

Bases de la chronobiologie : les rythmes nycthémeraux

L. Bourdon (1), A. Buguet (2)

(1) Département des facteurs humains, Centre de recherches du service de santé des armées Emile Pardé, BP 87, 38702 La Tronche Cedex, France.

(2) Institut de médecine tropicale du service de santé des armées Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées.

Correspondance : L. Bourdon, CRSSA/FH, BP 87, 38702 La Tronche Cedex. Tél : 04 76 63 69 75, Fax : 04 76 63 69 45.

lionelbourdon@crssa.net

Fundamentals of chronobiology: nyctohemeral rhythms

L. Bourdon, A. Buguet

J. Fr. Ophthalmol., 2004; 27, Hors série 2: 2S5-2S10

Most biological activities fluctuate throughout the day and contribute to a better adaptation to the organism's daily activity. During the last 30 years, chronobiology has aimed at studying these biological rhythms, explaining most of the biological mechanisms of i) the endogenous circadian rhythmicity, ii) the neurophysiological mechanisms of the photic system that allows its external resetting, and iii) the neuroendocrine mechanisms of internal rhythm synchronization. Moreover, the description of specific biological rhythm disorders and rhythm problems at the cellular and even the molecular level have prompted the emerging fields of chronopharmacology and chronotherapeutics.

Key-words: Physiological rhythms, mathematical models, biological clock, retino-photoc system.

Bases de la chronobiologie : les rythmes nycthémeraux

La plupart des activités biologiques connaissent des variations cycliques qui leur permettent d'être au niveau le mieux adapté au moment de la journée. Elles constituent les rythmes biologiques, synchronisés essentiellement sur la photopériode. Leur étude est devenue au cours des 30 dernières années une véritable science : la chronobiologie. Celle-ci a démontré, au moyen d'outils mathématiques spécifiques, une part importante i) des mécanismes biologiques de la rythmicité circadienne endogène, ii) des mécanismes neurophysiologiques permettant sa synchronisation avec le monde extérieur, à travers le système photique, ainsi que iii) des mécanismes neuro-endocriniens de synchronisation des différents rythmes internes. De plus, la description des troubles spécifiques des rythmes physiologiques, mais aussi de l'existence de rythmes biologiques des activités cellulaires et moléculaires est à l'origine de l'émergence de la chronopharmacologie et de la chronothérapie.

Mots-clés : Rythmes physiologiques, modèles mathématiques, horloge biologique, système rétino-photique.

INTRODUCTION

La plupart des processus physiologiques ont une activité variable dans le temps, pour des raisons qui peuvent être très différentes : la contraction cardiaque pour des raisons mécaniques, l'ovulation chez la femme pour des raisons biologiques et hormonales, etc. Mais, les rythmes les plus fréquents sont dits nycthémeraux puisqu'ils sont en relation avec l'alternance du jour et de la nuit. En effet, ce phénomène contribue depuis les tous débuts de la vie sur terre à l'évolution biologique, il n'est donc pas surprenant qu'autant de processus biologiques aient une composante rythmique d'environ 24 heures [1, 2]. La chronobiologie, qui étudie les rythmes biologiques, est aujourd'hui devenue une véritable science [3]. Notre propos est d'essayer de présenter simplement des définitions et des concepts concernant ces phénomènes extrêmement complexes, afin de faciliter au lecteur une meilleure compréhension des phénomènes rythmiques qui animent la vie, et règlent en particulier de nombreuses fonctions physiologiques de l'homme.

2S5

QUELQUES DÉFINITIONS

Une grandeur biologique suit un rythme lorsque sa valeur varie significativement au cours du temps et de manière récurrente. Ce rythme est exogène lorsqu'il est induit sous l'influence d'un synchroniseur

externe dont la suppression fait disparaître le rythme ; on parle de rythme endogène dans le cas contraire.

Un rythme est caractérisé par plusieurs paramètres, dont la connaissance implique l'utilisation d'un modèle mathématique (fig. 1) :

- sa période (ω) que l'on mesure le plus souvent comme l'intervalle de temps qui sépare deux événements identiques ;

- son niveau moyen (M) que l'on peut calculer comme la moyenne arithmétique des valeurs de la variable, à condition que ces valeurs soient mesurées à intervalles réguliers et rapprochés ;

- son amplitude (A) qui est la moitié de la variation globale prédictible par un modèle mathématique, c'est à dire la moitié de la distance séparant la valeur pic (la plus élevée) du creux (valeur la plus basse) du modèle. Il faut la distinguer de l'étendue qui se réfère à la variation mesurée (fig. 1). Les deux peuvent être exprimées en unités relatives, par exemple en pourcentage de la valeur de la moyenne ;

- son acrophase correspond à l'instant où survient la valeur la plus élevée du modèle mathématique utilisé ; sa valeur est donnée en unité de temps conventionnelle (heure réelle, jour, mois, etc.) ou parfois en degrés d'angle (24 heures = 360°). Son opposé, la bathyphase, est le moment de survenue de la valeur la plus basse du modèle mathématique.

Le modèle mathématique historiquement le plus utilisé, dit « cosinor » [6], est basé sur la fonction sinus dont les principales caractéristiques (M, A et la phase : ϕ) sont

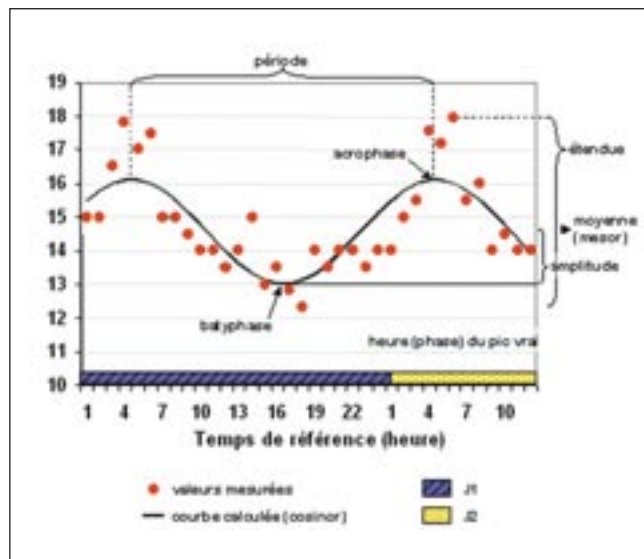


Figure 1 : Une activité périodique peut être modélisée mathématiquement de façon à en faciliter la description. Le modèle encore le plus utilisé est sinusoïdal (« cosinor ») et facile à mettre en œuvre si les données ont été obtenues à intervalles réguliers tout au long de la période d'acquisition (voir [7]).

déterminées par la méthode des moindres carrés de façon à minimiser la distance moyenne entre les points observés et la courbe. Ceci est facile si les points de mesure sont suffisamment nombreux et répartis à intervalles réguliers [7]. Cette technique présente cependant plusieurs inconvénients : elle nécessite de connaître la période (ω) du phénomène étudié, elle est très imprécise dans le calcul de la phase et elle tend à minimiser l'amplitude du phénomène. D'autres techniques sont utilisées par les chronobiologistes qui dérivent pour beaucoup de l'analyse spectrale.

Le calcul de la période d'un phénomène rythmique est souvent plus complexe et nécessite de disposer de séries de mesures suffisamment longues pour couvrir plusieurs périodes (fig. 2). Citons notamment le périodogramme [8, 9], ou encore la méthode de concordance récemment mise au point à l'Université de Saint-Etienne [10].

La période des rythmes biologiques permet d'en donner une classification :

- Les rythmes nycthéméraux ont une période voisine de 24 heures. Depuis Halberg en 1959 [11], on parle plus couramment de rythmes circadiens (circa : environ ; dies : jour ; ce mot devant toutefois être réservé maintenant aux rythmes endogènes), le domaine circadien s'étendant de 20 à 28 heures. Pour décrire un rythme circadien, il convient de l'étudier en condition d'environnement constant, pour éviter toute influence de l'environnement (fig. 2).

- Les rythmes ultradiens ont une période inférieure à 20 heures et se superposent aux rythmes circadiens. La figure 3 représente le rythme ultradien du sommeil

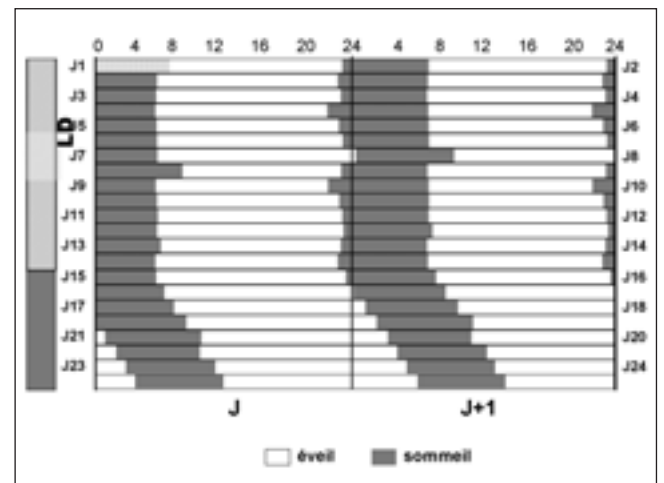


Figure 2 : Diagramme en « double plot » (chaque jour est représenté deux fois : à droite et en dessous du jour précédent) des périodes de sommeil et d'éveil d'un sujet placé en environnement usuel (LD, alternance clarté-obscurité normale) jusqu'au 15e jour puis en obscurité permanente (DD) et en dehors de toute référence de temps absolu (libre cours) à partir du 15e jour. Le décalage vers la droite des périodes de sommeil traduit le fait que la période du rythme spontanée veille-sommeil est supérieure à 24 heures.

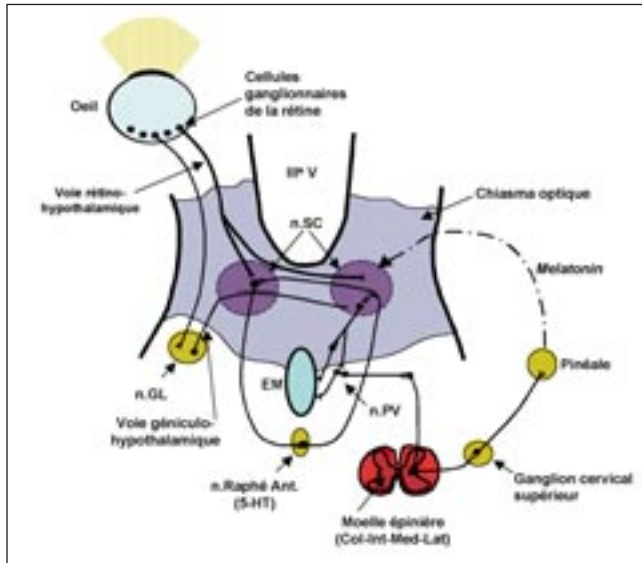


Figure 3 : Rythme ultradien du sommeil paradoxal (SP) qui survient ici 5 fois dans la nuit de sommeil (SLP : sommeil lent profond, stade 3 et 4 ; SLL : sommeil lent léger, stade 1 et 2), déterminant 5 cycles de sommeil successifs.

paradoxal, qui survient pendant le sommeil nocturne chez l'homme sain avec une périodicité d'environ 90 minutes.

- Les rythmes infradiens ont une période supérieure à 28 heures [1]. Dans cette catégorie, on décrit des rythmes circa-septidiens, d'une période de 7 jours, des rythmes circavigintidiens, d'une période d'environ 20 jours, des rythmes circatrigintidiens, d'une période voisine de 30 jours (comme le cycle menstruel par exemple), ou encore des rythmes circannuels, dont la période avoisine une année.

RYTHMES CIRCAIENS ET HORLOGE BIOLOGIQUE

Les rythmes circadiens sont à l'évidence soumis aux variations d'éclairement et de température du jour et de la nuit. Les êtres vivants ont développé des systèmes capables de leur faire anticiper ces variations attendues de leur environnement en générant des activités rythmiques même en l'absence de toute information externe. Le système qui génère les rythmes circadiens est plus connu du grand public sous le nom d'horloge interne, un réseau neuronal situé dans le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus. Le fonctionnement de cette horloge est dévoilé lors d'expériences en libre court réalisées par isolement complet qui supprime toute influence des événements extérieurs susceptibles de synchroniser l'horloge interne (fig. 2). Ces expériences observent une période spontanée,

le plus souvent d'un peu plus de 24 heures. Il a de plus été montré que les neurones du NSC continuaient d'avoir une activité électrique, sécrétoire et d'expression génique périodique sur un rythme de 24 heures, même après isolement in vitro [12]. Les synchroniseurs (« Zeitgeber ») externes n'ont donc qu'un rôle de modulation de l'activité de l'horloge interne dont on a montré qu'elle était liée à l'expression d'un certain nombre de gènes remarquablement conservé par l'évolution [13].

Le principal synchroniseur externe est la photopériode dont l'action est relayée par la mélatonine, une neurohormone produite par la glande pinéale. Cette action est dévolue à un circuit cérébral complexe dont l'élément de départ est la voie rétinohypothalamique du système photique (fig. 4) qui a fait l'objet de synthèses récentes, dans cette revue [14] et ailleurs [13, 15, 16]. La persistance d'une perception photique en l'absence de perception visuelle chez certains aveugles mais aussi dans des modèles animaux démontre que ce système est fonctionnellement indépendant du système visuel perceptif. Les cellules ganglionnaires rétiniques spécifiques à cette voie ont été décrites très récemment et possèdent la particularité d'être directement photosensibles (« *intrinsically photoresponsive retinal ganglion cells* », ipRGCs) probablement grâce à un photopigment spécifique, la mélanopsine [15, 17, 18]. Ces neurones projettent sur le noyau suprachiasmatique où l'information photique est relayée vers la glande pinéale par un circuit multisynaptique impliquant le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus et le ganglion cervical supérieur sympathique [14, 19] (fig. 4). L'obscurité nocturne induit par cette voie l'activation du neurone sympathique catécholaminergique ganglionnaire ; celle-ci provoque la libération axonale de noradrénaline qui déclenche la production de mélatonine par les pinéalocytes. La mélatonine est une petite molécule dérivée de la sérotonine aux multiples propriétés biologiques et

257

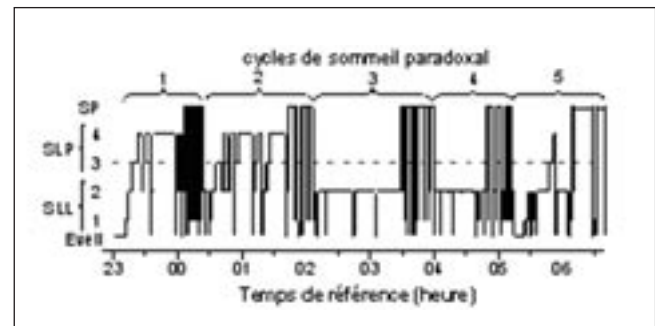


Figure 4 : Représentation schématique du circuit photique. n.SC : noyau suprachiasmatique, n.Raphé Ant. : noyau du raphé antérieur, Illè V : 3è ventricule, n.PV : noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, EM : éminence médiane.

chimiques antioxydantes. En pratique, la mélatonine plasmatique est pratiquement indétectable dans la journée, elle s'élève dès l'arrêt de la stimulation photique au début du sommeil pour montrer un pic nocturne. L'une de ses actions principales est certainement son effet sur l'horloge interne qu'elle peut synchroniser par un mécanisme non totalement élucidé [20]. Enfin, des influences provenant des noyaux sérotoninergiques du raphé antérieur modulent la réponse des NSC. Le circuit photique explique qu'un nombre important de personnes aveugles présentent des troubles chronobiologiques, à type de ceux observés dans les expérimentations en libre cours, et en particulier du sommeil [13, 21].

L'axe NSC-NPV est crucial [22] pour le réglage des activités neuroendocrines et autonomiques qui préparent le réveil matinal et se caractérisent en particulier par le pic cortisolique, lié à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticotrope induit par le NPV, et l'élévation de la température corporelle profonde de fin de nuit. Il permet également l'adaptation de l'organisme à la saisonnalité circannuelle.

EXEMPLES DE MODIFICATIONS DES RYTHMES CIRCADIENS

258

Les rythmes circadiens sont sensibles à l'environnement mais aussi à l'activité du sujet, à son état de vigilance (veille vs sommeil) et aux activités culturelles et socio-professionnelles. Lorsque l'organisme est soumis à une contrainte, qu'elle soit temporelle ou d'une autre nature, la variable étudiée peut voir sa phase se déplacer soit vers la gauche (on parle alors d'avance de phase), soit vers la droite (retard de phase). Donnons ici deux exemples empruntés à notre expérience personnelle. La *Figure 5a* montre une avance de phase de deux heures du rythme circadien de la mélatonine chez des patients atteints de trypanosomose africaine humaine (maladie du sommeil, [23]). La *figure 5b* représente l'effet du jeûne du Ramadan sur la température rectale moyenne de 8 sujets [24]. En effet, la température interne dépend de l'environnement, de l'activité du sujet, de son état nutritionnel et de son propre rythme circadien. Elle a été ici mesurée en continu tout au long du nycthémère. Le Ramadan provoque un retard de phase de l'activité des sujets mais aussi de leur température rectale, qui s'accompagne d'un retard à l'endormissement. La cause la plus communément connue de retard ou d'avance de phase est représentée par les voyages transméridiens d'au moins 3 fuseaux horaires qui provoquent une avance de phase pour les voyages effectués vers l'ouest et un retard pour ceux effectués vers l'est. Des syndromes primitifs

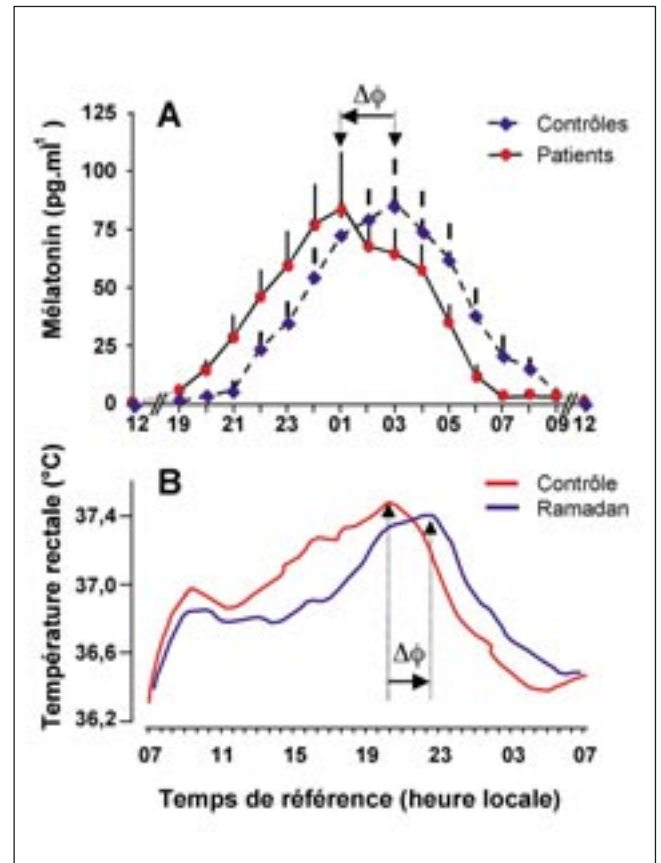


Figure 5 : A) modification de la phase du rythme de production nocturne de mélatonine chez des sujets atteints de maladie du sommeil en phase méningo-encéphalitique (patients) comparés à des sujets sains africains (contrôles), d'après [23]. B) retard de phase du rythme circadien de température corporelle profonde de sujets pratiquant le Ramadan ; les sujets sont comparés à eux-mêmes au cours des jours précédant le Ramadan (d'après [24]).

d'avance ou de retard de phase sont également décrits ; ils s'accompagnent de troubles du sommeil et peuvent avoir des répercussions sociales notables.

L'amplitude du rythme peut également être atténuée. La *figure 6* représente le rythme nycthéméral de la cortisolémie chez des sujets africains sains et chez des patients atteints de trypanosomose humaine africaine [d'après 25, 26]. Chez les premiers, le taux de cortisol plasmatique diminue la journée et s'élève la nuit, déterminant une valeur pic nocturne. Chez les seconds, plusieurs pics de sécrétion surviennent au cours du nycthémère. L'amplitude de ces pics est inférieure à celle du pic nocturne des sujets sains, mais le mésor reste le même. Cette figure montre bien l'existence d'une dérégulation rythmique due à la multiplication de pics de sécrétion d'amplitude diminuée.

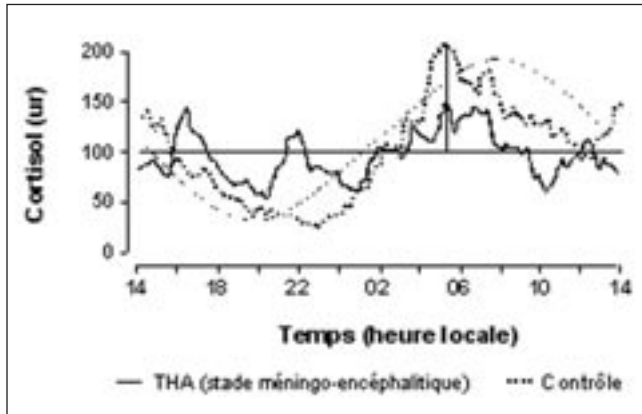


Figure 6 : Sécrétion de cortisol plasmatique chez des sujets sains africains (pointillé, une mesure toutes les 10 min.) et courbe du modèle *cosinor* suivant le mieux les points expérimentaux et chez des patients (trait plein) atteints de maladie du sommeil au stade de méningo-encéphalite : aucune rythmicité nycthémerale n'est observée et la modélisation mathématique est impossible (d'après [25, 26]).

LES RYTHMES NYCTHÉMÉRAUX CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, le rythme le plus évident est le cycle activité-repos, rythmé sur 24 heures par le sommeil avec une harmonique à 12 heures qui survient au moment habituel de la sieste post-méridienne. L'épisode majeur de sommeil survient la nuit, même en climat tropical où la sieste est considérée comme « légitime ». La polysomnographie (électro-encéphaloculo-cardio-myo-gramme) permet de différencier chez l'homme l'éveil, le sommeil orthodoxe et ses 4 stades (1 et 2 pour le sommeil lent léger et 3 et 4 pour le sommeil lent profond) et le sommeil paradoxal. La nuit de sommeil est elle-même rythmée par la succession de 3 à 6 épisodes de sommeil paradoxal qui déterminent autant de cycles de sommeil (fig. 3). Cet ordonnancement des différents stades de vigilance est considérablement perturbé dans la trypanosomose humaine africaine d'où sa dénomination usuelle de « maladie du sommeil » où les épisodes de sommeil et d'éveil surviennent n'importe quand dans le nyctémère (fig. 7). Le rythme activité-repos peut aussi être apprécié en ambulatoire par un actigraphe de poignet dont les accéléromètres permettent d'enregistrer sur mémoire vive tous les mouvements du poignet d'un sujet, de préférence du côté non dominant qui reflète mieux l'activité globale. Cette technique est suffisamment légère pour permettre des études chez des sujets menant une activité professionnelle normale. Le cycle activité repos d'un sujet normal est en général stable, sa période étant imposée par l'alternance lumière-obscurité et par la vie socioprofessionnelle. Il peut être perturbé

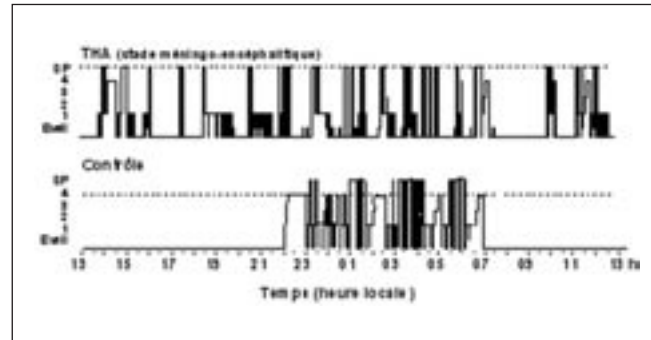


Figure 7 : Comparaison entre les hypnogrammes de 24 heures recueillis chez un patient atteint de maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA) et chez un sujet sain africain. Chez ce dernier, le sommeil est nocturne et tout à fait comparable à celui de sujets sains en pays tempéré. Chez le patient, le sommeil paradoxal (SP) survient en moyenne toutes les 90 minutes. Il n'y a plus de rythmicité nycthémerale des états de sommeil et de veille.

dans le cas des horaires irréguliers du travail en 3x8, dans le syndrome du décalage horaire ou plus rarement chez les sujets en isolement temporel qui se mettent en libre cours sur une période supérieure à 25 heures.

En fait, la plupart des activités biologiques présentent une périodicité nycthémerale. Elle peut être forte, comme la production surrénalienne de cortisol (fig. 6) qui est telle que le dosage de la cortisolémie doit être réalisé à une heure connue pour être interprétable [27], ou moins marquée comme la production périphérique d'interleukine-6. L'habitude de traiter ce type d'information ne doit pas masquer l'existence d'une chronobiologie fonctionnelle vraie qui touche pratiquement toutes les activités biologiques et se traduit, par exemple, par un rythme circadien de l'activité leucocytaire ou du métabolisme hépatique de détoxification qui sont à la base de la chronopharmacologie et de la chronothérapie, largement utilisée en oncologie [28, 29].

CONCLUSION

L'alternance jour-nuit a des répercussions physiologiques nombreuses, importantes et complexes sur de très nombreuses fonctions biologiques, qui de ce fait présentent une activité rythmique nycthémerale. La description de ces variations périodiques, par des modèles mathématiques adaptés, est indispensable à la compréhension de la physiologie de ces fonctions et surtout d'un certain nombre de processus physiopathologiques pouvant les affecter comme cela est montré dans les autres articles de cette revue.

Remerciements : Les auteurs remercient très vivement le Pr J.-P. Romanet et le Dr C. Noël pour leurs très utiles commentaires et réflexions sur la chronobiologie en ophtalmologie.

RÉFÉRENCES

1. Touitou Y, Haus E. (Eds). Biological rhythms in clinical and laboratory medicine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1992: 730 p.
2. Aronson D, Bell-Pedersen D, Block GD, *et al.* Circadian rhythms. *Brain Res Rev*, 1993;18:315-33.
3. Halberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiol*, 1969;31:675-725.
4. Minors DS, Waterhouse JM. Mathematical and statistical analysis of circadian rhythms. *Psychoneuroendocrinology*, 1988;13:443-64.
5. Van Cauter E. Methods for the analysis of multifrequent biological time series. *J Interdiscipl Cycle Res*, 1974;4:41-57.
6. Nelson W, Tong YL, Lee J-K, Halberg F. Methods for cosinor rhythmometry. *Chronobiologia*, 1979;6:305-23.
7. Bourdon L, Buguet A, Cucherat M, Radomski MW. Use of a spreadsheet program for circadian analysis of biological/physiological data. *Aviat Space Environ Med*, 1995;66:787-91.
8. Sokolove PG, Bushell WN. The chi square periodogram: its utility for analysis of circadian rhythms. *J Theor Biol*, 1978;8:131-60.
9. Grambsch P, Meller WH, Grambsch PV. Periodograms and pulse detection methods for pulsatile hormone data. *Stat Med*, 2002;21:2331-44.
10. Hassnaoui M, Pupier R, Rehailla M. A concordance method for analysing categorical time series. An application for the search of periodicities. *Biol Rhythm Res*, 2000;31:177-201.
11. Halberg F. Physiologic 24-h periodicity: general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Z Vitam Horm Fermentforsch*, 1959;10:225-96.
12. Miche S, Colwell CS. Cellular communication and coupling within the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol Int*, 2001;18:579-600.
13. Van Gelder RN. Recent insights into the mammalian circadian rhythms. *Sleep*, 2004;27:166-71.
14. Chiquet C, Dkhissi-Benylyha O, Cooper HM, Claustrat B, Denis P. Œil et rythmes circadiens. *J Fr Ophthalmol*, 2001;24:659-71.
15. Lubkin V, Beizai P, Sadun AA. The eye as metronome of the body. *Surv Ophthalmol*, 2002;47:17-26.
16. Van Gelder RN. Making (a) sense of non-visual ocular photoreception. *TINS*, 2003;26:458-61.
17. Berson DM. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002;295:1070-3.
18. Berson DM. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*, 2003;26:314-20.
19. Morin LP. The circadian visual system. *Brain Res Rev*, 1994;67:102-27.
20. Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003;17:273-85.
21. Klerman EB, Zeitzer JM, Duffy JF, Khalsa SBS, Czeisler CA. Absence of an increase in the duration of the circadian melatonin secretory episode in totally blind human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:3166-70.
22. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol*, 2003;177:17-26.
23. Claustrat B, Buguet A, Geoffriau M, *et al.* Plasma melatonin rhythm is maintained in human African trypanosomiasis. *Neuroendocrinology*, 1998;68:64-70.
24. Roky R, Chapotot F, Hakkou F, Benchekroun MT, Buguet A. Sleep during Ramadan intermittent fasting. *J Sleep Res*, 2001;10:319-27.
25. Goichot B, Buguet A, Bogui P, *et al.* 24-hour profiles and sleep-related variations of cortisol, plasma renin activity and thyrotropin in healthy African melanoids. *Eur J Appl Physiol*, 1995;70:220-5.
26. Brandenberger G, Buguet A, Spiegel K, *et al.* Disruption of endocrine rhythms in sleeping sickness with preserved relationship between hormonal pulsatility and the REM-NREM sleep cycles. *J Biol Rhythms*, 1997;11:258-67.
27. Fuentes-Arderiu X, Rivera-Coll A. Impact of circadian rhythms on the interpretation of stat measurements. *Clin Chim Acta*, 1993;214:113-8.
28. Pugliese P, Garufi C, Perrone M, Aschelter AM, Zappala A, Terzoli I. Quality of life and chronotherapy. *Chronobiol Int*, 2002;19:299-312.
29. Labrecque G, Bureau JP, Reinberg AE. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmac Ther*, 1995;66:285-300.