

# La controverse des horloges biologiques

 larecherche.fr /savoirs/histoire-sciences/controverse-horloges-biologiques-01-03-2002-70051

[histoire des sciences](#)

[histoire des sciences](#) - 01/03/2002 par André Klarsfeld dans [mensuel n°351](#) à la page 44 (2545 mots) | Gratuit

Le « jet-lag », ce décalage horaire perturbateur subi lors de voyages aériens, constitue une manifestation aujourd'hui banale de l'existence d'une horloge biologique interne. Si l'on pressent l'utilité d'un système autonome de mesure du temps chez la majorité des êtres vivants, de nombreux biologistes ne lui ont pourtant accordé, pendant de longues décennies, qu'un statut de fantôme.

Au cours de l'été 1960, sur Long Island, près de New York, se tenait la vingt-cinquième édition d'un symposium prestigieux, dédié cette année-là aux horloges biologiques. Il fut le théâtre d'échanges plutôt vifs, ce qui est plus courant qu'on ne le croit dans les congrès scientifiques, notamment dans ce lieu, Cold Spring Harbor, où le confort délibérément sommaire stimule depuis 1933 la confrontation des idées. La dimension quasi métaphysique de ces échanges était sans doute moins habituelle. On y vit ainsi rôder un fantôme, comme en témoigne ce dialogue entre Colin Pittendrigh, de l'université de Princeton, et Franck Brown, de l'université Northwestern<sup>1</sup> :

Franck Brown : « *Attention à ne pas confondre faits et hypothèses. [...] On ne peut jamais établir à partir de résultats exclusivement négatifs que rien d'extérieur ne fournit de signaux horaires essentiels. [...] Pour prouver l'existence d'un système endogène de mesure du temps, nous devons adopter une approche positive et dégager le mécanisme biologique réel qui mesure le temps. [...] En nous polarisant sur une horloge vivante qui serait complètement autonome, il se pourrait bien que nous poursuivions un fantôme .* »

Colin Pittendrigh : « *La question du fantôme est simple - il s'agit soit d'un aspect de l'organisation du vivant soit d'une variable géophysique inconnue. C'est plutôt à cette dernière qu'irait ma préférence en matière de fantômes, mais, en tant que scientifique, je dois admettre que l'avenir pourrait donner raison au Dr Brown ; et en tant que scientifique il admettra certainement que l'avenir pourrait lui donner tort. Quoi qu'il en soit, nous nous serons, l'un comme l'autre, bien amusés .* »

On peut discerner là toute l'intensité et la portée philosophique d'une controverse qui, depuis près d'un demi-siècle, animait la communauté des biologistes : les êtres vivants disposent-ils d'un mécanisme endogène et autonome de mesure du temps, ou bien ne font-ils que suivre les cycles temporels extérieurs, notamment ceux qui sont liés à la rotation de la Terre ?

La première publication scientifique que l'on peut rattacher à l'existence d'une horloge biologique date pourtant de... 1729. Jacques d'Ortous de Mairan, astronome de formation, rapporta à l'Académie royale des sciences de Paris son observation des feuilles d'une plante héliotrope placée dans l'obscurité constante. Ses feuilles s'ouvraient le matin et se fermaient le soir, comme si elles étaient à l'extérieur et profitaient du soleil. Pour étudier le phénomène plus en détail, de Mairan fit des suggestions dont nous verrons plus loin toute la pertinence : « *Il serait curieux d'éprouver [...] si on pourrait faire, par art, par des fourneaux plus ou moins chauds, un jour et une nuit qu'elles sentissent ; si on pourrait renverser par là l'ordre des phénomènes du vrai jour et de la vraie nuit .* » Mais ses « *occupations ordinaires ne [lui] ont pas permis de pousser les expériences jusque-là, et [il se] contente d'une simple invitation aux Botanistes et aux Physiciens. [...] La marche de la véritable Physique, qui est l'Expérimentale, ne peut être que fort lente .* »

De fait, trente ans s'écoulèrent avant que d'autres répètent son observation, en montrant au passage que les mouvements foliaires dans l'obscurité n'étaient pas dus à des variations de température ambiante. Mais il faudra ensuite attendre plus d'un siècle avant qu'Augustin de Candolle remarque, en 1832, que leur rythme avait une période un peu inférieure à 24 heures. Cycle après cycle, les feuilles prenaient donc de l'avance sur le soleil qui leur était caché, jusqu'au point de s'ouvrir en pleine nuit ! Ces observations furent ensuite généralisées par le botaniste et physiologiste allemand Wilhelm Pfeffer<sup>2</sup>. Il montra que, pour chaque espèce, la période était définie à quelques dizaines de minutes près, mais qu'elle variait d'une espèce à une autre avec, dans les cas extrêmes, plusieurs heures d'écart par rapport à la durée du jour solaire. De plus, un seul et bref épisode de lumière suffisait à synchroniser le rythme foliaire, et sa phase ne dépendait alors que de l'heure à laquelle la lumière s'était allumée. On pouvait ainsi, selon la suggestion de de Mairan, positionner arbitrairement le jour et la nuit subjectifs, par opposition au « vrai jour » et à la « vraie nuit ». Il devenait alors difficile de soutenir, comme Pfeffer lui-même l'avait fait en 1873, que des fuites de lumière suffisaient à expliquer les observations de rythmicité dans des chambres prétendument noires. En 1915, Pfeffer revint donc sur son scepticisme initial, et admit l'existence du « fantôme », à savoir une rythmicité biologique endogène.

Ses résultats ne suffirent pourtant pas à imposer cette notion. Pourquoi ? On peut suggérer quelques éléments de réponse. Selon son compatriote le physiologiste Erwin Bünning<sup>3</sup>, Pfeffer commit l'erreur de publier ses travaux très complets dans une revue de langue allemande, peu accessible même aux biologistes de son pays Bünning lui-même la découvrit par hasard chez un bouquiniste. Plus fondamentalement, ces rythmes ont longtemps représenté une charmante curiosité botanique nimbée de mystère. A l'instar des fantômes, ils suscitaient fascination ou méfiance plutôt que réflexion approfondie. Ils tardèrent ainsi à être reconnus comme les produits d'un mécanisme de mesure du temps, dont l'importance physiologique est pourtant considérable, pour les végétaux et pour les animaux.

**Abeilles et étourneaux.** Les abeilles en apportèrent la première indication. Dans les années 1920-1930, le célèbre éthologiste autrichien Carl von Frisch prix Nobel en 1973 et son étudiante Ingeborg Beling montrent que ces insectes peuvent « apprendre » l'heure à laquelle de la nourriture leur est fournie. De fait, même si on leur coupe ensuite les vivres, les abeilles reviennent chercher leur dû à l'heure habituelle, plusieurs jours d'affilée. L'expérience marche aussi dans un laboratoire situé à 180 mètres sous terre : ce n'est donc pas la hauteur du Soleil ou la température qui leur sert de repère temporel<sup>4</sup>. Quelques décennies plus tard, Gustav Kramer montrait que les étourneaux, qui dirigent leur migration sur le Soleil, étaient capables de compenser le mouvement apparent de notre étoile dans le ciel : dans une pièce munie d'un éclairage fixe, ils orientent leur envol dans une direction qui varie progressivement avec l'heure, définie au préalable par des cycles jour-nuit artificiels et arbitraires par rapport au « vrai jour » et à la « vraie nuit ». Là encore, la plus simple interprétation est que les oiseaux disposent d'une horloge interne.

Cependant, il restait un obstacle de taille, peut-être le plus difficile à surmonter, pour accepter l'horloge : l'impossibilité d'en imaginer le mécanisme biologique concret. Tout le positivisme de la science expérimentale tendait à s'opposer à ce concept par trop spéculatif. Pour lui donner un peu de substance matérielle, ou rejeter définitivement ce « fantôme » dans les limbes surnaturels, la biochimie semblait disposer d'un moyen simple. Toute réaction chimique étant accélérée par élévation de la température, raisonnait-on, il devrait en être de même d'une horloge interne. En revanche, si les rythmes journaliers reflètent seulement la rotation terrestre, la température ne devrait avoir aucun effet sur leur période. A partir des années 1930, de nombreux auteurs, à la suite d'Erwin Bünning et de Hans Kalmus, observèrent que la période des rythmes très divers qu'ils étudiaient mouvements foliaires des pois de senteur, repérage temporel de la nourriture par les abeilles, exsudation du tournesol, éclosion des mouches ou des sauterelles... variait un peu, en général, avec la température. Victoire, pouvaient crier les partisans de l'horloge interne, cela

prouve bien que la rythmicité est produite par l'organisme.

Mais leurs adversaires eurent beau jeu de souligner la faiblesse de ces variations, parfois inexistantes, en tout cas toujours très inférieures à celles de tous les processus physiologiques connus : moins de 20 % pour une variation de température de 10 °C, contre plus de 100 % en général. Sans compter que le rythme était même parfois ralenti par une élévation de température ! Parmi les études les plus précises, celles de Franck Brown, sur les variations journalières de pigmentation du crabe *Uca*, à la fin des années 1940, montraient même une stabilité quasi parfaite de la période sur une plage de 20 °C. *Exit* l'horloge interne, dirent alors les adversaires de celle-ci, poursuivons la quête du « facteur X ». Dû à Rosa Stoppel, ce terme désigne un sous-produit de la rotation terrestre, censé informer l'organisme de l'heure locale même quand il est en apparence coupé du monde extérieur : le candidat favori de Rosa Stoppel était par exemple l'ionisation de l'air, qui varie en fonction de l'intensité du rayonnement ultraviolet. Aussi insaisissable qu'il se fût montré jusque-là, ce « facteur X » paraissait curieusement moins fantomatique qu'une horloge endogène.

L'imagination faisait en effet défaut pour expliquer comment des mécanismes biochimiques donnaient une heure presque indépendante de la température, avec une précision pouvant atteindre un pour mille et une autonomie pratiquement illimitée : placés en obscurité constante, des rongeurs maintiennent par exemple leurs cycles d'activité, avec une période proche de 24 heures, pendant plus de deux ans. Et comment étudier ces mécanismes expérimentalement, sans avoir aucune idée de leur nature, ni même de leur localisation au sein de l'organisme ?

**Darwinien.** Ce fut Colin Pittendrigh qui réussit, à partir de 1952, à sortir de l'impasse où la biochimie semblait avoir mené. Il réfléchit notamment aux expériences de Kramer sur l'orientation du vol des oiseaux, et à leur lien avec les rythmes journaliers observés chez pratiquement tous les organismes. Son guide fut un présupposé résolument darwinien dont, *a posteriori*, on peut s'étonner qu'il n'ait pas été plus tôt mis en oeuvre<sup>5</sup>. Pittendrigh fait d'abord une remarque de bon sens : l'alternance régulière du jour et de la nuit étant un aspect crucial de l'environnement sur la Terre, elle a dû influencer profondément, depuis les origines, l'évolution de tout le monde vivant. Or, poursuit-il, l'avantage d'une mesure endogène du temps serait immense, bien au-delà de la seule orientation par rapport au Soleil. Elle permettrait aux êtres vivants de se préparer à l'avance aux variations quotidiennes de température et de lumière, et surtout aux dangers en tout genre, qui accompagnent de manière si reproductible l'alternance jour-nuit. Elle permettrait aussi de mieux cloisonner des fonctions potentiellement antagonistes respiration et photosynthèse, par exemple. De manière générale, l'ordre temporel au sein des organismes est une dimension importante de leur physiologie. Pourquoi la sélection naturelle ne les aurait-elle pas dotés de la capacité à mesurer le temps ? Après tout, peu importe que nous n'arrivions pas à imaginer les mécanismes requis !

Fort de cette certitude évolutionniste, Pittendrigh réexamina les résultats, ambigus et parfois contradictoires, obtenus sur l'effet de la température. Le fait que la période de l'horloge en dépende semblait alors le meilleur argument en faveur de son caractère endogène. Mais une horloge serait-elle bien utile si sa période n'était pas relativement indépendante de la température les biologistes parlent de « compensation de température » ? Imaginez votre ponctualité par un jour gris, ou de nuit, avec une montre qui tournerait deux fois plus vite à 20 °C qu'à 10 °C ! Dans ce cadre fonctionnel, la bonne compensation de température observée par la plupart des auteurs, sur des pois, des abeilles, des étourneaux, des crabes ou des mouches, prend tout son sens. Il convient ainsi d'insister tout autant sur la faiblesse des variations de période, en fonction de la température, que sur leur existence. On doit y voir à la fois la marque d'une horloge endogène les variations et la preuve de son importance fonctionnelle la faiblesse des variations.

Pittendrigh s'intéressa d'abord à des résultats discordants, rapportés par Kalmus, sur le rythme d'éclosion d'une espèce de mouche, *Drosophila pseudoobscura*. Chez de nombreux insectes, les adultes produits par la métamorphose n'émergent en effet pas à n'importe quel moment de la

journée, ce qui leur permet d'éviter les heures les plus chaudes ou les plus sèches. Chez *D. pseudoobscura*, les éclosions n'ont lieu que pendant les cinq ou six premières heures du jour. Comme celui des feuilles de l'héliotrope, ce rythme persiste pendant plusieurs jours dans l'obscurité complète. Toutefois, lorsque Kalmus avait accompagné l'extinction définitive des lumières d'une chute de température de 10 °C, il avait observé que le pic d'éclosion suivant était retardé de douze heures par rapport à des cultures maintenues à la température initiale. Il en avait conclu que la période du rythme d'éclosion passait de 24 à 36 heures, un allongement considérable et... une observation difficile à interpréter dans le cadre de l'hypothèse darwinienne.

Ce fut aussi ce qu'observa Pittendrigh, non sans déception. Mais la suite de l'expérience inversa le verdict, car le second pic d'éclosion, après l'extinction couplée au refroidissement, était beaucoup moins en retard que le premier. Le rythme reprenait ensuite avec une période quasi inchangée, toujours proche de 24 heures. La compensation de température existait bien ici aussi, le décalage du premier pic n'étant pour l'essentiel qu'un effet transitoire.

Dès son premier article sur le sujet<sup>6</sup>, Pittendrigh montra aussi que l'heure des pics d'éclosion quotidiens, dans l'obscurité constante, pouvait être fixée au gré de l'expérimentateur, en fonction de l'heure à laquelle il éteignait définitivement la lumière - un résultat semblable à ceux de Pfeffer sur les pois. De plus, un seul épisode d'éclaircissement de quatre heures suffisait à faire apparaître la rythmicité de l'éclosion, en synchronisant entre eux tous les individus d'une population élevée par ailleurs dans l'obscurité perpétuelle. La mesure du temps ne relevait donc pas d'un apprentissage, contrairement à certaines interprétations du groupe de von Frisch, mais d'un mécanisme inné. Enfin, la lumière n'était pas le seul stimulus capable de fixer la phase du rythme. Une élévation de température de même durée quatre heures, dans l'obscurité constante, produisait un effet similaire. Il suffit même d'un degré et demi supplémentaire, ce qui n'altère pas la période de façon mesurable, pour décaler l'horloge de plusieurs heures !

Cet article établissait ainsi les principales caractéristiques universelles de cette horloge dite *circa* dienne du latin *circa*, environ, et *dies*, journée, pour indiquer qu'elle effectue un tour de cadran en à peu près 24 heures, telles qu'elles sont énoncées aujourd'hui : persistance en conditions constantes « libre cours », période déterminée génétiquement, sensibilité de la phase à des stimuli environnementaux « entraînement » ou décalage de l'horloge, et compensation de température pour la période. En 1971, le laboratoire de Seymour Benzer, au California Institute of Technology, découvrit les premiers mutants de rythme circadien, chez la drosophile<sup>7</sup>. De nombreux autres mutants, chez cette espèce, et bien d'autres, ont été décrits depuis.

Le débat semble aujourd'hui définitivement tranché. Ce qui pouvait encore passer pour un « fantôme » en 1960 n'est plus, selon la formulation de Pittendrigh à Cold Spring Harbor, qu'« *un aspect de l'organisation du vivant* ». Malgré son incarnation dans des gènes, des protéines et des cellules, il continue pourtant à exercer la même fascination. On ignore en effet toujours comment fonctionne précisément l'ensemble ! On sait encore moins comment une période circadienne aussi stable émerge. Parmi les sujets de débat actuels, citons le rôle des connexions entre cellules dans l'émergence d'une rythmicité stable, ou bien les relations entre les multiples horloges découvertes au sein de l'organisme. Nul doute que les chercheurs puissent encore « s'amuser » longtemps en tentant d'élucider les rouages moléculaires des horloges biologiques, leur fonctionnement et leur remise à l'heure.

Par André Klarsfeld

- Vous devez [vous identifier](#) ou [créer un compte](#) pour réagir à cet article

Actualités par rubrique

Vaincre les virus

Retrouvez l'intégralité du sommaire de cette parution papier [...]



## Notes

### Notes :

1 C.S. Pittendrigh, « Circadian rhythms and the circadian organization of living systems », *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 25 , 159, 1960.

2 W. Pfeffer, « Beitrage zur Kenntis der Entstehung der Schlafbewegungen der Blattorgane », *Abh. Math. Phys. Kl. Koenig. Säch. Akad. Wissensch*, 34 , 1-154, 1915.

3 E. Bünning, *Ann. Rev. Plant Physiol.*, 28 , 1, 1977.

4 En transportant des abeilles françaises à New York par avion, Renner démontra en 1955 que ce n'était pas non plus un signal local d'origine géophysique...

5 C.S. Pittendrigh, *Annu. Rev. Physiol.*, 55 , 16, 1993.

6 C.S. Pittendrigh, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , 40 , 1018, 1954.

7 R.J. Konopka et S. Benzer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 68 , 2112, 1971.

### Encadres

- [SAVOIR](#)

### Sur le même thème

### Articles

- [populaires](#)
- [récents](#)

### au programme

### Ressources

### Nuage de tags

[la naissance de la bombe atomique francaise](#), [le monde est un ordinateur quantique](#), [Dieu et les sciences](#), [janvier 2004](#), [mousses de sols](#), [les pesticides dans les aliments](#), [oiseaux](#), [propagatio des plantes](#), [poisson](#), [indices pollution air](#), [Univers](#), [cereale](#), [variole](#), [le changement climatique](#), [géothermie](#), [astrocytes](#), [leadership](#), [electricite](#), [clonage](#), [pollution atmosphère](#), [pagerank](#)

### Cahiers Spéciaux

