

## Chronobiologie : Principes et Méthodes - Pietro Cugini

**Sémiologie Médicale et Méthodologie, Annali Instituto Superiore di Sanità, 29, 483-500, 1993**

Une discipline peut être appelée "scientifique" si elle se rapporte à un domaine concernant un phénomène naturel qui est objectif et mesurable, probablement non causal mais méthodique. La Chronobiologie répond à ces conditions car elle explore les rythmes biologiques qui ont un rapport étroit avec la matière vivante. En fait, l'objectif théorique de la recherche en Chronobiologie est la répétitivité rythmique de phénomènes biologiques avec à la fois l'aspect Phylogénétique (Paleochronobiologie) et Ontogénique (Néochronobiologie).

La Chronobiologie peut être définie comme "La discipline scientifique qui mesure et explore les mécanismes des structures temporelles biologiques et leur relations dans les manifestations rythmiques de la matière vivante".

On doit noter que depuis que les rythmes biologiques sont génétiquement transmis, ces phénomènes ont nécessairement un caractère hérité. Cela implique que le temps périodique est un paramètre connivent ("counivocous") de fonctions vivantes, qui ne peuvent pas être négligés, du fait de leur présence dans les réflexions biomédicales traditionnelles. Les scientifiques sont conscients du fait que les espèces vivantes vivent et agissent à la fois. Donc le concept, du temps biologique cyclique n'est pas complètement étranger à la théorie scientifique. La biologie traditionnelle, cependant, considère le temps comme une quantité implicite, reléguer au rôle de facteur implicite.

L'existence et la reconnaissance de la Chronobiologie nécessitent la renonciation au concept d'"Homéostasie", comme une reformulation des principes biologiques établis par C. Bernard. La Chronobiologie soutient que la Physiologie des fonctions vitales ne répond pas aux lois de l'état stabilisé, invariant, où l'inconditionnel retour à l'équilibre initial est du à une perturbation. Inversement, la répétition du rythme de phénomènes biologiques démontre l'idée que la matière vivante est sujette à une continuelle variation d'état. En conséquence, les rythmes biologiques représentent un processus syntropique-entropique avec accumulation et dissipation d'énergie vitale. Dans les mécanismes biopériodiques la matière vivante trouve le temps nécessaire pour la consommation et la reconstruction de matériaux organiques.

### CLASSIFICATION DES RYTHMES BIOLOGIQUES

Les rythmes biologiques peuvent être classés selon de nombreux critères.

#### 1. Classification physique

Cette classification est basée sur la longueur de la période d'oscillation (voir table 1)

TABLE 1 – Classification temporelle des rythmes biologiques

Domaine .....	Période	(Tau)
Ultradien :.....	<20 h	
Circadien :.....	24 +/- 4 h	
Dien :.....	24 +/- 2 h	
Infradien :.....	>28 h	
Circaseptien:.....	7 +/- 3 j	
Circadiseptien :.....	14 +/- 3 j	
Circavigintien :.....	21 +/- 3 j	
Circatrigintien :.....	30 +/- 5 j	
Circannuel :.....	1 a +/- 2 m	

-----  
h = heures ; j = jours; m = mois ; a = année

Les rythmes qui ont une période d'oscillation de 24 +/- heures sont définis comme "Circadien" (de Circa dies, c'est à dire, à peu près un jour). Les événements cycliques avec une période de moins de 20 heures ou plus de 28 heures sont dit respectivement "Ultradiens" et "Infradiens".

## 2. Classification fonctionnelle

En plus de classification physique il existe une subdivision basée sur des concepts fonctionnels qui reconnaissent quatre variétés de rythmes biologiques, c'est à dire, Alpha, Bêta, Gamma et Delta.

Les rythmes Alpha coïncident avec les oscillations spontanées des fonctions biologiques. Les rythmes Alpha sont sous divisés en Alpha(s) et Alpha(f) selon qu'ils soient produits dans des conditions de "synchronisation" ou de "mouvement libre" ("free-running")(voir plus loin). Les rythmes Bêta correspondent à la périodicité de la réponse des fonctions biologiques en cas de stimulations ou d'inhibition pour différents temps. Les Bêta rythmes existe aussi en variété Bêta(s) et Bêta(f) en relation de la présence soit de conditions de synchronisation ou de "mouvement libre" (free running). Ces deux variétés sont sous divisés en Bêta(s1) ou Bêta (f1) si la perturbation est physiologique, et Alpha (s2) ou Bêta (f2) si la perturbation n'est pas due à un phénomène physiologique. Les rythme Gamma concernent les oscillations périodiques de fonctions biologiques qui sont modulées, perturbées ou influencées par des facteurs déterministes soit physiologiques, c'est à dire, Gamma (s1) ou Gamma (f1), ou non physiologiques, c'est à dire, Gamma (s2) ou Gamma (f2). Ici à nouveau, la différenciation entre les variétés Gamma(s) et Gamma(f) dépendent de la présence soit de conditions de synchronisation ou de mouvement libre (free-running). Enfin, les rythmes Delta, qui sont sous divisés en variétés (s) et (f), correspondent à la modification dans l'oscillation périodique d'une fonction biologique donnée secondaire de la manipulation d'un rythme Alpha, Bêta ou Gamma.

## 3. Classification mathématique

L'examen de phénomène rythmique dans la matière organique révèle qu'il existe des événements qui se répètent après un certain laps de temps à des occurrences isolées. Il y a des "rythmes qualitatifs, ponctuels, discrets ou épisodiques" qui expriment par une condition binaire, c'est à dire, présent ou absent, selon un événement ou un non-événement. Par exemple le cycle menstruel.

Les rythmes qualitatifs sont descriptibles mathématiquement en terme de quantités finies (0 ou 1) et comptés comme des fréquences numériques. Ainsi, les rythmes qualitatifs peuvent s'appeler aussi "rythmes fréquentiels".

Dans les organismes vivants on peut remarquer que plusieurs phénomènes se répètent comme des événements qui varient dans un "continuum". C'est à dire, que le phénomène est toujours présent et mesurable, bien que changeant en fonction du temps. Sa grandeur garde le même niveau suivant une période de temps donné. Ainsi, la période de ce phénomène est donnée par sa durée dans laquelle la courbe atteint le niveau identique après une oscillation complète. Ces événements périodiques ont ainsi une expression quantitative si leur variabilité peut être identifiée comme "des rythmes analogiques ou continus ou quantitatifs". Ces rythmes s'expriment mathématiquement par des valeurs d'un ordre potentiellement infini.

D'un point de vue de classification, il existe un troisième type de rythme biologique consistant en des pics isolés sur la courbe d'oscillation quantitative. Si ces sauts montrent une cadence dans le temps, ils peuvent être définis comme "rythmes épisodiques".

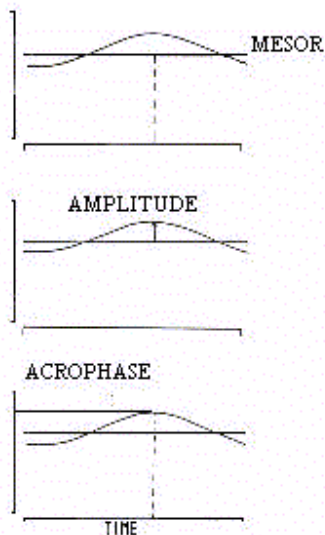
## 4. Classification descriptive

Cette classification est principalement utilisée pour la description de rythmes épisodiques ou quand il est nécessaire de décrire un événement périodique en relation avec ces pics. Les rythmes inclus dans ce type sont diurnes, nocturnes, "serotine", vespérales, matinaux, journaliers, hebdomadaires, mensuels, saisonniers, annuels, etc.

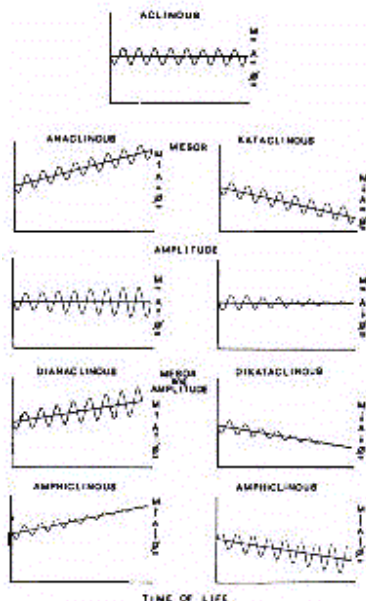
On peut noter, cependant, que ces conditions définissent la périodicité de manière descriptive et ne s'ajoutent pas à une quelconque conclusion sur la durée effective de la période du phénomène récurrent. Ainsi, un rythme diurne n'est pas implicitement Circadien ; il peut être Ultradien.

## 5. Classification évolutive

Les rythmes biologiques, comme tous les phénomènes biologiques, passent par un processus évolutif qui a tendance à modifier les propriétés périodiques en fonction de l'âge chronologique. Comme dans la figure 1, chaque fonction périodique est définie par son niveau moyen, la mesure de son oscillation, le temps de sa crête oscillatoire, ces paramètres sont appelés respectivement, Mésor (M), Amplitude (A) et Acrophase ( $\phi$  ou Phi).



En utilisant la méthode du Clinospector (voir plus loin), les signaux positifs ou négatifs sont identifiés par leur Mésor et leur amplitude et correspondent à un effet de l'âge (Fig. 2).



Ainsi il y a des rythmes Déclinants ("Dianaclinique" ou "Dikaclinique") si leurs propriétés ont une tendance positive ou négative pendant le cours de leur vie, si l'évolution à travers le temps chronologique concerne un seul de ces paramètres dans un sens positif ou négatif. Il y a aussi la possibilité d'une tendance opposée aux deux propriétés rythmiques définies comme rythme Amphiclinique ("Amphiclinique"). Enfin, il peut s'agir d'un rythme Aclinique ("Aclinique") qui est un rythme qui reste stable même avec l'augmentation de l'âge.

## 6. Classification en durée

En considérant les rythmes biologiques, on peut constater que certains sont "permanents ou avec une longue durée" et d'autres "transitoires ou temporaires". Le cycle ovarien est un rythme typiquement "provisoire" par ce qu'il disparaît avec la ménopause. Le rythme de la température du corps est par contre un rythme permanent que l'on peut toujours observer dans les 24 heures après la mort.

## 7. Classification physiologique

Si on considère les rythmes biologiques, on ne peut pas négliger le rôle important qu'ils jouent dans l'"Economie" des fonctions vitales. Dans ce sens il doit venir à l'esprit qu'il y a des rythmes "essentiels" ou "vitals", et des rythmes "non-essentiels". Des rythmes essentiels sont par exemple l'activité pulsative du cœur, de la respiration, et de l'activité

électrique cérébrale. La suppression d'une des deux correspond à la "mort physique". L'absence du rythme cérébral, comme on peut le voir sur un électroencéphalogramme définit la "mort clinique".

Nous pouvons en déduire que, d'après ce que nous avons dit, les rythmes essentiels représentent la vie biologique. La mort correspond à l'annulation de l'existence de ces rythmes fondamentaux. De ce point de vue on voit que la vie et la rythmicité biologique sont des expressions qui se ressemblent de manière connivente ("counivocous").

Les rythmes non essentiels sont les rythmes dont la suppression ou la désynchronisation n'a pas de répercussion sur les fonctions vitales.

## 8. Classification biologique

Vu sous l'aspect de leur signification, les rythmes biologiques peuvent être trouvés dans deux aspects importants de la vie, c'est à dire, dans les fonctions conservatrices et reproductrices.

Les rythmes du domaine conservateur sont, par suite, mentaux et physiques. Ces deux catégories sont intellectuelles, affectives, endocrines cardio-vasculaires, métaboliques, respiratoires, digestives, etc. Les rythmes reproducteurs sont, d'autre part, relatifs à la sexualité et la fertilité.

## 9. Classification selon la résistance

En biologie, la manifestation rythmique de la vie a différentes valeurs en fonction de sa robustesse vitale.

Il existe, en réalité, des rythmes "résistants" ou "stables" en plus des événements bio périodiques qui sont "faibles" ou "labiles". La résistance (dans le sens robustesse) d'un rythme dépend de son rôle et de quel système il appartient. A la base, la résistance est inversement proportionnelle à la susceptibilité d'être désynchronisé suivant des perturbations importantes (graves).

La labilité d'un rythme est en majorité dépendant de son passage spontané ou forcé à un ordre différent de périodicité (multiplication ou démultiplication de fréquence). Le rythme du cœur est dit labile par ce qu'il peut facilement varier en fréquence au cours d'une durée de 24 heures. Rarement la labilité d'un rythme est due à son abolition. L'abolition d'un rythme biologique est un événement extrêmement non naturel qui est très improbable. Ainsi, la disparition d'un rythme donné peut être prudemment évaluée et ne peut pas être survenu sans avoir vérifié que le rythme a juste et simplement changer de période.

## 10. Classification ontogénique

Les rythmes biologiques sont une partie du patrimoine génétique de la matière vivante. Les oscillateurs sont localisés dans chaque cellule, à n'importe quel niveau d'organisation. Les rythmes commencent à agir à la naissance de la cellule. Chez les métazoaires les rythmes de la cellule prennent part à rythmicité très complexe et générale dont l'expression nécessite coordination et maturation. Quelques rythmes de hautes activités organisées, ainsi, prennent un certain temps pour leur Ontogenèse postnatale.

Les rythmes dans des phases de formation sont dits rythmes "immatures", tandis que ceux qui opèrent à la naissance sont dits rythmes "matures".

## 11. Classification structurale

Les rythmes biologiques sont des événements naturels qui reviennent spontanément, leurs composants périodiques sont endogènes. Leur contribution endogène à la périodicité peut se manifester librement ("free-running rhythms") ou peut être conditionnée par des facteurs d'environnement qui sont cycliques comme des synchroniseurs (rythmes synchronisés et masqués). Les rythmes à mouvements libres ("free-running rhythms"), donc, peuvent être transformés en rythmes synchronisés, et le point final de cet effet est un "effet masquant" exercé par un composant exogène sur une bio-périodicité endogène. Dans la nature, la manifestation évidente pour la plupart des rythmes biologiques est la combinaison de composant endogène plus un entraînement exogène. Dans ce cas, l'effet masquant résulte en un rythme synchronisé, et les facteurs externes du masquage peuvent être définis comme des "agents entraînants" ou "zeitgebers" ou "synchroniseurs".

Important, la manipulation d'un synchroniseur environnemental peut provoquer le dérangement de la périodicité endogène qui consiste en un phénomène de "désynchronisation externe". L'effet non chronique doit s'appliquer quand on fait référence à une périodicité manquante du rythme biologique. Cela veut dire que la suppression d'une périodicité donnée peut être attribuée à un mécanisme exogène non principalement dépendant d'un défaut intrinsèque d'une rythmicité interne.

De façon plus intéressante, l'effet masquant peut être non seulement exogène mais aussi endogène. L'effet masquant endogène peut expliquer les conditions complexes d'une perte de rythme non explicable en terme de cause à effet. Par exemple, la perte d'un rythme sommeil-éveil produit un effet masquant endogène sur de nombreux autres rythmes provoquant l'annulation de leur périodicité (voir plus loin).

## 12. Classification selon la cohérence ("consistency classification")

Il y a des rythmes qui concerne une entité concrète, c'est à dire, les "rythmes réels". D'autres rythmes sont au lieu de cela l'expression unique d'un paramètre calculable, c'est à dire des "rythmes virtuels". Le profil nyctéméral du rythme du Cortisol, quand il est étudié dans le sang, coïncide avec les variations journalières de sa concentration dans le

plasma ou le sérum. Par contre, le rythme circadien du pH est causé par l'effet de nombreux facteurs chacun caractérisé par son propre rythme.

### 13. Classification constitutive

Il y a des rythmes biologiques qui se réfèrent à une seule variable (quelques chose qui est défini par ses caractéristiques), c'est à dire des "rythmes composites". Par exemple le rythme circadien de la prolactine, d'une part, et le rythme circadien de l'humeur ("mood") d'autre part.

Si un rythme est défini comme complexe, sa suppression éventuelle peut être dépendante d'une désynchronisation interne parmi les facteurs cycliques ou des mécanismes. Quelques fois, l'apériodicité est seulement due aux changements de phase résultant d'une oscillation antiphasique des cycles qui contribuent au rythme complexe.

### 14. Classification hiérarchique

Dans la magnifique organisation des phénomènes bio-périodiques on a trouvé que quelques rythmes jouent un rôle important dans le conditionnement d'autres cycles biologiques. Ces rythmes sont appelés "guide ou rythme primaire ou indépendant" pendant les rythmes dirigés ("driven rhythms") sont appelés "rythmes guidés ou secondaires ou dépendants". Les rythmes guidés ont une importance stratégique dans le sens que leur présence est essentielle pour les périodicités dépendantes. Ce qui manque à un rythme guidé c'est qu'il produit des effets désynchronisés du à la suppression de l'effet rythmique. La suppression de la relation entre les rythmes primaires et secondaires cause un phénomène appelé "désynchronisation interne". Les rythmes guidés disparaissent par un effet induit. De même qu'une répercussion dramatique est appelée "effet masquant endogène". Le masquage endogène nous aide à comprendre et à interpréter la Chronopathologie de certains rythmes biologiques.

## GENESE DES RYTHMES BIOLOGIQUES

La capacité de subir des oscillations rythmiques est une caractéristique intrinsèque de la matière vivante. Un fondement important de la Chronobiologie est que "de nombreux rythmes persistent même dans le cas d'une isolation complète pour la plupart des cycles de l'environnement". Cette affirmation clarifie que les rythmes naturels peuvent être considérés comme en dehors des cycles géophysiques. Cela veut dire que la matière vivante a son propre temps, c'est à dire, le "temps biologique".

En considérant le temps comme la quatrième dimension en biologie, on peut conceptuellement et de manière syllogistique dire qu'un Chronome existe dans le Génome. En outre les signaux physiques (physèmes) et chimiques, on peut affirmer que les gènes fournissent aussi de l'information sous forme de "chronèmes", c'est à dire, des signaux de type périodique. Ainsi le processus de clonation (duplication) est temporisé par des périodes déterminées, et résulte d'une combinaison de messages quantals (quantal) et temporelles qui pousse quantitativement les fonctions biologiques à des changements selon un spectre programmé de périodicités. Théoriquement, on peut supposer que la genèse périodique des signaux temporels trouve son origine dans les spirales hélicoïdales du DNA là où le Chronôme doit résider. La double hélice du DNA peut agir comme un métronome générant une vibration dont la longueur est la période de clonation (duplication).

## HORLOGES BIOLOGIQUES ET CONTROLE DU PHENOMENE BIOPERIODIQUE

Les périodicités biologiques sont conduites par un programme biologique selon une durée temporelle (biotemporalité) qui cause une récursion dans le spectre de fréquence allant de la milliseconde à des années.

L'effet temporel de la programmation génétique, le chronome, est le composant endogène pour lequel les rythmes biologiques se produisent comme des événements à "mouvements-libres" (free-running). Les rythmes à mouvements libres reflètent le "temps du corps" qui est indépendant du temps de l'environnement mesuré par une horloge, le "temps physique". Les rythmes à mouvements-libres reflètent les mécanismes endogènes d'une temporisation cyclique dont la manifestation est morphologiquement comme une horloge interne, une "horloge biologique".

En considérant les animaux dans leur environnement, on peut noter que les rythmes endogènes sont souvent à mouvements libres. Le "temps du corps" est masqué, et les rythmes biologiques spontanés sont obligés par les cycles exogènes d'ajuster leur période pour être en accord. Cela veut dire que le temps biologique a de façon innée la capacité de s'uniformiser avec le temps physique. Donc, les événements qui perturbent l'environnement peuvent moduler la cadence périodique issue de leur hérédité détermine des rythmes endogènes. Les fortes interférences sont celles qui sont fournies par des événements systématiques qui possèdent un caractère cyclique dans leur manifestation. L'alternance lumière-obscurité, le temps de l'alimentation, les routines sociales, en incluant les décalages du travail, etc. (voir plus loin) sont des agents entraînants déterminants.

Dans le cas d'entraînement de rythmes endogènes de nombreuses entités structurales interviennent avec un rôle de médiation (Table 2).

TABLE 2 - Structures nerveuse centrales impliquées dans la chronorégulation de fonctions biologiques.

-----  
Noyau suprachiasmatique

Bulbe olfactif

Fornix

Septum

Structure limbique

Hippocampe

Zone préoptique

Connection rétino-hypothalamique

"Midbrain raphe nuclei"

Hypothalamus ventromédian

Hypothalamus dorsomédian

Locus coeruleus

Pédoncule cérébral

Système nerveux autonome

Ganglion supérieur cervical

Glande pinéale  
-----

Les déterminants les plus importants des synchroniseurs biologiques sont les oscillateurs endogènes, ce sont des structures de l'organisme qui fonctionnent comme des "pacemakers" rythmiques. D'autres dispositifs de synchronisations sont les "pace-resetters", éléments de l'organisme qui régulent la structure temporelle d'un ou plusieurs rythmes en réponse à un ou plusieurs synchroniseurs environnementaux. Les relations entre les pacemakers et les pace-resetters sont déterminées par des structures de connections spéciales appelées "transducers" qui traduisent le stimulus exogène aux horloges internes. Les transducteurs peuvent avoir un effet soit négatif, soit positif sur les oscillateurs. Les séries peuvent être intégrées par les "modificateurs" ou les "contrôleurs logiques" qui agissent comme, respectivement, en modifiant et contrôlant les stimulus exogènes et endogènes.

Concernant les horloges biologiques il existe une éternelle polémique entre les positivistes et les négativistes. L'opinion dominante est celle des positivistes qui disent que les horloges biologiques sont des entités identifiables qui se localisent dans les tissus d'organes. Ils croient dans l'existence d'horloges biologiques et soutiennent que ces structures de maintenance de synchronisation jouent un rôle dans la coordination d'une grande quantité de rythmes biologiques périphériques. Une telle capacité coordinatrice suppose un commandement avec lequel les horloges biologiques conduisent la période des rythmes provenant de chaque cellule de l'organisme. Cela implique que les horloges biologiques sont susceptibles d'interagir avec toutes les cellules en connaissant les messages nerveux, physiques et chimiques. Pour cette raison ils sont localisés à l'intérieur des structures non mitotiques du système nerveux, encéphalique et spinal.

L'organisation structurale des horloges biologiques est difficile à déchiffrer. Une tentative peut être faite en présentant les principaux modèles. Le modèle I, le plus simple, est formé d'un oscillateur qui synchronise un second oscillateur, et ainsi de suite. Ce modèle fondamental propose un contrôle cybernétique linéaire. Le modèle II décrit un premier oscillateur suivi par successivement une série d'oscillateurs. Le modèle III propose une interaction entre plusieurs oscillateurs d'importance hiérarchique égale ordonnés dans un réseau cybernétique. Ce mécanisme interactif de chronorégulation est appelé "feed-forward".

La recherche en Chronoanatomie a permis de mettre en évidence des structures responsables de la programmation rythmique et l'intégration Chronobiologique de l'organisme avec l'environnement. L'information des structures neuroanatomiques sont impliqués dans la régulation centrale des rythmes biologiques provenant essentiellement de l'étude animale. La table 3 liste les structures qui sont effectivement reconnues comme jouant un rôle rythmogénique d'oscillateur.

Table 3 – Structures centrales impliquées dans la coordination des fonctions oscillatoires biologiques.

---

Pacemakers
Paceresetters
Modifieurs
Transducurs
Logic-controllers (contrôleurs logiques)
Synchronizers (synchroniseurs)

---

### **DESYNCHRONISATION, RESYNCHRONISATION, CHRONISATION**

Les travaux en Chronobiologie ont mis en évidence que les facteurs environnementaux agissent hiérarchiquement comme des synchroniseurs de rythmes biologiques. Le synchroniseur le plus puissant est l'alternance lumière-obscurité. Isolé du temps géophysique, l'être humain a tendance à retarder le temps de repos. Ce phénomène arrive même dans les conditions de lumière constante ou d'obscurité. Un changement rapide dans les zones temporelles (passant de trois zones temporelles ou plus), arrive dans les vols transméridiens, qui donne lieu à une perturbation psychophysique connue sous le nom de "jet lag syndrome" due au désynchronisme entre le temps biologique et le temps physique. La resynchronisation suit le désynchronisme géographique qui arrive avec un décalage de phase d'à peu près 90 minutes tous les 24 heures. C'est, pourtant, nécessaire de garder en tête que la direction de la transition de zone temporelle est cruciale. Dans les vols Est-Ouest, les voyageurs doivent récupérer un temps égal à la différence temporelle entre les deux zones de temps. Dans les vols Est-Ouest, les sujets doivent récupérer 24 heures moins la différence des zones de temps, c'est à dire, le temps physique passé dans la zone qui n'a pas été vécu "lived" par les voyageurs. Cela implique que la resynchronisation prend beaucoup plus de temps. Cependant la resynchronisation peut être accélérée ou retardée par de nombreux facteurs (table 4)

Table 4 – Facteurs affectant la vitesse de resynchronisation.

Accélération Retard
---------------------

---

Extraversion Introversion
Sérialité Manilité
Avance de phase Retard de phase

Décalage en retard Décalage en avance

Rythme labile Rythme stable

Pression temporelle forte Faible pression temporelle

Tache de haute performance Tache de basse performance

Jeunesse Vieillessement

Névrose basse Haute névrose

Faible pulsation/ Pulsation rapide/

coefficient de respiration faible coefficient de respiration élevé

-----

Un repas est aussi un synchroniseur important. Des sujets alimentés avec un repas complet, une fois par jour montre un décalage de phase pour de nombreux rythmes biologiques suivant l'heure ou le repas sont pris. Des procédures sociales (socio-temporalisme) sont important aussi, spécialement un décalage dans le travail. Un décalage aléatoire peut produire des effets de désynchronisme pour de nombreuses fonctions périodiques, spécialement pour les performances mentales ou physiques. D'autres agents d'environnement sont responsables de désynchronisation comme le stress, la vitesse, la fatigue, etc., s'ils sont anormalement prolongés dans le temps ou répétés d'une manière cyclique.

Diverses drogues peuvent induire une désynchronisation. La liste de ces drogues pourrait composer un nouveau chapitre de Pharmacologie et être utilisé en surveillance pharmacologique (pharmaco-vigilance).

Certaines drogues peuvent être utilisées pour resynchroniser les rythmes biologiques lorsque ceux-ci sont perturbés par des interférences exogènes. Ces drogues sont appelées " agents chronisant ou chroniseurs ". Une liste de molécules pharmacologiques favorisant la chronisation sont donnés dans la table 5.

Table 5 – Agents pharmacologiques utilisés comme drogue Chronobiotique.

ACTH

Barbituriques

Antidépresseurs tricycliques

Lithium

Nomifensine

Dérivés de la Xantine

Levodopa

Dépleteurs de la 5-hydroxytryptamine

Indométhazine

Mélatonine

-----



## ONTORYTHMOGENESE ET GERORYTHMOCLINIE

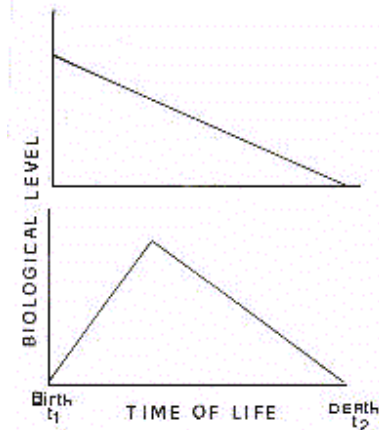
Etant l'expression du dynamisme vital, les rythmes biologiques commencent au temps de la fécondation, appelé "Point zéro Ontogénétique". Certains rythmes nécessitent une coordination centrale contrôlée par des horloges biologiques dont le développement est relatif à la maturation du système nerveux central.

Le besoin de maturation montre que l'ontogenèse des rythmes biologiques résulte du recrutement, de l'organisation et de la synchronisation d'un grand nombre de cycles générés par des cellules au niveau périphérique.

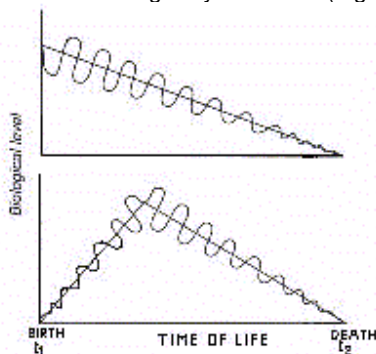
Il est important, toutefois, de remarquer que certains rythmes requièrent un haut degré d'intégration, d'organisation et peuvent être retrouvés chez le fœtus. La synchronisation fœtale renforce l'idée que les influences maternelles de cycle naturel sont actives dans l'organisation temporelle de fonctions biopériodiques in utero.

Après la période de maturation, quelle est la destinée des rythmes biologiques considérés comme fonction de l'âge chronologique ? En d'autres termes, quel est l'effet du vieillissement sur les rythmes biologiques ?

En biologie traditionnelle, le processus de vieillissement consiste en un phénomène de perte linéaire des fonctions biologiques (Fig 3)



La Chronobiologie considère le vieillissement, dans le contexte de cyclicité qui caractérise les fonctions biologiques. Des travaux ont montré que la sénescence est associée avec une déclinaison qui affecte le niveau moyen (déclinaison gérologique de l'activité tonique), et l'étendue (déclinaison gérologique de l'activité phasique) de l'oscillation, en plus d'un décalage dans la phase (rephasage gérologique) et/ou un changement dans la période (démultiplication/multiplication gérologique) des rythmes biologiques. Ainsi on peut dire que le vieillissement est un processus associé à une direction (ascendante) avec une hauteur négative et une forme oscillatoire de fonctions biopériodiques. Cela implique que les effets de sénescence consiste en un modèle de régression périodique linéaire, dans laquelle on peut voir une chute des oscillations dans son niveau moyen et d'amplitude, c'est à dire, un phénomène de gérorhythmoclinie (Fig. 4)



A présent, l'analyse de régression périodique linéaire de la tendance gérologique des rythmes biologiques peut s'effectuer par la méthode du Clinospector. Cette procédure, développée par l'auteur, combine l'estimation des changements oscillatoires, période par période, comme une fonction de l'âge avancé linéaire. Le modèle du devenir gérologique des rythmes biologiques est représenté par une courbe, c'est à dire, le gérorhythmoclinogramme (Fig. 2)

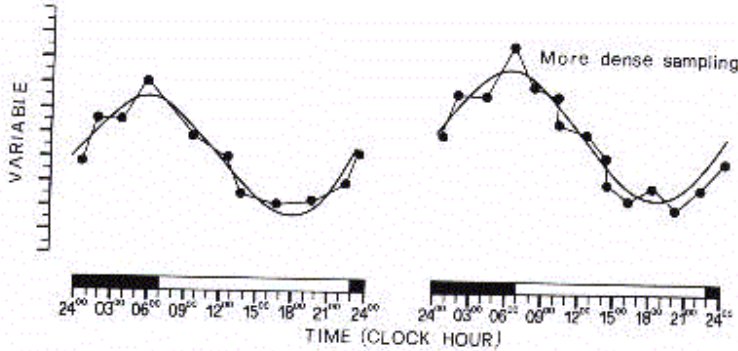
Ainsi, la clinorythmométrie étudie la sénescence des rythmes biologiques qui peuvent montrer une déclinaison (rythmes katacliniques ou katarythmes), d'autres peuvent montrer une amplification (rythmes anacliniques ou anarythmes), dans laquelle la moyenne de l'amplitude de l'oscillation, et finalement, d'autres peut apparaître non pas du tout comme un changement (rythmes ascendants ou isorythmes), avec un âge avancé. Le gérorhythmoclinogramme de cette tendance est représenté par la figure 2.

La tendance kataclinique est une expression typique des rythmes "causatifs" de sénescence. La tendance anaclinique, par contraste, représente le modèle périodique linéaire des rythmes "adaptatifs" de la vieillesse.

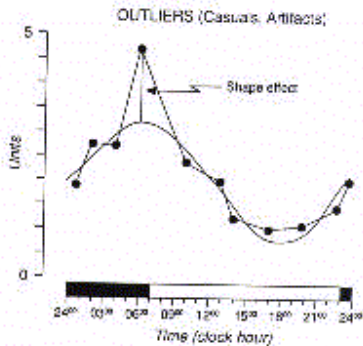
### DEFINITION D'UN RYTHME BIOLOGIQUE

Dans les paragraphes précédents, les phénomènes périodiques ont été traités comme des signaux temporels dont la variation peut être exprimée par des valeurs discrètes coïncidant avec le temps de l'échantillon.

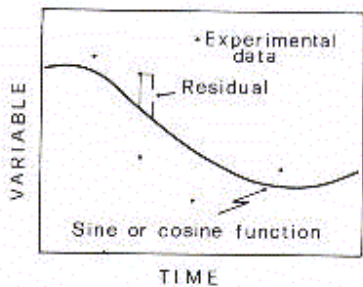
On doit insister sur le fait qu'une série discrète temporelle n'est pas une fidèle représentation du signal dans le fait que l'approximation dépend du temps et de la densité des données collectées. (Fig. 5).



Dans la discrétisation des phénomènes biopériodiques il y a un risque d'erreurs systématiques, dans toute série temporelle constituée par un composant intrinsèque qui est superposé par des éléments occasionnels ou aléatoires. Les séries discrètes peuvent, donc, être contaminées par des valeurs aberrantes, appelées "bruit biologique", n'appartenant pas au composant systématique de la variation périodique (Fig. 6).



Afin d'enlever le bruit biologique des valeurs anormales, appelées "outliers", le signal périodique doit être approximé géométriquement par une courbe ajustée à la série de données (Fig 7.)



Comme le signal est périodique, la courbe analytique doit être représentative de l'oscillation harmonique. Donc, en supposant le rythme biologique est mieux représenté par les ondes oscillatoires qui calculent le signal discret dans ces fluctuations périodiques. On peut suggérer que le rythme biologique est par définition "le composant périodique d'une série temporelle de données biologiques dont le profil d'onde a été validé analytiquement". En d'autres termes, un rythme biologique est "un biosignal dont la période d'oscillation a été validée par des modèles analytiques de régression périodique utilisant un ou plusieurs composants harmoniques". On peut dire qu'une variation discrète des données biotemporelles n'est pas implicitement un modèle représentant un rythme biologique. Manifestement, la résolution analytique d'un biosignal discret n'implique pas que le rythme biologique est représenté par une forme sinusoïdale parfaite. La "sinusoïdalisaiton" est juste un modèle pour enlever les composants aléatoires qui sont responsables des bruits biologiques, et ainsi de l'erreur biométrique.

De plus, il y a d'autres raisons biostatistiques qui reconnaissent la représentation harmonique comme un signal idéal de cycles biologiques. Une variation arrivant après une échelle de 24 heures n'est pas une démonstration implicite que le modèle varie selon une période de 24 heures, il y a un besoin de valider statistiquement l'oscillation dans sa périodicité. Le niveau de détection du rythme peut être statistiquement vérifiée en supposant une probabilité (P) "alpha" de moins de 5% pour l'hypothèse nulle de non oscillation (amplitude zéro). En utilisant le modèle harmonique, la rythmicité biologique peut être, ainsi, validée statistiquement dans sa significativité contre la probabilité de  $P < 0.05$  que l'effet d'oscillation est due aux effets du hasard.

Les méthodes en régression périodique utilisées dans la détection analytique et le test de sinusoidalité de séries temporelles discrètes de données biologiques sont abordées dans le chapitre suivant.

## METHODOLOGIE EN CHRONOBIOLOGIE OU CHRONOBIMETRIE

Dans les séries temporelles traitées en Biométrie de données biologiques, le temps (T) peut être considéré comme un paramètre systématique qui est indépendant de la variable biologique que l'on étudie. Le temps explique comment les biovariables changent, mais ce n'est pas la cause déterminante de ce changement, qui, par suite, dépend des propriétés dynamiques de l'entité biologique (au sens vivante)

Statistiquement parlant, un phénomène Y et un temps T sont liés, mais le temps n'est pas une variable aléatoire, sa variation est numériquement prédictible.

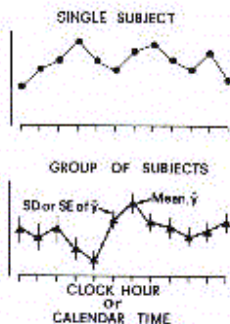
En général, la valeur de Y (Yt) pour un temps donné (t) est liée à la valeur précédente. Pour cette raison, une série temporelle peut être qualifiée d'autorégressive et historique. Si la relation entre Y et T préserve celui-ci inchangé, nous avons là un phénomène temporel linéaire. Si la relation change spontanément nous avons affaire à un événement temporel non linéaire. Si la relation reprend la même valeur à un temps t nous avons affaire à un phénomène cyclique.

En termes descriptifs, une donnée temporelle d'un phénomène cyclique, basée sur une unité donnée de temps peut se diviser en divers composant : 1. Un composant harmonique fondamental qui exprime la structure périodique d'un phénomène rythmique ; 2. Un ou plusieurs composants sous-harmoniques dont la période est un sous-multiple de la composante principale ; 3. Un composant aléatoire qui correspond au bruit éliminé par la courbe oscillante.

Ainsi, le bruit biologique est caractéristique d'une série discrète, et il influence les estimations biométriques des statistiques numériques. Toutefois, le bruit biologique n'est responsable dans les séries continues, et n'a pas qu'une petite influence dans les statistiques analytiques. Dans les séries de données temporelles analysées biométriquement, la chronobiologie applique deux méthodes, c'est à dire, 1. Numérique ou non déductive ou Chronobiométrie macroscopique ; 2. Analytique ou déductive ou microscopique Chronobiométrie.

## I. CHRONOBIMETRIE NON-DEDUCTIVE (ANALYSE MACROSCOPIQUE)

La Chronobiométrie non déductive est basée principalement sur des mesures d'emplacement principal et de la dispersion des données expérimentales à chaque point temporel (Fig. 8)



La représentation des valeurs moyennes résultantes de cette analyse est appelée "Chronogramme".

La dispersion de chaque point autour de la moyenne peut être mesurée par l'écart-type (SD), écart-type de la moyenne (SE) ou (SEM) ou limites de confiance à 95% (95%CL).

L'effet véritable du temps sur une série temporelle de données peut être constaté par une "One-way variance analysis" (One-way ANOVA). La constance (homogeneity) de la variance en chaque point ("homoschedasticity") peut être vérifiée par la connaissance du calcul du test de Bartlett ou du test de Duncan.

Les valeurs estimées dans le Chronogramme sont : 1. Le niveau moyen global (overall mean level); 2. Le niveau du maximum (peak level); 3. Le niveau du maximum du temps (peak time) (zenith); 4. Le niveau de la dépression (trough level); 5. Le temps de la dépression au minimum (nadir); 6. La différence entre les maximums et les minimums (difference between peak and trough levels); 7. Les coefficients de variation des niveaux moyens du temps modéré (coefficient of variation for time-qualified mean levels)

## II. CHRONOBIMETRIE DEDUCTIVE (ANALYSE MICROSCOPIQUE)

L'approche analytique des séries temporelle comprend diverses méthodes.

## A. Chronobiométrie déductive avec période inconnue.

### 1. Analyse de la meilleure période calculée (périodogramme)

Dans ce type d'analyse la meilleure forme d'onde calculée est trouvée en utilisant la fonction

$$Ff = C1 + C2 \times \cos(C3 \times X)$$

Le coefficient le plus important dans cette formule est C3 et qui correspond à la période qui approxime de façon optimale les séries temporelles de données.

### 2. Analyse Spectrale

L'analyse de la résolution spectrale (Fourier analysis) est une méthode des plus importante dans le traitement numérique des signaux quand ils sont discrets (signaux numériques) ou continus (signaux analogiques).

Le signal discret pour la résolution dans les séries harmoniques (Transformation de Fourier Discrète) peut être représenté par X termes équiréparties dans le temps. La formule est :

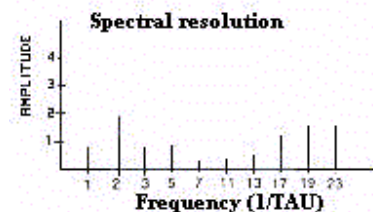
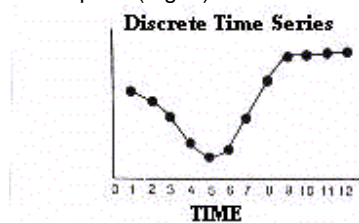
$$f(x) = a(0) + a1 \times \cos(x) + b \times \sin(x) + a2 \times \cos(2x) + b2 \times \sin(2x) + \dots$$

La relation entre le numéro de terme (n) et le temps (t) est :

$$t = nI$$

Ou I est l'intervalle d'échantillonnage. L'intervalle entre les valeurs étant donné, t correspond au temps d'un cycle ou période (TAU) ou durée du signal.

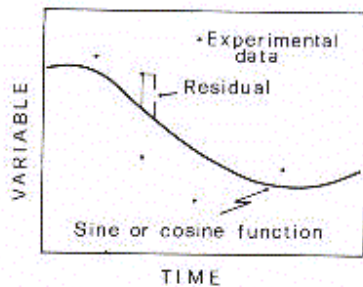
L'analyse spectrale consiste à la transformation du signal séquentiel, c'est à dire, un entité temporelle, en spectre de fréquence, c'est à dire, une entité de fréquence. Le spectre des fréquences calculées est la microstructure du signal décomposé (Fig. 9).



En posant la période égale à TAU, la formule pour l'analyse spectrale peut s'écrire :

$$f(t) = a(0) + \sum_{i=1}^{m} a(i) \times \cos\left(\frac{i2\pi}{TAU} \times t\right) + b(i) \times \sin\left(\frac{2\pi i}{TAU} \times t\right)$$

La résolution spectrale décrit les composantes harmoniques en supposant que chaque variation d'une durée donnée peut être décrite par une onde d'égale période (harmonique fondamentale) et par des sous-multiples pairs et impaires de celle-ci (harmoniques secondaires). Les harmoniques constituent les "formants" tels que le signal peut être reconstruit analytiquement par la somme des ondes sinus (Fig. 7)



Donc, une résolution en fréquence permet d'identifier un signal par sa structure intrinsèque, comme il est probablement impossible que les propriétés oscillatoires des ondes formantes ("formants"), qui sont caractérisées par les paramètres amplitude et phase, peuvent appartenir à un échantillon de variables discrètes ou continues. En conséquence, l'utilisation de l'analyse spectrale est la reconnaissance de type.

## B. Chronobiométrie déductive avec période connue

La Chronobiologie, dans son incessante développement méthodologique, a été orientée principalement vers analyse de régression périodique dans laquelle la période d'oscillation est connue "à priori". Les raisons de cette préférence méthodologique dépendent du fait qu'en Biologie et en Médecine il est nécessaire de savoir oui ou non si les fonctions biophysiques ou biochimiques maintiennent la période physiologique dans le spectre connu des rythmes biologiques (voir Table 1)). Manifestement on doit connaître "à priori" la période à confirmer. En conséquence, les méthodes en chronobiométrie déductive avec une période prédéfinie propose la validation en probabilité de l'hypothèse nulle de l'amplitude nulle pour une période donnée d'oscillation. Ainsi, toutes les méthodes montrent l'avantage d'estimer la signification statistique d'un rythme recherché (test de sinusoidalité) qui n'est pas détectable méthodologiquement en utilisant les méthodes citées ci-dessus.

Plus précisément, le test de sinusoidalité est basé sur la probabilité statistique à un niveau P (niveau de détection d'un rythme) selon que l'affirmation d'amplitude zéro est rejetée. Un rythme est dit "significatif" ou "non significatif" si P est respectivement < 0.05 ou > 0.05. L'hypothèse d'amplitude zéro est testée en calculant le Pourcentage Rythmique "Percent Rhythm (PR)" qui est le pourcentage de variabilité responsable de la fonction harmonique (rythmique) avec pour référence la variabilité des données expérimentales égale à 100%.

Les méthodes d'analyse déductive avec une période connue sont à l'origine de la Chronobiométrie ou Rythmométrie descriptive, intégrative et évolutive.

### 1. Chronobiométrie descriptive (Rythmométrie descriptive)

La Chronobiométrie descriptive comprend diverses méthodes.

#### 1.1 Analyse du Cosinor

En Rythmométrie descriptive la méthode la plus importante de régression périodique avec une période donnée est appelée "Analyse du Cosinor". L'analyse du Cosinor comprend deux méthodes : Le Cosinor simple et le Cosinor de population. Ces deux méthodes sont basées sur une approximation sinusoidalité utilisant une fonction Cosinus. Le Cosinor Simple consiste en l'analyse d'une série temporelle concernant un seul sujet ou un groupe de sujets. Le Cosinor de population donne plus de détail en sommant les données rythmométriques obtenues par un Cosinor simple pour plusieurs individus d'un groupe donné.

L'Analyse du Cosinor applique comme un opérande trigonométrique le Cosinus par ce que zéro degré correspond au temps de référence ou au temps zéro d'un rythme. Le temps zéro coïncide avec minuit pour les rythmes Circadiens, le solstice d'hiver (le 22 décembre dans l'hémisphère Nord, 21 juin dans l'hémisphère Sud) pour des rythmes circannuels.

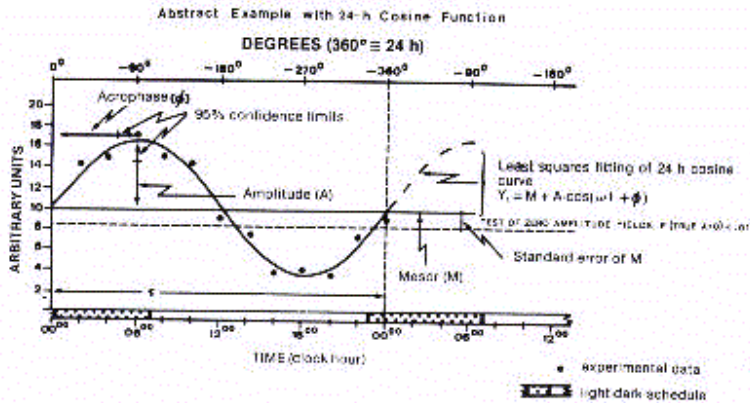
L'analyse du Cosinor consiste en l'approximation de l'équation suivante à partir de données expérimentales en utilisant la méthode des moindres carrés (minimisation) où, M est le Mésor (acronyme de Midline Estimating Statistic Of Rhythm) c'est le niveau moyen d'oscillation, A est l'amplitude, mesure de l'oscillation depuis le Mésor ou la moitié de l'oscillation totale, Pi est 3.14159265, TAU est la période choisie, t est une fraction temporelle du cycle, une partie de la révolution totale, et Phi est l'Acrophase, le temps du maximum de l'onde (W).

$$Y_t = M + A \times \cos\left(\frac{2 \cdot \pi}{TAU} \times t + \phi\right) + \epsilon$$

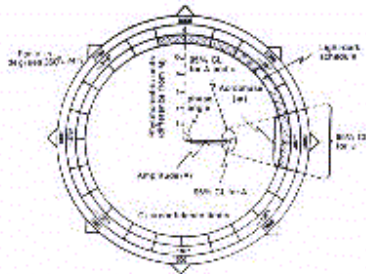
Ainsi, l'analyse du Cosinor permet de mesurer quatre paramètres de la meilleure onde sinusoidalité calculée : M, A, Phi, W, qui sont les propriétés d'un rythme pour une période ultradienne, circadienne ou infradienne.

L'analyse du Cosinor mesure de plus d'autres paramètres comme le "Percent Rhythm (PR)" et le "Rhythm Detection Level (P)". Le profil de l'onde peut ainsi être validé ou non si l'hypothèse nulle d'amplitude 0 est rejetée d'une manière significative à un niveau de probabilité donné. Cela veut dire que le rythme est validé d'une manière significative pour une période donnée d'oscillation testée par le Cosinor.

La représentation graphique dans un système d'axes cartésiens de l'onde optimale par la méthode du Cosinor est appelée "Cosinogramme" (Fig. 10).



Le traitement du Cosinor permet aussi de représenter l'amplitude et la phase en coordonnées polaires sur un cercle ou 360 degrés (sexagésimales) correspondent à la période d'oscillation d'un phénomène biopériodique. Cette représentation s'appelle un Polargramme (Fig. 11).



Le Polarogramme permet une description immédiate des paramètres du Cosinor. L'amplitude et l'Acrophase sont décrits en même temps, et sont représentés par un vecteur partant du centre. La longueur du vecteur est proportionnelle à l'amplitude, et sa direction indique sur l'échelle temporelle extérieure l'Acrophase en degrés négatifs sexagésimaux ou en temps physique. Le Polarogramme permet la représentation de deux variables à leurs limites de confiance, la paire amplitude et Acrophase par l'intermédiaire d'une ellipse de confiance centrée à l'extrémité du vecteur. L'ellipse de confiance montre si un rythme est significatif ou non, respectivement s'il est situé à l'extérieur ou à l'intérieur du centre du Polarogramme. A noter que les limites statistiques, pour le Cosinor simple sont données par l'erreur standard de la moyenne (standard error of the mean), et pour le Cosinor moyenné par les limites de confiance à 95%.

### Importance de l'analyse du Cosinor :

L'analyse du Cosinor a plusieurs conditions préalables fondamentales à l'égard de l'analyse macroscopique des séries temporelles (temporal series).

La résolution sous forme d'onde élimine les données fausses ou aberrantes appartenant au bruit biologique ("biological noise"). La fonction sinusoïdale fournie des données rythmométriques qui sont relativement indépendantes de la densité et de l'équidistance entre les données d'un échantillon qui est critique en analyse numérique de série temporelle. La méthode du Cosinor a montré que n'importe quel type d'onde peut être défini par trois paramètres : mésoir, amplitude et acrophase, qui simplifie la description des rythmes biologiques, et, en plus, facilite la comparaison statistique entre les biophénomènes oscillatoires. Par contre, l'énorme variabilité du Chronogramme fait que les séries de données biologiques sont difficiles à comparer et à décrire dans leur forme périodique. On peut ajouter que les paramètres rythmométriques fournissent des informations sur les attributs fonctionnels des phénomènes oscillatoires biologiques. Le profil d'onde, s'il est validé significatif, démontre que la variabilité temporelle d'un phénomène biologique donné est systématique et prédictible en parlant de sa période. Le Mésoir fournit une mesure objective du niveau de tonus qui soutient le rythme. L'amplitude, quantifie le composant phasique qui caractérise n'importe quelle fonction oscillatoire des organismes vivants. Finalement, l'Acrophase estime l'activité périodique dans sa meilleure expression.

## 1.2 Analyse spectrale régressive avec périodes connues

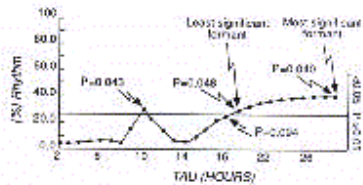
Ce type d'analyse est basé sur le principe de régression périodique avec des périodes pré-fixées qui sont des sous multiples uniques de celle de l'onde d'harmonique principale.

Cela implique que cette analyse est linéaire en période mais pas en fréquence, exactement le contraire de l'analyse de Fourier.

La formule est (elle manque dans le texte original)

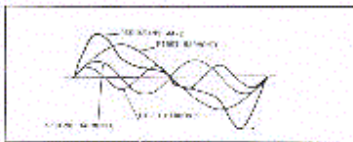
Ou  $N$  est le nombre de périodes approchées et  $i$  l'incrément unitaire à partir de la période la plus petite jusqu'à la période d'harmonique fondamentale. Par exemple, une série de données temporelles qui couvre 24 heures peut être étudiée dans ses composants harmoniques en validant le fait que la régression périodique rejette l'hypothèse nulle d'amplitude zéro à un niveau significatif de probabilité ( $P < 0.05$ ) pour chaque période calculée en partant d'un cycle par heure à un cycle tous les 24 heures. De cette manière, on examine les amplitudes des composants harmoniques unitaires d'un domaine ultradien ou circadien et leur significativité statistique.

On exprime l'étendue de l'oscillation par le "percent rhythm". Le spectre est donné par un diagramme cartésien de chaque amplitude en ordonnée, contre chaque période calculée, en abscisse, ce diagramme est appelé spectre de puissance "Power Spectrum" (Fig. 12)

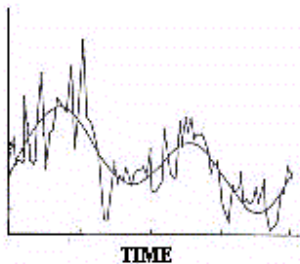


En examinant le spectre de puissance on peut immédiatement remarquer les harmoniques significatives ("Formants"), comprenant la plus significative (MSH) et la moins significative (LSH)

En utilisant les harmoniques ("Formants") on peut construire un modèle harmonique ("harmonic model") du signal (Fig. 13)



Le modèle harmonique permet la reconstitution du signal original, non perturbé par le bruit biologique, par l'intermédiaire de la détermination de l'onde résultante (Fig. 14)



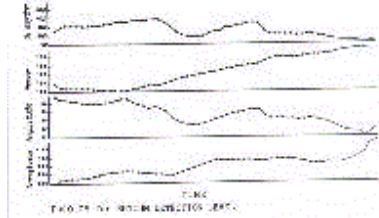
## 1.2 Analyse en partie de séries ("Serial Section Analysis")

C'est une autre méthode de Chronobiométrie déductive descriptive dérivée de l'analyse du Cosinor. Cette procédure consiste en l'itération d'une fonction cosinus sur une série longitudinale de données biologiques qui couvre un intervalle de temps plutôt qu'une période d'oscillation (révolution).

Fondamentalement, la méthode applique le Cosinor Simple (Single Cosinor) à une partie de données séquentielles ("serial section") qui est incluse dans la période pré-fixée d'analyse (fenêtre chronobiologique). L'analyse de régression périodique est répétée en décalant à travers un nombre donné de points de données temporels à l'intérieur de la fenêtre chronobiologique. La partie sérielle (serial section) est, donc, composé d'un nombre constant de données dans chaque itération. L'approche analytique est progressive, et finie quand la fenêtre chronobiologique inclut la dernière partie des données dans une section sérielle complète (complete serial section).

Chaque itération calcule les paramètres rythmométriques, Mésor, amplitude, Acrophase, et en plus le pourcentage rythmique (percent rhythm) et le niveau de détection rythmique (rhythm detection level). Par conséquent, l'analyse en

section sérielle (serial section analysis) permet la validation d'une continuité significative des propriétés rythmométriques sur le temps d'un échantillon. (Fig. 15)



En détaillant, l'analyse évalue oui ou non 1. Le Mésor et/ou l'amplitude qui a tendance à changer; 2. L'Acrophase passe par un décalage anticipé ou posticipé ("posticipatory") comme dans la présence d'un mouvement libre ou des conditions physiques désynchronisées.

#### 1.4 Analyse de régression périodique d'un modèle à plusieurs composants

L'analyse du Cosinor peut être considérée comme un modèle de régression périodique à un composant lorsque qu'il calcule une onde sinusoïdale à travers une série de données temporelles.

Quelques signaux discrets en bio-médecine sont asymétriques dans leur cycle dans le sens qu'ils montrent une partie différente du temps dans laquelle les valeurs mesurées sont situées en dessus et en dessous de leur valeur moyenne. Dans ce cas la meilleure onde calculée est trouvée par les modèles de régression périodique qui utilisent plus d'un composant harmonique pour approximer des séries de données temporelles discrètes. Le modèle à plusieurs composants est habituellement donné par l'onde de période TAU et N sous-harmoniques, chacune a une période TAU qui est égale à TAU/N.

L'analyse de régression périodique à plusieurs composants peut s'écrire :

$$Y = M + \sum_{i=1}^N A(i) \times \cos\left(\frac{i2\pi}{TAU} \times t + \phi(i)\right)$$

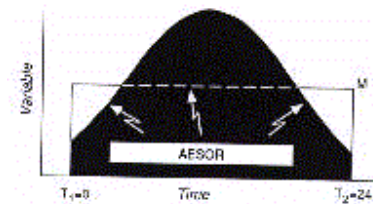
### 2. Chronobiométrie intégrative (Rythmométrie intégrative)

La Rythmométrie intégrative consiste en la méthode appelée "Analyse du Cosint"

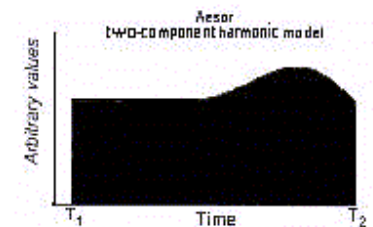
#### 2.1 Analyse du Cosint

Cette méthode est utilisée pour estimer les phénomènes bio-périodiques grâce à des fonctions intégrales par l'intermédiaire de deux limites temporelles de leur période de révolution.

La méthode du Cosint consiste dans l'analyse d'intégration périodique qui estime la surface couverte par le profil d'onde le mieux calculé d'un rythme biologique donné. Les limites t1 et t2 peuvent être égales à la période étudiée (dans le sens t2 - t1 = TAU) ou à une partie (t2 - t1 < TAU). Important, l'analyse du Cosint peut être effectuée en connaissant la période obtenue par régression qui approxime d'une manière optimale la série de données temporelles. Par conséquent, l'analyse du Cosint peut être appliquée à des modèles en Cosinus à un composant ou à plusieurs composants. Dans l'exemple suivant, l'analyse du Cosint est exécutée pour une courbe sinusoïdale trouvée par l'analyse du Cosinor (Fig. 16)



Dans un autre exemple, l'analyse du Cosint est appliquée à un profil trouvé par un modèle à deux composants issu d'une régression périodique (Fig. 17)





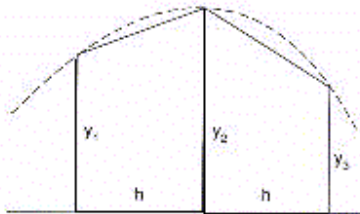
L'intégral borné par le temps de la courbe oscillatoire fourni le paramètre Aesor (acronyme pour Area Estimating Statistic Of Rhythm)

L'Aesor est déterminé par la formule suivante,

$$AESOR = \int_a^b \left[ M + \sum_{i=1}^N A(i) \times \cos \left( \frac{2\pi}{TAU(i)} \times t + \phi(i) \right) \right] dt$$

qui est relative à la fois à des modèles mono-composants (méthode du Cosinor) et multi-composants, d'analyse de régression périodique (voir au dessus)

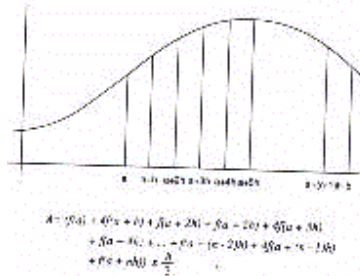
La surface de l'intégrale est calculée en sommant les sous surfaces dans lesquelles la surface peut être divisée en distances unitaires de base de temps (unité de temps) correspondant à la période du rythme examiné (par exemple, la minute pour un rythme Circadien, le jour pour un rythme Circaseptan, le mois pour un rythme Circannuel). La distance unitaire en temps correspond à un intervalle h. Les sous surfaces sont données par les surfaces quadratiques dont les cotés correspondent aux deux valeurs de Y calculées par la fonction de régression périodique dans l'intervalle h comme base de temps (Fig. 18)



La surface des deux sous-surfaces est donnée par la formule :

$$AREA = (Y1 + 4Y2 + Y3) \times \frac{h}{3}$$

La surface totale est obtenue par la somme de toutes les sous surfaces unitaires (Fig. 19)



L'estimation de la surface totale, l'Aesor, est ainsi donnée par la formule suivante :

$$AREA = Y1 + 4Y2 + 2Y3 + 4Y4 + 2Y5 + \dots + 4Y(X-1) \times \frac{h}{3}$$

Vu que les valeurs de Y1, Y2, Y3, ... sont données par la fonction de régression périodique F(Y), la formule devient :

$$AESOR = \left\{ F(Y) + 4F(Y+h) + F(Y+2h) + F(Y+3h) + F(Y+4h) + F(Y+(n-2)h) + \dots + 4F(Y-(n-1)h) + F(Y-(n-2)h) + F(Y-nh) \right\} \times \frac{h}{3}$$

### 3. Chonobiométrie évolutive

L'analyse des cycles avec variations temporelles peut être séparée en deux méthodes qui respectivement pour la première analyse les changements du Mésor, de l'amplitude et de l'Acrophase, et pour l'autre de la période.

#### 3.1 Analyse du Clinospector

Ce type d'analyse est relatif aux changements du Mésor, de l'amplitude et de l'Acrophase (mais pas de la période) de rythmes biologiques. Jusque là, les méthodes déductives qui ont été décrites apparaissent comme capables d'examiner et de décrire un phénomène biologique à un temps donné d'un cycle de vie. On doit remarquer, pourtant, de nouveau que la majorité des rythmes biologiques ont tendance d'avoir leurs propriétés oscillantes qui varient lorsqu'elles vieillissent. La Rythmométrie appliquée lors de vieillissement affecte le Mésor, l'amplitude et l'Acrophase (Gerorythmométrie). Il y a donc un besoin d'étude biométrique du fait des changements complexes en

regard de la connaissance des procédures appropriées (Clinorhythmométrie). L'approche des changements relatifs à l'âge dans les paramètres rythmométriques nécessite une analyse de régression périodique linéaire dans laquelle la variation des paramètres périodiques est analysée par une fonction linéaire de l'âge. Ainsi on utilise une méthode appelée analyse du Clinospector. La formule est la suivante :

$$Y(\text{age}) = [a(M) + b(M) \times \text{age}] + [a(A) + b(A) \times \text{age}] \times \cos\left\{\frac{2\pi}{TAU} \times t + [a(\phi) + b(\phi) \times \text{age}]\right\}$$

Où a est le retard ("intercept"), c'est à dire, la valeur des paramètres du rythme à l'âge 0, et b est le coefficient angulaire de la direction (trend), et M, a et Phi sont les paramètres Rhythmométriques, t est une fraction du temps de la période étudiée.

La régression périodique linéaire optimale est déterminée par l'analyse du Clinospector représentée par le Clinorhythmogramme, un graphique plan où l'ordonnée et l'abscisse sont respectivement l'oscillation autour du Mésor et l'âge chronologique. Des exemples du Clinorhythmogramme sont donnés par la figure 2.

Selon la Clinorhythmométrie, plusieurs modèles de vieillissement peuvent être identifiés comme nous le verrons dans les chapitres suivants.

En outre, l'analyse du Clinospector peut être utilisée pour prévoir l'évolution d'un rythme biologique comme une fonction du cours de la vie. Il est possible ainsi de faire des projections dans des temps futurs en plus d'extrapolations dans le passé jusqu'à la naissance. Il est aussi possible de prévoir un âge biologique (BA : Biological Age) en tenant compte de l'âge chronologique (CA : Chronological Age), et de calculer le coefficient de sénilité (SI : Senility Index) à partir de la formule :  $SI = BA / CA$ .

### 3.2 Méthode de démodulation complexe

Les rythmes biologiques peuvent avoir une période qui varie en fonction de l'âge chronologique. L'âge relatif change en fréquence et peut être estimé par le modèle de démodulation complexe suivant l'équation :

$$Y(t) = M + A(t) \times \cos\left\{2\pi \times \left[t - \phi(t) / TAU\right]\right\}$$

Il est important d'insister sur le fait que la méthodologie en Chronobiologie est composée par d'autres procédures relatives à d'autres analyses. En plus, la Chronobiologie utilise d'autres standards de référence, comme, le Chronodesms, le Cosinordesms, l'Aesoredesms. Le but de cet article est de voir la méthodologie en Chronobiologie dans ces différents aspects. Les lecteurs peuvent avoir une "stimulus" en consultant les publications citées plus loin, s'ils veulent plus de détails.

## CONCLUSIONS

Cet article est une tentative concise pour tracer les grandes lignes des principes et des méthodes en Chronobiologie. Pour plus d'information les articles qui composent cette publication sont fournis. Ces publications peuvent être considérées comme un "summa chronobiologica" (le summum en Chronobiologie) étant donné qu'ils ont été écrits par le Chronobiologistes les plus éminents dans le monde.

## BIBLIOGRAPHIE CONSEILLÉE

- Ajello L. e Fea F. I Bioritmi. Editrice Minerva Medica, 1959.
- Arendt J., Minors D.S. and Waterhouse J.M. Biological Rhythms in Clinical Practice. Wright, London, 1989.
- Aschoff J. Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik. Naturwissenschaften 41: 1954: 49-56.
- Aschoff J. und Wever R. Naturwissenschaften 49: 1962: 337-342.
- Aschoff J., Daan S. and Groos G. Vertebrate Circadian Systems: Structures and Physiology. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1982. - Bingham C., Arbogast B., Cornelissen G., Lee J.K. and Halberg F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. Chronobiologia 9: 1984: 397-442.
- Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Y. Touitou and E. Haus (Eds). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg- New York, 1992.
- Carandente F. Elementi di Cronobiologia Sperimentale e Clinica. Il Ponte, Milano, 1990.
- Chronobiology: Basic and Applied. In: P. Cugini, F. Halberg, D.W. Wilson and P. Pasquini (Eds). Ann. Istit. Sup. San. Vol. 29. Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, Roma, 1993, pp. 481-710.
- Colquhoun W.P. Aspects of Human Efficiency: Diurnal Rhythms and Loss of Sleep. English Univ. Press, London, 1972.
- Cugini P. Perché la Cronobiologia. La Nuova Critica, 1981, pp.93-119.
- Cugini P. Dynamic rhythmometry: Inferential excess indices using microcomputers. J. Interdisc. Cycle Res. 18: 1987: 297-306.

- Cugini P. Istituzioni di Cronobiologia Medica. Introzzi, USES Edizioni Scientifiche, 1988, pp. 1729-1806. - Cugini P., Lucia P., Murano G., Di Palma L., Battisti P. e Cogliati A. Cronobiologia per la medicina: principi e metodologia. *Agg. Med.* 12: 1988: 675-685.
- Cugini P. Chronobiologic Approach to Aging: the Clinospectroscopic Method. Style Compostampa srl, Roma, 1991.
- Cugini P, Di Palma L. Cosint analysis: a procedure for estimating biological rhythms as integral function by measuring the area under their best-fitting waveform profile. *Biol. Rhythm Res.* 25: 1994: 15-36.
- Endocrine Rhythms. D.T. Krieger (Ed). Raven Press, New York, 1979.
- Folkard S. and Monk T.H. Hours of Work. John Wiley and Sons, Chichester, 1985.
- Gedda L. e Brenci G. Cronogenetica: L'eredità del Tempo Biologico. Edizioni Scientifiche e Tecniche, Mondadori, 1974.
- Halberg F. Tong Y.L. and Johnson E.A. Circadian system phase: an aspect of temporal morphology-procedures and illustrative examples. In: *The Cellular Aspects of Biorhythms.* Von Mayersbach H. (Ed). Springer, Berlin 1967, pp. 20-48.
- Halberg F., Carandente F, Cornelissen G. and Katinas G.S. Glossary of Chronobiology. *Chronobiologia*, 6 (suppl.1): 1977.
- Halberg F. I ritmi biologici nella pratica clinica. *Minuti* 5: 1978: 27-37.
- Halberg F., Lee J.K. and Nelson W.L. Time-qualified reference intervals, chronodesms. *Experientia (Basel)* 24: 1978: 713-716.
- Harris R.G. Biological Clocks. *Cold Spring Harbor Symp. Quant.* 1986, pp. 85-113.
- Hastings J.V. and Schweiger H.G. *The Molecular Basis of Circadian Rhythms.* Dahlem Konferenzen, Berlin, 1976.
- Hekkens W.Th.J.M., Kerkhof G.A. and Rietveld W.J. *Trends in Chronobiology.* Pergamon Press, Oxford, 1988.
- Hickey D.S., Kirkland J.L., Lucas S.B. and Lye M. Analysis of circadian rhythms by fitting a least squares sine curve. *Comp.Biol. Med.* 14: 1984: 217-223.
- Hildebrandt G. *Biologische Rhythmen und Arbeit.* Springer-Verlag, Wien-New York, 1976.
- Manfredini R., Gallerani M. e Fersini C. *Cronobiologia dell'apparato cardiovascolare.* Editoriale Fernando Folini, Casalborgo (Alessandria), 1995.
- Minors D.S. and Waterhouse J.M. *Circadian Rhythms and the Human.* Wright-PSG, Bristol, 1981.
- Nelson W., Tong Y.L., Lee K and Halberg F. Methods for Cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia* 6: 1979: 305-323.
- Nelson W., Cornelissen G., Hinkley D., Bingham C. and Halberg F. Construction of rhythm-specified reference intervals and regions, with emphasis on 'hybrid' data, illustrated for plasma cortisol. *Chronobiologia* 10: 1983: 179-193.
- Nicholson A.N. Sleep, Wakefulness and Circadian Rhythm. AGARD Lecture Series No. 105, 1979.
- Orologi Biologici. *Le Scienze. (Quaderni)* 9: 1983: 2-79.
- Palmer J.D., Brown F.A.Jr. and Edmunds L.N. *Introduction of Biological Rhythms.* Academic Press, New York, 1976.
- Redfern P.H., Campbell I.C., Davies J.A. and Martin K.F. *Circadian Rhythms in the Central Nervous System.* MacMillan Press LTD., London, 1985.
- Reinberg A. Dai Ritmi Biologici alla Cronobiologia. I Quaderni de 'Il Ponte'. *Chronobiologia (Suppl.2):* 1975: 7-97.
- Rietveld W.J. *Clinical Aspects of Chronobiology.* Meducation Service Hoechst, 1986.
- Sanchez De La Peña S., Halberg F., Halberg E., Ungar F., Cornelissen G., Sanchez E., Brown G., Scheving L.E., Yunis E.G. and Vecsei P. Pineal Modulation of ACTH 1-17 Effect upon Murine Corticosterone Production. *Brain Research Bulletin* 11: 1983: 117-125.
- Sensi S. *Elementi di Cronobiologia Clinica.* Esculapio Ed., Bologna, 1984.
- Tarquini B. *Cronobiologia Pratica.* Esculapio Ed., Bologna, 1984.
- Timing and Time Perception. J. Gibbon and L. Allan (Eds). *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 423: 1984.