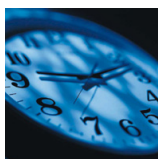


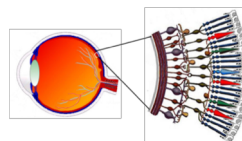
L'horloge circadienne au cœur des mécanismes impliqués dans les effets sanitaires liés au travail de nuit



Claude Gronfier, PhD, HDR

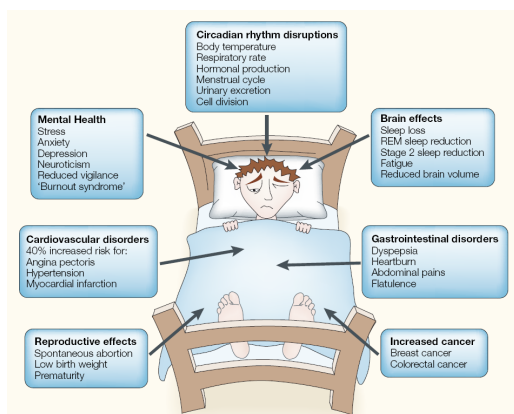
Centre de Recherche en Neurosciences
INSERM, Unité 1028, Lyon

Inserm



4e journée de l'Institut Santé-Travail Paris-Est (IST-PE)
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 29 novembre 2018

Conséquences d'une mauvaise synchronisation de l'horloge (jet lag, travail posté, cécité,...)



Foster RG et al. Nature Rev Neurosci 2005, Rapport Anses « Effets sanitaires du travail de nuit » juin 2016

C Gronfier

Conclusions du rapport Anses HA 2016

Effet possible du travail de nuit sur les risques :

- de dyslipidémies ;
- d'hypertension artérielle ;
- d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

Effet probable du travail de nuit sur les risques :

- de troubles de la santé psychique ;
- de performances cognitives ;
- d'obésité et de prise de poids ;
- de diabète de type 2 ;
- de maladies coronariennes (ischémie coronaire et infarctus du myocarde) ;
- de cancer.

Effet avéré du travail de nuit sur :

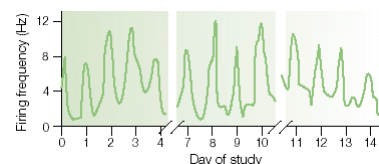
- la somnolence ;
- la qualité de sommeil et la réduction du temps de sommeil total ;
- la survenue du syndrome métabolique.

C Gronfier

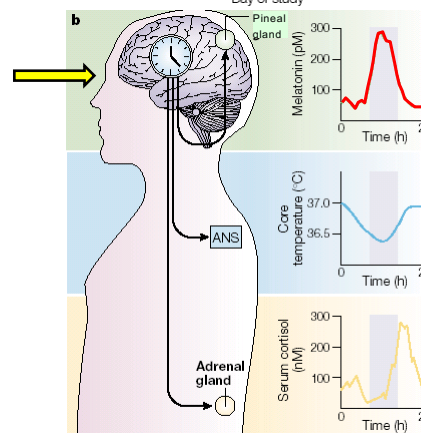
Propriétés de l'horloge circadienne

Des gènes à la physiologie et au comportement

1- Activité rythmique endogène
proche de 24 heures



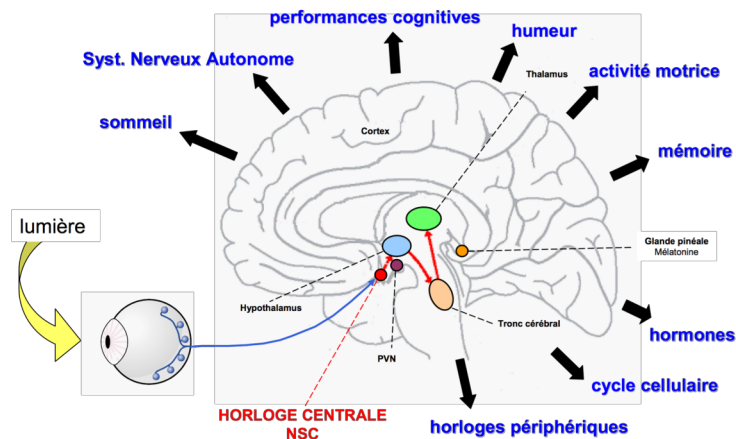
2- synchronisation par la lumière
(remise à l'heure)



3- rythmes biologiques adaptés
(timing)

C Gronfier

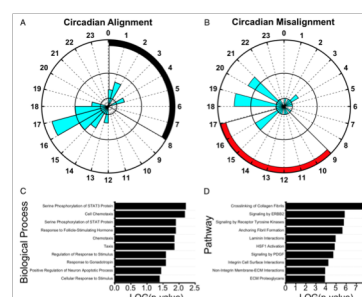
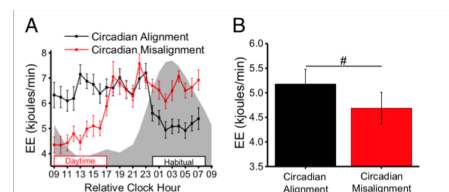
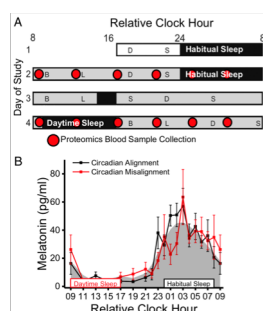
Quelques fonctions contrôlées par l'horloge biologique



C Gronfier

2018
PNAS

Mistimed food intake and sleep alters 24-hour time-of-day patterns of the human plasma proteome

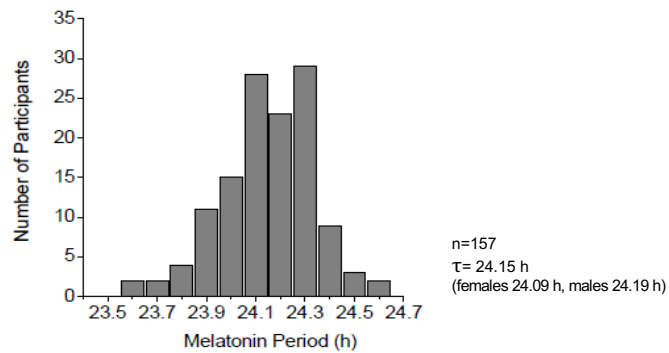
Christopher M. Depner^{1,2}, Edward L. Melanson^{3,4,5}, Andrew W. McElroy^{6,7,8}, and Kenneth P. Wright Jr.^{1,9,10}

Les protéines altérées en condition désynchronisée sont associées à des voies impliquées dans l'immunité, le métabolisme, et le cancer. On retrouve aussi une altération du métabolisme énergétique (REE) et du glucose

C Gronfier

La période endogène de l'horloge circadienne est proche mais différente de 24h

(caractéristique individuelle)



Période courte
Couche-tôt
Chronotype matinal

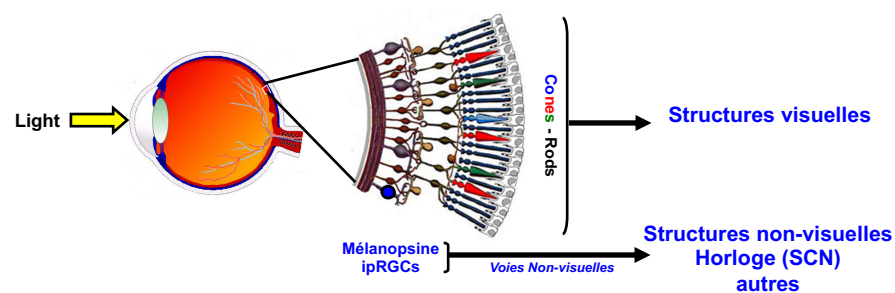
Période longue
Couche-tard
Chronotype vespéral

Duffy et al. PNAS 2011

C Gronfier

L'oeil ne sert pas qu'à voir !

La lumière synchronise l'horloge



C Gronfier

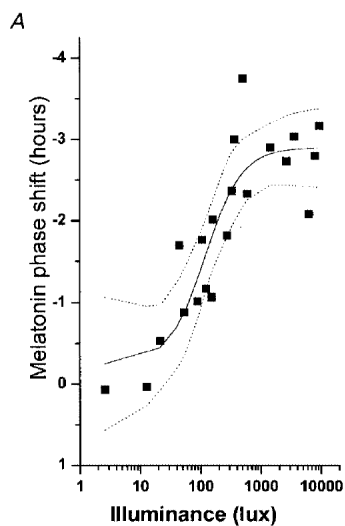
Synchronisation par la lumière

L'efficacité de la lumière dépend de :

- l'intensité lumineuse
- la durée de l'exposition
- l'heure de l'exposition
- la longueur d'onde lumineuse (couleur)

C Gronfier

Effet *intensité-dépendant* de la lumière



La réponse augmente avec l'intensité lumineuse (6.5h, 23-5h30):

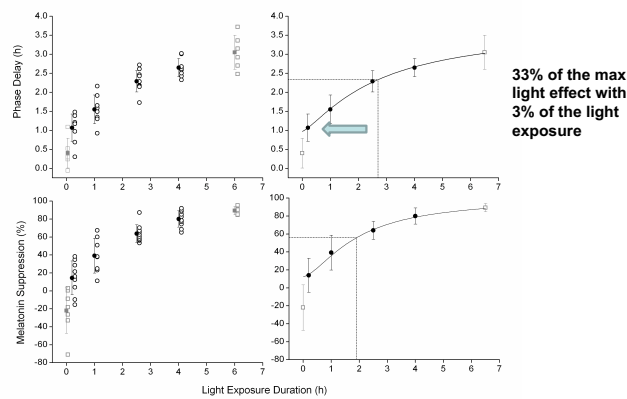
- 1- pas de réponse sous 10 lux
- 2- réponse linéaire entre 10-600 lux
- 3- saturation au dessus de 600 lux

Les données récentes montrent des effets non-visuels de la lumière à des niveaux très bas (< 10 lux)

Zeitzer JM et al. 2000

C Gronfier

Effet durée-dépendant de la lumière



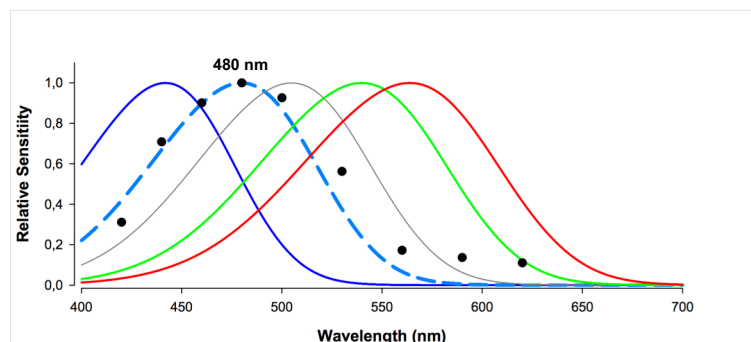
Circadian response to light pulses of 0.2h, 1h, 2.5h, 4h, 6.5h duration
High efficacy of short pulses

Les données récentes montrent des effets sur l'horloge avec une série de très courts (2 ms) épisodes de lumière, y compris les yeux fermés, et durant le sommeil !

Chang AM et al. J Physiol, 2012

C Gronfier

Effet spectre-dépendant de l'horloge biologique

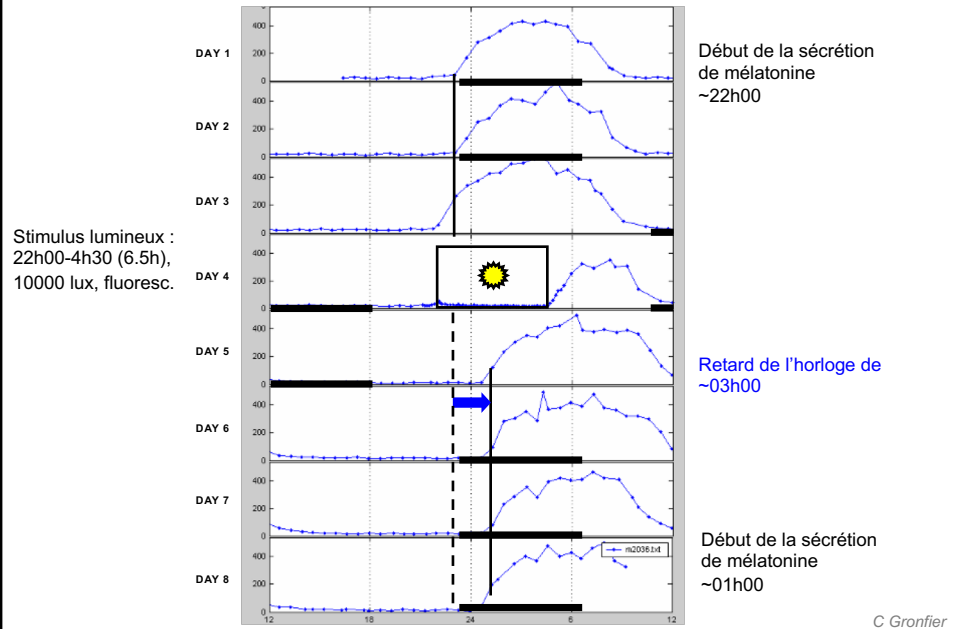


La sensibilité de l'horloge à la lumière repose *principalement* sur les cellules ganglionnaires à mélanopsine

Pic de sensibilité **visuelle** à 555 nm (photopique)
Pic de sensibilité **non-visuelle** à ~480 nm

C Gronfier

Remise à l'heure de l'horloge circadienne par une exposition à la lumière



Avance ou retard en fonction de l'heure

La lumière le soir et début
de nuit retarde l'horloge

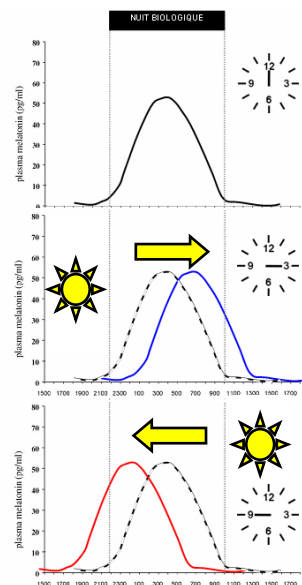
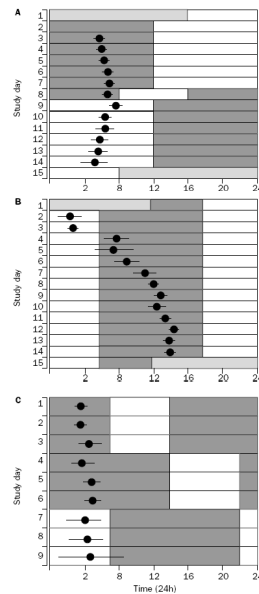


Image Gronfier C.

C Gronfier

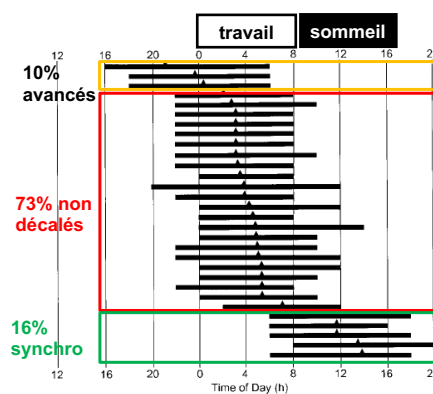
Effets de différents postes de travail sur l'horloge



Rajaratnam and Arendt, Lancet 2001

C. Gronfier

Absence de synchronisation dans le travail de nuit



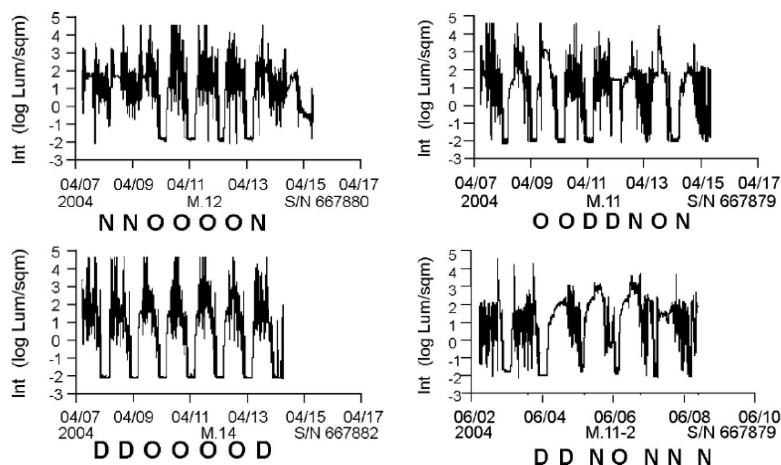
30 infirmières, de nuit depuis 2-20 ans, mesure de MT6s

Même après plusieurs années de travail de nuit, l'horloge n'est pas synchronisée dans la grande majorité des cas (83% ici)

Dumont et al. 2001, 2007, 2011

C. Gronfier

Exposition à la lumière dans le travail de nuit

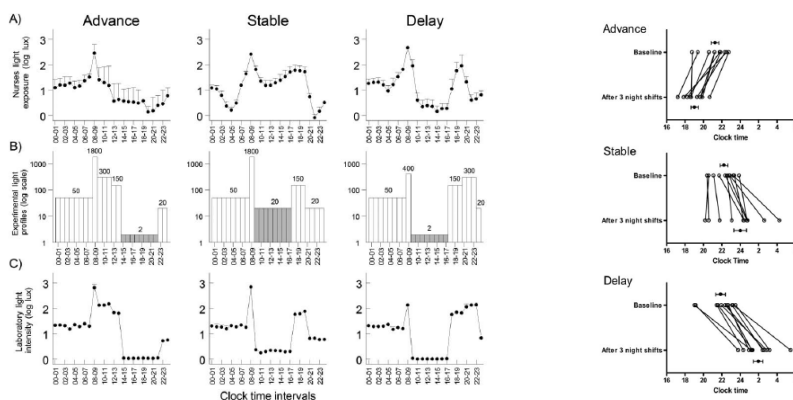


Le travail de nuit n'est pas un problème de manque de lumière
mais un problème de cycle de lumière-obscurité (timing, régularité)

Borugian et al. 2005

C Gronfier

Modulation de l'intensité lumineuse au cours des 24h



Synchronisation and pattern of light exposure in real life conditions (30 nurses, Dumont et al 2001)

Real life » patterns of light exposure on synchronisation in the laboratory (38 day-active subjects, Dumont et al 2007)

Une intensité lumineuse élevée durant le poste, réduite après le poste, et l'obscurité durant de sommeil sont favorables à la synchronisation du système circadien

C Gronfier

Conclusions – Recommandations dans le TP/TN

Les troubles liés au TP/TN sont nombreux. La **désynchronisation de l'horloge biologique** est impliquée dans les troubles du TP/TN. Elle est principalement liée à des cycles lumière/obscurité instables et inadaptés à la synchronisation.

Les **approches photiques** (lumière, peu de lumière, obscurité) et **non photiques** (hygiène de sommeil, siestes) sont favorables à la synchronisation de l'horloge biologique des TN. Ces approches améliorent le sommeil de jour, la vigilance durant le poste de travail et peuvent resynchroniser l'horloge.

La **mise en place des approches chronobiologiques est difficile en conditions réelles.** La resynchronisation de l'horloge est aisée avec un poste stable, mais difficilement compatible avec des horaires alternants. Une information des des TP/TN et des médecins du travail sur ce sujet est nécessaire.

Les recommandations actuelles sont d'augmenter la vigilance durant le poste de travail et d'optimiser le sommeil durant le jour. La combinaison de lumière durant le poste, de port de lunettes de soleil après le poste avant le sommeil, de sommeil à l'obscurité, et de sieste avant ou durant le poste si nécessaire, sont des approches à recommander.

C Gronfier

Merci de votre attention



rapport anses travail de nuit => pdf

claud.gronfier@inserm.fr