

Le temps en biologie



Plan de l'exposé

I. Comment les organismes vivants perçoivent l'écoulement du temps ?

II. Les horloges biologiques internes

III. Perception psychologique du temps

IV. Les effets du temps sur l'organisme vivant

V. Les effets du temps sur les organismes vivants : l'évolution

Perception du temps - rythmes biologiques

- I. Réponses fonctionnelles aux variations périodiques de l'environnement
 - 1. Adaptation
 - 2. Anticipation
- II. Perception des variations de l'environnement
- III. Aspects généraux des rythmes biologiques
 - 1. Outils d'analyse
 - 2. Différents types de rythmes

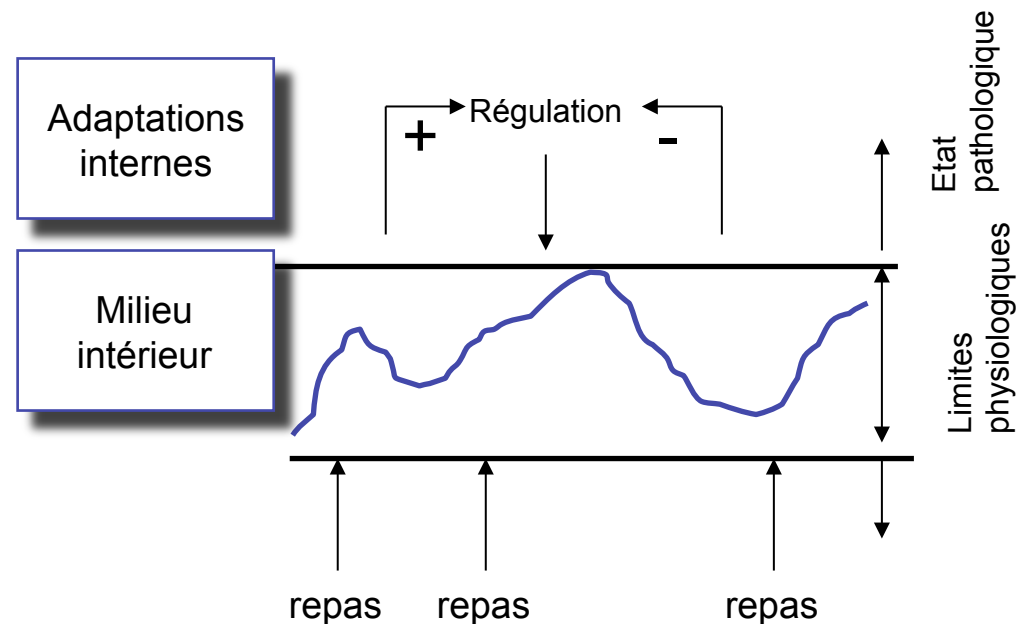
Notion d'homéostasie



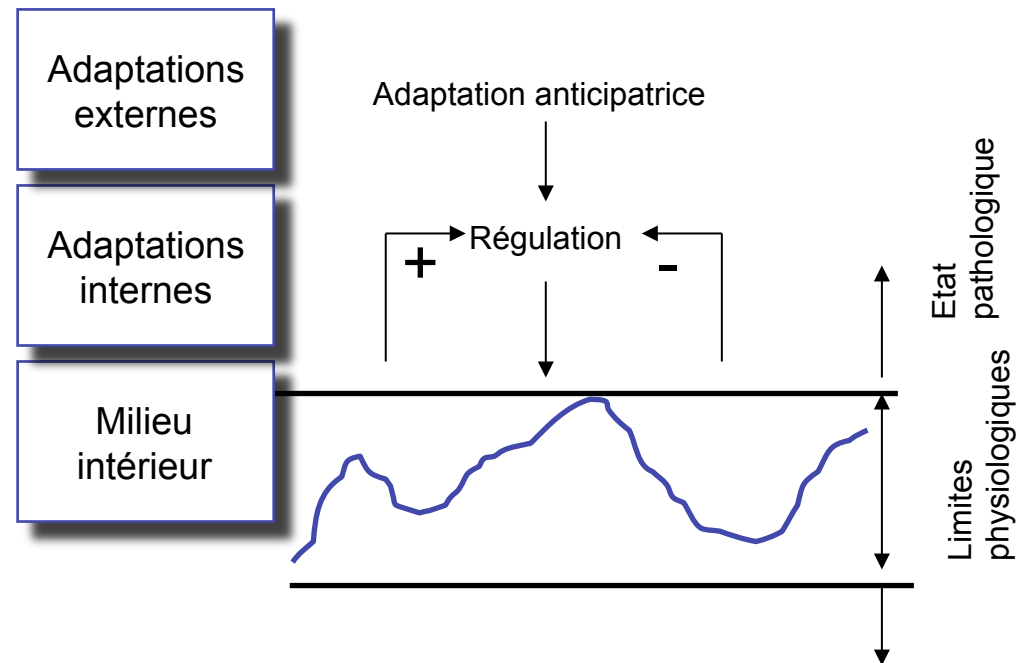
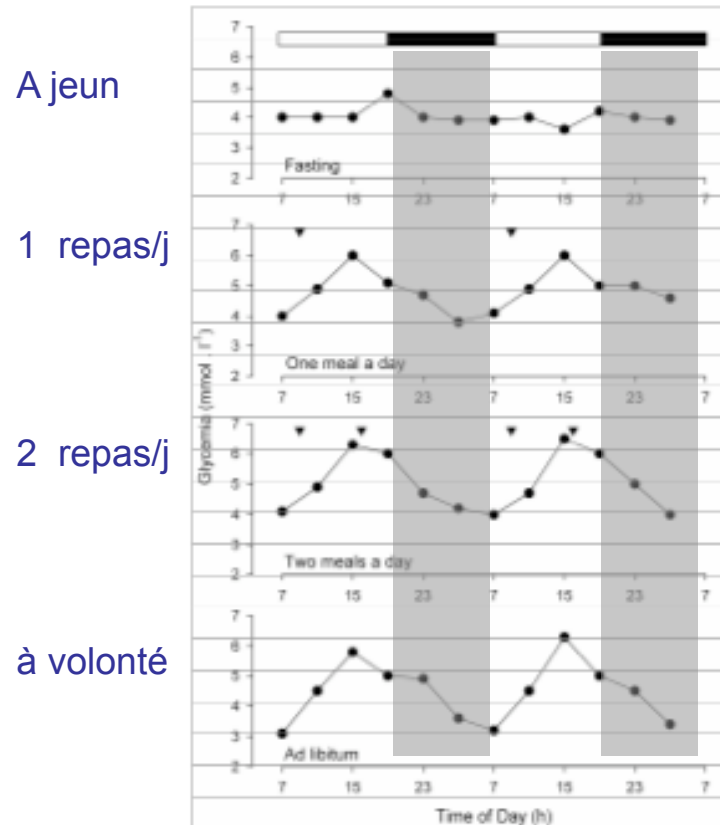
- Claude Bernard (1813-1878) Homéostasie =
« Equilibre dynamique qui maintient la vie »

Adaptation = exemple maintien de la glycémie

- Glycémie : 0,8-1,3g/l sang
- Si $<0,8\text{g/l}$ = coma hypoglycémique
- Si $>1,3\text{g/ml}$ $<3\text{g/l}$, diabète sucré
- Si $>3\text{g/l}$ coma hyperglycémique
- Deux facteurs sécrétés permettent la régulation de la glycémie : insuline et glucagon



Homeostasie



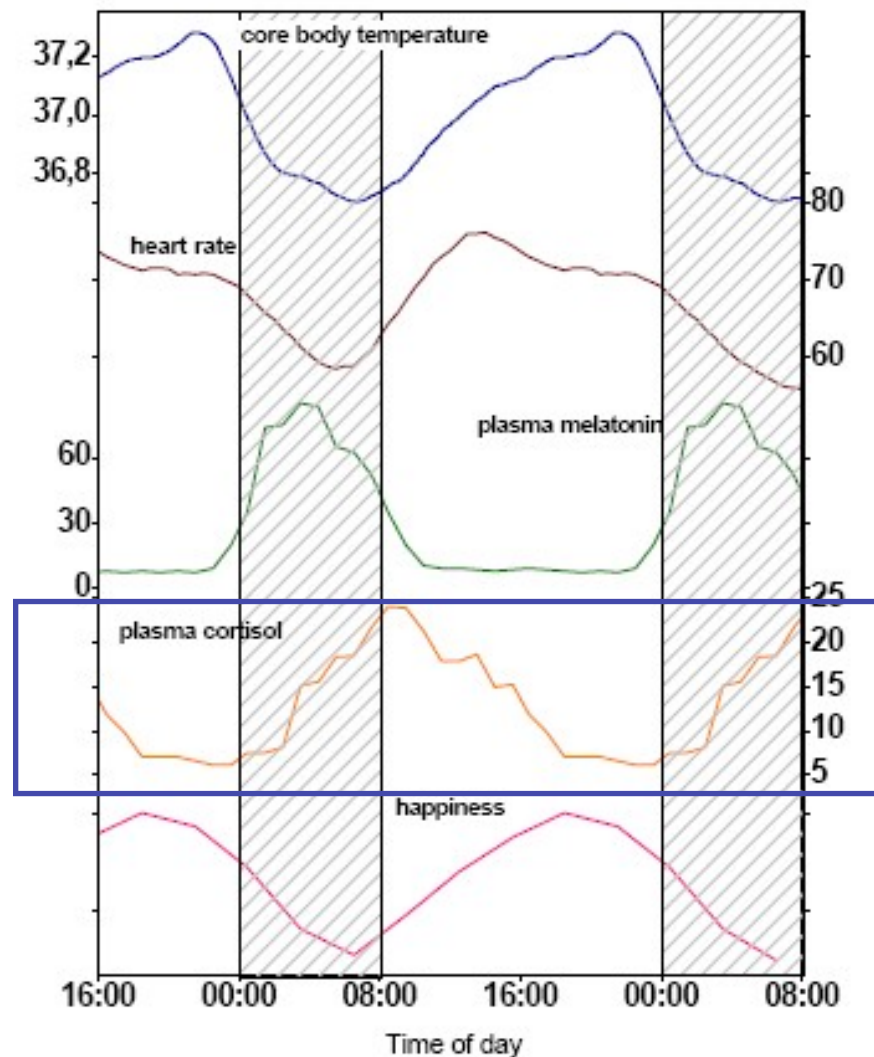
Glycémie chez un chien

Quelque soit le nombre de repas, la glycémie présente des variations journalières

Piccione et al. 2008 J Physiol Sci

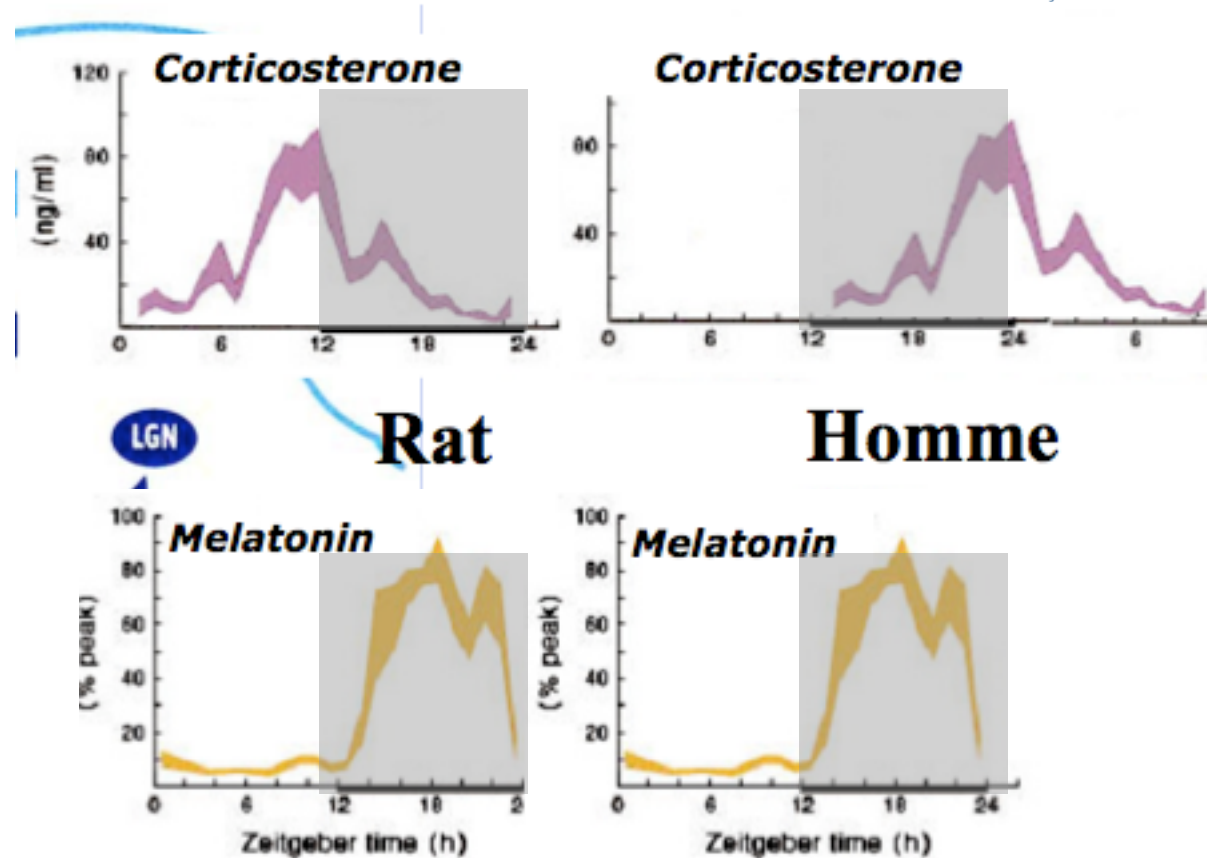
Anticipation : exemple du cortisol

- Cortisol :
 - Hyperglycémiant
 - Stimulant Système nerveux
- Nuit = jeûne # 12 heures
- L'augmentation de cortisol en fin de nuit prépare l'organisme au réveil et à une augmentation d'activité



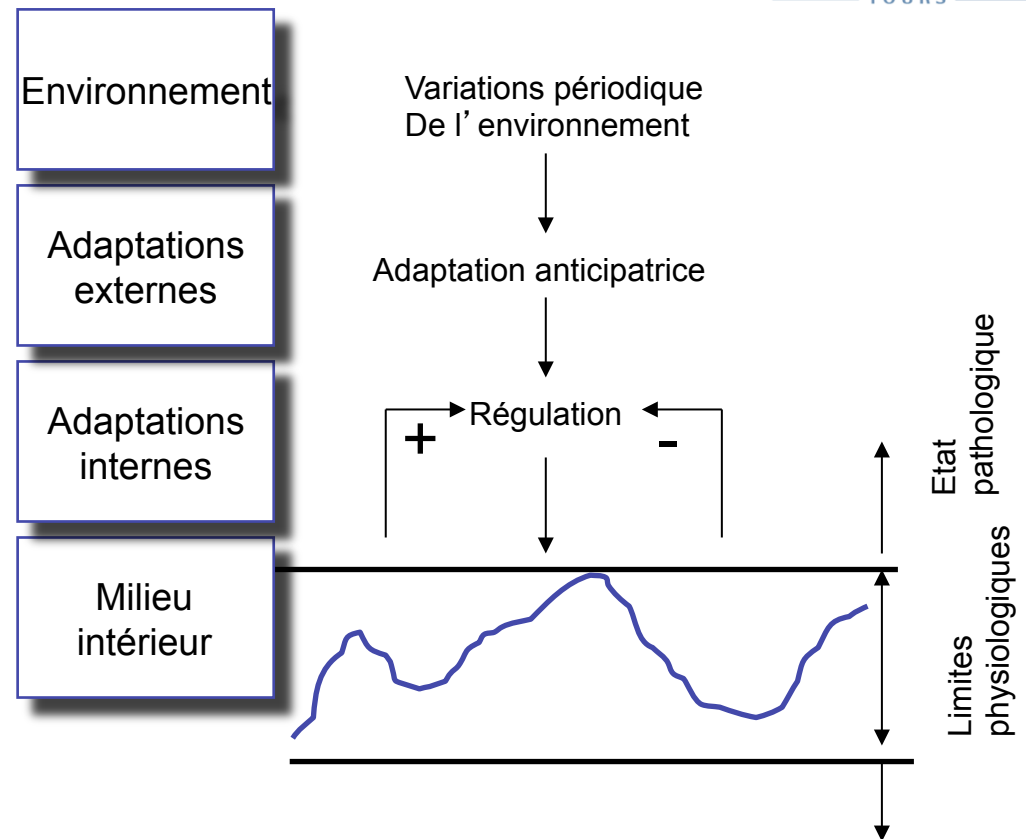
Analyse comparée Rat/Homme

Le rat a une activité nocturne, le pic de corticosterone arrive en fin de jour.
La lecture d'une même photopériode est interprétée différemment



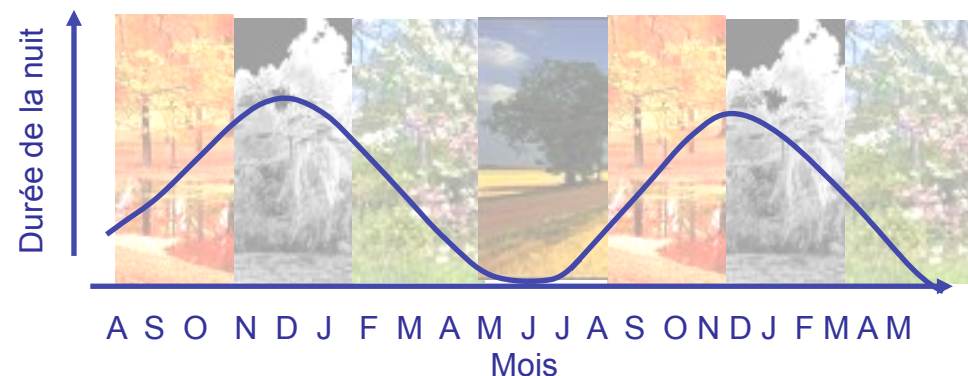
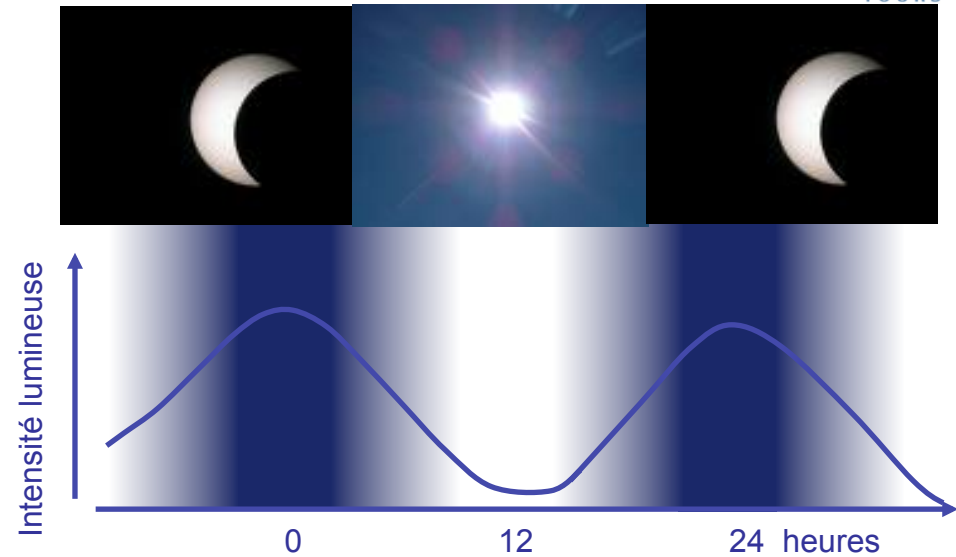
Anticipation

- Pour anticiper les changements, il faut un système de « **lecture** » de l'environnement
- Le paramètre choisi doit être le plus **prédictible** et le plus **robuste** possible



Perception des changements périodiques de l'environnement

- Le signal le plus fiable et le plus robuste est le **cycle lumineux**
- Variation hebdomadaire : **rythme nycthéméral**
- Variation annuel : **rythme annuel**



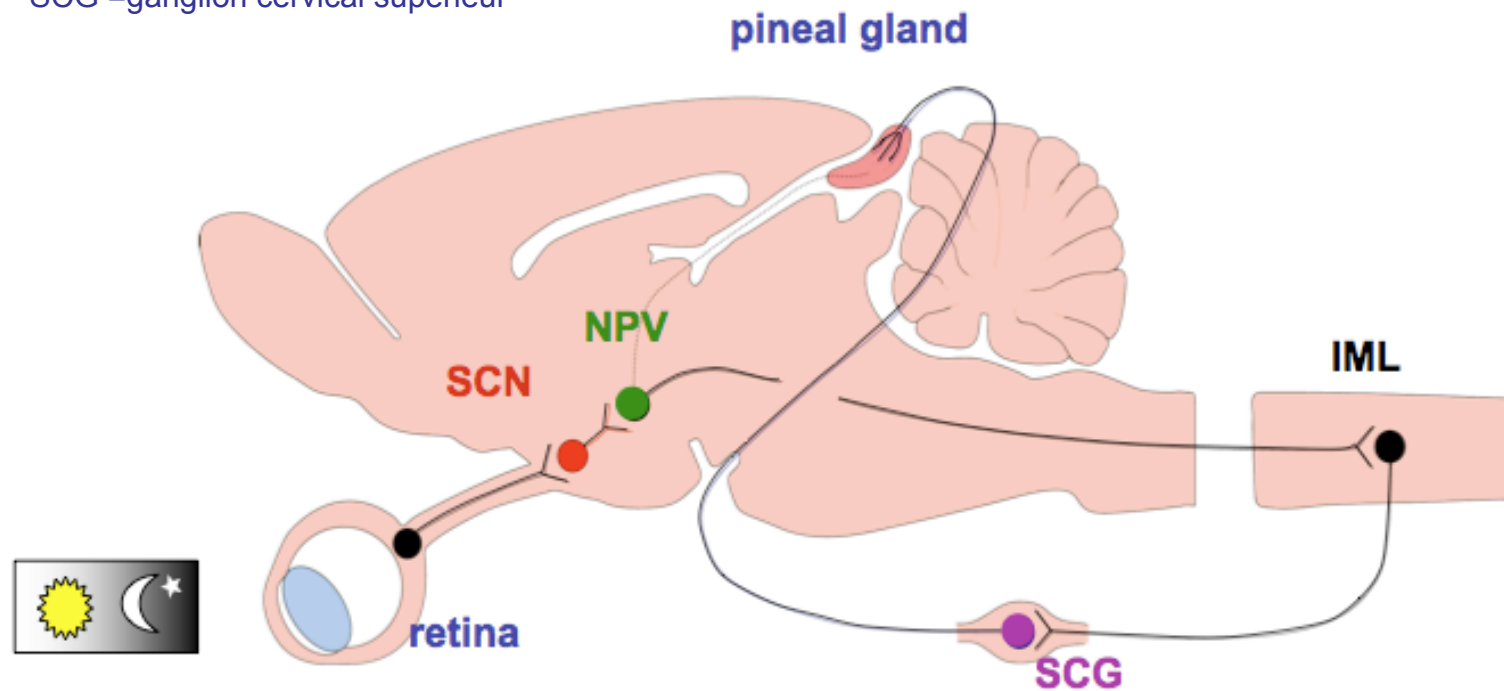
Un peu de neuroanatomie

SCN = noyaux supra-chiasmatiques

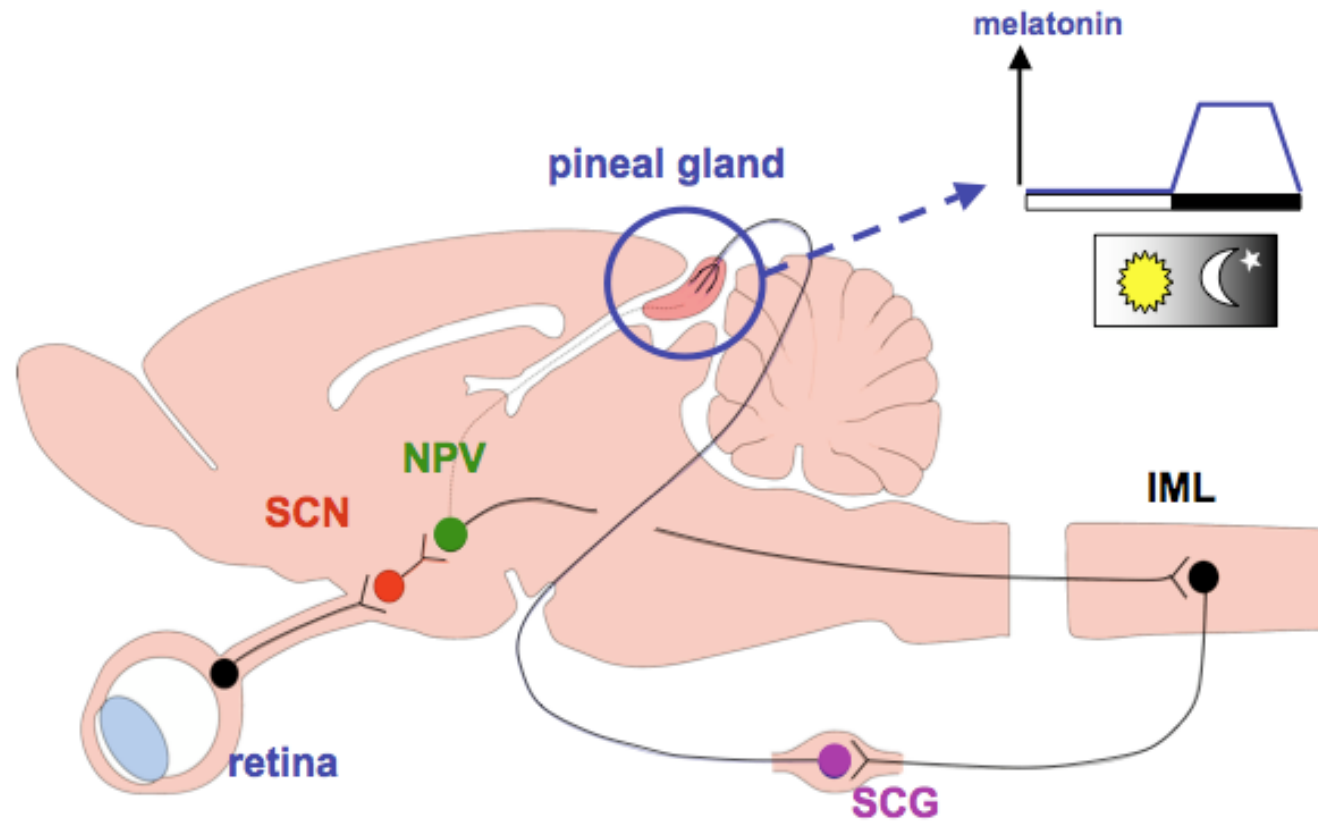
NPV = noyaux paraventriculaires

IML = lame intermédiaire de la moelle épinière

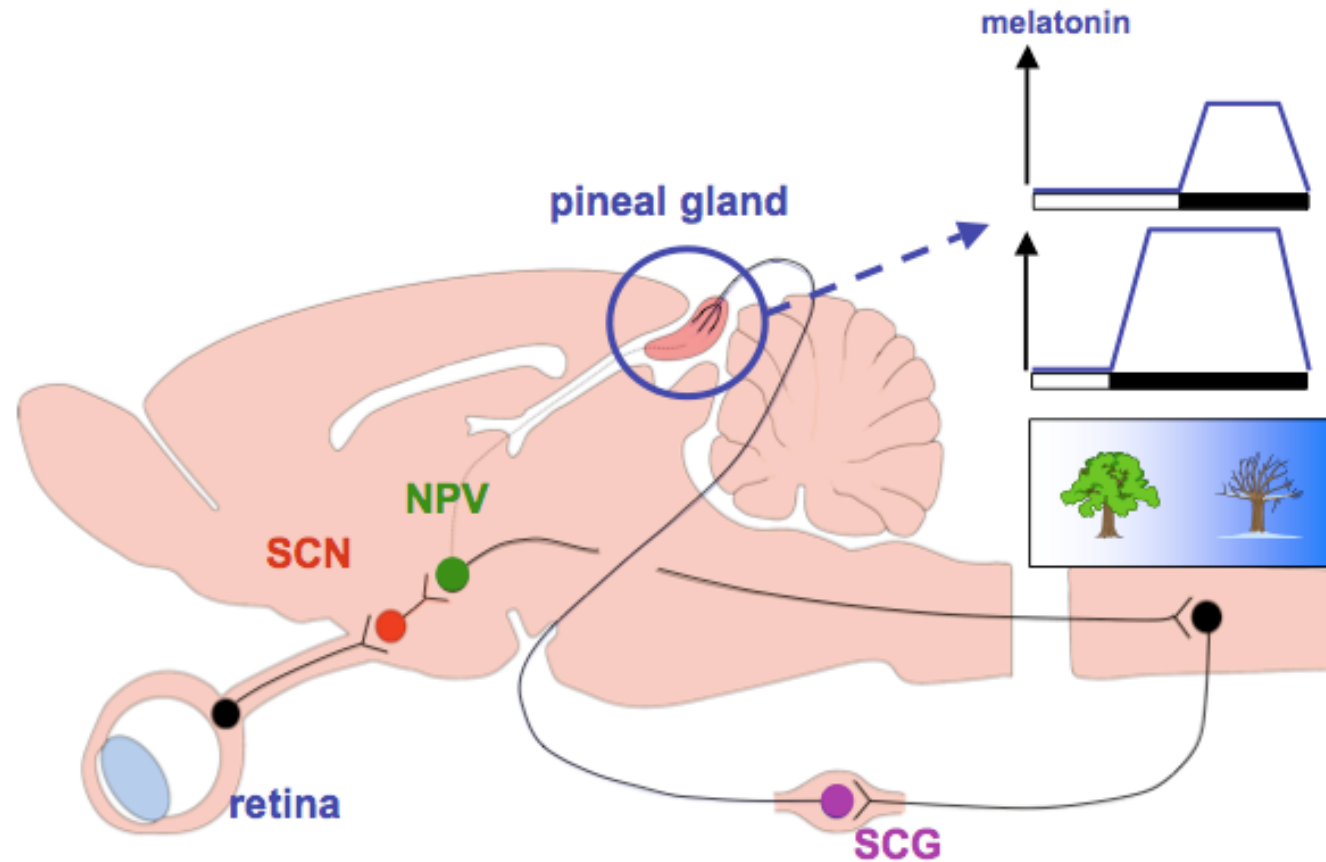
SCG = ganglion cervical supérieur



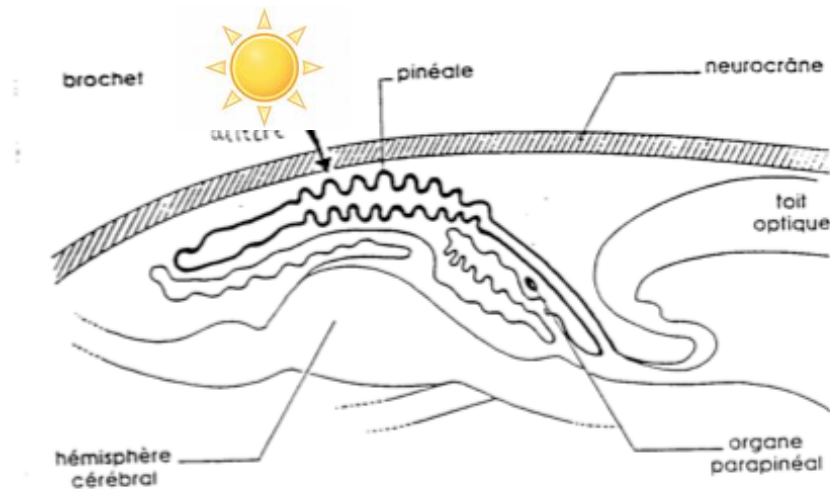
Perception des variations nycthémérales



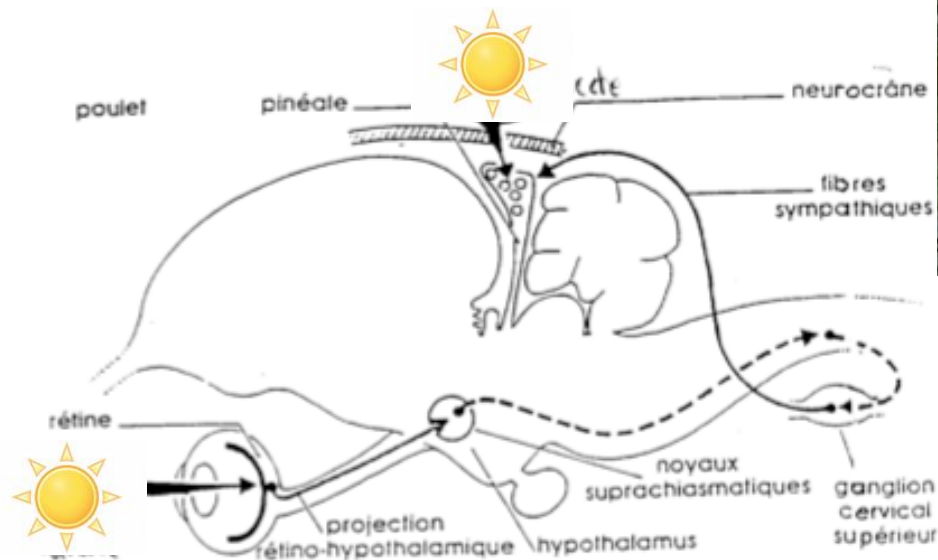
Perception des variations annuelles



Un peu d'anatomie comparée



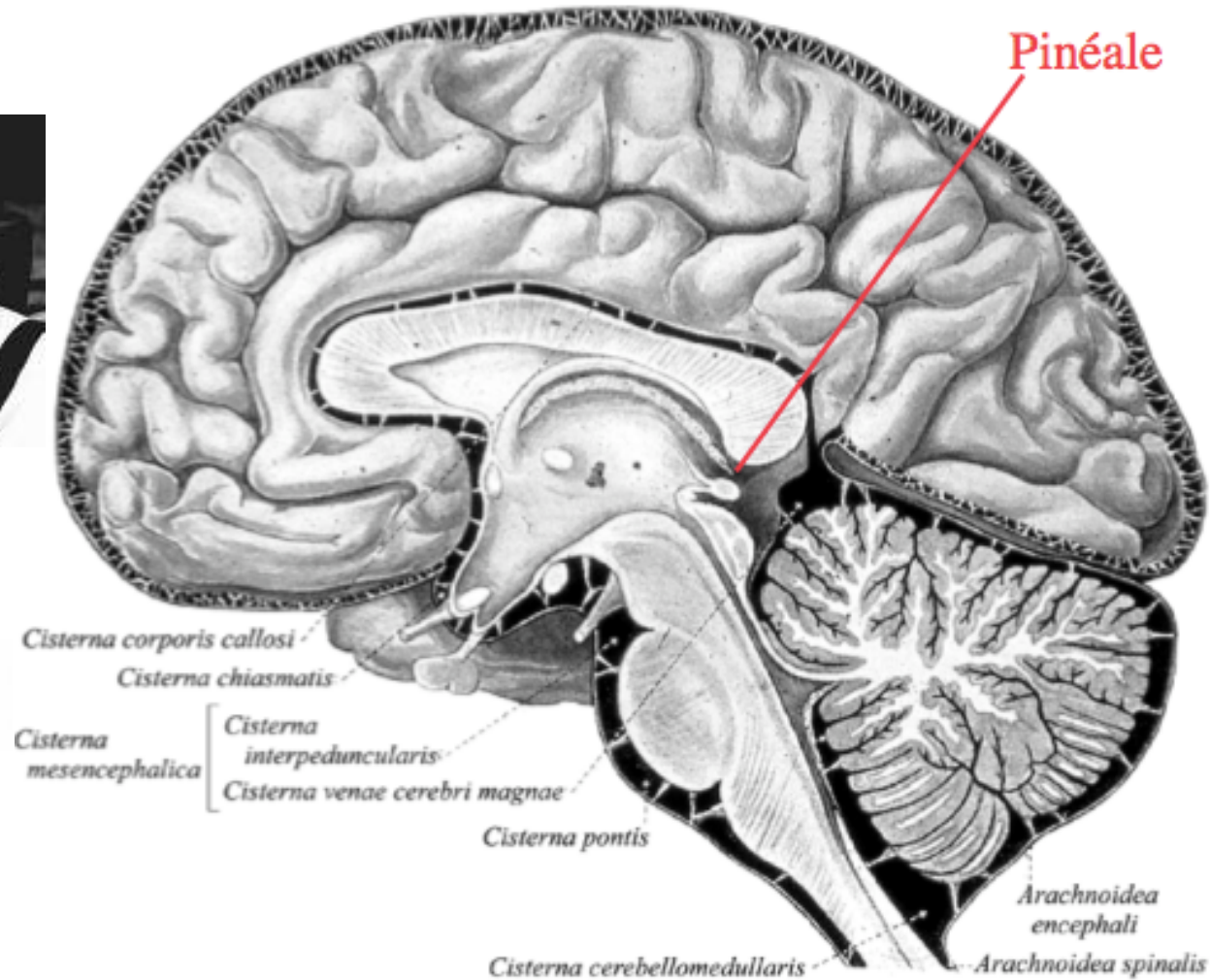
Brochet



Poulet

Un peu d'anatomie comparée

Homme

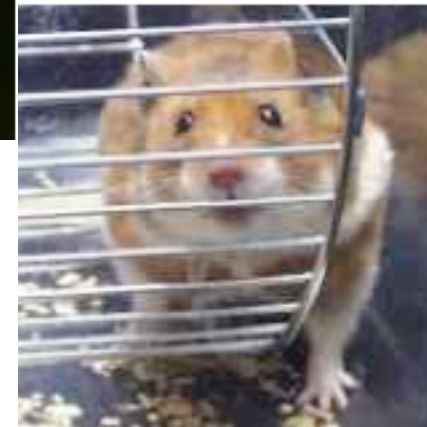


Aspects généraux des rythmes biologiques : outils d'analyse

- Mesures
- Caractéristiques
- Analyse mathématique

Mesure des activités périodiques

- Actimètres= rythmes d'activité
- Electroencephalogramme
- Electrocardiogramme
- Cinétiques hormonales



24h chrono

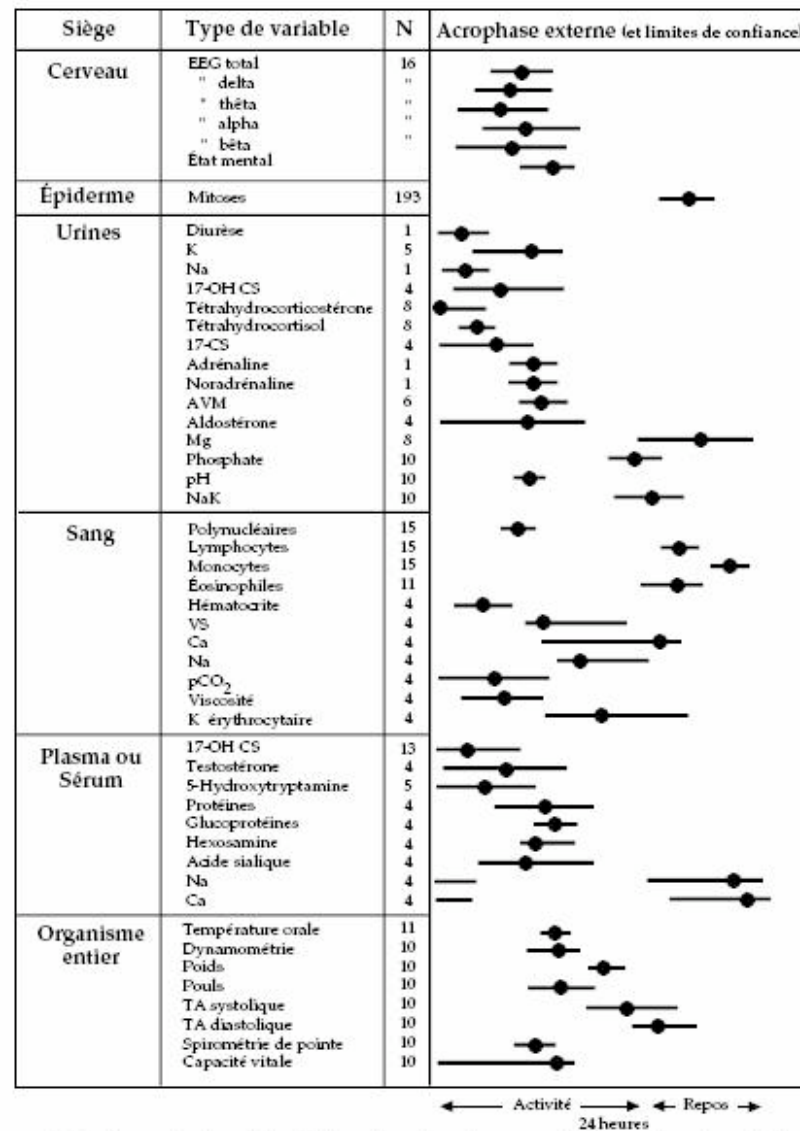
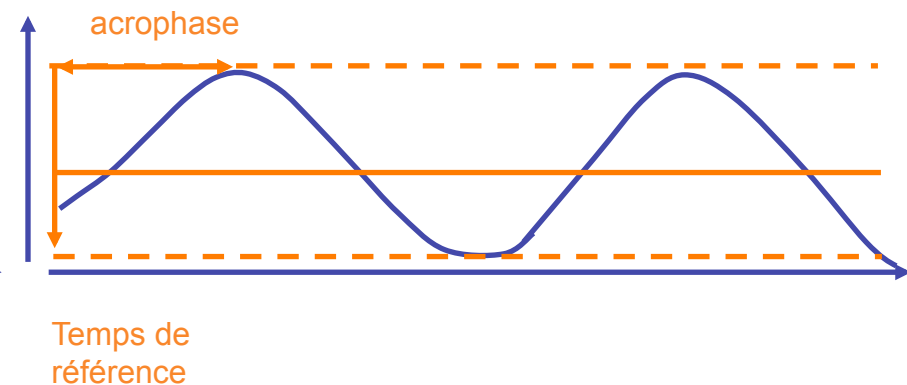
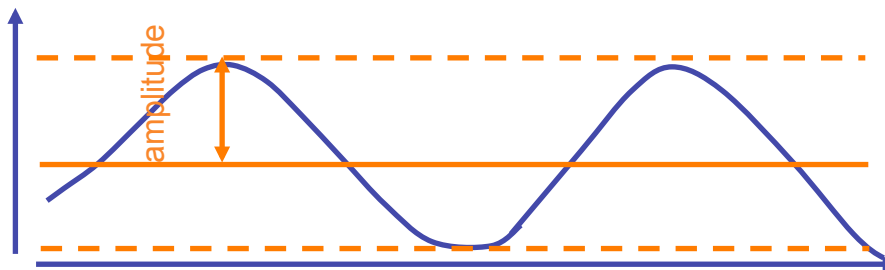
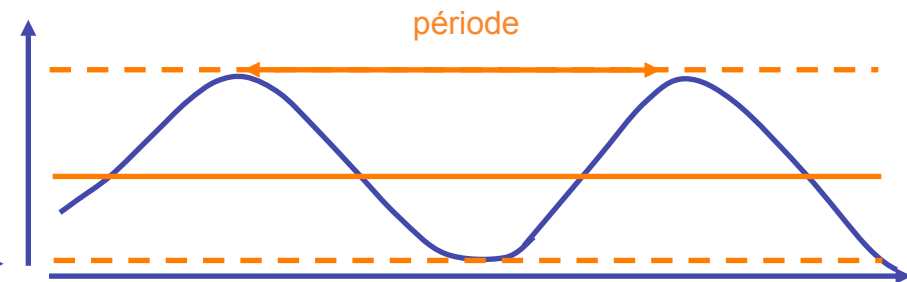
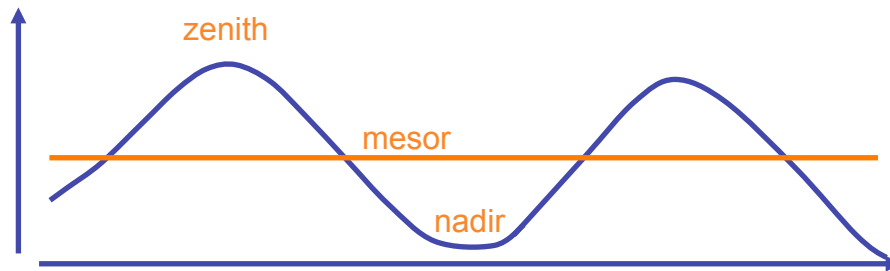


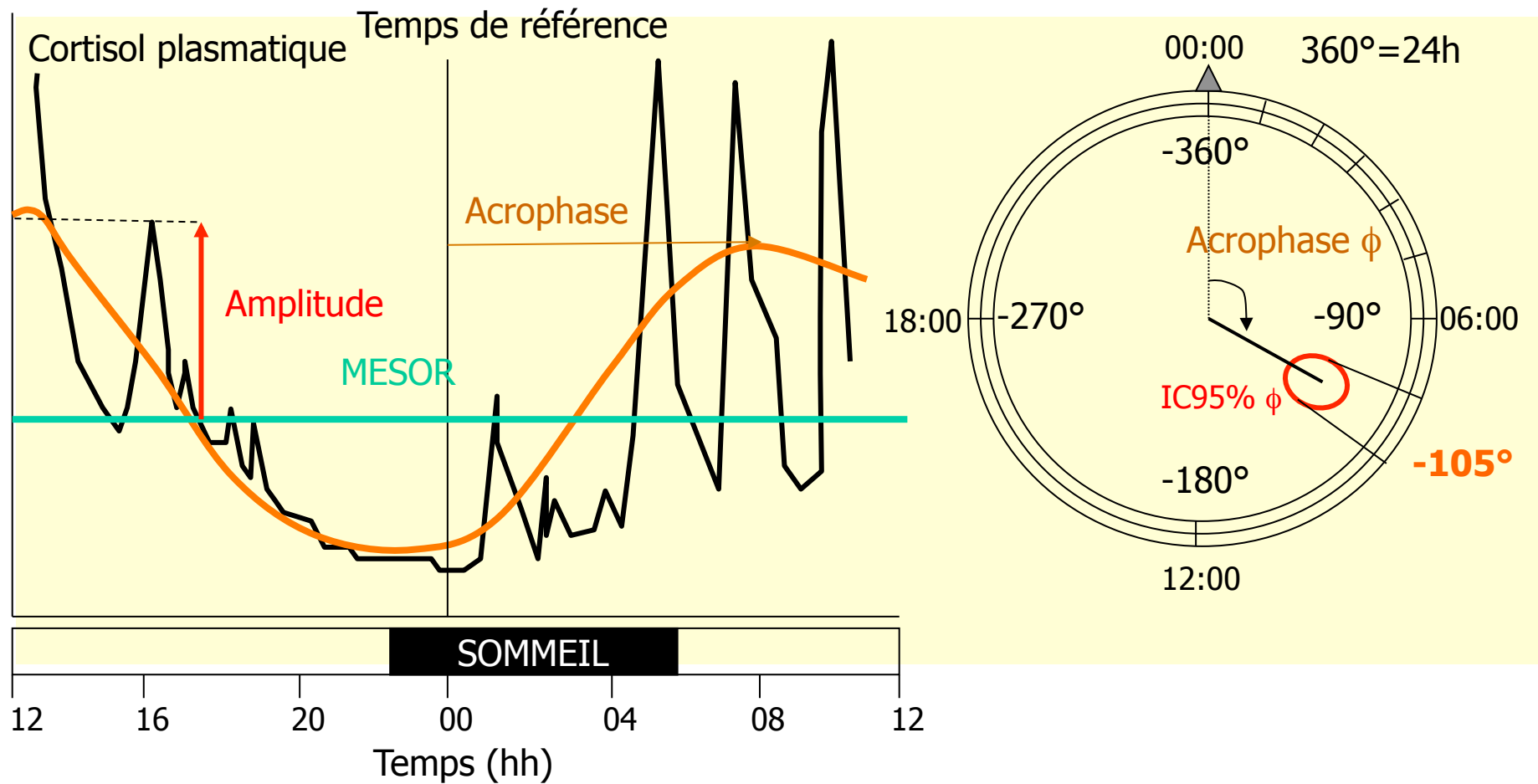
Figure 1.2 : Aspect circadien de la structure temporelle humaine (carte temporelle) (d'après Reinberg et coll., 1991)

N : nombre de sujets ; 17-OH CS : 17-hydroxycorticostéroïdes ; 17-CS : 17-cétostéroïdes ; AVM : acide vanylmandélique ; VS : vitesse de sédimentation

Caractéristiques des rythmes



Représentations

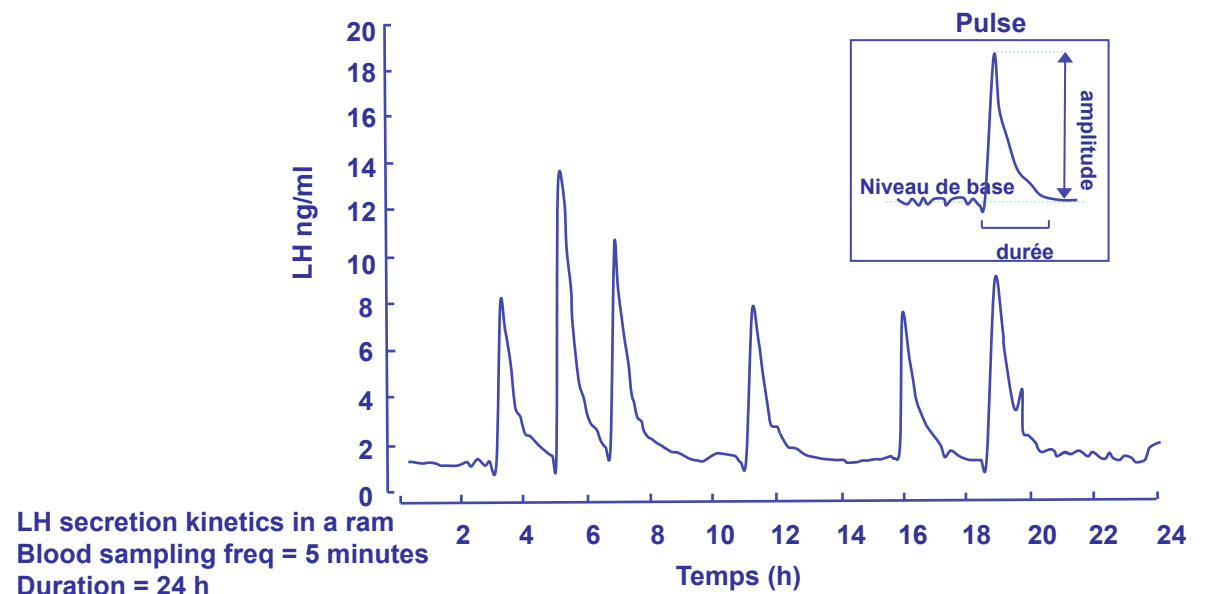


Aspects généraux des rythmes biologiques

- Rythmes ultradiens
- Rythmes circadiens
- Rythmes infradiens
- Rythmes annuels

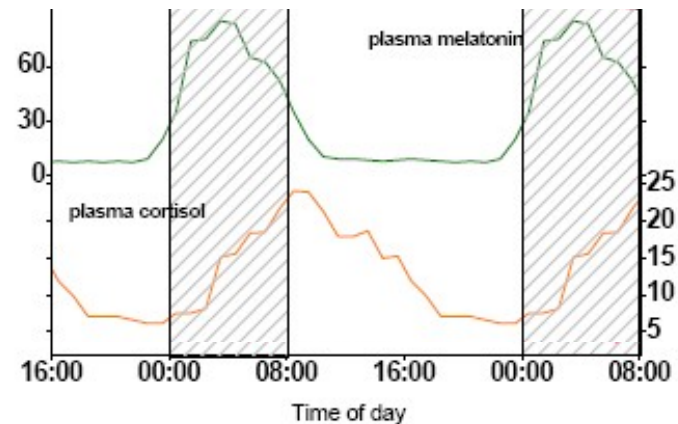
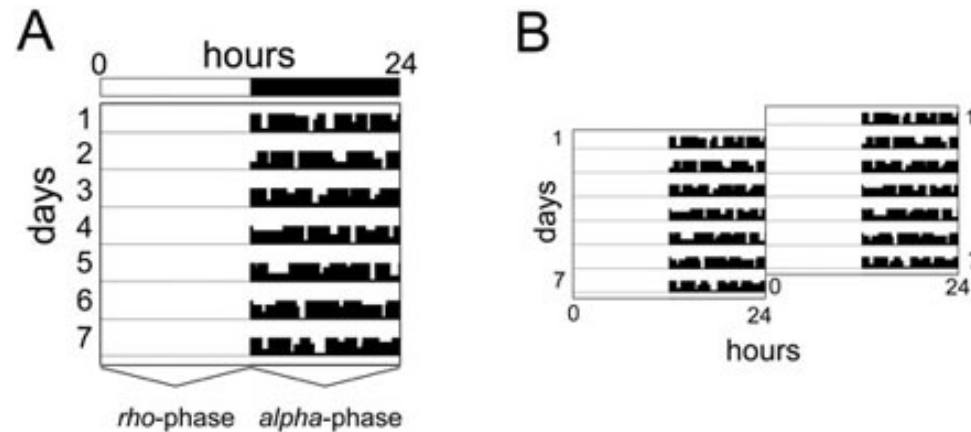
Rythmes ultradiens

- Haute fréquence $\tau < 20h$
- Rythme cardiaque
- Rythme de prise alimentaire
- Rythmes de sécrétion hormonale



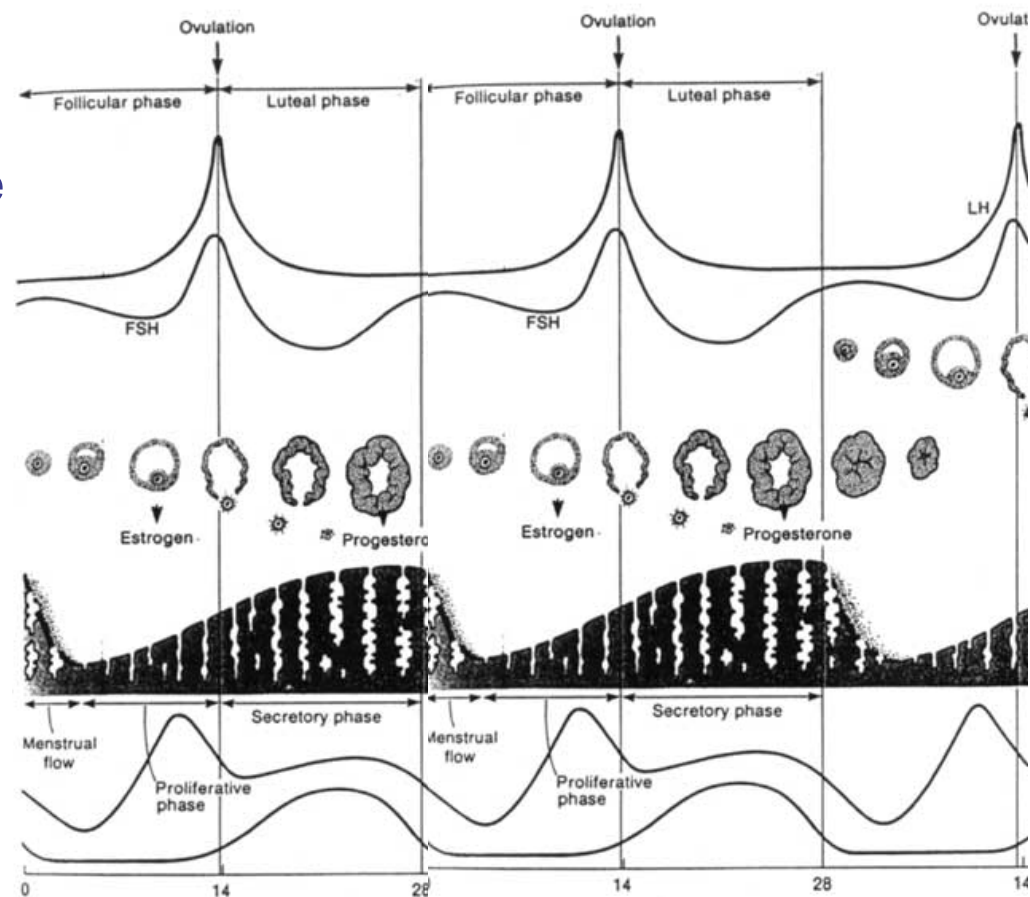
Rythmes circadiens

- Période voisine de 24h : $20 < \tau < 28$ h
- Rythme veille-sommeil
- Rythmes hormonaux



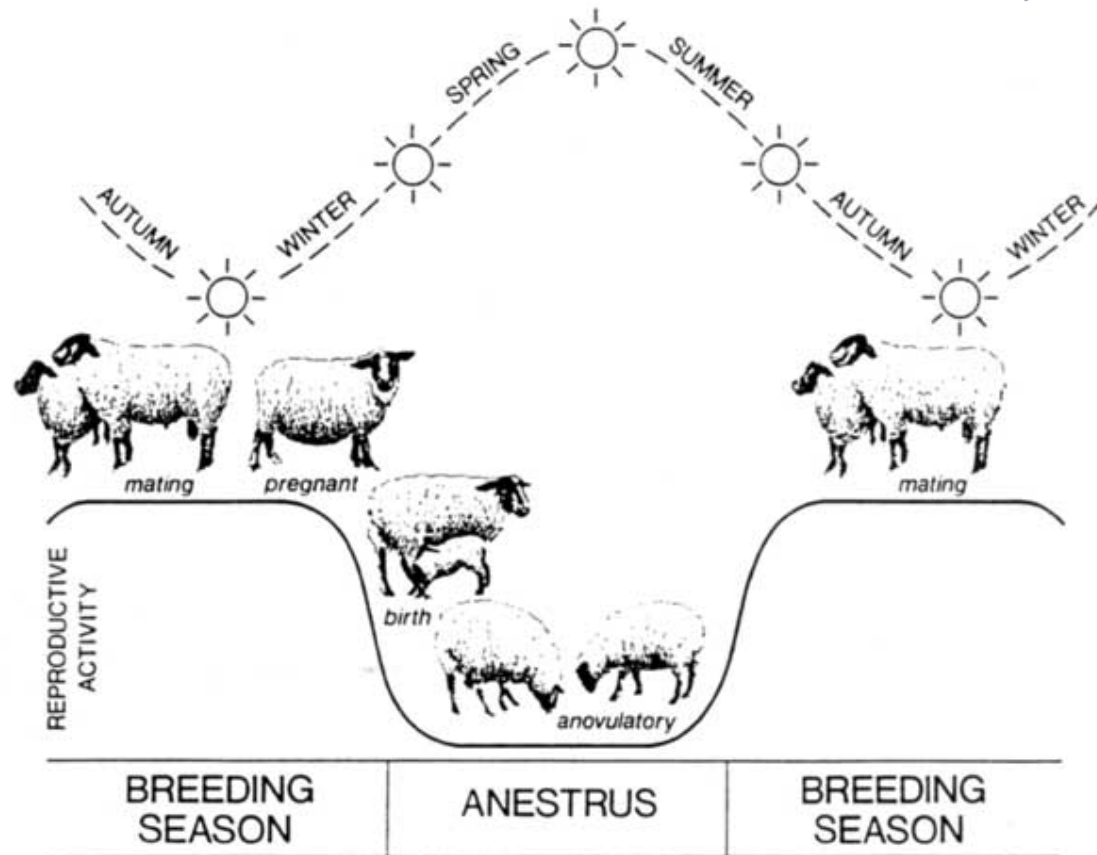
Rythmes infradiens

- $\tau > 28$ h
- Cyclicité chez la femme
- Rythmes hormonaux



Rythmes annuels

- τ # 365 jours
- Hibernation
- Mue
- Migration
- Reproduction



Hologe(s) biologique(s) interne(s) : horloge(s) cicadienne(s)

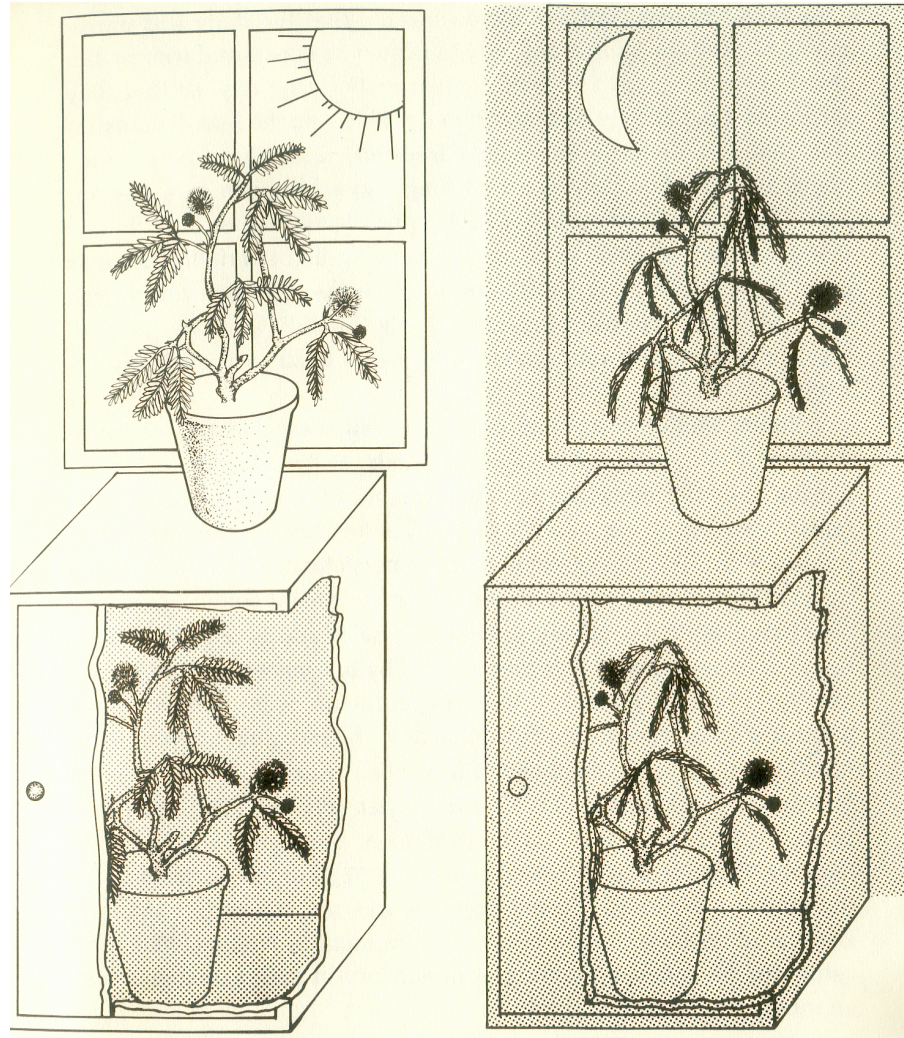
- I. Découverte des rythmes endogènes
- II. Horloge circadienne
 - 1. Localisation anatomique
 - 2. Propriétés
 - 3. Synchronisation
- III. Autres horloges
- IV. Pathologies
 - Décalage horaire
 - Travail posté
 - Travail en obscurité
 - SAD

Découverte des rythmes endogènes

- 1729, Jacques d'Ortous de Mairan: notion d'horloge biologique
- Années 50, Gustav Kramer, existence d'une horloge biologique
- 1956 Ortavant et Thibault : entraînement par la photopériode de l'activité sexuelle des petits ruminants
- 1962 expérience de Michel Siffre en isolement dans un gouffre
- 1960 Halberg «Chronopharmacologie»
- 1984 Karsch: rôle du rythme circadien de sécrétion nocturne de la mélatonine dans l'entraînement du rythme saisonnier de reproduction

Première mise en évidence d'un rythme endogène chez la sensitive (*Mimosa pudica*)

Jean-Jacques Dortous de Mairan (1729)



OBSERVATION BOTANIQUE.

ON sçait que la Sensitive est *heliotrope*, c'est-à-dire que ses rameaux & ses feuilles se dirigent toujours vers le côté d'où vient la plus grande lumière, & l'on sçait de plus qu'à cette propriété qui lui est commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui est plus particulière, elle est Sensitive à l'égard du Soleil ou du jour, ses feuilles & leurs pédicules se replient & se contractent vers le coucher du Soleil, de la même manière dont cela se fait quand on touche la Plante, ou qu'on l'agite. Mais M. de Mairan a observé qu'il n'est point nécessaire pour ce phénomène qu'elle soit au Soleil ou au grand air, il est seulement un peu moins marqué lorsqu'on la tient toujours enfermée dans un lieu obscur, elle s'épanouit encore très-sensiblement pendant le jour, & se replie ou se resserre régulièrement le soir pour toute la nuit. L'expérience a été faite sur la fin de l'Été, & bien répétée. La Sensitive sent donc le Soleil sans le voir en aucune manière; & cela paroît avoir rapport à cette malheureuse délicatesse d'un grand nombre de Malades, qui s'aperçoivent dans leurs Lits de la différence du jour & de la nuit.

Il seroit curieux d'éprouver si d'autres Plantes, dont les feuilles ou les fleurs s'ouvrent le jour, & se ferment la nuit, conserveroient comme la Sensitive cette propriété dans des lieux obscurs; si on pourroit faire par art, par des fourneaux plus ou moins chauds, un jour & une nuit qu'elles sentissent; si on pourroit renverser par là l'ordre des phénomènes du vrai jour & de la vraie nuit, &c. Mais les occupations ordinaires de M. Mairan ne lui ont pas permis de pousser les expériences jusque-là, & il se contente d'une simple invitation aux Botanistes & aux Physiciens, qui pourront eux-mêmes avoir d'autres choses à suivre. La marche de la véritable Physique, qui est l'Expérimentale, ne peut être que fort lente.

E ij

M. Marchant a lû la Description De l'*Althoea* Diosc. & Plin. C. B. Pin. 315. *Guimaive*, avec la Critique des Auteurs Botanistes sur cette Plante.

De la *Mitella Americana*, *florum foliis fimbriatis*. Inst. Rarior. Herb. 242.

Et de la *Sanicula*, seu *Cortusa Americana*, *altera, flore minuto, fimbriato*. Hort. Reg. Par.

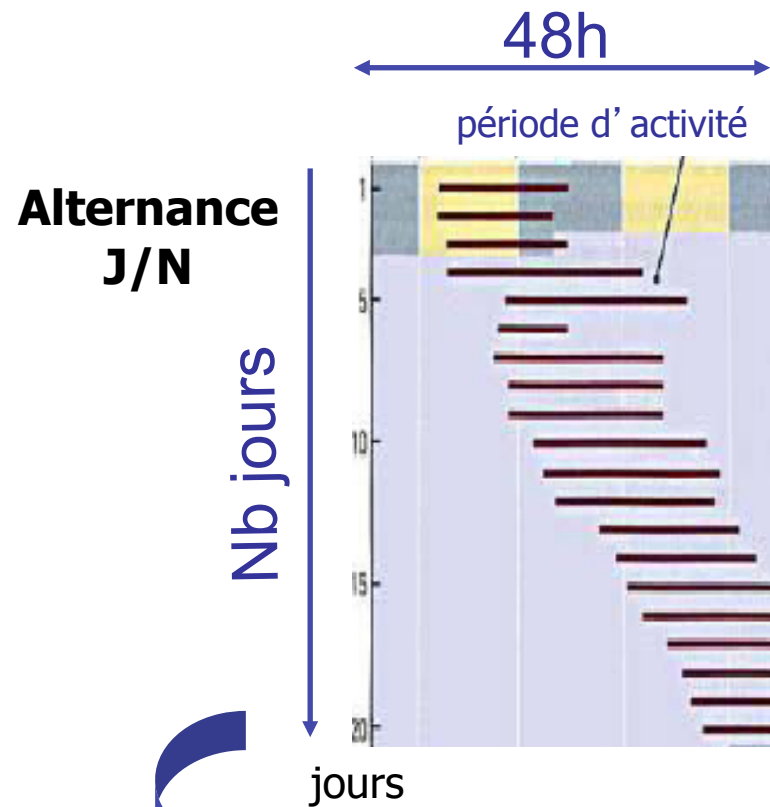


Première expérience humaine de « free running » Michel Siffre 1962

- Gouffre de Scarasson
- 18 juillet-14 septembre 1962
- 25 jours de décalage entre temps évalué et temps réel
- Rythme endogène 24h30
- Perception 4h pour 14h
- 16h d'activité 8h sommeil
- Repas décalé vers fin d'activité



Actogramme



→ Périodes d'activité pendant la phase diurne: rythme synchronisé

→ Rythme en libre cours : rythme endogène



Les rythmes circadiens sont d'origine endogène et sont synchronisés par des facteurs environnementaux

L'isolement, ça conserve !

- Stabilité du rythme veille sommeil # 24h
- Rythme spontané de la principale prise alimentaire avant la période de sommeil
- Plusieurs rythmes de 24h qui se désynchronisent : température, force musculaire, hormones surrénaliennes, sommeil
- Possibilité chez certains individus d'un rythme bicircadien # 48h
- Troubles de type décalage horaire en fin d'expérience

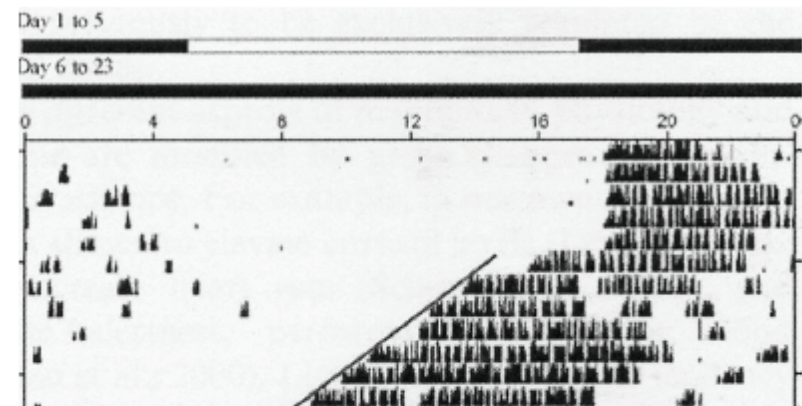
Michel Siffre 61 ans !
grotte de Clamouse

29 novembre au 14 février 2004



Libre cours en labo : pas besoin de géologues ni de spéléologue....

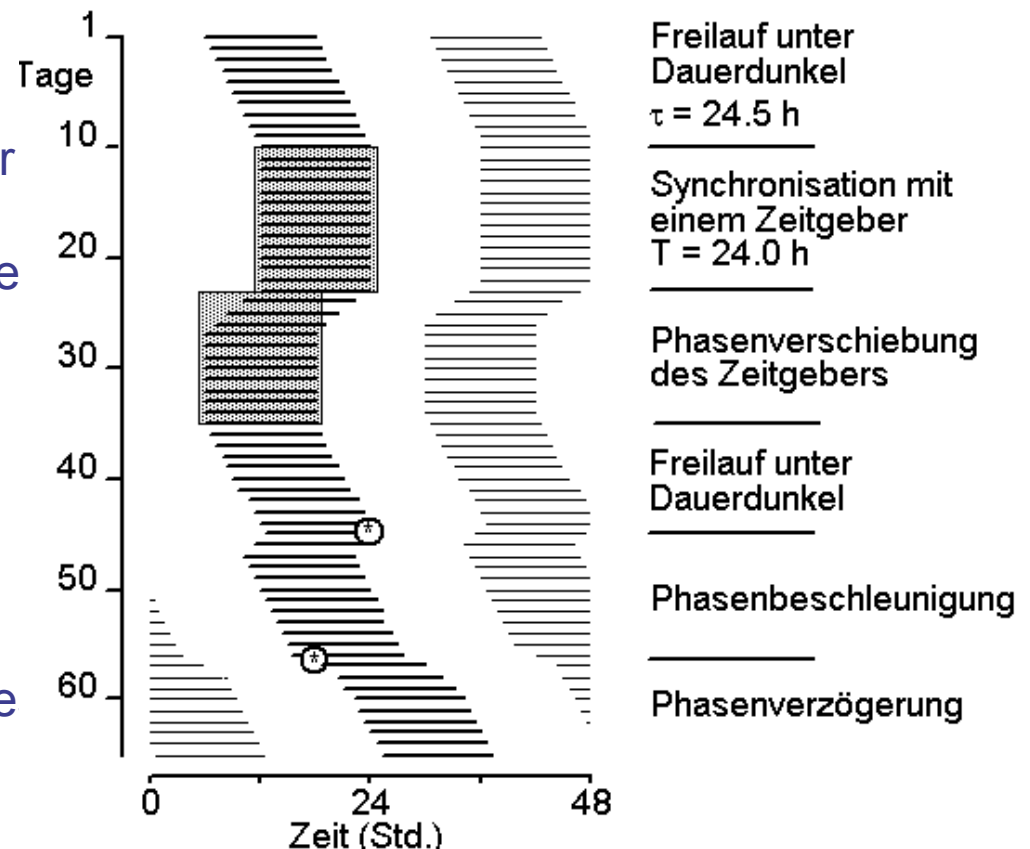
- Il suffit d'éteindre la lumière....(ou de la laisser allumée en permanence)
- Rythme nycthéméral du jour 1 à 5
- DD de 6 à 23 jours



Le rythme endogène persiste y compris dans la descendance née et maintenue en LL (test sur 25 générations (Browman, 1952))

Notion de zeitgeber et de temps circadien

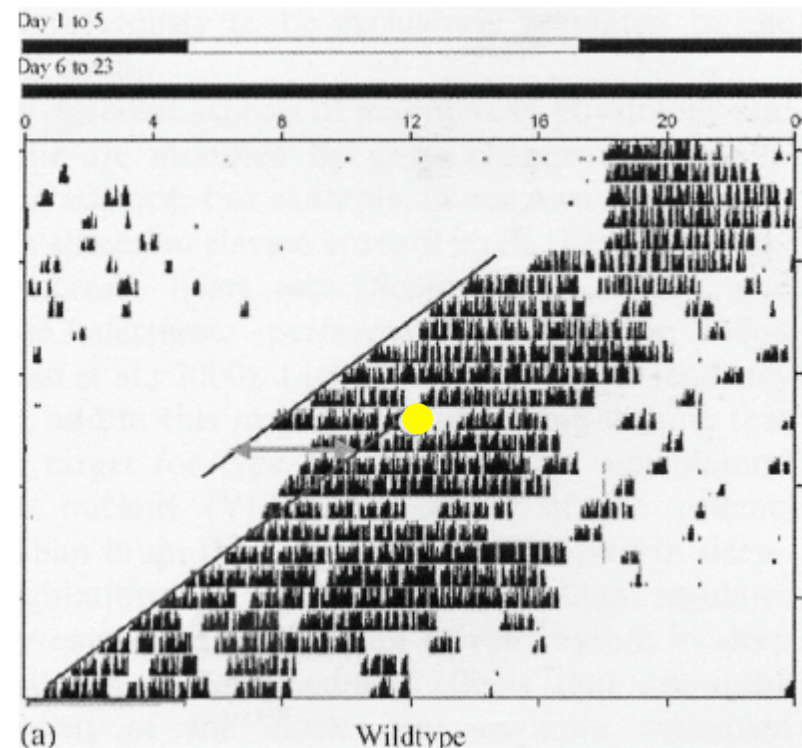
- Le zeitgeber ou donneur de temps est un facteur extérieur qui va permettre de synchroniser l'horloge interne
- Le principal zeitgeber est la lumière
- La période du zeitgeber T ne doit pas être trop éloignée de celle du rythme endogène τ sous peine de désynchronisation des rythmes endogènes



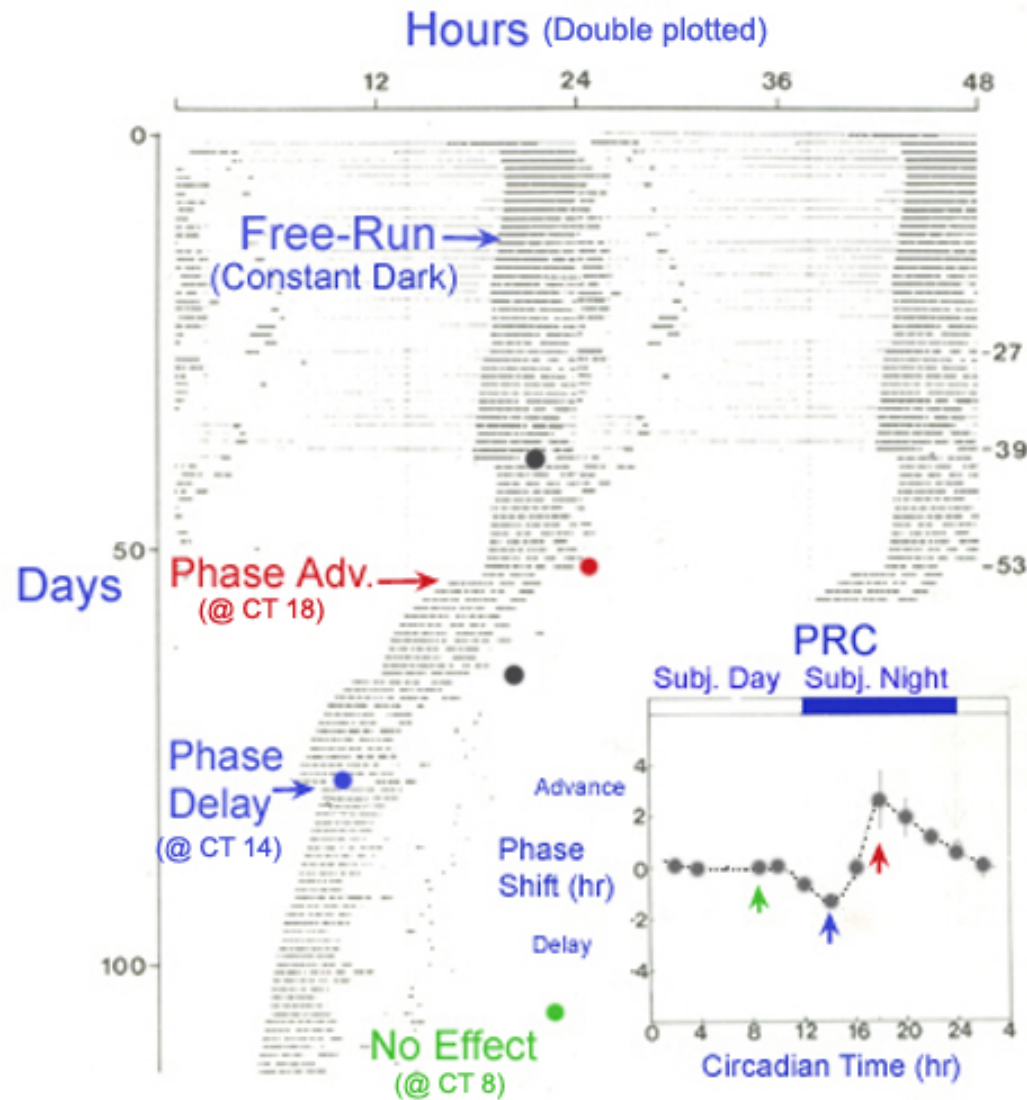
En absence de lumière, d'autres zeitgeber peuvent être utilisés

Perturbations du rythme endogène : changement de phase

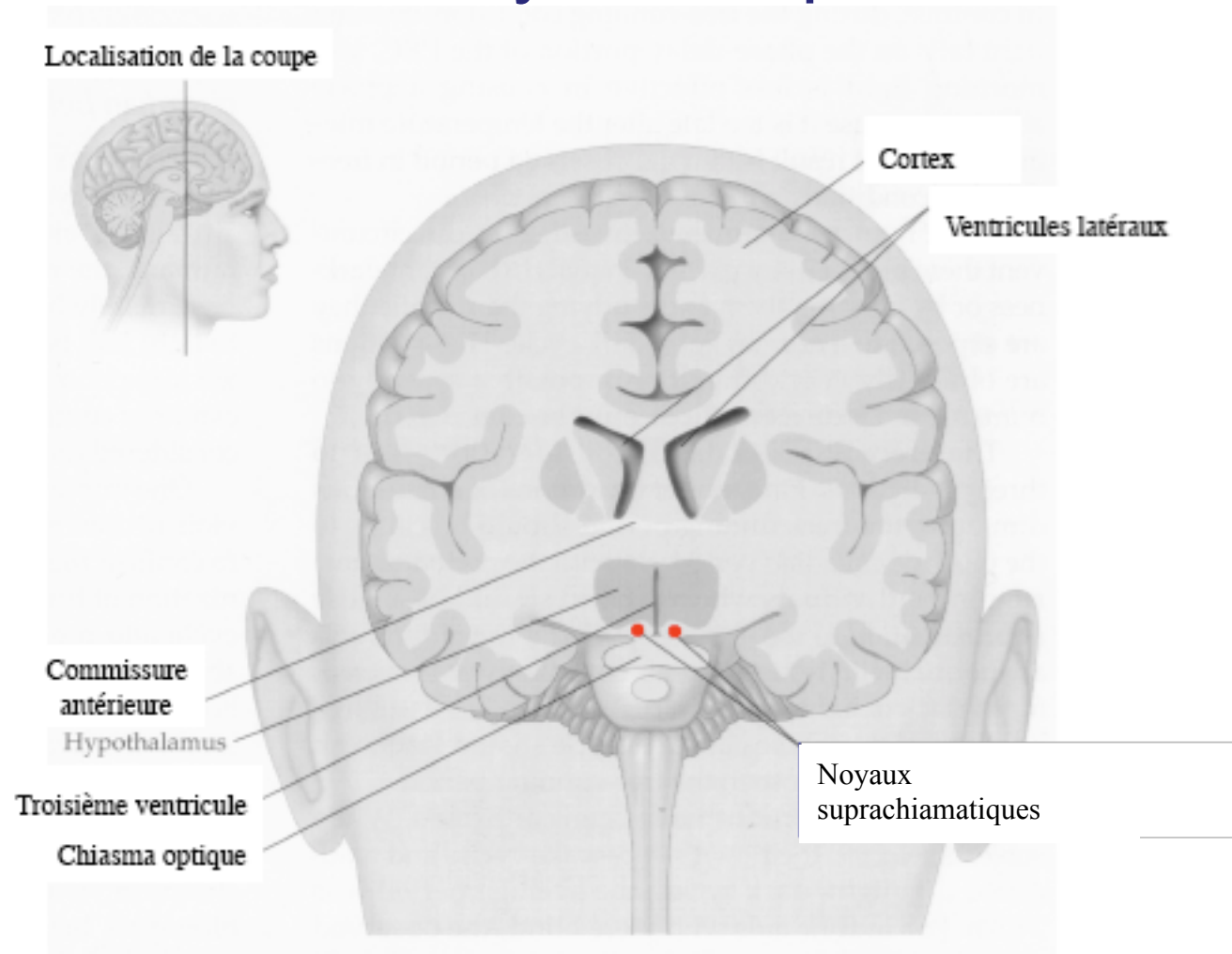
- Flash lumineux pendant la nuit « subjective » = **retard de phase**



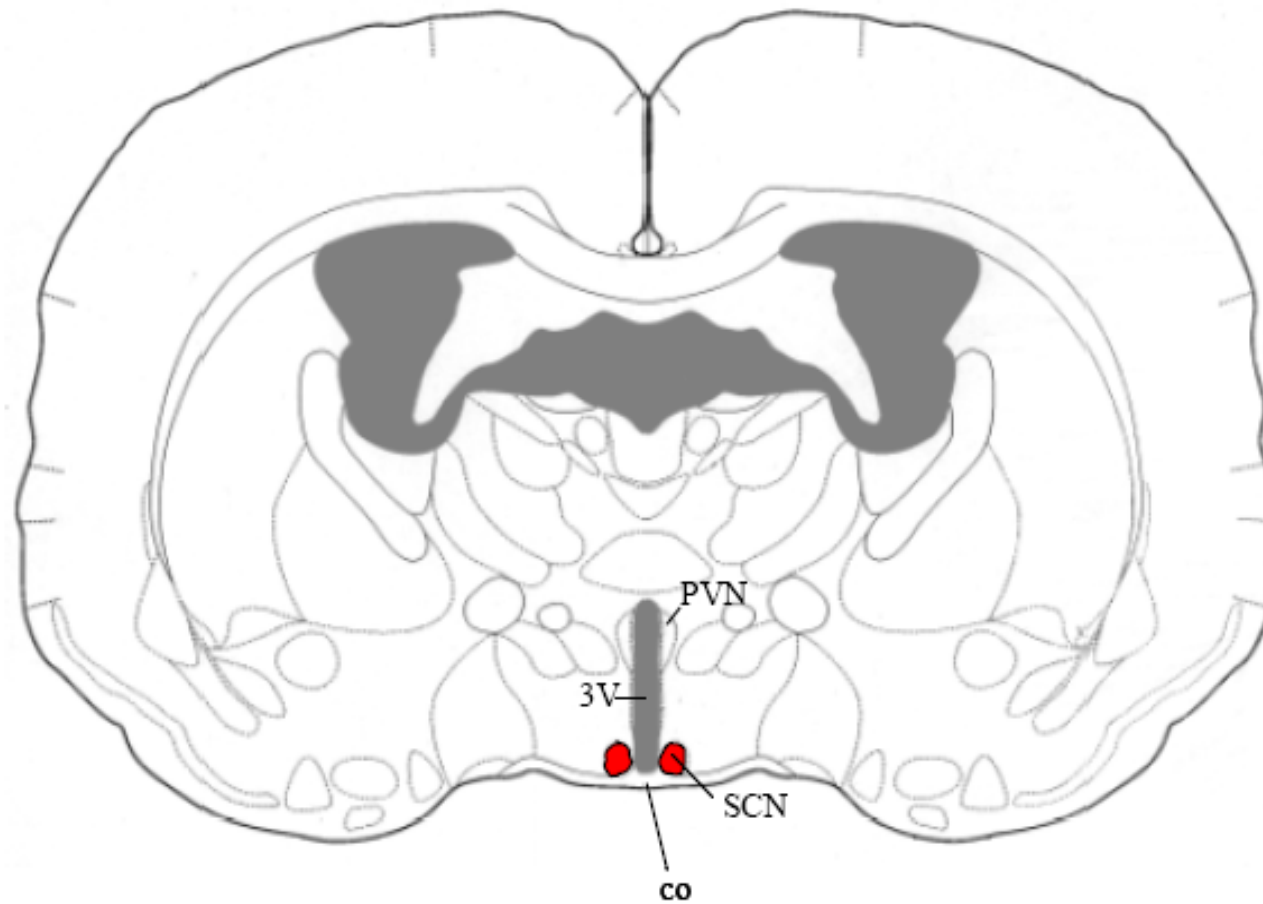
Courbe phase-réponse : PRC



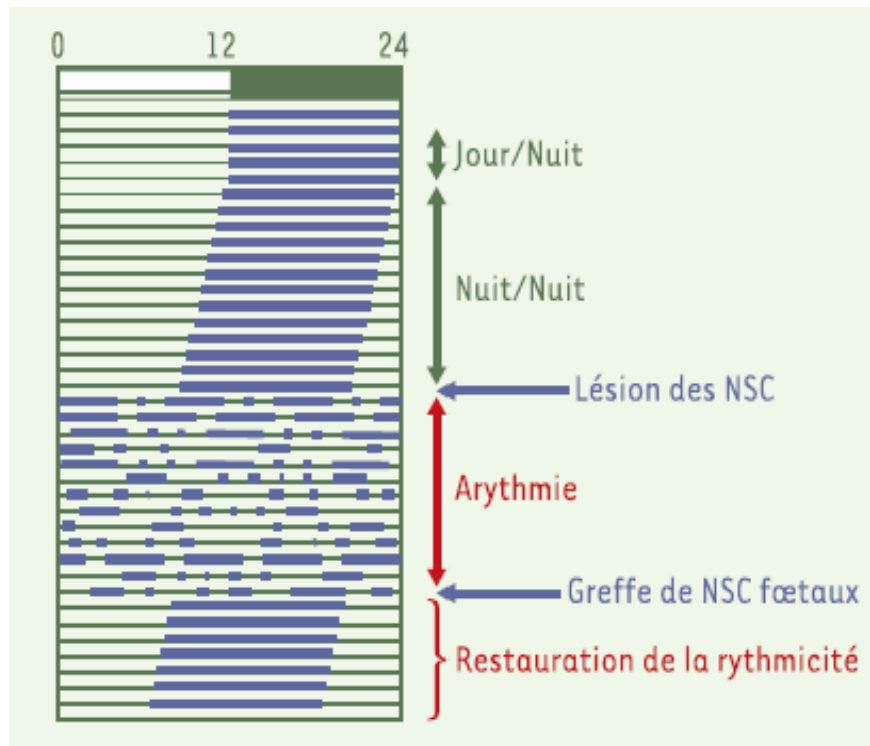
Localisation anatomique de l'horloge circadienne : les Noyaux Suprachiasmatiques



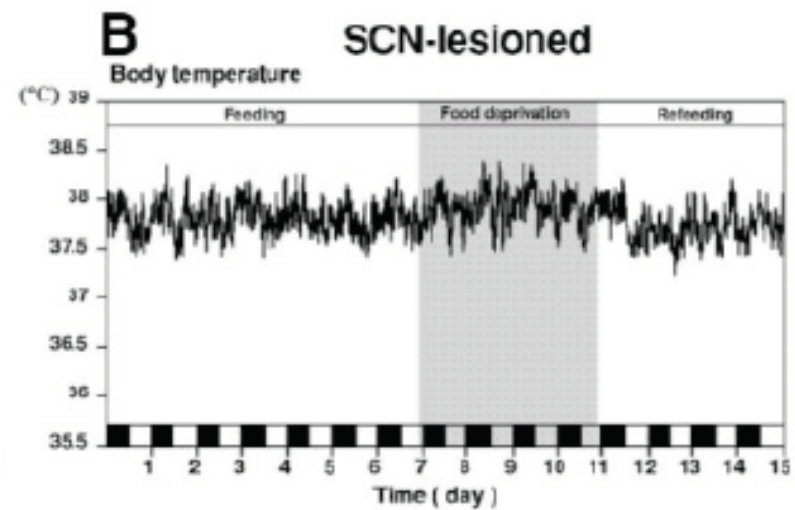
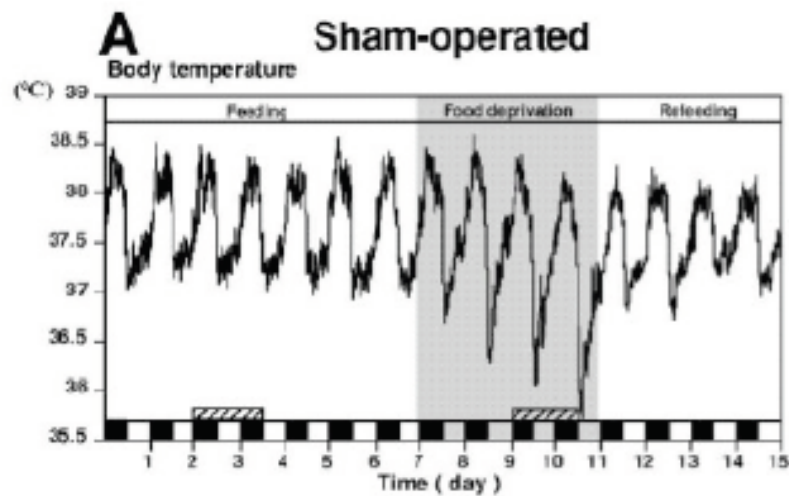
Les NSC chez les rongeurs



Expériences : lésion des NSC et greffes

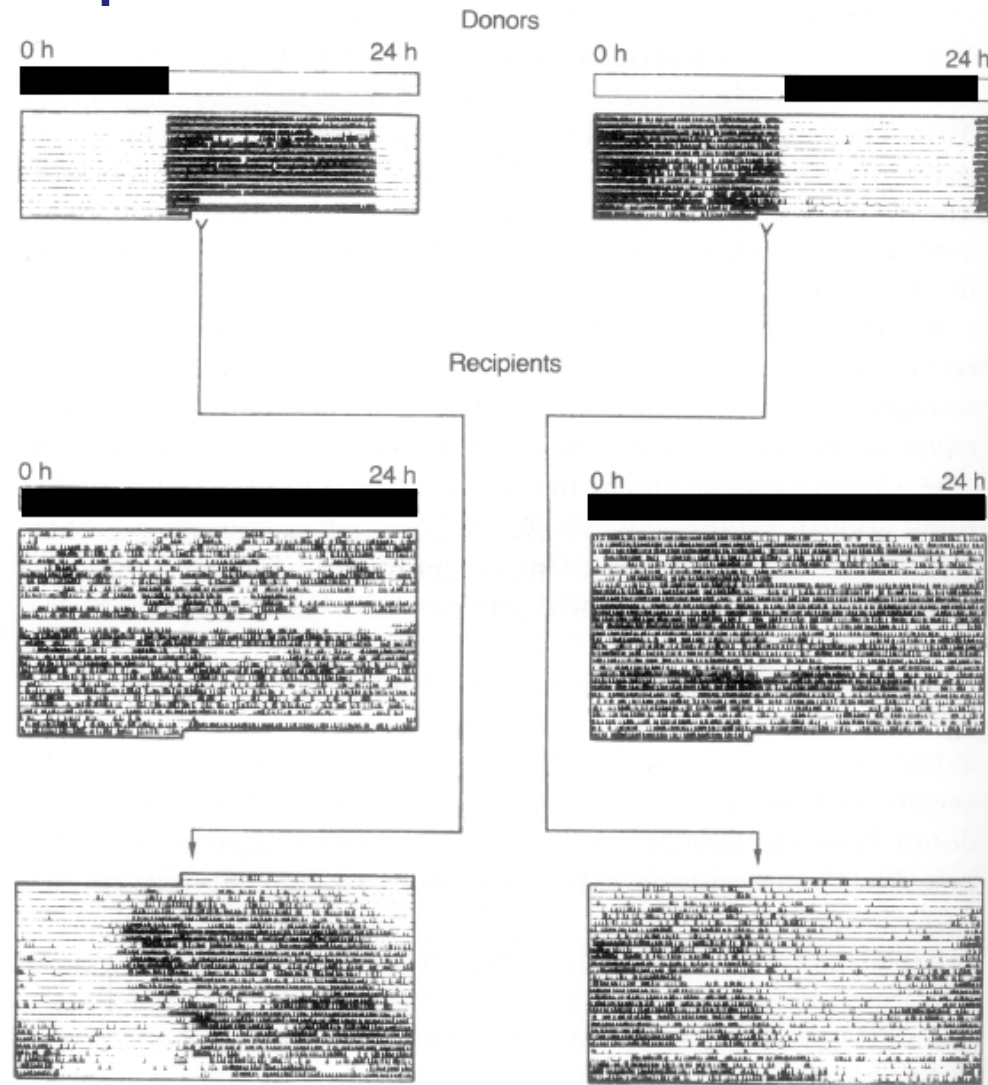


Lésion des SCN

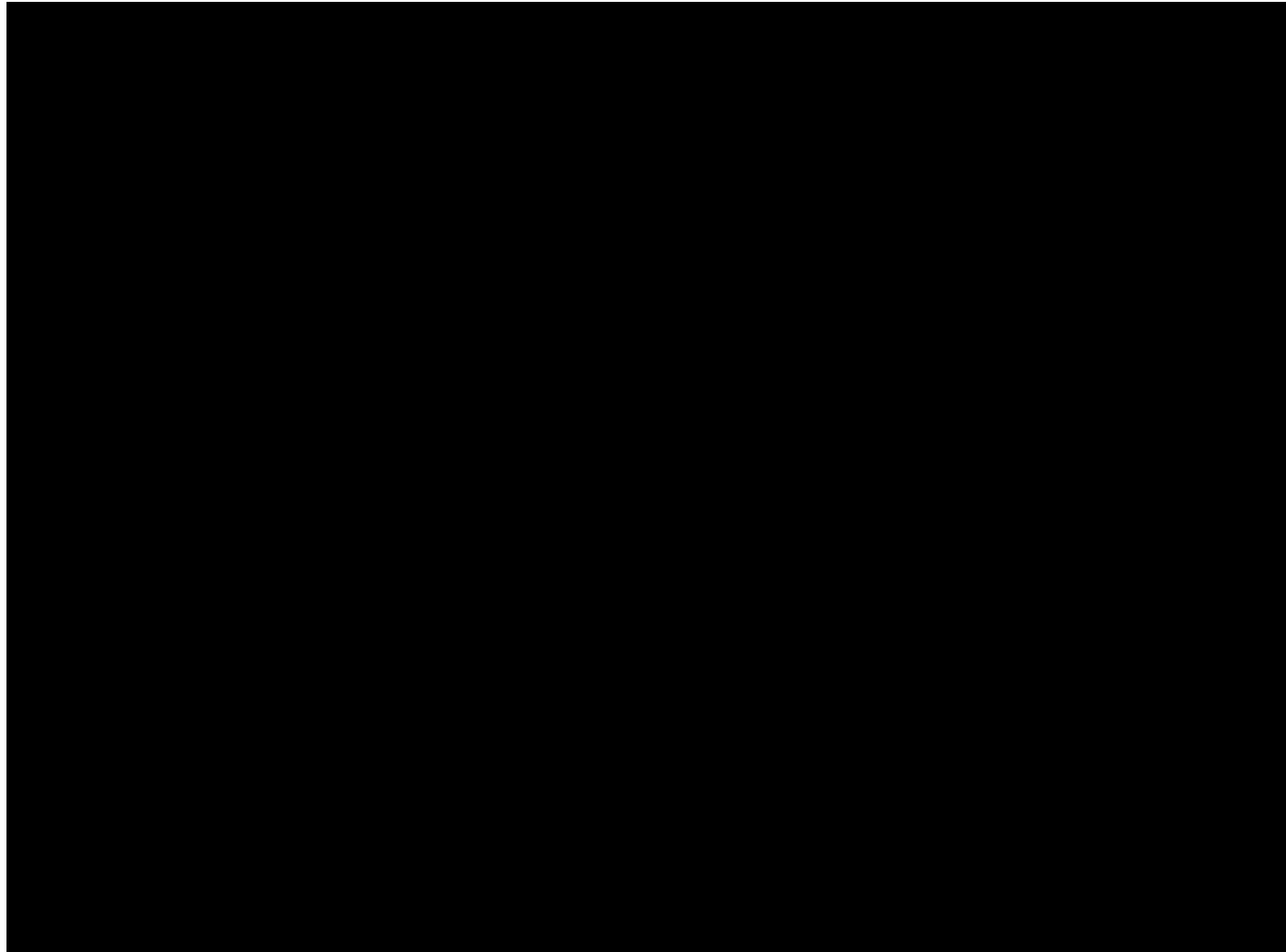


Liu et al. Brain Res 2002

Encore plus fort ! Les NSC du donneur donnent la phase !

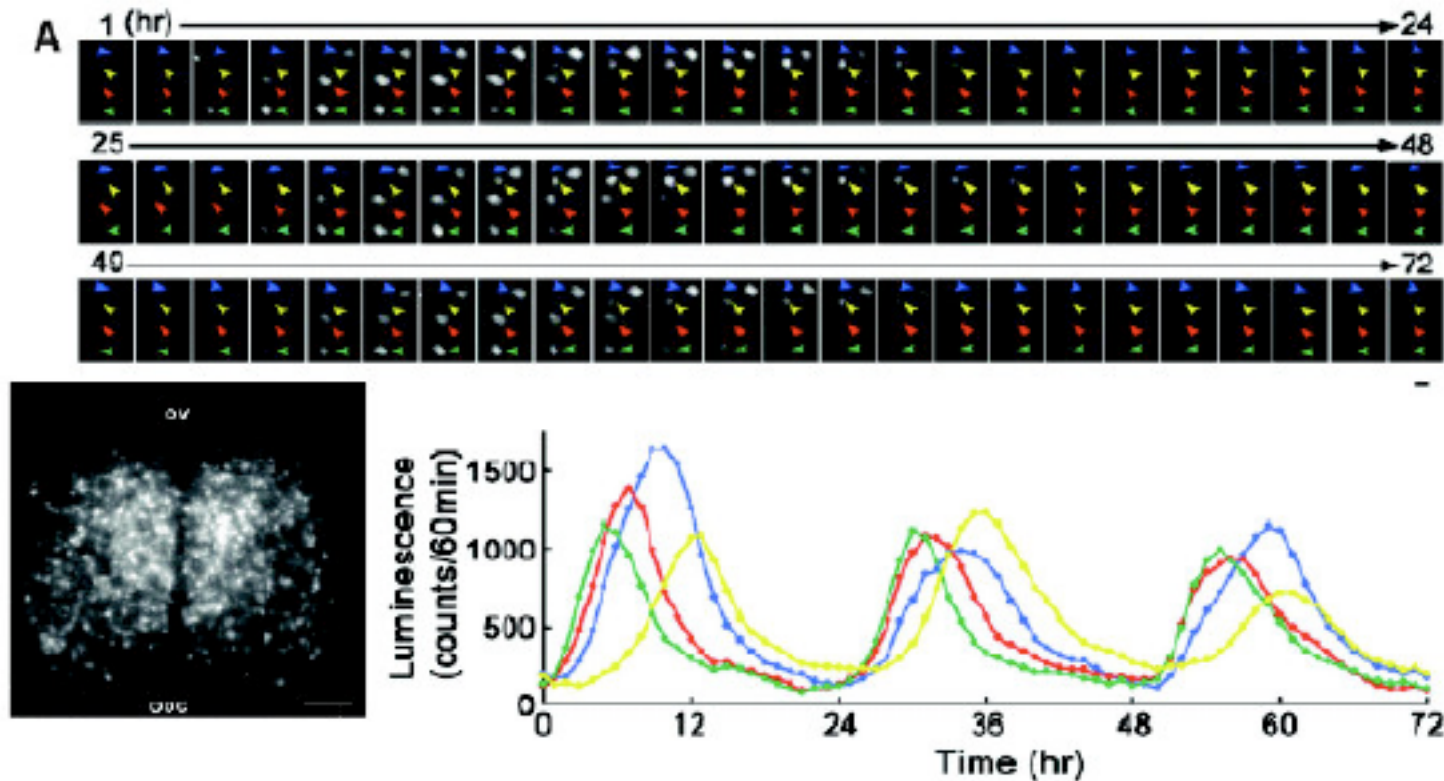


Variations d'expression de *per1*



Yamaguchi et al. 2003 Science

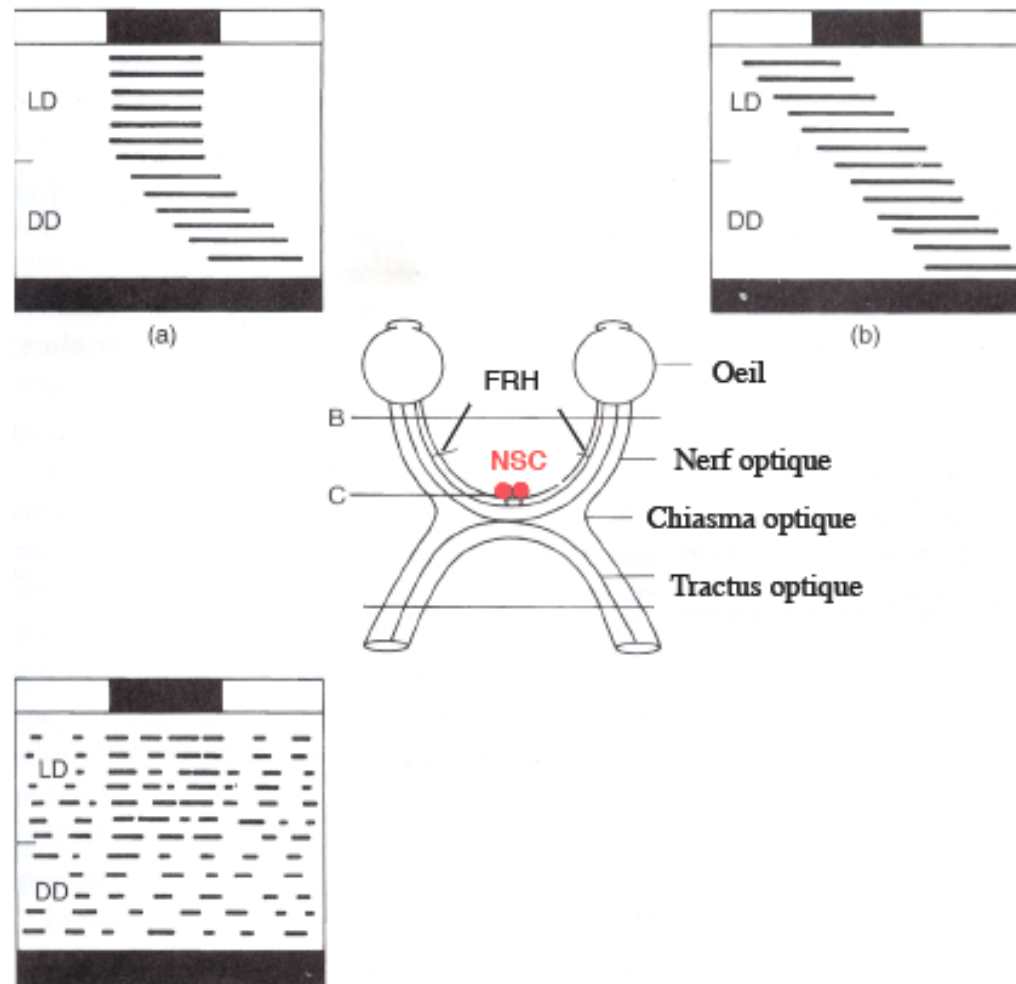
Même isolés et maintenu en culture cellulaire, les NSC donne le rythme



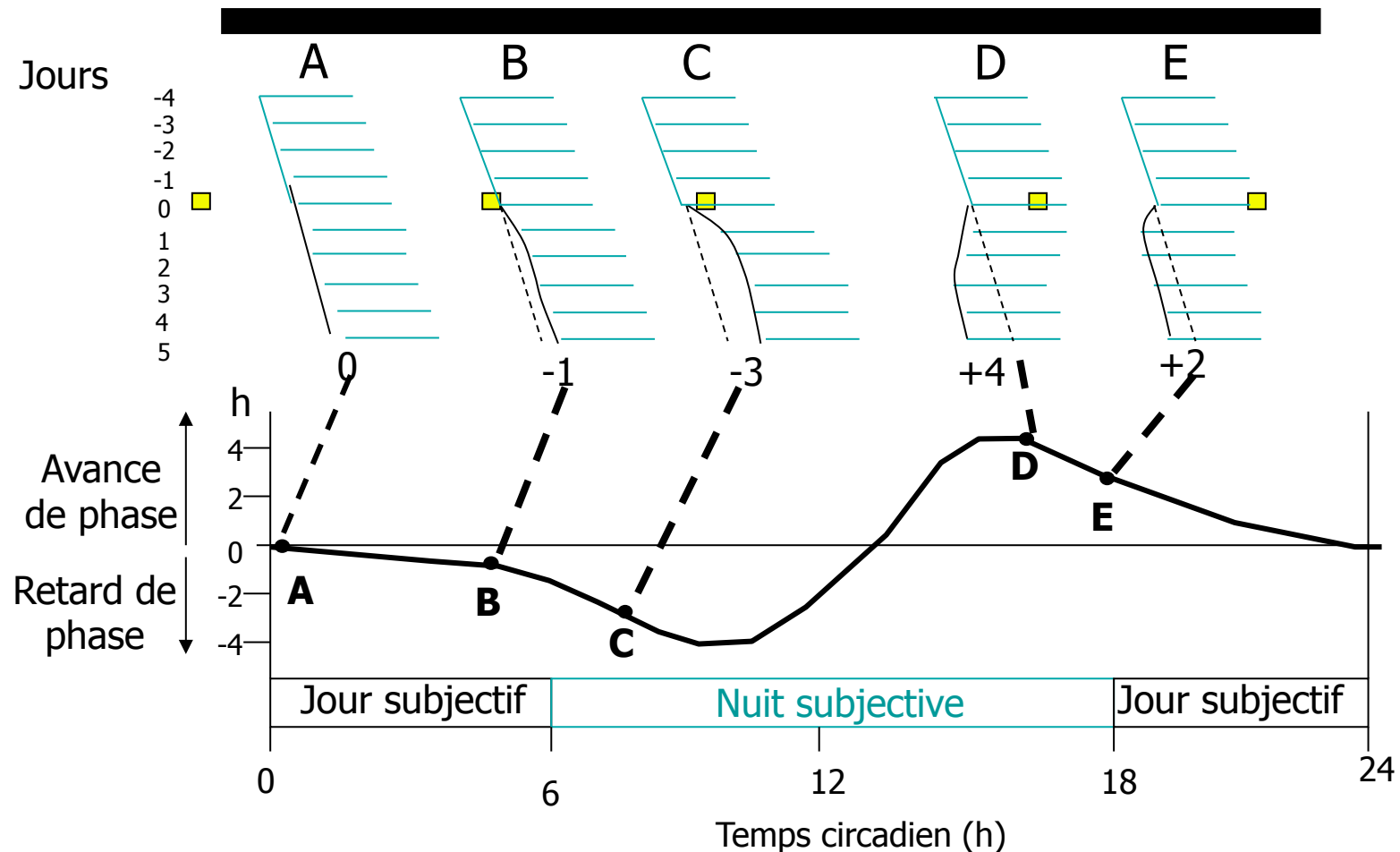
Yamaguchi et al. (2003) Science

Pour résumer

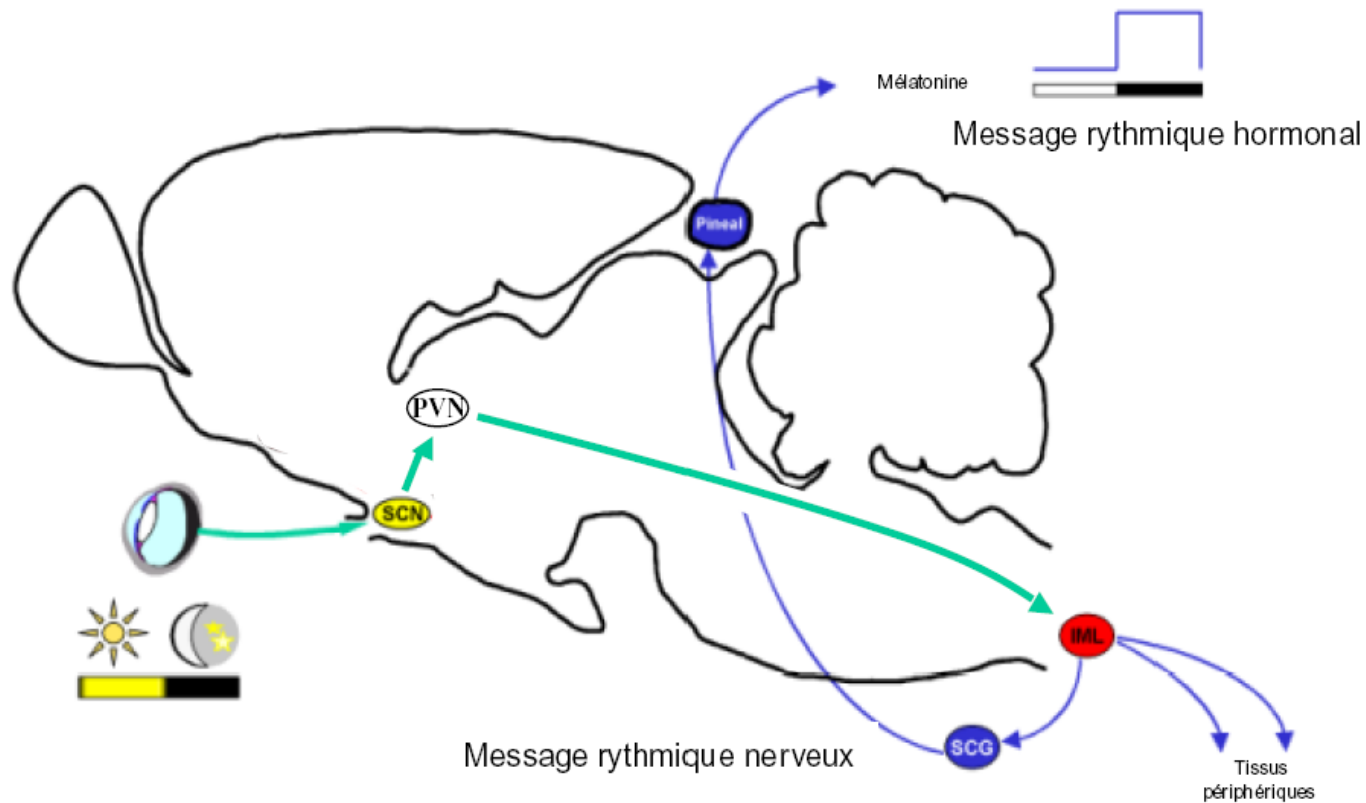
- Absence de perception lumineuse (section nerfs optiques, cécité) : type libre cours DD
- Destruction des NSC, lésion hypothalamique : abolition de tout rythme



Synchronisation de l'horloge circadienne: effet d'un flash lumineux

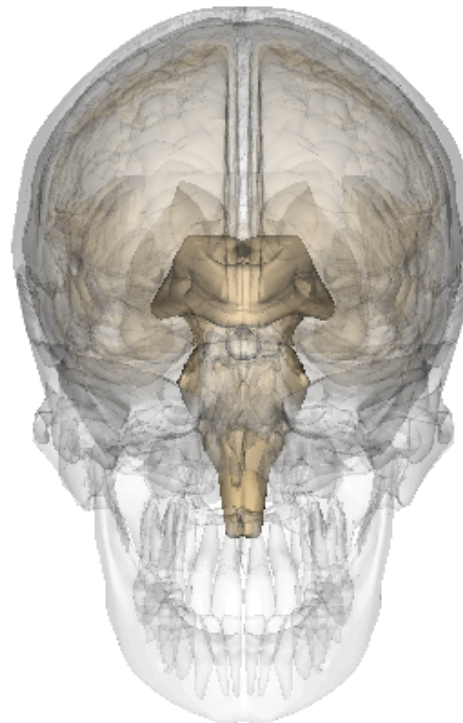


Pour résumer



IML, colonne intermédiolatérale de la moelle épinière ; PVN, noyaux paraventriculaires hypothalamiques ; SCN: noyaux suprachiasmatiques; SCG, ganglions cervicaux supérieurs.

Le siège de l'âme selon Descartes



Le « 3^{ème} œil »



Descartes 1641 Méditations métaphysiques

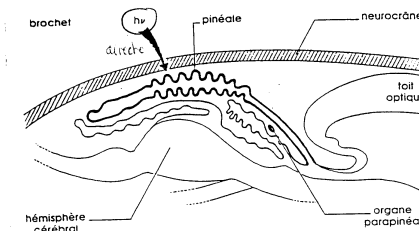


FIGURE 1. BROCHET.
Partie antérieure de l'encéphale avec
la pinéale en position dorsale.
(D'après J. Falcon, in Collin J.-P. et
al., *La Recherche*, 1988, 203, 1154-
1165).

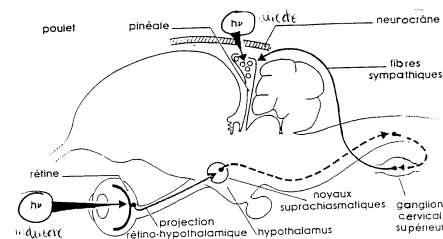


FIGURE 2. POULET.
Organisation du système circadien
contrôlant la synthèse de la mélatonine.
Voir commentaires dans le texte.
(D'après Collin J.-P. et al., *La
Recherche*, 1988, 203, 1154-1165).

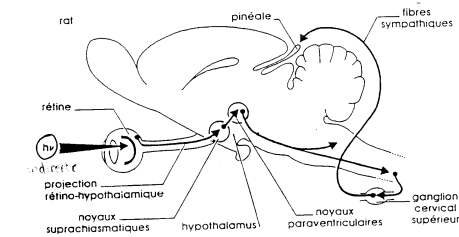


FIGURE 3. RAT.
Mêmes légende et référence qu'à la
Figure 2.

Synthèse de la mélatonine

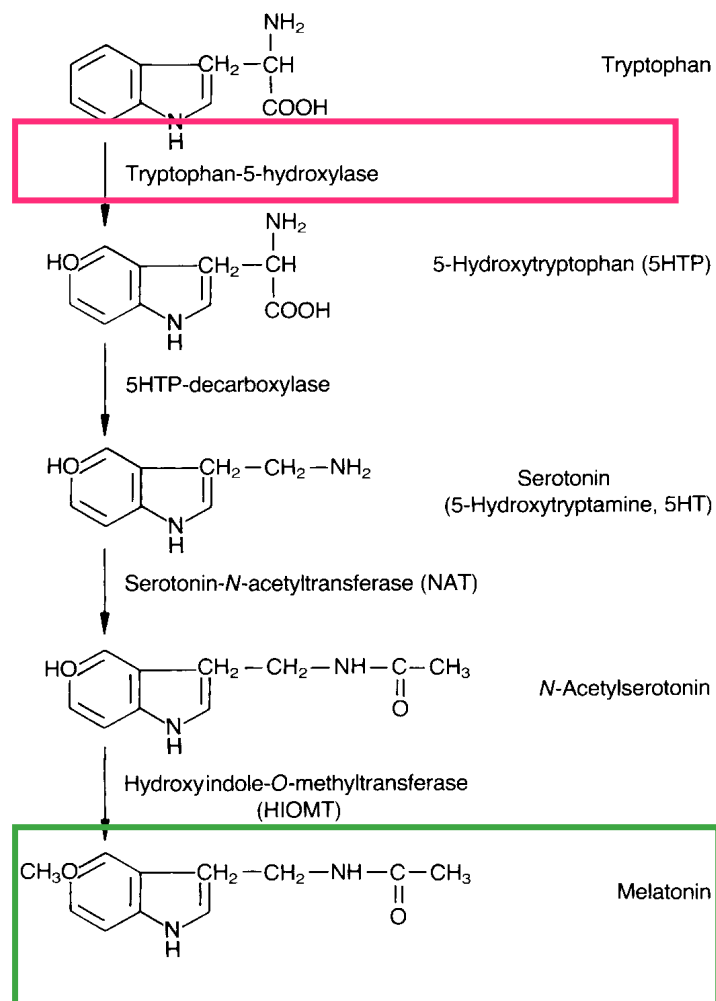
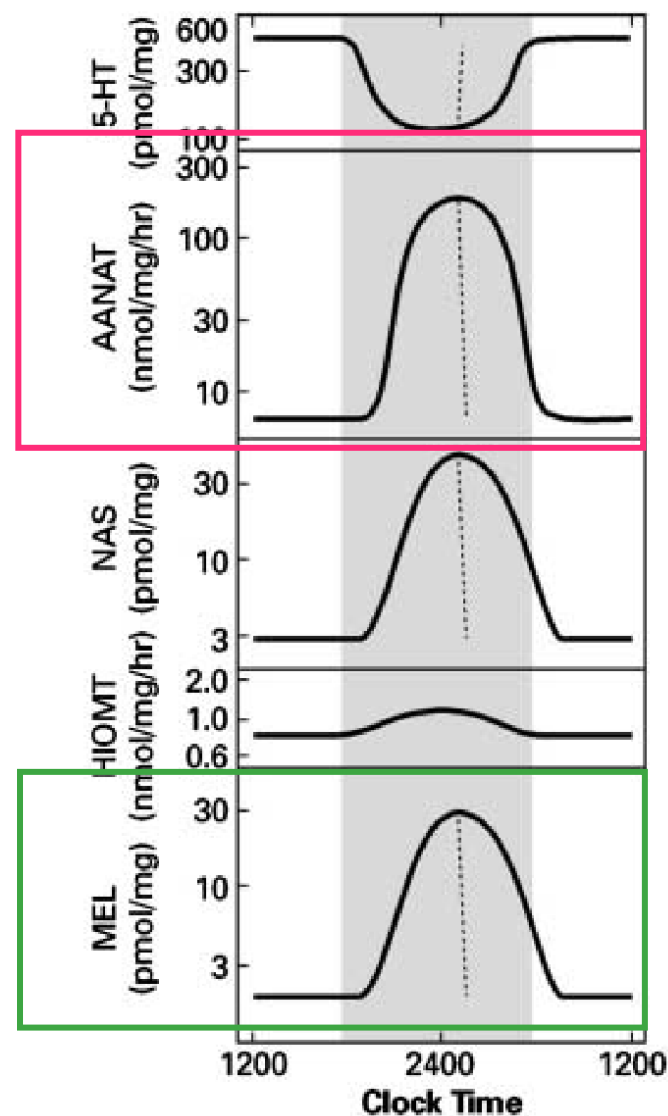
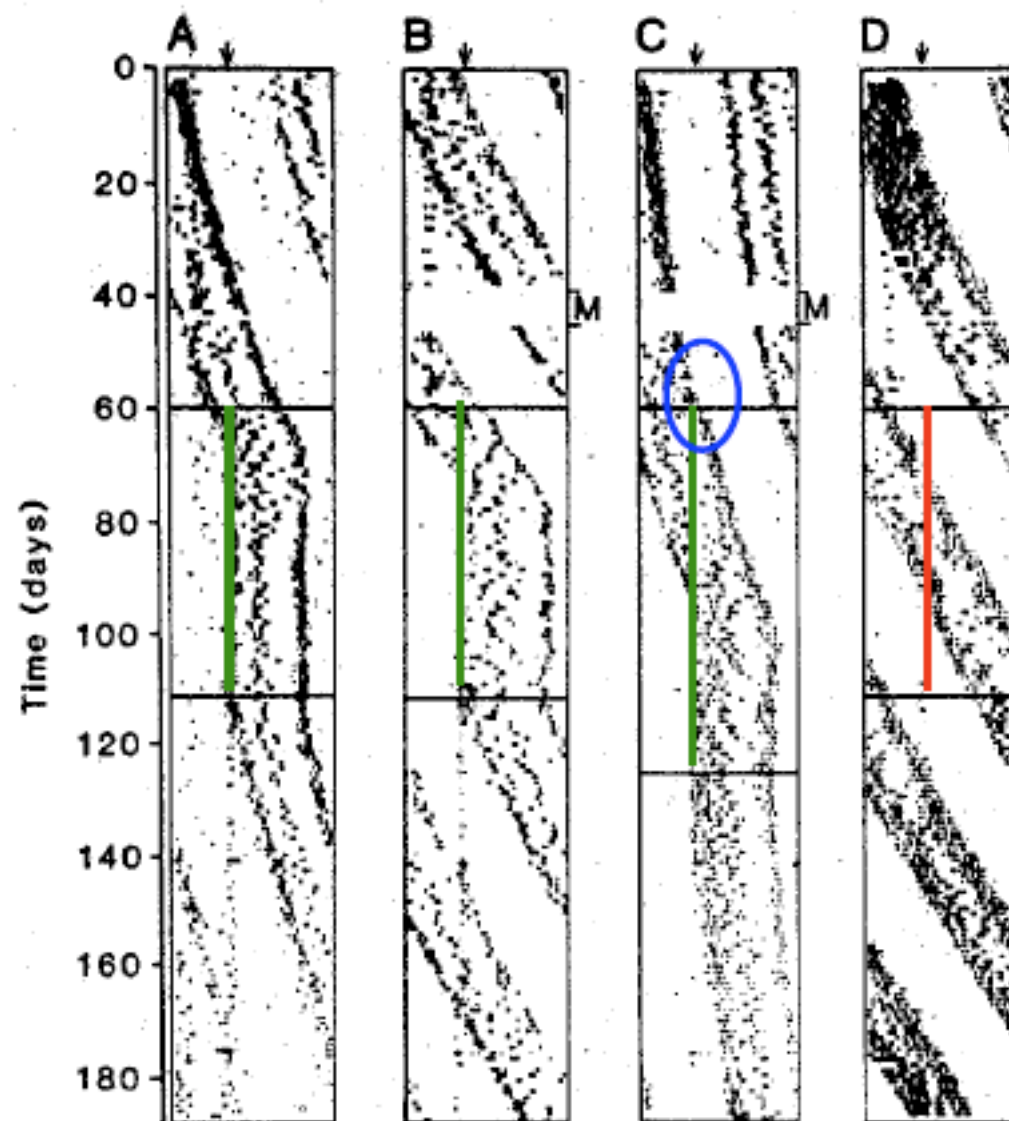


Fig. 3.2 The chemical structure of melatonin and its synthetic pathway from tryptophan.



La mélatonine : messenger du zeitgeber lumière

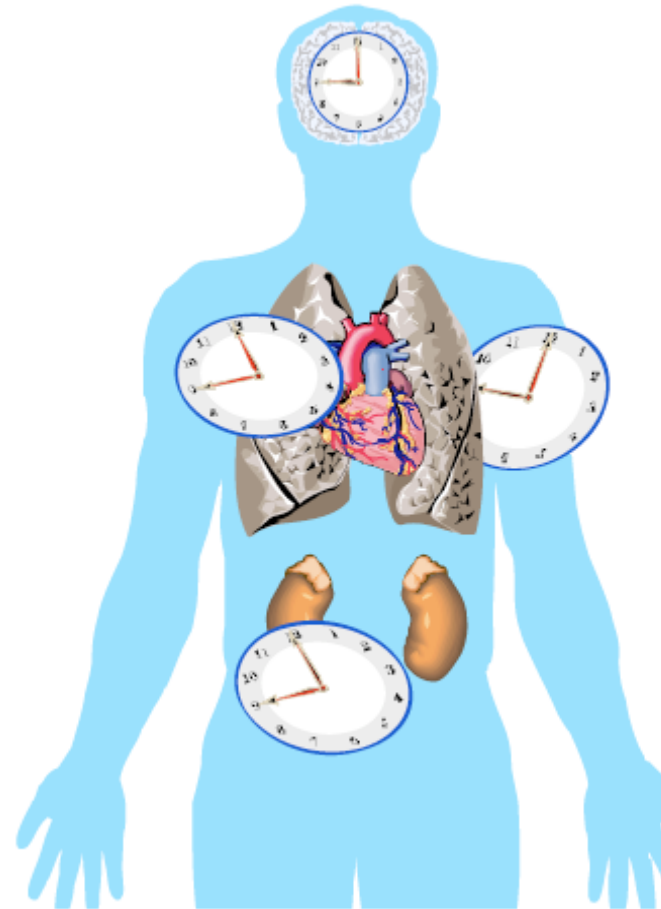
Mélatonine



placebo

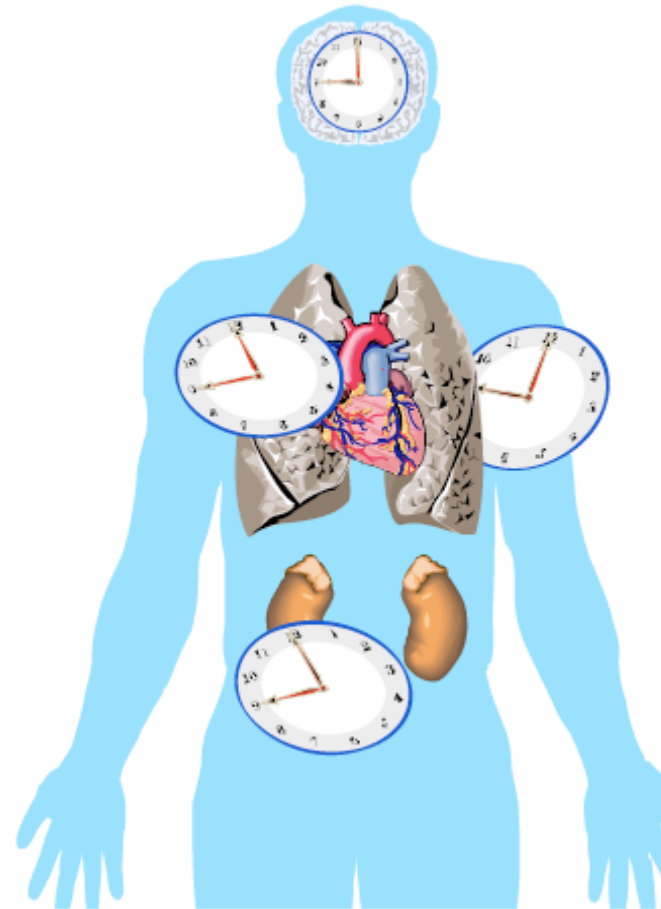
Autres horloges internes

- L'analyse des effets de décalage de phase a permis d'identifier des horloges secondaires



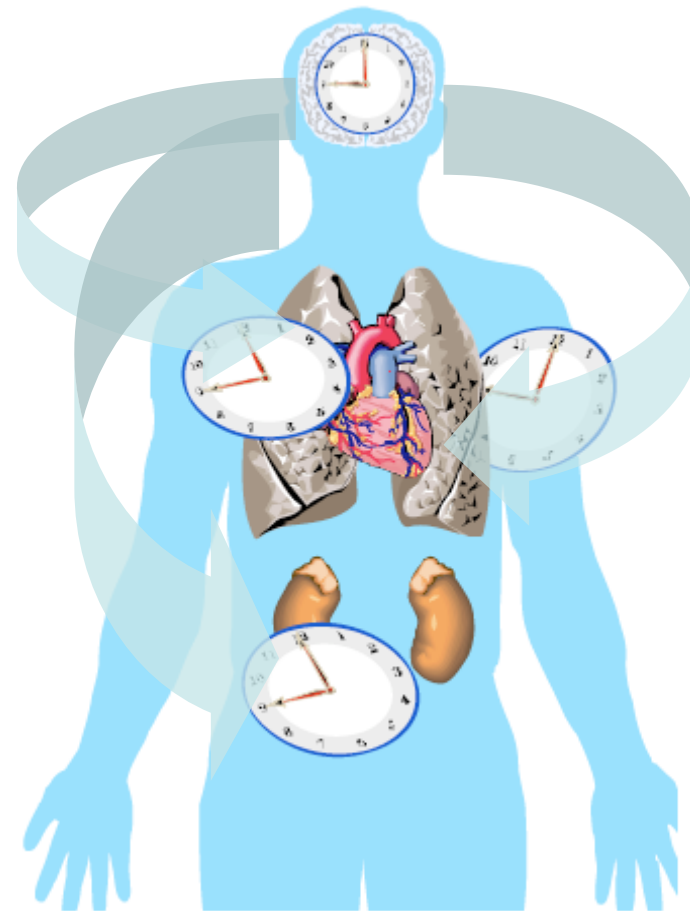
Autres horloges internes

- En l'absence de l'horloge principale (SCN), les oscillateurs périphériques expriment leur rythme

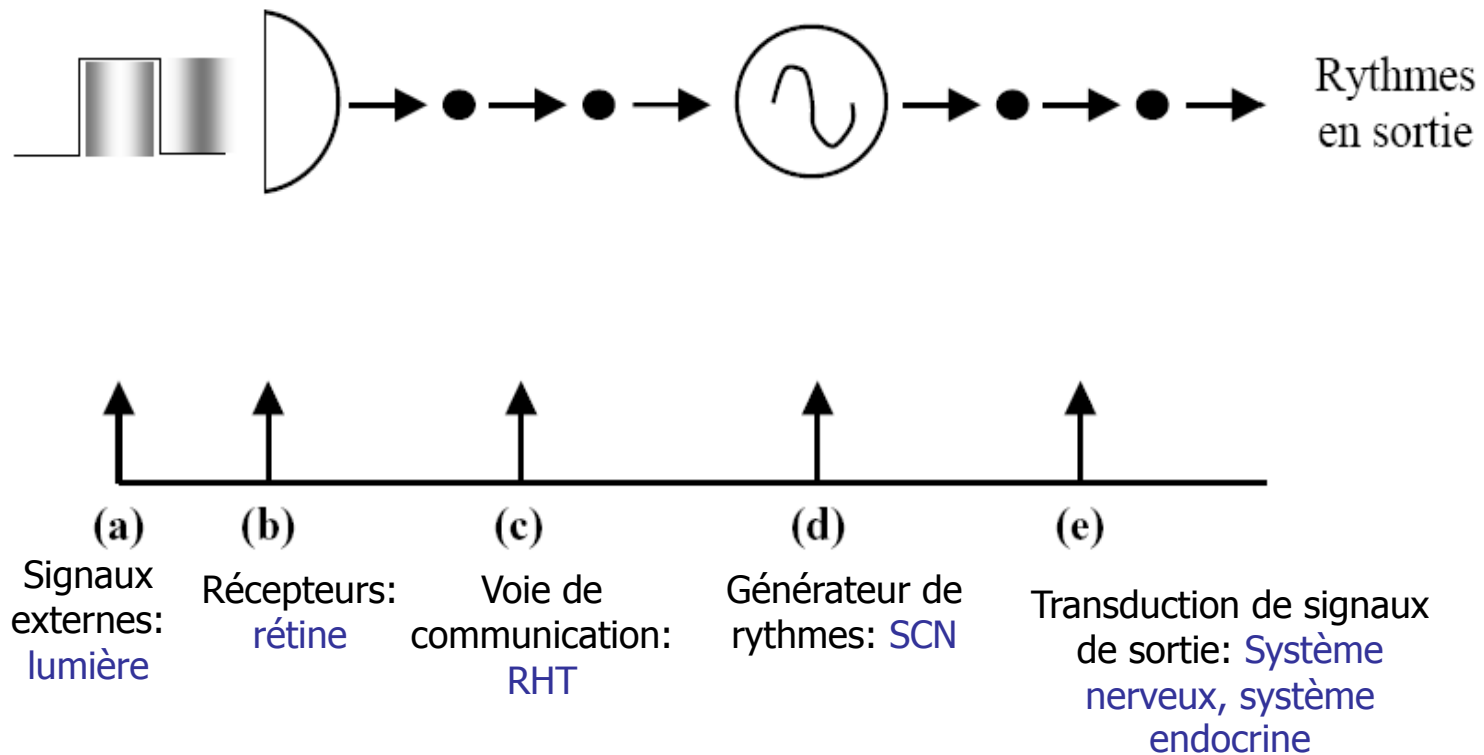


Autres horloges internes

- Il existe des connections nerveuses et endocrines entre les différents oscillateurs



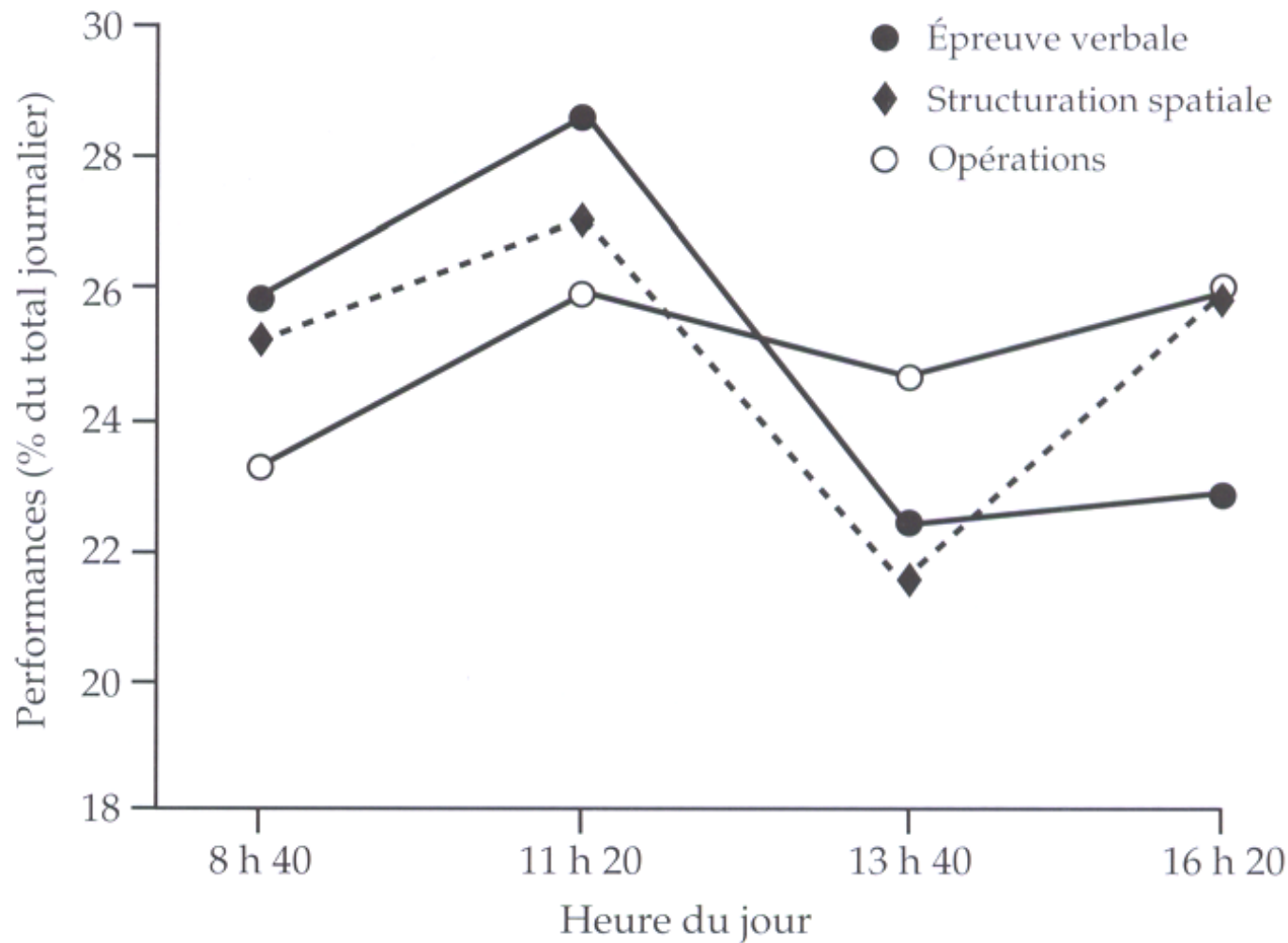
Pour schématiser



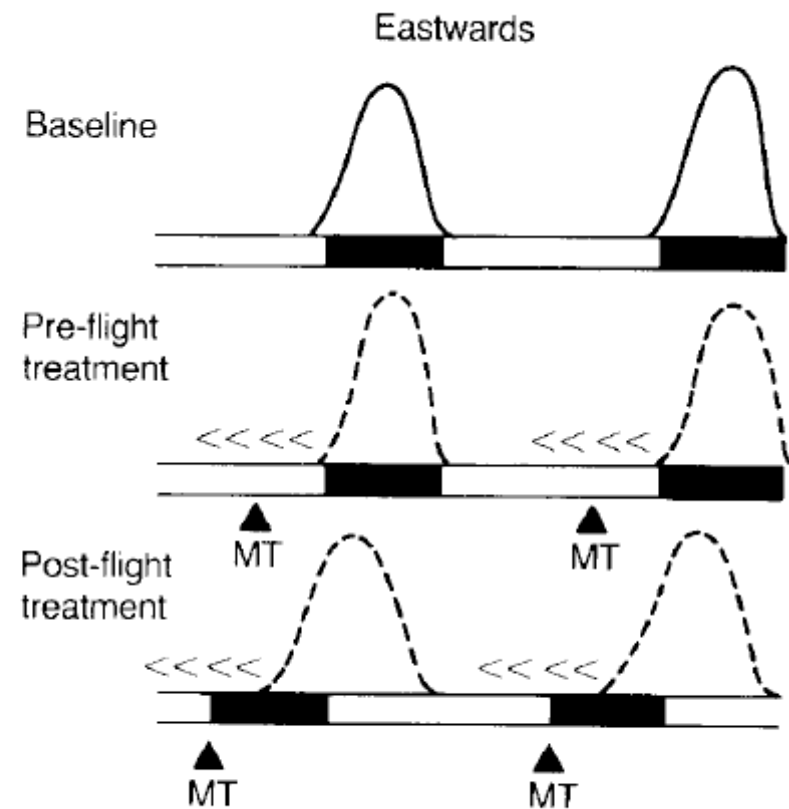
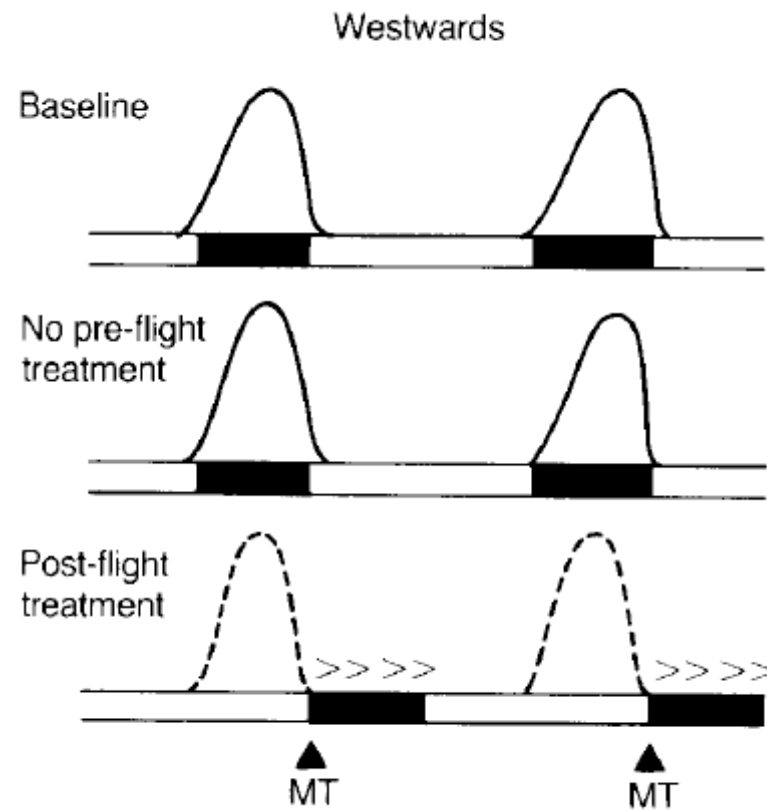
Physio-Pathologies des horloges

- L'état normal
- Désynchronisation :
 - Cécité
 - Jet-lag
 - Travail posté
 - Isolement temporel (type Guantanamo)
- Dysfonctionnement des horloges
 - Dépression, maladies psychiatriques
 - Vieillesse
 - Désynchronisation interne
 - Troubles organiques

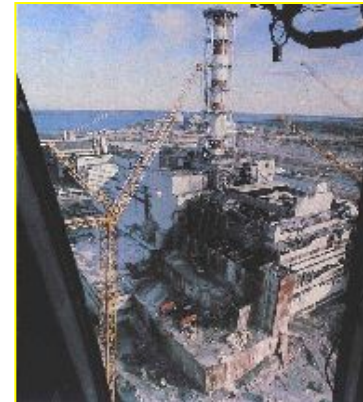
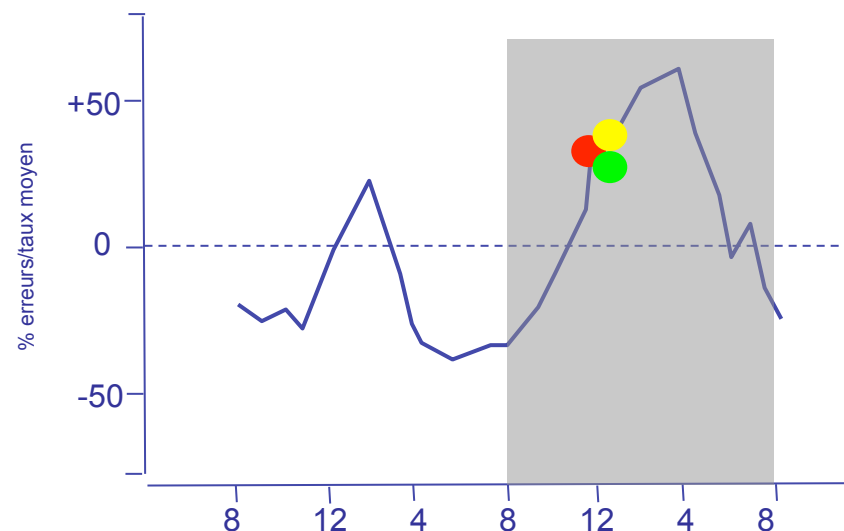
Pas toujours au top ? C'est normal



Jet-lag



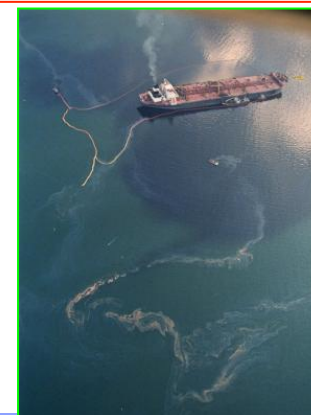
Travail posté: les 3 x 8



Thernobyl 1986

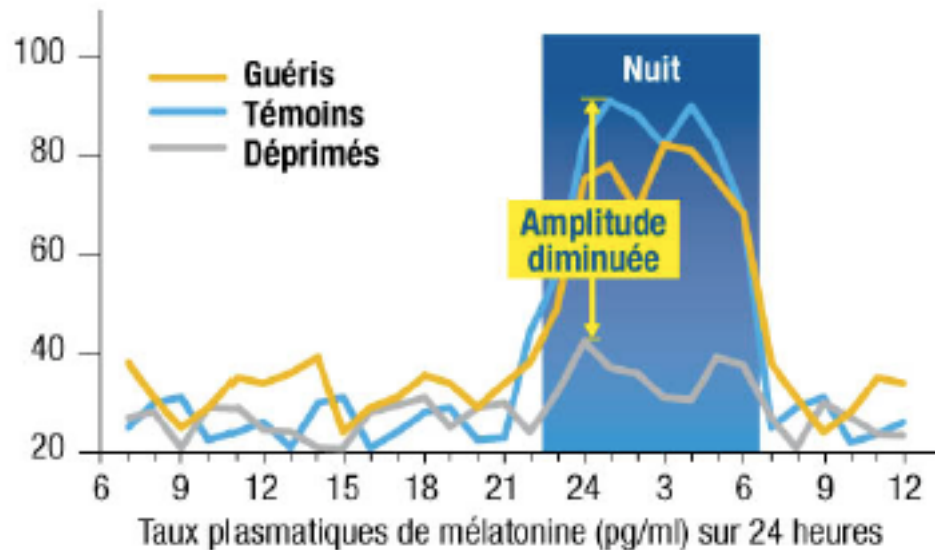


Bhopal 1984



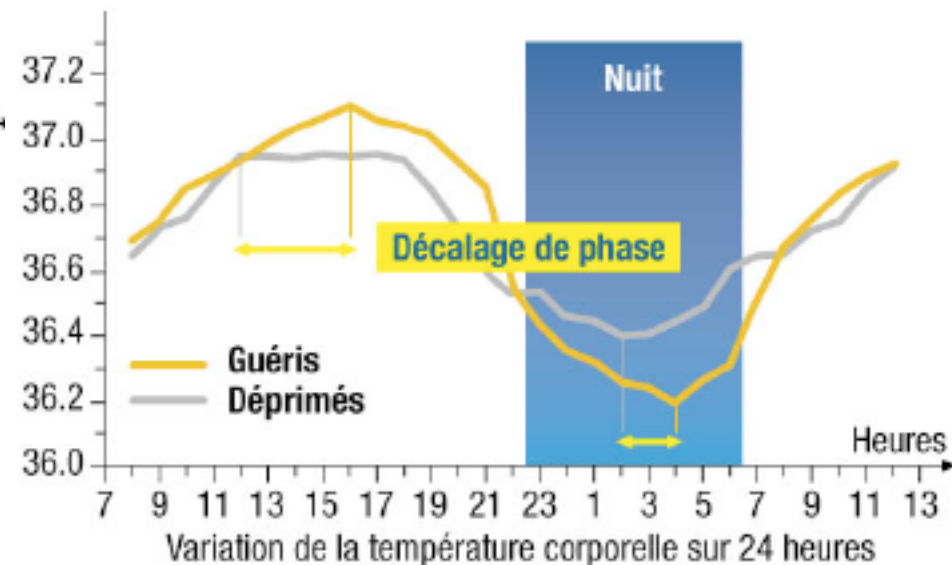
Exxon valdes
1989

Dépression et perturbations des rythmes



- Réduction de l'amplitude de sécrétion de mélatonine
- Décalage de phase
- Réduction de la période

EDM = état dépressif majeur



Traitement lumineux !

- Marche pour la SAD (Seasonal Affective Disorder)
- Améliore d'autres pathologies psychiatriques



Durée d'hospitalisation de patients bipolaires



23,5 jours
n=74

Matin 1400 lux
Après-midi 3000 lux



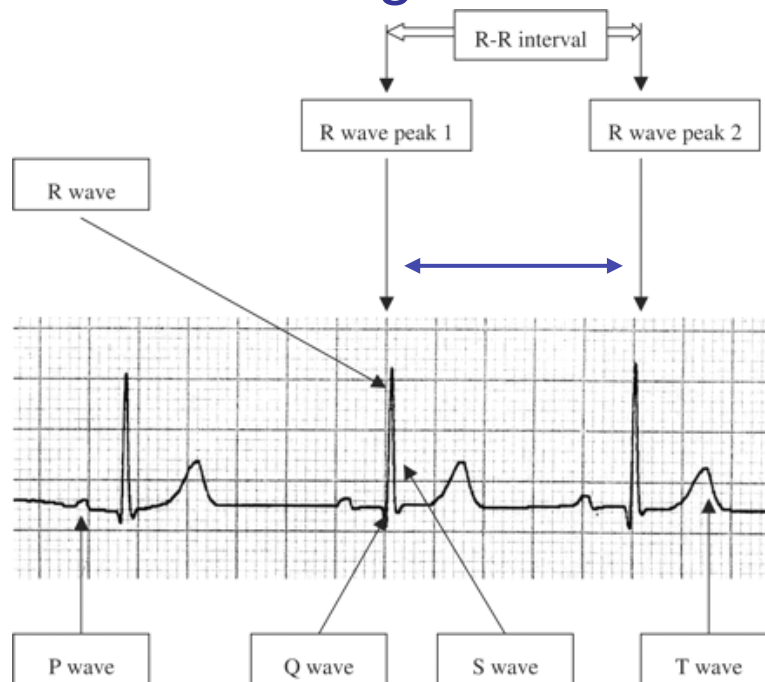
20 jours
n=113

Matin 15500 lux
Après-midi 2700 lux

Perturbations des rythmes endogènes: désynchronisation, disparition

Exemple du rythme cardiaque

electrocardiogramme



- L' intervalle R-R est variable
 - Respiration
 - Activité
 - Rythme circadien
- La perte de la variabilité de R-R sans perturbation de l'ECG est un signe avant-coureur de problème (infarctus etc...)

Méthodes d'analyse

N-N = intervalle entre 2 battements normaux

HR = nb de battements /min

SDNN = écartype de l'intervalle NN

rMSSD

HF = haute fréquence 0,15-0,4 Hz

LF = basse fréquence 0,04-0,15 Hz



UNIVERSITÉ
FRANÇOIS - RABELAIS
TOURS

