





INTERVIEW

## Le rythme, c'est la vie!

Ou plutôt les rythmes. Dans *La Vie oscillatoire\**, le professeur Albert Goldbeter, responsable de l'Unité de Chronobiologie théorique de l'ULB et membre de l'Académie royale de Belgique, s'est efforcé de synthétiser les connaissances actuelles sur les rythmes, au pluriel. La conclusion s'impose: ils sont partout.

Marie-Françoise Dispa

“ J'ai mis huit ans à écrire ce livre, avoue Albert Goldbeter. Pourtant, en le relisant, j'ai été moi-même époustoufflé par la multiplicité des rythmes. Non seulement ils sont répandus à tous les niveaux de l'organisation biologique, mais ils y jouent des rôles-clés.” Même si *La Vie oscillatoire*, qui mène “au cœur des rythmes du vivant”, ne se lit pas comme un roman, il permet plusieurs niveaux de lecture: tout le monde y trouve matière à s'étonner.

**Pourquoi avoir choisi les rythmes comme thème de recherche? Vous êtes musicien?**

Non, mais j'aime la musique. Toutes les musiques. Et la poésie, qui est aussi un rythme. Ce n'est pas pour rien que chaque chapitre de mon livre se termine par un poème! Mais c'est le professeur Ilya Prigogine, qui commençait à s'intéresser à la biologie à l'époque où j'étais étudiant en chimie, qui m'a proposé un sujet de mémoire en rapport avec les rythmes de la vie. Et, dès ce moment, j'ai été pris à l'hameçon. Car la vie tout entière est réglée par des rythmes biologiques. Et ce, dès le début, c'est-à-dire dès la reproduction.

**Vous voulez parler du rythme menstruel?**

Pas seulement. Pour qu'il y ait ovulation, il faut que l'hypothalamus sécrète l'hormone GnRH (*gonadotropine releasing hormone*), mais à raison d'une pulsation par heure, ni plus ni moins. C'est à ce rythme, et seulement à ce rythme, que la GnRH déclenche la sécrétion hypophysaire des hormones FSH et LH, inductrices de l'ovulation. Chez certaines femmes apparemment stériles, il suffit d'ailleurs d'implanter une pompe qui injecte de la GnRH toutes les heures pour rétablir l'ovulation. Après la fécondation, l'embryon ne peut entamer son évolution que si le spermatozoïde est capable de déclencher dans l'ovule des oscillations de calcium. Le chercheur anglais John Parrington, qui a découvert ce phénomène, l'a comparé au baiser du prince à la Belle au bois dormant: ces oscillations sont nécessaires au spermatozoïde pour “éveiller” l'ovule! Par ailleurs, l'embryon lui-même se développe en rythme. Les vertèbres de sa colonne, par exemple, se forment par paires à partir de structures appelées somites. L'embryon possède une véritable horloge, dite “horloge de segmentation”, qui émet un signal toutes les 90 minutes: chaque fois que ce signal “retentit”, une autre paire de somites apparaît. Certains chercheurs ont d'ailleurs montré qu'un dysfonctionnement de cette horloge de segmentation peut causer des malformations de la

colonne vertébrale. Ajoutez à cela le rythme des contractions utérines, sans lesquelles il n'y aurait pas d'accouchement, et la libération rythmée de l'ocytocine, indispensable à la lactation, et vous constaterez que la reproduction est un concentré de rythmes!

**Les rythmes ont-ils une influence directe sur notre santé?**

A chaque rythme biologique qui a un rôle physiologique important correspondent bien

entendu des troubles physiologiques. Par exemple, les rythmes circadiens sont apparus au cours de l'évolution pour nous permettre de nous adapter au cycle principal qui régit la vie sur Terre: l'alternance du jour et de la nuit. Toutes nos activités métaboliques et physiologiques ont des rythmes circadiens. Beaucoup de gens ignorent qu'il s'agit de rythmes endogènes, c'est-à-dire produits par l'organisme lui-même, et non d'une simple réac-

terminer l'heure médiane de leur phase de sommeil. Si le sommeil commence à minuit et se termine à huit heures, par exemple, cette heure médiane est quatre heures, et elle caractérise le chronotype de la personne. La plupart des chronotypes occupent une position intermédiaire, mais il y a également des couche-tôt et des couche-tard, dont le vécu rejoint celui des nombreuses personnes qui se disent "du matin" ou "du soir". En outre,

## Les rythmes scolaires sont sans doute adaptés aux rythmes de la société, mais pas au rythme des enfants

tion "exogène" au cycle lumière-obscurité. L'astronome français Jean-Jacques Dortous de Mairan l'a prouvé dès 1729: il a placé dans l'obscurité constante une plante, la sensitive, dont les rameaux s'élèvent et s'abaissent au cours de la journée, et il a pu constater que, malgré l'absence de lumière, le rythme persistait. "La sensitive, en a-t-il conclu, sent donc le soleil sans le voir d'aucune manière." Le mécanisme des rythmes circadiens est resté très longtemps obscur mais, au cours des vingt dernières années, des progrès remarquables ont été accomplis dans l'étude des bases moléculaires de ces rythmes, qui reposent sur la régulation d'un certain nombre de gènes. Dès 1971, on a montré chez la drosophile, la mouche du vinaigre, qui est un organisme modèle en génétique depuis plus de cent ans, qu'il suffit d'un seul gène muté pour dérégler le mécanisme de l'horloge circadienne, qui passe alors de 24 à 19 heures ou à 28 heures. Il en va de même chez l'être humain, où la mutation d'un seul gène de l'horloge peut entraîner des troubles du cycle veille-sommeil. Les personnes atteintes du syndrome d'avance de phase, par exemple, tombent de sommeil à 19h30 et dorment jusqu'à 4h30 du matin!

**Le début de la phase de sommeil n'est pas le même pour tout le monde: il y a des gens "du matin" et des gens "du soir".**

Effectivement. Le syndrome d'avance de phase est une situation extrême, mais le chercheur allemand Till Roenneberg a réalisé ces dernières années une enquête (le Munich Chronotype Questionnaire, qu'on peut remplir sur internet: [http://www.bioinfo.mpg.de/mctq/core\\_work\\_life/core/introduction.jsp?language=fr](http://www.bioinfo.mpg.de/mctq/core_work_life/core/introduction.jsp?language=fr)) auprès de plus de 60.000 personnes dans le monde entier, afin de dé-

Till Roenneberg a mis en évidence des variations du chronotype en fonction de l'âge des individus: l'heure médiane du sommeil augmente de façon abrupte entre 0 et 20 ans, puis diminue progressivement au-delà de cet âge, tout au long de la vie...! Ce qui pose le problème des rythmes scolaires: ils sont sans doute adaptés aux rythmes de la société, mais pas au rythme des enfants. On les oblige à se lever très tôt pour aller en classe à huit heures du matin, alors qu'il serait préférable de décaler l'heure de début des cours au fil du temps, pour respecter l'évolution de leur chronotype! **Estimez-vous que la société devrait s'organiser en fonction des rythmes de l'être humain?**

Attacher plus d'importance à la chronobiologie améliorerait certainement les performances et le bien-être. Si on tenait compte des rythmes des chauffeurs routiers, par exemple, beaucoup moins d'accidents se produiraient. Sans parler de la problématique du travail de nuit, qui concerne entre 15 et 20 % de la population. L'homme est un animal diurne. Le travail de nuit représente donc une perturbation des rythmes circadiens. Or, certains travaux, comme ceux de Francis Lévi à l'hôpital Paul-Brousse à Paris, ont montré que des souris soumises à un décalage horaire chronique, avec une phase obscure réduite de 12 à 4 heures tous les deux jours, ont tendance à développer davantage de tumeurs. Et, chez l'homme, la possibilité d'un effet cancérigène du travail posté fait actuellement l'objet de nombreuses études. Quant aux fameux "changement d'heure", qui perturbe deux fois par an notre horloge circadienne, il peut entraîner, pendant une quinzaine de jours, des variations hormonales et même, lors du passage à l'heure d'été, un risque lé-



ALBERT GOLDBETER

**Drôle de titre?**

"Au coeur des rythmes du vivant" aurait sans doute suffi, mais Albert Goldbeter, féru de poésie, a emprunté "La Vie oscillatoire" à... Emile Verhaeren:

*Avez-vous visité les hauts laboratoires,  
Où l'on poursuit, de calcul en calcul,  
De chaînon en chaînon, de recul en recul,  
A travers l'infini, la vie oscillatoire?*  
(Les Forces tumultueuses, 1902)

Et lui-même, en toute modestie, s'est risqué à conclure son livre par un poème de son cru:

*Rythmes du vivant  
de toutes formes  
et de toutes périodes  
abrupts ou sinusoidaux  
rapides ou lents  
Rythmes du vivant  
qui s'inscrivent dans le temps  
comme les méandres d'un fleuve  
au beau milieu des champs  
Rythmes qui nous scandent  
rythmes qui nous meuvent  
Rythmes sources du temps  
auxquelles la vie s'abreuve*

gèrement accru d'infarctus, qui s'atténue cependant lorsque le changement de l'heure de réveil se fait de manière progressive. Il ne faut donc pas dramatiser, et cette mesure présente sans doute certains avantages, d'ailleurs liés au mode de vie plus qu'à l'économie, mais il serait plus logique de ne pas modifier notre relation au cycle lumière-obscurité.

#### **Où en est le respect des rythmes circadiens pour l'administration des médicaments?**

Les progrès de la chronopharmacologie sont malheureusement très lents, en raison de la durée et de la complexité des essais cliniques. Néanmoins, certaines découvertes sont d'ores et déjà avérées. Chez le rat, une substance qui induit le sommeil, comme l'hexobarbital, est 30 % plus efficace quand elle est administrée à minuit qu'à trois heures de l'après-midi. Cette différence s'explique par l'existence d'un rythme circadien d'activité de l'enzyme qui détruit l'hexobarbital dans le foie et atteint son maximum... vers quinze heures! De même, en cancérologie, un médicament utilisé de longue date dans le traitement de divers types de cancer dont celui du côlon, le 5-fluorouracile ou 5-FU, est à la fois plus efficace contre les cellules cancéreuses - on parle de "chronoefficacité" - et moins toxique pour les cellules saines - on parle de "chronotolérance" - quand il est administré à 4 heures du matin plutôt qu'à 4 heures de l'après-midi. Des liens existent donc entre les rythmes circadiens et les cancers, ce qui n'a rien d'étonnant puisqu'il y en a entre les rythmes circadiens et le cycle de division cellulaire, qui a également une période de l'ordre d'une journée. Or, qu'est-ce que le cancer, sinon une perte de contrôle de la division cellulaire? Les études montrent d'ailleurs qu'une horloge circadienne en bon état est un facteur prédictif d'une évolution favorable du cancer. A tel point que la régularisation de l'horloge circadienne est devenue une approche envisagée dans la lutte contre cette maladie!

#### **Ce qu'il y a d'étonnant, avec vos "rythmes du vivant", c'est qu'il en existe de très rapides, de très lents, et une gamme entière entre les deux.**

Il y a effectivement des rythmes très rapides, avec une période de l'ordre d'une milliseconde - les rythmes de certaines cellules musculaires ou de certains neurones - et, à l'autre extrémité, des rythmes annuels, qui contrôlent les périples des oiseaux migrateurs ou celui des papillons monarques, long de 4.000 km, et des rythmes pluriannuels, comme la récurrence périodique des épidémies, qui s'explique par les interactions entre l'hôte et son agent infectieux: lorsque

la réponse immunitaire de l'hôte s'atténue, la maladie revient. Il existe des phénomènes plus étonnants encore, comme l'émergence périodique massive de certaines espèces de cigales, appelées "cigales périodiques", dans des Etats de l'Est des Etats-Unis. En l'espace de quelques jours, tous les 13 ou 17 ans, elles surgissent du sol en si grand nombre qu'elles satureront littéralement le paysage: dans certains endroits, leur densité atteint 3,5 millions d'individus par hectare. Après la copulation, les femelles pondent plusieurs centaines d'œufs, qui s'ouvrent au bout de 6 à 10 semaines. Les nymphes qui en sortent tombent sur le sol, s'enterrent, et commencent leur lent développement de 13 ou 17 ans. Dans le monde des insectes, il n'existe pas de cycle plus long, mais certains végétaux font beaucoup mieux: le bambou chinois *Phyllostachys bambusoides* ne fleurit que tous les 120 ans! Et le plus étonnant, c'est que des bambous issus de graines récoltées après un épisode de floraison et plantées dans des habitats très différents et distants l'un de l'autre fleurissent au même moment, ce qui suggère l'existence d'une horloge interne contrôlant la floraison ou, en tout cas, d'un mécanisme interne de mesure du temps.

#### **Vous dites que le cerveau est l'organe rythmique par excellence. Pourtant, si nous avons conscience du rythme de notre respiration ou de notre rythme cardiaque, nous pensons peu à nos rythmes neuronaux!**

Le cerveau est en effet une véritable usine à rythmes. Des expériences sur l'animal ont montré que des fonctions physiologiques importantes, comme la locomotion, la nage ou la mastication, sont contrôlées par des réseaux neuronaux appelés générateurs centraux de rythmes. De même, l'automatisme du rythme respiratoire est l'œuvre d'un générateur central de rythmes situé dans le bulbe rachidien. Plusieurs types de neurones sont impliqués dans son fonctionnement et s'activent aux différentes phases du cycle de ventilation. Il y a aussi, comme pour la GnRH, des structures neuronales qui sécrètent des hormones, avec une périodicité d'une heure. Et puis, ce sont des circuits neuronaux qui sont responsables du basculement périodique entre sommeil lent et sommeil paradoxal - preuve que, même quand nous dormons, notre cerveau continue ses oscillations. Les rythmes produits par les neurones sont donc remarquablement variés, et leurs périodicités jouent un rôle important, non seulement dans la transmission des informations sensorielles, mais aussi, selon de nombreux chercheurs, dans les bases biologiques de la conscience. Si nous pouvons

penser, c'est probablement grâce au fait que les neurones sont des cellules excitables et oscillantes. S'il n'y avait pas de rythmes, il n'y aurait pas de conscience.

#### **Vous avez ajouté un chapitre sur les rythmes à composante psychologique. Vous avez voulu passer des rythmes de la vie au rythme de vie?**

Disons que les rythmes biologiques trouvent un prolongement dans certains types de comportements humains plus ou moins périodiques. C'est pourquoi je n'ai pas voulu faire l'impasse sur ce thème. J'évoque notamment les troubles du comportement de nature cyclique, comme les troubles bipolaires, qui pourraient bien résulter d'oscillations générées par des circuits neuronaux. Je parle aussi des oscillations pondérales liées aux régimes amaigrissants - le fameux "effet yo-yo" - dont le mécanisme n'est pas sans analogie avec ceux qui sous-tendent certains des rythmes rencontrés dans les systèmes biologiques, même si une des variables du problème est de nature psychologique: la résolution de perdre du poids. Et enfin j'aborde un phénomène plus psychologique encore: les oscillations qui caractérisent la dynamique de certaines familles, où un symptôme individuel, comme les troubles du comportement chez un enfant, ne prend souvent sa pleine signification que dans le cadre du système familial. Vous le voyez, même à ce niveau, les rythmes sont au cœur de la vie!

#### **Faut-il apprendre à les contrôler?**

Sans doute, mais là aussi, les rythmes biologiques peuvent nous donner le bon exemple. J'ai déjà dit que, pour traiter les femmes qui présentent des troubles de la sécrétion de l'hormone GnRH, il fallait leur injecter cette hormone toutes les heures, pas davantage. Pourquoi? Parce qu'une stimulation trop fréquente induit un phénomène de désensibilisation: si un récepteur est constamment bombardé par un signal hormonal, il finit par ne plus y faire attention. Il faut donc laisser assez de temps entre deux stimuli successifs pour que le récepteur se sensibilise à nouveau. Eh bien, nous aussi, dans notre vie quotidienne, nous devons prendre le temps de nous resensibiliser: lire, visiter une expo, voir un film, faire autre chose... C'est le meilleur moyen de continuer à réagir de façon optimale dans toutes nos activités. ■

*Albert Goldbeter, La Vie oscillatoire - Au cœur des rythmes du vivant, Odile Jacob Sciences, novembre 2010.*