

HORLOGE INTERNE Jetlag du foie et maladies métaboliques, le cycle infernal



© Nika/Alamy Stock

Lorsque le rythme quotidien est perturbé, le risque de maladies métaboliques, comme le diabète ou l'obésité, augmente. Et, le foie, centre métabolique de notre organisme, joue un rôle majeur dans leur émergence. Une étude met aujourd'hui en évidence les mécanismes moléculaires qui expliquent en partie l'interconnexion entre l'horloge moléculaire du foie et ses activités métaboliques.

Méto, boulot, dodo... La routine peut paraître bien fade mais le rythme biologique qui marque nos vies est loin d'être anodin. Il permet en effet à notre organisme d'anticiper les variations d'activité au cours du cycle journalier. « *La nuit, on dort, on ne mange pas, l'organisme va s'adapter au jeûne. Alors qu'au réveil, la machine se remet*

en route et s'assure que le niveau énergétique est adapté à l'activité en cours », simplifie **Alexandre Berthier**, chercheur dans l'équipe de **Philippe Lefebvre** de l'unité Inserm dirigée par **Bart Staels** à l'institut Pasteur de Lille. Chaque organe et chaque cellule de notre corps possède sa propre horloge interne. Le foie, organe énergétique essentiel à son bon fonctionnement, n'y fait pas exception. Par exemple, en réponse à l'insuline qui augmente après un repas, le foie capte et stocke le sucre dans le sang ou, au contraire l'excrète en période de jeûne, pour maintenir une glycémie constante quel que soit l'apport alimentaire. Ainsi, la sensibilité à l'insuline de l'organisme doit être élevée au cours de la journée et réduite durant la nuit. En collaboration avec l'équipe de **Tony Lefebvre** à l'Université de Lille, l'équipe Inserm s'est ainsi intéressée au lien moléculaire entre rythme biologique et métabolisme, et plus précisément à la sensibilité du foie aux marqueurs de l'alimentation, dont l'insuline.

De nombreuses études ont montré qu'un récepteur appelé REV-ERBa présent dans le noyau de toutes nos cellules est un acteur majeur de la régulation de notre montre interne et connecte en outre l'horloge moléculaire du foie avec ses activités métaboliques. Les travaux d'Alexandre Berthier ont eux montré que REV-ERBa, exprimé uniquement la nuit dans un premier temps, protège et empêche la dégradation dans le foie d'une molécule capable de diminuer la sensibilité du foie à l'insuline. « *Ce mécanisme est complètement inouï*, souligne le chercheur. *Habituellement, un récepteur nucléaire régule l'expression des gènes. C'est*

la première fois que nous en observons un interagir avec une protéine pour en réguler la fonction. » Dans un second temps, REV-ERBa provoque des changements réversibles, dits épigénétiques, du fonctionnement des gènes, afin de préparer le génome à une réponse à l'insuline au moment de la prise alimentaire le matin, lorsque le récepteur aura disparu.

En résumé, REV-ERBa réduit la sensibilité à l'insuline du foie la nuit, alors que l'apport alimentaire est faible et que le taux d'insuline est bas, et prépare l'organe pour une réponse rapide au repas du matin. Des résultats qui permettent donc d'en savoir plus sur les mécanismes moléculaires qui expliquent les différences physiologiques de la sensibilité du foie à l'insuline, constatée chez l'Homme au cours d'une journée. Néanmoins, aucune approche pharmacologique ne permet aujourd'hui de resynchroniser cette sensibilité hépatique au cours de la journée observée dans certaines pathologies. « *Nos travaux n'offrent pas immédiatement des perspectives thérapeutiques, mais expliquent en partie comment des changements dans les habitudes alimentaires peuvent initier certaines maladies métaboliques, telles que le diabète et l'obésité* », conclut Alexandre Berthier.

Mia Rozenbaum

Alexandre Berthier, Philippe Lefebvre, Bart Staels : unité Inserm 1011/Université de Lille/Institut Pasteur de Lille ; EGIID : fédération de recherche FR 3508 Inserm/CNRS/Université de Lille 2/CHU de Lille, Institut Pasteur de Lille

Tony Lefebvre : UMR 8576/Université de Lille/CNRS, unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle

↳ A. Berthier *et al.* *Phas*, novembre 2018 ; doi : 10.1073/pnas.1805397115



© Inserm/Anne-Maïe Cassard

↑ L'horloge du foie (ici en coupe histologique) joue un rôle prépondérant dans le métabolisme.