

Rythmes du vivant

Pr. Ronan MARREC
ronan.marrec@u-picardie.fr



Introduction

Qu'est-ce qu'un rythme ?

Retour, à des **intervalles réguliers dans le temps**, d'un fait, d'un phénomène. **Cadence** à laquelle s'effectue une action, un processus. — *Dictionnaire Larousse*

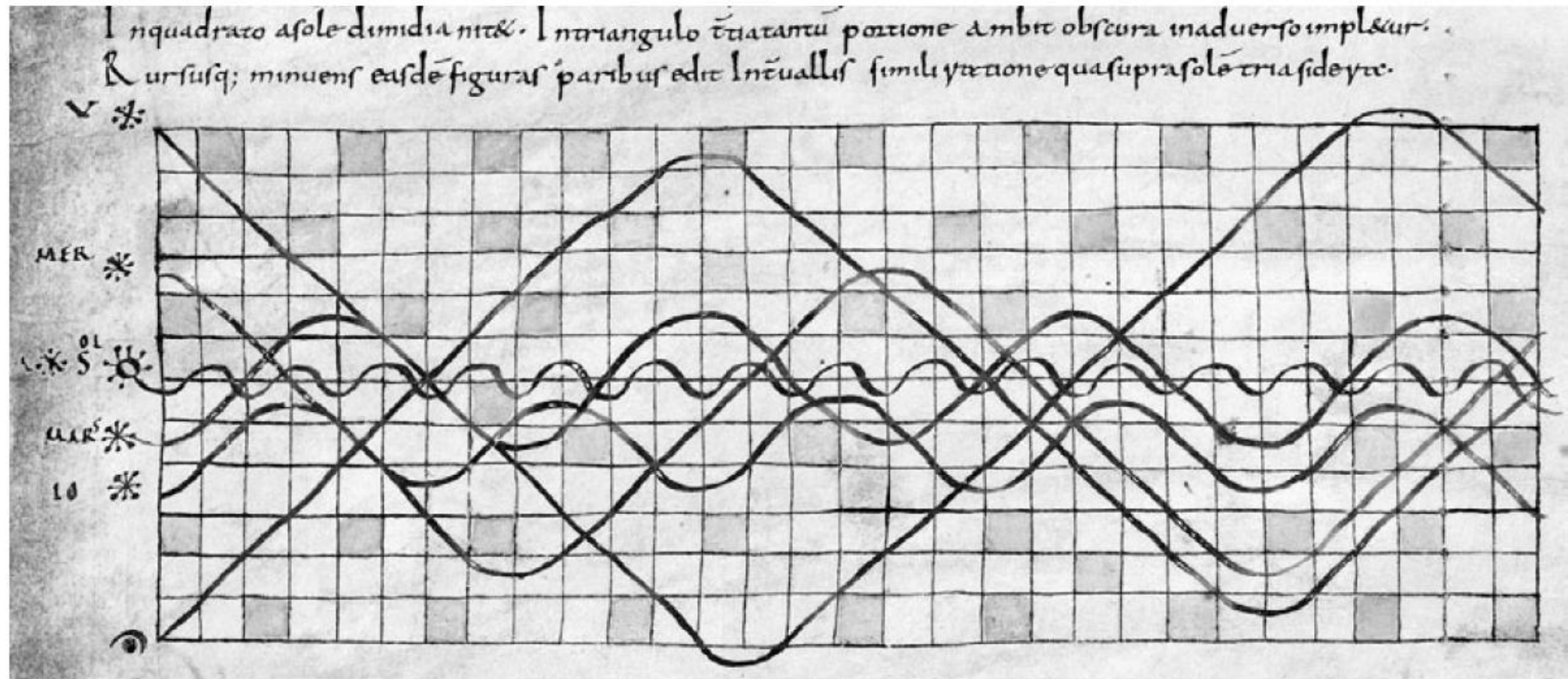
Retour à intervalles réguliers d'un repère constant ; **alternance de temps forts et de temps faibles**. — *Dictionnaire Le Robert*

Le rythme n'est pas le signal lui-même, ni même sa répétition, mais la **notion de « mouvement »** que produit la répétition sur la perception et l'entendement — *Wikipédia*

Du latin ***rhythmus***, lui-même emprunté au grec ancien ***ῥυθμός, rhuthmós*** (« mouvement réglé et mesuré » d'où « **mesure, cadence, rythme, nombre** »). — *Wiktionnaire*

Introduction

Les rythmes sont partout dans la nature



Le schéma rythmique des déviations planétaires par rapport à l'écliptique (latitudes) rapporté par Pline a été représenté par les commentateurs médiévaux sous la forme d'une sorte de forme d'onde. Cet exemple est tiré d'un manuscrit d'origine française datant de la fin du IXe ou du début du Xe siècle, actuellement conservé à la Bodleian Library d'Oxford. Source : Image provenant d'Oxford, Bodleian Library MS Canon. class. lat. 279, f34r.

Introduction

Les rythmes sont partout dans la nature

Alternance jour/nuit



Rythme des marées

Port de Perros-Guirec

Les marées

Jours		Matin	Coëf.	Soir	Coëf.		Matin	Soir
J 19	Pleines mers	05:33	97	18:04	105	Basses mers	11:52	--:--
V 20		06:25	110	18:54	115		00:18	12:42
S 21		07:14	118	19:40	119		01:05	13:29
D 22		07:59	118	20:21	115		01:50	14:12
L 23		08:41	111	20:59	105		02:32	14:53
M 24		09:19	98	21:34	90		03:13	15:32
M 25		09:55	82	22:09	73		03:52	16:11

Source: Tide4you



Rythme des saisons

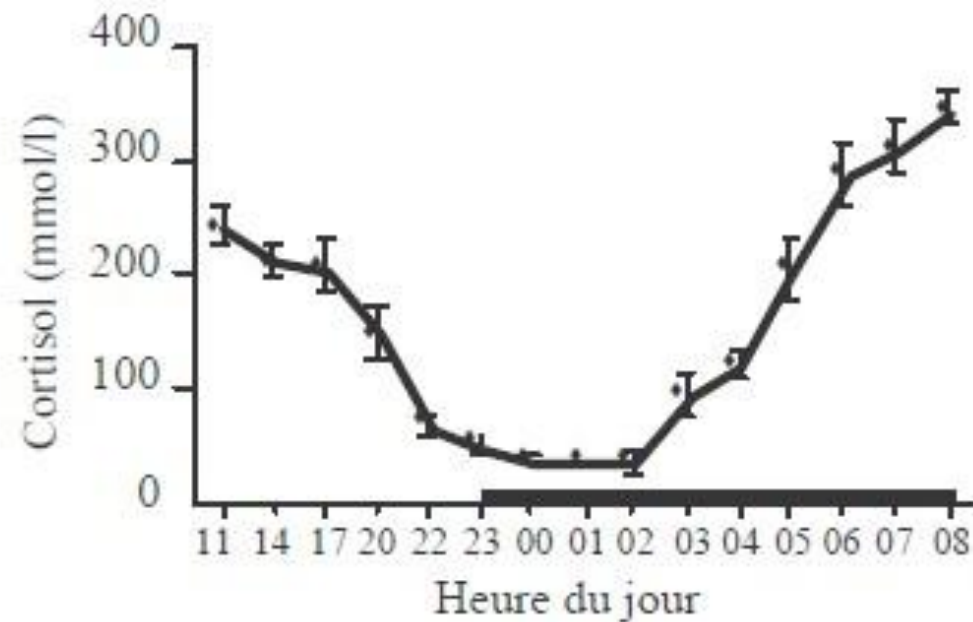
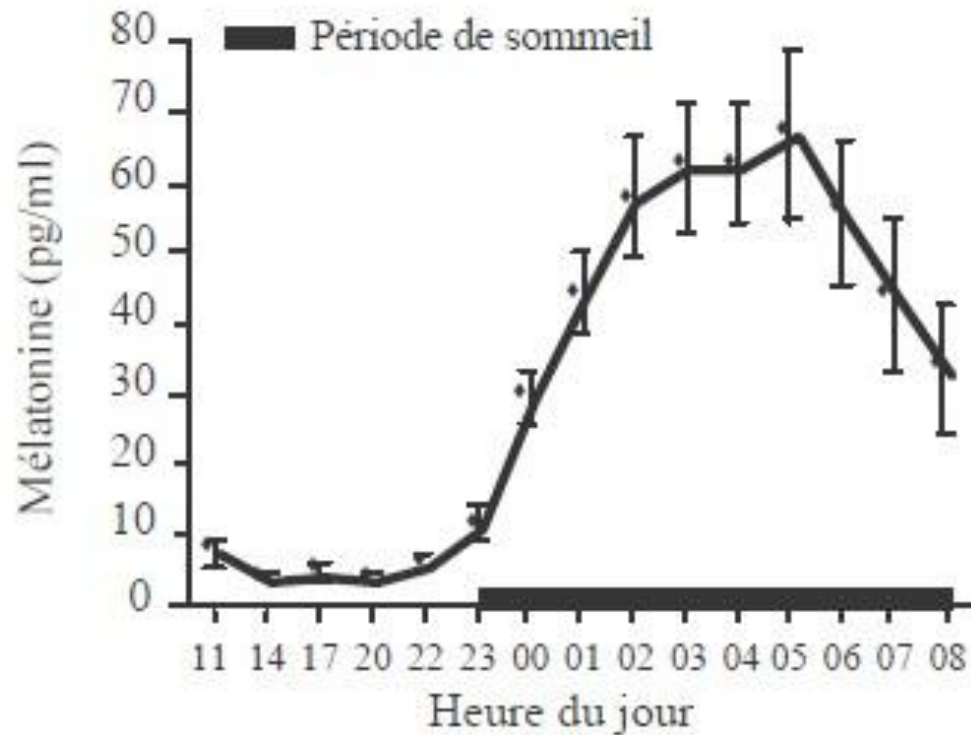


Rythme cardiaque

Introduction

L'alternance jour/nuit ou lumière/obscurité : au cœur de la synchronie de l'activité rythmique

Deux signaux physiques / repères temporels : **crépuscule** (→ nuit) et **aube** (→ jour)



Variations circadiennes des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol (Touitou et al., 1984)

Introduction

La chronobiologie : une discipline qui apparait dans les années 1960

Précédemment, considération d'un organisme constant : « milieu intérieur stable » (Bernard, 1865), « homéostasie » (Cannon, 1929)

Chronobiologie : étude de la structure temporelle des organismes, de ses mécanismes et de ses altérations.

2017 : Prix Nobel de médecine pour récompenser les travaux sur les mécanismes moléculaires de l'horloge biologique et ses conséquences sur l'organisme, le sommeil et la santé de trois chercheurs américains : Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young.



Jeffrey C. Hall

Michael Rosbash

Michael W. Young

Introduction

La chronobiologie : une discipline qui apparait dans les années 1960

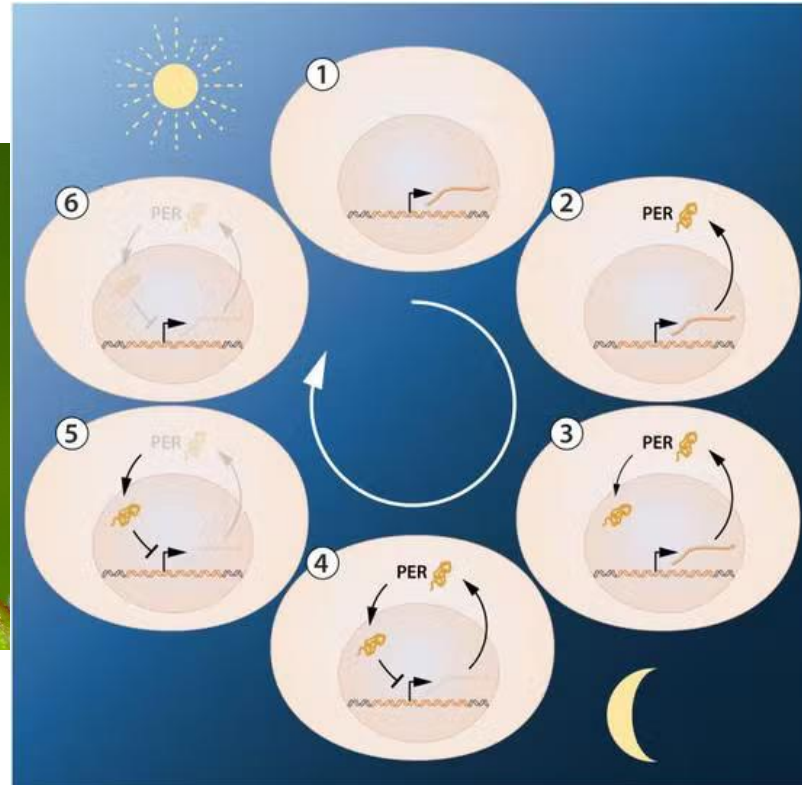


Schéma illustrant la régulation au cours de la journée du gène *Period* impliqué dans le fonctionnement d'une horloge biologique responsable de cycles biologiques fonctionnant sur 24 heures. COMITÉ NOBEL

ARTICLES

Feedback of the *Drosophila period* gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels

Paul E. Hardin[†], Jeffrey C. Hall[†] & Michael Rosbash^{†*}

^{*}Howard Hughes Medical Institute and [†]Department of Biology, Brandeis University, Waltham, Massachusetts 02254, USA

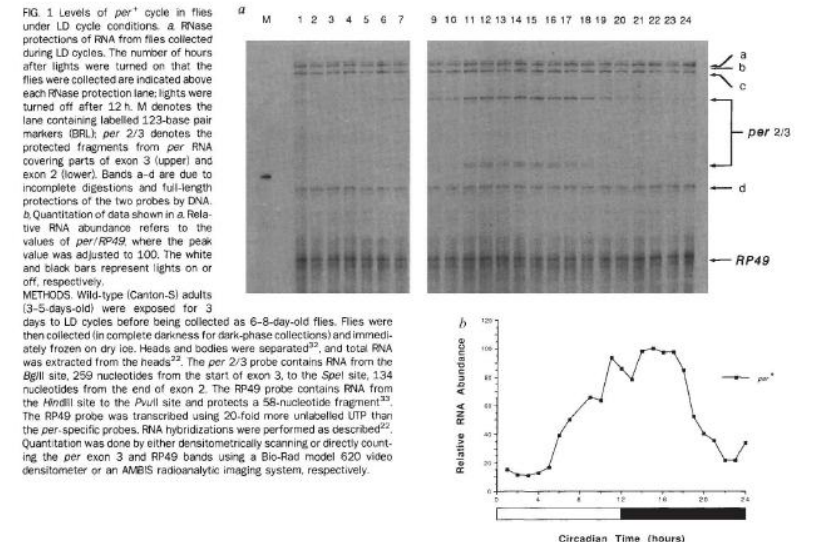
Mutations in the *period* (*per*) gene of *Drosophila melanogaster* affect both circadian and ultradian rhythms. Levels of *per* gene product undergo circadian oscillation, and it is now shown that there is an underlying oscillation in the level of *per* RNA. The observations indicate that the cycling of *per*-encoded protein could result from *per* RNA cycling, and that there is a feedback loop through which the activity of *per*-encoded protein causes cycling of its own RNA.

CIRCADIAN rhythms influence many behaviours and physiological processes. These rhythms are generated by an endogenous circadian 'clock', persist ('free-run') under constant environmental conditions, and respond to environmental time cues. In *Drosophila melanogaster*, two well-studied phenom-

ena—eclosion and adult locomotor activity—are under the control of the circadian clock¹.

The product of the *period* (*per*) gene in *D. melanogaster* is a candidate clock molecule¹⁻³. The original three mutations described at the *per* locus either shorten (*per^S*), lengthen (*per^L*) or essentially abolish (*per⁰*) circadian activity⁴. The *per* gene has been cloned and extensively analysed^{1,5}. *In situ* hybridization and immunohistochemical analyses indicate that *per* is expressed in numerous adult tissues, including the eyes, antennae, lateral brain neurons and putative glia in heads, and the salivary gland, ovaries and gut in bodies^{6,7}. Because the circadian oscillator has been mapped to the head⁸, we consider that the *per* expression most relevant to clock function is located here.

In the adult visual system, the immunoreactivity of *per* gene product (*Per* protein) fluctuates⁹; intense staining is readily detectable in photoreceptor nuclei in the middle of the night, but essentially no staining is detectable in the middle of the day. The staining fluctuations persist in constant darkness. These



Partie 1

Nature et propriétés des
rythmes biologiques



1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement

Rythmes biologiques et concept d'adaptation physiologique aux variations de l'environnement

En physiologie, étudier les interactions organismes-milieus permet d'appréhender **les propriétés des systèmes permettant aux organismes de supporter toutes les contraintes que l'environnement exerce à un moment donné.**

L'adaptation d'un organisme à son environnement se définit par rapport à :

- un état de l'environnement sans cesse fluctuant → **la cause**
- aux réponses fonctionnelles appropriées et spécifiques → **les effets**, qui « visent » à neutraliser les variations du milieu

Ajustements permis par l'action conjuguée de :

- **processus d'adaptations externes** → organisme/milieu
- **processus d'adaptations internes** → organisme/organisme

→ Rythmes biologiques = processus d'adaptations physiologiques externes

Donc : **rythmes biologiques = avantage adaptatif** car permettent à l'organisme de présenter un fonctionnement en constante harmonie avec les variations, journalières ou saisonnières, de l'environnement.

1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement

Rythmes biologiques et concept d'adaptation physiologique aux variations de l'environnement

L'organisme est en **état de veille permanente**.

→ **Phénomène d'anticipation** : les changements physiologiques périodiques qui déterminent les rythmes biologiques précèdent l'installation d'une situation environnementale nouvelle.



Capacité des organismes à « mesurer le temps » ?

→ Utilisation de signaux récurrents en provenance de l'environnement = **signes précurseurs**

1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement

De l'adaptation physiologique réparatrice à l'adaptation physiologique anticipatrice

Différentes formes d'adaptations :

- **adaptations physiologiques réparatrices** : modifications de l'état fonctionnel de l'organisme qui apparaissent progressivement après les effets immédiats du milieu sur l'organisme
- **adaptations physiologiques anticipatrices** : permettent à l'organisme de se préparer, par avance, à résister aux influences du milieu

Toutes les adaptations physiologiques externes ont pour caractère commun de permettre **le comblement d'un déficit énergétique chez un organisme qui tend à résister aux influences du milieu.**

Un organisme dispose de **deux grandes catégories de réactions** : comportementales et physiologiques (neuroendocriniennes)

Exemple : Comment lutter contre le froid ?



1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement

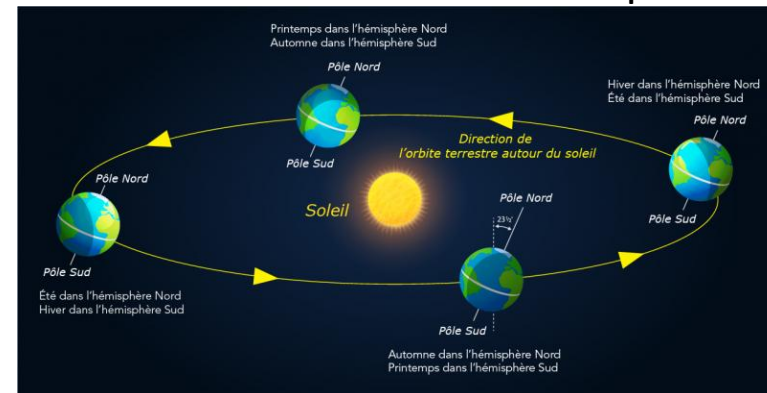
De l'adaptation physiologique réparatrice à l'adaptation physiologique anticipatrice

Les changements de l'environnement sont de deux ordres :

- **changements apériodiques** : situations environnementales, diverses et variées qui, par leur nouveauté ou leur agressivité physique, chimique, psychique (voire seulement leur étrangeté), menacent ou perturbent l'équilibre physiologique de l'organisme



- **changements périodiques** : régis par les lois astronomiques qui gouvernent les mouvements de la planète
 - rotation de la Terre autour du Soleil : 365,25 jours
 - rotation de la Terre sur elle-même : 23 h 56 min
 - axe de rotation incliné sur le plan de l'écliptique



1. Les réponses fonctionnelles périodiques de l'environnement

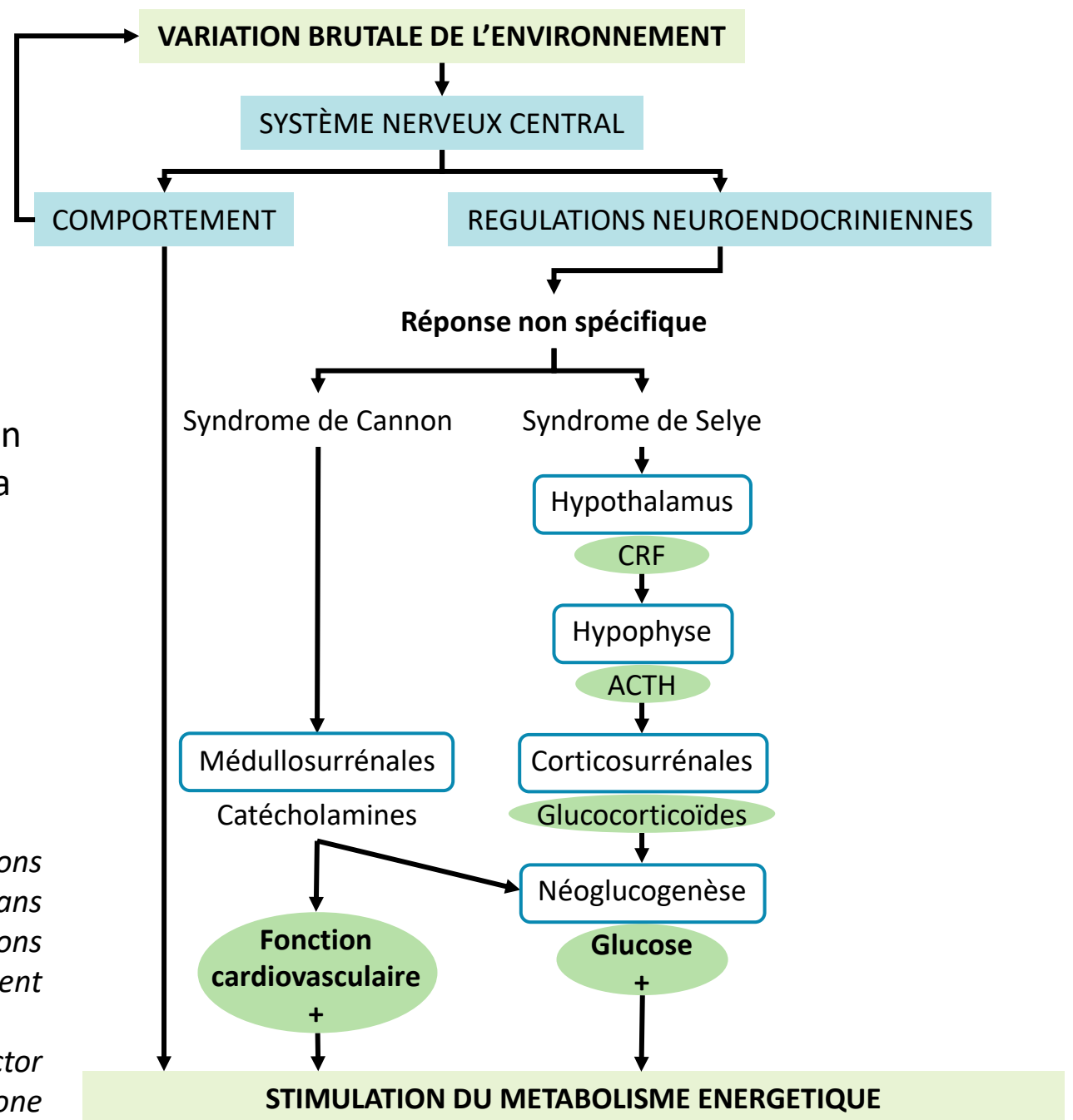
De l'adaptation physiologique réparatrice à l'adaptation

Après un changement apériodique de l'environnement (imprévisible) :

- Phase 1 : réponse d'urgence de l'organisme = réaction de stress (non spécifique, identique quelle que soit la nature de la modification du milieu)
 - **réaction de Cannon** : très rapide et stimule la réponse comportementale
 - **réaction de Selye** : réponse plus lente (env. 3 min chez l'humain) de l'axe corticotrope

Représentation schématique des régulations neuroendocriniennes impliquées dans l'adaptation de l'organisme aux variations non périodiques de l'environnement

CRF : Corticotropin Releasing Factor
ACTH : Adrenocorticotropic Hormone
ADH : Antidiuretic hormone (vasopressine)



1. Les réponses fonctionnelles périodiques de l'environnement

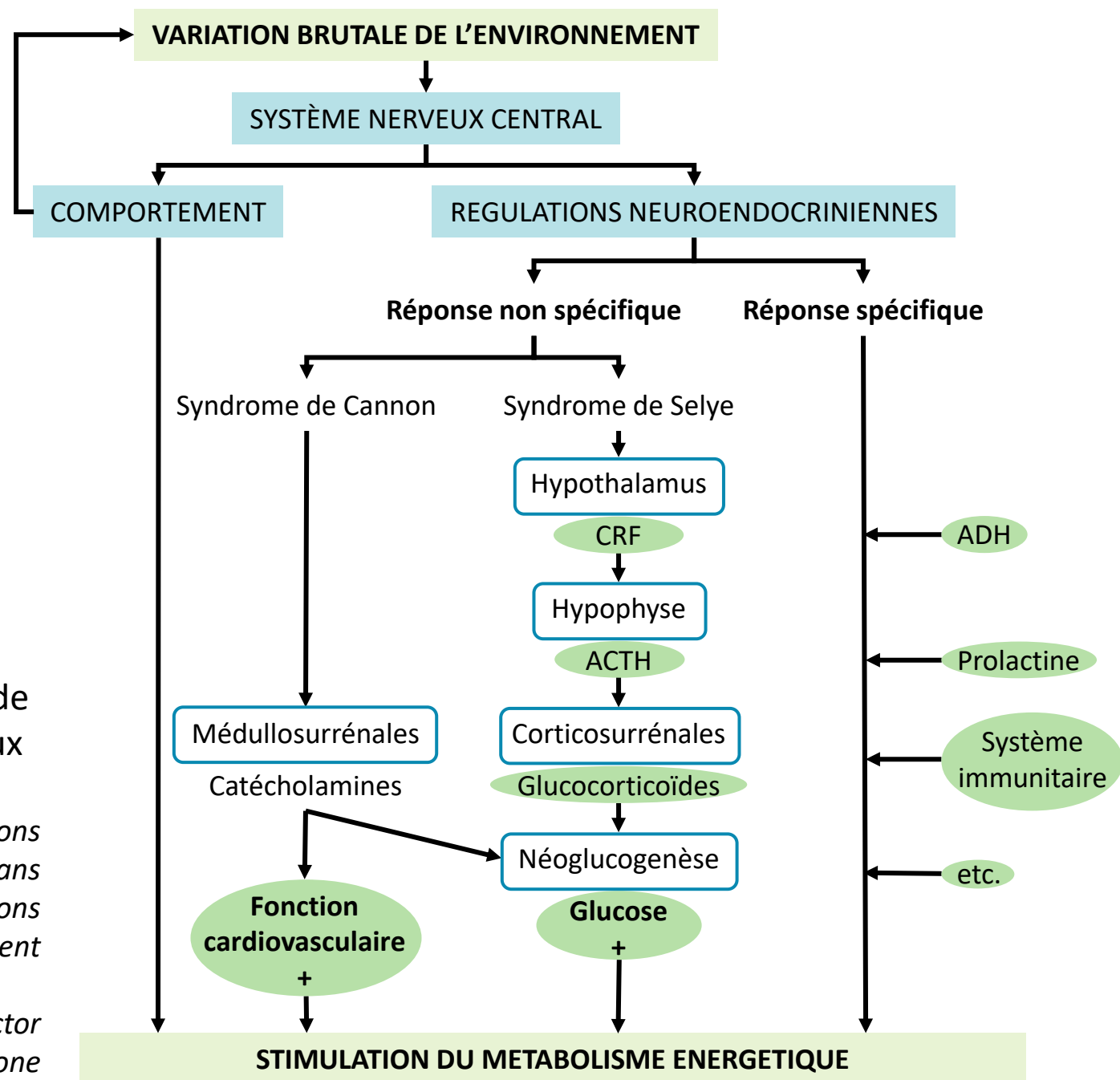
De l'adaptation physiologique réparatrice à l'adaptation

Après un changement apériodique de l'environnement (imprévisible) :

- Phase 2 : réponse adaptée au changement environnemental → **adaptation réparatrice**
 - stimule les mécanismes spécifiques de défense de l'organisme
 - stimulation de l'axe corticotrope qualifiée de **post-stress**
 - inhibiteur de tous les mécanismes spécifiques de défense afin d'éviter un dépassement dangereux (« overshoot ») de leur activation

Représentation schématique des régulations neuroendocriniennes impliquées dans l'adaptation de l'organisme aux variations non périodiques de l'environnement

CRF : Corticotropin Releasing Factor
ACTH : Adrenocorticotropic Hormone
ADH : Antidiuretic hormone (vasopressine)



1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement

De l'adaptation physiologique réparatrice à l'adaptation physiologique anticipatrice

Le fonctionnement cyclique de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

L'activité de l'axe corticotrope est sensible aux :

- **stress extérieurs** (syndrome de Selye)
- aux **variations nycthémérales** (rythme circadien)

→ Essentiel dans la **gestion, par anticipation, du potentiel énergétique** devant permettre d'affronter les variations nycthémérales du milieu extérieur

1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants périodiques de l'environnement

De l'adaptation physiologique réparatrice à l'adaptation physiologique

Le fonctionnement cyclique de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien

L'activité de l'axe corticotrope est sensible aux :

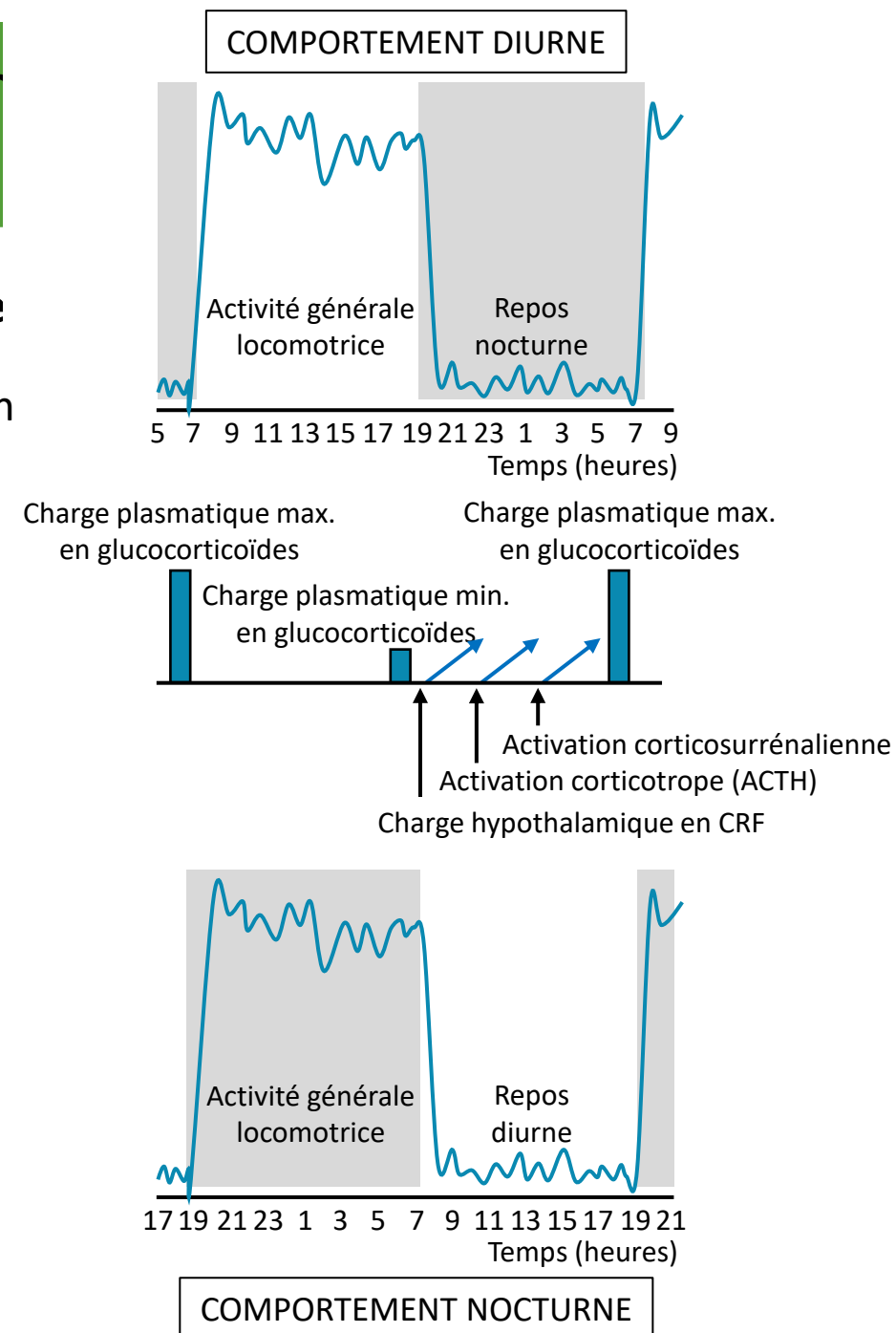
- **stress extérieurs** (syndrome de Selye)
- aux **variations nycthémérales** (rythme circadien)

→ Essentiel dans la **gestion, par anticipation, du potentiel énergétique** devant permettre d'affronter les variations nycthémérales du milieu extérieur

Ex. : variation de la concentration sanguine en glucocorticoïdes

- maximale au réveil, minimale au coucher

Variations nycthémérales de l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (d'après Boissin & Canguilhem, 1998).



1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement

De l'adaptation physiologique réparatrice à l'adaptation physiologique anticipatrice

Des mécanismes neuroendocriniens identiques

- **Mobilisation d'un même système neuroendocrinien** pour :
 - l'adaptation réparatrice : réaction rapide, en quelques minutes
 - l'adaptation anticipatrice : mise en activité progressive, durant la phase de sommeil
 - le cycle nycthéméral veille-sommeil en anticipation du réveil quotidien
 - le cycle annuel des mammifères hibernant
- Autres hormones produites en réponse aux réaction d'adaptation réparatrice et adaptatrice :
 - hormones thyroïdiennes ou de croissance
 - insuline
 - aldostérone (maintien de la tension artérielle)



En conclusion, ces mécanismes neuroendocriniens identiques :

- peuvent être sollicités **à la demande** : dans le cas d'un changement brutal et imprévisible de l'environnement
- entrer **périodiquement et automatiquement** en activité par anticipation aux changements rythmiques de l'environnement.

1. Les réponses fonctionnelles des êtres vivants aux variations périodiques de l'environnement

Du concept d'homéostasie à ceux de rythmes biologiques et de *predictive homeostasis*

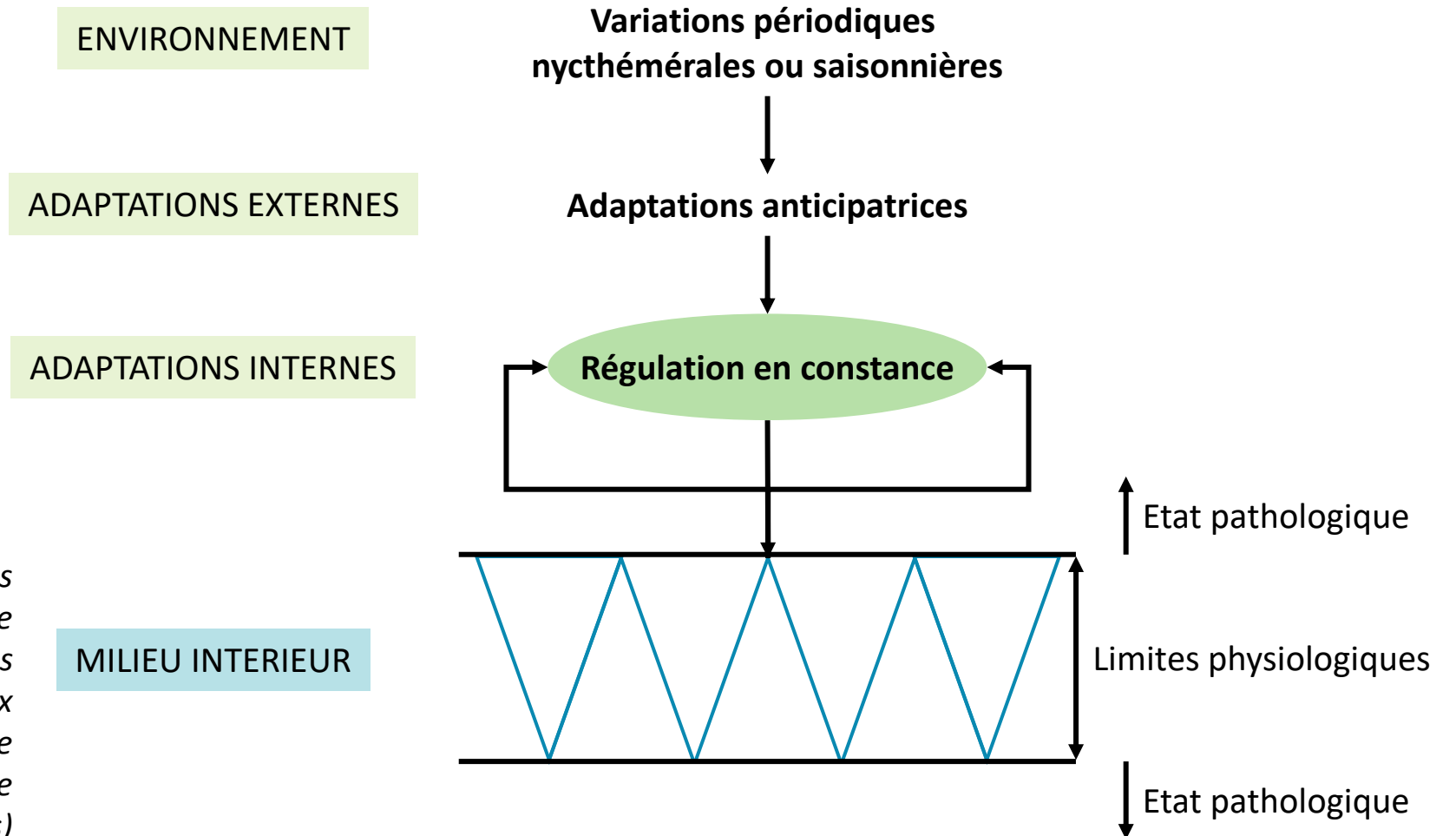


Schéma théorique des mécanismes homéostatiques incluant l'existence d'un système de type « régulation en constance » (adaptations internes) et d'un servomécanisme asservi aux informations extérieures et amplifiant le fonctionnement du régulateur en constance (adaptations externes)

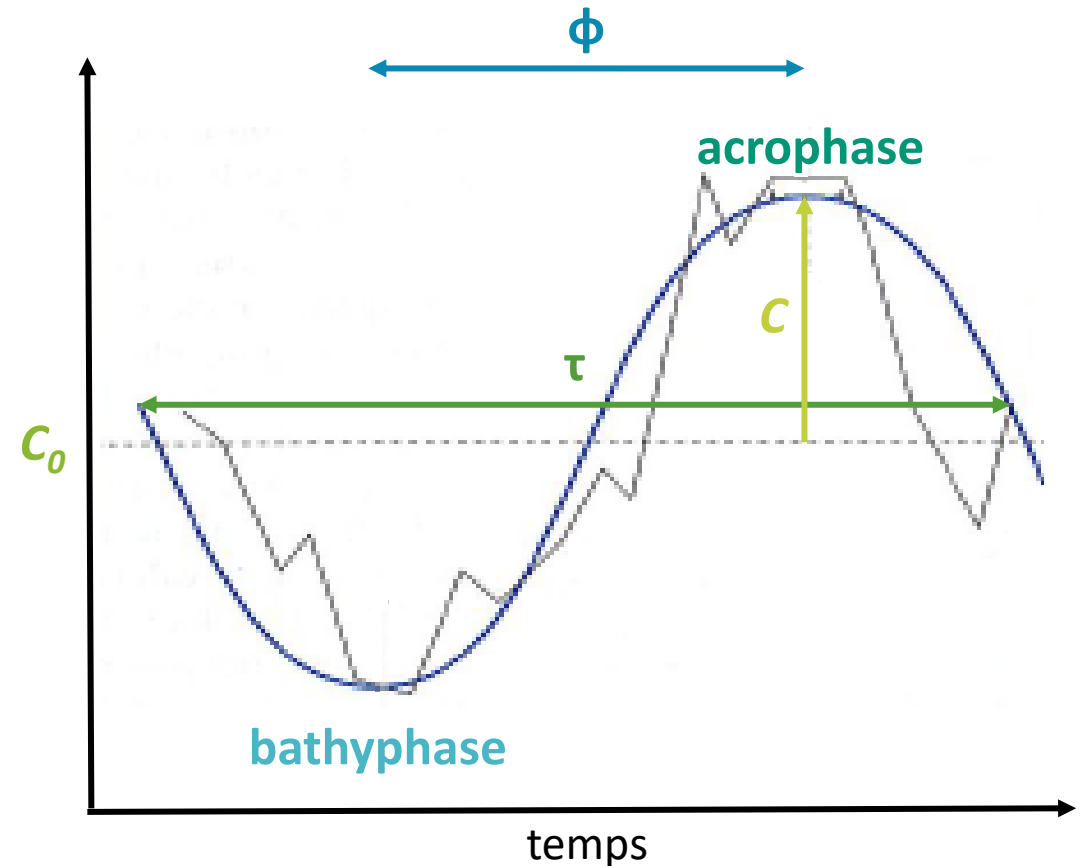
2. Aspects généraux des rythmes biologiques

L'utilisation de l'outil mathématique

Rythme biologique : variation régulière d'une grandeur biologique quelconque au cours du temps.

Un rythme est caractérisé par :

- la **période** (τ ; « tau ») : intervalle de temps séparant l'apparition de deux événements identiques ;
- le **niveau moyen** (C_0) : mesor ; moyenne arithmétique des valeurs mesurées (à intervalles de temps égaux et rapprochés ;
- l'**amplitude** (C) : écart entre la valeur la plus élevée (ou la plus faible) et le niveau moyen ;
- l'**acrophase** : pic ou maximum ; point le plus élevé des valeurs sur l'échelle des temps ;
- la **bathyphase** : creux minimum ; point le plus bas des valeurs sur l'échelle des temps ;
- la **phase** (ϕ ; « phi ») : constante angulaire caractéristique d'un mouvement périodique ; chacun des états successifs d'un phénomène en évolution



2. Aspects généraux des rythmes biologiques

L'utilisation de l'outil mathématique

L'analyse mathématique d'un rythme est indispensable pour :

- caractériser ce rythme
- pouvoir faire des comparaisons statistiques

Pour le recueil des informations, nécessité de respecter des règles méthodologiques strictes :

- la **durée de la séquence de mesures** qui doit être fonction de la période supposée du rythme recherché ;
- le **nombre de sujets étudiés** ;
- l'**intervalle de temps séparant les mesures** qui doit être très largement inférieur à la période du rythme biologique.

Deux types d'échantillonnage :

- **échantillonnage longitudinal** : mesures prises sur 1 ou 2 individus pendant une durée de temps beaucoup plus longue que la période du rythme étudié (p. ex. : 1 mois pour un rythme de 24h) ;
- **échantillonnage transversal** : mesures prises sur un grand nombre d'individus, issus d'une population homogène, pendant une durée de temps plus courte (p. ex. : 2-3 jours pour un rythme de 24h).

2. Aspects généraux des rythmes biologiques

Les différents types de rythmes : (1) La période

<i>Rythme biologique</i>	<i>Période</i>
Rythmes neuronaux*	0,01 à 10 secondes
Rythme cardiaque*	1 seconde
Oscillations de calcium*	1 seconde à 10 minutes
Oscillations biochimiques*	1 à 20 minutes
Rythmes hormonaux	10 minutes à 3-5 heures (et 24 heures)
Cycle cellulaire*	10 minutes à 24 heures ou plus
Rythmes circadiens*	environ 24 heures
Cycle ovarien	28 jours
Rythmes annuels : floraison, reproduction, migrations	1 an
Oscillations en épidémiologie et en écologie	de 1 à plusieurs années
Cigales périodiques	13 et 17 ans
Floraison du bambou	jusqu'à 120 ans

$\tau < 20 \text{ h}$: **rythme ultradien**

$20\text{h} \leq \tau \leq 28 \text{ h}$: **rythme circadien**

$\tau > 28 \text{ h}$: **rythme infradien**

Liste non exhaustive des principaux rythmes biologiques classés par ordre de période croissante. L'astérisque indique que le rythme peut déjà se produire au niveau d'une cellule isolée. (Goldbeter, 2018)

2. Aspects généraux des rythmes biologiques

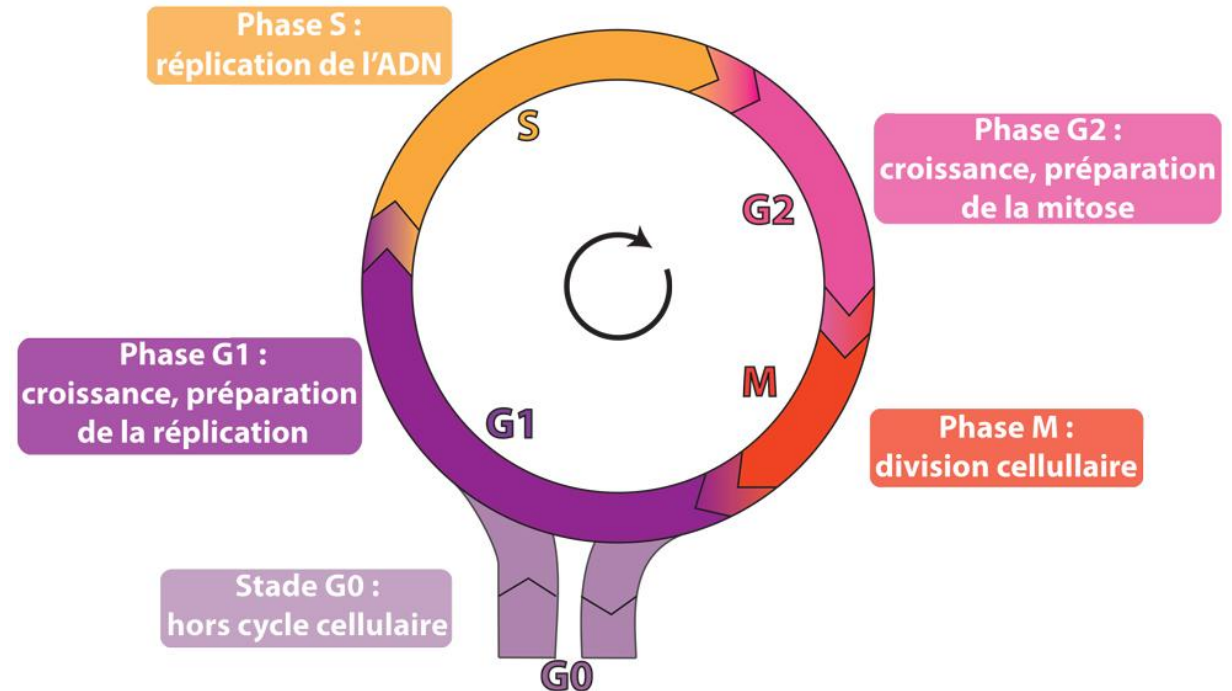
Les différents types de rythmes : (2) Les rythmes cellulaires

Rythmes cellulaires/subcellulaires : cerveau, glandes endocrines, glandes salivaires, activité enzymatique...

Exemple : rythme de la division cellulaire ou cycle cellulaire des cellules eucaryotes

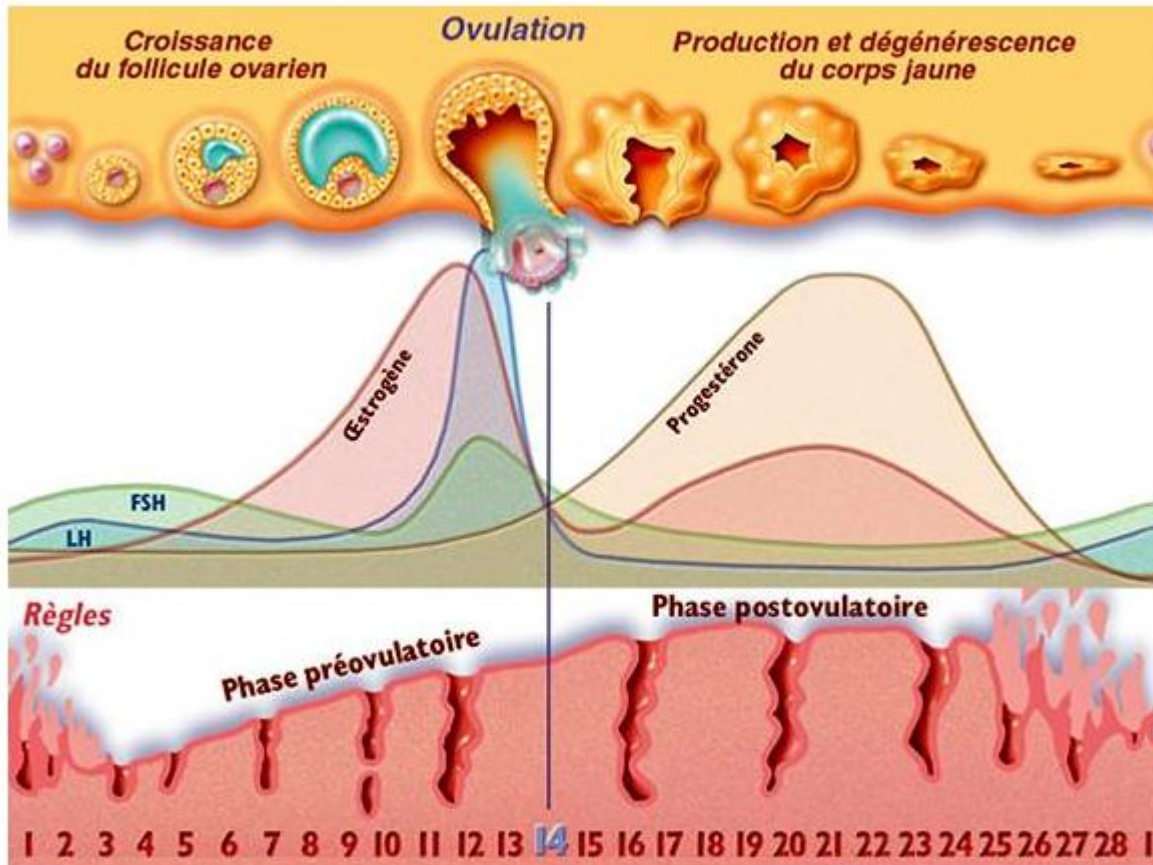
→ Cycle de période variables des unicellulaires aux Mammifères, de la demi-heure à 10 ou 20 heures

Rythmes régis par des **oscillateurs cellulaires** (oscillations glycolytiques, oscillations calciques, sodiques, potassiques...)



2. Aspects généraux des rythmes biologiques

Les différents types de rythmes : (3) Les rythmes des fonctions



LH: Hormone Lutéinisante
FSH: Hormone Folliculostimulante

Exemple : fonction de reproduction

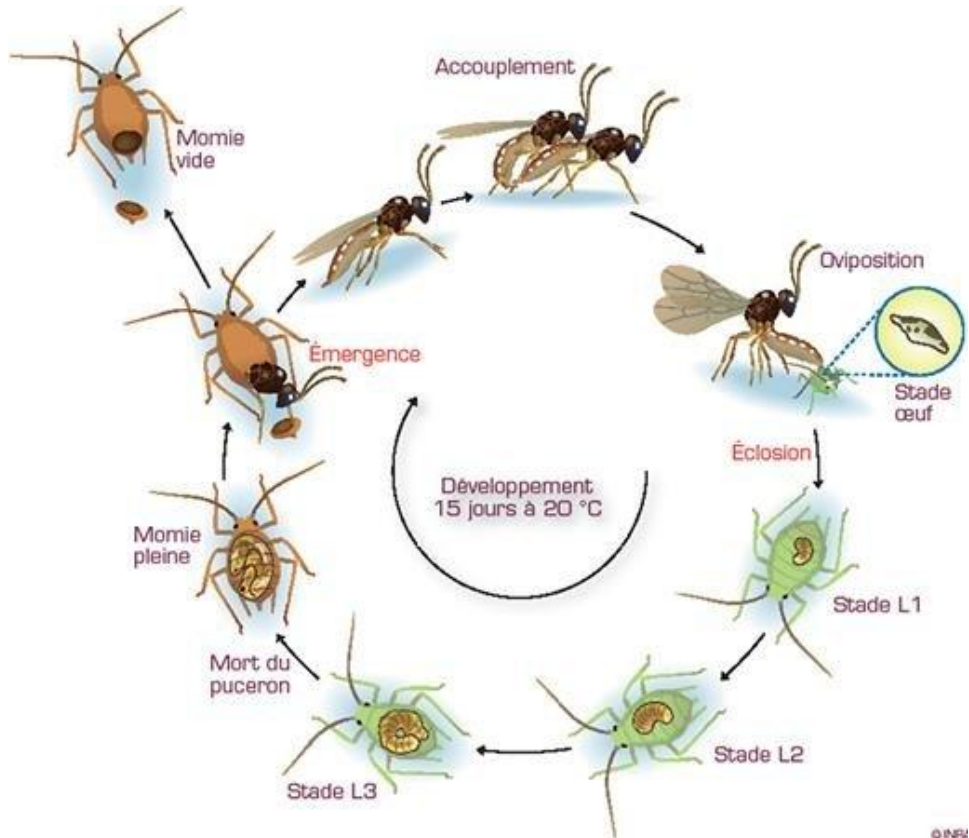
→ Rythme de période fixe :

- 28 jours chez la Femme et femelles de Primates
- 16 jours chez le Cobaye
- 4 jours chez la Ratte

2. Aspects généraux des rythmes biologiques

Les différents types de rythmes : (4) Les rythmes au niveau du développement

Exemples : étapes critiques du développement des arthropodes (gauche) et diapause (droite)



Cycle biologique d'un hyménoptère parasitoïde de pucerons (Tougeron 2017)

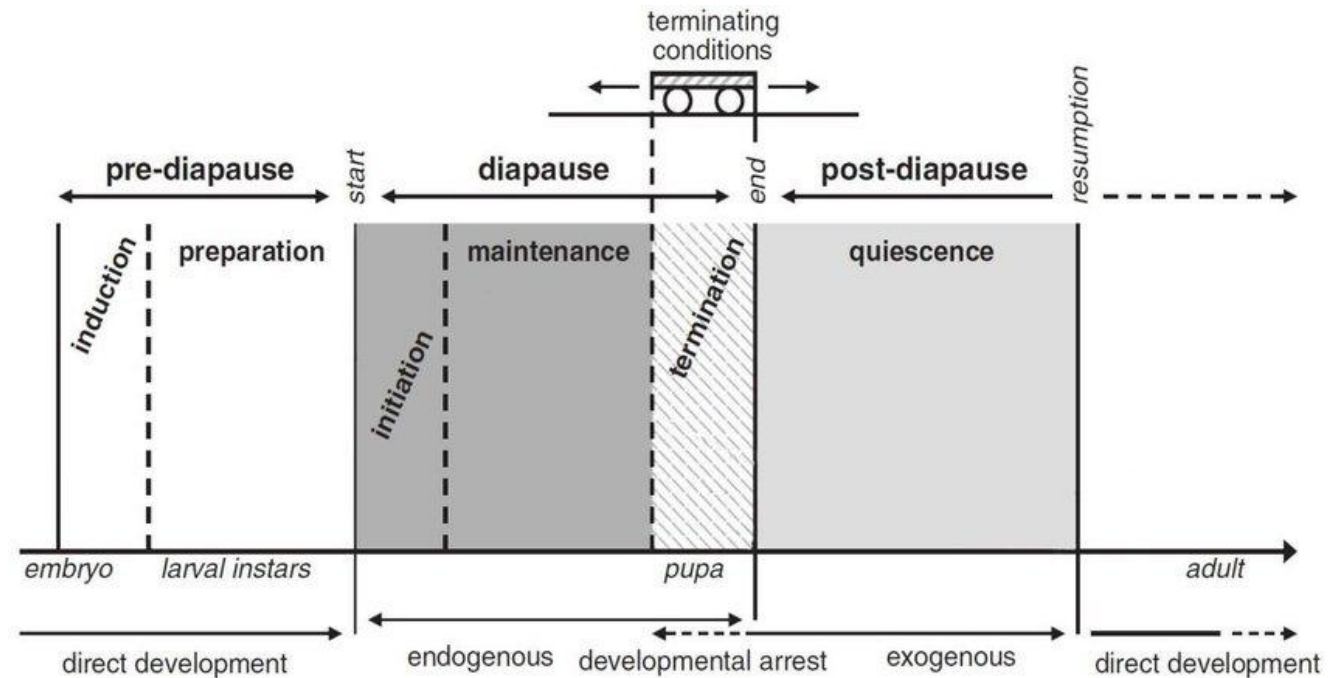


Illustration des différentes phases de la diapause larvaire chez les insectes au cours des différents stades ontogéniques, de l'embryon à l'adulte (Tougeron 2017)

2. Aspects généraux des rythmes biologiques

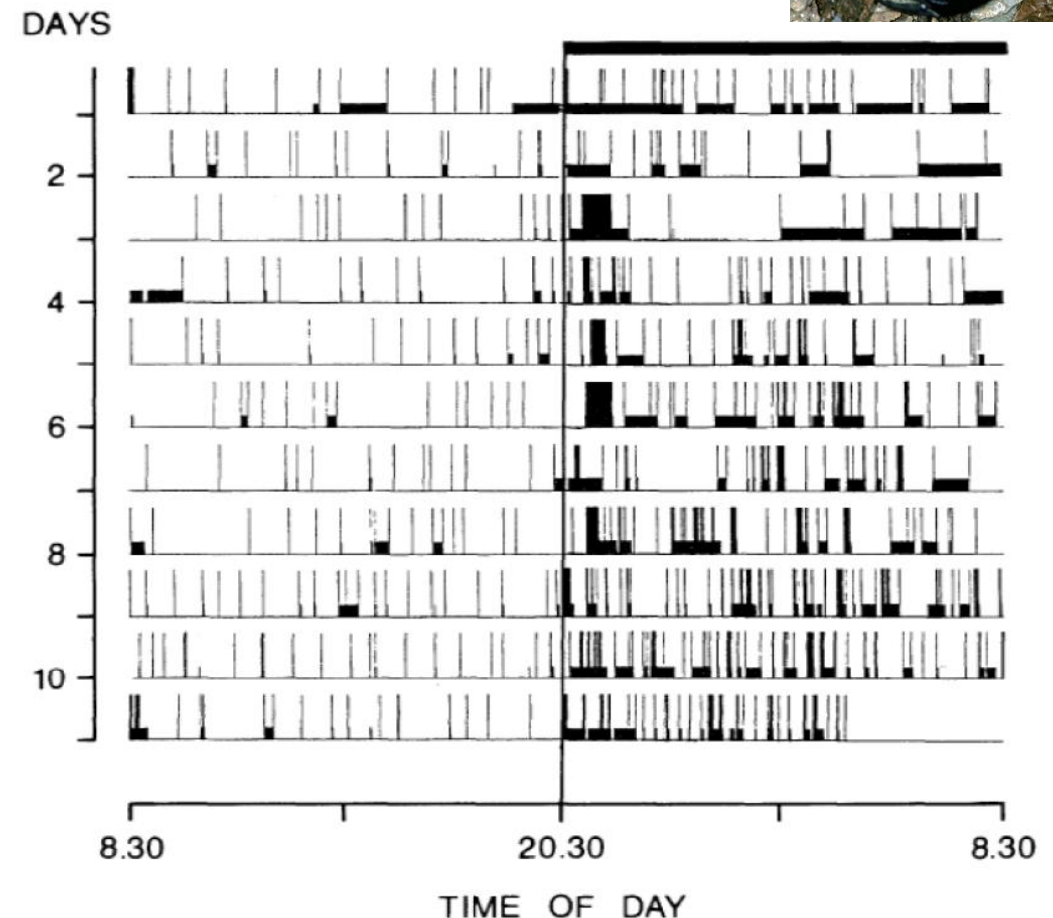
Les différents types de rythmes : (5) Les rythmes comportementaux

Exemple : rythme de l'activité générale locomotrice

Activité d'un scorpion (Heterometrus spinifer) enregistrée en continu pendant 11 jours consécutifs. Trois états ont été notés : barres hautes, activité locomotrice et spasmes ; barres basses, immobilité avec le céphalothorax décollé du sol (immobilité en état d'alerte) ; intervalles entre les barres, immobilité avec le céphalothorax au sol (immobilité détendue). L'abscisse indique l'heure de la journée. La barre noire représente la scotophase de 12 heures. Le scorpion est beaucoup plus actif pendant cette dernière que pendant la photophase, présentant ainsi un cycle circadien d'activité et de repos typique des espèces nocturnes (d'après Tobler et Stalder, 1988).

Autres exemples : alimentation, comportement sexuel, migration, hibernation, hivernage, estivation, etc.

→ **Tous les phénomènes périodiques qui permettent une utilisation optimale de l'espace et du temps**

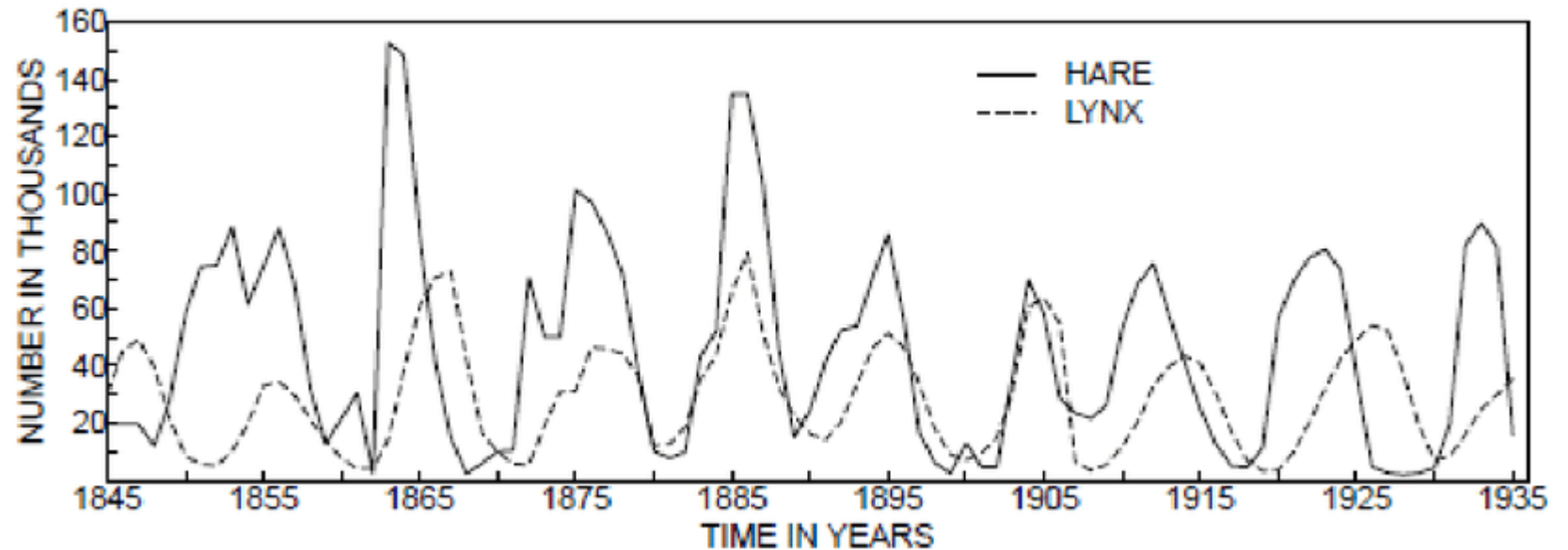


2. Aspects généraux des rythmes biologiques

Les différents types de rythmes : (6) Les rythmes au niveau des populations

Rythmes en général de très basse fréquence ($\tau > 1$ an)

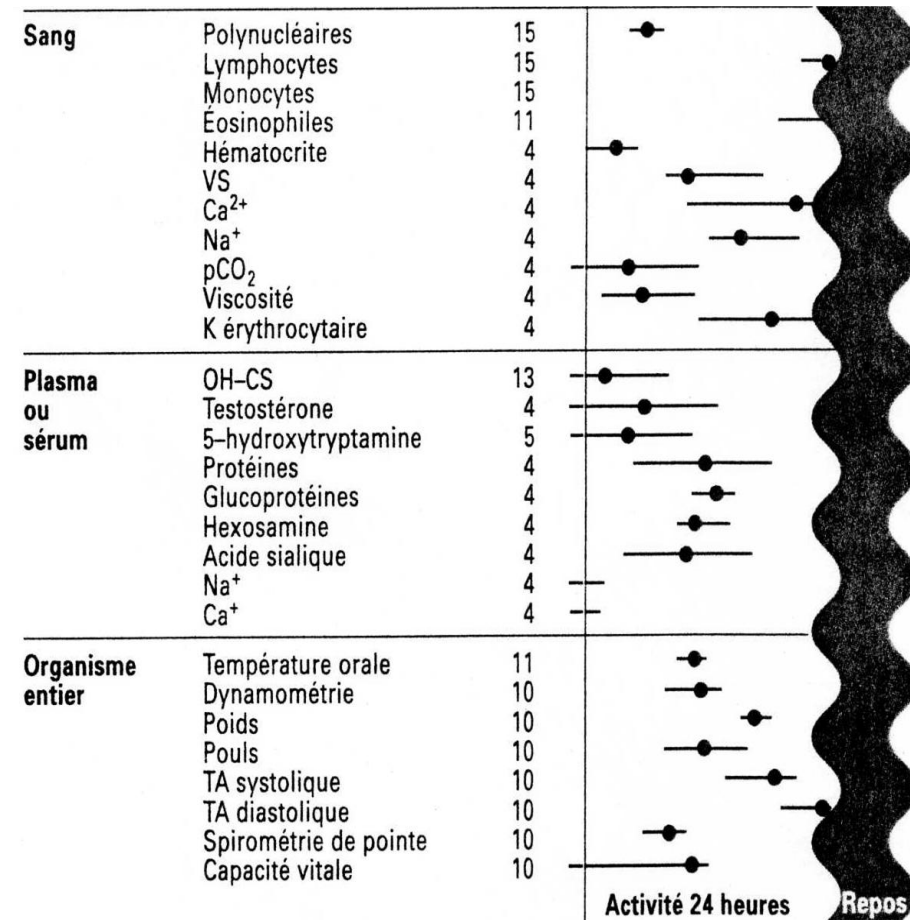
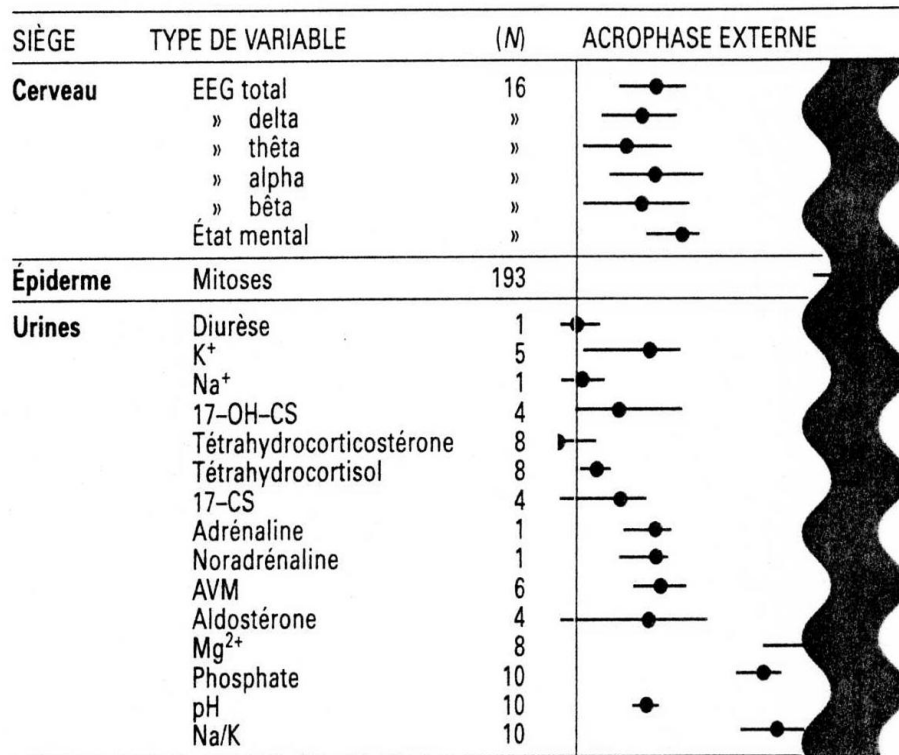
Exemple : oscillations écologiques des interactions proies-prédateurs



Variations d'abondance des populations de lièvre variable et de lynx dans le Grand Nord canadien.

2. Aspects généraux des rythmes biologiques

La diversité des rythmes



Acrophases de divers rythmes circadiens chez l'humain. Moyenne (points) et ± 2 écarts types (trait continu de part et d'autre de la moyenne). N= nombre de sujets (d'après Halberg et al., 1971).

3. Les rythmes ultradiens

Généralités

De période $\tau < 20$ h

→ En relation avec aucune variation environnementale cyclique immédiatement décelable

Interviennent à tous les niveaux des différentes stratégies physiologiques impliquées dans l'**adaptation du fonctionnement des organismes aux variations, apériodiques ou périodiques, de l'environnement**

$\tau <$ qqs dizaines de secondes : rythmes ultradiens de **haute fréquence**

$\tau >$ qqs dizaines de secondes (et < 20 h !) : rythmes ultradiens de **basse fréquence**



Pouls et fonctions
cardiovasculaires



Activité
électro-
encéphalique



Thermorégulation



Sommeil



Activité générale
locomotrice

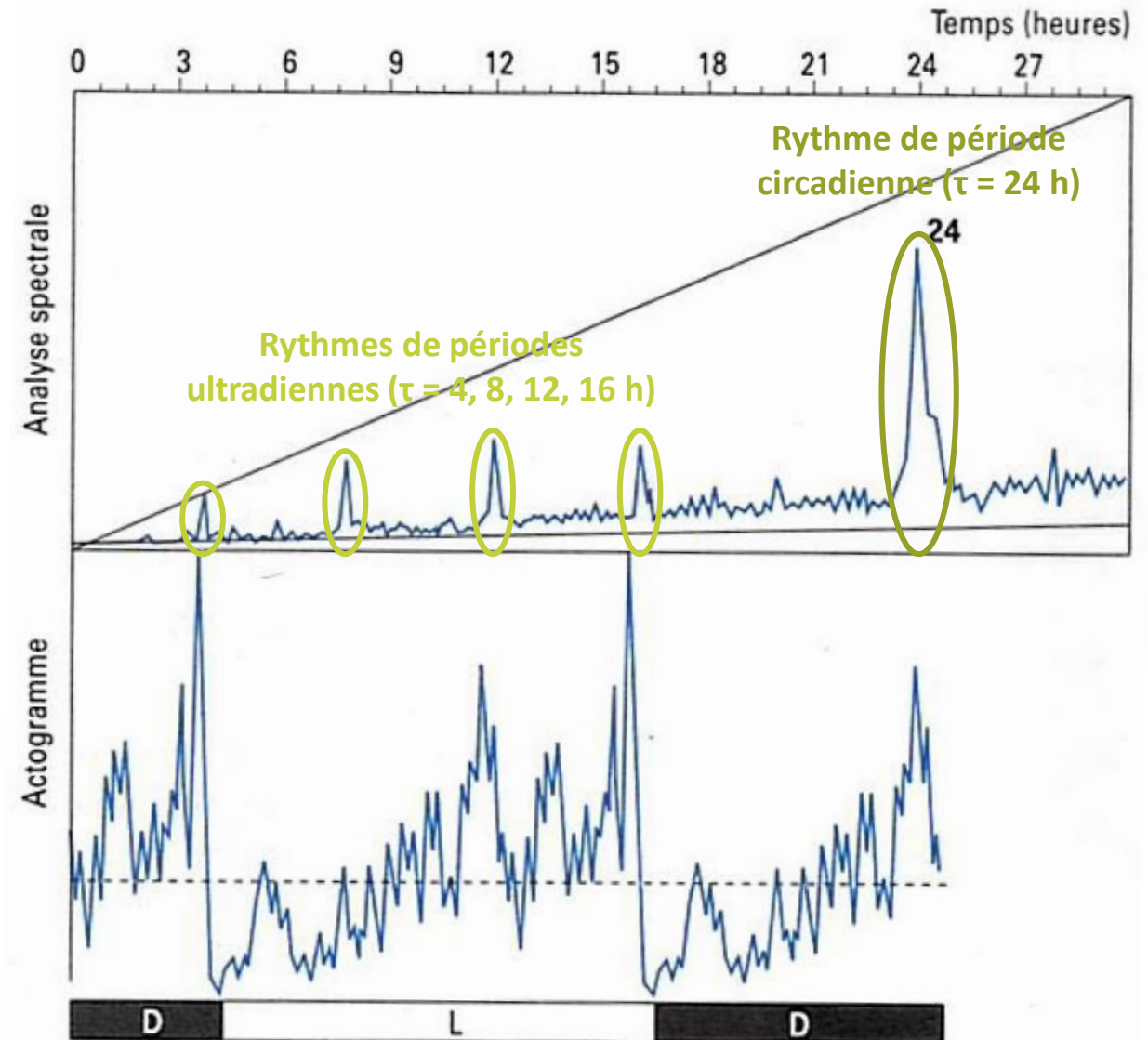
3. Les rythmes ultradiens

Généralités

Pour une même fonction physiologique, il est possible de détecter des variations ultradiennes présentant des périodes différentes

Exemple : activité générale locomotrice

En bas : rythme de l'activité générale locomotrice d'un rat élevé en régime photopériodique LD 12 : 12. En haut : analyse spectrale des variations de l'activité générale locomotrice. (d'après Maurel & Ixart, non publié)



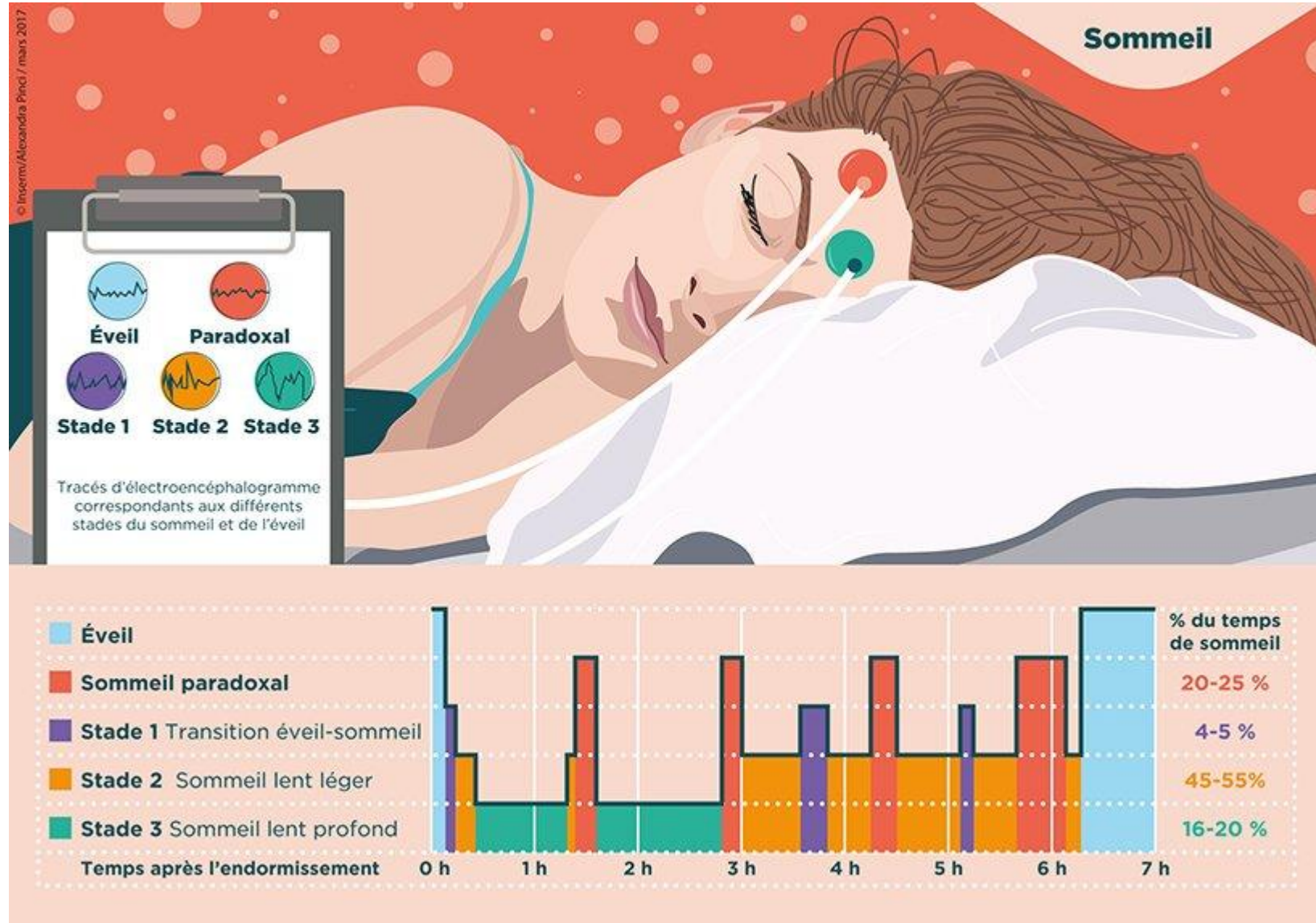
3. Les rythmes ultradiens

Généralités

Les différentes phases du sommeil s'organisent également selon un rythme de période ultradienne (**cf cours Olivier Pierrefiche**)

Exemple : cyclicité dans l'installation du sommeil paradoxal

- Souris : $\tau = 7 \text{ min}$
- Chat : $\tau = 25 \text{ min}$
- Humain : $\tau = 90 \text{ min}$
- Eléphant : $\tau = 180 \text{ min}$



3. Les rythmes ultradiens

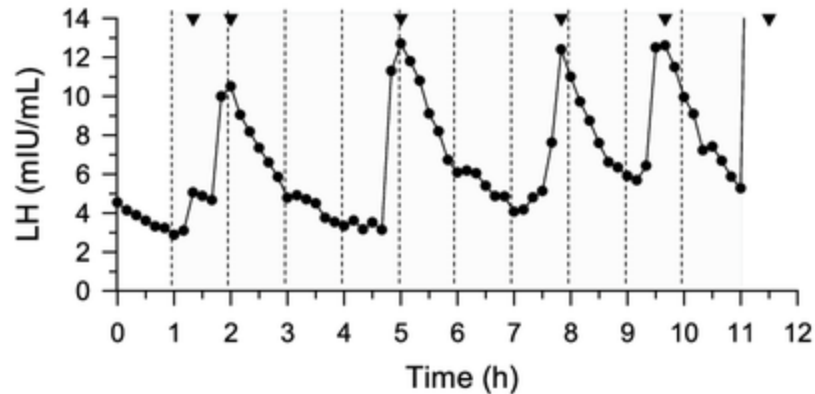
Les rythmes ultradiens des sécrétions hormonales

Les *pulses* hormonaux : les neurohormones et hormones ne sont pas libérées en flux continu mais épisodiquement (**sécrétion pulsatile**)

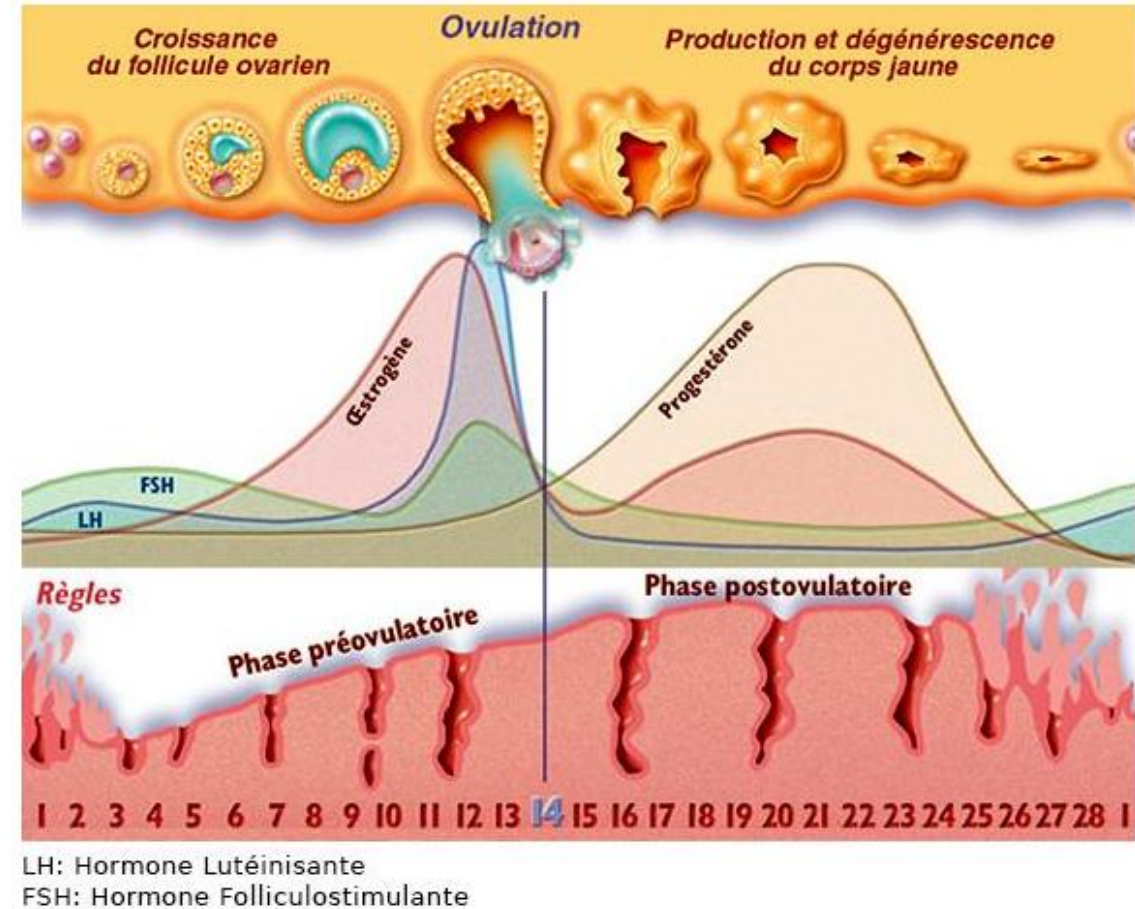
→ Permet d'éviter la saturation, la désensibilisation des récepteurs

Exemple : la libération de l'hormone LH

Visit 2 (Ovulatory Group)



Variations à court terme de la concentration plasmatique en hormone lutéinisante (LH) chez une femme en période ovulatoire (Hoskova et al., 2022)



3. Les rythmes ultradiens

Le rôle adaptatif des rythmes ultradiens endocriniens

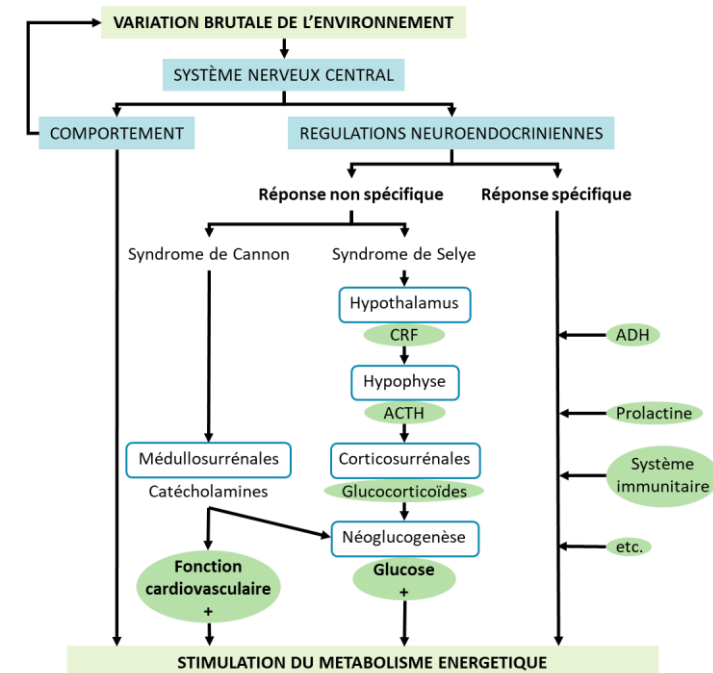
Les variations du milieu intérieur ne se maintiennent dans les limites de l'homéostasie qu'en fonction de la qualité des relations que l'organisme entretient avec son environnement.

Rôle des rythmes ultradiens :

- Réaction aux rythmes périodiques ? Non : cycles de l'environnement sont nycthéméraux ($\tau = 24$ h) ou saisonniers ($\tau = 1$ an)
- **Réaction aux changements environnementaux survenant aléatoirement** (cf. syndrome de Selye)

La pulsatilité des hormones dynamogènes (ex. : glucocorticoïdes) permet de réduire la latence de la réaction (**latence d'un mécanisme au repos >> latence d'un système actif en permanence**, même au ralenti)

- En environnement constant : le rythme des *pulses* est circadien
- Modification brusque de l'environnement : hausse instantanée de la fréquence et de l'amplitude des *pulses*



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

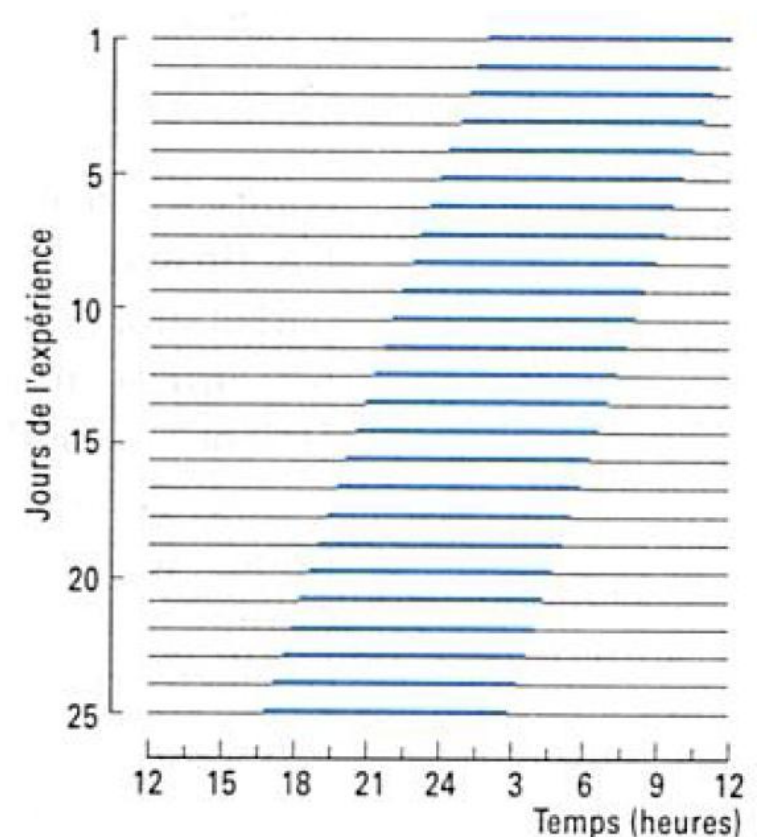
(1) L'activité générale locomotrice : des enregistrements de référence

Enregistrement de l'activité générale locomotrice grâce à un **actogramme**

Petit polatouche
(*Glaucomys volans*)



Enregistrement de l'activité locomotrice d'un écureuil volant, Glaucomys volans. Dans cette expérience, l'animal est placé dans une cage pourvue d'une roue actographique dans laquelle il se glisse et qu'il fait se mouvoir en courant à l'intérieur. L'axe de la roue est relié à l'extérieur de la cage à un système d'enregistrement graphique qui permet de compter le nombre de tours de roue par heure et de visualiser le début et la fin de l'activité locomotrice qui s'inscrit sous la forme d'un rectangle plus épais.



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

(1) L'activité générale locomotrice : des enregistrements de référence

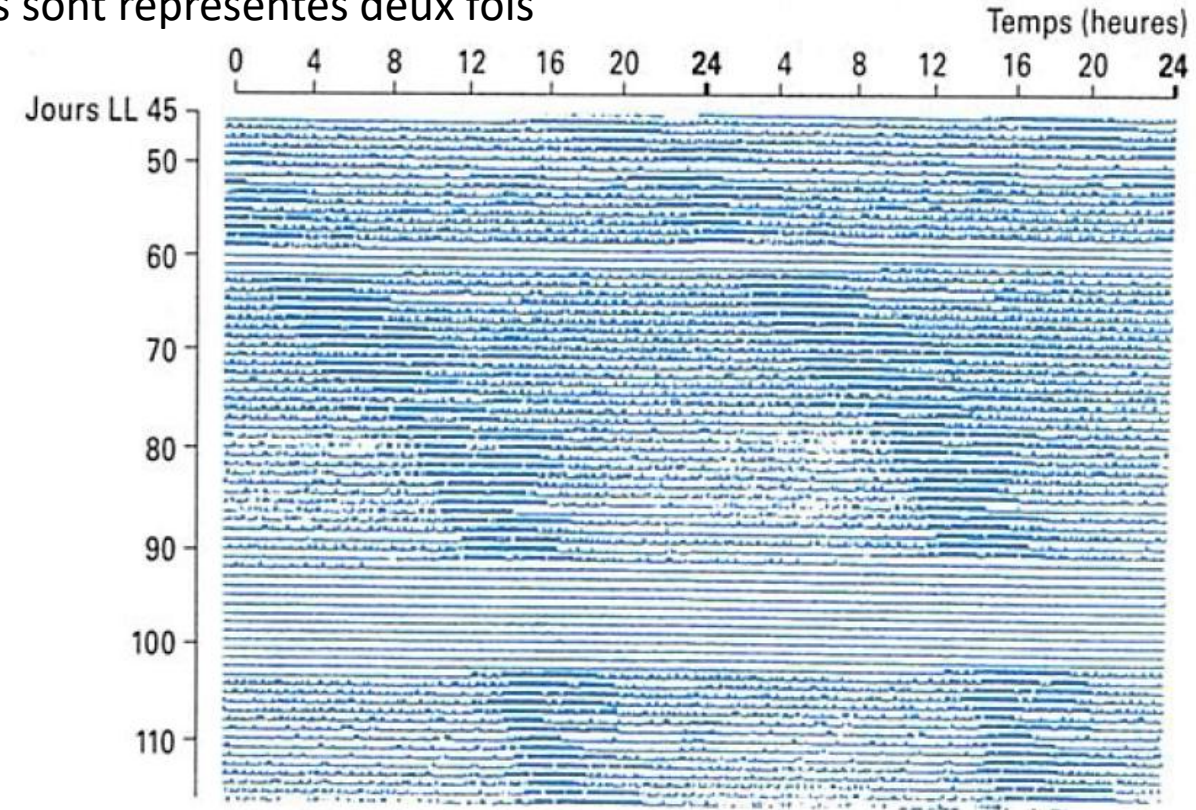
Enregistrement de l'activité générale locomotrice grâce à un **actogramme**

Représentation possible en « **double-plot** » : les tracés quotidiens sont représentés deux fois

- ligne 1 = 1^{er} jour + 2^{ème} jour
- ligne 2 = 2^{ème} jour + 3^{ème} jour
- ligne 3 = 3^{ème} jour + 4^{ème} jour
- etc.

→ Permet de **visualiser la continuité d'un comportement rythmique et sa dérive** quand la valeur de la période du rythme diffère de 24 heures

Vison d'Amérique
(*Neogale vison*)

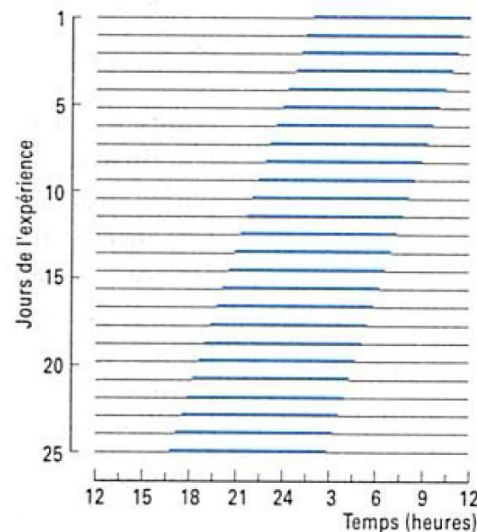


4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

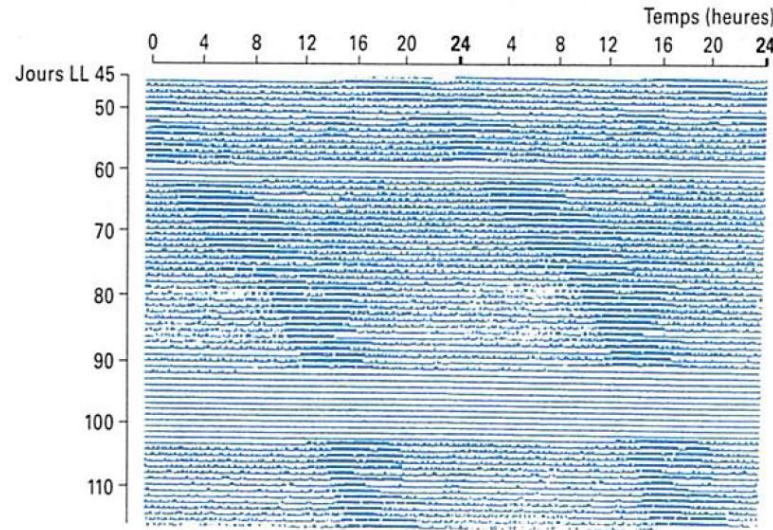
Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

(1) L'activité générale locomotrice : des enregistrements de référence

Enregistrement de l'activité générale locomotrice grâce à un **actogramme**



$\tau < 24$ heures : dérive de la droite vers la gauche



$\tau > 24$ heures : dérive de la gauche vers la droite



Dans les deux cas : animaux élevés « **en libre cours** » (conditions d'isolement sensoriel total ; sans influence synchronisatrice des variations périodiques de l'environnement externe)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

(2) L'endogénie des rythmes circadiens

Persistance d'une activité cyclique de période $\tau \approx 24$ h :
preuve que ce rythme a une **origine endogène**
→ **Horloge biologique** : commande endogène de mesure
du temps en l'absence de tout repère temporel

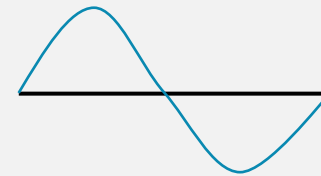
Mais : commande endogène imprécise...

ENVIRONNEMENT NYCTHEMERAL

$\tau = 24$ h

Synchroniseurs

Horloge biologique
=
Oscillateur interne



$\tau = 24$ h

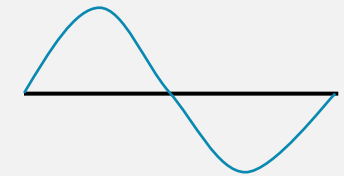
Rythmes biologiques
 $\tau = 24$ h

ENVIRONNEMENT CONSTANT

$\tau = 24$ h

Synchroniseurs

Horloge biologique
=
Oscillateur interne



$20 \text{ h} < \tau < 28 \text{ h}$

Rythmes biologiques
 $20 \text{ h} < \tau < 28 \text{ h}$

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

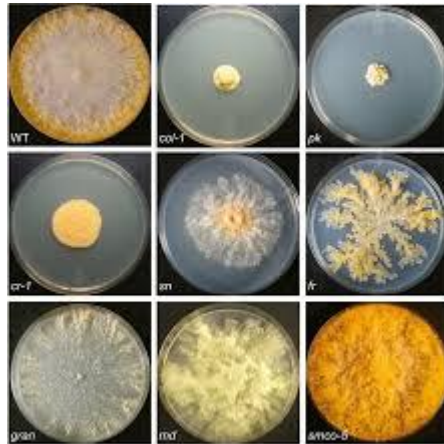
Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

(2) L'endogénie des rythmes circadiens

Une propriété restée longtemps polémique : fut invoquée l'influence de facteurs géophysiques sur les rythmes circadiens

→ Champ électromagnétique atmosphérique, champ magnétique terrestre, radiations ionisantes...

→ Théorie réfutée en 1984 : étude du rythme de conidiation de la moisissure *Neurospora crassa* au cours d'un vol *Spacelab*



Neurospora crassa



Laboratoire spatial modulaire Spacelab

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

(3) La période des rythmes circadiens

En conditions de libre cours, la périodicité des rythmes est toujours différente de la période astronomique qu'ils reflètent

→ τ = **période biologique propre** = période mesurée dans des conditions expérimentales en libre cours

→ Toujours inférieure ou supérieure à 24 heures, d'où le terme de **rythme circadien** (*circa* : autour ; *dies* : jour)

Pour être qualifié de circadien, un rythme doit :

- été observé en conditions constantes
- avoir une période qui diffère significativement de 24 heures (mais entre 20 et 28 heures)
- être d'origine endogène

L'écart entre le rythme circadien et le rythme astronomique :

- diffère selon les espèces et entre les individus d'une même espèce
- est remarquablement constant chez un individu donné (< 2 min/jour)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

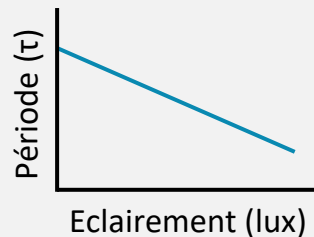
Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

(3) La période des rythmes circadiens

Chez les Oiseaux et Mammifères : **rapport entre la valeur de la période endogène et les conditions externes de libre cours (LL/DD) → lois d'Aschoff** (1960)

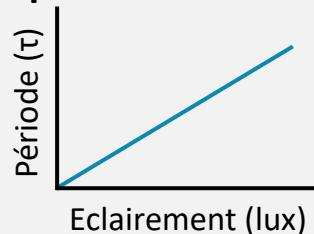
Loi 1

Espèces diurnes



Phase d'activité ↗
Phase de repos ↘
Activité / Repos ↗

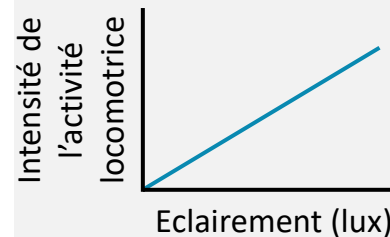
Espèces nocturnes



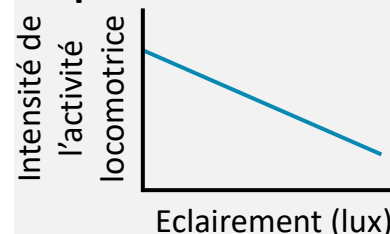
Phase d'activité ↘
Phase de repos ↗
Activité / Repos ↘

Loi 2

Espèces diurnes



Espèces nocturnes



Loi 3

Espèces diurnes

	LL	DD
Période (τ)	< 24 h	> 24 h

Espèces nocturnes

	LL	DD
Période (τ)	> 24 h	< 24 h

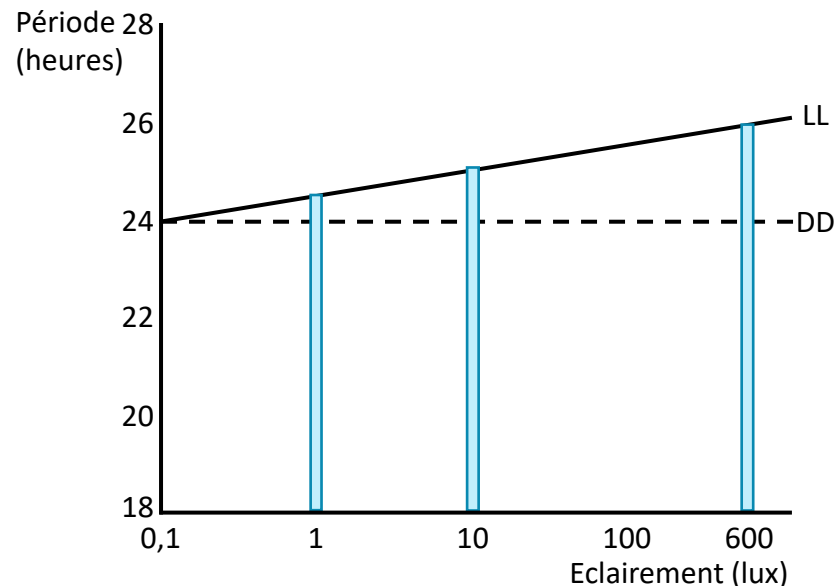
4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mise en évidence de l'endogénie des rythmes circadiens

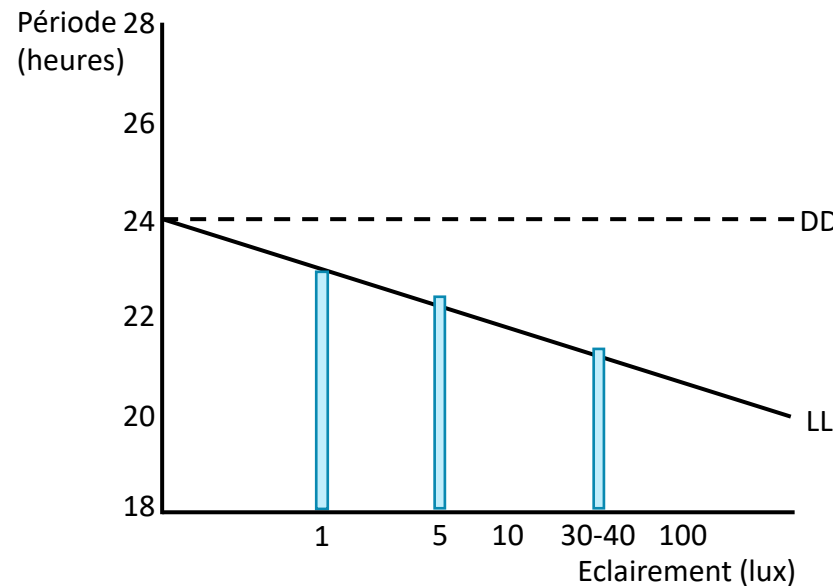
(3) La période des rythmes circadiens

Chez les Oiseaux et Mammifères : **rapport entre la valeur de la période endogène et les conditions externes de libre cours (LL/DD) → lois d'Aschoff (1960)**

Rat : comportement nocturne



Caille : comportement diurne



Variations de la période du rythme en libre cours de l'activité générale locomotrice chez le rat (comportement nocturne) et la caille (comportement diurne) en fonction du log de l'éclairement (en lux) (d'après Boissin 1973).

NB : La période endogène du rythme de l'activité générale locomotrice varie linéairement avec le logarithme de l'éclairement

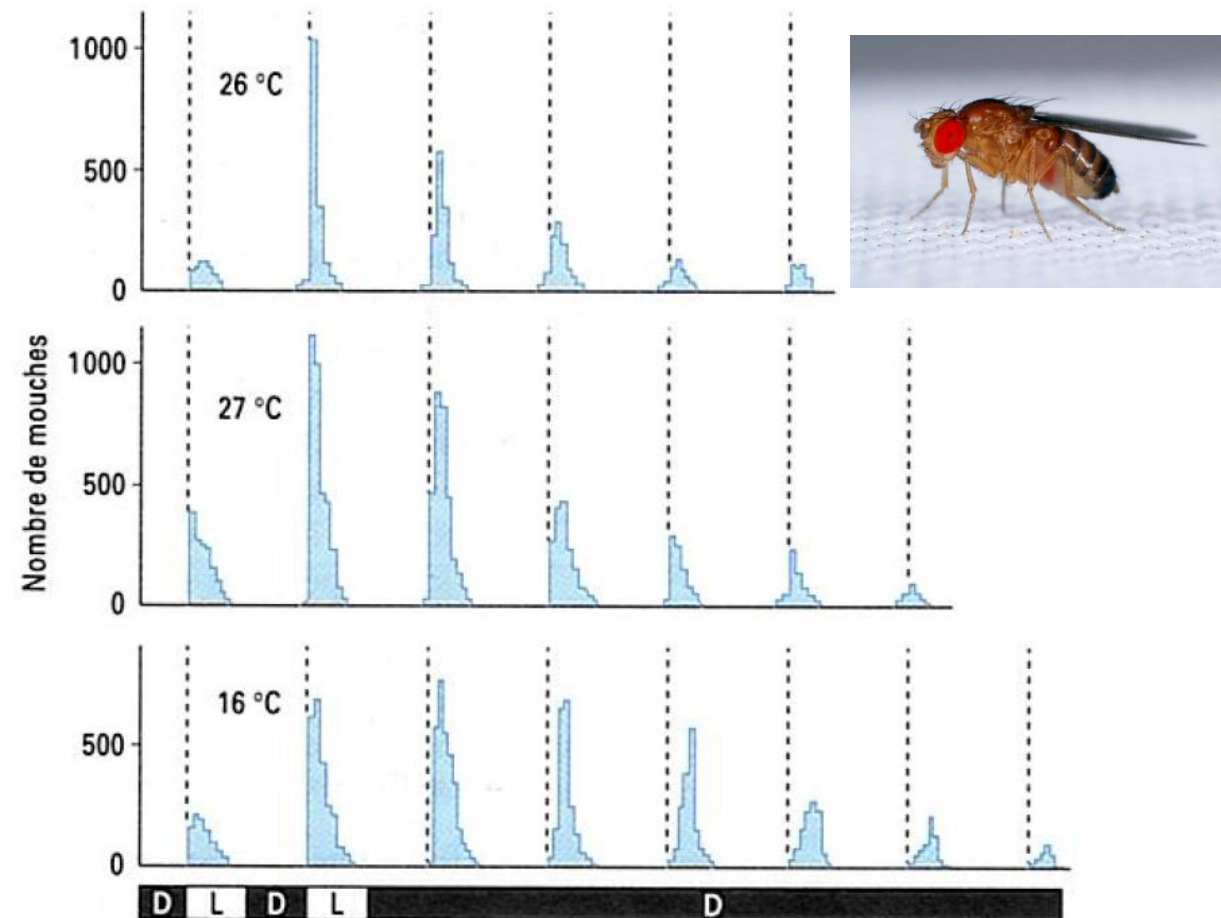
4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La compensation ou l'homéostasie thermique

Compensation (homéostasie) thermique : capacité d'un organisme à maintenir des taux métaboliques relativement constants malgré les changements de température extérieure

- La compensation **stabilise la période endogène τ** d'un rythme (taux métaboliques relativement constants) quelles que soient les conditions thermiques auxquelles sont exposées les organismes
- Si compensation thermique : **non respect de la règle du Q_{10}** ou **loi de Van't Hoff-Arrhenius**

Rythme d'éclosion de pupes de Drosophila melanogaster élevées sous trois températures différentes. Les pupes sont soumises à l'alternance LD jusqu'au deuxième jour puis placées en DD jusqu'à la fin de l'expérience. Chaque trait vertical représente un nouveau nycthémère (24 h). Chaque expérience comporte au départ une population à peu près équivalente de pupes de drosophiles qui éclosent peu à peu : il est donc normal de voir diminuer le nombre de mouches qui éclosent à mesure que l'expérience se prolonge (d'après Pittendrigh & Bruce 1959).

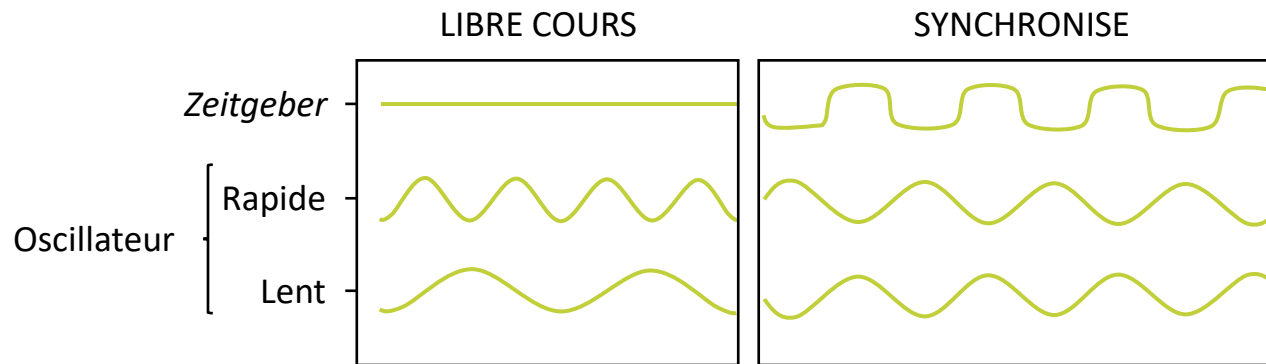


4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La flexibilité des rythmes circadiens

Flexibilité : propriété que présentent les rythmes circadiens de **pouvoir modifier leur période**

- Impact du rythme nycthéméral (24 h) sur la période des rythmes biologiques circadiens
- Allongement ou raccourcissement de la période biologique propre (τ) pour **s'ajuster aux variations nycthémérales** physiques de l'environnement



A droite : Les deux rythmes sont entraînés par le **zeitgeber**, c'est-à-dire que leurs périodes endogènes τ deviennent égales à T .

Mécanismes de l'entraînement des rythmes circadiens : représentation schématique des relations entre un *zeitgeber* et un rythme biologique (d'après Moore-Ede et al., 1982).

Synchroniseur entraineur ou **zeitgeber** (« donneur de temps ») : facteur environnemental dont la variation cyclique est capable d'asservir un rythme biologique et d'imposer à ce dernier sa propre période

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La flexibilité des rythmes circadiens

Flexibilité : propriété que présentent les rythmes circadiens de **pouvoir modifier leur période**

- Impact du rythme nycthéméral (24 h) sur la période des rythmes biologiques circadiens
- Allongement ou raccourcissement de la période biologique propre (τ) pour **s'ajuster aux variations nycthémérales** physiques de l'environnement
- Comment identifier un *zeitgeber* ?
- Principaux *zeitgeber* :



Alternance lumière-obscurité



Température



Disponibilité alimentaire



Facteurs socio-écologiques



Impacts sur populations entières (individus en phase les uns avec les autres)

- Remarque : les facteurs externes peuvent parfois faire totalement disparaître un rythme circadien (ou ultradien) pré-existant : **effet de masque** ou **masking**

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'entraînement photopériodique des rythmes endogènes

Exemple expérimental :

- Phase 1 : LD 1 : 23 → activité synchronisée ; durée 10 h
→ *zeitgeber* = passage L-D
- Phase 2 : DD → activité désynchronisée ; $\tau_2 = 23,5$ h
- Phase 3 : LD 18 : 6 → activité synchronisée ; durée 6 h
- Phase 4 : DD → activité désynchronisée ; $\tau_4 = 23$ h
→ $\tau_4 < \tau_2$: **effet secondaire** (*after effect*)



Souris à pattes blanches
(*Peromyscus leucopus*)

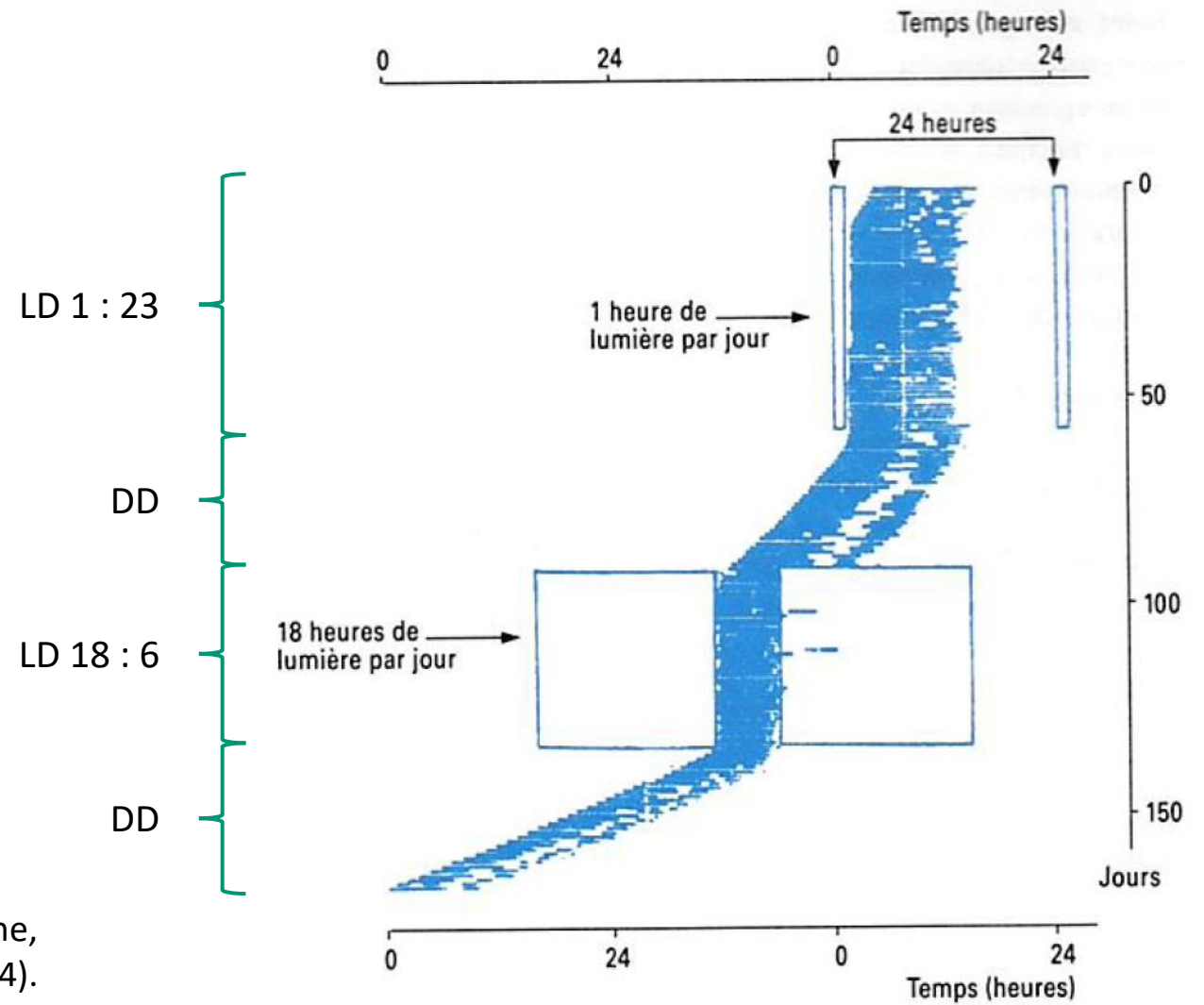
LD 1 : 23

DD

LD 18 : 6

DD

Enregistrement de l'activité locomotrice d'une petite souris nocturne, *Peromyscus leucopus* pendant 150 jours (d'après Pittendrigh, 1974).



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'entraînement photopériodique des rythmes endogènes

Exemple expérimental :

- Phase 1 : LD 1 : 23 → activité synchronisée ; durée 10 h
→ *zeitgeber* = passage L-D
- Phase 2 : DD → activité désynchronisée ; $\tau_2 = 23,5$ h
- Phase 3 : LD 18 : 6 → activité synchronisée ; durée 6 h
- Phase 4 : DD → activité désynchronisée ; $\tau_4 = 23$ h
→ $\tau_4 < \tau_2$: **effet secondaire** (*after effect*)

La lumière a produit au moins trois effets :

- Elle a synchronisé l'activité locomotrice de l'animal ;
- Elle a diminué le temps passé en activité ;
- Elle a modifié la valeur de la période biologique propre.
→ **effet secondaire** (*after effect*)

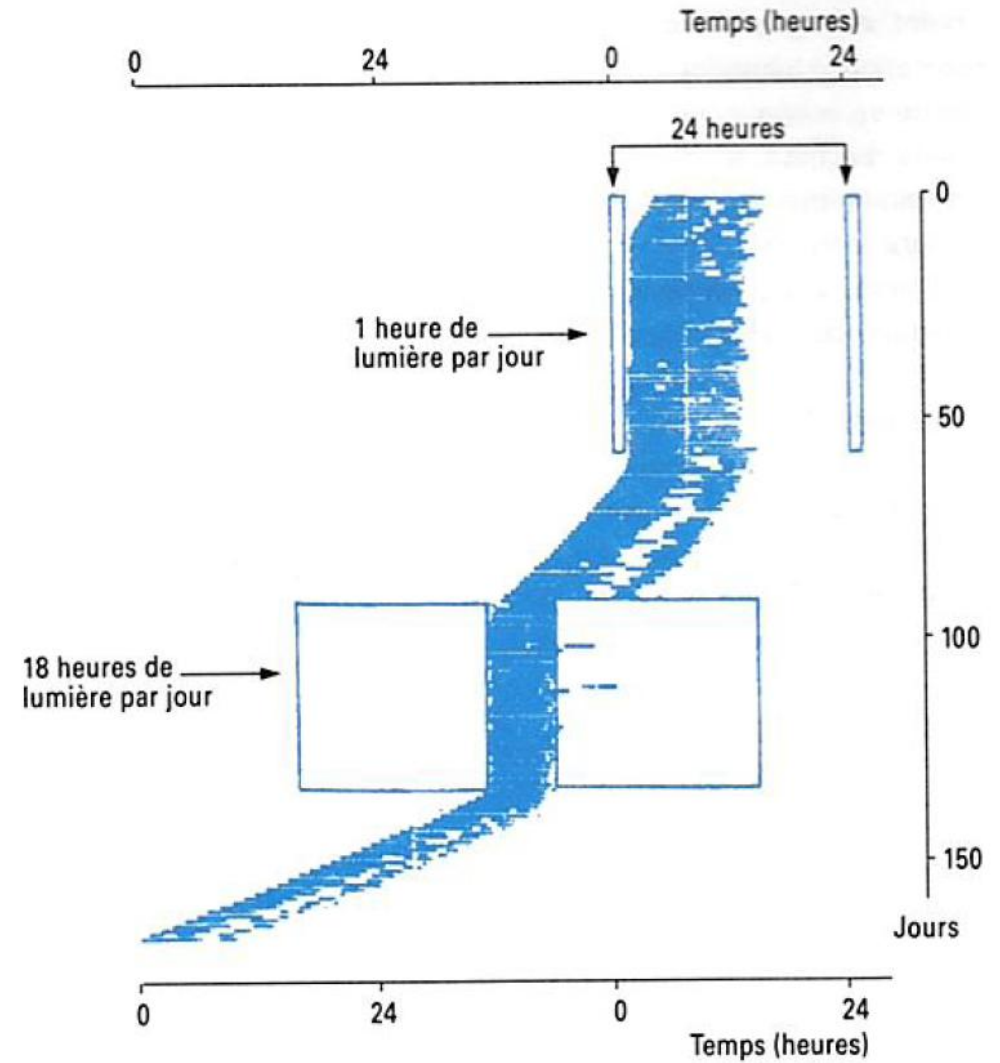
LD 1 : 23

DD

LD 18 : 6

DD

Enregistrement de l'activité locomotrice d'une petite souris nocturne, *Peromyscus leucopus* pendant 150 jours (d'après Pittendrigh, 1974).



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'entraînement photopériodique des rythmes endogènes

Exemple expérimental :

- Phase 1 : LD 1 : 23 → activité synchronisée ; durée 10 h
→ *zeitgeber* = passage L-D
- Phase 2 : DD → activité désynchronisée ; $\tau_2 = 23,5$ h
- Phase 3 : LD 18 : 6 → activité synchronisée ; durée 6 h
- Phase 4 : DD → activité désynchronisée ; $\tau_4 = 23$ h
→ $\tau_4 < \tau_2$: **effet secondaire** (*after effect*)

La lumière a produit au moins trois effets :

- Elle a synchronisé l'activité locomotrice de l'animal ;
- Elle a diminué le temps passé en activité ;
- Elle a modifié la valeur de la période biologique propre.
→ **effet secondaire** (*after effect*)

Quelle est la vraie valeur d'une période circadienne ?

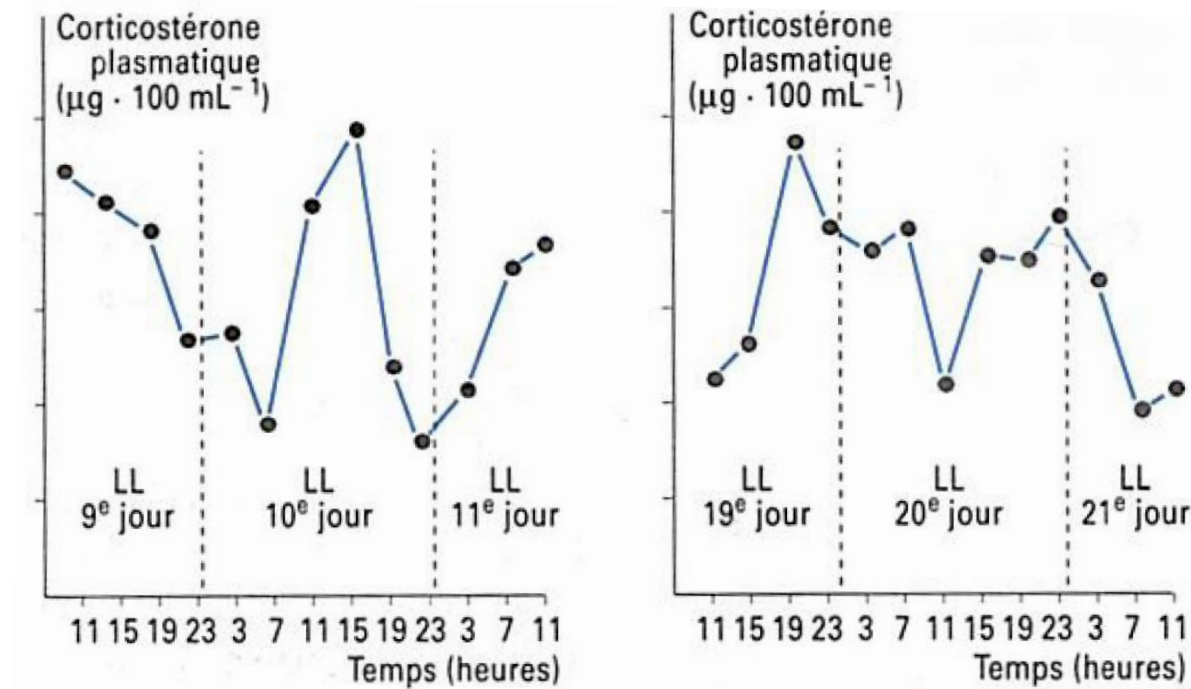
Valeur **relative**, qui dépend des conditions antérieures d'éclairement

→ **un *zeitgeber* qui impose sa période peut modifier les propriétés intrinsèques du rythme circadien** (non vérifié chez les espèces diurnes)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'entraînement photopériodique des rythmes endogènes

Mise en évidence de la plasticité des rythmes endogènes à l'égard du synchroniseur photopériodique dans bien d'autres rythmes que l'alternance activité-repos.



Variations circadiennes de la concentration plasmatique en corticostérone chez des cailles élevées en LL et à l'abri des changements périodiques de l'environnement (d'après Boissin, 1973).

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'échappement et la désynchronisation interne

Deux phénomènes qui s'amplifient progressivement à mesure que la période du synchroniseur photopériodique (T) s'éloigne de la période endogène du rythme biologique (τ).

- Dépend du **niveau de plasticité des rythmes circadiens** (varie d'une espèce à l'autre, généralement faible)
- Mise en évidence en régimes photopériodiques **anhéméraux**

Ex. : chez le rat → plasticité = 4 heures ; c'est-à-dire entrainement possible si $T = \tau \pm 2 \text{ h}$

$T_{\text{rat}} \approx 25 \text{ h} \rightarrow 23 \text{ h} < T < 27 \text{ h}$

- Conditions expérimentales en LD 14 : 9 ($T = 23 \text{ h}$) ou LD 14 : 12 ($T = 25 \text{ h}$) → synchronisation externe + interne
- Si $T = 21 \text{ h}$ ou $T = 29 \text{ h}$ → désynchronisation externe : **échappement**

Dans certaines conditions photopériodiques, on peut observer une **dissociation du système circadien** (*splitting effect*)

→ **désynchronisation interne**

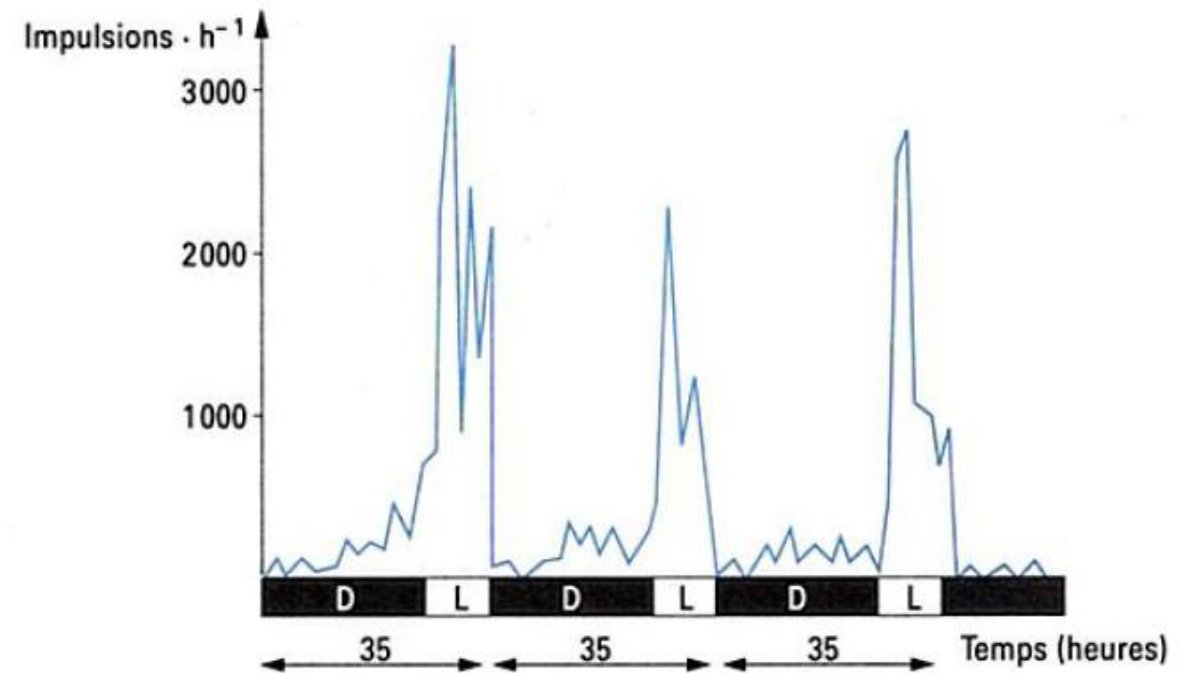
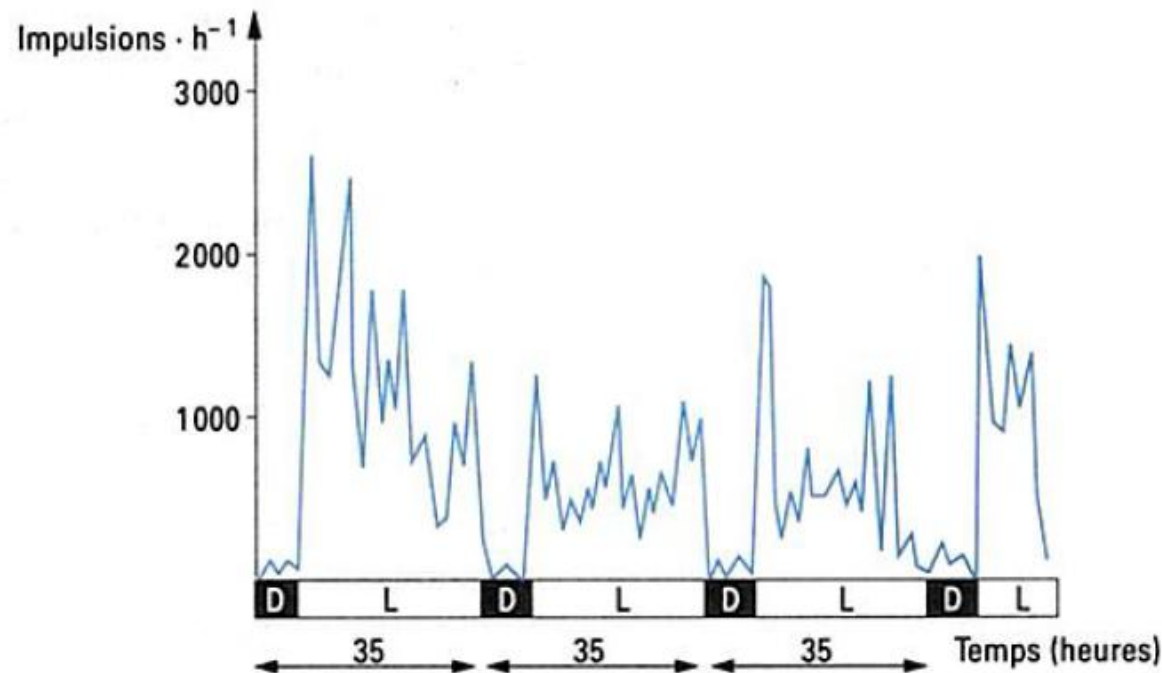
Quels buts à ces investigations ?

- Estimer le **nombre de pacemakers** responsables de leur déroulement en environnement stabilisé
- Estimer la **solidité du couplage** entre les différents rythmes circadiens
- Fournir des informations sur la plasticité des rythmes physiologiques humains

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'échappement et la désynchronisation interne

Cas particulier de la caille : une plasticité endogène particulièrement élevée !

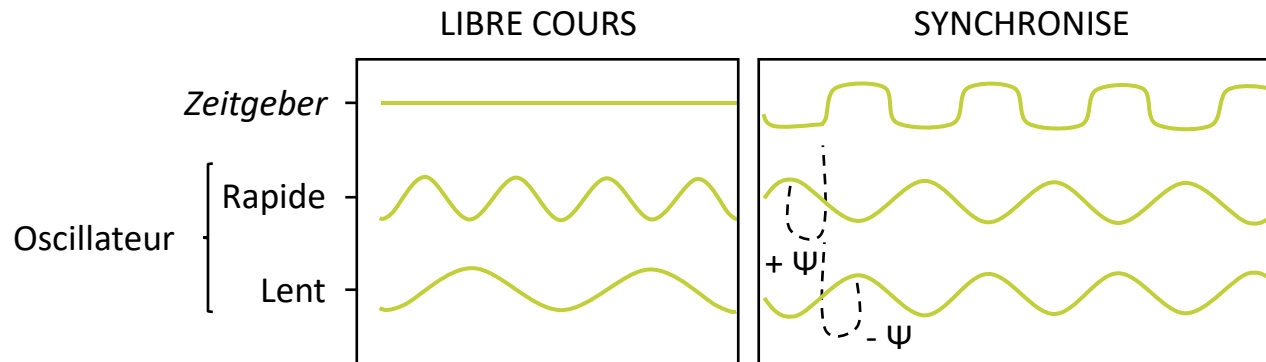


Entrainement du rythme de l'activité générale locomotrice chez des cailles élevées en régimes photopériodiques LD 26 : 9 (gauche) et LD 9 : 26 (droite) ($T = 35$ h) (d'après Boissin, 1973).

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La relation de phase entre le *zeitgeber* et le rythme biologique

La relation existant entre un synchroniseur photopériodique et un rythme biologique pose un problème général qui porte sur les relations existant entre deux systèmes oscillants dont l'un (externe) entraine l'autre (interne).



A droite : Les deux rythmes sont entraînés par le *zeitgeber*, c'est-à-dire que leurs périodes endogènes τ deviennent égales à T .

Traits pointillés : **relation de phase (Ψ)** = écart entre l'acrophase d'un rythme et l'apparition du zeitgeber

Mécanismes de l'entraînement des rythmes circadiens : représentation schématique des relations entre un *zeitgeber* et un rythme biologique (d'après Moore-Ede et al., 1982).

Les rythmes circadiens n'ont pas de valeur adaptative si les organismes ne peuvent pas se repérer dans le temps

→ Nécessité de maintenir une **relation de phase fixe et rigide**.

Relation de phase (Ψ , « psi ») = écart entre deux points représentatifs d'un rythme et de son entraîneur (zeitgeber)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La relation de phase entre le *zeitgeber* et le rythme biologique

Relation de phase (Ψ) = écart entre deux points représentatifs d'un rythme et de son entraineur (*zeitgeber*)

Ex. : temps entre « extinction de la lumière » et « début de l'activité locomotrice »

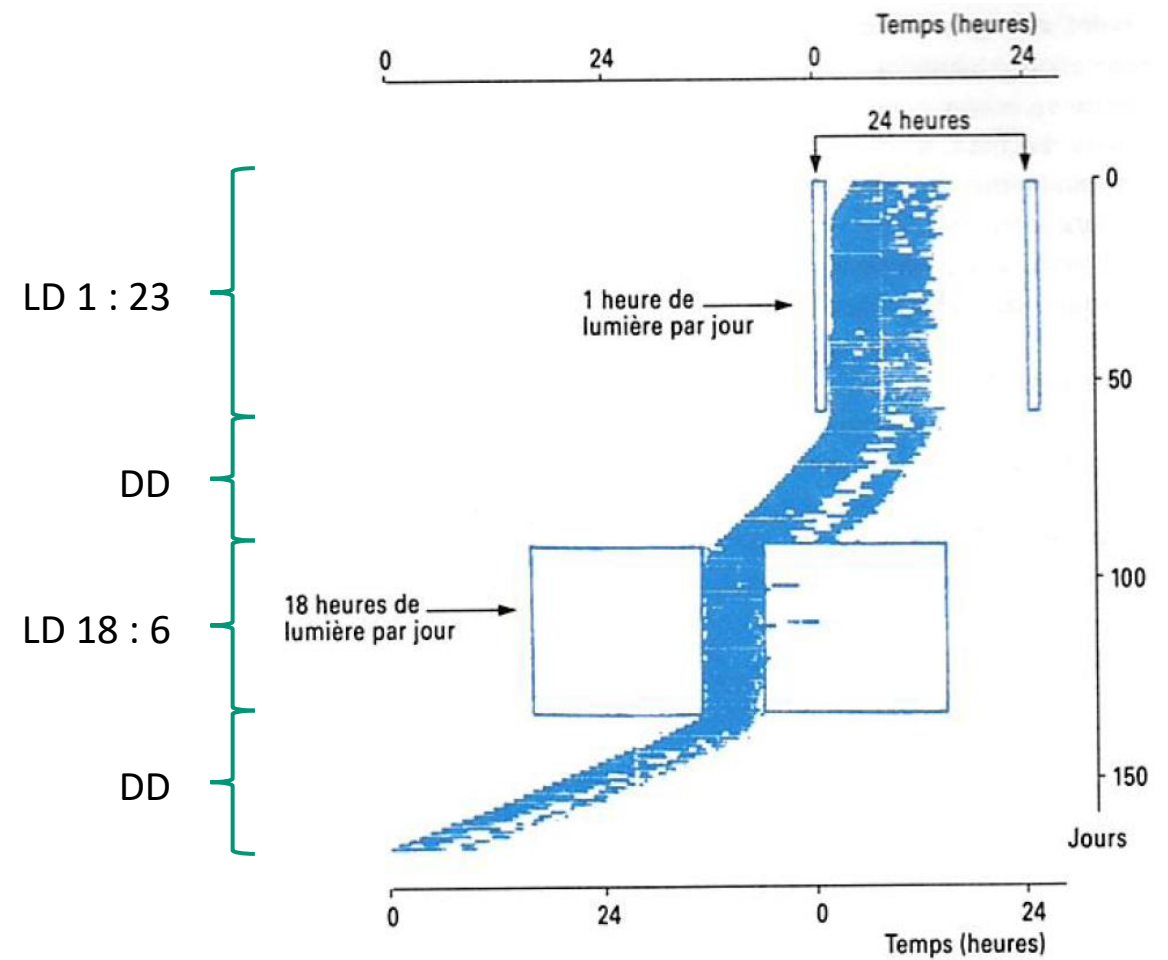
→ Relation arbitraire

→ Donnée par l'angle de phase Ψ , exprimé en h, min, degré (24 h = 360° ; 1 h = 15°)



Souris à pattes blanches
(*Peromyscus leucopus*)

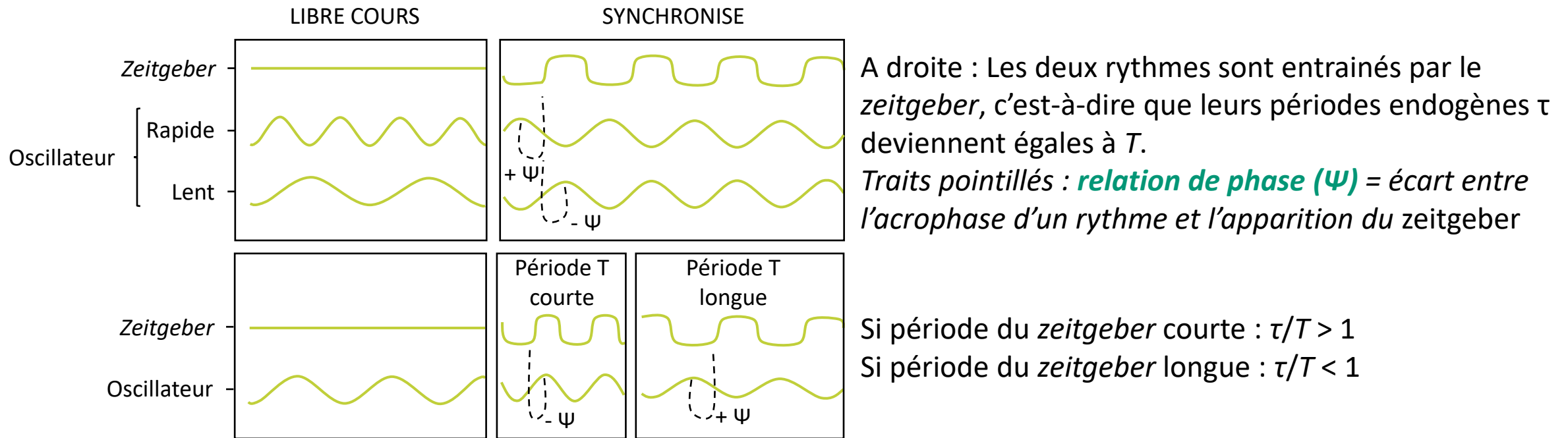
Enregistrement de l'activité locomotrice d'une petite souris nocturne, *Peromyscus leucopus* pendant 150 jours (d'après Pittendrigh, 1974).



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La relation de phase entre le *zeitgeber* et le rythme biologique

L'angle de phase Ψ peut être positif (**avance de phase**) ou négatif (**retard de phase**).



Mécanismes de l'entraînement des rythmes circadiens : représentation schématique des relations entre un *zeitgeber* et un rythme biologique (d'après Moore-Ede et al., 1982).

L'entraînement ne se fait pas n'importe comment et dépend du rapport de la fréquence des deux rythmes :

- Lorsque la période du rythme entraineur est supérieure à celle du rythme entraîné ($T > \tau$), **Ψ est positif** ;
- Lorsque la période du rythme entraineur est inférieure à celle du rythme entraîné ($T < \tau$), **Ψ est négatif**.

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

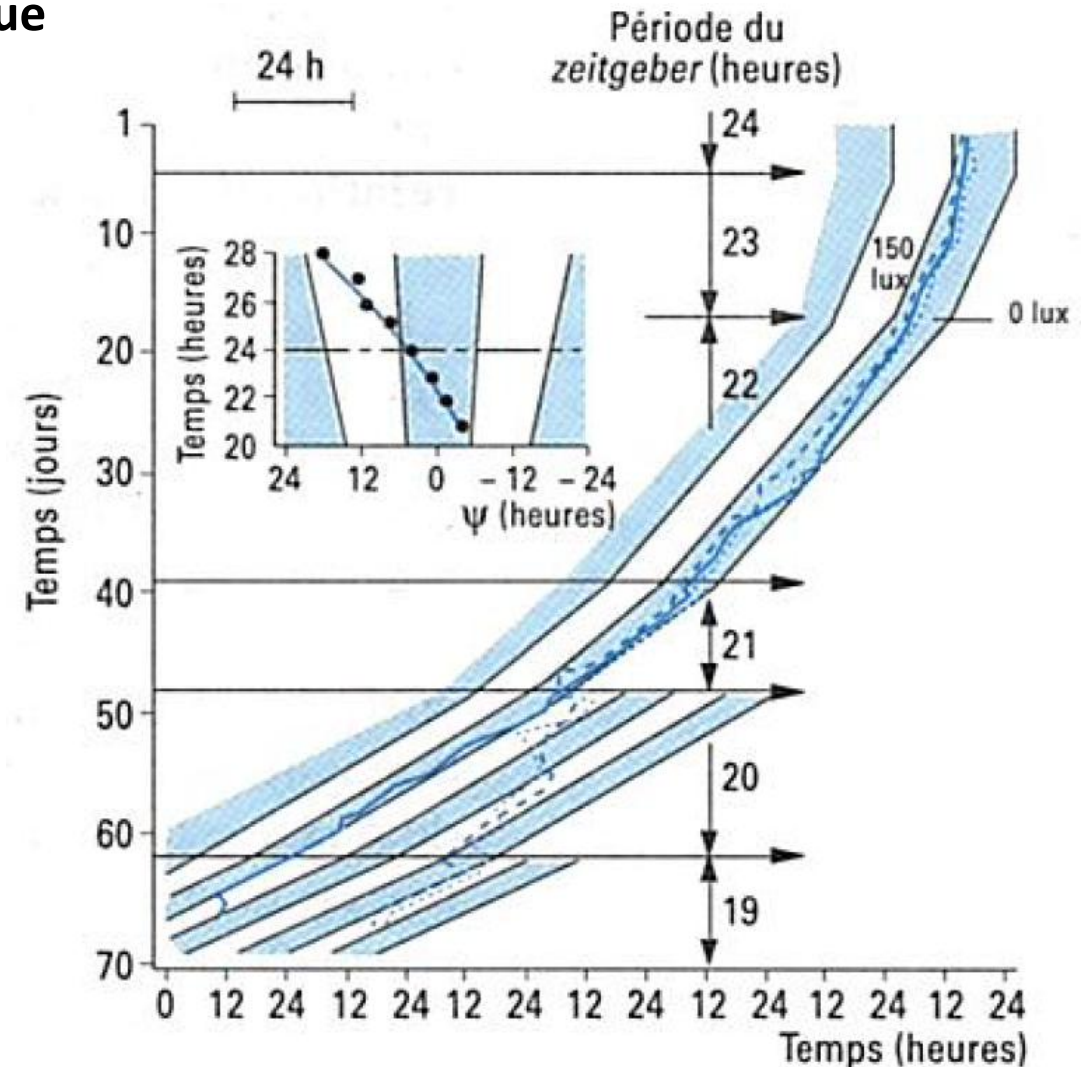
La relation de phase entre le *zeitgeber* et le rythme biologique

Ex. : Relation de phase dans l'activité locomotrice chez la souris



Entraînement et perte de l'entraînement du rythme de l'activité générale locomotrice de trois souris soumises à des alternances L-D de périodes T inférieures aux périodes biologiques propres. Les points représentent le maximum de l'activité locomotrice. La partie bleutée du tracé, l'obscurité.

Cartouche : angle de phase calculé entre le début de l'activité locomotrice et le milieu de la période obscure en fonction de T (d'après Tribukait, 1956).



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/ d'insensibilité de l'organisme

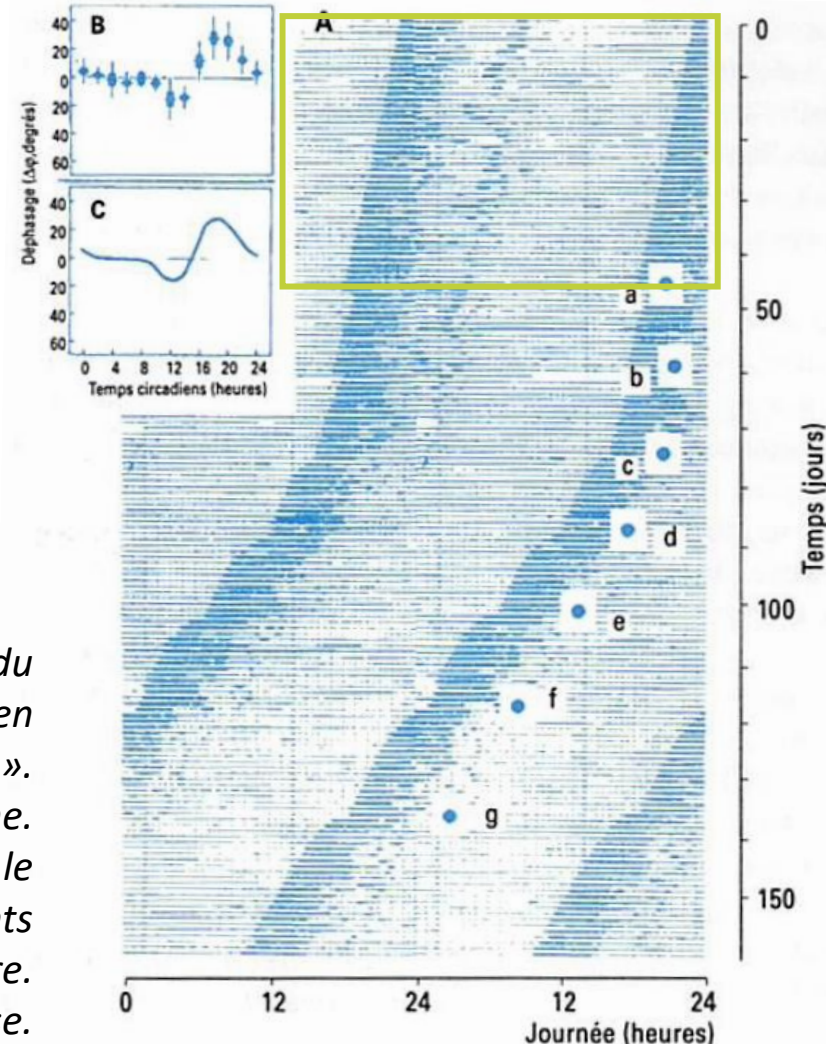
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, *Mesocricetus auratus*, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



Procédure expérimentale :

- Individu placé en conditions de libre cours DD → période endogène $\tau = 23,9$ h



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/d'insensibilité de l'organisme

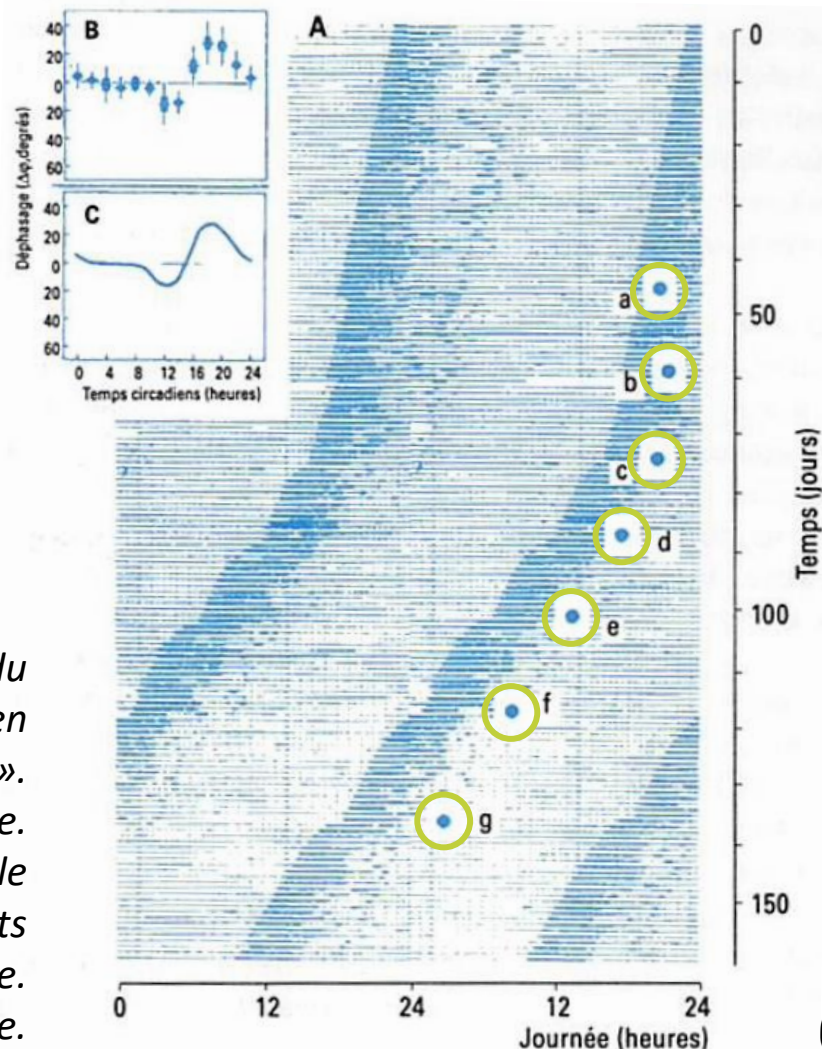
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, *Mesocricetus auratus*, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



Procédure expérimentale :

- Individu placé en conditions de libre cours DD → période endogène $\tau = 23,9$ h
 - Aux 45ème (a), 59ème (b), 74ème (c), 88ème (d), 102ème (e), 111ème (f) et 135ème (g) jours : un **signal lumineux de 15 minutes** est donné à différents moments du nycthémère
- Produit trois sortes d'effets selon les heures d'administration



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/d'insensibilité de l'organisme

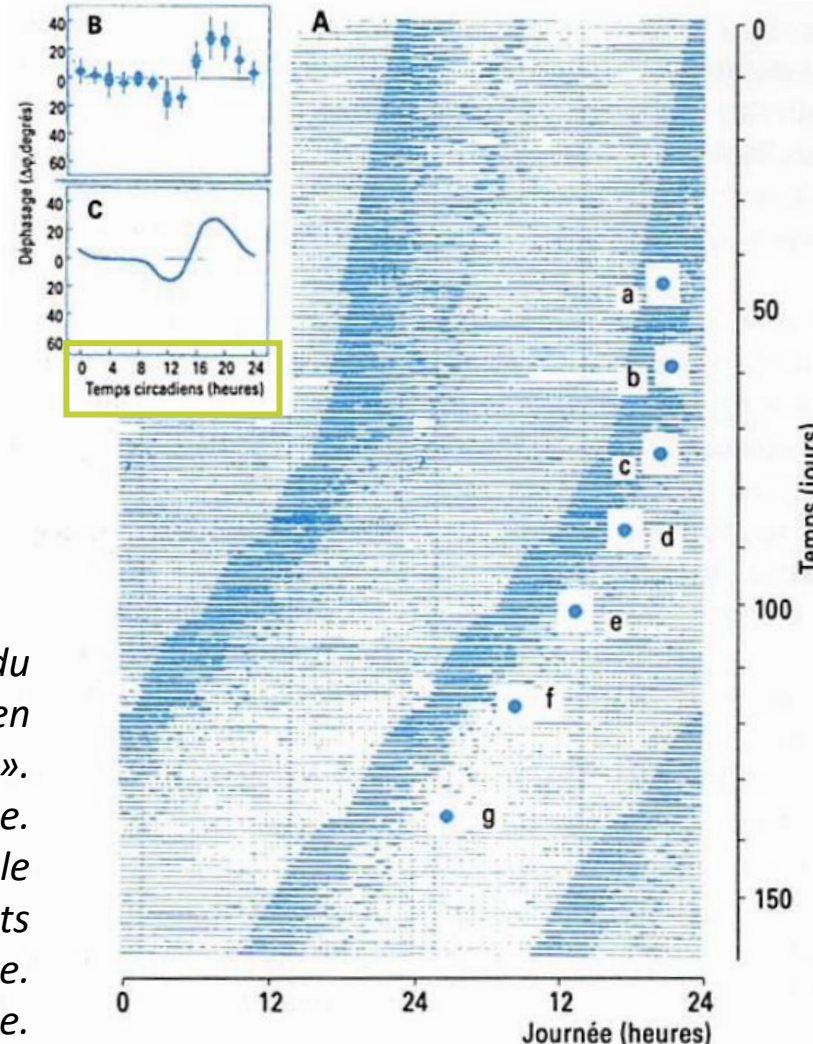
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, *Mesocricetus auratus*, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



NB : des heures comptées en **temps circadien** (\neq du temps astronomique)

→ = **temps biologique de durée τ** (période endogène du rythme étudié)

→ Divisé en deux parties égales : le **jour subjectif** (0 à 12 h) et la **nuit subjective** (12 à 24 h)

→ **Heure circadienne** = $\tau/24$ ($<$ ou $>$ 60 min)



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)

*Cas du hamster doré
(espèce nocturne) :*

- Jour subjectif = phase de repos
- Nuit subjective = phase d'activité locomotrice
- $\tau = 23,9$ h donc 1 heure circadienne = $1/24^{\text{ème}}$ de 23,9 h

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/d'insensibilité de l'organisme

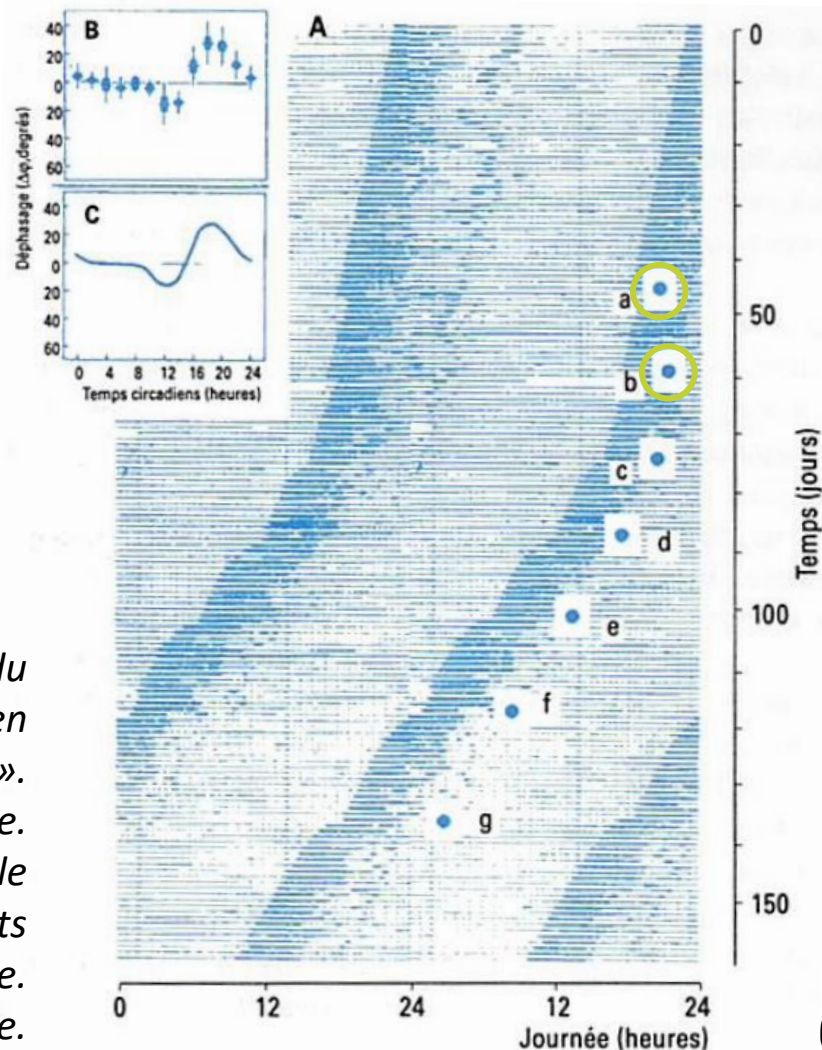
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, *Mesocricetus auratus*, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



Cas 1 : retard de phase instantané quand signal lumineux émis en fin de jour subjectif/début de nuit subjective (J45 (a) et J59 (b))



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/d'insensibilité de l'organisme

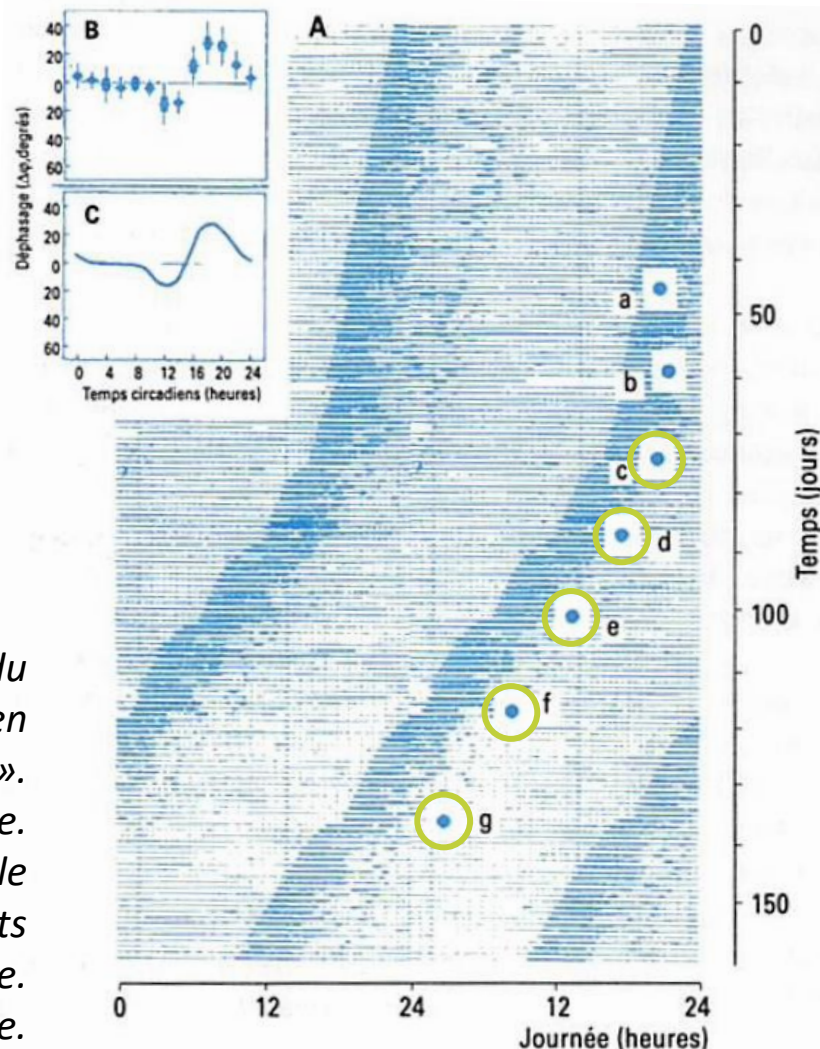
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, *Mesocricetus auratus*, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



Cas 1 : retard de phase instantané quand signal lumineux émis en fin de jour subjectif/début de nuit subjective (J45 (a) et J59 (b))

Cas 2 : avance de phase qui nécessite plusieurs jours pour se stabiliser quand signal lumineux émis au milieu et en fin de nuit subjective et au tout début du jour subjectif (J74 (c), J88(d), J102 (e), J111 (f) et J135 (g))



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/d'insensibilité de l'organisme

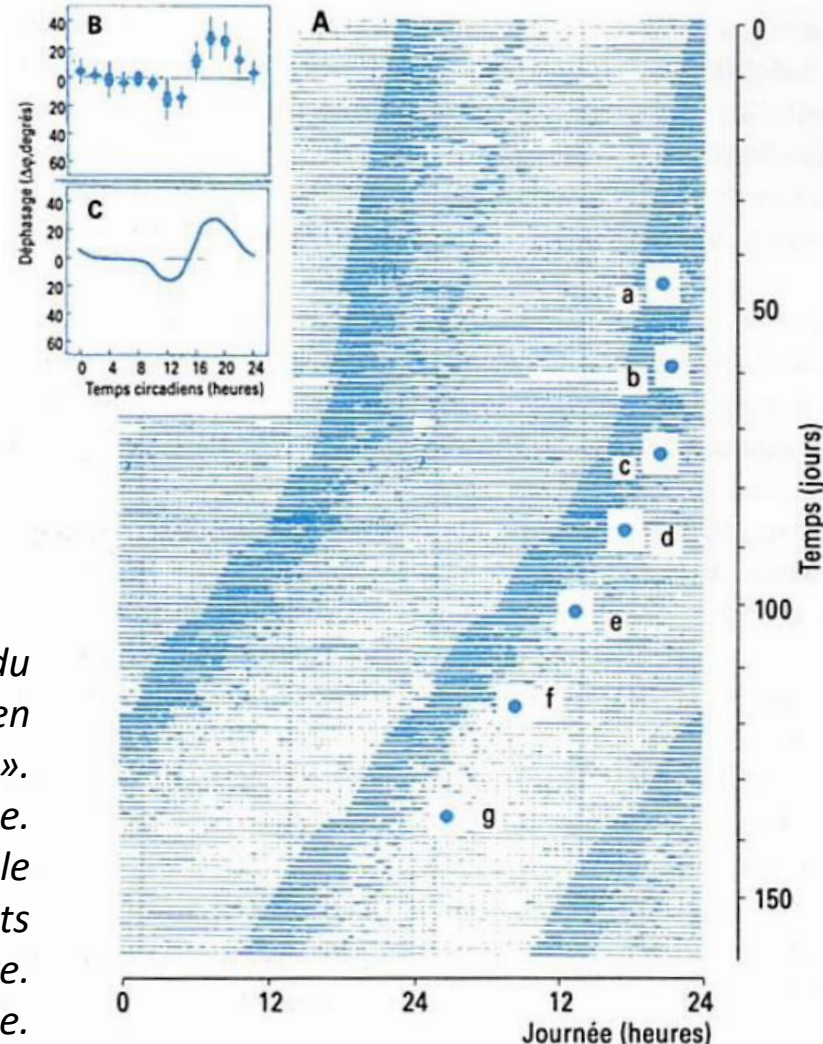
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, *Mesocricetus auratus*, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



Cas 1 : retard de phase instantané quand signal lumineux émis en fin de jour subjectif/début de nuit subjective (J45 (a) et J59 (b))

Cas 2 : avance de phase qui nécessite plusieurs jours pour se stabiliser quand signal lumineux émis au milieu et en fin de nuit subjective et au tout début du jour subjectif (J74 (c), J88(d), J102 (e), J111 (f) et J135 (g))

Cas 3 : le signal n'entraîne aucun effet quand il est émis pendant la majeure partie du jour subjectif (non représenté)



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/d'insensibilité de l'organisme

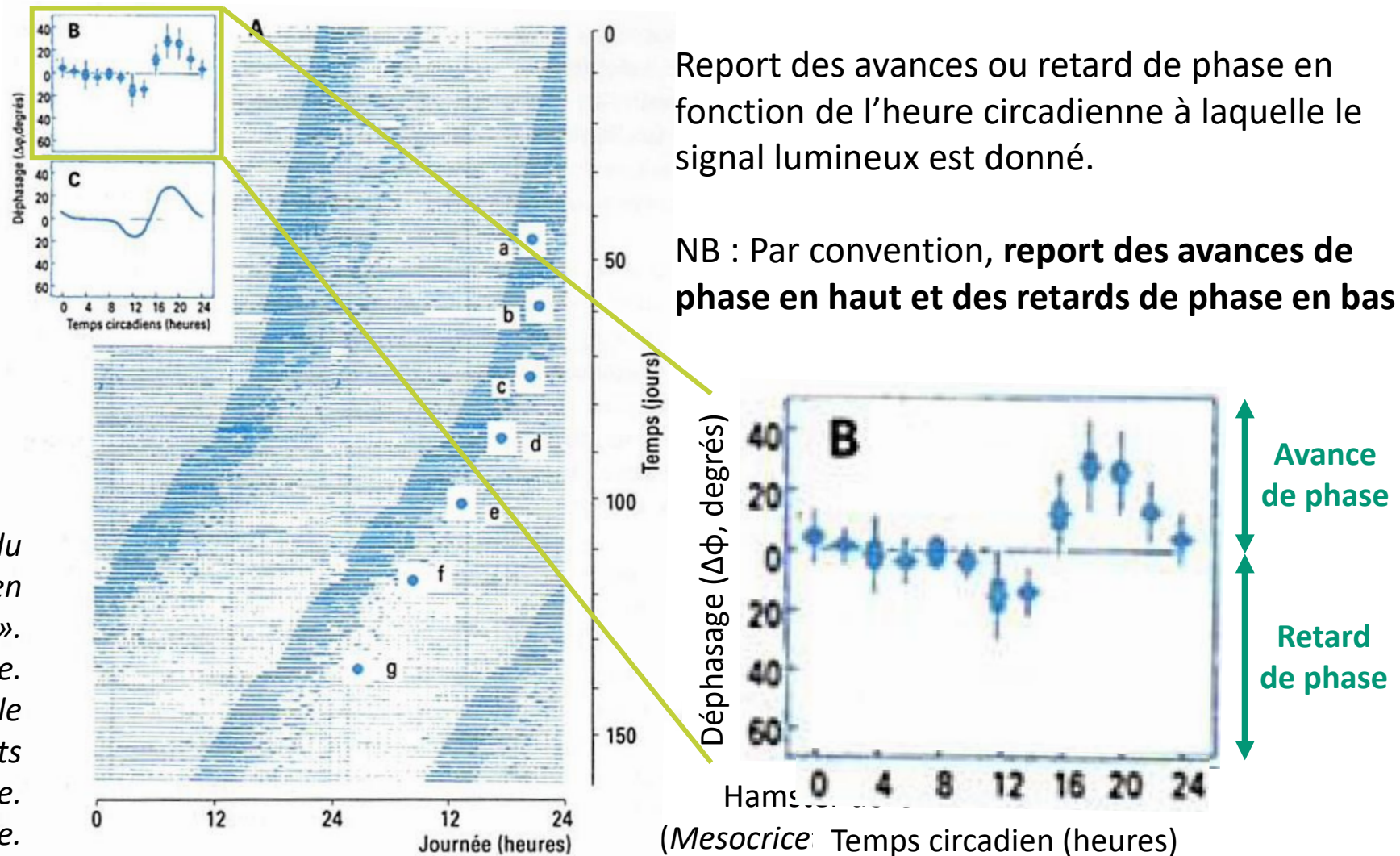
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, *Mesocricetus auratus*, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/
d'insensibilité de l'organisme

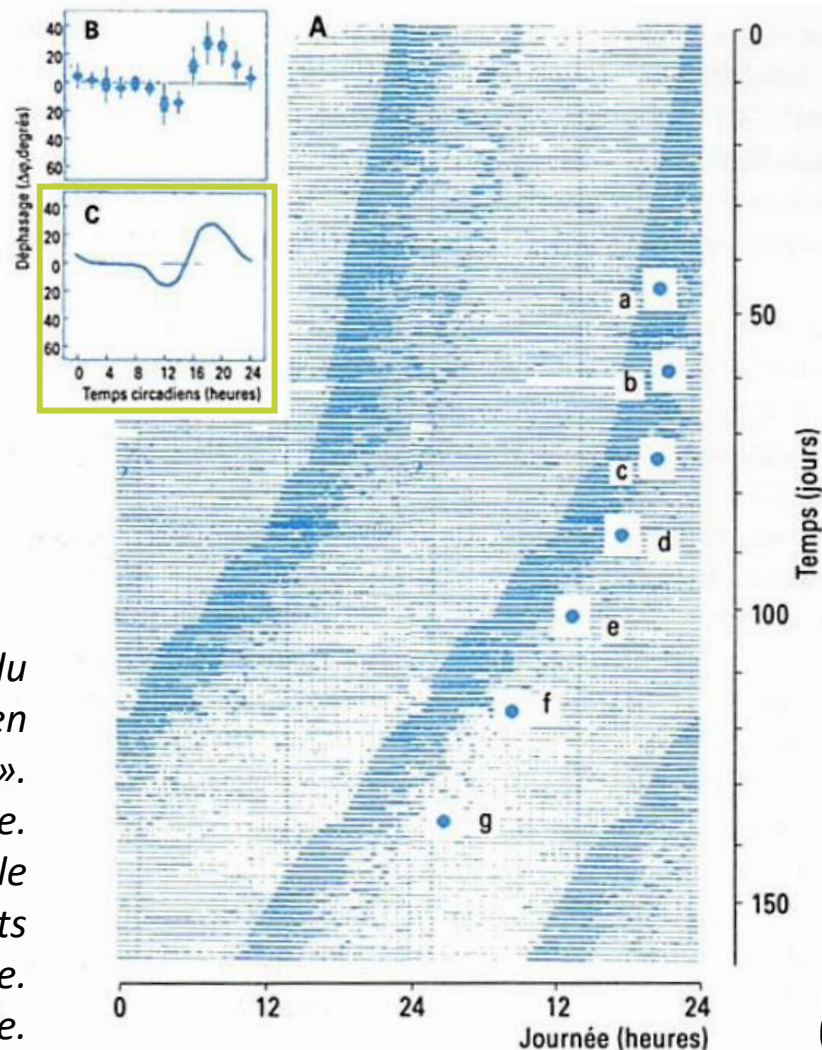
Ex. : activité locomotrice du hamster doré *Mesocricetus auratus*

Enregistrement de l'activité locomotrice du hamster doré, Mesocricetus auratus, placé en DD. Représentation en « double plot ».

A : Actogramme.

B : Avances ou retards de phase causés par le signal lumineux donné à différents moments du nycthémère.

C : Courbe de réponse de phase.



Courbe réponse de phase (CRP) : graphique obtenu en portant les avances et retards de phase, exprimés en heures, minutes, ou degrés, en fonction du temps circadien.

NB : Par convention, **report des avances de phase en haut et des retards de phase en bas**



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

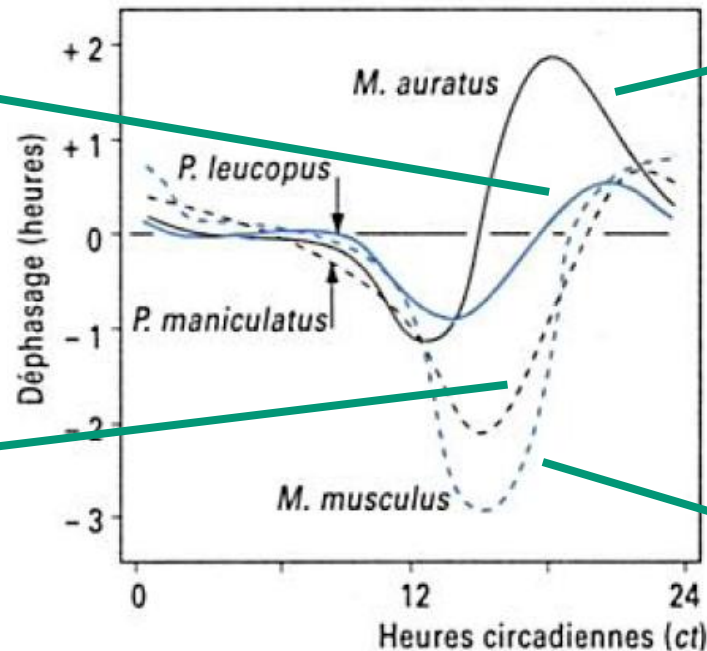
Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)



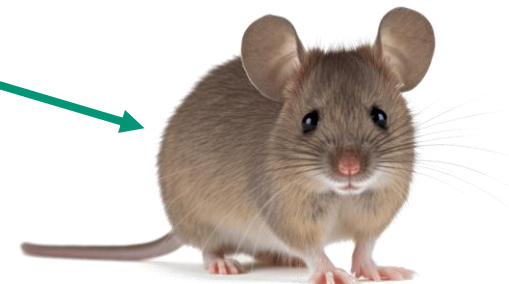
Souris à pattes blanches
(*Peromyscus leucopus*)



Souris sylvestre
(*Peromyscus maniculatus*)



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)



Souris grise
(*Mus musculus*)

Courbes de réponse de phase (CRP)
obtenues chez quatre espèces de
rongeurs après application d'un signal
lumineux d'une durée de 15 minutes
(d'après Daan & Pittendrigh, 1976).

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

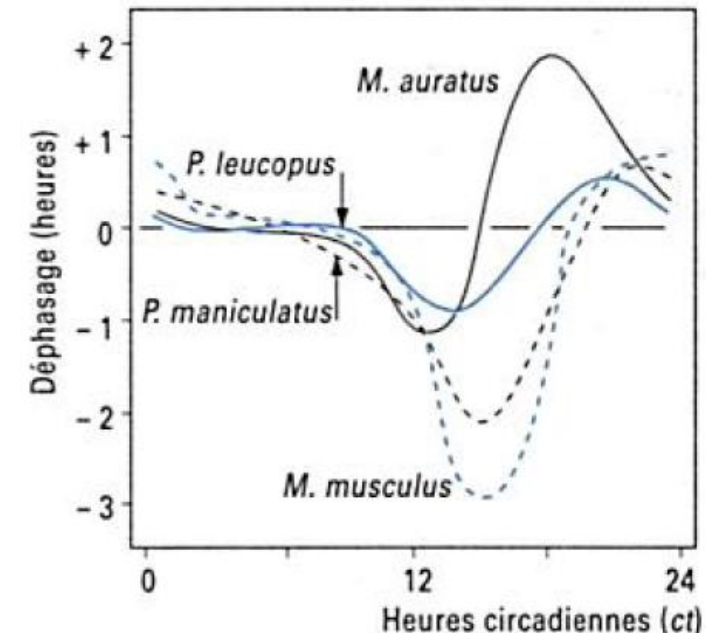
Mécanismes de l'entraînement par l'alternance lumière-obscurité : la courbe de réponse de phase (CRP)

Pour qu'un synchroniseur agisse, il faut que le rythme biologique soit sensible à son action.

→ l'effet du *zeitgeber* dépend du moment de sensibilité/d'insensibilité de l'organisme

Les courbes de réponse de phase présentent les caractéristiques suivantes :

- Elles sont **universelles**, de l'unicellulaire au métazoaire, des végétaux aux animaux, humain compris ;
- Elles traduisent l'existence d'un **rythme circadien de sensibilité à la lumière** qui **s'inverse pendant la nuit subjective** ;
- Elles diffèrent d'une espèce à l'autre et au sein d'une même espèce d'un individu à un autre ;
- Elles sont **identiques chez l'animal nocturne et l'animal diurne**.



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La valeur des avances et des retards de phase fixe les limites de l'entraînement

Pour pouvoir entraîner un rythme :

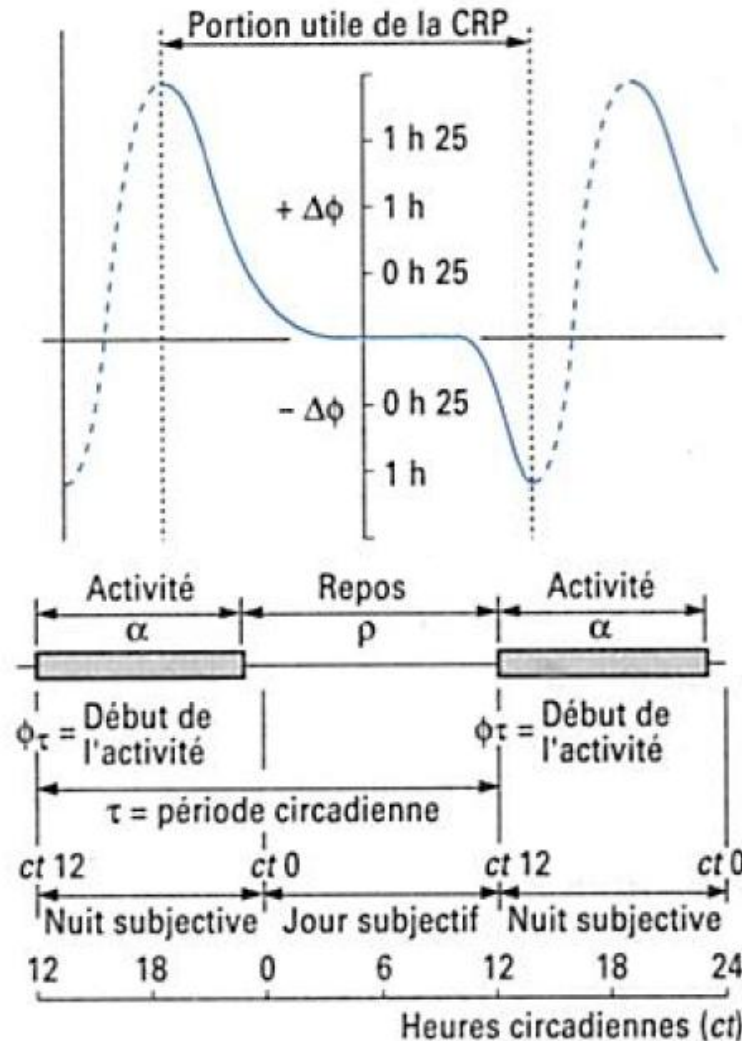
- Si $\tau < T$: la lumière doit **survenir dans la partie retard de phase** (fin de jour subjectif/début de nuit subjective)
→ Permet d'allonger τ
- Si $\tau > T$: la lumière doit **survenir dans la partie avance de phase** (milieu/fin de nuit subjective ou tout début du jour subjectif)
→ Permet de raccourcir τ

NB1 : Dans les deux cas $\tau - T = \Delta\phi$

NB2 : En conditions naturelles (c.-à-d., lumière présente durant les jours subjectifs), le *zeitgeber* lumineux n'est efficace pour synchroniser un rythme qu'à des moments privilégiés du temps astronomique, **à l'aube (fin de nuit subjective), au crépuscule (fin de jour subjectif)**.

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

La valeur des avances et des retards de phase fixe les limites de l'entraînement



- Signal donné en fin de jour subjectif / début de nuit subjective \rightarrow retard de phase ($+\Delta\phi$)
- Signal donné au milieu / fin de nuit subjective / début de jour subjectif \rightarrow avance de phase ($-\Delta\phi$)

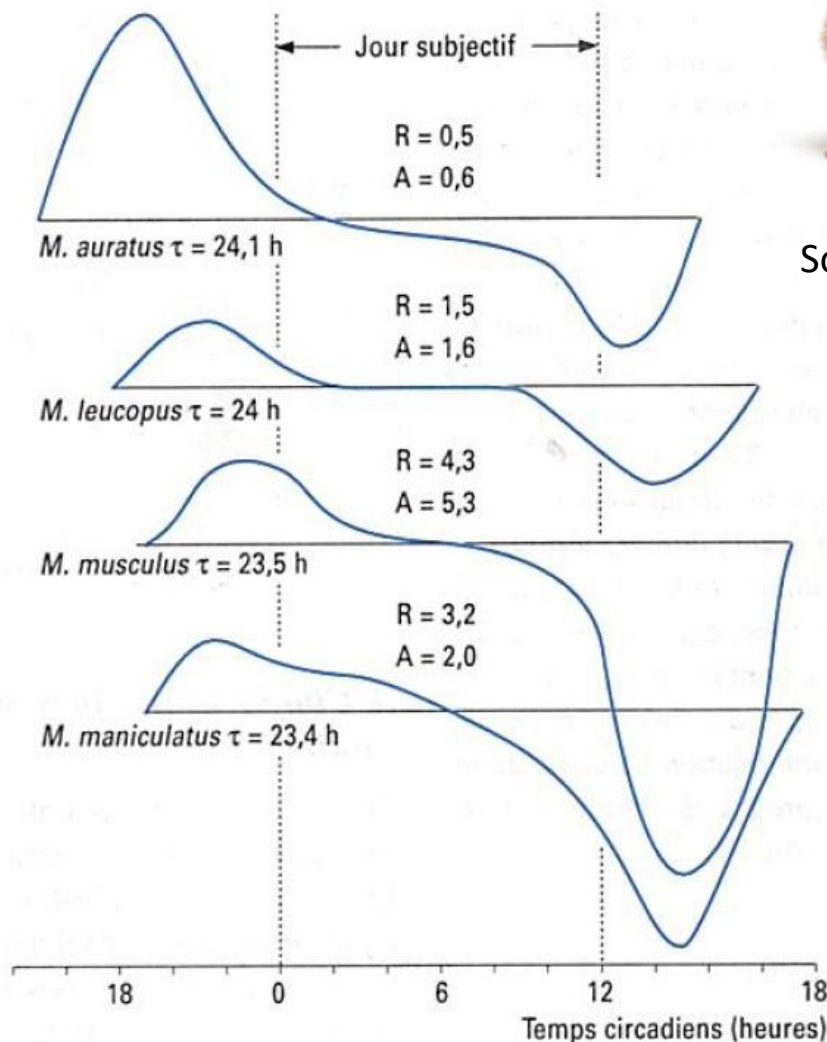
Relations temporelles entre l'oscillateur circadien représenté par la courbe de répons de phase (CRP) et le rythme qu'il pilote. Ici, le rythme est celui de l'activité générale locomotrice d'un rongeur nocturne (α : activité ; ρ : repos) (d'après Pittendrigh & Daan, 1976b)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'importance du moment de l'application du signal lumineux

Courbes de réponse de phase obtenues chez quatre rongeurs. A noter : la partie « retard de phase » est d'autant plus grande que τ est plus petit que 24 heures.

Le comportement de *Mesocricetus auratus* est très voisin de celui d'un animal diurne puisque, ici, τ en DD est plus grand que 24 heures. Chez *Peromyscus leucopus* où $\tau = 24$ h, retard (R) et avance (A) de phase s'équilibrent sensiblement (d'après Pittendrigh & Daan, 1976).



Hamster doré
(*Mesocricetus auratus*)



Souris à pattes blanches
(*Peromyscus leucopus*)



Souris grise
(*Mus musculus*)

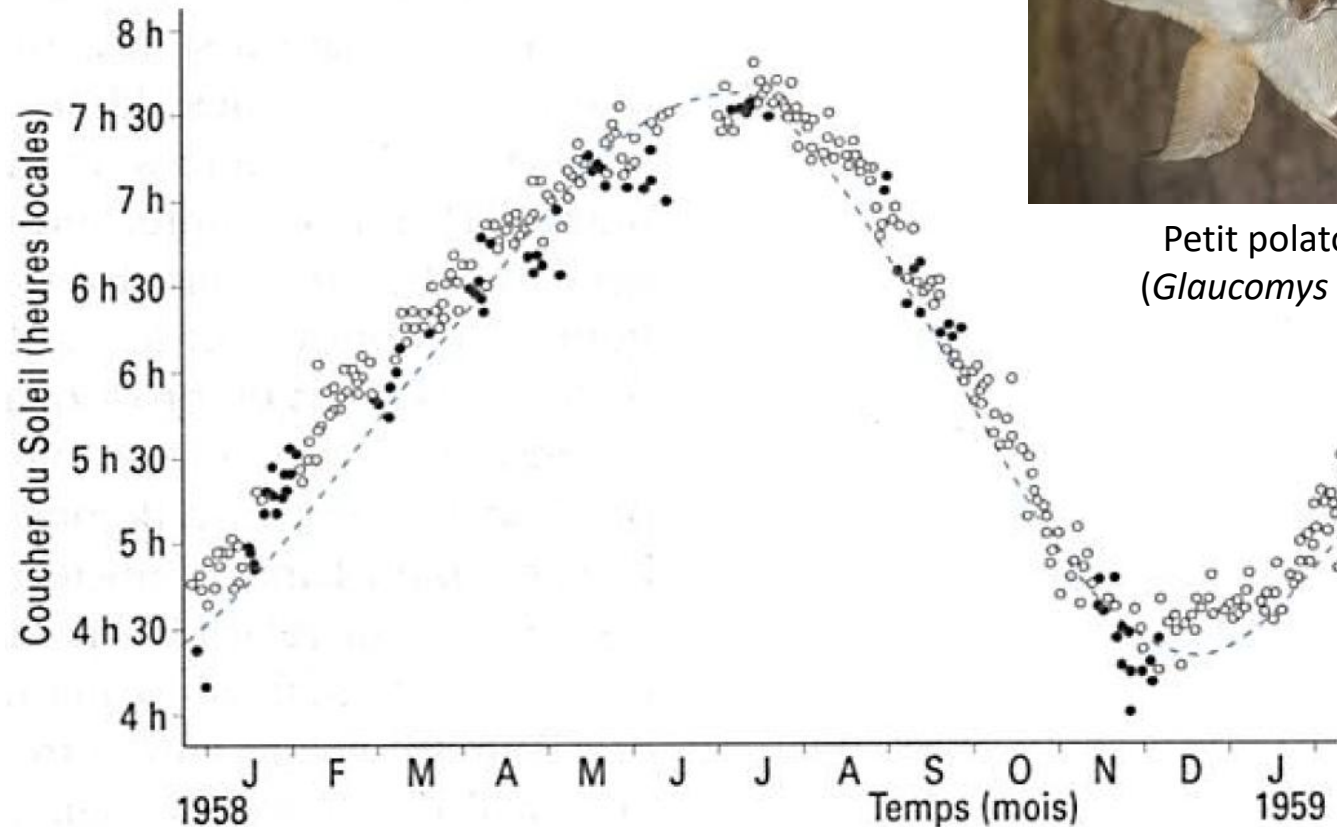


Souris sylvestre
(*Peromyscus maniculatus*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

L'importance du moment de l'application du signal lumineux

Variations, au cours de l'année, du début de la phase d'activité locomotrice chez un écureuil volant, *Glaucomys volans*, élevé en conditions naturelles d'éclairement. La **courbe pointillée** indique le coucher du Soleil en heure locale. Les **cercles clairs** indiquent un ciel peu nuageux, les **cercles noirs** un ciel très nuageux (d'après De Coursey, 1960).



Petit polatouche
(*Glaucomys volans*)

4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Conclusion : les courbes de réponse de phase renseignent sur la nature du phénomène circadien

Le rythme circadien est produit par un **processus oscillant auto-entretenu** (ou *pacemaker* ou horloge) puisqu'il se déroule en conditions constantes.

Quel que soit le rythme étudié, il n'est pas l'oscillateur lui-même mais l'effet de celui-ci.

- activité locomotrice,
- alternance veille-sommeil,
- rythme de la température centrale,
- rythmes endocriniens,
- rythme d'éclosion des pupes,
- photosynthèse,
- rythme du mouvement des feuilles,
- etc.

Analogie de l'horloge :

- **rythmes apparents, visibles** (*overt rhythms*) : aiguilles de l'horloge
- **phénomènes rythmiques cachés, invisibles** (*covert rhythms*) : l'horloge

Ex. :

- Rythme locomoteur = aiguilles de l'horloge
- Courbe de réponse de phase = propriétés de l'horloge (ou oscillateur, *pacemaker*)



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien

Conclusion : les courbes de réponse de phase renseignent sur la nature du phénomène circadien

Un **oscillateur unique** caractérisé par sa CRP semble entraîner plusieurs rythmes circadiens dans la même cellule ou dans un même organisme quand les activités surviennent à différents moments du nycthémère.

A gauche : trois rythmes du papillon de nuit, *Pectinophora gossypiella*, à différents stades de sa vie présentent la même CRP

- 1 : éclosion des œufs
- 2 : éclosion des pupes
- 3 : ponte

Au milieu : la même CRP est obtenue en étudiant séparément chacun des quatre rythmes du flagellé unicellulaire, *Gonyaulax polyedra*

- 4 : division cellulaire
- 5 : photosynthèse
- 6 : luminescence
- 7 : rayonnement

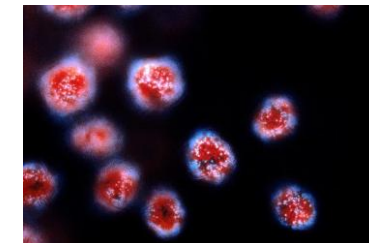
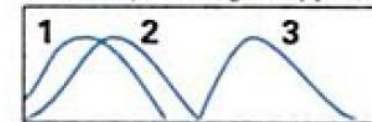
A droite : trois souches de *Drosophila pseudo-obscura* diffèrent par l'heure d'éclosion de leurs pupes mais présentent la même CRP

- 8 : type précoce
- 9 : type
- 10 : type tardif

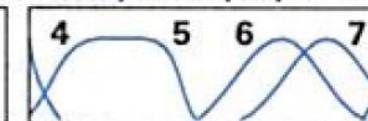
(d'après Pittendrigh, 1976)



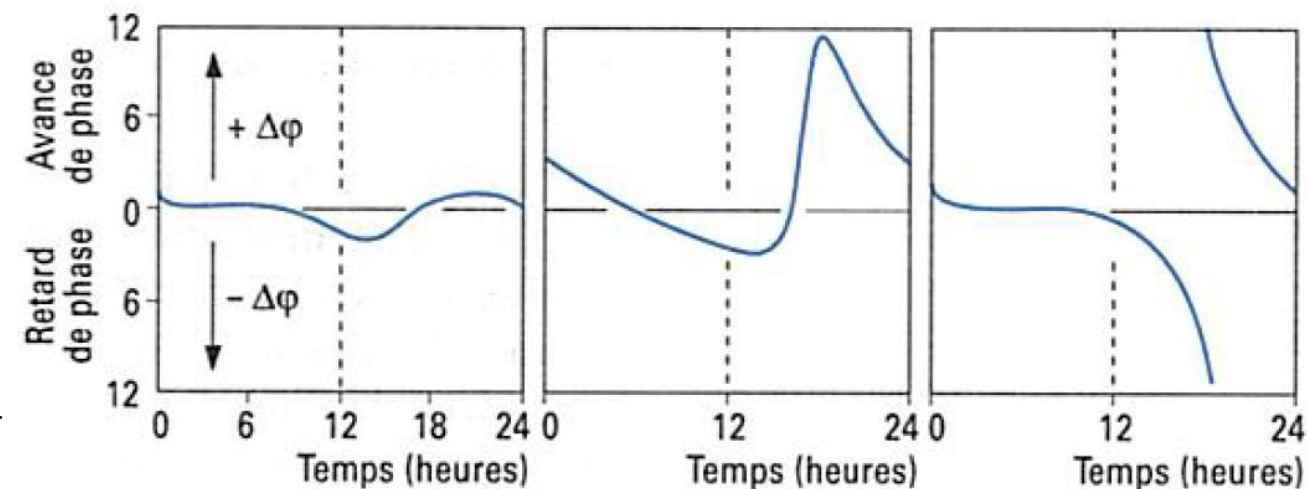
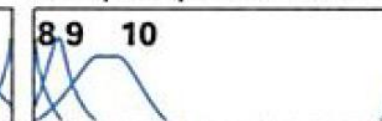
Pectinophora gossypiella



Gonyaulax polyedra



Drosophila pseudo-obscura



4. Nature des rythmes circadiens : propriétés formelles de l'oscillateur circadien — Résumé

- 1) **Endogénie des rythmes circadiens** - Mise en évidence par expériences « **en libre cours** » : persistance et dérive ...
 - Rythme circadien signifie « endogène » $\approx 24 \text{ h} \pm 4 \text{ h}$
 - **Nyctémère** – période de 24h (temps astronomique)
- 2) **Lois d'Aschoff** : rapport entre la **valeur de la période endogène** et les **conditions externes de libre cours**
 - **Lois 1 et 2** : effet de l'intensité lumineuse (en lux)
 - chez **diurnes** : lux \nearrow ➤ la phase d'activité + l'intensité de l'activité \nearrow ; $\tau \searrow$ (stimulation ?)
 - chez **nocturnes** : lux \nearrow ➤ la phase d'activité + l'intensité de l'activité \searrow ; $\tau \nearrow$ (inhibition ?)
 - **Loi 3** :
 - chez **diurnes** : en LL $\tau < 24 \text{ h}$; en DD $\tau > 24 \text{ h}$
 - chez **nocturnes** : en LL $\tau > 24 \text{ h}$; en DD $\tau < 24 \text{ h}$
- 3) Rythmes circadiens existent aussi chez **procaryotes**
- 4) **L'endogénie est héréditaire**
- 5) **Amortissement** possible du rythme
- 6) **Homéostasie thermique**
- 7) **Flexibilité** : entrainement par **zeitgeber** ➤ Synchronisation ➤ si $\tau < T$ retard de phase
si $\tau > T$ avance de phase
- 8) **Echappement** : plasticité ; désynchronisation interne
- 9) **CRP : courbe de réponse de phase**
- 10) **Limites de l'entrainement** : si $\tau < T$: la lumière doit intervenir dans la **partie « retard de phase »**
= (fin de jour subjectif, début de nuit subjective) ➤ $\tau \nearrow$
si $\tau > T$: la lumière doit intervenir dans la **partie « avance de phase »**
= milieu / fin de nuit subjective / début de jour subjectif