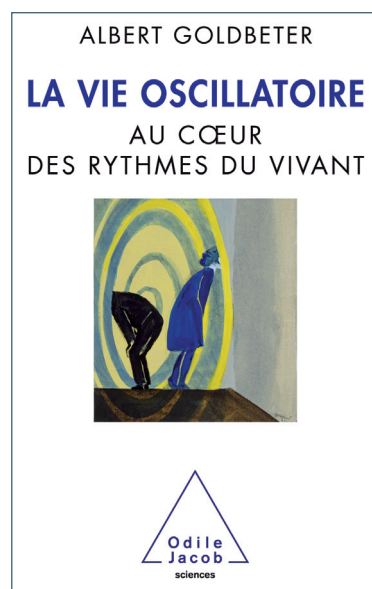


La vie oscillatoire

Le sens du rythme

Dans un livre époustouflant de connaissances et de clarté, Albert Goldbeter rappelle l'importance des multiples rythmes – cellulaires, hormonaux, circadiens... - qui sous-tendent la vie, y compris ceux qui sont à l'œuvre, de manière imperceptible, au sein de nos cellules. Il détaille ici pourquoi ils ouvrent de nouvelles pistes de traitements médicaux.

« **Q**uand on parle d'horloges biologiques, on songe généralement à celle qui possède une période proche de 24 heures. Certes, cette horloge circadienne permet l'adaptation à l'alternance du jour et de la nuit, qui représente une donnée fondamentale de la vie sur Terre. Mais il existe bien d'autres rythmes au cœur du vivant et, même, de multiples manifestations des rythmes circadiens. Ainsi, par exemple, les travaux de Ueli Schibler, à Genève, ont montré l'existence de rythmes circadiens dans des cellules musculaires en culture. En fait, une horloge circadienne est présente dans la plupart des tissus de l'organisme », explique Albert Goldbeter, professeur à la faculté des sciences de l'ULB, membre de



l'Académie royale de Belgique, dont il dirige la classe des sciences. L'un des mérites du livre que vient de

publier¹ ce récent lauréat du Prix quinquennal du FNRS pour les sciences fondamentales exactes, ne tient pas, uniquement, à sa capacité à vulgariser des connaissances pointues. Son ouvrage permet, également, de comprendre que la vie n'est faite que de rythmes. Et d'entrer, vraiment, au cœur du fonctionnement et des spécificités des mécanismes de ces derniers. Mais, tel un chef d'orchestre, Albert Goldbeter parvient également à faire percevoir ce qui unit les rythmes, comment ils se rencontrent, coexistent, interagissent, s'imbriquent à de multiples niveaux de l'organisation biologique «comme des poupées russes dont certaines se donneraient la main» écrit-il, jamais avare d'une image poétique. S'il ose quelques spéculations origi-



Pr Goldbeter: «En cancérologie aussi, la chronopharmacologie pourrait probablement faire l'objet de davantage de développements»

nales en fin d'ouvrage (comme celle sur des rythmes à composante psychologique), sa démonstration théorique ne perd jamais de vue les implications pratiques – et souvent d'ordre médical – qui naissent d'une meilleure compréhension des rythmes. En voici quelques exemples, parmi beaucoup d'autres...

– a aussi compris comment la connexine, une protéine qui participe à la formation de jonctions entre cellules, est associée à certaines formes de surdité héréditaire parce qu'elle empêche la propagation d'ondes de calcium intercellulaires.

Cancer: des médicaments au bon moment

L'impact du rythme circadien sur l'efficacité des médicaments est encore sous-estimé, probablement en raison de la difficulté à prendre en compte cette variable supplémentaire lors des études cliniques. «Pour l'asthme, il est désormais admis qu'il faut tenir compte du moment de la prise du médicament afin de prévenir, par exemple, les crises nocturnes. Mais en cancérologie aussi, la chronopharmacologie pourrait probablement faire l'objet de davantage de développements», glisse le Pr Goldbeter.

Ainsi à l'hôpital Paul Brousse, à Paris, le Pr Francis Lévi a démontré que l'efficacité de plusieurs médicaments anticancéreux varie avec le moment de leur administration. Le 5-FU (utilisé dans le traitement du cancer colorectal) se montre plus efficace et mieux toléré lorsqu'il est délivré à 4 h du matin. Le service d'Albert Goldbeter a collaboré aux travaux de l'équipe parisienne. «On estime que les cellules cancéreuses concernées auraient un pic de réplication de l'ADN vers 4 heures du matin (l'horloge circadienne et celle qui contrôle le cycle cellulaire communiquent): délivré à ce moment-là, le médicament cible plus de cellules en phase de réplication de l'ADN et en tue donc davantage. De plus, il touche moins de cellules saines», explique-t-il.

Piste d'espoir, la chronothérapie avance cependant doucement, confrontée de surcroît à des différences entre hommes et femmes, remarquées lors des études cliniques. Il n'empêche, cette approche est prometteuse, assure le Pr Goldbeter, car la physiologie de l'organisme est structurée dans le temps. Il ne reste plus aux chercheurs qu'à trouver le bon rythme...

Pascale Gruber

1. La vie oscillatoire. Au cœur des rythmes du vivant. Albert Goldbeter. Odile Jacob, Sciences.

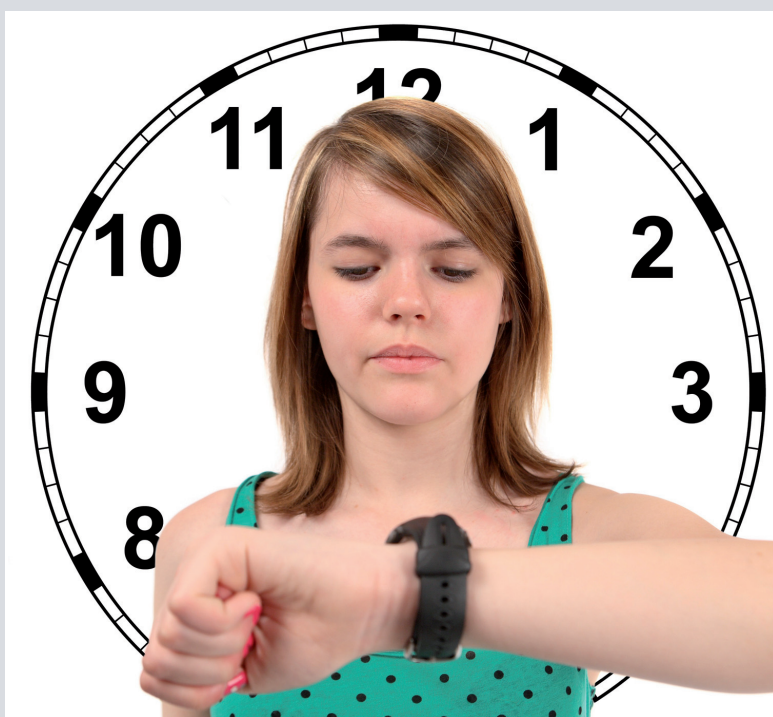
Plaidoyer pour les jeunes

De leur côté, les rythmes circadiens contrôlent un très grand nombre de phénomènes physiologiques,

outre ceux, relativement connus, du cycle veille/sommeil. Le livre d'Albert Goldbeter permet de com-

prendre le mystère qui planait autour de familles frappées par une mutation d'un gène de l'horloge circadienne: ses membres se couchent avec les poules et se réveillent dès potron-minet (4h30), frais et dispos.

Plus «utile» encore, l'auteur détaille des travaux récents sur les chronotypes des individus, caractérisés par l'heure médiane de la phase de sommeil. Outre la confirmation de l'existence de personnes «du matin» et d'autres «du soir», l'évolution du chronotype en fonction de l'âge montre que, jusqu'à 20 ans, il est normal d'aller dormir de plus en plus tard. «Ce retard progressif dans la phase du rythme du sommeil gagnerait à être davantage respecté par les rythmes scolaires. Demander à des adolescents de se lever très tôt revient à leur demander de lutter contre leur horloge biologique, sans parler des répercussions sur l'attention, la vigilance, leurs performances», constate l'auteur. ■



L'évolution du chronotype en fonction de l'âge montre que, jusqu'à 20 ans, il est normal d'aller dormir de plus en plus tard.

Des pistes pour l'insuline

« **D**epuis longtemps, on sait que l'insuline est sécrétée de manière pulsatile, avec une période d'une douzaine de minutes. Est-ce important ou non? Ce caractère pulsatile joue-t-il un rôle physiologique? Pour l'instant, nous l'ignorons. Certains chercheurs considèrent que l'hormone serait plus

efficace si elle était délivrée, chez les malades, de manière pulsatile. De plus, certains cas de diabète de type 2 pourraient être liés à une altération du caractère pulsatile de sécrétion d'insuline », détaille l'auteur.

Cet élément, s'il se confirme, pourrait avoir de belles conséquences. A l'image de ce problème de sté-

rité féminine dû à un trouble de la sécrétion pulsatile de l'hormone LHRH, et qui peut être corrigé par une pompe sécrétant cette hormone à la fréquence physiologique d'une pulsation par heure. Grâce à cette approche thérapeutique, l'ovulation peut être rétablie...

P.G.

Une équipe – italienne, cette fois