

Altérations des rythmes circadiens : Implications en santé humaine



Vieillessement
Stress chronique



Pathologies
(Diabète, obésité,
cancers, cécités...)

**Perturbations
circadiennes**

Facteurs socio-économiques
(Travail de nuit, travail posté, Jet-lag chronique)

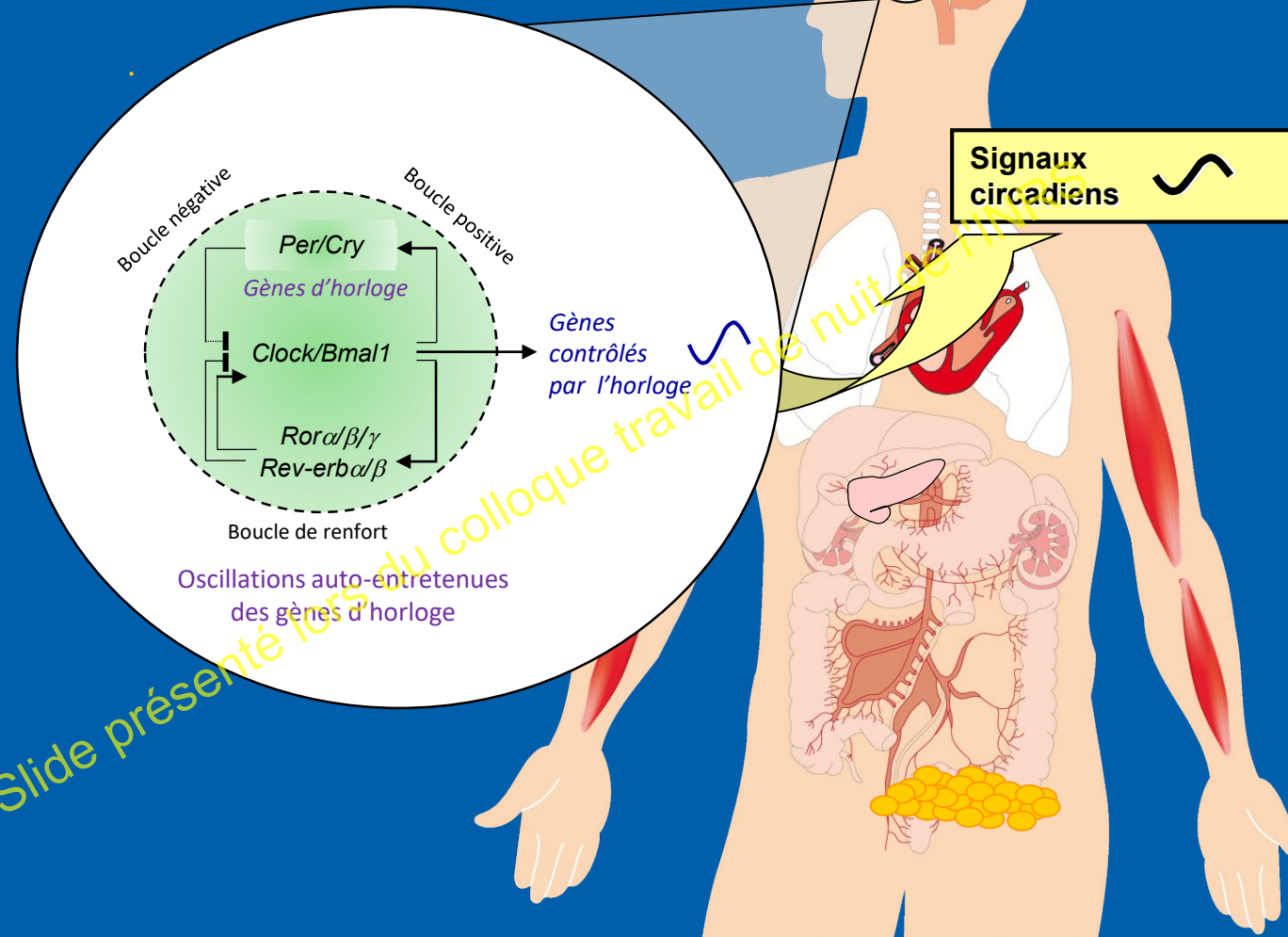
- Exposition à la lumière de nuit.
- Repas nocturnes ou irréguliers.
- Sommeil diurne, parfois trop court.



Le corps-horloge



Noyaux suprachiasmatiques (SCN)



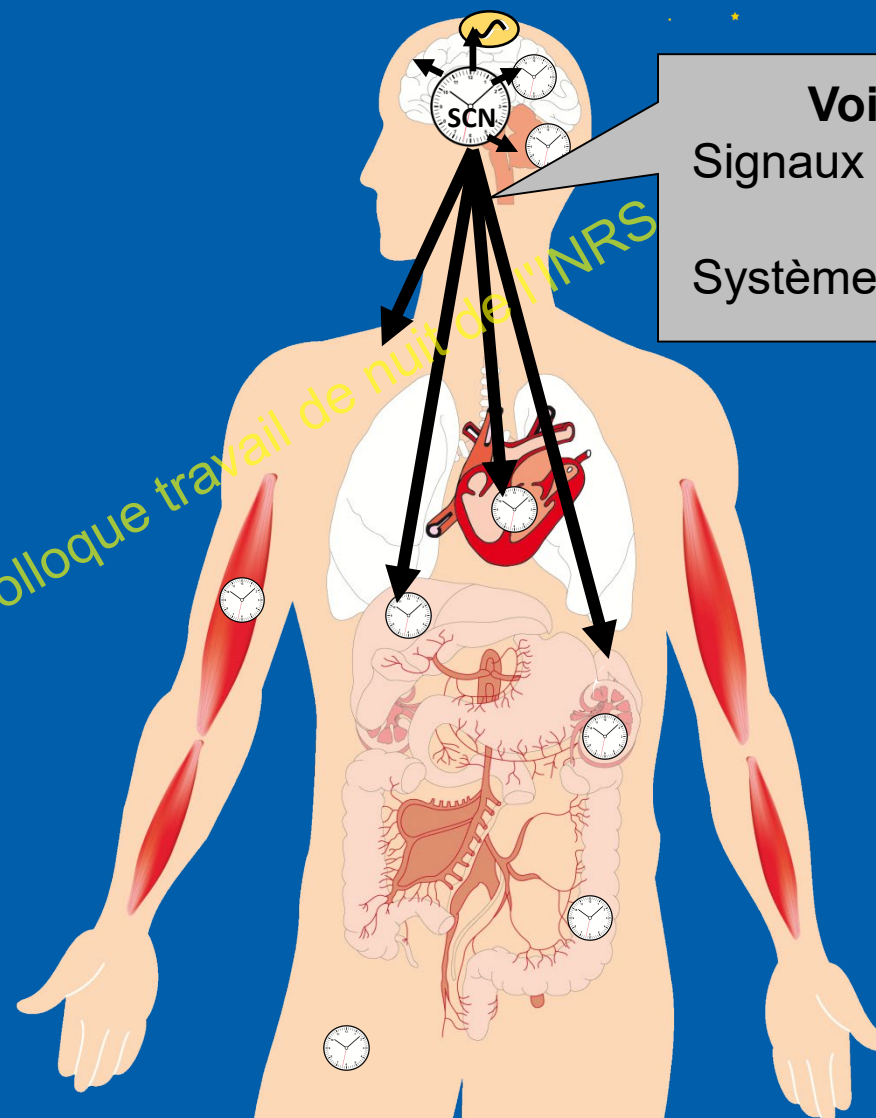
Prix Nobel de Médecine 2017
J.C. Hall, M. Rosbash & M.W. Young
(modèle de l'horloge moléculaire
chez la mouche drosophile)

➤ Horloge suprachiasmatique = horloge principale.

Synchronisation interne



Slide présenté lors du colloque travail de nuit de l'INRS



Voie « directe » :
Signaux circadiens des SCN
via
Système Nerveux Autonome

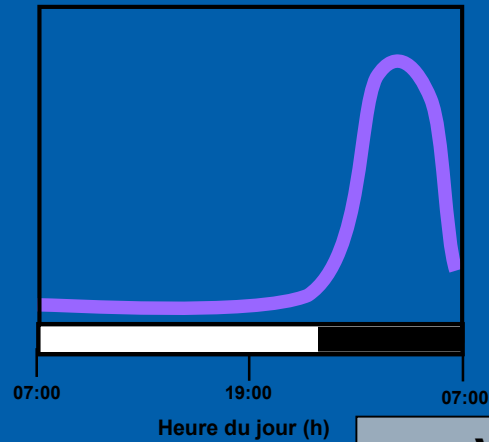
D'après Pévet & Challet 2011

Synchronisation interne

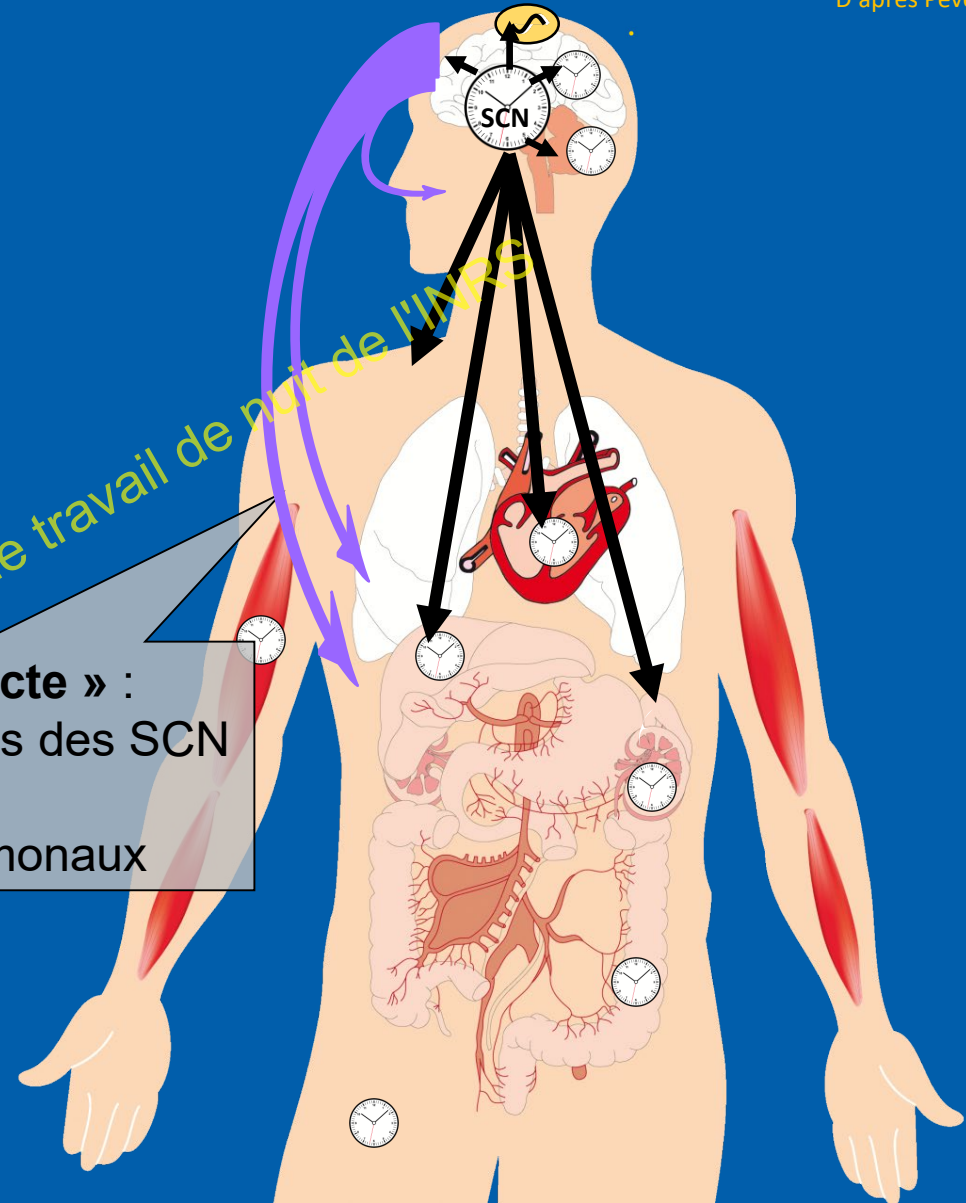
D'après Pévet & Challet 2011

Mélatonine

Glande pinéale *



Voie « indirecte » :
Signaux circadiens des SCN
via
Rythmes hormonaux

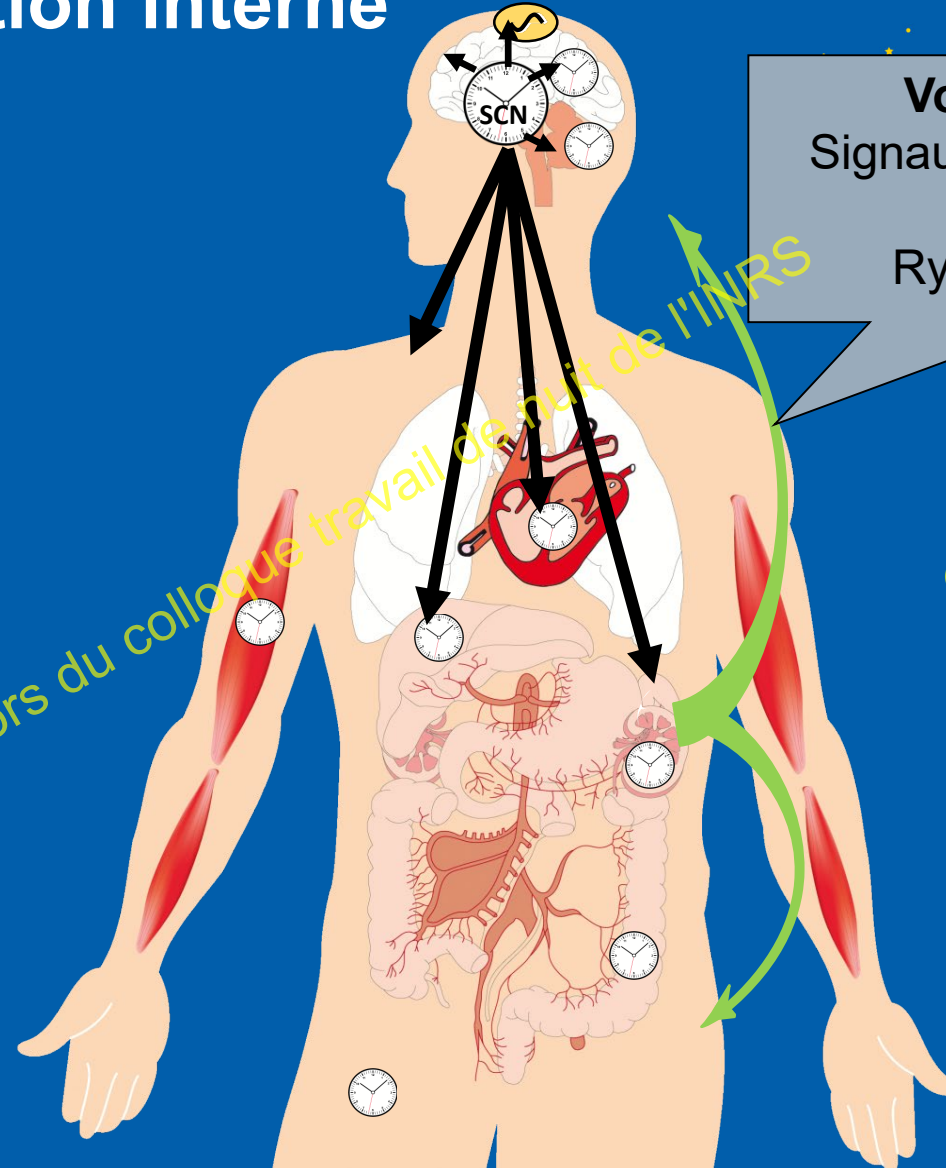




Synchronisation interne

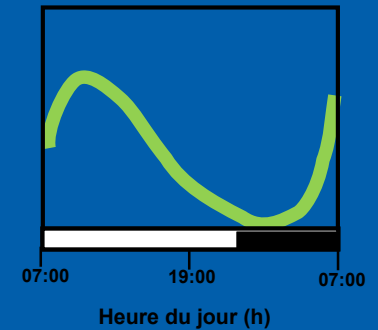
- **Rythmes hormonaux :**
- donneurs de temps internes.

Slide présenté lors du colloque travail de nuit de l'INRS



Voie « indirecte » :
Signaux circadiens des SCN
via
Rythmes hormonaux

Cortisol
Glandes surrénales

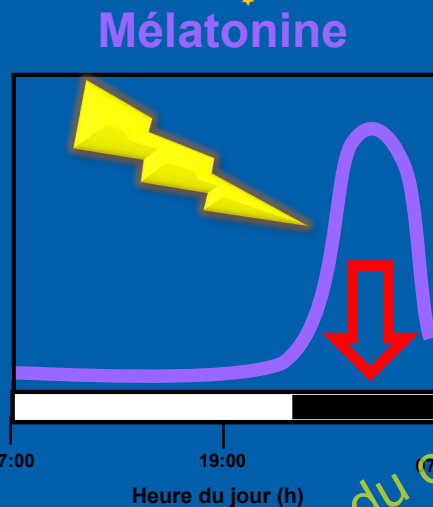


D'après Pévet & Challet 2011,
Oster *et al.* 2017

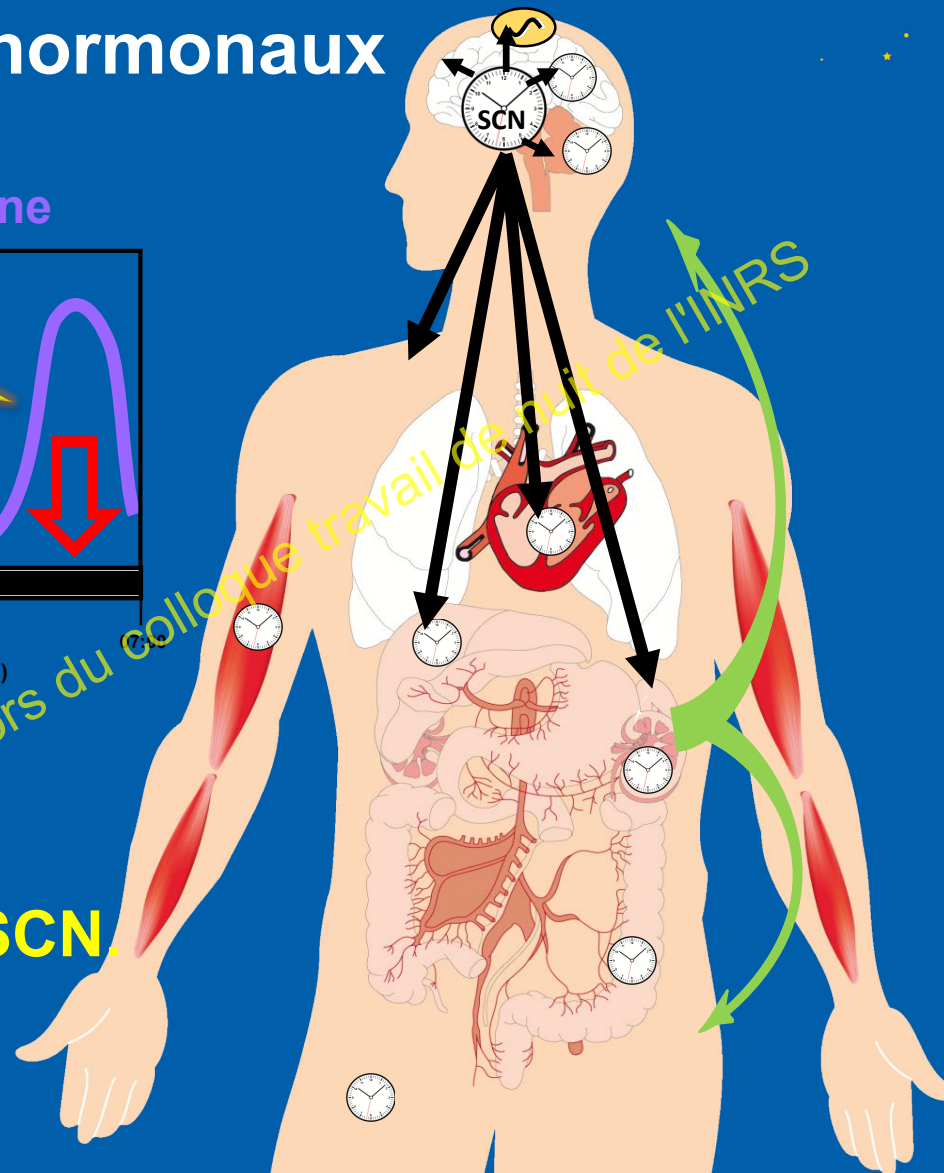


Effets directs de la lumière et du stress sur rythmes hormonaux

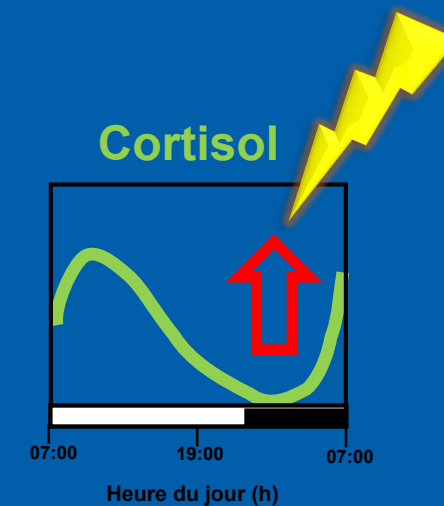
Lumière de nuit inhibe sécrétion de mélatonine



- **Rythmes hormonaux :**
- donneurs de temps internes.
 - marqueurs phase de l'horloge SCN.



Stress augmente sécrétion de cortisol



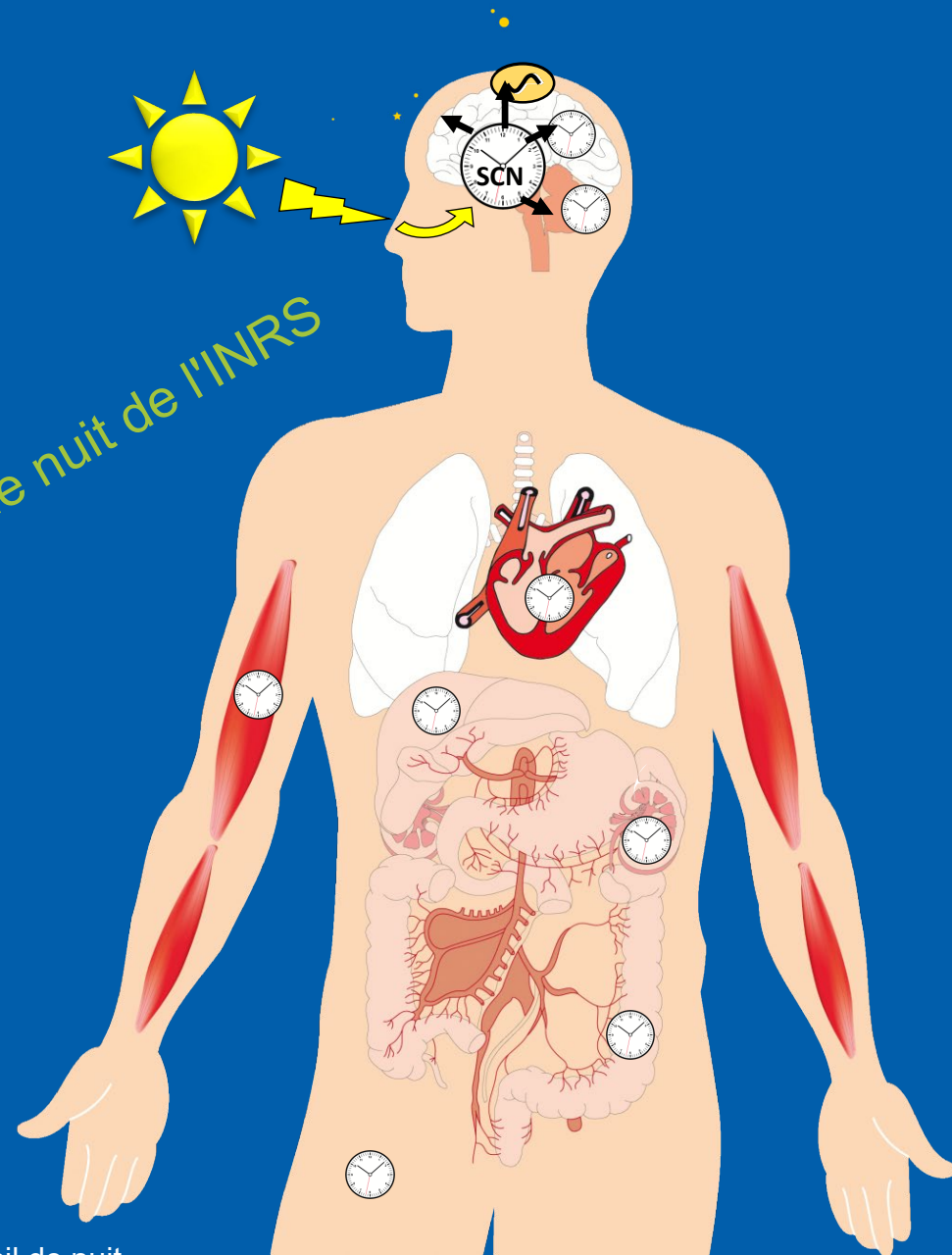
D'après Pévet & Challet 2011,
Oster et al. 2017

Synchronisation externe



- **Synchronisation par la lumière (facteur photique).**

Slide présenté lors du colloque travail de nuit de l'INRS



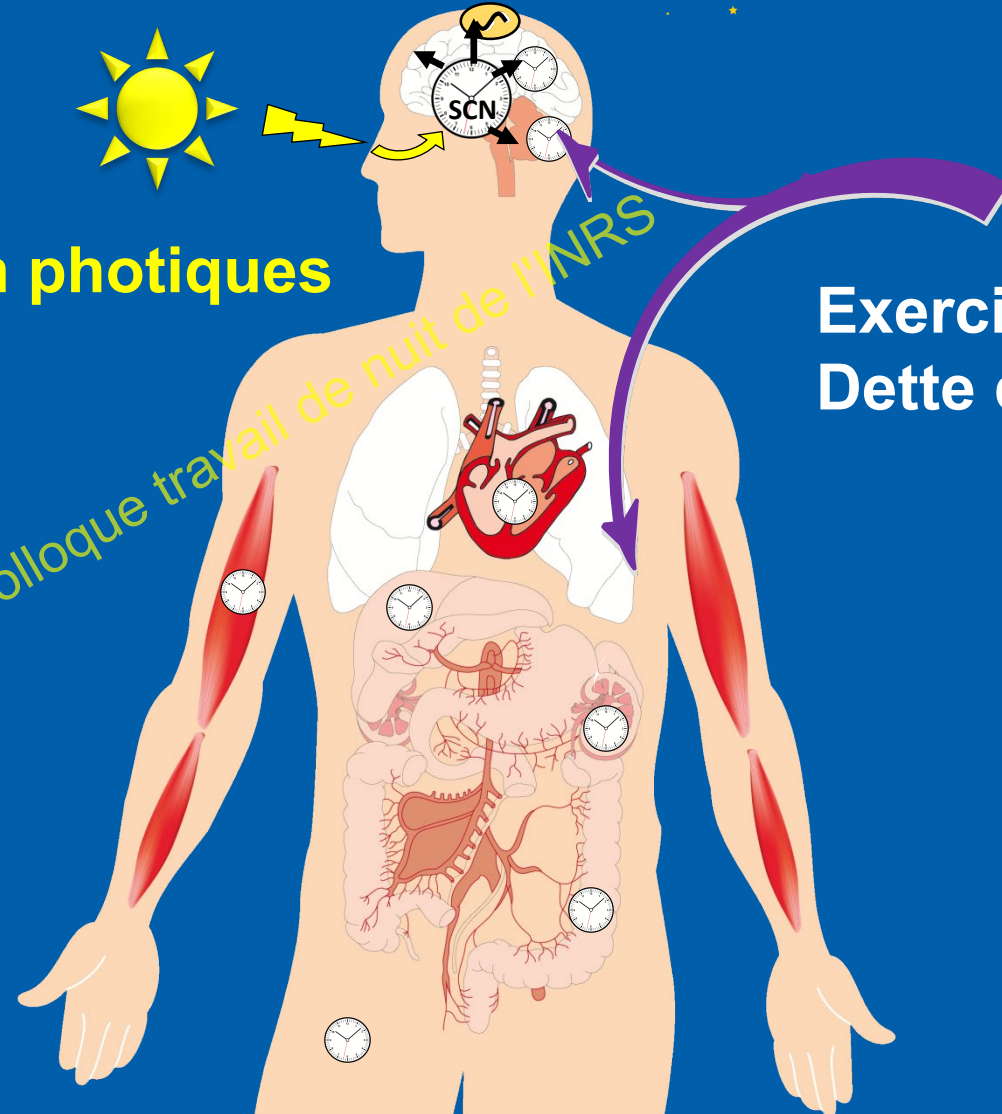
Synchronisation externe



- Synchronisation par les facteurs non photiques
 - facteurs comportementaux.

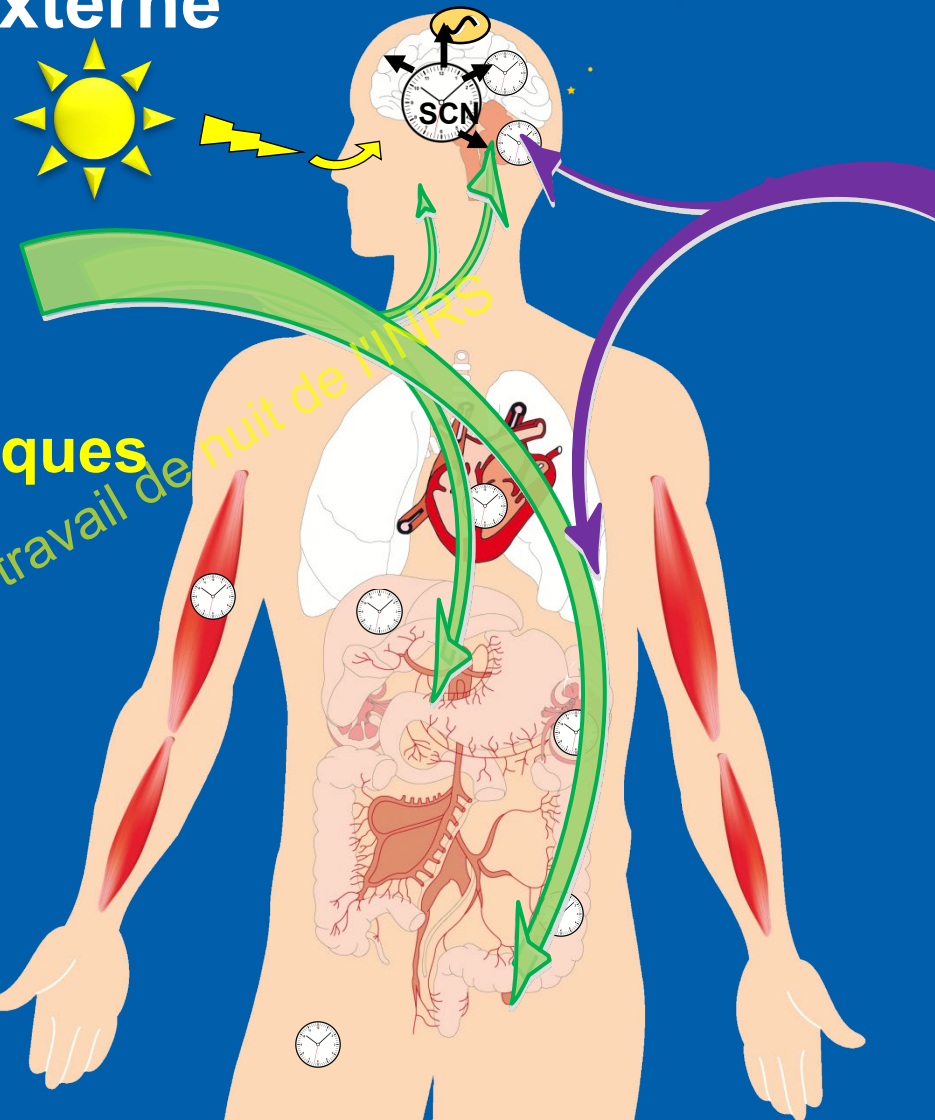
Exercice
Dette de sommeil

Slide présenté lors du colloque travail de nuit de l'INRS



Synchronisation externe

Repas



Slide présenté lors du colloque travail de nuit de l'IRS

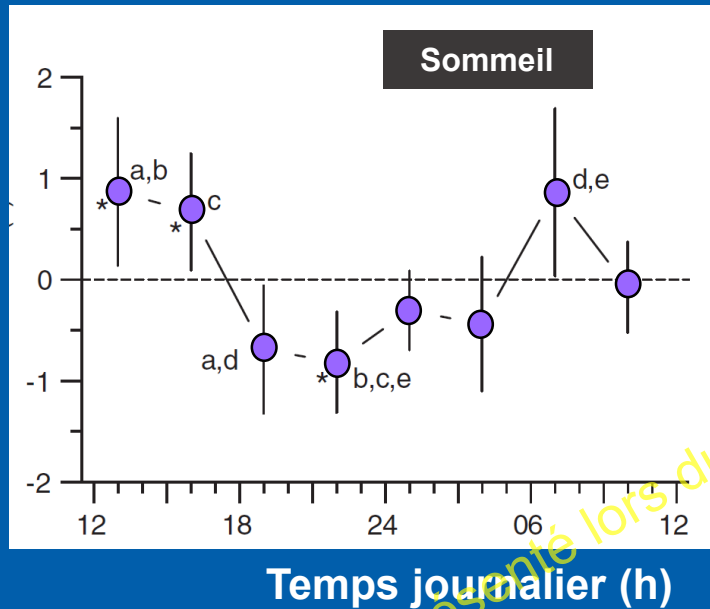
Synchronisation par les facteurs non photiques

- facteurs comportementaux.
- facteurs nutritionnels.

Modulation par l'exercice de l'horloge principale

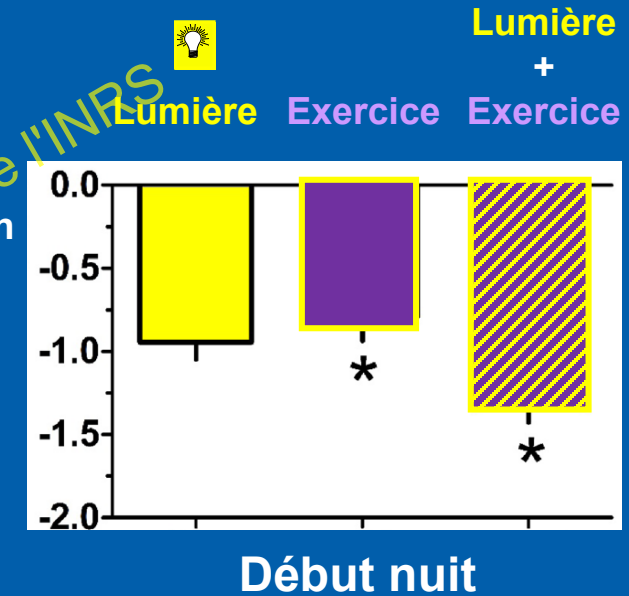


Décalages
début sécrétion
nocturne
mélatonine
(h)



- Exercice d'intensité modérée (1 h) déphase l'horloge SCN

Décalages
début sécrétion
nocturne
mélatonine
(h)



- Exercice d'intensité modérée (90 min) déphase l'horloge SCN comme lumière forte (5000 lux)
- Exercice augmente synchronisation à la lumière

D'après Youngstedt *et al.* 2019, Van Reeth *et al.* 1994

D'après Youngstedt *et al.* 2002, 2016

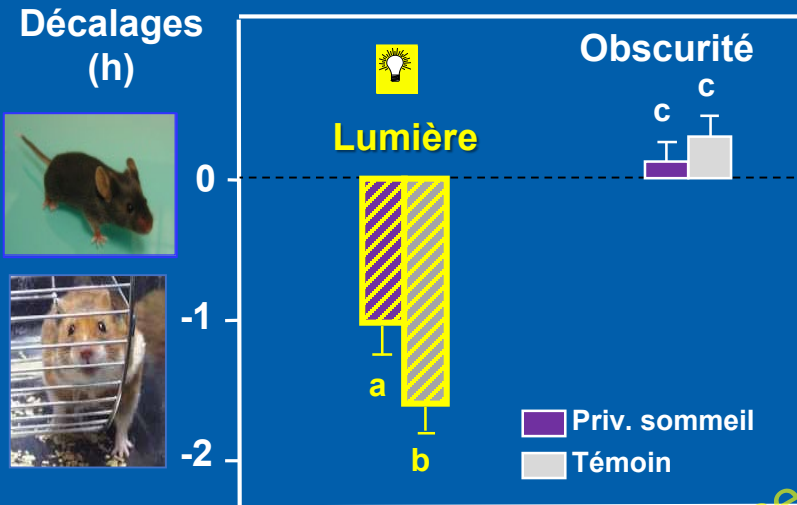
Modulation par la privation de sommeil de l'horloge principale



D'après Mistlberger *et al.* 1997, Challet *et al.* 2001

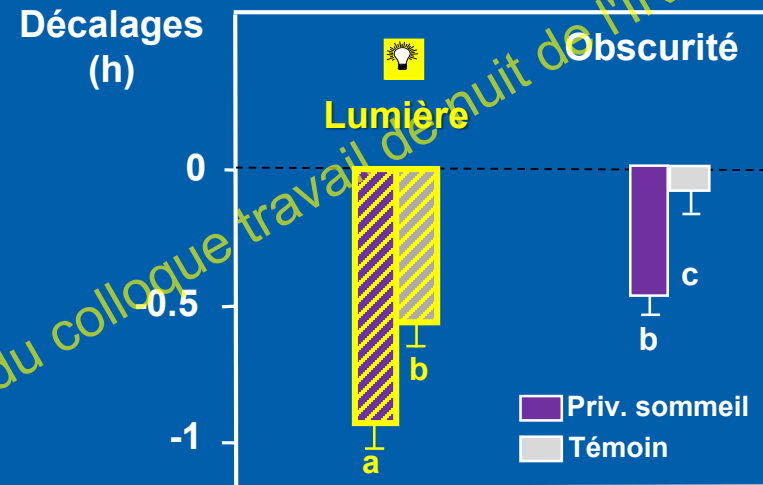
D'après Jha *et al.* 2017; Burke *et al.* 2015

Rongeurs nocturnes



- Privation de sommeil réduit synchronisation à la lumière chez rongeurs nocturnes.

Rongeurs diurnes



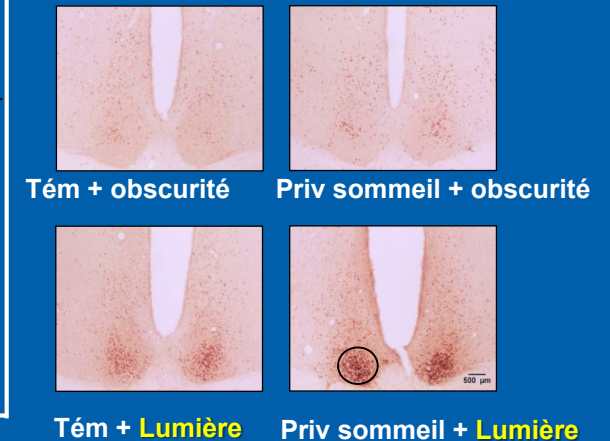
- Privation de sommeil déphase l'horloge SCN et augmente synchronisation à la lumière chez un rongeur diurne.

- Caféine (en début nuit) déphase l'horloge SCN chez les humains.



Rat roussard (*Arvicanthis*)

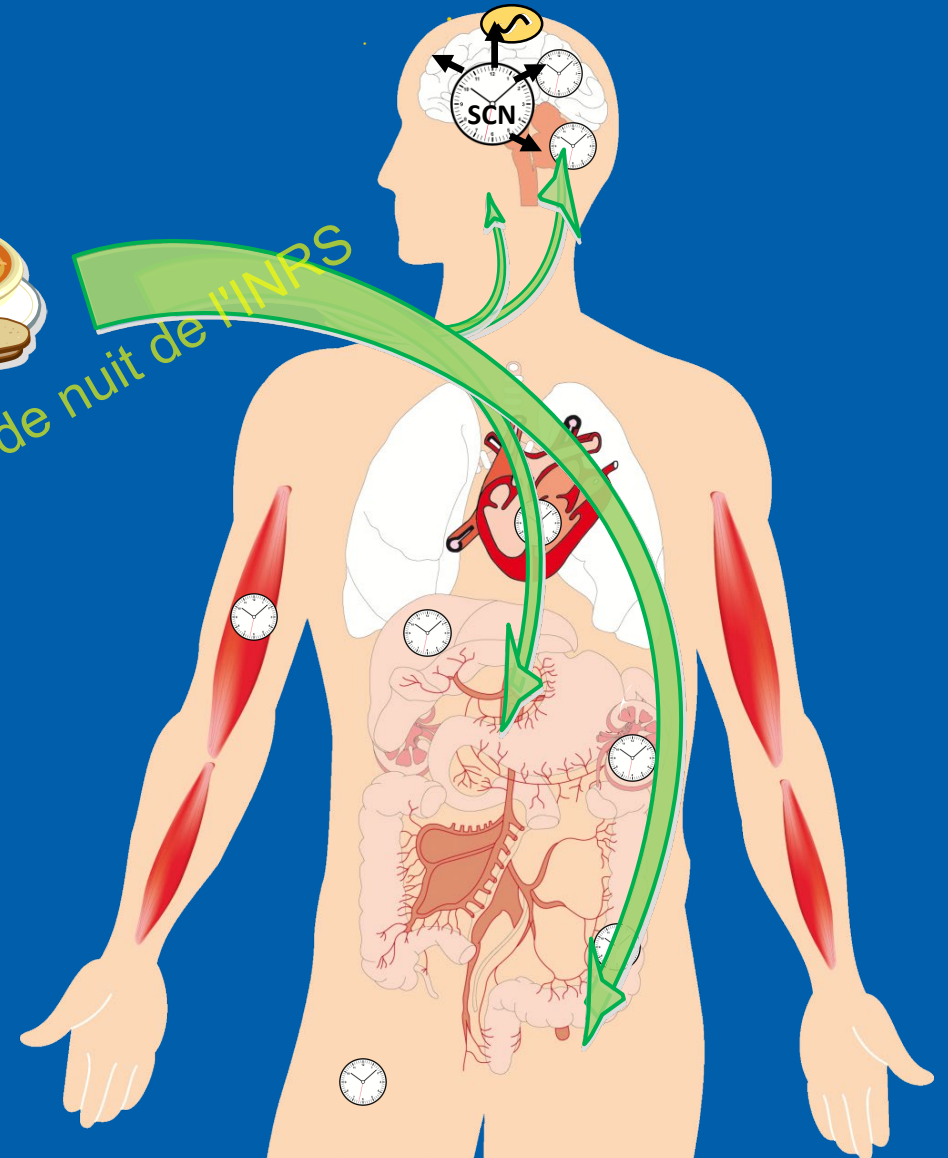
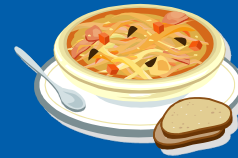
c-FOS IR dans SCN



Synchronisation par l'alimentation

Horaire des repas
(Quand on mange)

Facteurs métaboliques
(Ce qu'on mange)
(Combien de calories)

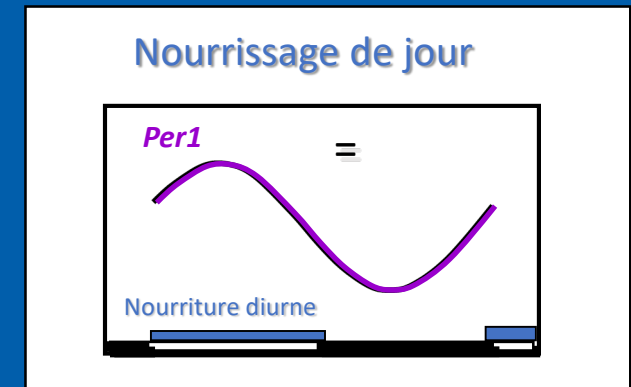
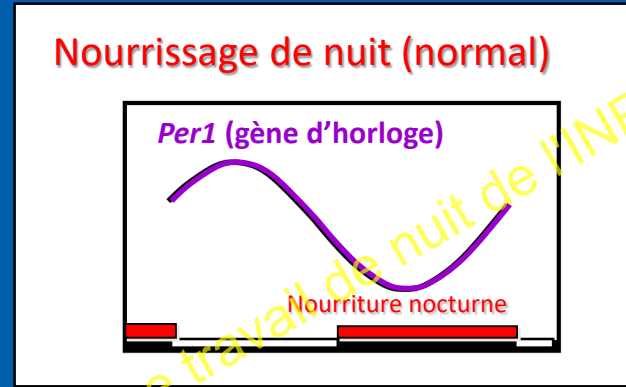


Effets de l'horaire des repas sur les horloges périphériques chez l'animal

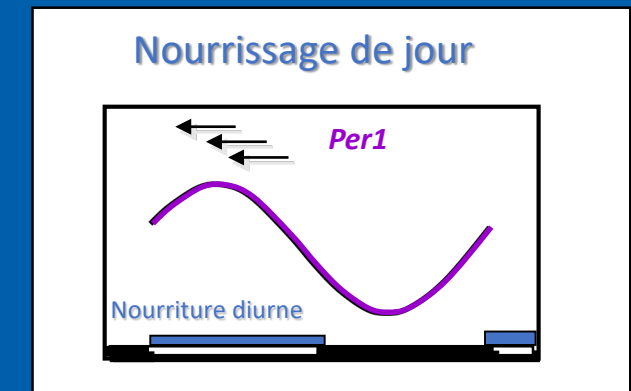
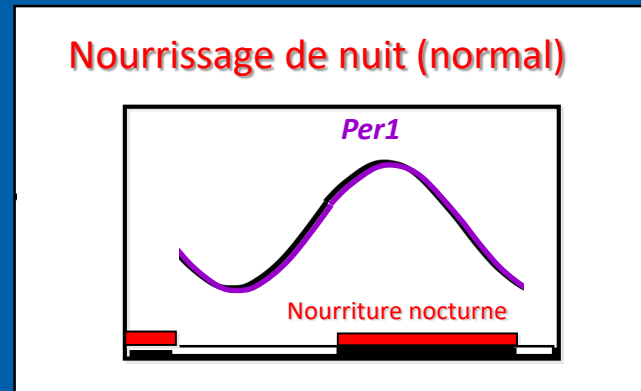


- Pas de déphasage des SCN (insensibles à l'heure des repas)
- Déphasage de l'horloge hépatique par repas
- Idem pour autres horloges périphériques

Slide présenté lors du colloque travail de nuit de l'INRS



Noyaux suprachiasmatiques

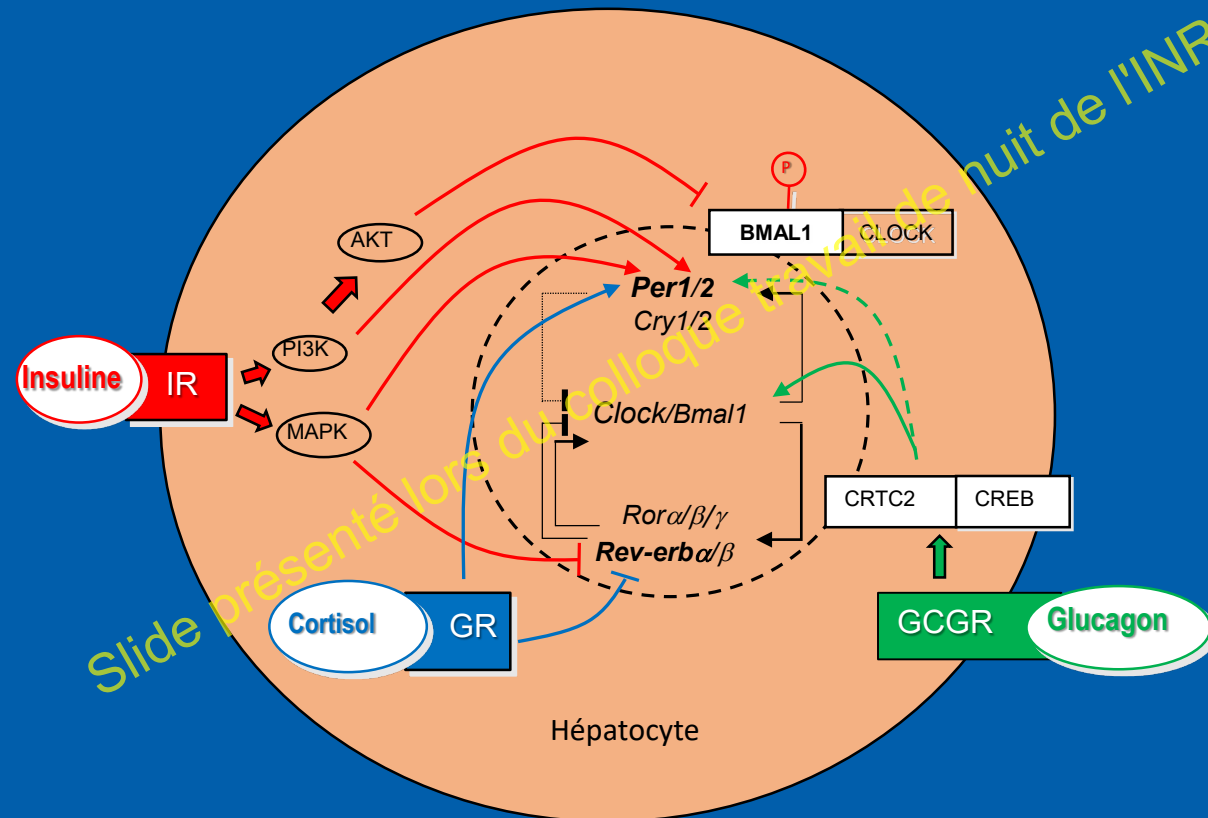


Foie

D'après Damiola *et al.* 2000

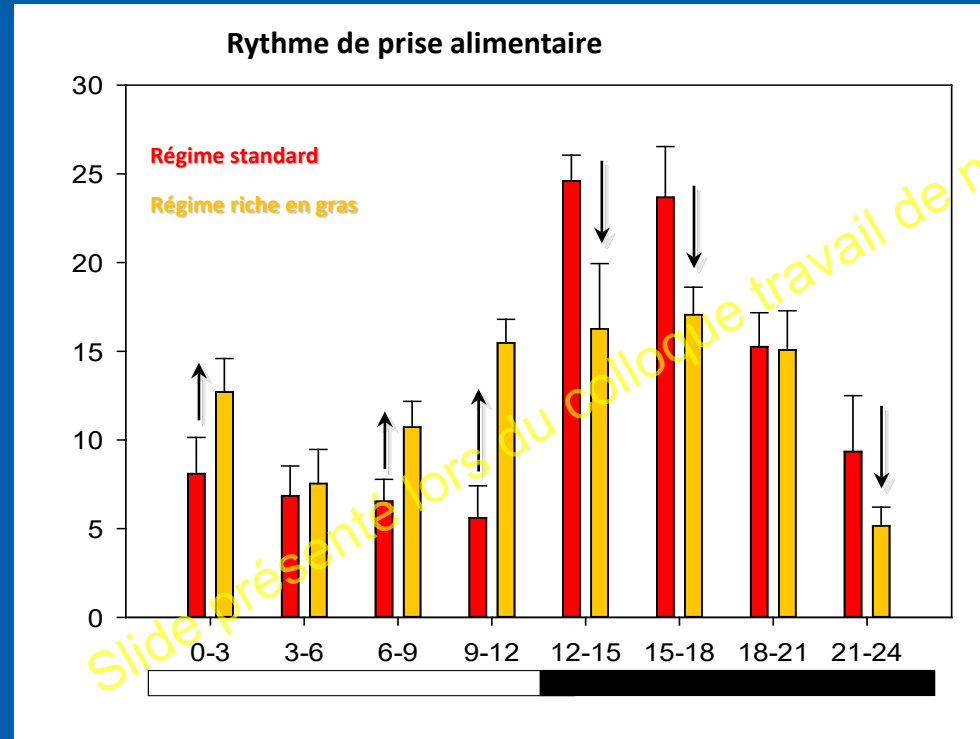
➤ Désynchronisation entre SCN et horloges périphériques.

Les hormones liées à la prise alimentaire participent à la synchronisation des horloges secondaires



Adapté de Challet 2019

Effets d'un régime gras sur le rythme de prise alimentaire chez l'animal



➤ Un régime gras provoque une diminution spontanée du rythme de prise alimentaire.

D'après Kohsaka *et al.* 2007
Delezie & Challet, non publié

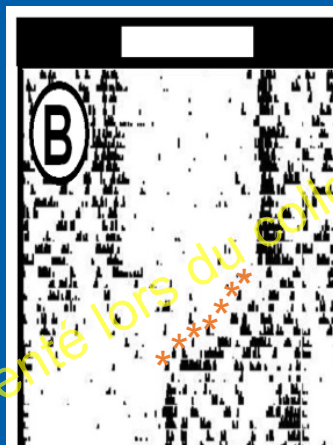
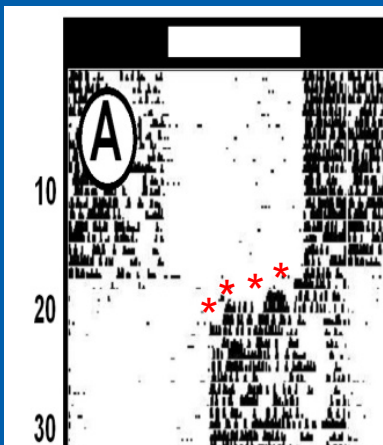
Effets d'un régime gras sur l'horloge principale



Régime standard

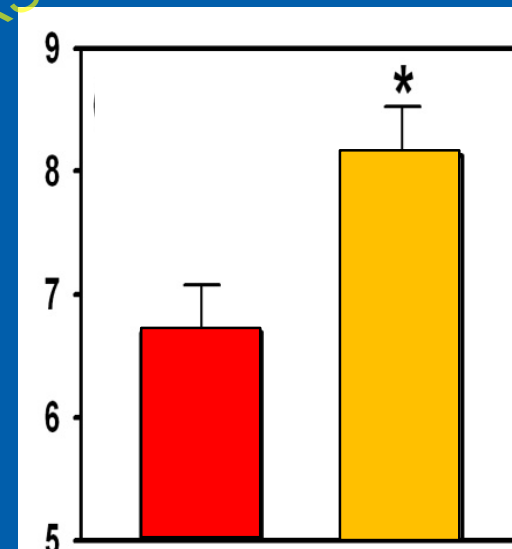
Régime gras

Temps (jours)



Rythme d'activité-repos

Temps de resynchronisation (jours)



Avance de 6h du cycle lumière-obscurité (New-York → Paris)

➤ Un régime gras ralentit la synchronisation de l'horloge principale (SCN) par la lumière.

D'après Mendoza *et al.* 2008

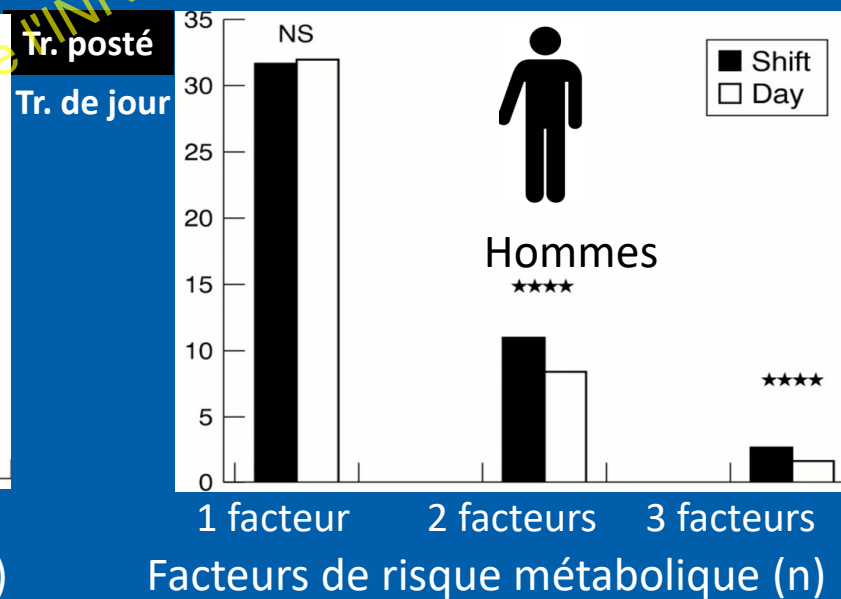
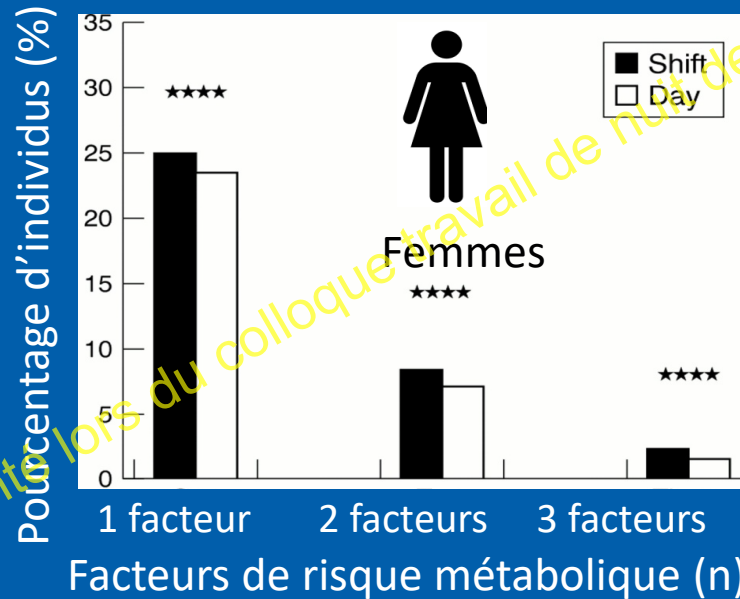
Travail posté et métabolisme : approche épidémiologique



+27.000 sujets

Facteurs de risques métaboliques:

- Triglycérides élevés (> 1.7 mM/L).
- Cholestérol-HDL bas (< 0.9 mM/L).
- Glycémie à jeun (> 7 mM/L).
- Tolérance au glucose (> 12.2 mM/L +2h).
- Indice de masse corporelle (> 30 kg/m²).



➤ **Le travail posté augmente la fréquence des facteurs de risques métaboliques.**

D'après Karlsson *et al.* 2001



Troubles circadiens

?

Métabolisme



1. **Altération des horloges moléculaires**
2. **Altération de l'environnement rythmique**

Quand les facteurs synchroniseurs deviennent... désynchroniseurs :

Jet-lag chronique



Lumière = le plus puissant synchroniseur de l'horloge principale (SCN)



Repas à heures inhabituelles



Horaire repas = puissant synchroniseur des horloges périphériques

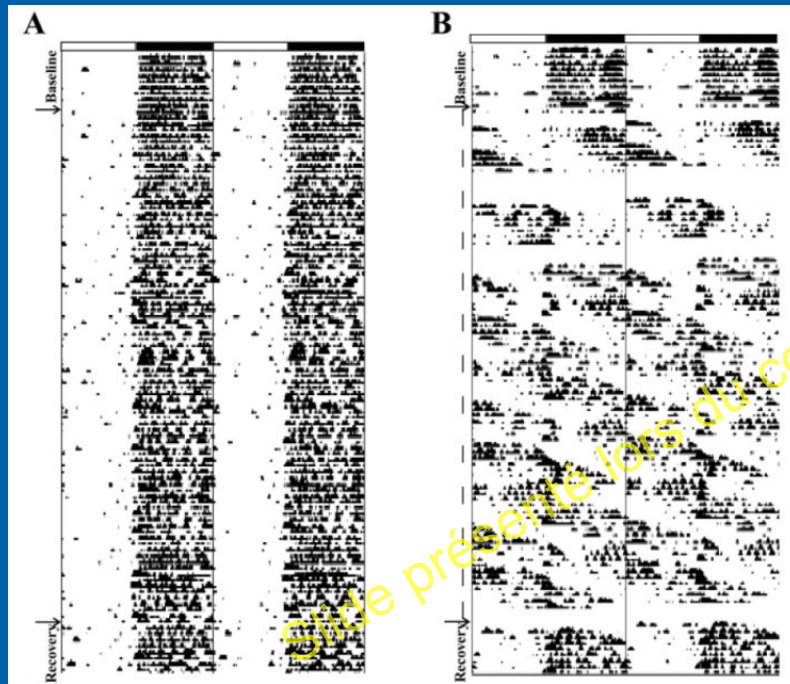


Conséquences métaboliques du jet-lag chronique chez l'animal



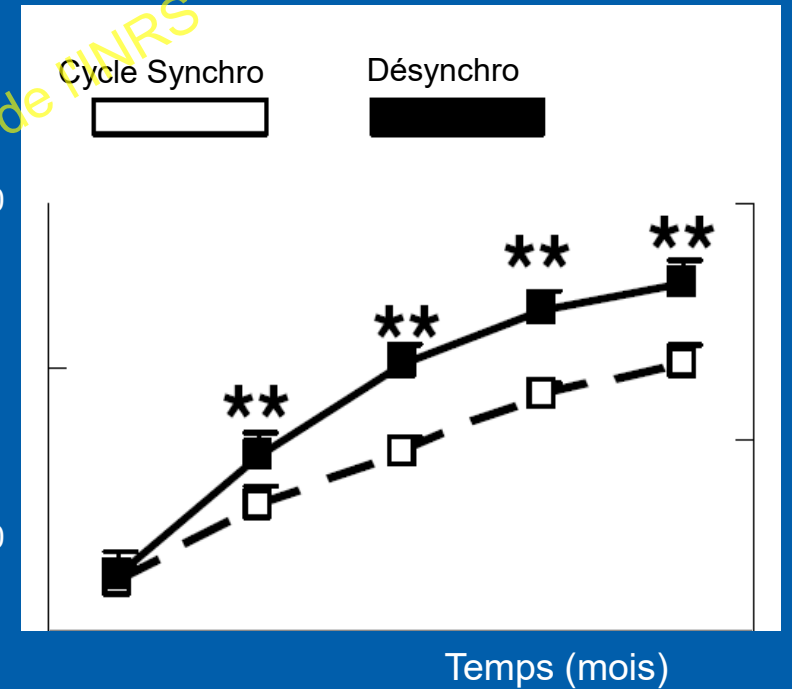
Cycle Lum-Obs régulier Cycle Lum-Obs irrégulier

Temps
(jour)



Temps (h)

- **Augmentation de prise de masse.**
- **Insulinosécrétion altérée.**

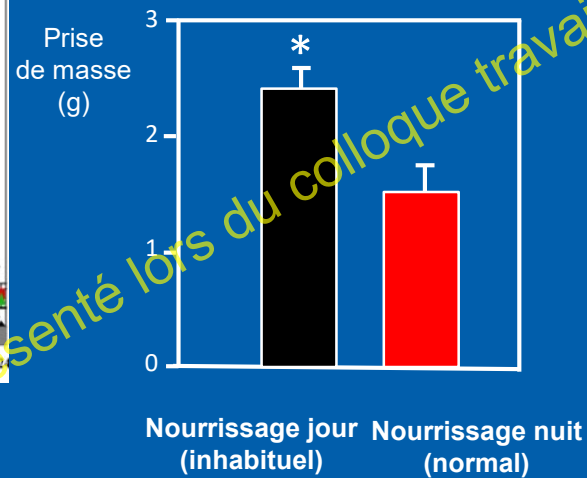
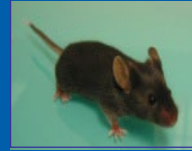
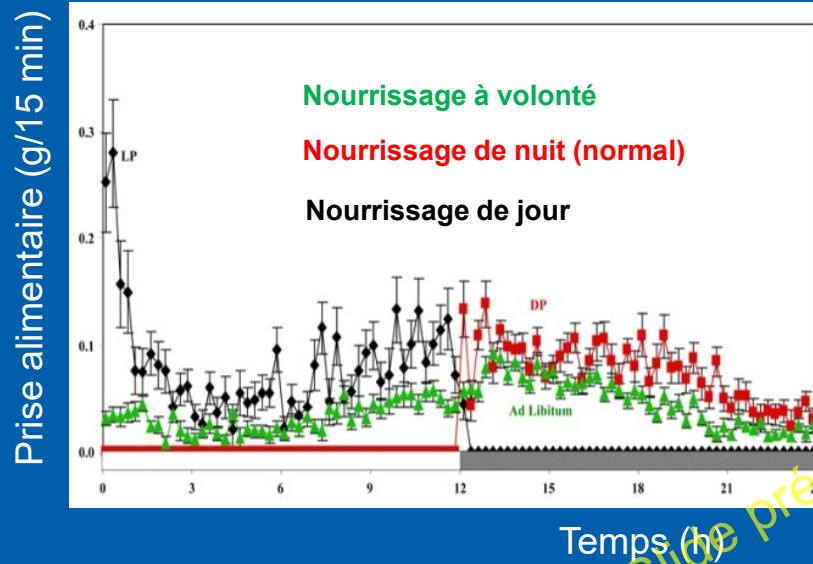


D'après Tsai *et al.* 2005,
Bartol-Munier *et al.* 2006

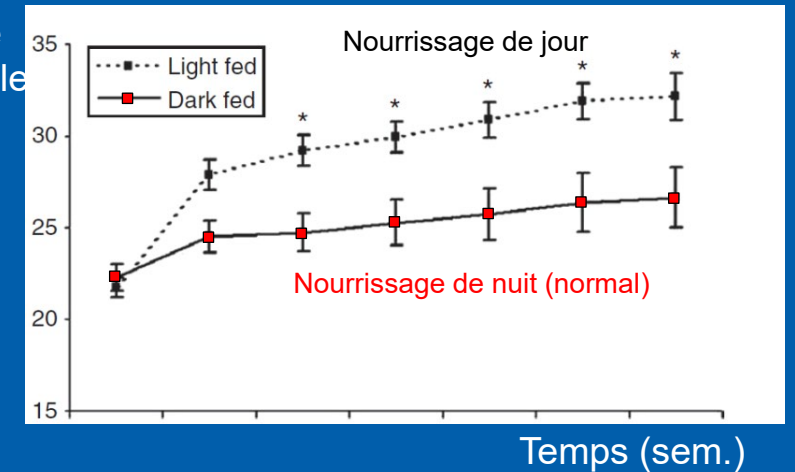


Effets de l'horaire des repas sur la prise de masse chez l'animal

Restriction alimentaire temporelle (Régime standard = équilibré)



Restriction alimentaire temporelle (Régime enrichi en gras = obésogène)



D'après Bray et al. 2013

D'après Arble et al. 2009

➤ **Augmentation de prise de masse chez l'animal nourri pendant période de repos.**

Effets de l'horaire des repas sur la prise de masse



- Sauter le petit-déjeuner.
- Prendre un dîner très calorique et tardif.
- Noctophagie (réveil nocturne pour aller manger).

⇒ **Risques augmentés d'obésité et de diabète**

Schéma d'alimentation 1

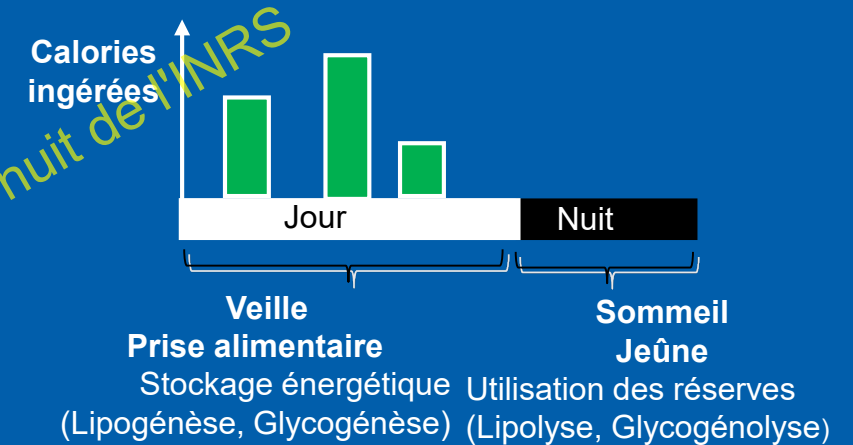
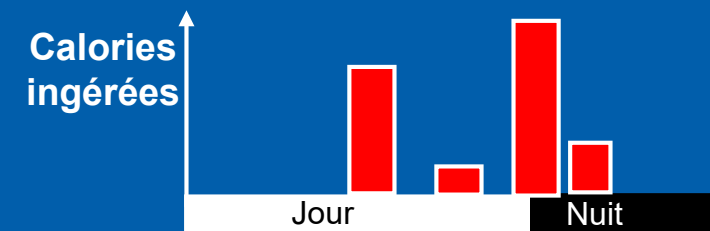


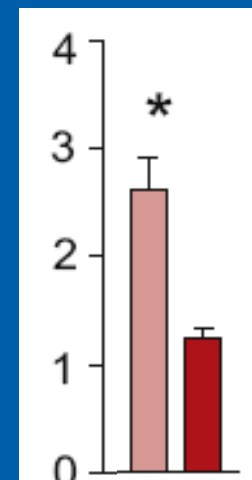
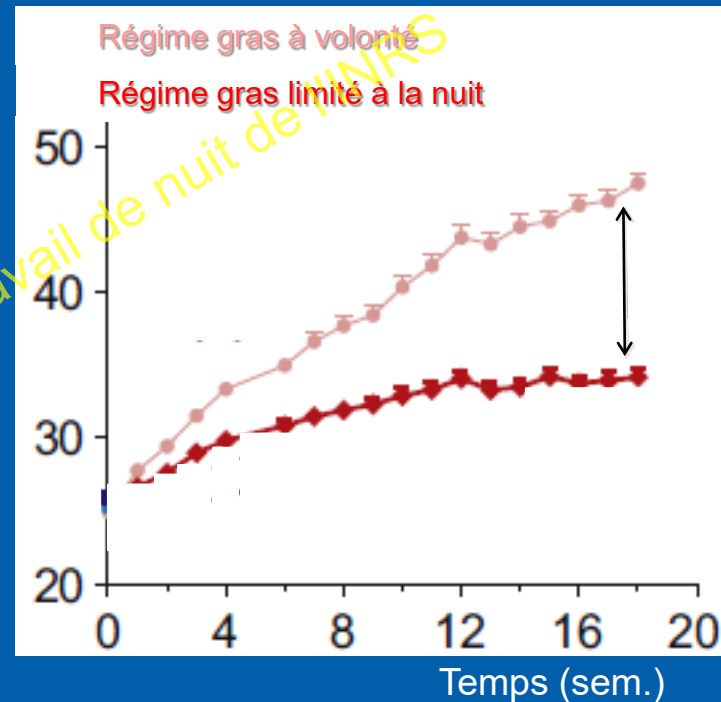
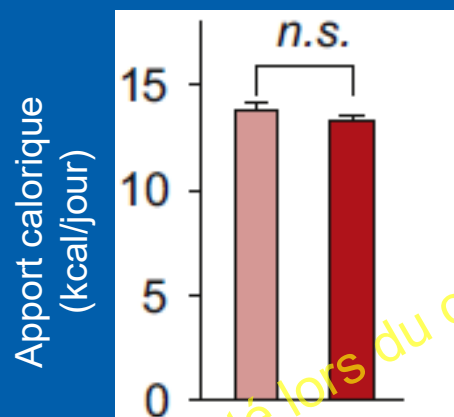
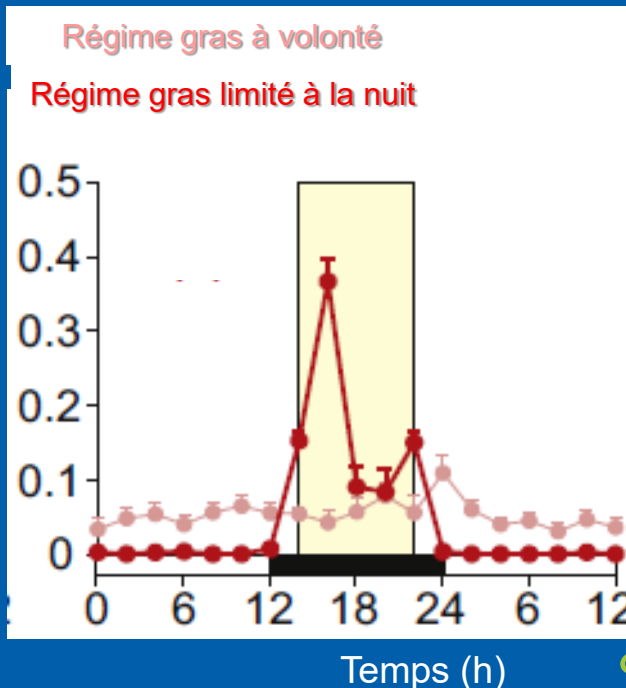
Schéma d'alimentation 2



D'après Monzani *et al.* 2019; McHill *et al.* 2014; Birketvedt *et al.* 2014



Contrôle de l'horaire des repas (régime gras) sur la prise de masse chez l'animal

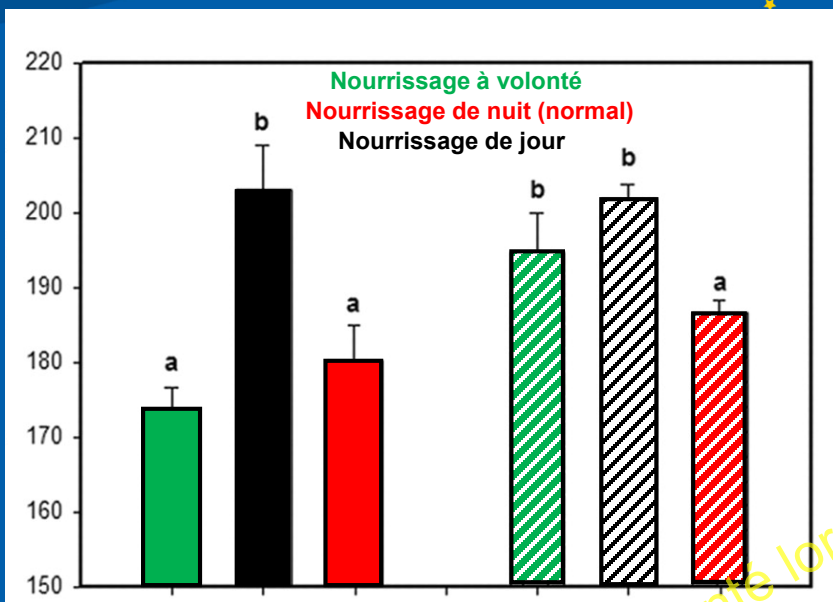


➤ Régime déséquilibré (gras) consommé pendant période habituelle d'activité limite prise de masse chez l'animal.

D'après Hatori *et al.* 2012

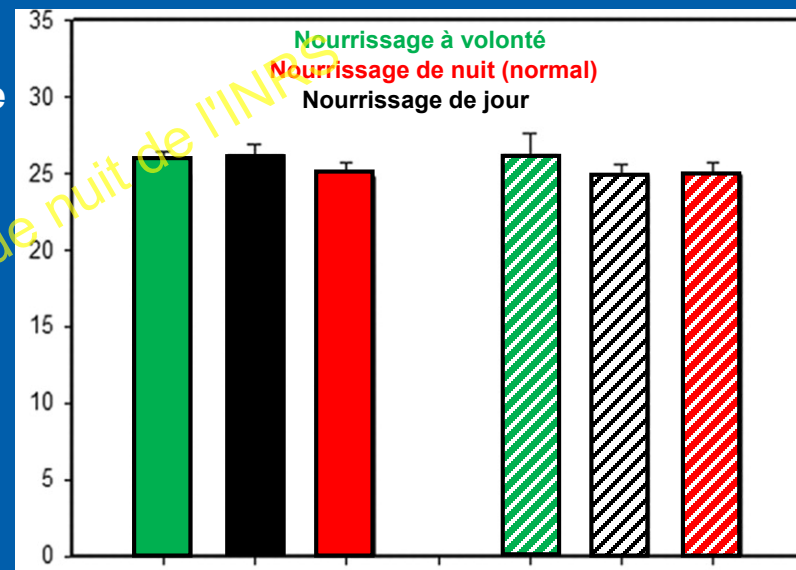
Contrôle de l'horaire des repas (régime standard) sur la prise de masse chez l'animal

Prise de masse (g)



Groupes Témoins Groupes « Travail de nuit »
(Activité modérée pendant période repos)

Prise Alimentaire (g/j)



Groupes Témoins Groupes « Travail de nuit »
(Activité modérée pendant période repos)

➤ Dans modèle expérimental de « Travail de nuit », nourriture consommée pendant période habituelle d'activité limite prise de masse chez l'animal.

D'après Salgado-Delgado et al. 2010



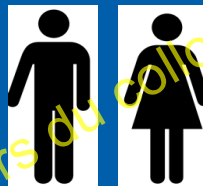
Contrôle de l'horaire des repas sur la perte de masse

Horaire des repas module efficacité de la perte de masse lors d'un régime amaigrissant :

Repas plus calorique au petit-déjeuner ou au dîner module efficacité de perte de masse lors d'un régime amaigrissant

700+500+200 kcal/j ou 700+500+200 kcal/j

(420 participants obèses, IMC 31, 50/50% H/F)



(93 femmes obèses, IMC 32)

- **Repas principal tardif ($\geq 15h$)**
= moindre perte de masse finale
= amaigrissement moins rapide

- **Petit-déjeuner hypercalorique**
= perte de masse plus importante
= meilleure tolérance au glucose

D'après Garaulet et al. 2013

D'après Jakubowicz et al. 2013



Conclusions

- 1. L'exercice et la privation de sommeil** modifient la rythmicité circadienne.
 - Déphasages de l'horloge principale (SCN).
 - Modulation de sa synchronisation à la lumière.
- 2. Les facteurs nutritionnels** modifient la rythmicité circadienne.
 - Horaire des repas = puissant synchroniseur des horloges périphériques.
 - Facteurs métaboliques (régime gras, entre autres) agissent sur l'horloge principale (SCN).
- 3. La désynchronisation circadienne** favorise les désordres métaboliques.
 - Jet-lag chronique = adiposité augmentée et/ou tolérance glucose diminuée.
 - Repas pendant période de repos = adiposité augmentée.



Merci pour votre attention !

Slide présenté lors du colloque travail de nuit de l'INRS