

# Petit éclairage, avec coloration mathématique, sur les horloges du vivant

André Klarsfeld

Professeur  
ESPCI ParisTech - Laboratoire *Plasticité du Cerveau*, ESPCI/CNRS

## Des horloges internes en général décalées, mais redoutablement précises

Décrits pour la première fois en 1729 par le botaniste français Jean-Jacques d'Ortous de Mairan<sup>1</sup>, les rythmes circadiens – ce qui signifie *de période proche d'un jour* – sont présents dans la plupart des organismes vivants. Ces rythmes, qui persistent en conditions parfaitement constantes, reflètent l'existence d'horloges biologiques internes (figure 1). Leur période propre est dans une large mesure indépendante de l'environnement, et caractéristique de l'espèce considérée. Livrées à elles-mêmes, elles présentent donc le défaut d'avancer ou retarder chaque jour de plusieurs minutes, voire quelques heures. Elles y mettent en revanche une remarquable régularité. Un chronobiologiste qui maintient des rongeurs dans une pénombre et une température constantes peut ainsi, dès l'été, prévoir à une quinzaine de minutes près quand chacun de ses animaux se réveillera le jour de Noël !

Toutefois de telles conditions n'existent pas dans la nature, si ce n'est pour les organismes strictement cavernicoles, tels que des poissons vivant dans des lacs souterrains.

<sup>1</sup> - qui succédera à Fontenelle comme secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, de 1740 à 1743.

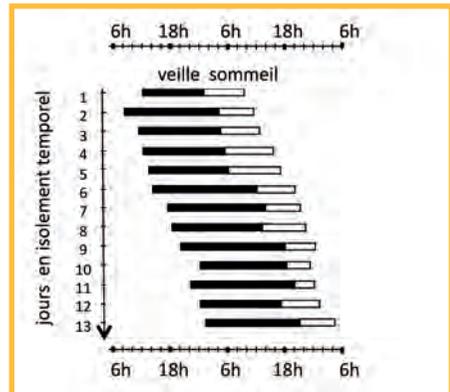


Figure 1 :

Rythme veille-sommeil chez un humain en isolement temporel.

Il s'agit d'un rythme circadien : les plages d'éveil (en noir) et de sommeil (en blanc) alternent très régulièrement, mais en se décalant chaque jour un peu vers la droite. La période propre de ce sujet est de 25,7 h.

*Les horloges du vivant,*  
A. Klarsfeld, éd. O. Jacob, 2009

Pour que les horloges circadiennes aient une utilité, il faut intuitivement que des signaux extérieurs puissent les remettre à l'heure solaire, d'un jour sur l'autre. De fait, elles sont synchronisées par l'alternance jour-nuit, ou *nyctémère* (du grec *nyct*-*jour*), qui impose à l'organisme une périodicité de vingt-quatre heures, bien que la période propre de ses horloges soit plus ou moins différente. Les physico-mathématiciens parleront d'*oscillations forcées*, et s'attendent à ce que ce forçage ne soit possible que dans certaines limites.

Cela se vérifie expérimentalement : si l'on impose en laboratoire des cycles jour-nuit artificiels de durées trop éloignées de la période propre d'un organisme, son horloge tourne en libre cours, sans pouvoir se synchroniser sur ces journées trop extra-terrestres. Les chercheurs en tirent parti pour étudier l'horloge circadienne humaine en proposant à leurs cobayes de vivre comme des navigateurs solitaires, avec des cycles veille-sommeil très courts, plutôt qu'en pénombre constante, qui est plus difficile à maintenir de manière à la fois assez rigoureuse et pas trop désagréable pour les sujets d'expérience.

Les mathématiques sont bien sûr très utiles pour analyser les données de chronobiologie, qui ne sont rien d'autres que des séries temporelles : mesures régulières de température corporelle, d'activité physique, de concentrations hormonales... Pour établir si ces données présentent une périodicité proche de vingt-quatre heures, et le cas échéant en calculer la période aussi précisément que possible, il faut en général d'abord les filtrer, puis leur appliquer des méthodes telles que la transformation de Fourier, associées à des outils statistiques qui évaluent la probabilité que le rythme détecté ne résulte pas de variations en fait aléatoires – en d'autres termes, que ce rythme soit significatif.

On ne sait pas vraiment pourquoi la période des horloges circadiennes est supérieure à vingt-quatre heures chez certaines espèces (chez l'homme,  $24,2 \pm 0,2$  h), et inférieure à vingt-quatre heures chez d'autres. Selon l'hypothèse qui me semble la plus plausible, ces écarts illustreraient simplement un aspect essentiel, mais méconnu, du mode d'action de la sélection naturelle. Celle-ci ne produit pas de la perfection, mais du convenable, qui peut aller jusqu'au plus convenable possible, matériellement<sup>2</sup> ... tant que ce plus confère *un plus*. À quoi bon une horloge qui mesure très précisément les heures, si elle est remise à l'heure automatiquement tous les jours ?

---

<sup>2</sup> - par exemple, chez les insectes, des yeux à facettes dont la résolution soit la meilleure possible, compte tenu de la diffraction par les bords de chaque facette.

Répondre à *rien* conduit toutefois à une autre question, presque symétrique, et pour l'instant sans réponse : à quoi bon une horloge aussi robuste, qui tourne de manière autonome pendant des semaines voire des mois, alors que cette performance n'est jamais mise à contribution dans la nature, sauf dans quelques environnements extrêmes ?

## La lumière à la rescousse

Voyons maintenant de plus près comment nos horloges internes sont remises à l'heure solaire, d'un jour sur l'autre, par ce que les chronobiologistes appellent des *Zeitgebers*, mot allemand qui signifie *Donneurs de temps*. Le principal d'entre eux n'est autre, comme on peut s'en douter, que la lumière du jour<sup>3</sup>. Il n'est pas nécessaire d'exposer l'organisme à des plages de lumière prolongées. En laboratoire, un épisode lumineux de quelques minutes voire moins, s'il est assez intense, peut suffire, à condition de le répéter à intervalles réguliers de vingt-quatre heures<sup>4</sup>. Il y a mieux. Lorsque l'organisme est en obscurité constante, un seul éclair lumineux permet de décaler son horloge de quelques heures. La valeur exacte de ce décalage (que les mathématiciens appelleront *déphasage*), et notamment son signe, dépend du moment où se produit l'exposition à la lumière.

Si l'horloge interne marque alors le jour, l'effet de la lumière sera nul ou très faible. Si elle marque le début de la nuit, la lumière retardera l'horloge, tandis qu'elle l'avancera au contraire en fin de nuit. On peut en tirer des *courbes de réponses de phase*, caractéristiques de chaque espèce, mais dont l'allure générale est souvent proche de la (figure 2) : assez plate pendant le jour subjectif, et changeant de signe en milieu de nuit subjective. Citons juste une conséquence pratique : s'exposer trop longtemps à des lumières trop intenses avant de se coucher, surtout de manière régulière, cela retarde notre horloge, et donc notre heure d'endormissement.

Les voies par lesquelles la lumière met notre horloge à l'heure n'ont été identifiées qu'au début des années 2000. Elles passent entièrement par la rétine, contrairement à ce qu'on a cru un moment, mais les principaux acteurs n'en sont pas les cellules photoréceptrices usuelles, cônes et bâtonnets, qui nous permettent de voir. L'œil contient en effet une troisième classe de constituants sensibles à la lumière. Ils font partie des cellules ganglionnaires de la rétine, dont la très grande majorité se contentent de relayer vers le cerveau les signaux en provenance des cônes et des bâtonnets.

<sup>3</sup> - Un autre *Zeitgeber* important est la température, qui varie elle aussi entre le jour et la nuit. Des cycles réguliers d'1,5°C d'amplitude suffisent en général à synchroniser les horloges circadiennes.

<sup>4</sup> - comme mentionné plus haut, varier la durée des cycles met en évidence des limites au-delà desquelles la synchronisation des horloges devient impossible.

Un à deux pour cent des cellules ganglionnaires contiennent un pigment photosensible appelé *mélanopsine*, qui leur confère en plus une sensibilité intrinsèque à la lumière. Le mécanisme moléculaire en est apparenté à celui des cônes et des bâtonnets, tout en étant, fait surprenant, beaucoup plus proche de celui des photorécepteurs des yeux composés des insectes. La mélanopsine a son pic de sensibilité dans le bleu, ce qui rend la lecture prolongée sur écran électronique (plus généralement sous un éclairage à LED riche en bleu) particulièrement inappropriée tard le soir...

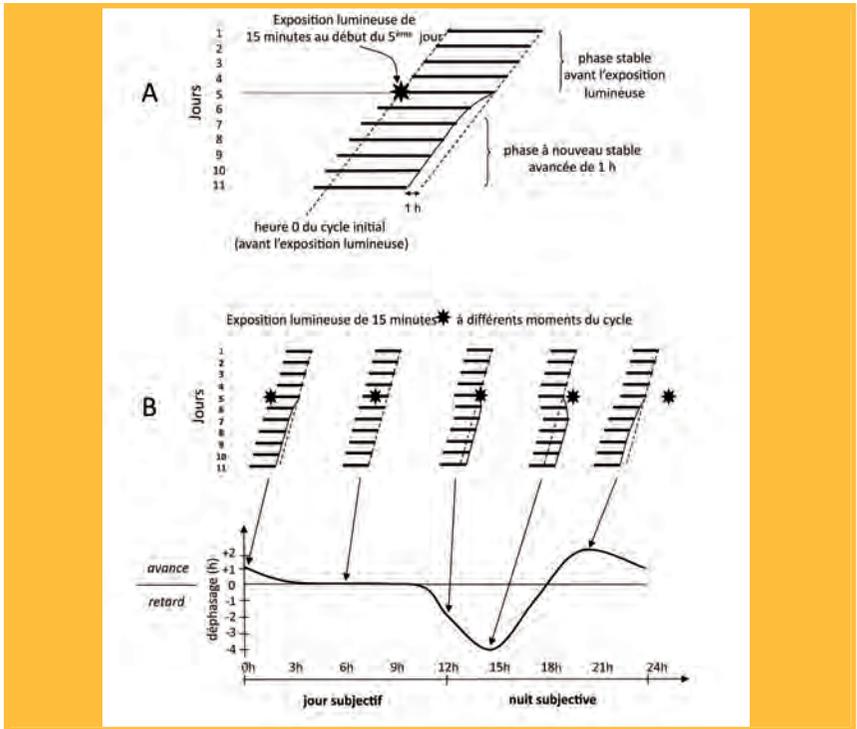


Figure 2 :

Déphasage de l'activité d'un organisme diurne par une courte exposition à la lumière. Le principe de l'expérience est indiqué en A. En conditions constantes, la phase d'activité (segment noir) est déterminée par l'horloge circadienne, dont la période est ici inférieure à vingt-quatre heures, d'où le décalage progressif vers la gauche. Au 5<sup>ème</sup> jour, l'organisme est exposé à quinze minutes de lumière intense, au tout début de sa phase d'activité, qui définit son jour subjectif. Au bout d'un jour ou deux, on constate un décalage de son rythme d'activité : son horloge a été légèrement avancée. Cette expérience peut être menée à différents moments du cycle d'activité, comme indiqué en B. Le décalage produit par la lumière est fonction de l'heure, ce qui se traduit par une «courbe de réponse de phase».

*Les horloges du vivant, A. Klarsfeld, éd. O. Jacob, 2009*

Il est impossible, dans le cadre de ce court article, de détailler davantage ce qui est actuellement connu des mécanismes moléculaires de remise à l'heure de nos horloges. Mentionnons seulement que les mammifères, dont nous autres humains, font figure dans ce domaine de malvoyants. Dans toutes les autres espèces animales, les horloges présentes dans tous les organes n'ont en effet pas besoin des yeux, elles peuvent aussi percevoir la lumière directement. La remise à l'heure des nôtres, en revanche, passe par une horloge centrale, située dans le cerveau, et véritable chef de l'orchestre circadien.

## Lumière et saisonnalité

Les horloges et la lumière jouent aussi un rôle crucial pour la reproduction, tant animale que végétale, et plus généralement l'adaptation aux saisons. La plupart des organismes qui vivent en-dehors des zones équatoriales doivent respecter des rythmes saisonniers stricts, sous peine de mort pour eux-mêmes ou leur descendance. Si les biches mettaient bas en décembre, leurs faons auraient bien peu de chances d'atteindre l'âge adulte. Pensez aussi à la fourmi de La Fontaine, que son insouciance estivale amène, *quand la bise fut venue, à crier famine*.

Quel est alors le signal qui indique le moment d'accumuler des réserves alimentaires, ou de chercher un partenaire sexuel ? La température peut accélérer ou ralentir le processus. Mais elle ne constitue pas un signal très fiable, d'une part parce qu'il faudrait l'intégrer entre le jour et la nuit, et surtout parce que ses variations peuvent être très importantes, en seulement quelques jours. D'où des fruits ou des fleurs qui gèlent parfois sur les arbres...

Le signal principal est connu depuis les années 1920 : il s'agit des variations de longueur du jour et de la nuit entre les deux solstices (hiver et été). L'amplitude de ces variations croît avec la latitude. En France, elle est d'environ 8 h, soit un tiers de la durée totale du jour. Les chronobiologistes appellent *photopériode* la durée d'éclairement quotidien, ce qui a l'avantage d'éviter l'ambiguïté du mot jour, qui désigne aussi les vingt-quatre heures du cycle complet... mais aussi l'inconvénient d'évoquer la période d'un rythme.

Les organismes vivants, végétaux comme animaux, sont sensibles à la photopériode. Ils la mesurent en général avec leurs horloges circadiennes. Comment ? En résumé, le fonctionnement de ces horloges définit chaque jour une plage limitée de sensibilité à la lumière. Sa durée est propre à chaque espèce, de même que l'effet de la lumière. Ainsi, pour certaines espèces, tant que le jour est trop court, il n'empiète pas sur la

plage photosensible quotidienne, et les processus de reproduction restent en sommeil. Dès que la durée du jour dépasse le seuil, en revanche, la lumière peut agir et déclencher la fameuse *saison des amours*. A noter que celle-ci ne correspond pas forcément au printemps. Si la gestation dure plusieurs mois, comme par exemple chez le renard, l'accouplement aura lieu au tout début de l'hiver. Ainsi les petits naissent-ils toujours à la saison la plus propice à leur survie et à leur croissance.

L'une des démonstrations les plus frappantes de ce phénomène est donnée par des graphiques comme celui de la (figure 3).

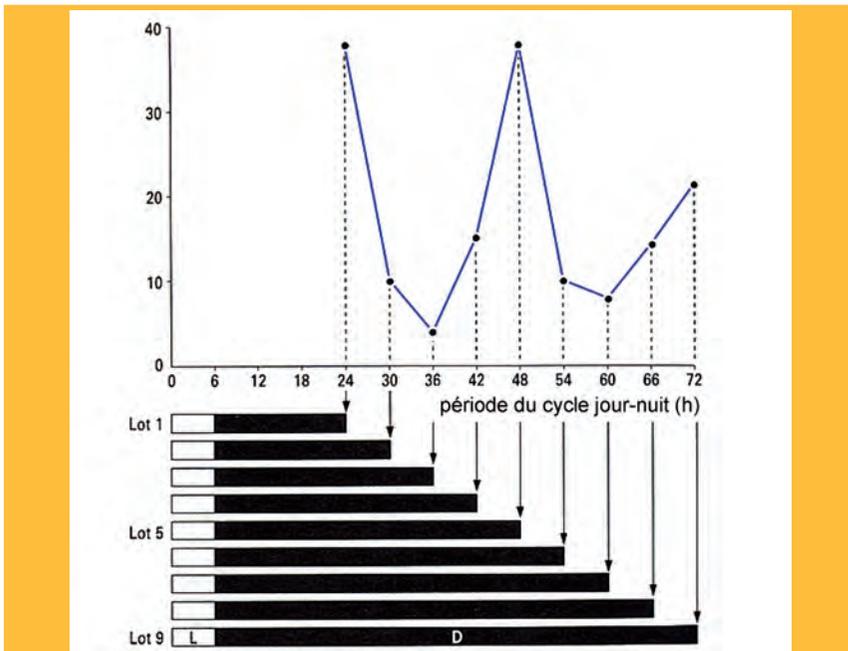


Figure 3 :

Effet de la durée du cycle jour–nuit sur la reproduction d’un organisme saisonnier. Une même photopériode courte, de six heures seulement, peut être associée à l’activation ou à l’inhibition de la reproduction (indiquée en unités arbitraires sur l’axe vertical). Tout dépend de la durée totale du cycle lumière–obscurité (L–D, axe horizontal). On observe des maxima pour des durées de 24, 48 et 72 h, séparés par des minima à 36 et 60 h. Pour ces derniers cycles, la lumière tombe une fois sur deux pendant la fenêtre de sensibilité de l’organisme, qui revient toutes les vingt-quatre heures environ, sous le contrôle de l’horloge circadienne. La reproduction est alors inhibée. Chez les animaux, dans la nature, cette situation se retrouve par exemple chez le mouton ou le renard. Leurs fonctions reproductives ne se mettent en route que lorsque les jours sont devenus assez courts (après le solstice d’été).

Adapté de *Les rythmes du vivant*, Boissin et Canguilhem, Nathan-CNRS Ed., 1998

En ordonnée, il peut s'agir de l'activation testiculaire d'un animal, ou du nombre de fleurs produites par une plante. L'axe horizontal indique la durée du cycle lumière-obscurité auquel les organismes ont été soumis pendant l'expérience.

Cette durée variait d'un groupe expérimental à un autre, mais en conservant toujours la même photopériode. On observe une alternance régulière de pics (et de creux) toutes les vingt-quatre heures. Elle démontre que ce n'est pas tant la durée absolue d'éclairement qui compte, mais où elle se situe dans des fenêtres consécutives de vingt-quatre heures.

Il y a donc une forme de *résonance* entre la récurrence de la lumière et un cycle endogène de l'organisme, dont la période est de vingt-quatre heures environ.

**A. K.**

#### Pour en savoir plus :

Jean BOISSIN et Bernard CANGUILHEM, *Les rythmes du vivant*, Nathan-CNRS Ed., 1998.

André KLARSFELD, *La controverse des horloges biologiques*, *La Recherche*, n°351, 44-7, 2002.

André KLARSFELD, *Les horloges du vivant – comment elles rythment nos jours et nos nuits*, Odile Jacob, 2009.

Albert GOLDBETER, *La vie oscillatoire – au cœur des rythmes du vivant*, Odile Jacob, 2010.

<http://www.hhmi.org/biointeractive/clocks/> (en anglais, avec des animations et conférences vidéos)

<http://circadiana.blogspot.com/> (en anglais)