaire de la rétine n'a pas permis de comprendre de manière définitive comment sont synchronisés les rythmes de la rétine, et celui de la synthèse de mélatonine en particulier. La bioluminescence et la souris Per2-Luc (Figure 2B) ont été principalement utilisées depuis, en approches *in vitro* sur des explants de rétine entière. La découverte des ipRGC a suggéré que ce soient ces dernières, à l'instar des SCN, qui permettent de synchroniser la rétine. Cependant, ce scénario a été invalidé par l'identification de la neuropsine, opsine exprimée aussi dans une petite population de cellules ganglionnaires, et dont l'ablation annulait toute synchronisation de la rétine (14). Alors que cette synchronisation fonctionne probablement dans la lumière UV (sensibilité de la neuropsine), la lumière visible, elle, requiert les bâtonnets pour entraîner un décalage de phase de l'horloge de la rétine (15). Ainsi, rétine et SCN utilisent deux photorécepteurs et deux voies de signalisation totalement distincts pour leur synchronisation.

Conclusion:

Deux systèmes de photoréception – visuel (cônes et bâtonnets) et non visuel – existent chez la plupart des vertébrés, avec le système non visuel (ipRGC) capable de compter les photons et particulièrement dédié à l'adaptation au cycle jour/nuit. Chez les mammifères, ces 2 systèmes co-existent dans la rétine et y jouent des rôles distincts, y compris pour la synchronisation de l'horloge centrale ou rétinienne.

Le dysfonctionnement du système circadien (dû notamment à l'exposition à la lumière bleue la nuit) a des effets délétères bien connus sur la santé (métabolisme, système cardiovasculaire, sommeil). Par contre, ses conséquences dans la rétine sont peu connues, peut-être parce que ces effets sont ténus ou que ce tissu est particulièrement résilient vis-à-vis de telles perturbations. Cependant, notre société exposée en permanence à la lumière artificielle montre une expansion de la prévalence de la myopie (étroitement contrôlée par la rétine et son exposition à la lumière). Donc de nombreuses voies sont encore à explorer pour comprendre complètement le dialogue entre rythmes et rétine.

bery@inci-cnrs.unistra.fr
felderm@inci-cnrs.unistra.fr

Références

- (1) Berson D. M. et al. (2002) *Science* 295 (5557), 1070–1073.
- (2) Hattar S. et al. (2002) *Science* 295 (5557), 1065–1070.
- (3) Panda S. et al. (2002) *Science* 298 (5601), 2213–2216.
- (4) Güler A. D. et al. (2008) *Nature* 453 (7191), 102–105.
- (5) Shigeyoshi Y. et al. (1997) *Cell* 91 (7), 1043–1053.
- (6) LaVail M. M. (1976) *Science* 194 (4269), 1071–1074.
- (7) Tosini G. et al. (1996) *Science* 272 (5260), 419–421.
- (8) Dkhissi-Benyahya O. et al. (2013) *Cell Mol Life Sci* 70 (18), 3435–3447.
- (9) Jaeger C. et al. (2015) *The FASEB Journal* 29 (4), 1493–1504.
- (10) Ruan G.-X. et al. (2008) *PLoS Biol.* 6 (10), e249.
- (11) Storch K.-F. et al. (2007) *Cell* 130 (4), 730–741.
- (12) Gegnaw S. T. et al. (2021) *Exp Eye Res.* 213, 108807.
- (13) Ribelayga C. et al. (2008) *Neuron* 59 (5), 790–801.
- (14) Buhr E. D. et al. (2015) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (42), 13093–13098.
- (15) Calligaro H. et al. (2019) *PLoS Biol* 17 (3), e2006211.

La lumière comme signal biologique : rythmes circadiens, sommeil et hygiène lumineuse

MAËLYS SOUILHOL et CLAUDE GRONFIER

Equipe Rythmes circadiens et sommeil, Inserm 1028 ; Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL).

Depuis l'aube de l'évolution, l'alternance de la lumière et de l'obscurité a façonné nos systèmes physiologiques, sélectionnant des mécanismes d'anticipation et d'adaptation connus sous le nom de rythmes circadiens. Si la lumière permet la vision, l'identification au début des années 2000 d'un troisième type de photorécepteur rétinien a révélé une autre de ses fonctions vitales : la régulation non-visuelle de notre biologie (Voir également l'article d'Amandine Berry dans ce numéro).

Cependant, nos sociétés modernes ont opéré une transition environnementale sans précédent, nous soumettant à une « double peine » photique : une exposition diurne insuffisante et une pollution lumineuse nocturne omniprésente. Cette réduction très importante de l'amplitude du cycle naturel lumière-obscurité entraîne des conséquences sanitaires majeures, que la mise en place d'une hygiène lumineuse appropriée peut prévenir.

Les effets non-visuels de la lumière

Il est clairement établi que l'œil est impliqué dans un ensemble de fonctions non-visuelles directement modulées par la lumière, au-delà de la vision. La découverte des cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles de la rétine (*ipRGCs*) a révolutionné la chronobiologie. Ces neurones expriment un photopigment spécifique, la *mélanopsine* (*OPN4*), dont le pic de sensibilité spectrale se situe dans les courtes longueurs d'onde (480 nm, perçu comme bleu) (1). Contrairement aux cônes et bâtonnets, ces cellules sont résistantes à l'épuisement, leur permettant de capturer et transmettre le signal lumineux sur la durée. La lumière agit sur l'organisme par deux voies distinctes mais interconnectées :

La voie circadienne : synchronisation de l'horloge circadienne centrale (photo-entraînement). L'information

lumineuse captée par les *ipRGCs* est transmise directement au noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus, siège de l'horloge biologique. Celle-ci possède une activité rythmique endogène spontanée d'une période égale à 24.15 heures en moyenne chez l'humain (2). Le signal lumineux permet de resynchroniser l'horloge sur le cycle solaire de 24h en corrigeant le décalage quotidien.

La voie non-circadienne : les *ipRGCs*, projetant directement vers un ensemble de régions cérébrales (sans passer par le NSC), sont responsables de l'induction d'effets non-visuels non-circadiens immédiats, notamment une augmentation de la vigilance, de la température corporelle, de la fréquence cardiaque, de l'humeur et des performances cognitives, ainsi qu'une suppression de la *mélatonine*, l'hormone de la nuit biologique (2).

L'impact de la lumière sur l'organisme n'est pas constant, il repose sur l'intégration de **cinq dimensions** :

Le spectre : La composante bleue (460-500 nm) est la plus efficace pour stimuler la mélanopsine et induire à la fois des effets circadiens et non-circadiens. À lux égal, une source enrichie en courtes longueurs d'onde aura un impact non-visuel supérieur à une source non enrichie. Cette relation est décrite par la *courbe de réponse spectrale* (Figure 1A).

Le timing : Les effets non-visuels de la lumière dépendent de l'heure circadienne de l'exposition lumineuse. Cette relation est décrite par la *courbe de réponse de phase (PRC)* (3), qui distingue deux zones d'influence (Figure 1B). Une **zone de retard de phase** : une exposition lumineuse intervenant le soir ou en début de nuit biologique décale l'horloge vers un horaire plus tardif, retardant l'endormissement. Une **zone d'avance de phase** : une exposition en fin de nuit biologique ou tôt le matin avance l'horloge, favorisant un réveil matinal.

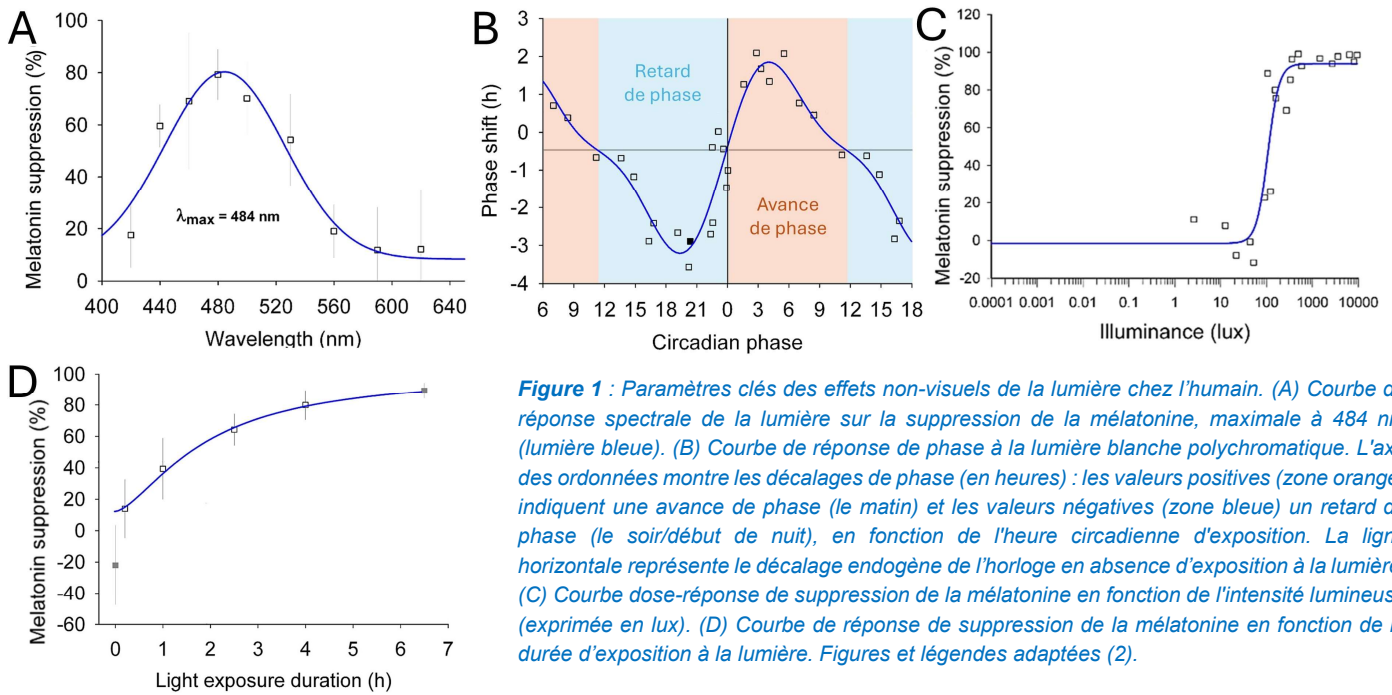


Figure 1 : Paramètres clés des effets non-visuels de la lumière chez l'humain. (A) Courbe de réponse spectrale de la lumière sur la suppression de la mélatonine, maximale à 484 nm (lumière bleue). (B) Courbe de réponse de phase à la lumière polychromatique. L'axe des ordonnées montre les décalages de phase (en heures) : les valeurs positives (zone orange) indiquent une avance de phase (le matin) et les valeurs négatives (zone bleue) un retard de phase (le soir/début de nuit), en fonction de l'heure circadienne d'exposition. La ligne horizontale représente le décalage endogène de l'horloge en absence d'exposition à la lumière. (C) Courbe dose-réponse de suppression de la mélatonine en fonction de l'intensité lumineuse (exprimée en lux). (D) Courbe de réponse de suppression de la mélatonine en fonction de la durée d'exposition à la lumière. Figures et légendes adaptées (2).

Cette PRC explique les désalignements circadiens et la dette de sommeil chronique observés dans le travail de nuit (4), et les conséquences d'un défaut d'hygiène lumineuse très courant : les écrans consultés tardivement (induisant un retard de phase) sont combinés à un manque de lumière matinale (défaut d'avance de phase).

L'intensité et la durée : Les relations dose-réponse sont non linéaires. Les effets non-visuels de la lumière peuvent être induits par une très faible intensité lumineuse et une très courte durée (à partir de 1.5 lux et seulement quelques minutes – Figure 1C-D) (2).

L'historique lumineux : La sensibilité à la lumière dépend des expositions préalables. Une forte exposition diurne diminue la sensibilité aux effets délétères de la lumière le soir, tandis qu'une journée passée dans la pénombre rend le système hypersensible à la lumière nocturne (5).

L'hygiène lumineuse consiste donc à orchestrer les expositions lumineuses dans le temps en tenant compte de leurs caractéristiques pour stabiliser la rythmicité circadienne et la physiologie sur 24h.

Conséquences d'une mauvaise hygiène lumineuse

Une exposition lumineuse en inadéquation avec nos besoins biologiques ne se contente pas de réduire notre temps de sommeil ; elle provoque un *désalignement circadien*. Si les effets du manque de sommeil sont connus (troubles cognitifs et mnésiques, somnolence, affaiblissement immunitaire, prise de poids, risque de dépression), les données épidémiologiques récentes identifient désormais ce désalignement comme un mécanisme pathogène central. Ce constat impose un changement de paradigme : l'importance du sommeil ne

doit plus être jugée uniquement sur sa durée. Une étude prospective majeure a démontré que la *régularité du sommeil* est un prédicteur de mortalité plus puissant que sa durée (6). Une irrégularité chronique, souvent induite par une hygiène lumineuse inadaptée, est associée à un risque accru de décès prématuré, indépendamment des facteurs socio-démographiques et de santé.

Au-delà du sommeil, le profil d'exposition « *jours sombres /nuits lumineuses* » est désormais identifié comme un facteur de risque majeur. En réduisant le contraste lumière/obscurité nécessaire à un entrainement circadien optimal, il favorise le désalignement des rythmes biologiques et s'associe à des issues cliniques défavorables à l'échelle populationnelle :

1. Les analyses de la cohorte UK Biobank (N > 88 000) révèlent que les individus exposés aux niveaux les plus élevés de lumière nocturne présentent un **sur-risque de mortalité toutes causes** de 21 à 34 % par rapport à ceux dormant dans l'obscurité (7). À l'inverse, une forte exposition à la lumière diurne agit comme un facteur protecteur puissant, probablement en renforçant l'amplitude et la stabilité du système circadien.
2. La lumière nocturne provoque chez l'humain une incidence accrue de **maladies cardiovasculaires** : les individus les plus exposés à la lumière nocturne voient leur risque d'infarctus du myocarde augmenter jusqu'à 56 % et celui d'AVC jusqu'à 30 % (8). Ces observations sont cohérentes avec les données expérimentales chez le rongeur diurne (*Arvicanthis ansorgei*) montrant que la lumière bleue la nuit induit une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline (9), mécanismes précurseurs du diabète de type 2. Ces études renforcent la plausibilité d'un lien causal entre lumière nocturne, dérégulation

circadienne et trajectoires cardiométaboliques défavorables.

3. La lumière influence directement les **circuits de l'humeur**. Une exposition élevée à la lumière nocturne est associée à une augmentation du risque de troubles psychiatriques majeurs, incluant la dépression (+30 %), les troubles anxieux et les troubles bipolaires (10). L'exposition à la lumière du jour est corrélée à une meilleure humeur et une réduction des symptômes.

Préserver l'obscurité nocturne et maximiser l'exposition lumineuse diurne apparaissent comme des déterminants de santé publique essentiels, agissant de concert pour prévenir la morbidité cardiométabolique et psychiatrique via la stabilisation des rythmes, soulignant le rôle préventif et/ou thérapeutique potentiel de l'hygiène lumineuse.

Une hygiène différente selon l'âge et le profil

L'impact de l'hygiène lumineuse varie selon des facteurs développementaux, physiologiques et sociaux.

Les **adolescents** cumulent un retard de phase physiologique, une dette de sommeil chronique et une utilisation intensive d'écrans. Leur cristallin relativement transparent laisse massivement passer les longueurs d'ondes courtes. L'exposition aux écrans et aux éclairages riches en bleu le soir induit une suppression de mélatonine plus rapide et plus intense que chez l'adulte, avec des répercussions immédiates négatives sur la latence d'endormissement et la structure du sommeil.

À l'inverse, le **vieillessement** s'accompagne d'un brunissement du cristallin et d'une réduction du diamètre pupillaire, filtrant la lumière bleue. Le sujet âgé a également une moindre exposition à la lumière extérieure. Cette réduction sensorielle multiple contribue à une stimulation lumineuse moindre des cellules à mélanopsine, qui est compensée par une contribution accrue des cônes (11). Ainsi, chez les seniors, une exposition diurne à spectre large (lumière naturelle) combinée à une réduction de la lumière nocturne apparaît préférable à un simple enrichissement en bleu.

Le **travail de nuit** impose un décalage chronique avec le cycle lumière–obscurité, combinant exposition à la lumière la nuit et sommeil diurne, ce qui entretient le désalignement circadien et la dette de sommeil chroniques. Cela se traduit par l'altération de nombreuses fonctions physiologiques menant à une augmentation des risques de cancer, maladies cardiovasculaires, troubles psychiatriques, somnolence et troubles du sommeil, problèmes de fertilité ainsi que des sur-risques d'accidents (4). L'hygiène lumineuse devient un outil de meilleur alignement des horloges et de resynchronisation partielle, en visant l'obscurité complète pendant le

sommeil et l'augmentation des niveaux de lumière pendant le reste du jour et le poste de travail.

Mise en pratique de l'hygiène lumineuse

Face à ces enjeux, l'hygiène de la lumière devient un impératif de santé publique. Les recommandations récentes convergent : l'objectif est de restaurer un contraste circadien robuste en orchestrant les expositions lumineuses au quotidien, en s'adaptant dynamiquement aux trois phases de la journée :

Durant la journée, la priorité est l'activation : il faut viser une exposition lumineuse suffisante. Cela se traduit par une exposition à la lumière naturelle dès le réveil (20 à 30 minutes à l'extérieur) et, en intérieur, par le choix de places situées près des fenêtres ou l'utilisation d'éclairages plus intenses ou enrichis en bleu.

En soirée, l'objectif s'inverse pour créer une « zone tampon » (réduction de l'activation) une à deux heures avant le coucher, essentielle pour optimiser la préparation au sommeil et ne pas retarder l'horloge circadienne. Il convient alors de privilégier une lumière d'ambiance peu intense, chaude et indirecte. Concernant les écrans, la stratégie optimale est le couvre-feu numérique une heure avant le sommeil ; à défaut, il est recommandé de réduire la luminance au minimum, d'activer le mode « nuit » et d'éloigner l'appareil des yeux.

La nuit doit être consacrée à une obscurité totale. Il est donc nécessaire d'occulter les fenêtres, de masquer les témoins lumineux ou d'utiliser un masque de sommeil. En cas de réveil nocturne, les lumières rouge ou orange de très faible intensité sont à privilégier, afin de ne pas stimuler les systèmes d'éveil.

L'hygiène lumineuse dépasse la responsabilité individuelle et appelle des adaptations structurelles de l'espace public. En matière d'*urbanisme*, la lutte contre la pollution lumineuse rejoint les impératifs écologiques de la « Trame Noire ». En limitant la température de couleur des éclairages publics et en imposant l'extinction nocturne des vitrines, bureaux et des panneaux publicitaires, il devient possible de protéger la biodiversité, le sommeil et la santé des riverains. Dans les *milieux professionnels et scolaires*, une sensibilisation à grande échelle est essentielle pour garantir la mise en place et le maintien d'une intensité lumineuse suffisante, vecteur de bien-être et de santé.

Conclusion

Compte tenu de l'importance de la synchronisation du système circadien avec notre environnement naturel et l'étendue des fonctions non-visuelles, la lumière apparaît comme un besoin biologique indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. La carence en lumière

diurne et la pollution lumineuse nocturne auxquelles nous exposent nos sociétés modernes engendrent un désalignement circadien aux conséquences lourdes, allant des sur-risques cardiométaboliques et psychiatriques à la surmortalité. L'hygiène lumineuse, qui consiste à ré-illuminer le jour et ré-obscurcir la nuit, n'est pas une option, mais un pilier fondamental de prévention sanitaire qu'il est urgent de réinvestir.

maelys.souilhol@inserm.fr
claude.gronfier@inserm.fr

Références

- (1) Berson D. M. et al. (2002). *Science* 295, 1070–1073.
- (2) Prayag A. et al. (2019). *Clocks & Sleep* 1, 193–208.
- (3) Khalsa S. B. S. et al. (2003). *J. Physiol.* 549, 945–952.
- (4) Gronfier C. et al. (2016). *ANSES* 408 p.
- (5) Chang A. et al. (2011). *J. Physiol.* 589, 1095–1102.
- (6) Windred D. P. et al. (2024). *SLEEP* 47, zsad253.
- (7) Windred D. P. et al. (2024). *PNAS.* 121, e2405924121.
- (8) Windred D. P. et al. (2025). *JAMA Netw Open* 8, e2539031.
- (9) Mendoza J. (2021). *Clocks & Sleep* 3, 236–250.
- (10) Burns A. C. et al. (2023). *Nat. Mental Health* 1, 853–862.
- (11) Najjar R. P. et al. (2024). *J. Pineal Res.* 76, e12930.

Rythme veille/sommeil et cognition

JOY PERRIER

Université de Caen Normandie, Inserm, EPHE-PSL, PSL Université Paris, CHU de Caen, GIP Cyceron, U1077, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, Caen, France.

Le rythme veille-sommeil

L'alternance des phases de veille et de sommeil suit un rythme circadien, c'est-à-dire d'environ 24h. Ce rythme veille-sommeil résulte de l'interaction des processus S et C (Figure 1) (1). Le processus S ou homéostatique représente la pression de sommeil accumulée au cours de la journée qui va se dissiper grâce au sommeil. Ce processus régule en particulier le sommeil lent profond. Le processus C ou circadien, représente les variations du niveau de vigilance pendant 24h. Il repose sur une horloge circadienne centrale, localisée dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus antérieur qui synchronise un ensemble d'horloges circadiennes périphériques telles que le cœur, les muscles ou encore le foie. L'activité rythmique du noyau suprachiasmatique est régulée par des synchroniseurs externes aussi appelés *zeitgeber* terme allemand qui signifie littéralement « donneur de temps », le plus puissant étant l'alternance lumière/obscurité *via* la rétine. C'est l'interaction entre ces deux processus – homéostatique et circadien - qui rend compte des horaires, de la structure et de la durée et de la qualité du sommeil. L'interaction entre ces deux processus est cruciale à la fois pour permettre un état de veille efficient, c'est à dire avec des

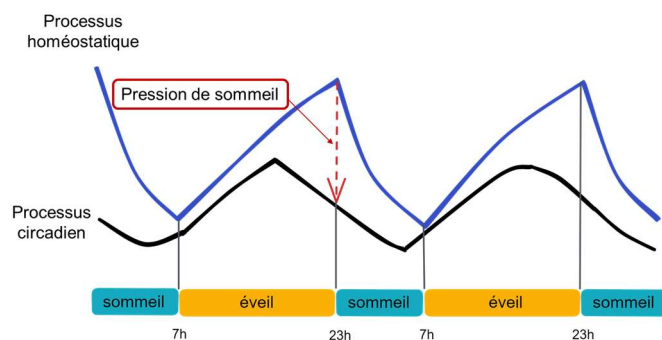


Figure 1 : Alternance des processus S (homéostatique) et C (circadien) inspirée du modèle de Borbély.

capacités cognitives optimales ; mais également un sommeil réparateur, qui va à son tour influencer le fonctionnement cognitif au cours de la veille.

L'altération de l'un de ces processus (désynchronisation circadienne par exemple) induit des troubles du sommeil et de l'éveil, avec des effets délétères sur le fonctionnement cognitif.

Conséquences sur le fonctionnement cognitif

Le rythme veille-sommeil régule le fonctionnement cognitif à la fois de façon dépendante et indépendante du sommeil. Trois processus cognitifs ont été très étudiés en lien avec le rythme veille-sommeil : la mémoire épisodique, le fonctionnement exécutif et les processus attentionnels. La mémoire épisodique est la mémoire des événements de vie dans leur contexte spatio-temporel d'origine. Elle se compose d'un ensemble de processus que sont l'encodage qui permet la formation initiale des traces mnésiques puis la consolidation qui correspond au renforcement de ces traces mnésiques et, enfin, la récupération en mémoire qui convoque le souvenir. Le fonctionnement exécutif regroupe l'ensemble des processus cognitifs de haut niveau nécessaires à la planification, à l'initiation mais aussi à la régulation des comportements avec l'objectif de favoriser l'adaptation de la personne. Les processus attentionnels quant à eux permettent de sélectionner une information et de maintenir son traitement à un niveau élaboré. Parmi les processus attentionnels, on distinguera l'attention soutenue ou vigilance qui permet de maintenir un niveau d'alerte sur des périodes prolongées.

Il est établi que la quantité et la qualité du sommeil contribuent à un fonctionnement cognitif adéquat mais également que le sommeil joue un rôle central dans les

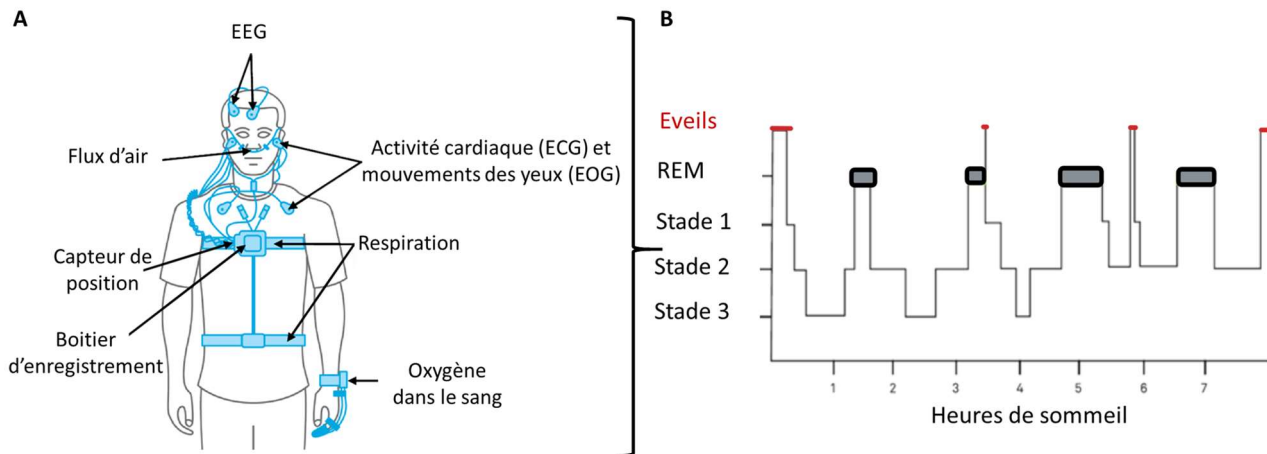


Figure 2 : Illustration de la polysomnographie (A), enregistrement multimodal du sommeil permettant de quantifier la structure du sommeil à l'aide d'un hypnogramme (B) représentant l'architecture du sommeil à travers la succession des stades NREM (stades 1 à 3) et REM.

processus de consolidation mnésique. Il se compose de deux phases que sont le sommeil lent (NREM – non-rapid eye movement) et le sommeil paradoxal (REM). Chez l'humain, le sommeil NREM est constitué de trois stades qui sont caractérisés par des activités neuronales et physiologiques distinctes, justifiant leur quantification avec des outils ciblés telle que la polysomnographie qui est un enregistrement multimodal (EEG, EMG, EOG, ECG, respiration) du sommeil (Figure 2A). Les informations issues de l'analyse des données de polysomnographie permettent d'illustrer la structure du sommeil sous la forme d'un hypnogramme (Figure 2B). Le stade 1 correspond à l'endormissement, le stade 2 au sommeil lent léger et le stade 3 au sommeil lent profond.

Les processus de consolidation mnésique se déroulent principalement au cours des stades 2 et 3 du sommeil. Ces processus peuvent être étudiés à l'aide de l'EEG enregistré au niveau du cuir chevelu qui permet de quantifier des grapho-éléments caractéristiques que sont les ondes lentes et les fuseaux de sommeil. Ces grapho-éléments reflètent la synchronisation de l'activité électrique neuronale au sein des régions impliquées dans les processus de consolidation. En particulier, les ondes lentes sont majoritairement générées dans les régions frontales et se propagent de manière coordonnée à la surface du cuir chevelu, traduisant des dynamiques corticales à grande échelle, tandis que les fuseaux du sommeil reflètent principalement l'activité des circuits thalamo-corticaux, en interaction étroite avec les réseaux hippocampiques impliqués dans les processus mnésiques. Les travaux menés chez l'humain et chez l'animal indiquent que le sommeil lent, en modulant les interactions entre l'hippocampe et le néocortex, favorise la transformation des traces encodées pendant l'éveil en représentations mnésiques stables et durables. Le rôle du sommeil REM dans les processus cognitifs, notamment mnésiques, a été moins étudié et reste donc mal décrit.

Au cours du sommeil REM, les niveaux de noradrénaline sont plus faibles qu'au cours du sommeil NREM et les niveaux d'acétylcholine augmentent. Dans ce contexte, l'amygdale et l'hippocampe génèrent des ondes thêta en EEG. Ce stade de sommeil est classiquement décrit comme étant impliqué dans les aspects émotionnels liés à la mémoire. Le sommeil REM permettrait notamment d'affaiblir les connexions entre l'hippocampe et l'amygdale afin de limiter les effets de la charge émotionnelle. De tels liens sont soutenus par les travaux montrant qu'une activité thêta réduite ainsi qu'un sommeil REM non réparateur sont associés à un risque accru de développer un trouble de stress post-traumatique (2).

Les processus mnésiques s'exercent également au cours de la veille, notamment lors de l'encodage et de la récupération, avec un rôle central de l'hippocampe. À l'état d'éveil, l'encodage en mémoire épisodique repose sur l'interaction des sous-champs hippocampiques via le circuit trisynaptique (3), particulièrement engagé lorsque l'information est nouvelle ou saillante. Ce circuit relie le cortex entorhinal, le gyrus denté, les régions CA3 et CA1, et permet une transformation progressive de l'information. Le gyrus denté contribue à la séparation des représentations (*pattern separation*) afin de limiter les interférences entre des souvenirs proches, tandis que CA3 fonctionne comme un réseau auto-associatif en favorisant l'encodage rapide des informations nouvelles et l'association des différents éléments constituant un épisode vécu. L'activité de ce circuit est modulée par la noradrénaline et l'acétylcholine, qui renforcent la plasticité synaptique et orientent le réseau hippocampique vers l'encodage, pour le favoriser. Les traces ainsi formées pourront ensuite être transformées et stabilisées au cours du sommeil.

Le fonctionnement exécutif et attentionnel est plutôt dépendant de la continuité et de la durée du sommeil. Les

études ont mis en évidence qu'un sommeil fragmenté, que ce soit lors d'une privation de sommeil induite ou pathologique telle que l'insomnie ou l'apnée du sommeil, est associé à des performances exécutives et attentionnelles détériorées. Ces phénomènes sont probablement médiés par une atteinte de l'intégrité structurale et fonctionnelle des régions cérébrales sous-tendant ces processus, incluant le thalamus, l'hippocampe et les régions frontales (4).

Le fonctionnement cognitif fluctue également au cours de la journée, sous l'influence de l'interaction des processus S et C et du chronotype des personnes, c'est-à-dire le fait d'être du matin ou du soir. L'interaction entre les processus S et C détermine les fluctuations temporelles des niveaux de vigilance et de somnolence et influence ainsi les performances cognitives. Cependant, l'évaluation de ces fluctuations reste un *challenge* méthodologique afin de s'affranchir de facteurs confondants que sont la durée et la complexité de la tâche ainsi que la variabilité inter-individuelle (5). La majorité des études ont réalisé des évaluations répétées au cours de la journée, une approche qui ne permet pas de prendre en compte à la fois les effets homéostatiques et circadiens, et sont donc limitées dans leur interprétation. Les protocoles dits en routine constante et ceux de désynchronisation forcée permettent d'évaluer les effets circadiens et homéostatiques sur le fonctionnement cognitif. Dans les approches en routine constante, les participants sont maintenus dans des conditions stables pendant 24h à 48 h, incluant un repas toutes les heures, une lumière ou une obscurité et une température continues et une position semi-assise. Cette approche permet de contrôler différents facteurs confondants. Les protocoles de désynchronisation forcée consistent à aligner le rythme des personnes sur une période qui est physiologiquement anormale, par exemple inférieure à 22h ou supérieure à 26h. Dans des conditions normales, dites « entraînées », les rythmes circadiens de diverses fonctions physiologiques et cognitives, ainsi que le rythme veille-sommeil, sont synchronisés entre eux et avec l'alternance jour-nuit. Les protocoles de désynchronisation forcée permettent donc d'éliminer ou de mesurer l'impact du rythme veille-sommeil sur les autres rythmes. Une récente revue de littérature montre que les capacités d'encodage en mémoire, d'attention et de fonctions exécutives sont maximales entre la fin de la matinée et le début d'après-midi, puis en fin d'après-midi jusqu'en milieu de soirée (6). De même, l'équipe de Suzanne Diekelmann a montré que les performances en mémoire prospective, c'est-à-dire la mémoire des intentions futures, sont meilleures le soir, en tenant compte à la fois des ressources attentionnelles et des effets circadiens (7). Cependant, ces résultats doivent

être confirmés et mis en lien avec les effets du chronotype. Les individus de type matinal obtiennent généralement de meilleures performances le matin, tandis que les individus de type vespéral présentent de meilleures performances le soir pour certaines fonctions cognitives telles que le contrôle inhibiteur et l'apprentissage. Cet effet s'avère particulièrement marqué lorsque les tâches sont difficiles et/ou complexes.

Quand le rythme veille-sommeil est dérégulé

Etant donné que peu d'études se sont focalisées sur les liens entre les paramètres du rythme veille-sommeil et la cognition chez l'humain, l'étude des effets des perturbations du rythme veille-sommeil sur les processus cognitifs dans différentes populations permet d'apporter des informations complémentaires. De nombreuses études se sont intéressées à la façon dont la dérégulation du rythme veille-sommeil influence la cognition, la plupart s'étant focalisées sur la population âgée présentant ou non des signes cliniques de démence (8,9). Ces populations présentent un rythme veille-sommeil modifié, avec une activité diurne plus faible, des siestes plus fréquentes, une cassure de la rythmicité circadienne (c'est à dire le ratio entre l'activité diurne et nocturne) et un sommeil nocturne de moins bonne qualité et quantité. Il apparaît clairement qu'un rythme moins fragmenté, une activité diurne plus importante et avec une meilleure synchronisation sont associés à de meilleures performances cognitives ainsi qu'un risque de démence diminué.

Si la majorité des travaux concernent le vieillissement, d'autres populations cliniques, comme les patients atteints de cancer, offrent un modèle pertinent pour explorer ces interactions. Ces patients présentent souvent un rythme veille-sommeil réduit (10), ainsi qu'un sommeil nocturne moins réparateur ce qui se traduit par des altérations cognitives observables. L'étude de ces populations pathologiques contribue à mieux comprendre comment le rythme veille-sommeil module la cognition, et pourrait, à terme, orienter des interventions visant à améliorer la qualité de vie des patients.

joy.perrier@unicaen.fr

Références

- (1) Borbély A.A., et al. (2016) *J Sleep Res.* 25, 131-43.
- (2) Cabrera Y. et al. (2024) *Nat Rev Neurosci.* 25, 253-71.
- (3) Schlichting M.L. et al. (2021) *Hippocampus.* 31(11):1179-90.
- (4) Tai X.Y. et al. (2022). *Commun Biol.* 5, 201.
- (5) Blatter K. and Cajochen C. (2007). *Physiol Behav.* 90, 196-208.

(6) Valdez P. (2019) Yale J Biol Med. 92, 81-92.

(7) Barner C. et al. (2019) Behav Brain Res. 376, 112179.

(8) Zhang M. et al. (2025). J Aging Phys Act.1-10.

(9) Kondratova A.A. and Kondratov R.V. (2012). Nat Rev Neurosci. 13, 325-35.

(10) Martin T. et al. (2021). Sleep. zsab248.

La cognition a-t-elle un horaire ? Rythmes circadiens, sommeil et performance

MARINE DOURTE^a et CHRISTINA SCHMIDT

GIGA-Neurosciences, Chronobiology & Cognition laboratory, University of Liège, Liège, Belgium.

^a*VIPER Research Unit, LIFE Department, Royal Military Academy, Renaissancelaan 30, 1000 Brussels, Belgium*

Chez l'humain, le fonctionnement cognitif ne peut être dissocié de sa dimension temporelle : la modulation de toute une série de performances cognitives et de ses corrélats cérébraux s'inscrit dans une dynamique rythmique, gouvernée par l'interaction entre les rythmes circadiens et les mécanismes homéostatiques du sommeil. Cette organisation conditionne non seulement l'alternance entre état de veille et de sommeil, mais aussi la qualité de l'éveil et, par extension, l'efficacité des fonctions cognitives. Dès lors, la cognition ne fluctue pas au hasard au cours de la journée : elle est modulée de façon systématique par l'horloge biologique et par la pression de sommeil accumulée, avec des implications potentielles sur la vulnérabilité cognitive et le vieillissement cognitif.

Le cycle veille-sommeil : une double régulation au service de l'éveil

La régulation du cycle veille-sommeil humain résulte de l'interaction dynamique entre deux processus fondamentaux : les rythmes circadiens et la pression homéostatique du sommeil. Ensemble, ils constituent le socle du modèle à deux processus de la régulation du sommeil (1). Bien qu'il remonte à plus de quatre décennies, ce modèle constitue toujours un cadre conceptuel majeur dans la science du sommeil et dans la compréhension des effets d'une altération de celui-ci (e.g. privation de sommeil, horaire de sommeil décalé, vieillissement) sur le comportement humain. Le processus homéostatique reflète l'accumulation progressive du besoin de dormir au cours de l'éveil et sa dissipation pendant le sommeil. Plus la période d'éveil se

prolonge, plus cette pression augmente, favorisant l'endormissement. L'activité à ondes lentes du sommeil lent profond constitue un des principaux marqueurs de ce processus de sommeil, reflétant l'accumulation de la pression de sommeil durant l'éveil et sa dissipation progressive au cours du sommeil (2). En parallèle, les rythmes circadiens correspondent à des oscillations biologiques endogènes, d'une période proche de 24 heures, qui persistent même en conditions environnementales constantes. Ces rythmes sont principalement synchronisés par des signaux externes, appelés *zeitgebers*, dont le plus puissant est le cycle lumière-obscurité (2).

Ensemble, ces deux systèmes assurent l'organisation temporelle du sommeil et de l'éveil, contribuant à la fois aux fonctions restauratrices du sommeil durant la nuit et à une performance optimale en journée (2). À mesure que l'éveil se prolonge, la pression de sommeil augmente progressivement et atteint un niveau élevé en fin de journée. Pourtant, nous ne nous endormons pas immédiatement. En effet, le système circadien génère simultanément un signal favorisant l'éveil, par exemple via une augmentation de la température corporelle centrale, des variations hormonales ou une modulation de l'excitabilité corticale, qui s'oppose à cette pression croissante. L'amplitude circadienne observée de la performance à l'éveil dépend de la pression de sommeil homéostatique, de sorte que les effets négatifs du manque de sommeil sont généralement les plus marqués tôt le matin lorsque la pression de sommeil est élevée (Figure 1) (2).

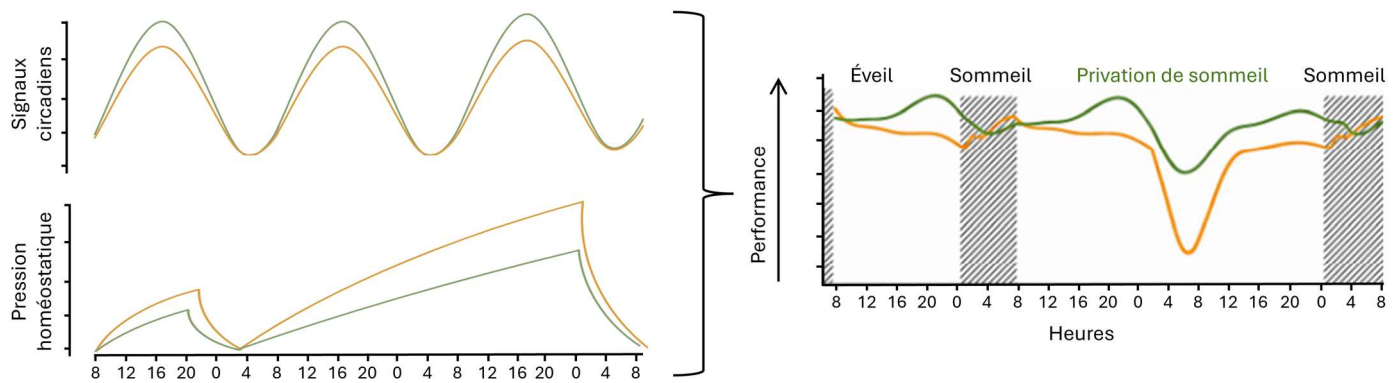


Figure 1: représentation graphique de la régulation veille-sommeil selon l'interaction entre processus circadien et homéostatique sur 24 h. Les courbes orange et verte illustrent des différences inter-individuelles (par exemple le chronotype, âge) affectant ces deux composantes et, par conséquent, la dynamique de la performance cognitive, y compris en condition de privation de sommeil

Les rythmes circadiens ne se limitent donc pas à « dire quand dormir », mais modulent directement l'activation des systèmes d'éveil et les réponses cérébrales impliquées dans l'attention et le contrôle cognitif. La force de cette modulation dépend notamment de la dette de sommeil et du type de processus cognitifs sollicités (3).

Domaines cognitifs sensibles aux rythmes circadiens

La performance cognitive se détériore lors d'une veille prolongée et d'un désalignement circadien, et certaines personnes sont plus affectées que d'autres. Dans la même optique, il a été suggéré que le degré d'altération des performances dépend, au moins partiellement, des domaines cognitifs.

Performances cognitives

Des protocoles de routine constante ou de désynchronisation forcée ont été utilisés afin de caractériser l'existence de rythmes circadiens dans la performance à l'éveil. Le protocole de *constant routine* (CR) consiste à maintenir les participants en éveil dans des conditions environnementales strictement constantes (lumière faible, posture semi-allongée, apports nutritionnels réguliers) pendant une durée de 24 heures ou plus (souvent 40 heures), afin d'isoler et de mettre en évidence les rythmes circadiens endogènes. Le protocole de *forced desynchrony* (FD) impose des cycles veille-sommeil artificiels dont la durée diffère significativement de 24 heures, dans un environnement contrôlé et isolé, afin de dissocier l'horloge circadienne interne des synchroniseurs externes.

Sous ces conditions, il a été observé que le rythme circadien de la température corporelle centrale suit en parallèle le rythme circadien de l'alerte et de la performance, notamment attentionnelle. Pendant les 16

premières heures du protocole de routine constante, correspondant à la période habituelle d'éveil des participants, l'alerte et la performance restent relativement stables (3). Cette observation suggère que, au cours de la journée, le système circadien compense les effets délétères de l'allongement de la durée de veille préalable. Notons néanmoins que d'autres études ont observé une amélioration progressive de l'alerte et des performances jusqu'au soir, avec une diminution transitoire en début d'après-midi, souvent associée au creux postprandial (4).

L'influence du domaine cognitif sur la modulation circadienne de la performance a été illustrée par deux études utilisant respectivement des protocoles de CR et de FD (5-6). Ces études ont utilisé la même batterie de tâches, conçue pour solliciter différents domaines cognitifs tout en incluant des redondances afin de compenser le fait qu'aucune tâche cognitive n'est « pure ». La batterie comprenait des mesures subjectives (sommolence, vigilance, effort perçu), des tests d'attention soutenue (Psychomotor Vigilance Task [PVT], Sustained Attention to Response Test [SART]), des mesures de mémoire de travail et de fonctions exécutives (1, 2 et 3back visuel, verbal et spatial), des échelles d'effort subjectif (sous forme d'échelles visuelles analogues, VAS), ainsi que des tâches de contrôle temporel et moteur. Un effet significatif de la phase circadienne a été observé pour environ 60 % des mesures. Les fluctuations globales de performance suivaient le profil prédit par le modèle à deux processus de régulation sommeil/veille : performances faibles tôt le matin, au moment de la phase descendante de la mélatonine, et pics de performance en soirée, avant la sécrétion de mélatonine. Le déclin des performances lié à la privation de sommeil était également modulé par la phase circadienne et plus marqué lorsque la veille se produisait la nuit. De plus, des différences quantitatives selon les domaines cognitifs

sont apparues : les effets circadiens étaient les plus forts pour les mesures subjectives (sommolence, humeur, effort) et pour l'attention soutenue (notamment augmentation de la moyenne des 10% des réactions les plus lentes et du nombre de lapses attentionnels (temps de réactions > 500 ms) au PVT). Ces effets peuvent s'expliquer en partie par une réduction de l'activation des systèmes d'éveil, qui peut aussi compromettre le contrôle exécutif et favorise des réponses plus impulsives ainsi qu'une moindre capacité d'adaptation. Les fonctions exécutives de haut niveau sont principalement sous-tendues par le cortex préfrontal, qui joue un rôle central dans la coordination de la mémoire de travail, de l'attention, de la prise de décision et des stratégies de résolution de problèmes. Dès lors, les oscillations circadiennes et homéostatiques de la performance exécutive sont susceptibles d'avoir des répercussions plus larges sur l'ensemble du fonctionnement cognitif (4). Mais les analyses récentes ne soutiennent plus complètement l'hypothèse selon laquelle la privation de sommeil ou la veille pendant une phase circadienne défavorable affecte davantage les fonctions exécutives frontales que les composantes non exécutives des tâches. Dans l'ensemble, l'effort subjectif, l'alerte et l'attention soutenue apparaissent plus vulnérables aux fluctuations circadiennes et à la privation de sommeil que d'autres fonctions cognitives, telles que les fonctions exécutives ou le contrôle moteur (5).

Variabilité interindividuelle dans l'organisation temporelle de la cognition

Les variations dans les performances décrites ci-dessus peuvent être accentuées par des caractéristiques, telles que la dette de sommeil accumulée, mais aussi le chronotype (i.e., manifestation de l'horloge interne se traduisant par une préférence pour le matin ou le soir) ou l'âge de la personne. Elles reflètent les fluctuations de l'état d'alerte, tant subjective que physiologique, et se traduisent par des changements des temps de réaction, une augmentation des omissions attentionnelles ou encore une plus grande instabilité intra-individuelle dans les performances cognitives (3). Plus spécifiquement, les différences interindividuelles dans l'expression des rythmes circadiens conduisent fréquemment à distinguer des profils dits « du matin » et « du soir », qui se manifestent dans les comportements quotidiens, notamment à travers les horaires habituels de coucher. Cette préférence temporelle est désignée sous le terme de *chronotype* et module les processus circadiens et homéostatiques de régulation veille-sommeil (7). Les individus à préférence matinale tendent à accumuler plus rapidement la pression de sommeil au cours de la journée, tandis que les individus à préférence vespérale

présentent une accumulation plus lente de cette pression (8). Sur le plan physiologique, les marqueurs circadiens, tels que la température corporelle centrale ou l'expression de la mélatonine par exemple, dépendent également du chronotype : ces marqueurs sont exprimés plus précocement (avance de phase) chez les personnes matinales, tandis qu'un décalage plus tardif (retard de phase) est observé chez les profils dits « du soir » (7). Le chronotype module aussi les variations de performance au cours de la journée classique : une préférence pour le soir est généralement associée à une amélioration progressive des performances cognitives au fil de la journée, tandis que l'inverse est observé chez les profils matinaux, en particulier pour les processus cognitifs contrôlés plutôt que pour les processus plus automatiques (9). Par ailleurs, un désalignement chronique entre l'horloge biologique et les contraintes sociales est associé à une somnolence accrue, une efficacité cognitive diminuée (7). Ainsi, une même tâche cognitive peut mobiliser des ressources cognitives et cérébrales différentes selon le moment de la journée et le profil circadien de l'individu (3). Ces considérations ont des implications méthodologiques majeures pour la recherche et la pratique neuropsychologique : ignorer la dimension temporelle revient à introduire une source importante de variabilité non contrôlée. Le chronotype évolue également avec l'âge, contribuant aux différences interindividuelles croissantes observées dans les performances cognitives. Le vieillissement s'accompagne de modifications profondes de la régulation circadienne et homéostatique, incluant une avance de phase, une réduction de l'amplitude des rythmes biologiques, une fragmentation du sommeil nocturne et une diminution du sommeil lent profond (10). Ces changements ne se traduisent pas uniquement par des altérations du sommeil, mais aussi par une instabilité accrue de la veille diurne, notamment marquée par l'émergence plus fréquente de siestes. Or, la continuité de l'éveil constitue un déterminant central du fonctionnement cognitif. Dans ce contexte, la sieste fréquente (i.e., plusieurs par semaine) et de longue durée représente un cas particulièrement intéressant. Elle peut constituer une stratégie adaptative de compensation de la pression de sommeil, mais elle peut également fragmenter la veille, réduire l'accumulation homéostatique et fragiliser davantage l'intégrité circadienne, avec des conséquences potentielles sur la stabilité des performances cognitives chez les personnes âgées, déjà vulnérables au déclin cognitif lié au vieillissement (11). En effet, la signification fonctionnelle des siestes dépend fortement de leur contexte, en particulier de la motivation sous-jacente au sommeil (restauratrice, compensatoire ou habituelle, due à une altération circadienne) ainsi que des processus

circadiens et homéostatiques impliqués (12). Les effets cognitifs des siestes dépendent également de leur durée et de la structure du sommeil associée. Les siestes courtes impliquent généralement un sommeil léger et favorisent principalement une restauration rapide de la vigilance avec une inertie du sommeil limitée, tandis que les siestes plus longues incluent plus fréquemment du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal, susceptibles de contribuer différemment aux processus mnésiques, mais pouvant également entraîner une somnolence résiduelle au réveil et affecter la régulation du sommeil nocturne subséquent. Ensemble, ces résultats plaident pour un cadre multidimensionnel dans lequel l'âge, la chronicité, ainsi que la composition du sommeil et la motivation à faire la sieste déterminent conjointement les effets cognitifs et physiologiques de la sieste.

Pour conclure, la cognition humaine est indissociable de son organisation temporelle. Les rythmes circadiens et les mécanismes homéostatiques du sommeil façonnent la qualité de l'éveil, modulent les performances et participent aux trajectoires cognitives tout au long de la vie. Intégrer systématiquement ces dimensions dans la recherche et la pratique clinique ne relève plus d'un raffinement méthodologique, mais d'une nécessité conceptuelle. Le

cerveau ne fonctionne pas de manière uniforme au fil des heures, et négliger cette réalité revient à sous-estimer un déterminant fondamental de la performance cognitive.

Marine.Dourte@mil.be
christina.schmidt@uliege.be

Références

- (1) Borbély A.A. et al. (2016) *J Sleep Res* 25, 131–143
- (2) Dijk D.J. & von Schantz M. (2005) *J Biol Rhythms* 20, 279–290
- (3) Cajochen C. & Schmidt C. (2025) *Annu Rev Psychol* 76, 115–141
- (4) Valdez P. (2019) *Biol Rhythm Res* 50, 85–93
- (5) Lo J.C. et al. (2012) *PLoS One* 7, e45987
- (6) Santhi N. et al. (2016) *Proc Natl Acad Sci U S A* 113, E2730–E2739
- (7) Adan A. et al. (2012) *Chronobiol Int* 29, 1153–1175
- (8) Schmidt C. et al. (2012) *PLoS One* 7, e29658
- (9) Puttaert D. et al. (2019) *J Sleep Res* 28, e12798
- (10) Taillard J. et al. (2021) *Brain Sci* 11, 1003
- (11) Leng Y. et al. (2024) Napping and circadian sleep-wake regulation during healthy aging. *Sleep* 10;47(5)
- (12) Mednick SC (2024) *Sleep* 10;47(5)

Régulation et perturbation des rythmes reproducteurs chez les mammifères

LOUISE SICOT, ELISA NIED et VALERIE SIMONNEAUX

Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, 8 Allée du Général Rouvillois, Strasbourg, France

L'activité de reproduction des mammifères est caractérisée par des rythmes journaliers et saisonniers qui garantissent que la fécondation, la gestation et la naissance des petits soient synchronisées avec des conditions environnementales optimales favorisant le succès reproducteur et la survie des espèces.

Cette revue met en évidence comment l'identification des neurones à kisspeptine (Kp) et à (Arg)-(PHE)-related peptide-3 (RFRP3), opérant en amont des neurones libérant la gonadolibérine (GnRH), a permis de comprendre les mécanismes par lesquels les signaux temporels sont intégrés au sein de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HPG). Elle montre comment cette organisation contribue à la synchronisation de la reproduction avec les changements journaliers et saisonniers de l'environnement, tout en discutant des risques d'altération des rythmes reproducteurs suite à l'exposition à des perturbations environnementales.

1 - Rythmes au sein de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

L'activité de l'axe HPG évolue au cours de la vie, avec une activation marquée à la puberté, puis se maintient sous forme de rythmes reproducteurs chez les mammifères adultes. Chez les femelles, l'activité de reproduction présente des cycles ovariens qui durent de quelques jours (cycle estrien chez les rongeurs) à quelques semaines (cycle menstruel chez les femmes). Ces cycles se caractérisent par une ovulation à la fin de la phase folliculaire, à la transition entre la période de repos et d'activité. Chez la plupart des espèces, l'activité de reproduction dépend fortement des saisons. Pour maximiser les chances de survie de la descendance, les

naissances sont programmées autour du printemps, quelle que soit la durée de gestation.

Les neurones à GnRH, situés dans l'aire préoptique, constituent les régulateurs centraux de l'axe HPG en projetant leurs terminaisons vers l'éminence médiane où ils libèrent la GnRH dans le système porte hypothalamo-hypophysaire (Figure 1). Dans l'hypophyse antérieure, la GnRH stimule la synthèse et la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), qui en aval agissent sur les gonades pour réguler la gaméto- et la stéroïdo-genèse. Les stéroïdes sexuels produits par les gonades rétroagissent sur l'axe HPG. La testostérone exerce un rétrocontrôle négatif continu tandis que la nature du rétrocontrôle exercé par l'estradiol (E2) varie selon ses concentrations circulantes, alternant entre un rétrocontrôle négatif lorsque les taux sont faibles et positif lorsqu'ils sont élevés. L'activité des neurones à GnRH est régulée par divers neurotransmetteurs, gliotransmetteurs et hormones périphériques. Parmi les principaux régulateurs de la sécrétion de GnRH figurent les neurones à Kp (1) et à RFRP3 (2). Les neurones à Kp sont situés dans deux régions : le noyau arqué (ARC) et l'aire préoptique, plus précisément dans la zone périventriculaire rostrale du troisième ventricule (RP3V) chez les rongeurs, tandis que les neurones à RFRP3 sont localisés dans l'hypothalamus dorso-médian (Figure 1).

Depuis 2003, il a été montré que la Kp est un puissant secrétagogue de GnRH chez toutes les espèces de mammifères étudiées incluant l'humain. À la différence des neurones à GnRH, les neurones à Kp expriment une forte densité de récepteurs œstrogéniques α (ER α), ce qui en fait la principale cible de l'effet rétroactif des stéroïdes sexuels. Chez les femelles, l'E2 exerce un effet inhibiteur sur les neurones à Kp de l'ARC et un effet stimulateur sur ceux de l'aire préoptique, où ils jouent un rôle clé dans le

déclenchement du pic préovulatoire de GnRH/LH. L'activité des neurones à GnRH et la libération des gonadotropines sont également régulées par les neurones à RFRP3 qui, à l'inverse des neurones à Kp, ont une activité qui semble peu sensible au rétrocontrôle des stéroïdes sexuels. Le rôle de RFRP3 dans le contrôle central de la reproduction varie en fonction du statut reproducteur, du sexe et des saisons.

L'étude de la régulation des neurones à Kp et à RFRP3 montre qu'ils présentent des variations journalières et saisonnières, suggérant un rôle clé de ces neuropeptides dans l'intégration des informations temporelles et la synchronisation des rythmes de l'axe HPG (3, 4).

2 - Le système circadien régule la reproduction des mammifères femelles

Chez les mammifères femelles, le pic préovulatoire de GnRH/LH survient à la fin de la période de repos, ce qui a conduit à rechercher un lien fonctionnel entre le système circadien et l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien (HHO). Le système circadien, qui permet à l'organisme d'anticiper les variations journalières de l'environnement, repose sur un réseau hiérarchisé d'horloges biologiques endogènes. L'horloge principale est localisée dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Elle génère des oscillations circadiennes (proches de 24 heures) grâce à des boucles transcriptionnelles autorégulées impliquant des gènes dits « horloge ». La lumière perçue par la rétine synchronise les oscillations de la boucle moléculaire des NSC à une période journalière de 24 heures exactement. Cette information temporelle est ensuite transmise au reste de l'organisme, et notamment à des horloges secondaires présentes dans de nombreux tissus centraux et périphériques, afin de coordonner les rythmes physiologiques et comportementaux avec l'environnement.

Concernant l'axe HHO, des études neuroanatomiques, pharmacologiques et électrophysiologiques indiquent que les NSC jouent un rôle majeur dans le moment du déclenchement du pic préovulatoire de LH (5). Des neurones à vasopressine situés dans les NSC projettent directement sur les neurones à Kp du RP3V et les neurones à RFRP3 (Figure 1). Chez les rongeurs femelles, les neurones à Kp du RP3V sont directement activés par la vasopressine à la transition phase de repos/phase d'activité, lors de la rétroaction positive de l'E2. À l'inverse, l'activité des neurones à RFRP3, connus pour réduire la sécrétion de LH chez les femelles, est inhibée à la transition repos/activité. Ainsi, sous le contrôle des NSC, le pic d'activité des neurones à Kp, associé à la réduction de l'activité des neurones à RFRP3, coordonne le pic préovulatoire de LH à la transition entre de la période de

repos et d'activité, le jour du proestrus. Des horloges circadiennes périphériques ont également été identifiées dans plusieurs structures de l'axe HHO, incluant les neurones à GnRH et à Kp, l'hypophyse, l'utérus et les ovaires. Ces horloges présentent des rythmes circadiens robustes et assurent une organisation temporelle locale des fonctions physiologiques. Par exemple, l'horloge de l'ovaire intervient dans les processus de gaméto- et stéroïdo-génèse, et régule la sensibilité à la LH, suggérant qu'elle participe à l'optimisation temporelle de l'ovulation et de la fonction reproductive.

3 - Le rythme endocrinien de la mélatonine synchronise la reproduction avec les saisons

La plupart des mammifères présentent des variations annuelles de plusieurs fonctions physiologiques, dont l'activité reproductive et les hormones associées.

Dès les années 1960, il a été montré que la synchronisation de la reproduction avec les saisons dépend de l'hormone mélatonine produite par la glande pinéale sous le contrôle des NSC (6). En effet, les NSC intègrent les variations annuelles de la durée du jour et transmettent cette information photopériodique via une voie polysynaptique passant par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, les cellules intermédiolatérales de la moelle épinière et les ganglions cervicaux supérieurs dont les fibres noradrénergiques innervent la glande pinéale (Figure 1). Sous le contrôle des NSC, la libération nocturne de noradrénaline stimule la synthèse de mélatonine qui est directement libérée dans la circulation sanguine. La durée du pic nocturne de mélatonine varie selon la photopériode, étant plus longue pendant les longues nuits d'hiver (jours courts) par rapport aux courtes nuits d'été (jours longs). Cette dynamique permet une signalisation endocrine précise des changements saisonniers de l'environnement lumineux, qui est utilisée pour synchroniser l'activité de reproduction.

La mélatonine agit via ses récepteurs MT1 et MT2 largement répartis dans tout l'organisme. Chez toutes les espèces de mammifères étudiées, une forte densité de récepteurs MT1 est observée sur les cellules thyrotropes de la *pars tuberalis* de l'adénohypophyse. Chez les reproducteurs saisonniers, ce récepteur MT1 de la *pars tuberalis* constitue le site clé de décodage du signal mélatoninergique pour synchroniser les fonctions saisonnières via divers signaux neuroendocrines. En condition de jours longs, les cellules thyrotropes de la *pars tuberalis* produisent de la thyrostimuline (TSH) qui se lie à ses récepteurs situés dans les tanocytes, des cellules épendymaires bordant le troisième ventricule, afin d'activer la déiodinase de type 2 et d'inhiber la déiodinase de type 3 conduisant ainsi à une augmentation de la

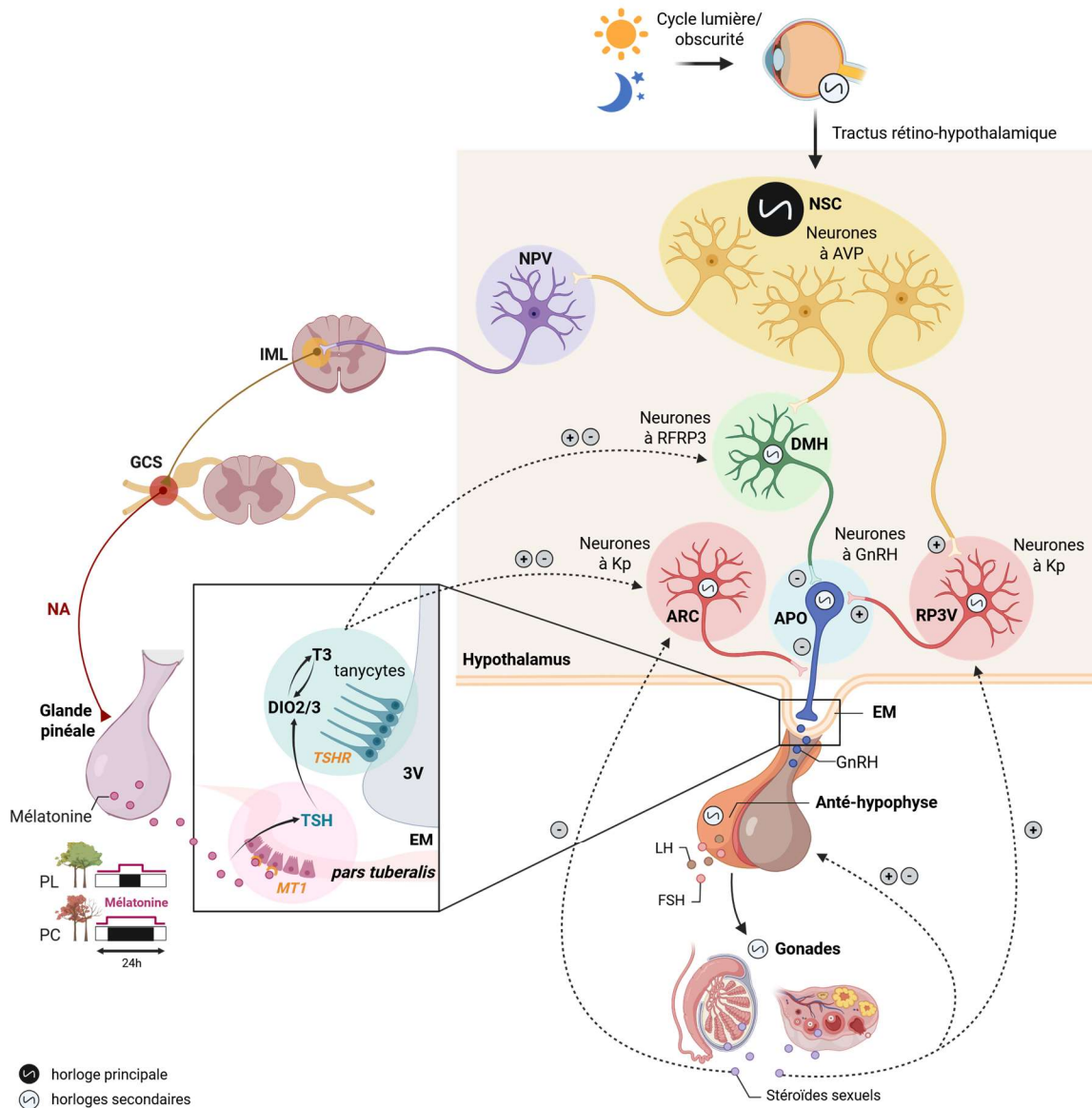


Figure 1 : Représentation simplifiée de la régulation circadienne et saisonnière de la fonction reproductive chez les mammifères.

L'activité des neurones à gonadolibérine (GnRH) est régulée par les neurones à kisspeptine (Kp) de la région rostrale périventriculaire du troisième ventricule (RP3V) et du noyau arcué (ARC), et par les neurones à (Arg)-(PHE)-related peptide-3 (RFRP3) de l'hypothalamus dorso-médian (DMH). Les neurones à GnRH projettent vers l'éminence médiane (EM) pour stimuler la sécrétion des hormones lutéinisante (LH) et folliculostimulante (FSH) par les cellules gonadotropes de l'anté-hypophyse. Ces gonadotrophines agissent sur les gonades pour réguler la sécrétion des stéroïdes sexuels qui exercent des rétrocontrôles positifs (+) et négatifs (-) sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'information lumineuse est transmise aux noyaux suprachiasmatiques (NSC) contenant des neurones à arginine vasopressine (AVP). Chez les rongeurs femelles, ces neurones projettent sur les neurones à RFRP3 et les neurones à Kp de la RP3V, ces derniers n'étant activés que lorsque l'estradiol exerce un rétrocontrôle positif au moment du proestrus.

Le signal lumineux est également relayé aux noyaux paraventriculaires (NPV) de l'hypothalamus, aux cellules intermédiolatérales (IML) de la moelle épinière, puis aux ganglions cervicaux supérieurs (GCS) dont les neurones noradrénergiques projettent vers la glande pinéale. La noradrénaline (NA) stimule la synthèse de mélatonine dont la durée de sécrétion nocturne est plus longue en photopériode courte (PC) qu'en photopériode longue (PL). La mélatonine se lie à ses récepteurs MT1 des cellules thyrotropes de la pars tuberalis de sorte que le pic long de mélatonine en PC inhibe la synthèse de thyrostimuline (TSH). La TSH se lie à ses récepteurs (TSHR) sur les tanyctes bordant le troisième ventricule (3V), pour réguler l'expression des déiodinases (DIO2/3) et ainsi moduler les concentrations intrahypothalamiques d'hormones thyroïdiennes (T3) qui régulent l'activité des neurones à Kp de l'ARC et des neurones à RFRP3.

Créée avec BioRender.com

concentration locale de triiodothyronine (T3) (Figure 1). Le pic long de mélatonine produit lors des jours courts inhibe la synthèse de TSH, inversant le rapport des déiodinases 2/3 et conduisant à une diminution de la

concentration locale de T3. Cette régulation mélatoninergique des niveaux intrahypothalamiques de T3, avec des valeurs plus élevées en été qu'en hiver, est un mécanisme conservé chez tous les mammifères

saisonniers, que leur reproduction soit activée au printemps (comme le hamster) ou en automne (comme le mouton).

Des travaux utilisant des administrations centrales de T3 ou de TSH ont démontré leur rôle clé dans le contrôle saisonnier de la reproduction. Cependant, l'observation que les neurones à GnRH ne présentent pas de variations saisonnières marquées, a conduit à rechercher les cibles du signal T3 en amont de ces neurones. De façon remarquable, le nombre de neurones exprimant le RFRP3 est très fortement diminué en jours courts, que la période de reproduction soit en jours courts ou en jours longs, et cette régulation est essentiellement contrôlée par la signalisation mélatonine/TSH/T3. Le nombre de neurones à Kp de l'ARC présente également des variations saisonnières mais avec des différences selon la période de reproduction. De façon générale, l'expression de Kp augmente durant la période de reproduction et diminue lors de la période d'inhibition de la reproduction. Cette différence de régulation pourrait s'expliquer par le fait que la régulation de Kp dépend non seulement du signal mélatonine/TSH/T3, mais aussi de l'effet rétroactif négatif exercé par les stéroïdes sexuels. Des expériences ont montré que l'infusion intracérébrale de Kp, et dans certaines conditions de RFRP3, réactive la reproduction d'individus maintenus en photopériode inhibitrice. Ces résultats démontrent que les neurones à Kp et à RFRP3 constituent un lien fonctionnel entre la mélatonine et la reproduction saisonnière des mammifères.

4 - Des perturbateurs environnementaux altèrent les rythmes reproducteurs

Les organismes sont de plus en plus exposés à des perturbateurs environnementaux qui peuvent altérer la synchronisation des rythmes biologiques, conduisant à une maladaptation physiologique, voire des pathologies.

Par exemple, de nombreuses études indiquent que des perturbations du système circadien sont associées à des altérations de la reproduction (5). Chez les femmes en âge de procréer, des études épidémiologiques suggèrent une association du travail en horaires décalés avec des troubles du cycle menstruel, des déséquilibres hormonaux, des pathologies gynécologiques et des issues défavorables de la grossesse. Néanmoins, l'interprétation de ces données doit rester prudente en raison de limites méthodologiques et de l'influence potentielle de facteurs confondants, tels que le stress ou les troubles métaboliques. Ces contraintes ont conduit au développement d'études fondamentales chez le rongeur, utilisant des modèles de perturbation lumineuse mimant le travail en horaires décalés, afin d'analyser de manière contrôlée l'impact de la désynchronisation circadienne sur

la reproduction. Des travaux de notre équipe ont montré que l'exposition de souris femelles à un décalage horaire chronique entraîne une abolition persistante du pic préovulatoire de LH, des irrégularités du cycle estrien et des altérations de la sécrétion des stéroïdes sexuels, qui conduisent à une diminution du succès gestationnel (7,8). L'ensemble de ces données soulignent l'importance de l'intégrité du système circadien pour le maintien d'une fonction reproductive optimale.

La régulation saisonnière des fonctions biologiques repose également sur un équilibre neuroendocrinien précis et peut être perturbée par des facteurs exogènes, en particulier des perturbateurs endocriniens (PE). Ces composés chimiques sont susceptibles d'interférer à plusieurs niveaux du contrôle photopériodique de la reproduction en affectant notamment la signalisation mélatoninergique, les hormones thyroïdiennes, les neuropeptides hypothalamiques ainsi que les récepteurs et les effets des stéroïdes sexuels (5).

Néanmoins, l'impact des PE sur l'adaptation physiologique aux saisons demeure largement inexploré chez les mammifères. Dans ce contexte, de récents travaux de notre équipe ont montré que l'exposition de hamsters adultes à des doses environnementales de bisphénol A lors du transfert en photopériode courte modifie la dynamique de perte de poids physiologique avec un retard chez les femelles mais une accélération chez les mâles. Lorsque le bisphénol A est administré pendant la période périnatale, la descendance femelle, mais pas mâle, présente une inhibition métabolique et reproductive plus rapide lors du transfert en photopériode courte. Ces travaux indiquent que l'exposition de mammifères saisonniers aux PE perturbe leur synchronisation saisonnière avec un dimorphisme sexuel (9,10).

Ces travaux illustrent l'importance des systèmes de synchronisation biologiques, qu'ils soient circadiens ou saisonniers face aux perturbations environnementales. La désynchronisation circadienne induite par le travail en horaires décalés, ainsi que l'exposition aux perturbateurs endocriniens, compromettent l'homéostasie neuroendocrinienne et altère la reproduction, avec des effets qui varient selon le sexe et la fenêtre d'exposition. Il apparaît donc nécessaire d'approfondir la compréhension des mécanismes par lesquels l'environnement altère les rythmes biologiques, afin de mieux évaluer les risques pour la santé reproductive.

lsicot@inci-cnrs.unistra.fr

elisa.nied@etu.unistra.fr

simonneaux@inci-cnrs.unistra.fr

Références

- (1) Pinilla L. et al. (2012) *Physiol Rev.* 32, 1235-1316
- (2) Evans M.C. & Anderson G.M. (2023) *Int J Mol Sci.* 24,15851
- (3) Angelopoulou E. et al. (2019) *Front Endocrinol.* 10,183
- (4) Simonneaux V. (2020) *Eur J Neurosci.* 51, 509-530
- (5) Moralia M.A. et al. (2022) *Front Neuroendocrinol.* 66, 100990
- (6) Dardente H. & Simonneaux V. (2022) *J Neuroendocrinol.* 34, e13124
- (7) Bahougne T. et al. (2020) *Endocrinology* 161, bqaa028
- (8) Simonneaux M. & Simonneaux V. (2026) *J Neuroendocrinol* 38, e70101
- (9) Moralia M. A. et al. (2025) *Chemosphere* 370,143955
- (10) Moralia M.A. et al. (2026) *Ecotoxicol Environ Saf.* 311:119823

Horloges cérébrales et nutrition

ETIENNE CHALLET

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS UPR3212, Université de Strasbourg.

Un système circadien multi-oscillant assurant l'organisation temporelle interne, dont le rythme d'alimentation/jeûne

De la cellule à l'organisme, tous les processus biologiques sont régis dans le temps journalier par des horloges endogènes, dites circadiennes (du latin *circa*, environ et *dies*, jour). Ces horloges circadiennes situées dans la quasi-totalité des cellules de l'organisme sont organisées au sein d'un système multi-oscillant qui comprend, chez les vertébrés, une horloge circadienne principale, située dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, et de nombreuses horloges secondaires dans le cerveau et les organes périphériques. Le fonctionnement moléculaire des horloges circadiennes repose sur des boucles de rétroaction auto-entretenuës entre des gènes et protéines d'horloge qui interagissent de manière séquentielle sur une échelle de 24 h. Ces oscillations circadiennes dans le système nerveux central conduisent à la genèse de signaux temporels, notamment par la transcription rythmique de gènes-cibles et par le contrôle journalier de l'activité neuronale et de la plasticité synaptique. L'horloge suprachiasmatique intervient dans la régulation temporelle de la plupart des rythmes comportementaux, tels que le cycle de veille/sommeil et le rythme d'alimentation/jeûne, ainsi que des rythmes physiologiques, tels que la température corporelle et la sécrétion de nombreuses hormones. De leur côté, les horloges secondaires participent au contrôle temporel local en lien avec le rôle propre à chaque structure considérée (par exemple, rythme de synthèse de glucose pour l'horloge hépatique, ou rythme cardiaque pour l'horloge dans le cœur) (1).

Le contrôle de la rythmicité interne par l'horloge suprachiasmatique s'opère par des signaux temporels neuronaux, endocriniens et comportementaux, signaux qui assurent la synchronisation des horloges secondaires dans le cerveau et les organes périphériques. Parmi les

rythmes hormonaux étroitement contrôlés par l'horloge suprachiasmatique, la sécrétion rythmique de mélatonine et celle des glucocorticoïdes véhiculent des signaux temporels aux structures-cibles, en agissant comme synchroniseurs internes. La sécrétion de mélatonine par la glande pinéale survient toujours pendant la nuit, que les mammifères soient diurnes ou nocturnes. Au contraire, en l'absence de stress, la sécrétion circadienne des glucocorticoïdes par les glandes surrénales est maximale en début de période d'activité, c'est-à-dire le matin chez les espèces diurnes et le soir chez les nocturnes.

Parmi les rythmes comportementaux figure la prise alimentaire journalière, qui alterne avec une période de jeûne et de sommeil. Le comportement alimentaire est régulé par des processus homéostatiques (signaux métaboliques de faim et de satiété), motivationnels et hédoniques (circuit de la récompense). A ces processus impliquant d'une part, l'hypothalamus médio-basal et le tronc cérébral et d'autre part, le système mésolimbique, sont systématiquement associées des horloges circadiennes localisées dans ces structures cérébrales, ainsi que leur chef d'orchestre : l'horloge suprachiasmatique. Chez les animaux, le contrôle circadien de la prise alimentaire est mis en évidence, par exemple, par l'hyperphagie transitoire suivant une période de privation alimentaire. Plus précisément, la quantité de nourriture ingérée lors de la réalimentation dépend fortement du moment de la journée pendant lequel la nourriture est réintroduite, non seulement après un jeûne de 24 h (démarré à différents moments du cycle), mais aussi en réponse à des jeûnes d'un ou deux jours et toujours démarrés en début de nuit. Dans les deux protocoles, les rats réalimentés mangent systématiquement davantage en fin de nuit (fin de leur phase d'activité) et moins en fin de journée (fin de leur phase de sommeil), indépendamment de la durée du jeûne et de l'heure du départ de la période de jeûne (1). En conditions contrôlées de laboratoire, les sujets

humains présentent également des variations circadiennes de la sensation de faim (maximale le soir). Bien qu'il puisse apparaître contre-intuitif de prime abord, ce résultat renforce l'idée selon laquelle la prise alimentaire résulte d'une interaction entre des processus homéostatiques et circadiens. Le pic circadien de l'appétit en fin de journée pourrait favoriser (et expliquer l'envie) la prise de repas copieux avant la période de jeûne imposée par la période nocturne de sommeil, ce qui a un rôle adaptatif lorsque la nourriture disponible n'est pas abondante. Au contraire, le niveau circadien minimal de la sensation de faim en fin de nuit pourrait compenser en partie l'augmentation de la sensation de faim homéostatique au cours du jeûne nocturne. Par ailleurs, lorsqu'un ou plusieurs gènes d'horloge sont invalidés chez les souris, cela conduit à une perturbation de leur rythme journalier d'alimentation/jeûne. Par exemple, en collaboration avec Ute Rogner (Institut Cochin), l'une de nos études montre que l'inactivation du gène d'horloge *Bmal1* chez la souris altère les horloges cérébrales, induit non seulement une perte de rythmicité de plusieurs gènes métaboliques et un allongement de la fenêtre journalière d'alimentation, mais aussi une perte de la capacité à anticiper l'heure de l'accès à la nourriture (2).

Un système circadien multi-oscillant mis à l'heure par différents facteurs synchroniseurs, dont l'horaire des repas

La synchronisation du système circadien par des facteurs externes est principalement assurée par la lumière ambiante, qui constitue le synchroniseur le plus puissant de l'horloge suprachiasmatique. Les signaux lumineux, qu'ils soient d'origine solaire ou artificielle, activent les photorécepteurs de la rétine, en particulier la mélanopsine exprimée par les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles dont les axones connectent la rétine aux noyaux suprachiasmatiques. En plus de la lumière ambiante, plusieurs autres facteurs peuvent agir sur et synchroniser les horloges circadiennes. Par opposition aux signaux lumineux (ou photiques), ces facteurs sont appelés "non photiques". Ils comprennent notamment les signaux liés à l'exercice physique, la température et l'alimentation. Qu'il soit spontané ou forcé, l'exercice physique est un synchroniseur non photique qui peut décaler les horloges musculaires ainsi que l'horloge suprachiasmatique, en fonction de son intensité et du moment pendant lequel il est pratiqué. Notre étude récente en collaboration avec le laboratoire de J.H. Meijer à Leiden montre chez *Arvicantis*, un rongeur diurne (actif le jour comme les humains), que l'exercice physique pendant la journée (en l'occurrence, l'activité motrice dans une roue) augmente la fréquence diurne de la décharge électrique des

neurones suprachiasmatiques, ce qui conduit à des oscillations circadiennes de plus grande amplitude (3). La température est un autre synchroniseur non photique. Chez les animaux endothermes comme les mammifères, les épisodes d'hyperthermie ou d'hypothermie peuvent déphaser les horloges secondaires. En revanche, les fortes variations journalières de la température ambiante n'affectent pas le fonctionnement de l'horloge principale chez la majorité des mammifères, à l'exception notable des espèces adaptées aux conditions désertiques, comme le dromadaire ou la chèvre marocaine, chez lesquelles l'horloge principale peut être déphasée par la chaleur diurne (4).

De plus, la fenêtre d'alimentation d'une durée de 12 h ou moins par jour a des effets synchroniseurs sur les horloges circadiennes. Mais contrairement à la lumière, l'horaire des repas ne déphase pas l'horloge principale, alors qu'il induit des décalages de phase de la plupart des horloges secondaires dans le cerveau et les organes périphériques, telles que les horloges du foie et du tractus gastro-intestinal (Figure 1).

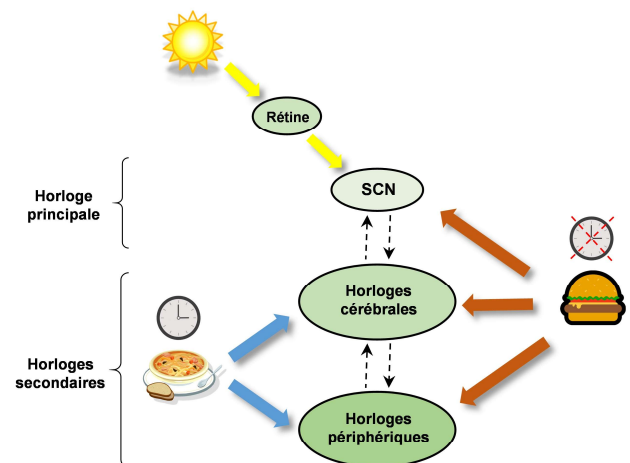


Figure 1: Schéma du système circadien multi-oscillant

L'horloge circadienne principale est localisée dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (SCN). Les autres horloges secondaires sont localisées dans le système nerveux, dont la rétine, et dans les organes périphériques. La lumière détectée par la rétine est le plus puissant synchroniseur de l'horloge suprachiasmatique. Les horloges secondaires sont surtout synchronisées par les signaux temporels en provenance de l'horloge suprachiasmatique, ainsi que par l'horaire des repas. Des signaux métaboliques, comme ceux associés à un régime enrichi en gras, agissent sur l'horloge principale pour modifier son fonctionnement et sa synchronisation à la lumière.

La synchronisation alimentaire se produit indépendamment des noyaux suprachiasmatiques, en particulier lorsque les animaux sont maintenus dans des conditions habituelles d'alternance de lumière et d'obscurité car l'horloge principale reste alors uniquement synchronisée par la lumière (1). Ces résultats ont été initialement démontrés en fournissant de la nourriture à

des rongeurs nocturnes à des horaires atypiques (c'est-à-dire pendant la journée, qui correspond à leur période de repos). Dans ces conditions d'accès à la nourriture restreint dans le temps et limité à la période habituelle de repos, les horloges secondaires synchronisées par la nourriture se dissocient du contrôle temporel de l'horloge suprachiasmatique qui reste calée par l'information lumineuse, ce qui conduit à un état de désynchronisation interne, y compris dans le cerveau. De manière comparable, chez des sujets humains exposés à des conditions de laboratoire contrôlées, le fait d'ingérer un seul repas par jour, soit le matin, soit le soir, entraîne des décalages de phase des rythmes périphériques, sans toutefois affecter le début de la sécrétion de mélatonine en début de nuit, un paramètre utilisé comme marqueur de phase (autrement dit, "d'aiguille") de l'horloge principale. Les signaux temporels associés à l'ingestion d'aliments, tels que l'hyperglycémie induite par les repas et l'augmentation consécutive de la concentration plasmatique d'insuline, participent à la synchronisation des horloges secondaires par l'horaire des repas (1).

Un régime alimentaire déséquilibré perturbe l'organisation temporelle circadienne, le métabolisme et la mémoire

Une alimentation trop riche en matières grasses monosaturées et en sucres rapides induit une obésité d'origine nutritionnelle, combinant également athérosclérose et diabète de type 2, ainsi que des troubles de la mémoire. Des souris nourries avec un tel régime alimentaire déséquilibré sur le plan nutritionnel présentent des perturbations circadiennes, se traduisant par une diminution de l'amplitude des rythmes journaliers, notamment ceux de veille/sommeil, de température corporelle, d'alimentation/jeûne et de sécrétions hormonales. Chez des souris nocturnes nourries à volonté, l'un des premiers paramètres rythmiques à être modifié par un régime riche en graisses et en sucres est l'alternance journalière d'alimentation/jeûne. En effet, ce régime obésogène provoque dès les premiers jours une augmentation spontanée de la quantité de nourriture ingérée pendant la période habituelle de repos des souris (c'est-à-dire de jour), ce qui se traduit par une prise de masse corporelle (5).

Les profils sur 24 h des métabolites dans les organes périphériques et les structures cérébrales, tels que le cortex préfrontal, sont considérablement modifiés par un régime riche en graisses. Ce régime obésogène a aussi un impact sur le fonctionnement des noyaux suprachiasmatiques, ce qui constitue un exemple de rétroaction métabolique sur l'horloge principale. Ce régime provoque notamment un allongement de la

période endogène de l'horloge suprachiasmatique (Figure 1). De plus, la synchronisation par la lumière est ralentie chez les souris rendues obèses par un régime riche en graisses, ce qui provoque une resynchronisation plus lente après un décalage de phase du cycle lumière-obscurité (mimant un voyage transméridien de 6 h) (6). Dans une moindre mesure, les personnes mangeant une nourriture riche en graisses mettent également plus de temps à se resynchroniser lors du passage de l'heure d'hiver à l'heure d'été (seulement 1 h d'avance de phase, (7)).

Lorsque des rongeurs nocturnes ont accès à une nourriture équilibrée, mais uniquement de jour, cela entraîne une prise de masse grasse. Dans le cas d'un régime obésogène, comme mentionné ci-dessus, l'accès libre à une nourriture enrichie en gras chez la souris nocturne provoque une hyperphagie diurne spontanée, qui favorise aussi la prise de masse grasse. À l'inverse, limiter expérimentalement l'accès de la nourriture riche en graisses à la période d'activité habituelle (c'est-à-dire la nuit pour les souris nocturnes) retarde de manière spectaculaire les troubles métaboliques (prise de masse et foie gras) induits par cette nourriture déséquilibrée quand elle est disponible 24h/24 (8). Une étude récente menée par M.P. Moisan, G. Ferreira et leurs collègues de NutriNeuro (INRAE, Université de Bordeaux) a montré que l'accès limité au régime obésogène en phase avec la période d'activité chez des souris après le sevrage empêche l'apparition des déficits mnésiques induits par le régime gras. Sur le plan mécanistique, les effets positifs de cette restriction alimentaire temporelle mettent en jeu une action locale de l'hormone T3 dans l'hippocampe (9). En parallèle, une autre étude récemment menée par F. Jeanneteau (IGF, INSERM, CNRS, Université Montpellier) confirme chez des souris nourries à volonté à partir du sevrage avec ce même régime obésogène qu'il provoque des déficits de mémoire. Cette étude révèle que ce régime gras perturbe le couplage fonctionnel entre hippocampe et cortex somatosensoriel, et provoque en parallèle une augmentation de la dynamique des épines dendritiques dans l'hippocampe ainsi qu'une diminution de la dynamique dendritique dans le cortex somatosensoriel. Enfin, ce travail démontre aussi que l'accès limité au régime obésogène en phase avec la période d'activité des souris corrige ces altérations morphofonctionnelles, ainsi que les troubles mnésiques qui y sont associés (10).

Ensemble, les résultats mentionnés ci-dessus soulignent l'importance de l'horaire et de la durée de la fenêtre d'alimentation dans la régulation de la balance énergétique et des fonctions cognitives.

Conclusion

Pour conclure, de nombreuses interactions réciproques se produisent entre l'apport nutritionnel et les horloges circadiennes du cerveau et des autres tissus. Ces interactions sont notamment influencées par l'horaire des repas, la quantité et la nature de l'apport énergétique. Le dérèglement circadien, dû entre autres à des horaires atypiques de prise alimentaire, a des conséquences néfastes sur la rythmicité du cerveau et la mémoire, soulignant l'importance de l'hygiène circadienne pour la santé, en général, et le bon fonctionnement cérébral, en particulier. Sur le plan clinique, une fenêtre d'alimentation à durée limitée (12 h ou moins) s'est déjà avérée être utile pour améliorer la santé métabolique des patients atteints de diabète, d'obésité ou de syndrome métabolique. De futures investigations biomédicales seront nécessaires pour déterminer si un régime alimentaire chronomodulé

peut aussi prévenir les déficits mnésiques d'origine nutritionnelle et améliorer la santé cognitive.

challet@inci-cnrs.unistra.fr

Références

- (1) Challet E. (2019). *Nat Rev Endocrinol* 15, 393-405.
- (2) Dantas-Ferreira R. et al. (2024). *J Neurosci* 44, e1886232024.
- (3) Caputo R. et al. (2025). *Proc Natl Acad Sci USA* 122, e2424545122.
- (4) Farsi H. et al. (2020). *Sci Rep* 2020 10, e19515.
- (5) Kosahka A. et al. (2007). *Cell Metab* 6, 414-421.
- (6) Mendoza J. et al. (2008). *J Physiol* 586, 5901-5910.
- (7) McHill A.W. et al. (2024). *iScience* 27, e110677.
- (8) Hatori M. et al. (2012). *Cell Metab* 15, 848-860.
- (9) Helbling J.C. et al. (2024). *Mol Metab* 90, e102061.
- (10) Chakraborty P. et al. (2025). *EBioMed* 117, e105783.

Neurogenèse adulte et rythmes saisonniers

MARTINE MIGAUD

UMR Physiologie de la Reproduction et des Comportements, CNRS, INRAE, Université de Tours, Centre INRAE Val de Loire, 37380 Nouzilly, France

Introduction

La vie sur Terre est profondément rythmée et façonnée par les cycles environnementaux. En plus des rythmes circadiens induits par l'alternance jour/nuit, l'inclinaison terrestre entraîne des variations saisonnières de l'éclairement quotidien particulièrement marquées aux latitudes tempérées et polaires. Ces rythmes saisonniers, sous-tendent la périodicité annuelle de nombreuses fonctions physiologiques telles que la reproduction, la migration, l'hibernation, ou les variations de poids (prise ou perte). Ils reposent sur des circuits moléculaires et neuroendocriniens intégrés, capables de maintenir une véritable mémoire temporelle. Ces mécanismes internes constituent l'horloge circannuelle qui permet de prédire et d'anticiper les changements à venir pour mieux s'y préparer, en utilisant principalement la durée du jour ou photopériode comme signal proximal.

Des études ont montré l'existence de variations saisonnières dans la production de nouvelles cellules dans le cerveau adulte, suggérant que des mécanismes de neurogenèse cyclique pourraient être à la base de ces rythmes circannuels. Ainsi, la production cyclique de nouveaux neurones qui s'intègrent aux centres hypothalamiques contrôlant la reproduction et le métabolisme énergétique permettrait de réguler la transition entre les phénotypes saisonniers (été et hiver).

La neurogenèse adulte

Au début du XX^e siècle, le cerveau adulte est considéré comme « fixe », excluant toute génération de nouveaux neurones. Malgré des observations de prolifération cellulaire cérébrale chez le rat, le scepticisme domine, faute de preuves solides. Dans les années 1960, Josef Altman, par des techniques d'autoradiographie utilisant la thymidine tritiée, met en évidence la présence de cellules

nouvellement formées dans plusieurs régions du cerveau (1). A la fin des années 1970, des études en microscopie électronique montrent que ces cellules nouvellement formées présentent des caractéristiques ultrastructurales de neurones : elles possèdent des axones, des dendrites et sont capables de former des synapses. En dépit de ces avancées, la rareté des cellules prolifératives et l'absence de données fonctionnelles sur leur intégration limitent l'adhésion de la communauté scientifique à cette idée. Ce n'est qu'au début des années 1980, que Fernando Nottebohm et ses collaborateurs caractérisent de manière précise la neurogenèse adulte chez l'oiseau chanteur. A l'aide de la thymidine tritiée, ils détectent des neurones nouvellement formés dans les structures cérébrales impliquées dans le contrôle du chant (2) et démontrent leur migration et leur intégration fonctionnelle dans les réseaux neuronaux existants. Par ailleurs, ils montrent que, dans ces régions liées à un comportement étroitement associé à la période de reproduction, la prolifération cellulaire varie en fonction des saisons. Dans les années 1990, le concept de neurogenèse adulte s'impose définitivement avec l'utilisation de la BromodeoxyUridine, un analogue non radiomarké de la thymidine. L'existence de nouveaux neurones produits à l'âge adulte a depuis été démontrée chez de nombreuses espèces, invertébrées et vertébrées, y compris chez l'humain, bien que, dans ce dernier cas, l'existence d'une neurogenèse adulte reste fortement controversée.

Les nouvelles cellules cérébrales dérivent de cellules souches neurales qui possèdent les capacités d'auto-renouvellement, de prolifération et de différenciation, conduisant à la génération des trois principaux types cellulaires du système nerveux : neurones, astrocytes et oligodendrocytes. Les cellules souches neurales ne sont pas distribuées de manière homogène dans le système nerveux central ; au contraire, elles sont regroupées au sein de microenvironnements spécifiques appelés niches

neurogéniques qui assurent le maintien de leurs propriétés fondamentales. Deux niches neurogéniques ont été particulièrement étudiées : la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux et le gyrus denté de l'hippocampe, régions considérées comme les zones canoniques de la neurogenèse adulte. Plus récemment, d'autres niches ont été mises en évidence, en particulier dans l'hypothalamus médio-basal, une région diencéphalique abritant des populations cellulaires dotées d'un potentiel neurogénique et gliogénique dépendant du contexte.

La neurogenèse hypothalamique

Les tanocytes sont des cellules épendymaires spécialisées qui bordent la partie ventrale du troisième ventricule, au niveau de l'hypothalamus médio-basal. Ils expriment des marqueurs de cellules souches neurales (nestine, Sox2, GFAP), des caractéristiques moléculaires conservées chez différentes espèces de mammifères. *In vitro*, les tanocytes forment des neurosphères capables de se différencier en neurones, astrocytes et oligodendrocytes (Figure 1). *In vivo*, leur prolifération reste cependant limitée. Outre les tanocytes, des cellules progénitrices prolifératives non tanocytaires localisées dans le parenchyme ont également été décrites, elles sont capables de générer *in vivo* des neurones et des cellules gliales.

Une première étude pionnière a mis en évidence un rôle fonctionnel de la neurogenèse hypothalamique dans la régulation de la balance énergétique (3).

Rôle de la neurogenèse hypothalamique dans la fonction de reproduction

La neurogenèse hypothalamique apparaît comme un déterminant important de la fonction de reproduction. Chez la ratte pubère, le blocage de la prolifération

cellulaire par un inhibiteur mitotique abolit le pic préovulatoire d'hormone lutéinisante soulignant la nécessité d'un renouvellement cellulaire pour l'expression normale de l'axe gonadotrope. Chez la souris mâle, l'ablation sélective d'un sous-type de tanocytes (α) entraîne un hypogonadisme hypogonadotrope (4), mettant en évidence le rôle fonctionnel de ces cellules dans la régulation centrale de la reproduction. Chez les campagnols femelles, l'exposition à un mâle stimule la prolifération hypothalamique, contrairement à l'isolement ou à l'exposition à d'autres femelles, et ce, indépendamment des stéroïdes. Ces données indiquent que la neurogenèse hypothalamique participe à l'adaptation dynamique de l'axe reproducteur aux signaux internes et environnementaux, contribuant ainsi à la plasticité fonctionnelle des circuits neuroendocriniens contrôlant la reproduction.

Régulation photopériodique de la neurogenèse hypothalamique

Une des caractéristiques de la niche neurogénique hypothalamique réside dans le fait qu'elle est modulée par la photopériode chez les vertébrés saisonniers. Ainsi chez les grenouilles, la neurogenèse hypothalamique est détectée pendant les jours longs mais pas lors des jours courts. Chez le hamster, la prolifération cellulaire s'accroît en jours courts (correspondant à la période de repos sexuel), sans qu'un lien fonctionnel direct avec la reproduction n'ait encore été établi. Chez les ovins, dont la reproduction est sous le contrôle d'un rythme circannuel, la couche cellulaire bordant le troisième ventricule, constituée des corps cellulaires des tanocytes, apparaît plus épaisse en jours courts qu'en jours longs. De plus, de nombreuses protrusions cytoplasmiques issues des tanocytes sont observées (5), suggérant une plasticité morphologique saisonnière reflétant des changements dans l'activité des cellules souches neurales tanocytaires (5). Par ailleurs, la prolifération

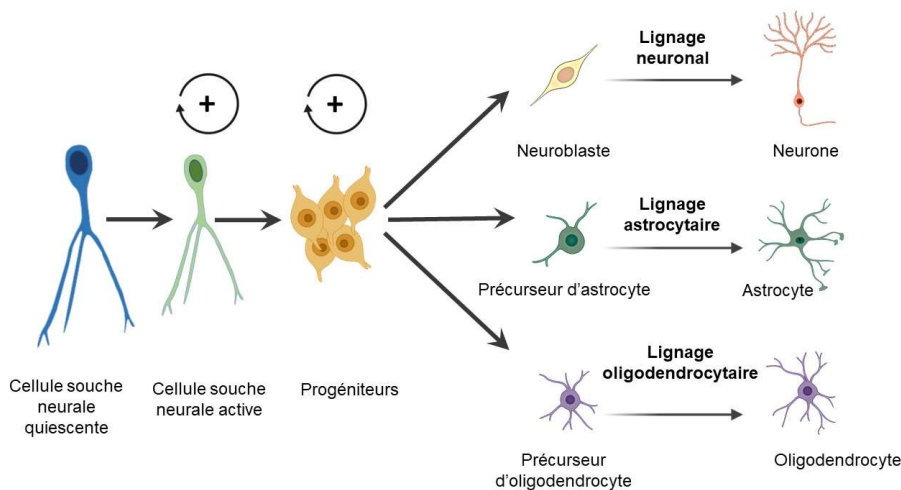


Figure 1 : Les stades de la genèse des nouvelles cellules dans l'hypothalamus. Les cellules souches neurales (tanocytaires ou parenchymateuses) quiescentes deviennent actives et donnent naissance aux progéniteurs, capables de proliférer et de se différencier dans les trois lignages: neuronal, astrocytaire et oligodendrocytaire.

cellulaire est plus élevée en jours courts qu'en jours longs, indépendamment des hormones sexuelles. Le nombre de jeunes neurones ou neuroblastes identifiés par l'expression de la doublecortine, une protéine associée aux neurones immatures et impliquée dans la migration des jeunes neurones, est également plus élevé en jours courts (6). Ainsi, la photopériode courte, qui correspond chez l'ovine à la période d'activité sexuelle, est associée à une neurogenèse hypothalamique accrue (7). A la suite d'une pinéalectomie, qui supprime la sécrétion de la mélatonine, médiateur hormonal de la durée de la nuit (donc de la saison), le pic d'activité neurogénique observé pendant les jours courts est aboli, démontrant que ce rythme est bien dépendant de la photopériode.

L'importance fonctionnelle de ce pic d'activité neurogénique durant les jours courts a été testée par

l'infusion, dans le troisième ventricule, d'un agent antimitotique bloquant la prolifération cellulaire. Administré *in vivo*, ce traitement réduit le nombre de neurones nouvellement formés et induit une altération de la programmation saisonnière de la reproduction (7). Les brebis traitées ont interrompu leur saison de reproduction un mois plus tôt que les animaux témoins et ont repris leur saison de reproduction suivante avec une avance d'un mois, comme si leur rythme circannuel avait été décalé d'environ un mois. Ces résultats soulignent le rôle des nouveaux neurones hypothalamiques dans la régulation saisonnière de la reproduction. Cependant, les mécanismes par lesquels les cellules hypothalamiques néoformées influencent cette programmation restent à élucider. Une hypothèse serait que les nouvelles cellules s'intègrent dans des circuits spécifiques contrôlant les neurones à gonadolibérine (GnRH), soit directement, soit indirectement via les réseaux peptidergiques modulant la sécrétion du GnRH. Chez la souris, des études de lignage ont montré que les cellules dérivées de certains tanocytes peuvent migrer sur de longues distances à travers l'hypothalamus, notamment vers les régions antérieures (8). Chez le mouton, les jeunes neurones situés près du troisième ventricule sont de petite taille et présentent une morphologie ronde, évoquant des précurseurs neuronaux immatures, tandis que les neuroblastes situés plus profondément dans le parenchyme sont plus longs, fusiformes, uni ou bipolaires. Ces neuroblastes co-expriment des protéines impliquées dans la phosphorylation de la doublecortine régulant leur migration (6). De plus, des neuroblastes sont également détectés dans les parties rostrales de l'hypothalamus, comme l'aire préoptique, qui contient les neurones à GnRH (6). Ces données suggèrent que les cellules dérivées des cellules souches neurales peuvent migrer sur de longues distances dans l'hypothalamus.

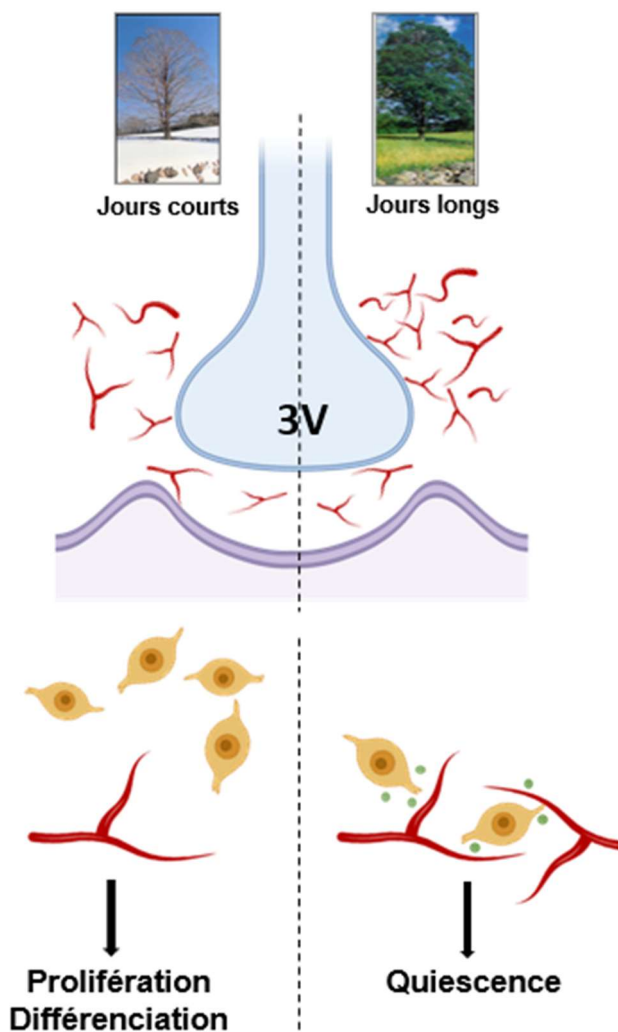


Figure 2 : Densité du réseau vasculaire et distribution des cellules souches/progénitrices en fonction de la photopériode dans l'hypothalamus. Durant les jours longs, la densité des vaisseaux sanguins est plus élevée. La proximité accrue des cellules souches/progénitrices avec le réseau vasculaire pourrait contribuer à leur maintien dans un état quiescent grâce à des signaux inhibiteurs (points verts) issus du compartiment vasculaire. À l'inverse, durant les jours courts, les cellules souches/progénitrices sont plus éloignées des vaisseaux sanguins, ce qui pourrait conduire à leur activation et leur différenciation. 3V : troisième ventricule.

Régulation saisonnière de la neurogenèse hypothalamique chez l'ovine : rôle du réseau vasculaire

Chez l'ovine, la photopériode module non seulement la distribution des cellules souches et progénitrices hypothalamiques mais aussi l'organisation du réseau vasculaire. En jours longs, ce réseau est plus dense (Figure 2) et s'accompagne d'une augmentation de l'expression de molécules pro-angiogéniques par les tanocytes et les neurones, suggérant un contrôle paracrine du remodelage vasculaire (9). Ces observations révèlent une plasticité vasculaire saisonnière étroitement associée à la dynamique neurogénique.

Durant les jours courts, les cellules souches neurales se situent plus loin des vaisseaux sanguins (Figure 2), une

organisation qui pourrait favoriser leur activation et leur différenciation, potentiellement par l'action de signaux paracrines tels que des facteurs neurotrophiques. À l'inverse, en jours longs, une proximité accrue avec le réseau vasculaire pourrait contribuer au maintien des cellules souches dans un état quiescent, via des signaux inhibiteurs issus du compartiment vasculaire. Cette redistribution des cellules souches neurales suggère une régulation spatio-temporelle des interactions entre progéniteurs neuronaux/gliaux et le microenvironnement vasculaire, modulé par la photopériode. Le réseau vasculaire pourrait ainsi agir comme un régulateur dynamique de la niche neurogénique, intégrant les signaux photopériodiques pour ajuster prolifération et différenciation.

Rôle du système thyroïdien

L'entraînement photopériodique des rythmes endogènes implique à la fois l'horloge circadienne et le système thyroïdien (10). Toutefois, les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes, et en particulier la triiodothyronine (T3), modulent *in fine* la sécrétion de GnRH, restent encore partiellement inconnus. Compte tenu du rôle bien établi des hormones thyroïdiennes dans la prolifération et la différenciation cellulaires, la photopériode pourrait réguler la reproduction par l'intermédiaire de modifications de la signalisation thyroïdienne affectant la prolifération des cellules souches neurales. Les résultats obtenus récemment s'inscrivent en cohérence avec cette hypothèse (7) même si des preuves fonctionnelles définitives manquent encore.

Conclusion

En conclusion, la neurogenèse hypothalamique adulte participe à la programmation des rythmes saisonniers. Les tanycytes, une population gliale hétérogène sensible à la photopériode, agissent comme des cellules souches neurales, bien que l'identité précise des sous-types impliqués reste à déterminer. La compréhension du dialogue entre ces cellules souches neurales tanycytaires, le réseau vasculaire, modulé par la photopériode, apparaît essentielle pour élucider les mécanismes de la plasticité hypothalamique et la régulation saisonnière des fonctions reproductives.

martine.migaud@inrae.fr

Références

- (1) Altman J. (1962) *Science* 135: 1127–1128.
- (2) Goldman SA. et Nottebohm F. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 2390-2394.
- (3) Kokoeva M. et al. (2005) *Science* 310 : 679-683
- (4) Butruille L. et al. (2022) *Front Endocrinol* 13 : 869019.
- (5) Butruille L. et al. (2018) *Brain Struct Funct* 223 : 91-109.
- (6) Batailler M. et al. (2016) *Brain Struct Funct* 221 : 3301-3314.
- (7) Batailler M. et al., (2018) *Sci Rep* 8 : 6188.
- (8) Haan N. et al. (2013) *J Neurosci* 33 : 6170-6180.
- (9) Chevillard PM. et al. (2022) *Histochem Cell Biol* 157: 581-593.
- (10) Dardente H. et Migaud M. (2021) *Vitamins and Hormones* 116: 91-131.

Quand le souffle façonne l'émotion : comment le rythme respiratoire module le cortex préfrontal et la dynamique du stress

KARIM BENCHENANE

eMOBBS team, Brain Plasticity Unit, CNRS, ESPCI-Paris, PSL Research University, Paris, France.

Nous avons tous remarqué que le stress modifie instantanément le souffle : un bruit soudain peut couper la respiration, une inquiétude la rendre courte et rapide. Ce n'est pas un simple « effet secondaire ». Depuis Cannon et Selye, on sait que la réponse au stress est une coordination de fonctions vitales, notamment cardiaques et respiratoires. Les données expérimentales ont confirmé que les émotions modulent de façon fiable la ventilation (1), *via* des circuits reliant structures émotionnelles et centres respiratoires du tronc cérébral. Cette signature est si robuste qu'elle devient lisible pour autrui : entendre une respiration altérée peut suffire à transmettre une alerte et, parfois, à induire une inquiétude, comme le suggèrent des travaux récents en physiologie respiratoire (2).

La respiration comme miroir et comme levier

Mais la respiration n'est pas qu'un miroir de l'émotion. Elle peut en devenir un amplificateur, ou un régulateur. Certains schémas respiratoires peuvent précipiter l'anxiété. L'hyperventilation, par exemple, modifie rapidement l'équilibre en dioxyde de carbone et peut suffire à déclencher une panique. Les challenges au CO₂ induisent une peur intense, en particulier chez les patients souffrant de trouble panique, ce qui a conduit à l'hypothèse d'un système d'alarme suffocatoire hypersensible (3). Autrement dit, un simple signal corporel respiratoire peut activer des circuits d'alerte puissants, sans menace extérieure immédiate. Mais le CO₂ n'est pas la seule voie possible : des travaux sur l'intéroception respiratoire montrent que la manière dont le cerveau perçoit et interprète les signaux mécaniques du souffle, étirement thoracique, flux d'air, effort

respiratoire, est, elle aussi, liée à l'anxiété, indépendamment de modifications significatives des gaz sanguins (4). Dans ce cas, ce n'est pas la chimie du sang qui déclenche l'alarme, mais la lecture centrale d'un signal corporel devenu saillant ou menaçant.

Mais ce levier fonctionne aussi dans l'autre sens. Le lien entre respiration et régulation émotionnelle est décrit de longue date dans les traditions yogiques, notamment à travers le concept de *prāṇāyāma* tel que présenté dans les Yoga Sutras of Patanjali, où l'aphorisme II.49 définit cette pratique comme la régulation, voire la suspension, de la respiration automatique et non consciente. Dans les traditions yogiques ultérieures, ces principes ont donné lieu à des exercices structurés de contrôle respiratoire volontaire, combinant ralentissement du rythme, augmentation du volume courant et parfois rétention, avec l'objectif de stabiliser l'activité mentale sur la base du lien entre fluctuations respiratoires et états émotionnels. Cette intuition est aujourd'hui soutenue par des données expérimentales montrant que ces techniques s'accompagnent d'une diminution des marqueurs endocriniens du stress et d'une amélioration du bien-être (5).

Cette influence de la respiration sur le niveau de stress et l'anxiété a entraîné de nombreuses études scientifiques. Un concept central de cette littérature est la variabilité de la fréquence cardiaque. Lorsque la respiration ralentit et se régularise, l'arythmie sinusale respiratoire s'amplifie, le parasymphatique "reprend la main", et la variabilité cardiaque augmente. Cette variabilité est devenue un indicateur de flexibilité physiologique et émotionnelle, au cœur du modèle neuroviscéral reliant contrôle préfrontal, tonus vagal et régulation émotionnelle (6), avec des associations robustes entre variabilité cardiaque élevée,

meilleure santé mentale et meilleure santé cardiovasculaire. Les approches de biofeedback respiratoire exploitent précisément ce principe en ciblant une fréquence lente qui maximise la résonance dans le système cerveau-cario-respiratoire à la base de la technique de cohérence cardiaque.

Pendant longtemps, ce tableau a soutenu une explication dominante : la respiration influencerait l'émotion surtout en agissant sur le corps, via le cœur, le nerf vague, les barorécepteurs et l'équilibre sympathique/parasympathique. Le cerveau recevrait ensuite un signal de « sécurité » quand le corps se calme. Cette histoire est vraie, mais incomplète. Elle laisse de côté une possibilité plus fascinante : et si la respiration n'était pas seulement un levier périphérique, mais aussi un rythme capable d'organiser l'activité du cerveau lui-même ?

Un rythme respiratoire dans le cerveau : des anatomistes à la preuve moderne

L'idée que le souffle structure le cerveau n'est pas nouvelle. Les neuroanatomistes avaient déjà noté les connexions denses entre bulbe olfactif et régions impliquées dans la mémoire et les émotions, comme le cortex entorhinal et l'hippocampe. Cette proximité a contribué à l'ancienne notion de « rhinencéphale ». La catégorie est dépassée, mais elle rappelle un fait essentiel : l'olfaction a un accès direct au système limbique, et ce réseau est mécaniquement traversé par le rythme respiratoire.

Sur le plan électrophysiologique, Edgar Adrian a montré dès les années 40 que l'activité du bulbe olfactif est rythmée par la respiration même sans odeur : le simple flux d'air nasal impose un tempo neuronal. Pendant longtemps, on a pensé que cela ne concernait « que » l'olfaction. Mais des travaux ultérieurs ont élargi le tableau. Au début des années 1990, Vanderwolf et d'autres ont rapporté des modulations respiratoires dans des structures hippocampiques, notamment le gyrus denté, suggérant un couplage entre respiration et réseaux impliqués dans les mécanismes de mémoire et d'exploration (7). L'interprétation restait souvent sensorielle ou directement liée à l'influence importante de l'olfaction sur la mémoire, jusqu'à ce que des enregistrements modernes montrent un fait plus général : le rythme respiratoire module aussi des régions néocorticales éloignées de l'olfaction.

Pourquoi cette portée si large ? Parce que la respiration n'est pas seulement un échange gazeux : c'est un rythme mécanique. À chaque inspiration, l'air met en mouvement l'épithélium nasal et active des neurones sensoriels qui ne détectent pas uniquement des molécules odorantes, mais

aussi la pression et le flux d'air. En effet, certains neurones olfactifs primaires répondent directement aux variations mécaniques du flux respiratoire, indépendamment de toute odeur (8). Autrement dit, chaque inspiration envoie au cerveau un signal rythmique, même en l'absence de stimulation chimique. Ce signal est relayé du bulbe olfactif vers d'autres structures, devenant une entrée synaptique périodique, distincte de l'oxygénation ou d'information olfactive.

Or le cerveau fonctionne lui-même par oscillations : l'activité neuronale s'organise en rythmes qui structurent la communication entre régions. Fournir un rythme périphérique régulier, c'est donc potentiellement mettre en place un métronome capable d'influencer cette dynamique interne. Chez le rongeur, des travaux ont montré que la respiration influence des oscillations dans de nombreuses aires, somatosensorielle, pariétale, préfrontale, et peut synchroniser des réseaux distribués (9). Il est important de rappeler que cette modulation peut impliquer des relais. Par exemple, si le cortex piriforme et le cortex entorhinal dont l'activité est fortement modulée par la respiration, reçoivent des projections directes du bulbe olfactif, ce n'est pas le cas du cortex préfrontal. Dans ce cas les relais peuvent passer indirectement par le cortex piriforme, le noyau olfactif antérieur, le *Taenia Tecta* dorsal, ou le thalamus médio-dorsal. Chez l'humain également, l'inspiration nasale module l'activité de l'amygdale et de l'hippocampe et influence la performance dans des tâches émotionnelles et mnésiques, avec des effets s'étendant au cortex préfrontal. Le souffle n'est donc pas une oscillation « décorative » : il a des effets fonctionnels sur la cognition et l'émotion.

Dans ce cadre, la respiration apparaît comme un oscillateur biologique capable d'organiser l'activité cérébrale. C'est en étudiant un état émotionnel particulièrement structuré, la peur conditionnée, que ce rôle actif du souffle sur le cerveau est devenu pleinement visible.

De l'observation à l'explication : le rôle du souffle dans la peur

Le tournant est en effet venu des travaux de l'équipe de Cyril Herry (INSERM, Neurocentre Magendie, U1215), notamment avec Nicholas Karalis, qui ont identifié une oscillation à 4–6 Hz dans le cortex préfrontal pendant le freezing lors du conditionnement de peur (10). Cette oscillation est fortement corrélée au comportement défensif. En reliant cette observation à nos propres données sur le couplage respiration–bulbe–préfrontal, une hypothèse s'est imposée : le rythme respiratoire

pendant le freezing pourrait être la source de cette oscillation préfrontale.

Nous avons donc étudié la peur conditionnée chez la souris. Après apprentissage, un stimulus prédit un choc et déclenche un comportement défensif bien connu : le freezing, une immobilité totale qui réduit la probabilité d'être détecté par un prédateur. Les circuits qui initient cette réponse sont largement décrits : l'amygdale attribue la valeur aversive et, via des voies descendantes incluant la substance grise périaqueducule, déclenche l'immobilité et des ajustements autonomes. Mais une observation physiologique s'est révélée centrale : pendant le freezing, la respiration devient remarquablement régulière entre 4 et 6 Hz, et cette régularité se reflète dans le bulbe olfactif. Nous avons montré que cette oscillation respiratoire est transmise au cortex préfrontal dorsomédian, où elle organise l'activité locale, avec une proportion importante de neurones préfrontaux entraînés par ce rythme (11).

Demeurait alors la question décisive : cette oscillation exerce-t-elle une influence causale sur le comportement ? Une première réponse fut apportée par notre étude, où nous avons démontré qu'une bulbectomie partielle abolissait sélectivement l'oscillation à 4 Hz dans le cortex préfrontal, établissant ainsi que, durant le freezing, le couplage respiratoire est transmis au cortex préfrontal via le bulbe olfactif (11). De manière concordante, cette lésion entraînait une réduction marquée du freezing, suggérant un rôle causal de l'entraînement préfrontal par la respiration dans l'expression de ce comportement défensif. Néanmoins, cette approche lésionnelle perturbait de façon non spécifique l'ensemble des fonctions olfactives. Afin d'isoler la contribution oscillatoire proprement dite, nous avons eu recours à une stratégie optogénétique ciblée : l'activation d'interneurones inhibiteurs GAD⁺ du bulbe olfactif à 13 Hz, fréquence choisie pour interférer avec les oscillations endogènes liées à la respiration sans compromettre l'intégrité anatomique ou fonctionnelle globale du bulbe. Cette manipulation désorganisait sélectivement le couplage oscillatoire respiration–bulbe olfactif–cortex préfrontal et réduisait significativement le freezing, démontrant que ce sont les oscillations elles-mêmes, et non la simple intégrité structurelle du bulbe, qui constituent un substrat fonctionnel nécessaire à l'expression de la peur (11).

Le résultat le plus instructif ne se résume pourtant pas à une simple réduction du freezing. Il concerne la *dynamique* de l'état. On pourrait conclure hâtivement des résultats précédents que l'oscillation à 4 Hz *génère* le freezing. Or il serait surprenant qu'un simple rythme respiratoire puisse, à lui seul, déclencher un état défensif. Nos manipulations suivies d'une analyse basée sur un modèle de Markov à deux états séparant initiation et maintenance, montrent en réalité que cette oscillation

n'affecte pas la probabilité d'*entrer* en freezing, mais celle d'y *demeurer* (11). Nos données suggèrent que l'entrée dans l'état défensif repose sur des circuits rapides et transitoires, tandis que sa persistance engage des dynamiques oscillatoires liées à la modulation du cortex préfrontal par la respiration qui stabilisent l'état (Figure 1). L'enjeu est majeur : cliniquement, ce qui fait souffrir n'est pas toujours l'alarme initiale, mais l'incapacité à en sortir.

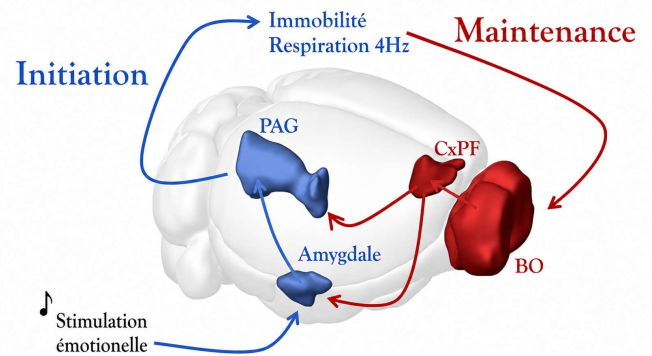


Figure 1 : Modèle de régulation de la durée des émotions où le retour corporel (la respiration) régule la durée de l'émotion sans affecter son initiation. La stimulation sensorielle qui prédit l'arrivée d'un événement aversif déclenche une réaction de peur en activant l'amygdale. Cette activation entraîne probablement par l'activation de la PAG (Periaqueductal Grey Matter) une réaction corporelle qui comprend une immobilité et une respiration très régulière à 4-6 Hz. Cette respiration entraîne l'activation rythmique du bulbe olfactif (BO) qui lui-même entraîne l'apparition d'une oscillation à 4-6 Hz dans le Cortex Préfrontal (CxPF). Cette oscillation à 4-6 Hz dans le Cortex Préfrontal modifie l'activité des réseaux de neurones de cette structure ce qui entraîne le maintien du système dans l'état de peur.

Ce mécanisme s'inscrit dans le prolongement du débat historique opposant William James à Walter Cannon sur la genèse des émotions. Là où Cannon défendait une origine centrale, James postulait que les signaux afférents en provenance du corps participent à leur expérience subjective et à leur dynamique temporelle. Nos résultats offrent un substrat neurobiologique concret à cette dialectique : le stimulus conditionné activerait l'amygdale, initiant le comportement de freezing; en retour, l'amygdale modulerait l'activité de la substance grise périaqueducule (PAG), imposant un patron respiratoire à 4–6 Hz. Ce signal respiratoire, relayé via le bulbe olfactif, exercerait alors une influence ascendante sur le cortex préfrontal, contribuant au maintien de l'état de peur (Figure 1). Nos résultats suggèrent donc une synthèse : l'initiation de la peur est compatible avec une logique à la « Cannon », mais son maintien dépend d'une boucle cerveau–corps–cerveau, compatible avec une version opérationnelle de James. De façon frappante, cela rejoint des observations anciennes chez des patients avec lésions médullaires. Hohmann en 1966 rapportait qu'un patient déclarait : "Maintenant, je me mets en colère une minute, et la

minute suivante, c'est comme si rien ne s'était passé". Un autre expliquait que le bouleversement "*disparaît avant même que je m'en rende compte*". Ces témoignages suggèrent que l'émotion n'est pas absente, mais qu'elle se dissipe plus vite. Cela correspond remarquablement à l'idée que le retour corporel contribue à prolonger l'état émotionnel.

Deux respirations, deux états : de la peur à la récupération après stress

Une fois établi qu'une respiration rapide et régulière peut soutenir un état défensif, une question s'impose : existe-t-il un régime respiratoire qui soutienne l'état opposé, la récupération ? Dans une tâche d'apprentissage aversif où l'animal peut fuir une zone de chocs pour atteindre une zone sûre, nous observons deux immobilités qui se ressemblent à l'œil nu mais diffèrent physiologiquement (12). À proximité de la menace, l'immobilité s'accompagne d'une respiration à 4–6 Hz et d'un profil autonome d'éveil, correspondant en tout point au freezing classiquement décrit dans les paradigmes de conditionnement de peur. Dans la zone sûre en revanche, là où l'animal apprend qu'il ne recevra jamais de punition, une forme d'immobilité distincte s'installe progressivement : la respiration se ralentit à 2–4 Hz, la fréquence cardiaque diminue et la variabilité cardiaque augmente, signant une dominance parasymphatique.

Le point crucial est que cet état ne surgit pas spontanément : il se construit avec l'apprentissage. La tâche engage en réalité deux apprentissages distincts : localiser la zone de danger, où les chocs sont délivrés, et identifier la zone sûre, où ils ne le seront jamais. C'est seulement une fois ce second apprentissage consolidé que l'animal peut basculer dans un état récupératif.

Il est important de noter que le niveau de stress post-épreuve ne corrèle pas avec le nombre de chocs reçus, mais reflète la balance entre le temps passé en freezing défensif, durant lequel le stress s'accumule, et le temps passé en récupération. De longs épisodes défensifs peuvent être compensés par des périodes de récupération suffisantes ; en leur absence, le stress s'installe durablement (12). Cette alternance évoque la théorie des processus opposants décrit par Solomon & Corbit, selon laquelle tout état émotionnel intense déclenche un état correctif de valence inverse, progressivement intégré comme composante adaptative. Dans ce cadre, la respiration rapide soutiendrait la phase défensive, tandis qu'une respiration lente soutiendrait la phase réparatrice.

Ces résultats éclairent en partie pourquoi la récupération peut être si variable d'un individu à l'autre et parfois

difficile à provoquer : récupérer ne serait pas seulement "ne plus être menacé", mais entrer activement dans un état physiologique positif, doté d'une signature respiratoire et autonome spécifique. Dans notre expérience, cela correspond à deux apprentissages complémentaires : apprendre où survient la menace, mais aussi apprendre où elle ne surviendra jamais. Tant que cette représentation de sécurité n'est pas consolidée, les mécanismes de défense restent susceptibles de dominer la dynamique cérébrale et autonome. On comprend alors pourquoi la méditation est traditionnellement recommandée dans un endroit sûr : tenter d'installer un état de calme profond dans un contexte perçu comme incertain revient à engager simultanément deux systèmes antagonistes. Dans cette perspective, des troubles comme le PTSD (*Post Traumatic Stress Disorder*) pourraient refléter, au moins en partie, un déficit de l'apprentissage de la sécurité, rendant difficile l'accès durable aux états physiologiques nécessaires à la récupération.

Ces résultats invitent à reconsidérer l'usage du freezing comme mesure opérationnelle de la mémoire de peur. Comportement défensif façonné par la sélection naturelle, le freezing correspond à une immobilité réduisant la détectabilité par un prédateur et est déclenché automatiquement en situation menaçante. Or notre étude montre qu'une immobilité phénotypiquement identique peut émerger dans un contexte non menaçant, reflétant cette fois un état de récupération émotionnelle associé à une diminution du stress. Les deux états sont indiscernables à l'œil nu : seule la mesure des paramètres physiologiques (respiration et activité cardiaque) permet de les distinguer.

Cette confusion potentielle a des conséquences méthodologiques directes. Les corrélations entre freezing et marqueurs de stress tels que la corticostérone deviennent ambiguës, tout comme l'interprétation des effets de manipulations ciblant les circuits de la peur : une variation du freezing peut en effet refléter un changement dans l'initiation de l'état défensif, dans sa maintenance, ou dans la balance entre défense et récupération. Sans distinction physiologique entre ces états, il est impossible d'attribuer précisément les effets observés. Ces résultats plaident pour l'intégration systématique de marqueurs physiologiques, en particulier respiratoires, dans les paradigmes aversifs.

Un pont entre neurosciences et pratiques respiratoires

Au final, ces résultats conduisent à une vision intégrée : la respiration n'est ni un simple symptôme, ni un simple levier périphérique. Elle devient un mécanisme de

dialogue cerveau–corps–cerveau capable de stabiliser un état d'activité préfrontal associé à la peur ou, dans d'autres contextes, de soutenir un état de récupération.

Enfin, cette approche jette un pont plus précis entre neurosciences et pratiques respiratoires. La cohérence cardiaque et certaines formes de méditation ont été comprises comme des outils augmentant le système parasympathique et la variabilité cardiaque. C'est exact et important. Mais elles pourraient aussi agir en modulant directement les oscillations et la synchronisation de circuits préfrontaux, hippocampiques et amygdaliens, comme le suggèrent les données humaines reliant respiration et fonctionnement limbique. Respirer lentement ne reviendrait donc pas seulement à calmer le corps pour calmer le cerveau, mais aussi à imposer au cerveau un régime dynamique favorisant la flexibilité émotionnelle, la sortie des états négatifs et l'accès à un état de sécurité appris.

Le souffle apparaît alors comme un outil étonnamment simple pour agir sur des phénomènes complexes impliquant à la fois les émotions et les réponses physiologiques au stress. La peur et le stress ne relèvent pas exactement des mêmes mécanismes, mais ils partagent une dynamique temporelle étroitement liée aux processus de récupération et de régulation émotionnelle.

Ces états ne se réduisent pas à une simple intensité : ils évoluent selon des trajectoires dans le temps. Dans cette dynamique, la respiration n'est pas un simple accompagnement ; elle participe aux mécanismes neurophysiologiques qui favorisent soit le maintien, soit l'apaisement des réponses émotionnelles et du stress. Respirer, c'est donc dialoguer avec son cerveau et avec les systèmes de régulation du corps.

karim.benchenane@espci.psl.eu

Références

- (1) Boiten FA. et al. (1994) *Int J Psychophysiol.* 17(2):103-28.
- (2) Herzog M. et al. (2018) *Eur Respir J.* 51: 1702682
- (3) Klein D.F. (1993) *Arch Gen Psychiatry* 50:306-17
- (4) Chemis I.M. et al. (2025) *Cogn Affect Behav Neurosci.* 25, 1795–1806
- (5) Brown RP. et al. (2005) *J Altern Complement Med.* 11(1):189-201
- (6) Thayer JF. and Lane RD. (2000) *J Affect Disord.* 61(3):201-16
- (7) Vanderwolf CH. (2001) *Behav Brain Res.* 127(1-2):25-47
- (8) Grosmaître X. et al. (2007) *Nat Neurosci.* 10(3):348-54
- (9) Tort ABL. et al. (2018) *Trends Neurosci.* 41(4):186-197
- (10) Karalis N. et al. (2016) *Nat Neurosci.* 19(4):605-12
- (11) Bagur S. et al (2021) *Nat Commun.* 12(1):2605
- (12) Mahéo B. et al. (2025) *bioRxiv*, 2025-06

Les rythmes cérébraux de l'attention et de la perception

GREGOR THUT¹ et LAURA DUGUÉ^{2,3}

¹Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo), UMR5549, CNRS et Université de Toulouse

²Université Paris Cité, CNRS, Integrative Neuroscience and Cognition Center, F-75006 Paris, France

³Institut Universitaire de France (IUF), F-75005 Paris, France

Introduction

Les rythmes constituent une caractéristique fondamentale des organismes vivants, y compris chez l'être humain, et se manifestent dans les comportements ou les expériences sensorielles. On les observe, par exemple, dans l'activité agoniste et antagoniste des mouvements (y compris oculomoteurs), lors de la production de la parole ou dans des phénomènes perceptifs notamment en raison de l'acquisition rythmique d'informations sensorielles (Figure 1). La fréquence de ces rythmes correspond souvent à celle des oscillations de l'activité neuronale sous-jacente, lesquelles sont déterminées par les contraintes physiologiques des réseaux de neurones. Il n'est donc pas surprenant que les rythmes cérébraux soient également impliqués dans les processus attentionnels et perceptifs.

Oscillations cérébrales et traitement de l'information

Les oscillations cérébrales jouent un rôle central dans le traitement de l'information et, plus largement, dans la cognition (1). Leurs caractéristiques principales — phase locale, amplitude et mesures inter-aires cérébrales — ont été respectivement associées à l'échantillonnage périodique (2), au filtrage (*gating*) (3) et au transfert de l'information (4). Sur le plan mécanistique, on pense que les oscillations cérébrales guident le transfert d'information lorsque leurs phases de forte ou faible excitabilité sont alignées de manière optimale entre différentes aires formant un réseau cérébral, ouvrant ou fermant ainsi des voies pour le routage de l'information. Voir par exemple la théorie de la communication par cohérence (4) ou l'hypothèse du *gating* par inhibition (3).

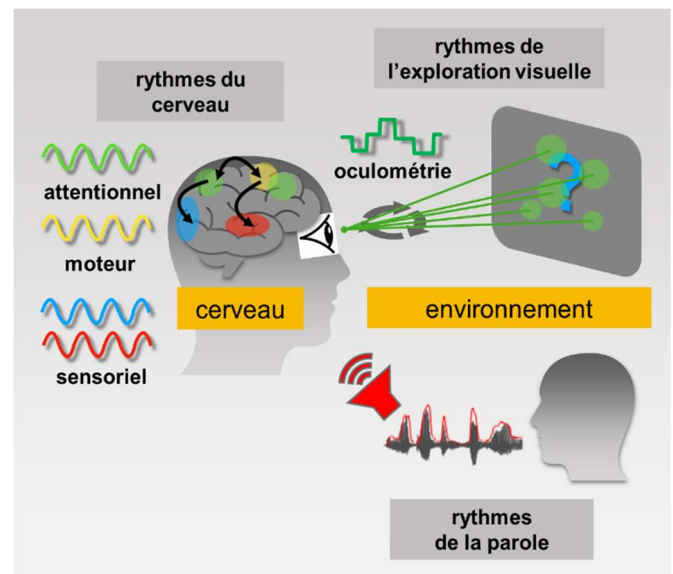


Figure 1. La rythmicité se trouve dans tous les domaines fonctionnels du cerveau, comme par exemple dans la production des mouvements - y compris l'oculomotricité lors de l'exploration visuelle - et de la parole. On les trouve aussi dans l'activité cérébrale qui va elle-même générer des rythmes dans les systèmes attentionnels et sensoriels. La coordination de ces rythmes joue un rôle dans l'acquisition et le traitement de l'information qui nous provient de l'environnement.

De plus, alors que le taux de décharge des neurones suit les phases ascendantes et descendantes des oscillations cérébrales, la simulation d'oscillations cérébrales par une stimulation électrique périodique exogène provoque une synchronisation des décharges neuronales avec le rythme externe mise en évidence chez l'animal (1). De même, la stimulation cérébrale non invasive, comme la stimulation magnétique (TMS) ou électrique (tACS ou tDCS) transcrânienne, appliquée en mode rythmique, synchronise les oscillations cérébrales sous-jacentes et

modifie les fonctions cognitives qui sont associées à ces oscillations comme mis en évidence chez l'être humain et l'animal (1).

Les oscillations cérébrales constituent donc des signaux d'un intérêt majeur pour mieux comprendre comment le cerveau organise le flux et le traitement de l'information sensorielle au service de la perception et de l'attention, et représentent des cibles prometteuses pour des interventions expérimentales et cliniques. Nous résumons ici l'état actuel des connaissances sur le lien entre oscillations cérébrales et perception et attention, en mettant l'accent sur leurs caractéristiques principales : phase locale, amplitude et mesures inter-aires (comme la synchronie et les ondes progressives).

Les rythmes dans la perception et l'attention

Examiner les performances comportementales lors de tâches sensorielles et attentionnelles à une échelle temporelle fine révèle des motifs rythmiques distincts dans la perception, sans qu'il soit nécessaire d'enregistrer l'activité neuronale. Nous présentons ici quelques exemples sélectionnés (et nécessairement incomplets), allant d'études montrant la présence de scintillements dans l'expérience perceptive de certains stimuli visuels bien que ces stimuli ne scintillent pas physiquement à d'autres qui ont mis en évidence des rythmes dans la perception par des manipulations expérimentales.

En ce qui concerne les scintillements, des rythmes cérébraux peuvent apparaître spontanément dans certaines illusions visuelles (revue dans (2)). Par ailleurs, la présentation d'un bref signal visuel (dit de conditionnement) suivie à différents intervalles d'un stimulus visuel de test (dit sonde) a permis de montrer que la perception du stimulus test fluctue selon le délai entre le signal de conditionnement et le stimulus test. Cette fluctuation périodique de perception corrèle avec des fluctuations périodiques de l'activité neuronale à des fréquences correspondantes (5). Un pulse de TMS appliqué sur les aires occipitales - évoquant un phosphène, percept illusoire - a aussi été utilisé comme stimulus sonde avec des effets similaires (5). Enfin, l'application d'une impulsion TMS perturbatrice sur les aires visuelles à différents intervalles après le début d'un stimulus, alors que les participants effectuent une tâche attentionnelle (recherche visuelle), perturbe périodiquement la perception (6).

Ces études ont un point commun : elles démontrent des motifs perceptifs rythmiques dans les données comportementales. Du point de vue mécanistique, il a été suggéré que le stimulus sensoriel de conditionnement réinitialise les processus perceptifs ou attentionnels en cours, et que le second stimulus sonde révèle ainsi leur

dynamique rythmique sous-jacente. Il est à noter que, dans tous ces exemples, les fréquences observées dans la perception correspondent aux bandes alpha (8-12 Hz) ou thêta (~4-7 Hz), typiques des oscillations cérébrales des systèmes sensoriels et attentionnels.

Rôle de la phase et de la fréquence des oscillations cérébrales dans la perception et l'attention

Combiner les mesures perceptives (précédemment décrites) avec des enregistrements d'activités cérébrales par électro-encéphalographie ou magnéto-encéphalographie (EEG/MEG) révèle que la perception dépend de la phase des oscillations cérébrales sous-jacentes, et ce dans les bandes alpha et/ou thêta. Par exemple, des travaux ont montré que la phase des oscillations cérébrales spontanées avant l'apparition du stimulus prédit si ledit stimulus sera perçu ou non, une relation qui a été observée à la fois pour des stimuli visuels et pour la perception de phosphènes induits par des impulsions de TMS sur le cortex visuel (6). De plus, parmi les rythmes comportementaux impliqués dans la perception, plusieurs ont été directement liés aux oscillations cérébrales dans les bandes de fréquence alpha et/ou thêta, en enregistrant simultanément l'EEG et les mesures perceptives (voir par exemple (2)).

En démontrant un effet de la phase via l'EEG ou la MEG, ces études ont ainsi pu relier les rythmes perceptifs aux cycles phasiques d'excitabilité des oscillations cérébrales. Par extension, les cycles des oscillations cérébrales se voient attribuer un rôle dans l'échantillonnage sensoriel ou attentionnel de l'information (2), selon lequel l'information serait échantillonnée lors de phases de haute excitabilité, à la fréquence de l'oscillation cérébrale pertinente. Cette perspective d'échantillonnage de l'information par les oscillations cérébrales prédit également que l'accélération ou le ralentissement de la fréquence d'une oscillation cérébrale donnée (comme l'oscillation alpha) — qui peut varier d'un essai à l'autre ou selon les exigences de la tâche — conduirait à un échantillonnage plus ou moins efficace et donc à une précision perceptive meilleure ou moindre (en termes de sensibilité visuelle) (7).

Rôle de l'amplitude des oscillations cérébrales dans la perception et l'attention

Au-delà de son lien avec la phase des oscillations cérébrales, la perception est aussi modulée par leur amplitude. Ce phénomène se produit naturellement à une échelle temporelle plus lente, à l'échelle de plusieurs secondes, tandis que la phase change à des échelles de temps plus rapides (de l'ordre de la centaine de

millisecondes). Ainsi, à travers plusieurs études, il a été montré que l'amplitude de l'alpha pré-stimulus prédit si le stimulus est perçu ou pas (1).

Comme la perception du stimulus diminue lorsque l'amplitude augmente, ces modulations d'amplitude dans la bande alpha ont été associées à un rôle de filtrage de l'information (3). Des recherches plus récentes suggèrent que ce filtrage par les ondes alpha dans le domaine sensoriel intervient à un stade de traitement relativement tardif, lors de l'accumulation de preuves sensorielles pour une décision perceptive, et contribue à façonner l'interprétation subjective des événements sensoriels (7).

Fait intéressant, alors que la phase des oscillations cérébrales est sensible aux événements externes (tel qu'un stimulus sensoriel) et répond par un réalignement (voir section ci-dessus), probablement dans le cadre de processus attentionnels exogènes, l'amplitude de l'alpha est susceptible d'être modulée par le contrôle attentionnel endogène (8). Cela reflète une régulation à la hausse ou à la baisse de l'excitabilité dans les régions sensorielles ou attentionnelles, au service du traitement des cibles sensorielles ou de la suppression des distracteurs.

Mesures des oscillations entre aires cérébrales et lien avec l'attention et la perception

Parallèlement aux recherches sur les oscillations cérébrales locales, plusieurs auteurs ont proposé des cadres théoriques reposant sur la dynamique inter-aires. La « communication par cohérence », par exemple, est une théorie suggérant que les aires cérébrales communiquent en synchronisant leur activité oscillatoire (4). Bien que ce cadre souligne l'importance de prendre en compte à la fois l'organisation spatiale et temporelle de l'activité cérébrale, sa topologie reste stationnaire.

Plus récemment, des signaux non stationnaires ont été étudiés, en particulier les ondes progressives, correspondant à des décalages de phase progressifs à travers l'espace cortical (Figure 2). Il a été montré que ces ondes progressives oscillatoires jouent un rôle dans la perception et l'attention, avec des effets différents selon l'échelle d'observation. Les oscillations peuvent se propager à l'échelle mésoscopique, c'est-à-dire à travers des régions cérébrales uniques. Dans ce contexte, il a été montré que des oscillations induites à un emplacement rétinotopique spécifique peuvent se propager dans le cortex visuel primaire et ainsi moduler de manière rythmique la perception à travers la carte rétinotopique (9).

Les oscillations peuvent également se propager à l'échelle macroscopique, traversant parfois l'ensemble du cortex. Ces ondes progressives macroscopiques ont été

associées à des processus *top-down* et *bottom-up* lors de tâches perceptives et attentionnelles. Par exemple, lorsque des participants portent leur attention sur un endroit de l'espace, les oscillations alpha se propagent de l'avant vers l'arrière du cortex, tandis qu'elles se propagent dans la direction opposée lors de la perception d'un stimulus visuel (10).

Dans l'ensemble, il a été proposé que ces ondes progressives permettent de coordonner le traitement neuronal dans l'espace et le temps (11).

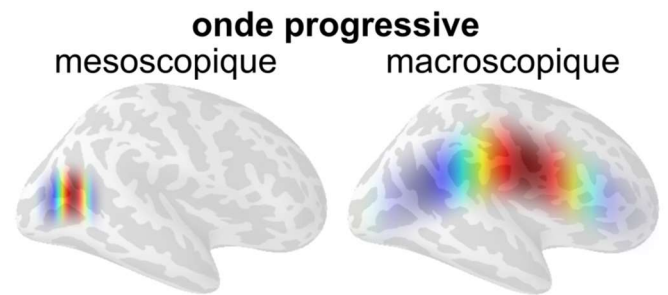


Figure 2. Représentation schématique d'une onde se propageant à travers le cortex (représentation de l'hémisphère droit) à l'échelle mésoscopique et macroscopique.

Perspectives

Ce bref aperçu des recherches menées au cours des deux dernières décennies sur les rythmes cérébraux impliqués dans la perception chez l'être humain, à l'aide de l'EEG, la MEG et la psychophysique, souligne le rôle central des oscillations cérébrales dans le traitement de l'information, et donc dans la perception et l'attention.

Cependant, bien que ces travaux montrent l'importance d'étudier les oscillations pour mieux comprendre les mécanismes neuronaux fondamentaux aux échelles méso- et macroscopique, de nombreuses questions restent encore ouvertes. Les recherches utilisant l'EEG ou la MEG sont par nature cortico-centriques. Pourtant, nous savons que de nombreux rythmes cérébraux importants pour la perception sont également présents dans les noyaux thalamiques, tels que le corps genouillé latéral ou le pulvinar.

De plus, les rythmes attentionnels et perceptifs sont étroitement liés à l'exploration visuelle et au système oculomoteur, mais la manière précise dont ces systèmes interagissent reste à élucider. Par conséquent, étendre nos recherches aux boucles thalamo-corticales et intégrer des mesures oculomotrices sera crucial pour parvenir à une compréhension approfondie des rythmes dans la perception.

Enfin, au-delà des limites méthodologiques actuelles qui restreignent l'interprétation des ondes progressives oscillatoires observées de manière non invasive (11), une

comparaison systématique des données empiriques avec des modèles computationnels est nécessaire afin de comprendre les mécanismes générant ces oscillations et leur rôle dans les fonctions cérébrales.

gregor.thut@cnrs.fr
laura.dugue@u-paris.fr

Références

- (1) Keitel A et al (2025) Brain rhythms in cognition -- controversies and future directions. <https://arxiv.org/abs/2507.15639>
- (2) VanRullen R (2016) Trends Cogn Sci. 20:723-735
- (3) Jensen O. and Mazaheri A. (2010) Front Hum Neurosci. 4:186
- (4) Fries P (2015) Neuron 88:220-35
- (5) Kienitz R. et al. (2022) Eur J Neurosci. 55:3010-3024
- (6) Dugué L. and VanRullen R (2017) Front Neurosci. 11:154
- (7) Di Gregorio F. et al. (2022) Curr Biol. 32(5):988-998.e6
- (8) Cruz G. et al. (2025) J Neurosci 45:e0918242024.
- (9) Fakche C. and Dugué L (2024) J Cogn Neurosci. 36:200-216.
- (10) Alamia A. et al. (2023) Elife 12:e85035.
- (11) Dugué L. and Chavane F (2025) Elife 14:e106753.

Synchronisation cérébrale : des rythmes neuronaux aux interactions sociales

GUILLAUME DUMAS

Chaire de Recherche en Neuro-IA Sociale et Psychiatrie Inter-Personnalisée
C.H.U. Sainte-Justine / Mila – Institut québécois d'IA, Université de Montréal

Le cerveau comme système oscillant non linéaire

Le cerveau peut être compris comme un système dynamique non linéaire, composé d'unités oscillantes fortement couplées. Cette perspective, héritée de la physique des systèmes complexes, met l'accent sur les notions d'attracteurs (état vers lequel un système dynamique converge spontanément), de bifurcations (changement qualitatif du comportement d'un système lorsqu'un paramètre franchit une valeur critique) et de métastabilité (voir plus bas) (1). Dans ce cadre théorique, les rythmes cérébraux ne sont pas de simples épiphénomènes de l'activité neuronale, mais l'expression de régimes dynamiques contraints par l'architecture neuronale et les interactions fonctionnelles.

Chaque bande de fréquence est souvent associée à des fonctions cognitives privilégiées : les oscillations thêta dans la mémoire de travail, les rythmes alpha dans l'inhibition attentionnelle, ou encore les oscillations bêta dans le contrôle moteur. Ces associations ne doivent toutefois pas être comprises comme des correspondances strictes, mais plutôt comme des tendances émergentes d'un système multi-échelle.

La synchronisation neuronale, en particulier la synchronisation de phase, a été proposée comme un mécanisme permettant l'intégration fonctionnelle entre des populations neuronales distribuées (2). Cette approche a notamment été mobilisée pour aborder le

problème du *binding*, i.e. comment le cerveau unifie les différents attributs d'un perçoit en une représentation cohérente. Les assemblées neuronales transitoires, liées par des relations de synchronisation, constitueraient ainsi des unités fonctionnelles flexibles. Deux échelles de synchronisation coexistent et se complètent. La synchronisation locale, par exemple en bande gamma (30–80 Hz), lie les neurones d'une même région pour unifier les attributs d'un perçoit — comme la couleur et la forme d'un objet dans le cortex visuel. La synchronisation à longue distance, souvent dans les bandes thêta (4–8 Hz) ou alpha (8–12 Hz), coordonne des régions éloignées — par exemple le cortex préfrontal et les aires sensorielles lors d'une tâche attentionnelle. Cette distinction permet d'articuler ségrégation fonctionnelle et intégration globale au sein d'un même cadre dynamique (2). Ces principes dynamiques ne se limitent toutefois pas à l'enceinte du crâne : comme nous le verrons, les mêmes formalismes s'appliquent aux interactions cerveau–corps et cerveau–cerveau, révélant une continuité multi-échelle des phénomènes de synchronisation.

De l'intra-cérébral à la cognition incarnée

L'activité cérébrale est étroitement couplée aux dynamiques corporelles. Les rythmes sensorimoteurs, cardiaques ou respiratoires interagissent avec les oscillations neuronales et contribuent à la structuration

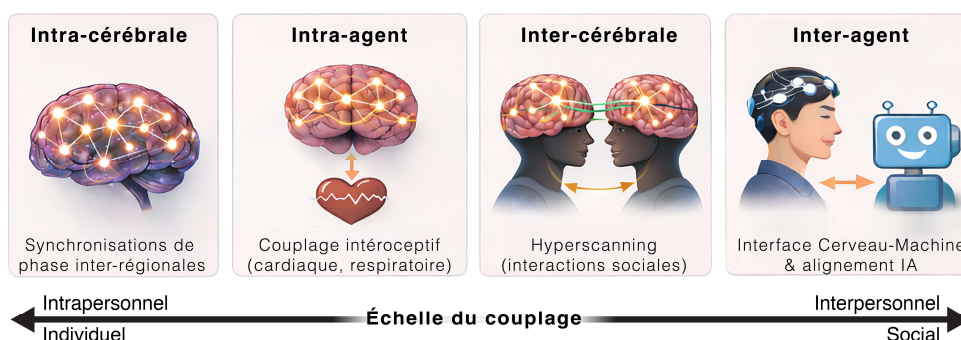


Figure 1 : Continuité multi-échelle des phénomènes de synchronisation.

temporelle de l'expérience. Par exemple, la phase du cycle cardiaque module la détection de stimuli sensoriels : un stimulus présenté à certaines phases du battement cardiaque est perçu différemment, illustrant comment les rythmes corporels cadencent le traitement perceptif (3). Cette continuité entre le cerveau et le corps remet en question une vision strictement intracrânienne de la cognition et s'inscrit dans le cadre théorique de la cognition incarnée (*embodied cognition*), dont les fondements philosophiques remontent aux travaux de Varela, Thompson et Rosch, (voir le dossier de la Lettre n°57).

Les travaux récents sur l'intéroception confirment ce point : les signaux cardiaques modulent la détection sensorielle et contribuent plus largement à la prise de décision ainsi qu'à la conscience de soi.

La cognition repose alors sur des régimes dynamiques transitoires plutôt que sur des états stables. La métastabilité désigne la capacité du système cérébral à maintenir temporairement une coordination fonctionnelle tout en demeurant sensible aux perturbations internes et externes (4). Dans cette perspective, la synchronisation apparaît moins comme un état à atteindre que comme une tendance dynamique permettant des transitions fluides entre différents régimes cognitifs, de l'attention focalisée à la rêverie, de la perception à l'action. Cette flexibilité dynamique constitue l'un des fondements de l'adaptabilité du système nerveux.

Synchronisation comportementale et sociale

Les interactions sociales humaines se caractérisent par des formes spontanées de synchronisation comportementale, incluant l'imitation motrice, l'entraînement temporel et la corégulation des actions (5). Ces phénomènes ont été largement documentés en psychologie du développement et en psychologie sociale, où la synchronie est associée au sentiment de partage, à l'affiliation et à la construction de l'intersubjectivité.

Dès les premiers mois de la vie, les dyades mère-enfant développent des schémas de synchronisation vocale et gestuelle qui prédisent la qualité de l'attachement et le développement socio-émotionnel ultérieur de l'enfant. La synchronisation n'est donc pas un simple épiphénomène interactionnel, mais un ingrédient structurant des relations sociales.

Les travaux issus de la dynamique de la coordination montrent que les interactions interpersonnelles obéissent à des lois dynamiques robustes, souvent modélisées par des systèmes d'oscillateurs couplés. Le modèle de Haken–Kelso–Bunz (HKB), initialement développé pour la coordination bimanuelle, a été étendu avec succès à la

coordination interpersonnelle. Ces modèles permettent de dépasser une interprétation purement intentionnelle de la coordination sociale en mettant en évidence des attracteurs relationnels émergents, c'est-à-dire des modes de coordination stables qui se forment spontanément à partir de l'interaction entre deux systèmes dynamiques.

Hyperscanning et synchronisation inter-cérébrale

Les approches d'hyperscanning, c'est-à-dire l'enregistrement simultané de l'activité cérébrale de plusieurs individus (Figure 1, troisième panneau), que cela soit en utilisant l'EEG, la fNIRS ou l'IRMf, permettent d'enregistrer les cerveaux engagés dans une interaction sociale. Introduite au début des années 2000 par les travaux pionniers de Montague et al., cette approche a permis d'identifier un nouveau type de corrélats neural : la connectivité inter-cérébrale (*inter-brain connectivity*), définie comme une activité cérébrale synchronisée entre deux ou plusieurs individus, attribuable à leur interaction plutôt qu'à un environnement externe partagé (6). Le concept de couplage cerveau-à-cerveau a depuis été étendu à de multiples contextes, de l'éducation à la coopération, suggérant un mécanisme général de partage de l'information sociale.

Cette perspective interpersonnelle et dynamique de la cognition sociale est étroitement liée au développement des approches dites 4E, selon lesquelles l'esprit est incarné (*Embodied*, ancré dans le corps), situé (*Embedded*, inscrit dans un environnement), enacté (*Enactive*, constitué par l'action) et étendu (*Extended*, distribué au-delà des limites du crâne). Certaines dynamiques observées en hyperscanning ne sont pas détectables par une analyse mono-cerveau, même exhaustive, car elles émergent uniquement du couplage interactionnel en temps réel.

Nos travaux, utilisant un partenaire virtuel (*virtual partner*) contrôlé par des équations de couplage, comme le modèle HKB, ont montré que ces synchronisations inter-cérébrales reflètent des processus d'ajustement mutuel spécifiques à l'interaction sociale (7). Ces résultats suggèrent que certaines dynamiques sociales peuvent être décrites au niveau d'un système multi-cerveau, sans se réduire à la somme de processus individuels.

Notons toutefois les débats méthodologiques autour de l'interprétation de ces synchronisations inter-cérébrales. En effet, la stimulation sensorielle partagée et les choix de prétraitement peuvent biaiser les estimations de la connectivité inter-cérébrale. Concrètement, lorsque deux personnes partagent un même environnement sensoriel (e.g., en étant exposées au même film ou à la même

musique), leurs cerveaux peuvent présenter des activités similaires sans qu'il y ait de couplage interpersonnel à proprement parler. Cela appelle donc à une rigueur méthodologique accrue, notamment dans le choix des conditions contrôles ainsi que des mesures de synchronisation.

De corrélations à une explication causale

La multiplication des résultats empiriques soulève des questions théoriques fondamentales : la synchronisation inter-cérébrale est-elle un simple marqueur corrélational, un mécanisme causal, ou un principe organisateur multi-échelle ? Selon le niveau d'analyse considéré, la synchronisation peut être comprise comme un mécanisme local, un opérateur dynamique intermédiaire, ou un principe organisateur global, sans que ces statuts soient mutuellement exclusifs.

Nous avons défendu l'idée qu'une explication causale de ces phénomènes est possible à condition de combiner des protocoles expérimentaux adaptés et des outils computationnels appropriés (8). Les enregistrements multi-cerveaux peuvent dépasser le niveau purement observationnel en intégrant des mesures comportementales et physiologiques, mais aussi *via* des interfaces cerveau-ordinateur ou du neurofeedback. Les méthodes issues de la théorie de l'information offrent un cadre particulièrement adapté à ces questions, grâce à leur sensibilité aux dynamiques non linéaires et aux interactions d'ordre supérieur qui caractérisent la coordination interpersonnelle (9).

L'interaction humain-machine, notamment à travers des partenaires virtuels réactifs, permet d'explorer systématiquement l'espace des paramètres interactionnels. Les modèles mathématiques offrent quant à eux un accès à des explications contrefactuelles. Nos simulations ont ainsi montré comment la structure anatomique du connectome humain facilite non seulement l'intégration de l'information au sein d'un cerveau, mais augmente également la propension de deux cerveaux à s'entraîner mutuellement et entrer en couplage.

Perspectives : psychiatrie et intelligence artificielle

Vers une psychiatrie inter-personnalisée

La connectivité inter-cérébrale pourrait fournir un corrélât neural pour des dimensions cliniques centrales des troubles mentaux (10). L'altération de la cognition sociale interactive apparaît souvent plus spécifique que celle de la cognition sociale perceptive. Par exemple, dans les troubles du spectre autistique, les patients rapportent

souvent moins de difficultés à comprendre des scénarios sociaux complexes observés passivement, mais décrivent des obstacles majeurs à l'improvisation et à l'ajustement lors d'interactions sociales réelles.

Les études d'hyperscanning permettent également de mesurer objectivement des phénomènes relationnels tels que l'alliance thérapeutique, la synchronie empathique ou les ruptures interactionnelles au cours d'une séance psychothérapeutique, des dimensions cruciales mais encore difficiles à mesurer sur le plan biologique.

Neuro-IA Sociale: synchroniser cerveaux et machines

L'architecture cognitive humaine doit une grande partie de sa puissance à sa capacité d'apprentissage social et culturel. Pourtant, l'intelligence artificielle contemporaine, y compris les systèmes conversationnels les plus avancés, reste largement fondée sur une perspective solipsiste, ignorant les dynamiques de co-régulation temporelle propres aux interactions humaines. Les avancées récentes en apprentissage multi-agents ou en théorie de l'esprit computationnelle ne capturent pas encore la richesse des dynamiques de coordination incarnées qui caractérisent les interactions humaines.

Nous proposons de considérer les interactions sociales comme un ingrédient fondamental, encore largement inexploré, des capacités cognitives avancées. Chez l'humain, l'alignement des comportements n'est pas prescrit explicitement : il émerge dès les interactions précoces, où la synchronisation affective entre le nourrisson et son parent structure l'intériorisation des normes sociales. Par analogie, doter les agents artificiels de capacités de co-régulation temporelle avec les dynamiques humaines pourrait contribuer à un alignement plus robuste et contextuel. Trois axes se dégagent pour une Neuro-IA sociale : ancrage biologique de la synchronisation, dynamiques temporelles, et co-régulation incarnée.

Conclusion

En suivant la synchronisation comme fil conducteur, cet article met en évidence une continuité remarquable entre les dynamiques intra-cérébrales, les couplages cerveau-corps et les interactions sociales. Cette approche invite à une neuroscience relationnelle et dynamique, où le cerveau n'est plus envisagé isolément, mais comme un nœud au sein d'un réseau d'interactions multi-échelles avec le corps, l'environnement et les autres cerveaux.

Une réflexion éthique est nécessaire sur les implications de la neuromodulation interactive et des interfaces cerveau-machine sociales, notamment en matière de consentement et de respect de l'autonomie individuelle. Ces développements ouvrent la voie à des applications

en psychiatrie, allant de nouvelles mesures interpersonnelles à des formes inédites de neuromodulation interactionnelle, tout en contribuant à une meilleure compréhension de notre intelligence profondément sociale.

Comprendre la synchronisation, ce n'est donc pas seulement mesurer des rythmes : c'est décrire comment des systèmes cognitifs deviennent capables de faire monde ensemble, faisant de la coordination un langage commun entre neurosciences, clinique et IA.

guillaume.dumas@umontreal.ca

Références

- (1) Kelso J.A.S. (1995). *Dynamic Patterns: The Self-Organization of Brain and Behavior*. MIT Press.
- (2) Varela F. et al. (2001) *Nat Rev Neurosci* 2, 229-239.
- (3) Park H.D. & Tallon-Baudry C. (2014) *J Neurosci* 34, 4161-4166.
- (4) Tognoli E. & Kelso J.A.S. (2014) *Neuron* 81, 35-48.
- (5) Feldman R. (2007) *Attach Hum Dev* 9, 185-206.
- (6) Dumas G. et al. (2010) *PLoS ONE* 5, e12166.
- (7) Dumas G. et al. (2014) *PNAS* 111, E3726-E3734.
- (8) Moreau Q. & Dumas G. (2021) *Trends Cogn Sci* 25, 542-543.
- (9) Chidichimo E. et al. (2026) *Nat Rev Neurosci* 27, 121-137.
- (10) Dumas G. (2022) *World Psychiatry* 21, 214-215.

Quels choix pour les neuroscientifiques à l'heure des ravages écologiques et de la montée des fascismes¹ ?

JEAN-MICHEL HUPÉ

Laboratoire FRAMESPA, Université de Toulouse
Jean-Jaurès & CNRS



Dans le n° 67 de la *Lettre des Neurosciences*, Daniele Schön, Rémi Magnin, Julien Lefevre et Manuel Mercier s'interrogeaient sur les orientations souhaitables des neurosciences au regard du contexte climatique et écologique. Quand s'y ajoute la montée des fascismes, le *research as usual* en neurosciences est-il encore possible et souhaitable ?

« Research as usual » ?

« À quoi bon les neurosciences si les cerveaux que l'on cherche à comprendre sont eux-mêmes l'objet d'une menace existentielle ? » s'interrogeaient Charlotte Rae et ses collègues en 2022 (1) en considérant la possibilité d'un « *climate endgame* ». L'arrivée au pouvoir dans les démocraties de régimes autoritaires partageant de plus en plus de caractéristiques fascistes (2) – racisme et biologisation du social, nationalisme, violence d'État et milices, bellicisme, rapport orwellien à la vérité et conspirationnisme, chef charismatique incarnant « le peuple » – bouscule les enjeux : la priorité pour toutes et tous, y compris les (neuro)scientifiques n'est-elle pas désormais de lutter pour sauver « la civilisation dans

laquelle la science peut s'épanouir et le bonheur humain être largement atteint ? ». C'est la question que posait Eliot Blackwelder dans *Science* en 1942, pour encourager ses collègues à arrêter la « *research as usual* » (3) et s'engager dans l'effort de « guerre totale » contre le fascisme : « *il y a encore des milliers de chercheurs et chercheuses qui continuent comme en temps de paix à investiguer des faits qui n'ont aucun rapport avec l'urgence actuelle, à étudier des problèmes [...] qui ne méritent que peu d'attention tant que cette guerre n'est pas gagnée et notre civilisation sauvée de la ruine totale.* ». Aujourd'hui, il ne s'agit pas de lutter contre un pays ennemi mais de se défendre contre celles et ceux dont le pouvoir et les intérêts sont menacés par les « transitions rapides et profondes dans

¹ Que « fascisme » n'ait pas de définition consensuelle ne devrait pas proscrire son usage prudent et motivé. Le terme a l'avantage d'impliquer sans ambiguïté une condamnation morale sur la base de valeurs humanistes ou républicaines et d'alerter sur le danger. De nombreuses caractéristiques des régimes fascistes historiques se retrouvent dans d'autres régimes sans reproduire l'ensemble de leurs particularités historiques : « Le fascisme peut exister sans bottes militaires, chemises noires ni moustache en brosse à dents » (2).

tous les secteurs et tous les systèmes » requises pour stabiliser le climat (GIEC, 2023), contre des « forces de l'inaction » climatique qui mènent une guerre contre l'écologie (4), comme les milieux d'affaires qui vivent des énergies fossiles (de l'extraction d'hydrocarbures à l'agro-industrie) et leur soutiens financiers et politiques (5).

Ces attaques n'épargnent pas les sciences : « scienticide » dans l'Argentine de Milei, attaques fédérales aux États-Unis (4). Il s'agit donc également de défendre les sciences mais pas de façon indiscriminée ou à tout prix : Naomi Oreskes met en garde contre l'esprit de corps particulièrement fort chez les scientifiques, qui souvent se sentent davantage obligé-es envers leurs collègues qu'envers la population (6). Elle appelle à réfléchir avec Robert Lifton (7) aux leçons qu'on peut tirer des scientifiques qui ont travaillé pour les nazis, y compris à Auschwitz. Que cette référence soit souvent instrumentalisée pour disqualifier tout désaccord d'opinion (« point Godwin ») ne justifie pas de refuser de penser cette référence limite mais incontournable. Ainsi, Sandra Harding analyse avec l'historien Robert Proctor que les sciences sous Hitler étaient au service de l'idéologie nazie par le truchement paradoxal de la « dépolitisation » des questions scientifiques (8) – le crime, la pauvreté, la déviance sexuelle ou politique étaient réduites à des questions techniques. L'imposition d'une impossible neutralité (9) interdit tout débat politique ou controversé pourtant légitime et nécessaire.

Ce sont donc bien des choix politiques et moraux auxquels les neuroscientifiques doivent réfléchir, le refuge dans la tour d'ivoire et l'absence de choix étant aussi un choix, celui du chemin du pire. Aujourd'hui comme dans les années noires du siècle dernier, nous ne pouvons faire l'économie de penser les implications sociales, culturelles, politiques, géopolitiques de nos recherches et d'en tirer les conséquences, quand bien même la formation universitaire nous a très mal outillé-es pour ces réflexions. Je considère ici un éventail d'actions possibles.

Contribuer à « l'effort de guerre » ?

Cette proposition qui file la métaphore guerrière inspirée de Blackwelder peut se décliner en redirigeant ses recherches vers les enjeux écologiques et démocratiques. Je partage cependant l'analyse de Schön et collègues dans *la Lettre des Neurosciences* n° 67 que les neurosciences et la psychologie expérimentale sont particulièrement mal outillées pour comprendre l'échec à infléchir la trajectoire écologique

mortifère, du fait de leur individualisme méthodologique et de leur intérêt prioritaire pour les traits communs plutôt que les différences de comportement (les responsabilités dans les ravages écologiques étant très contrastées : 4,5). Des sciences cognitives qui prennent en compte les apports des sciences sociales et étudient les personnes prises dans leur histoire, socialisation, classe sociale et rapports de domination et de pouvoir, sont peut-être possibles. Ce n'est cependant pas ce que font la majorité des études actuelles, dont nous détaillerons les impasses dans le prochain dossier de la revue *Intellectica* consacré aux « Contributions des sciences cognitives à la lutte contre la crise environnementale ».

Arrêter certaines recherches ?

Jérôme Santolini et Isabelle Stengers rappellent le soutien historique de la plupart des sciences au « projet politique et industriel dominant » (4). Le financement public de la recherche est justifié par l'Europe et le gouvernement français par son rôle dans l'innovation et comme stimulant de la croissance économique, qui est pourtant bien ce qui pose problème écologiquement (10). L'IA générative, avec laquelle les neurosciences ont des liens (cf. *la Lettre des Neurosciences* n° 68) est actuellement promue comme relai de croissance malgré ses impacts écologiques et socioculturels. Au niveau proprement politique, Quinn Slobodian remarque combien les neurosciences sont invoquées dans les milieux libertariens réactionnaires pour naturaliser la soi-disant supériorité intellectuelle des « blancs » et ainsi justifier un agenda raciste (11). Il peut certes s'agir d'un détournement illégitime d'études scientifiques. Mais est-ce que cela exonère forcément de la responsabilité de leur production ?

La plupart des sujets de recherche peuvent cependant sembler éloignés d'enjeux idéologiques ou de croissance. Une façon de se demander quelles recherches en neurosciences devraient continuer est de questionner leur but. Personnellement, je m'étais engagé dans les neurosciences mû par la curiosité de comprendre le fonctionnement de l'esprit humain ; je suis persuadé que c'est aussi le cas d'une grande partie de la communauté, l'autre motivation principale étant clinique. Quoi de plus noble ? Et pourtant, si on réfléchit au contexte sociopolitique, que se passerait-il si on comprenait *vraiment* le fonctionnement du cerveau, de la pensée, des émotions ? L'épanouissement des êtres humains ou leur contrôle et manipulation accrues ?

Jusqu'à quel point étudier le cerveau tant qu'on ne comprend ni ne maîtrise absolument pas le contexte

sociopolitique ? Savoir et pouvoir (notamment de détruire) sont évidemment liés, les exemples ne manquent pas (bombe atomique, armes chimiques et pesticides, sélection génétique ...) et questionnent la quête sans limites de connaissances (12), au-delà même de sujets précis comme récemment les organoïdes cérébraux et les questions éthiques de perception voire de conscience dans une boîte de Petri. Mais s'il s'agissait de décider de moratoires ou d'arrêt de certaines recherches, qui déciderait ? Déjà mentionnés par Schön et collègues, les outils de démocratie participative semblent les plus judicieux. Le collectif *horizon-terre.org* a ainsi proposé que le financement de 10% de la recherche publique soit décidé par des conventions citoyennes.

Bifurquer ?

Ni les moratoires ni la démocratisation des orientations scientifiques ne sont cependant à l'ordre du jour, ni ne viennent freiner la course aux connaissances au service de la puissance de contrôle des humains et de la « nature ». Des chercheurs et chercheuses décident de bifurquer voire de quitter le monde académique, à l'instar des « déserteurs et déserteuses » d'AgroParisTech (13). Günther Anders, dans sa réflexion sur la responsabilité intellectuelle à partir des expériences limites d'Auschwitz et Hiroshima, suggérait que « *les déserteurs sont ceux qui ne prétendent pas désert* » et formulait une mise en garde sévère contre ce qu'il appelait la désertion vers « *le domaine de l'irresponsabilité* » de celles et ceux qui « *continuent, en universitaires, à peaufiner leurs 'Contributions à l'étude de tel ou tel sujet, compte tenu de tel ou tel aspect particulier'* » (14). C'est cette interpellation que j'avais en tête lorsque j'ai décidé d'arrêter mes recherches sur les illusions perceptives et les synesthésies, passionnantes mais anecdotiques face aux enjeux rappelés en introduction. Le privilège inestimable de travailler au CNRS m'a permis de quitter les neurosciences sans quitter mes fonctions et de me consacrer désormais à ces questions brûlantes au sein d'un collectif intersciences très large, l'atelier d'écologie politique (*atecopol.hypotheses.org*).

Guérilla épistémique ?

L'écologie politique en tant que discipline scientifique s'intéresse aux questions de pouvoir et de domination indissociables des questions proprement écologiques (ou climatiques). Elle requiert également un positionnement moral, un engagement contre l'injustice

(qui n'est en rien contradictoire avec l'éthos et la pratique scientifiques, comme le rappelait le Comité d'éthique du CNRS dans son avis n°2023-44). Ne rester que dans le champ du savoir ne suffit pas, les climatologues en ont fait l'expérience amère qui ont « sonné l'alarme » pendant des décennies sans que personne « ne tire le frein d'urgence ». « Les scientifiques engagés devraient commencer par se défaire du fantasme que la science puisse jamais 'dire la vérité aux puissants' (*speaking truth to power*), aux forces de l'inaction » (15). L'Atécopol expérimente d'autres modalités de partager les savoirs entre disciplines et avec le public le plus large, avec l'objectif que ces savoirs aident à la transformation radicale nécessaire du système socioéconomique.

Face à l'opposition massive et violente contre toute transformation (4,5), Sebastián Ureta et ses collègues chiliennes (15) proposent à la communauté scientifique de s'imaginer comme un « sujet politique vulnérable » et d'adopter par conséquent une « stratégie de faiblesse », dont la plus commune est la guérilla. Ureta et collègues ont la mémoire vive de la violence, de la répression et des échecs des guérillas armées sud-américaines. Il ne s'agit donc pas d'inciter à la violence mais d'appliquer la logique de guérilla au champ de la connaissance : par exemple s'organiser à petite échelle de façon distribuée, sans rechercher trop de visibilité, en s'appuyant sur des alliées (hors académie) à l'échelle locale. Le « champ de bataille » épistémique est loin d'être négligeable car la science est très souvent invoquée pour légitimer des décisions politiques et économiques – il suffit de penser à la sacro-sainte croissance économique, l'agro-industrie, l'IA et tout le cortège des « techno-promesses ».

Un préalable aux réorientations des activités de recherches pour s'impliquer dans cette guérilla est de se former en épistémologie et en sciences sociales, et de discuter de ces questions avec ses collègues proches (12) ainsi que d'autres disciplines, les syndicats et si possible avec le reste de la société. Les directeurs et directrices de labo et responsables d'équipes pourraient organiser régulièrement des discussions sur ces sujets avec des invité·es d'autres disciplines, en priorité de SHS. Cela permettrait d'être certain·e que ses recherches ne font pas davantage partie du problème que de la solution ; un critère simple est le refus de financement par les « forces de l'inaction », pratiqué dans certaines universités contre l'industrie fossile.

Ensuite, on peut chercher à produire des connaissances dérangementantes pour le *business as usual* destructeur, par exemple les effets sur le cerveau ou le bien-être des pollutions généralisées ou des comportements liés à la

multiplication des écrans et la numérisation ; ou critiquer les travaux de sciences cognitives qui prétendent trouver des excuses à l'inaction écologique dans le cerveau et les soi-disant biais cognitifs – études très souvent faibles voire fausses et qui distraient des véritables enjeux politiques. La publication de tribunes collectives permet de participer à la bataille culturelle, comme *l'appel à l'objection de conscience contre l'IA générative* (atecopol.hypotheses.org/13082).

En conclusion

Alors que les luttes contre les ravages écologiques et les reculs démocratiques sont mal engagées, il est urgent que les neuroscientifiques assument la dimension politique de leur métier (aux antipodes d'une neutralité illusoire : 16), réfléchissent à réorienter leurs activités et s'impliquent dans l'institution universitaire pour résister à toute dérive fasciste et technophile – ce que font déjà de nombreux scientifiques de l'Atécopol dont les disciplines n'ont pas plus de lien direct avec les questions écologiques et politiques que les neurosciences. Un tel engagement politique et social implique également des scientifiques de rompre avec une culture compétitive et corporatiste de course aux financements de leurs labos et disciplines hyperspécialisées. Des actions ne peuvent être que collectives pour inclure étudiantes et étudiants et non-statutaires en position de vulnérabilité, la responsabilité

morale reposant en priorité sur celles et ceux dont les privilèges leur permettent d'agir sans en payer un prix élevé.

jean-michel.hupe@cns.fr

Références

- (1) Rae C.L. et al. (2022). *Brain Neurosci Adv.* 6
- (2) Tourish D. (2024). *Leadership* 20, 9-32
- (3) Blackwelder E. (1942). *Science* 96 (2485), 158-159 doi: 10.1126/science.96.2485.158.b
- (4) Teulières L. et al. (2025). *Greenbacklash*, Seuil
- (5) Roberts J.T. et al. (2025). *Climate Obstruction: A Global Assessment*, Oxford UP
- (6) Oreskes N. (2020). *Daedalus* 149, 33-45
- (7) Lifton R.J. (1987). *The Nazi Doctors*, Basic Books
- (8) Harding S. (1992). *Social Research* 59, 567-587
- (9) Bensaude-Vincent B. (2025). *École doctorale de Labos 1point5*, <https://peer.tube/w/hNJuDrt7TCCqDWxhgyGDoZ>
- (10) Chevassus-au-louis N. (2025). *Décroissance*, Agone
- (11) Slobodian Q. (2025). *Hayek's Bastards*, Zone Book
- (12) Tannier É. et al. (2022). *Les Cahiers de Framespa e-Storia* 40, 13150
- (13) Meyer M. (2022). *i3 Working Papers Series*, 22-CSI-01
- (14) Raddatz F.J. et al. (1992). *Austriaca : Cahiers universitaires d'information sur l'Autriche* 35, 9-23
- (15) Ureta S. et al. (2023). *Elementa: Science of the Anthropocene* 11, 00072
- (16) Van Eck C.W. et al. (2024). *npj Climate Action*, 3, 81



Des nouveaux concepts aux nouveaux champs de recherche

Les défis de la neuroépigénétique

Anne-Laurence Boutillier et Karine Merienne - 2015 *Lettre 48*

La neuroépigénétique étudie les mécanismes par lesquels les expériences de vie modulent l'activité cérébrale, son développement et possiblement son dysfonctionnement. Ces mécanismes jouent un rôle clé dans l'adaptation des programmes transcriptionnels aux besoins spécifiques de l'activité cérébrale, tels que la plasticité synaptique ou la formation de souvenirs. Toute dérégulation de ces processus peut avoir des conséquences durables et significatives sur le fonctionnement des réseaux neuronaux. Dans ce contexte, identifier et cibler les signatures épigénétiques associées aux maladies cérébrales apparaît comme une stratégie prometteuse pour le développement de thérapies innovantes. Par exemple, une étude menée par l'équipe du Dr Fraenkel, réalisée sur un modèle murin de la maladie de Huntington, montre que les gènes dont l'expression est réduite par la mutation associée à cette maladie, présentent une signature épigénétique spécifique.

Auto-anticorps dirigés contre des protéines de surface neuronale : un modèle de modulation fonctionnelle de la transmission synaptique

Bastien Joubert et Jérôme Honnorat – 2015 *Lettre 49*

Les auto-anticorps dirigés contre des protéines sont des anticorps produits par le système immunitaire qui, au lieu de cibler des agents pathogènes étrangers (comme des virus ou des bactéries), reconnaissent et attaquent par erreur des protéines propres à l'organisme. Bien que rares, ces syndromes neurologiques auto-immuns offrent un champ d'investigation riche : la pathologie constitue ici un modèle particulièrement pertinent pour l'étude des mécanismes de la physiologie cellulaire. Cette approche est illustrée ici par l'analyse des protéines de surface neuronale au niveau synaptique (concernant notamment des récepteurs mais aussi des protéines d'adhésion, des enzymes...). De nombreux auto-anticorps identifiés chez des patients présentant des troubles neuropsychiatriques, et dirigés contre des protéines de surface neuronale, semblent capables de moduler la fonction et/ou l'expression membranaire de leurs cibles. L'étude de l'effet de ces auto-anticorps humains met ainsi en lumière le rôle clé des protéines ciblées dans la transmission synaptique, ainsi que leurs mécanismes de régulation physiologique.

Coévolution de l'axe microbiote-intestin-cerveau : fonctions et conséquences physiopathologiques

Tiphaine Vanhaecke, Jacques Gonzales, Michel Neunlist et Hélène Boudin – 2017 *Lettre 52*

L'émergence du paradigme de l'axe microbiote-intestin-cerveau marque un tournant dans notre compréhension des interactions dynamiques entre les écosystèmes microbiens et les fonctions cérébrales. Les interactions entre cerveau et intestin jouent un rôle central, tant dans le maintien de la santé que dans le développement de nombreuses pathologies, aiguës ou chroniques. Le microbiote intestinal participe activement au développement du système nerveux central, tandis que le microbiote maternel influence celui du cerveau fœtal. De plus, les fonctions cognitives et les comportements émotionnels sont en partie modulés par le microbiote intestinal. Le microbiote est aussi impliqué dans diverses pathologies cérébrales, notamment dans des troubles neurodéveloppementaux, comme ceux du spectre autistique, ainsi que dans des maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson. L'ensemble de ces travaux souligne l'importance physiologique de l'axe microbiote-intestin-cerveau et met en évidence que ses dysfonctionnements contribuent à de nombreuses pathologies, tant cérébrales que digestives.

Les routes intracérébrales du liquide céphalorachidien.

Audrey Chagnot, Jean-Philippe Salaun, Thomas Gaberel, Maxime Gauberti, Clément Gakuba et Denis Vivien – 2019 *Lettre 56*

Le liquide céphalorachidien (LCR) joue un rôle essentiel dans l'homéostasie cérébrale. Lorsqu'on évoque les fluides circulants de l'organisme, le sang et la lymphe viennent immédiatement à l'esprit ; à ces deux systèmes s'ajoute une troisième circulation, celle du LCR. Ce fluide incolore, dont la composition est proche de celle du plasma, circule de manière directionnelle à travers les ventricules et les citernes cérébrales. Il est en interaction constante avec le liquide interstitiel, qui constitue l'environnement immédiat des neurones. Le volume et la composition de ce dernier sont finement régulés par les cellules gliales, en particulier les astrocytes, qui participent également à la formation de la barrière hémato-encéphalique et, plus largement, au contrôle des échanges entre le système nerveux central et le reste de l'organisme.

Les échanges entre le liquide interstitiel et le LCR représentent ainsi un carrefour majeur pour de nombreuses conditions physiopathologiques. Toutefois, leur étude chez l'humain demeure limitée, notamment en raison de la nécessité fréquente d'utiliser des agents de

contraste. Des approches alternatives, telles que l'imagerie par résonance magnétique de diffusion, permettent désormais d'explorer ces dynamiques sans recourir à des substances potentiellement toxiques. Plusieurs équipes travaillent actuellement à adapter ces méthodes à un usage clinique. À terme, l'enjeu clinique est de réaliser des examens IRM permettant de cartographier les flux liquidiens cérébraux de manière non invasive.

Covid 19 et olfaction

Camille Ferdenzi et Moustafa Bensafi 2020 *Lettre 59*

Au cours de l'année 2020, les perturbations de l'odorat sont apparues comme étant un symptôme fréquent de la maladie COVID-19 nouvellement apparue fin 2019.

Premiers éléments de caractérisation du déficit olfactif lié à la COVID-19 : une étude européenne révèle que 86 % des patients atteints de la COVID-19 sont concernés par une perte d'odorat. Dans certains cas, les troubles de l'odorat et du goût peuvent être le seul (ou le plus important) symptôme de la maladie, et ils peuvent faire partie des toutes premières manifestations de la maladie chez près d'un tiers des patients testés positifs à la COVID-19.

Les mécanismes en jeu et les possibles conséquences du déficit olfactif liés à la COVID-19 sont discutés dans cet article. Si les caractéristiques du déficit olfactif lié à la COVID-19 commencent à être mieux connues aujourd'hui, en revanche, leurs conséquences sur le comportement et la cognition des patients restent actuellement inconnues. On peut raisonnablement penser qu'elles sont loin d'être négligeables. En effet, des études sur les troubles de l'odorat en général ont mis en évidence par le passé que les troubles olfactifs peuvent avoir des conséquences graves sur la santé mentale et physique.

Ainsi, ces dernières années, de nombreuses études ont permis de mieux comprendre les désordres neurologiques consécutifs à une infection par le SARS-CoV-2, mettant en lumière le rôle central de l'olfaction non seulement comme symptôme précoce de la COVID-19, mais aussi comme indicateur potentiel d'atteintes neurocognitives plus larges, soulignant l'importance de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Orion et dialogue neurone-glie au cours du remodelage neuronal.

Ana Boulanger et Jean-Maurice Dura – 2022 *Lettre 62*

Le remodelage neuronal est un mécanisme nécessaire à la maturation des circuits neuronaux, il sert à éliminer les neurites et peut aller jusqu'à la disparition des corps cellulaires. Au cours de ces dernières décennies, un rôle

clé des cellules gliales a été identifié, que ce soit pour l'élagage synaptique ou pour l'élimination de neurones. Dans ce cadre, Orion a été identifié en 2021 comme une protéine sécrétée par les neurones chez *Drosophila* et représente un signal clé du dialogue neurone-glie pendant le remodelage neuronal, (« axon pruning ») au cours de la métamorphose chez la drosophile. Orion est un ligand qui interagit avec son récepteur afin de transformer les cellules gliales ou épidermiques environnantes en phagocytes, permettant ainsi l'élimination des débris neuritiques. Cette découverte apporte un nouvel éclairage sur les mécanismes du remodelage neuronal et les interactions entre neurones et glie, ouvrant ainsi des voies thérapeutiques inédites.

Le thalamus cognitif

Mathieu Wolff – 2025 *Lettre 68*

Les fonctions du thalamus font aujourd'hui l'objet d'un regain d'intérêt en neurosciences, à la faveur de nombreuses découvertes récentes. Ses propriétés intégratives suggèrent qu'il participe activement à la coordination et à la régulation de réseaux neuronaux distribués à l'échelle de l'ensemble du cerveau. Ces avancées traduisent un véritable changement de paradigme dans la compréhension du rôle de cette structure.

Les déficits de connectivité au sein des circuits thalamocorticaux semblent liés à nombre de pathologies mentales, soulignant les enjeux de la recherche en cours visant à mieux conceptualiser les fonctions thalamiques. Alors qu'il était initialement envisagé comme un simple relais dépourvu de contribution fonctionnelle propre, le thalamus est désormais considéré comme un nœud stratégique au sein de réseaux neuronaux largement distribués. Le panorama des fonctions thalamiques rapporté par M. Wolff illustre clairement l'évolution du cadre conceptuel dans lequel cette structure est étudiée. Plus généralement, les neurosciences ont parfois tendance à privilégier l'analyse des entrées et des sorties des structures cérébrales, au détriment d'une réflexion approfondie sur leur rôle fonctionnel spécifique. Cette approche peut conduire à une conception réductrice de certaines structures, notamment lorsque celles-ci sont décrites comme de simples « relais », sans que l'on identifie clairement les opérations ou les transformations qu'elles réalisent sur l'information. Les travaux récents invitent ainsi à repenser le thalamus comme une structure contribuant activement au traitement et à l'intégration de l'information au sein des circuits cérébraux.

L'émergence de l'aptitude à l'invention technique chez l'homme

Sophie De Beaune – 2016 *Lettre 50*

Les travaux d'archéologie préhistorique, notamment ceux portant sur les outils du Paléolithique et leur évolution, ont permis de formuler des hypothèses sur les processus cognitifs mobilisés lors de leur invention, de leur utilisation et de leurs transformations au cours du temps. Ces approches contribuent à mieux comprendre les capacités techniques et symboliques des populations humaines anciennes.

Par exemple, l'hypothèse avancée par S. De Beaune est que si les inventions techniques semblent se multiplier et se diversifier de manière exponentielle au cours des millénaires de la préhistoire, cela pourrait n'être pas dû à une amélioration des capacités cognitives déjà en place, mais à des circonstances externes, comme une plus grande densité de peuplement accroissant la probabilité de rencontres entre deux idées ou deux techniques. L'enjeu est donc ici de pouvoir tester cette hypothèse grâce à une méthodologie de recherche interdisciplinaire entre paléoanthropologues, préhistoriens, cognitivistes et neuroscientifiques.

Innovations technologiques

Cartographier le cerveau, le grand défi du XXI^e siècle. L'IRM de diffusion, le plus puissant navigateur pour explorer le réseau des autoroutes du cerveau.

Cyril Poupon, Achille Teillac, Justine Beaujoin, Pamela Guevara, Fabrice Poupon, Ophélie Menant, Yann-Suhan Senova, Stéphane Palfi, Elodie Chaillou, Christophe Destrieux et Jean-François Mangin – 2016 *Lettre 51*

L'IRM de diffusion est devenue un outil d'exploration du cerveau encore plus incontournable aujourd'hui qu'hier, puisqu'elle permet non seulement d'accéder *in vivo* à la connectivité structurelle du cerveau, véritable support anatomique des réseaux fonctionnels, mais également de sonder l'organisation du tissu cérébral à l'échelle cellulaire. La compétition est d'ores et déjà engagée à l'échelle internationale. Elle devrait conduire à l'élaboration de nouveaux atlas anatomo-fonctionnels du cerveau humain à partir de données d'imagerie acquises *in vivo* (Figure 2). Le développement de tels atlas permettra sans nul doute d'élaborer de nouveaux biomarqueurs d'imagerie dans les pathologies cérébrales où des altérations de la connectivité anatomique sont observées.

Depuis 2015, l'imagerie par résonance magnétique de diffusion a connu des progrès considérables, notamment grâce au développement de systèmes à très haut champ, tels que les IRM 11,7 Tesla. Ces avancées ont permis

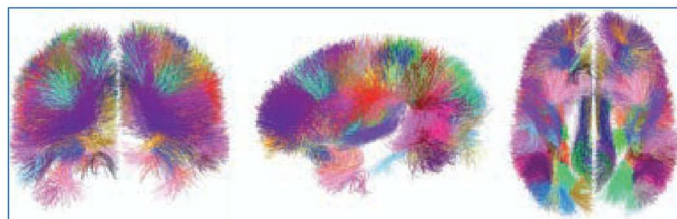


Figure 2: Nouvel atlas des faisceaux courts sous-corticaux de la substance blanche développé par l'équipe du Dr Pamela Guevara de l'Université de Concepcion au Chili et construit à partir de la base de données CONNECT/archi acquise sur 79 adultes jeunes sains (entre 18 et 45 ans).

d'améliorer significativement la résolution spatiale et la sensibilité des mesures, offrant un accès plus fin à la microstructure des tissus, en particulier des fibres nerveuses. L'utilisation de champs magnétiques ultra-élevés permet aujourd'hui de mieux caractériser l'organisation et l'intégrité des réseaux neuronaux, ouvrant la voie à une compréhension plus précise de la connectivité cérébrale et des altérations associées à diverses pathologies. Ces progrès technologiques renforcent ainsi le potentiel de l'IRM de diffusion, tant pour la recherche fondamentale que pour les applications cliniques.

Naissance de l'imagerie fonctionnelle par ultrason (fUltrasound) en néonatalogie.

Charlie Demene, Mickaël Tanter et Olivier Baud – 2018 *Lettre 54*

Un défi majeur pour les neurosciences est de pouvoir capturer l'activité cérébrale à l'échelle du cerveau entier, sans pour autant sacrifier la compréhension des mécanismes impliqués dans des structures de bien plus petite échelle. Cela implique de disposer d'une modalité de Neuroimagerie capable de couvrir tout le cerveau avec une très forte résolution spatio-temporelle (μm , ms) avec la possibilité de naviguer de l'imagerie préclinique à l'imagerie clinique sans incompatibilité majeure, afin de nourrir les développements de nouveaux modèles animaux avec les résultats obtenus lors d'études cliniques, et *vice versa*. L'imagerie fonctionnelle par ultrason (fUltrasound) regroupe toutes ces qualités, avec d'ores et déjà de fortes potentialités pour les études du développement et des pathologies cérébrales périnatales. L'imagerie fonctionnelle par ultrasons incarne donc une rupture technologique aux implications multiples à la fois sur le plan scientifique et clinique. Son développement pourrait redéfinir les standards de l'imagerie cérébrale, à condition de relever les défis techniques qui l'accompagnent, notamment liés à la physique des ultrasons (atténuation, résolution) et à la biologie du cerveau (mouvement, variabilité).

L'imagerie fonctionnelle ultrasonore à résolution microscopique

Noémi Renaudin, Mickaël Tanter et Sophie Pezet – 2023 *Lettre 64*

Le développement de diverses technologies de sondes ultrasonores couvrant l'intégralité du cerveau a permis de réaliser une imagerie de super-résolution tridimensionnelle chez la souris. Les études fonctionnelles de super résolution ultrasonore révèlent une augmentation du nombre d'hématies et de la vitesse de perfusion dans les couches corticales (Figure 3) au cours de l'hyperémie fonctionnelle induite par stimulation des vibrisses. Les trajectoires des microbulles pendant les périodes de repos ou de stimulation permettent de quantifier les différences d'aires perfusées.

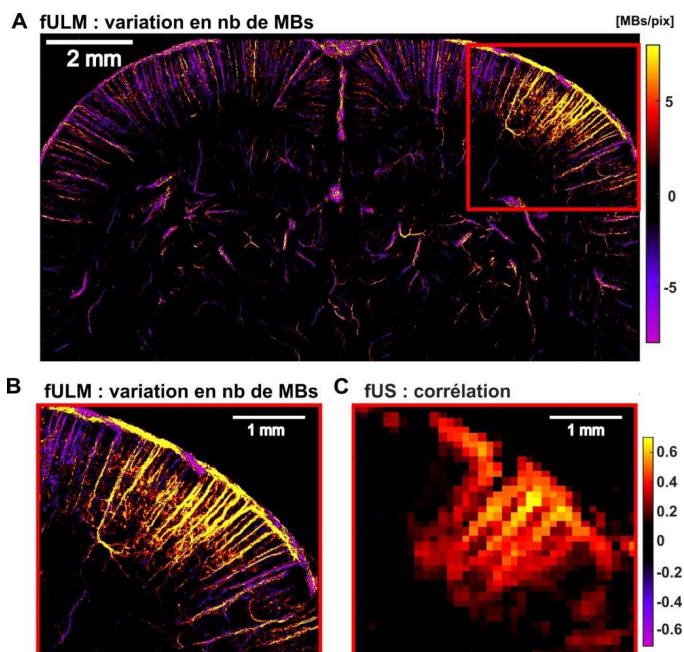


Figure 3: Illustration d'imagerie fULM dans le cerveau murin

La technique d'imagerie ULM (pour *Ultrasound Localization Microscopy*) repose donc sur l'injection de microbulles de contraste dans le sang. Ces microbulles circulent dans les vaisseaux et sont détectées individuellement par l'échographe. En localisant très précisément leur position au cours du temps, puis en accumulant ces localisations, il devient possible de reconstruire une image très fine du réseau vasculaire (Figure 3). Au-delà de l'application de stimuli évoqués par des tâches, elle pourra à l'avenir être utilisée pour étudier l'activité cérébrale spontanée. Notons que de nouveaux agents de contraste (vésicules de gaz pouvant être encodées génétiquement par des bactéries ou des cellules eucaryotes) sont actuellement développés pour l'imagerie ultrasonore. Le nombre croissant de publications utilisant l'imagerie fUS en Neurosciences témoigne de l'expansion rapide et de l'intérêt grandissant pour cette approche.

Révéler les circuits de neurones grâce aux innovations technologiques.

Anna Beyeler – 2018 *Lettre 55*

Le développement de lignées transgéniques a offert la possibilité de cibler des populations neuronales spécifiques. Parallèlement, des approches comme l'optogénétique et la chémogénétique ont révolutionné la manipulation de l'activité neuronale, malgré certaines limites liées à leur résolution ou à leur cinétique, aujourd'hui en constante amélioration. En complément, les méthodes de décodage de l'activité neuronale ont fortement progressé, avec une électrophysiologie enrichie et son couplage à l'optique (opto-électrophysiologie *in vivo*). Enfin, l'essor des techniques d'imagerie, telles que l'imagerie calcique, la microscopie biphotonique, les microscopes miniatures ou encore la photométrie, permet désormais de suivre l'activité de larges populations neuronales en conditions physiologiques, ouvrant la voie à une compréhension intégrée du fonctionnement cérébral.

Ainsi, au cours des vingt dernières années, les méthodes de manipulation et d'enregistrement de l'activité de populations neuronales se sont multipliées. D'autres approches moins invasives, comme la magnétogénétique, sont en cours de développement et vont de nouveau étendre le champ des possibles dans l'étude des circuits neuronaux. La combinaison des approches de manipulation et d'enregistrement, avec d'autres techniques d'avant-garde, telles que le séquençage de cellules individuelles (*single cell RNA sequencing*) ou la technique de transparence pour visualiser des populations et leurs projections dans un cerveau entier rendu transparent, promettent également de nouvelles avancées de notre compréhension du rôle des circuits neuronaux dans le contrôle du comportement.

Le cerveau holographique : mise en forme de la lumière pour activer les neurones

Giulia Faini, Nicolo Accanto et Dimitri Tanese – 2020 *Lettre 59*

Les récents outils optogénétiques, qui rendent les neurones activables par la lumière, couplés avec des techniques optiques de pointe, capables de cibler précisément l'illumination sur des neurones uniques ou des ensembles de neurones, ouvrent la voie vers une investigation tout-optique de l'activité cérébrale. L'une des premières applications de l'holographie en Neurosciences a été le contrôle optique de la libération locale des neurotransmetteurs, encapsulé dans des biomolécules photosensibles.

Cibler les cellules en profondeur est désormais possible en couplant holographie et microendoscopie. La

microendoscopie utilise des microscopes miniaturisés et de petites sondes optiques qui peuvent guider la lumière vers des régions profondes spécifiques du cerveau, et qui, bien qu'insérées dans le tissu, permettent aux animaux d'explorer librement l'espace environnant du fait de leur faible encombrement.

Cartographier les synapses en temps réel est désormais possible. Des chercheurs de l'Institut de la Vision ont mis au point une approche innovante permettant de cartographier les connexions synaptiques dans le cerveau vivant avec une rapidité et une précision inédites. Contrairement aux approches classiques reposant sur une stimulation cellule par cellule, les neurones présynaptiques sont ici activés par petits groupes (5 à 10) grâce à des motifs lumineux holographiques. Cette stratégie permet de cartographier, en quelques minutes, les connexions au sein d'un réseau d'environ une centaine de neurones, tout en conservant une résolution à l'échelle cellulaire.

En conclusion, ces approches permettent de mieux comprendre le lien entre l'activité des neurones, nos perceptions et nos comportements, et d'explorer la manière dont le cerveau encode les informations cognitives et émotionnelles. Utilisées chez l'animal, elles aident également à identifier les dysfonctionnements impliqués dans certaines maladies neurologiques. Ces avancées sont le fruit de la collaboration entre différentes disciplines, notamment l'optique et les neurosciences.

La souris TRAP : un couteau Suisse pour caractériser les neurones activés ?

Sébastien Cabrera et Pierre-Henri Luppi – 2021 *Lettre 60*

La technique *Targeted Recombination in Active Populations* (TRAP) permet de marquer de manière permanente les neurones activés pendant une fenêtre temporelle définie, généralement via l'expression d'un gène immédiat précoce comme c-Fos couplé à une recombinase CreERT2 activée par le tamoxifène. Le modèle TRAP est aujourd'hui très largement utilisé en neurosciences pour marquer les ensembles neuronaux activés par une expérience donnée.

Depuis 2021, le modèle murin TRAP, et en particulier la lignée améliorée TRAP2 (Fos-2A-iCreER), est largement utilisé en neurosciences pour l'identification et la manipulation d'ensembles neuronaux activés par des expériences spécifiques. De nombreuses études expérimentales ont appliqué cette stratégie dans des contextes variés (mémoire, stress, circuits hormonaux, douleur ou rythmes circadiens), témoignant de son adoption croissante comme outil de référence pour l'étude des circuits neuronaux dépendants de l'activité.

Ressentir le toucher sans être touché

Rochelle Ackerley et Roger Watkins, Mariama Dione -2022 *Lettre 63*

La microstimulation électrique des nerfs périphériques permet aujourd'hui de générer des sensations tactiles en l'absence de contact direct avec la peau. Ces dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés, notamment dans la précision du ciblage des fibres nerveuses et dans la capacité à évoquer des sensations de plus en plus localisées et reproductibles. Dans cette dynamique, ces travaux visent à poursuivre le développement des techniques de microneurographie et de microstimulation. L'un des axes majeurs consiste à concevoir de nouvelles électrodes capables d'enregistrer et de stimuler simultanément plusieurs fibres nerveuses. Une activation coordonnée de ces fibres devrait permettre de générer des percepts tactiles plus complexes et intégrés, se rapprochant davantage des sensations naturelles. À terme, l'ensemble de ces avancées converge vers un objectif central : la genèse de sensations tactiles artificielles riches et fonctionnelles, au service de l'innovation prothétique et de la restauration sensorielle.

Innovations thérapeutiques : de la recherche à l'application clinique

Dysfonction placentaire-cerveau et angiogenèse cérébrale : vers un diagnostic précoce des troubles causés par l'alcoolisation fœtale.

Bruno Gonzalez et Stéphane Marret – 2019 *Lettre 57*

Les interactions fonctionnelles entre le placenta et le cerveau fœtal jouent un rôle déterminant dans le développement cérébral, notamment à travers la régulation de l'angiogenèse corticale. Dans ce contexte, l'identification de facteurs placentaires impliqués dans le contrôle de la vascularisation cérébrale du fœtus constitue une avancée majeure pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques induits par l'exposition prénatale à l'alcool.

L'alcoolisation fœtale est susceptible d'altérer le fonctionnement placentaire, entraînant des perturbations de la signalisation moléculaire entre le placenta et le cerveau en développement. Ces altérations peuvent affecter la formation et l'organisation du réseau vasculaire cérébral, avec des conséquences durables sur la maturation neuronale et les fonctions cognitives.

Dans cette perspective, l'étude des biomarqueurs placentaires impliqués dans l'angiogenèse ouvre des pistes prometteuses pour le développement d'outils de

diagnostic précoce des troubles causés par l'alcoolisation fœtale. Une meilleure caractérisation de ces mécanismes pourrait également contribuer à identifier des cibles thérapeutiques et à améliorer la prise en charge des enfants exposés *in utero*.

Innovations en recherche translationnelle : vers la mise en œuvre de thérapies engageantes grâce à la stimulation électrique fonctionnelle et les interfaces cerveau-machine

Amine Metani et Vance Bergeron – 2020 *Lettre 58*

En France, de très nombreux individus souffrent d'un handicap neurologique moteur, dû à un dysfonctionnement des signaux électriques du système nerveux central. Un effort de recherche translationnelle en rééducation neurofonctionnelle a été réalisé afin de développer des technologies abordables, et en mesure de venir en aide au plus grand nombre possible de personnes en situation de handicap moteur. Les Interfaces Cerveau-Machines peuvent être utilisées comme outils thérapeutiques afin d'améliorer la récupération de mouvements volontaires, notamment si elles sont combinées à la stimulation électrique fonctionnelle. Dans ce cas, l'activité cérébrale du patient, associée à l'imagination du mouvement en question, contrôle une stimulation électrique destinée à effectuer réellement le mouvement imaginé. La boucle de rétroaction sensorielle (ou neurofeedback) ainsi créée permet d'accroître la neuroplasticité, et améliore donc l'ensemble du processus de rééducation. Cependant, bien que cette association semble prometteuse, les mécanismes mis en œuvre sont encore mal compris.

De l'hypothèse inflammatoire de la dépression vers les traitements immunomodulateurs pour une médecine de précision en santé mentale

Par Bruno Aouizerate et Lucile Capuron – 2023 *Lettre 65*

L'inflammation pourrait-elle constituer un futur biomarqueur pertinent pour favoriser le développement d'une médecine de précision en santé mentale ? L'ensemble des données expérimentales disponibles suggère fortement l'implication des mécanismes immuno-inflammatoires dans la physiopathologie du trouble dépressif caractérisé (TDC). Ces processus contribueraient à la survenue du trouble et pourraient également réduire l'efficacité des approches thérapeutiques classiquement utilisées. Ces observations soutiennent l'intérêt potentiel de stratégies thérapeutiques à visée anti-inflammatoire dans la prise en charge du TDC. Néanmoins, ces approches semblent particulièrement

pertinentes chez les patients présentant un état d'inflammation chronique de faible intensité.

Dans cette perspective, les travaux de recherche menés dans ce domaine visent à développer des approches thérapeutiques ciblées, adaptées aux caractéristiques spécifiques des patients souffrant de TDC, qu'elles soient cliniques (symptômes et dimensions du trouble), biologiques (marqueurs inflammatoires, métaboliques, etc.) ou environnementales (notamment les habitudes alimentaires). À terme, ces avancées devraient contribuer à promouvoir une véritable médecine de précision en santé mentale, fondée sur le principe d'administrer « le bon traitement au bon patient ».

Une nouvelle stratégie thérapeutique pour une restauration visuelle : la sonogénétique

Fabrice Arcizet et Grégory Gauvain – 2024 *Lettre 66*

Cette récente étude décrit la preuve de concept d'une approche thérapeutique associant génétique et ultrasons pour restaurer la vision. Cette thérapie dite sonogénétique consiste à modifier génétiquement certains neurones de la rétine ou du cortex visuel afin de pouvoir les activer à distance par des ultrasons pour permettre une perception visuelle (Figure 4).

La sonogénétique constitue une approche thérapeutique émergente combinant ingénierie génétique et stimulation ultrasonore afin de moduler l'activité neuronale de manière non invasive. Cette stratégie repose sur l'expression, dans des neurones ciblés de la rétine ou du cortex visuel, de protéines mécanosensibles capables de convertir un stimulus ultrasonore en signal neuronal. Des travaux récents ont apporté une preuve de concept démontrant que la stimulation ultrasonore de neurones modifiés génétiquement peut activer les circuits visuels et potentiellement induire une perception visuelle.

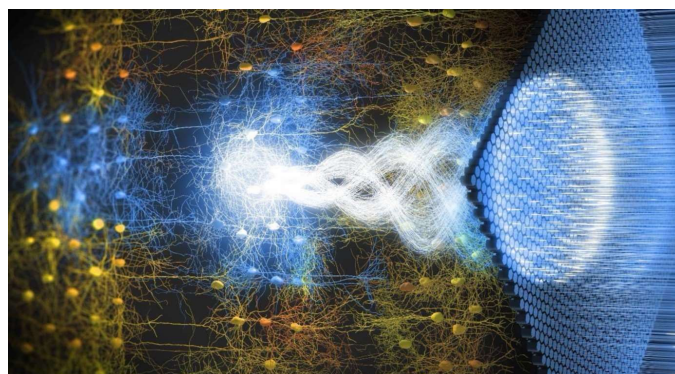


Figure 4: La thérapie sonogénétique consiste à modifier génétiquement certains neurones afin de les activer à distance par ultrasons. © Alexandre Dizeux/Physics for Medicine Paris

Cette approche ouvre des perspectives majeures pour la restauration de la vision chez les patients aveugles, en permettant une stimulation cérébrale ciblée sans contact

direct avec le tissu nerveux. À terme, des dispositifs portables intégrant caméra, système de traitement de l'information visuelle et stimulateur ultrasonore pourraient être développés pour transmettre l'information visuelle au cortex. Au-delà de la restauration visuelle, la sonogénétique pourrait également constituer une nouvelle plateforme thérapeutique pour le traitement de diverses pathologies neurologiques et neurodégénératives.

L'animal comme un allié des personnes avec TSA : bénéfiques et mécanismes sous-jacents.

Marine Grandgeorge, Manon Toutain et Nicolas Dollion – 2024 *Lettre 67*

Force est de constater qu'il n'y a plus une semaine sans que les médias se saisissent d'une histoire présentée comme extraordinaire, d'une personne aidée par son chien d'assistance ou un enfant sorti de sa bulle grâce à des séances de médiation animale. L'étude des relations entre humains et animaux soulève des enjeux à la fois appliqués et fondamentaux. Par exemple, il apparaît essentiel de mieux comprendre de quelle manière la présence animale, dans des dispositifs d'accompagnement de la vulnérabilité, peut contribuer au bien-être et au développement des personnes concernées. Les recherches dans ce domaine offrent l'opportunité d'approfondir notre compréhension des mécanismes de communication et d'interaction sociale, en particulier chez les personnes présentant un TSA, mais aussi plus largement chez celles dont les modes de communication diffèrent de la norme. Explorer dans quelle mesure l'animal peut occuper un statut particulier par rapport aux partenaires humains, qu'il s'agisse des dimensions psychologiques, émotionnelles, physiques ou cognitives, pourrait ainsi ouvrir de nouvelles perspectives pour comprendre ces troubles et les spécificités qui y sont associées.

Stimulation ultrasonore transcrânienne : une avancée majeure pour la neuromodulation ciblée en psychiatrie et en neurologie

Jean-François Aubry et Mohammed Bashaiweth – 2025 *Lettre 69*

La stimulation ultrasonore transcrânienne (TUS), souvent réalisée sous forme d'ultrasons focalisés de faible intensité (tFUS), constitue une technologie émergente de neuromodulation non invasive (Figure 5). Elle suscite un intérêt croissant car elle permet de stimuler ou moduler des structures cérébrales profondes avec une précision spatiale élevée. Au-delà de l'innovation technologique

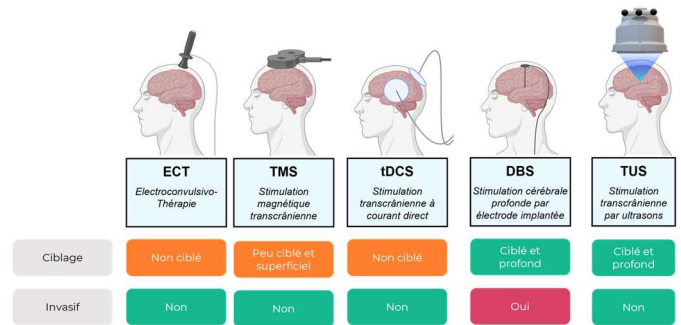


Figure 5: Les différentes techniques de neurostimulation (images réalisées avec Biorender)

décrite en amont, cette technique ouvre des perspectives importantes en recherche clinique.

Récemment, il a été proposé que cela pourrait représenter une nouvelle piste thérapeutique pour traiter la dépression résistante. La TUS de précision ainsi obtenue représente une avancée technologique de premier plan dans le domaine de la médecine personnalisée et des neurosciences. Des résultats prometteurs ont déjà été obtenus après un traitement de cinq jours consécutifs, à l'aide d'ultrasons focalisés de faible intensité modulant l'activité des régions cérébrales profondes impliquées dans la dépression.

Conclusion

Cette rétrospective souligne la dynamique de notre discipline. Les innovations conceptuelles nous aident à mieux comprendre comment notre cerveau fonctionne : la neuroépigénétique éclaire la façon dont l'environnement module l'expression des gènes dans le cerveau, les auto-anticorps offrent un modèle unique pour étudier la physiologie synaptique, et l'axe microbiote-intestin-cerveau révèle des interactions insoupçonnées entre notre écosystème interne et nos fonctions cognitives. Côté technologique, qu'il s'agisse de l'imagerie fonctionnelle par ultrasons, de l'optogénétique, des modèles TRAP, ou de l'IRM de diffusion à ultra-haut champ, ces innovations permettent de décrypter le cerveau avec une précision inégalée. Enfin, les innovations thérapeutiques illustrent le passage accéléré du laboratoire au lit du patient : des interfaces cerveau-machine pour la rééducation motrice aux stratégies immunomodulatrices contre la dépression résistante, en passant par la stimulation ultrasonore transcrânienne. Au regard de ces découvertes, une question subsiste : quelles surprises la prochaine décennie nous réserve-t-elle dans l'exploration des mystères de notre cerveau ?

annabelle.reaux@inserm.fr
jeremy.danna@cnsr.fr
yves.tillet@univ-tours.fr