




"For the greatest benefit to mankind"
Alfred Nobel

The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the

2017 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

to:



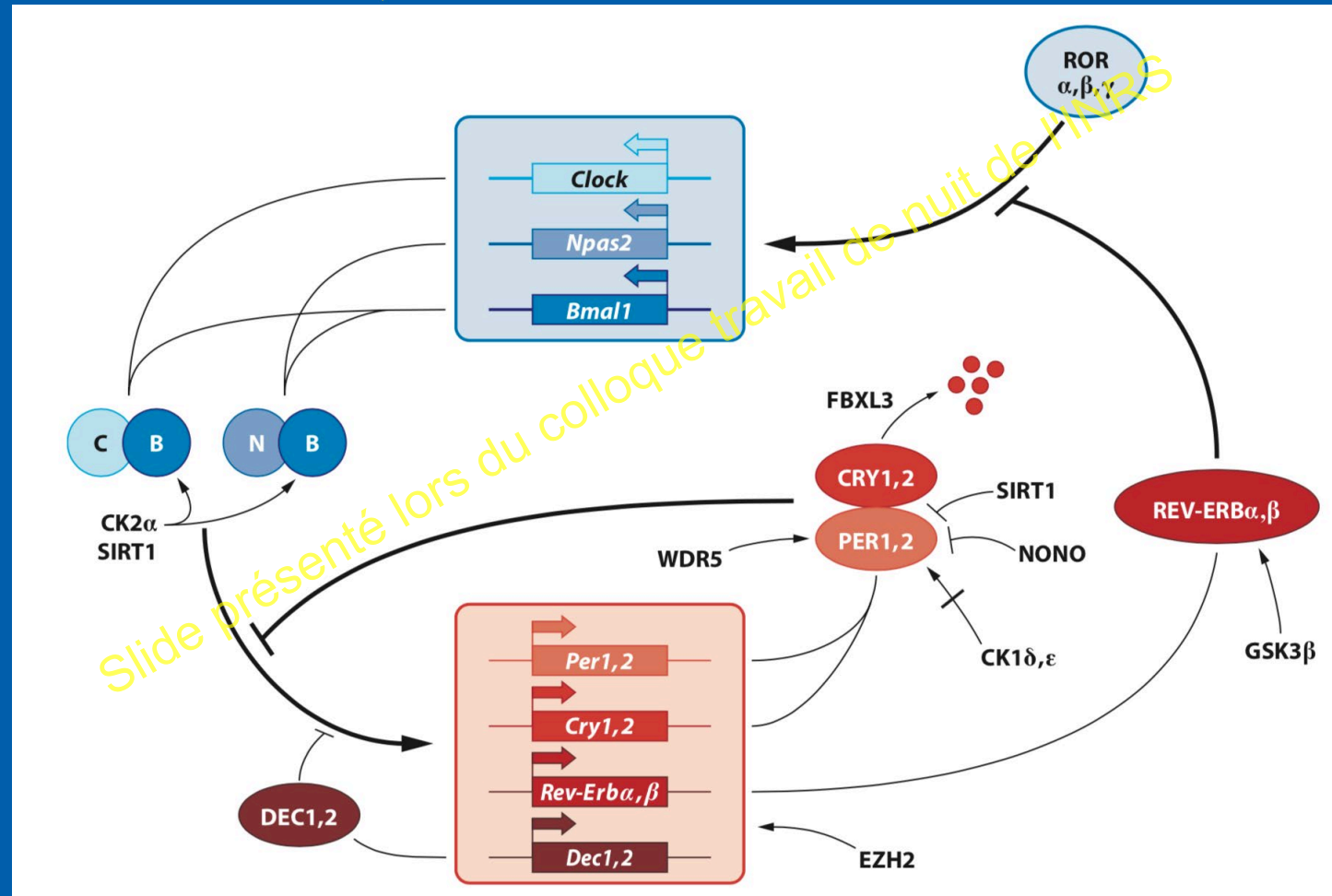
Jeffrey C. Hall
Michael Rosbash
Michael W. Young

"for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm"

Illustrations: Niklas Elmehed, Nobel Prize Med
Foundation: Prinsessan Lovisa Engström



Les rythmes circadiens sont d'origine génétique, et reposent sur l'activité rythmique de quelques gènes



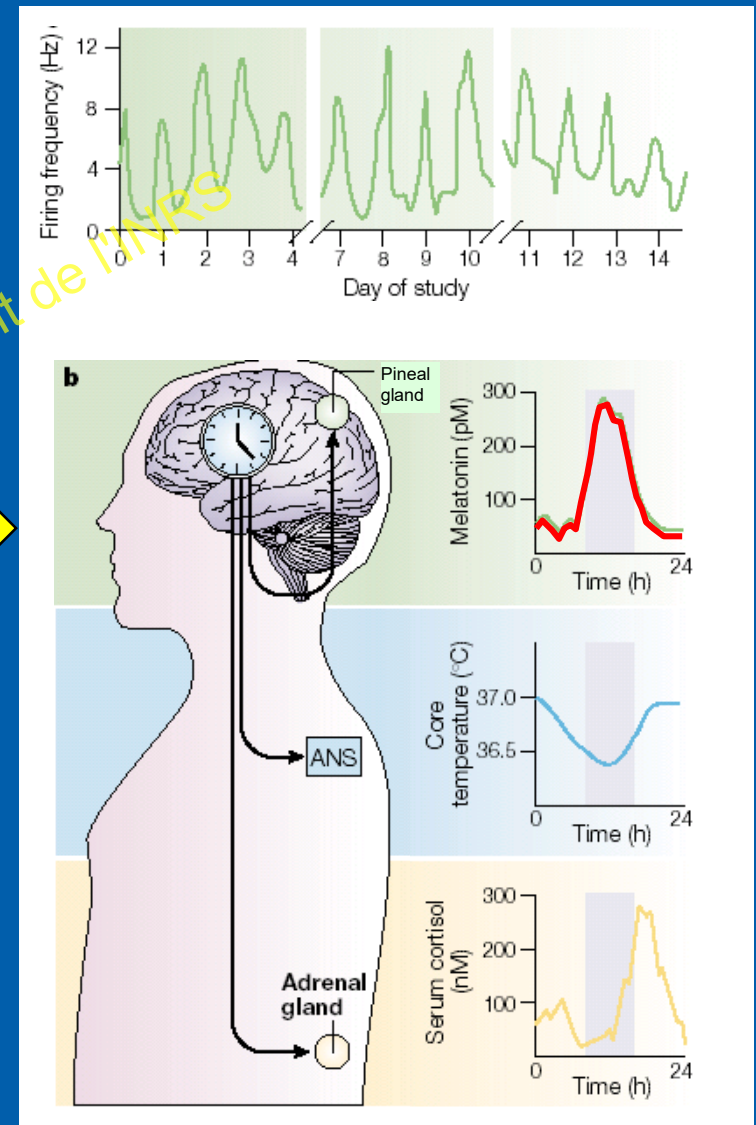


Propriétés de l'horloge circadienne centrale/maitresse (SCN)

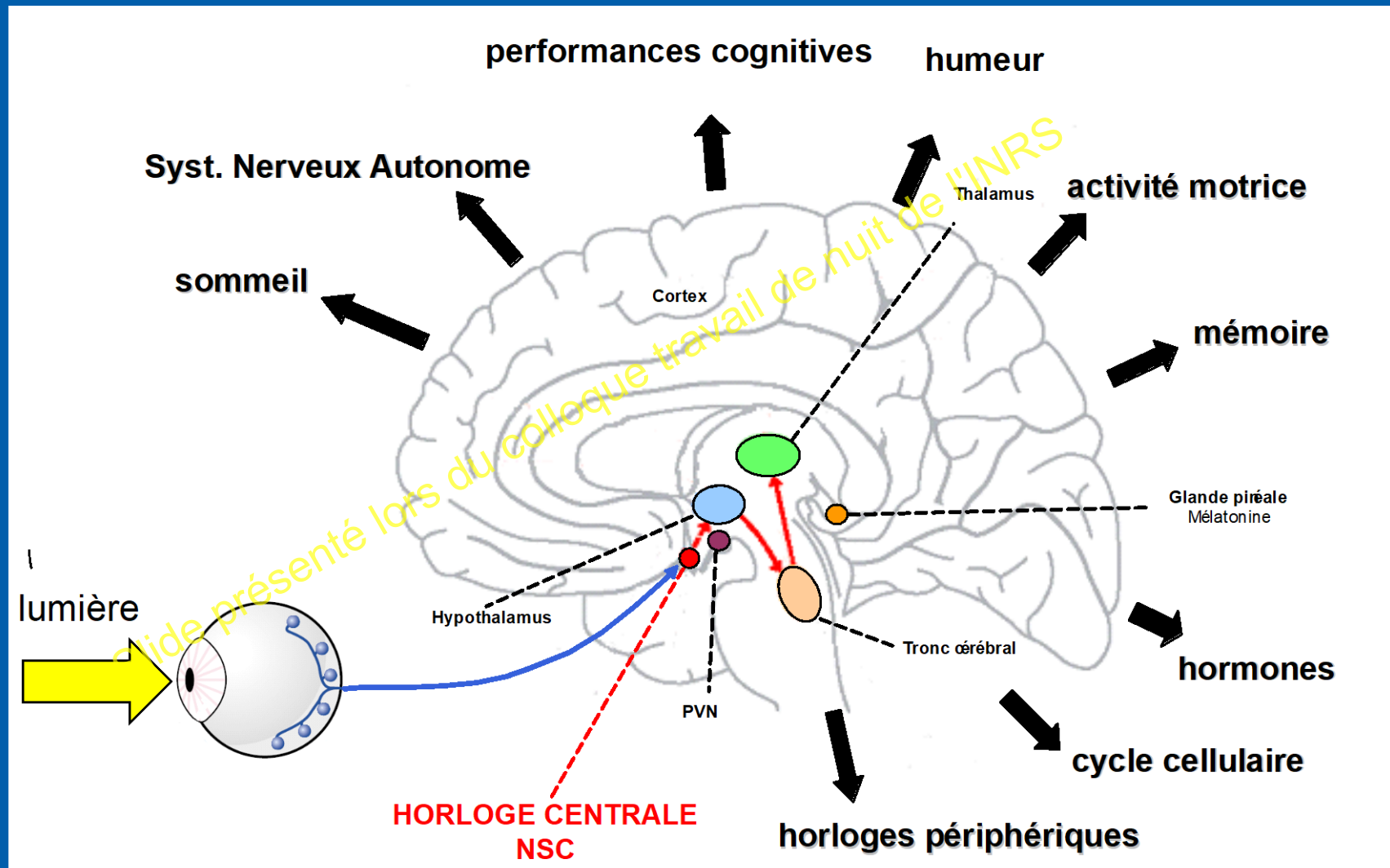
1- activité rythmique endogène,
(de période proche de 24h)

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

3- rythmes biologiques synchronisés
(au bon moment au cours des 24h)

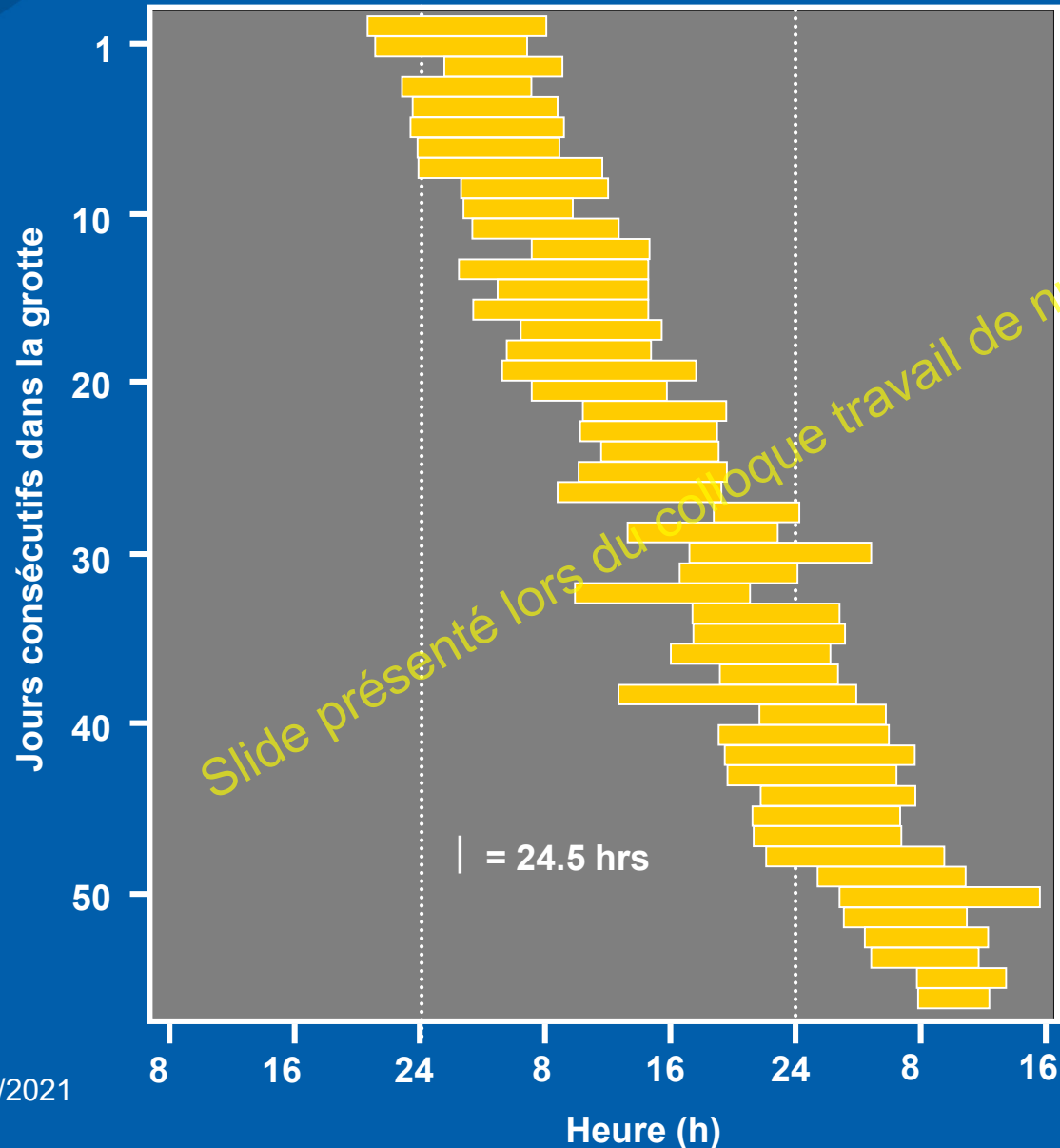


Quelques fonctions biologiques rythmiques contrôlées par l'horloge circadienne



Horloge en *libre-cours* chez l'Homme

Heures de sommeil



“ *Cave enthusiast* “

Michel Siffre, 1962

62 jours dans une grotte (Alpes Françaises)

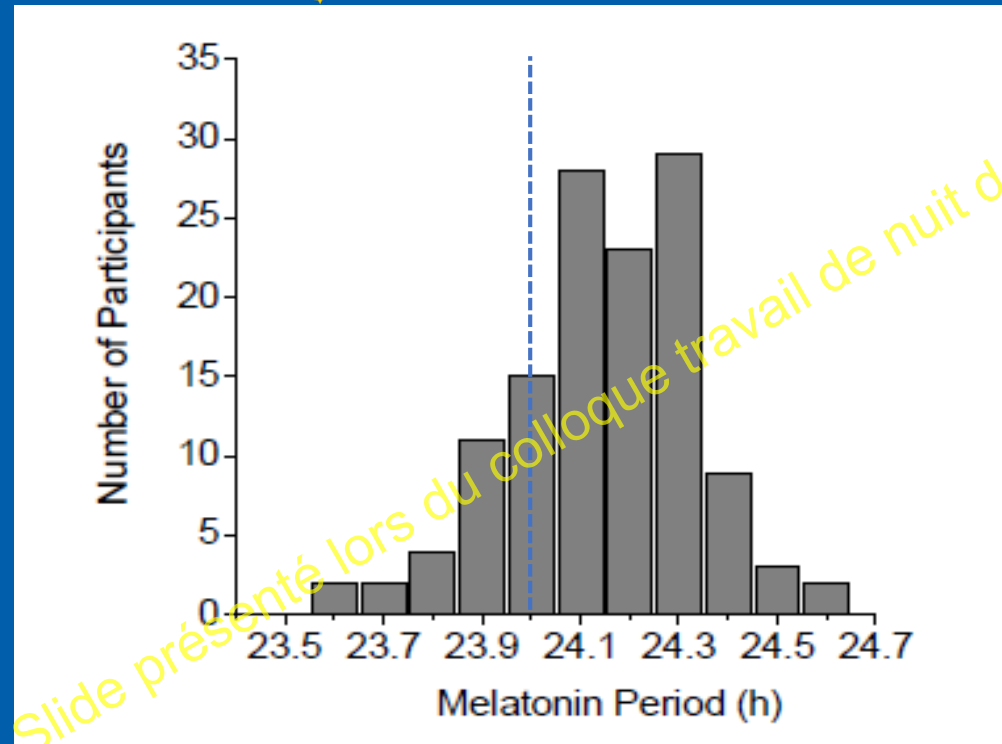
Pas de lumière naturelle
0° C

120 m sous terre

Modified from Siffre, 1964

11/03/2021

La période endogène de l'horloge circadienne est proche mais différente de 24h (caractéristique individuelle)



n=157

$\tau = 24.15$ h

(females 24.09 h, males 24.19 h)

Période courte

L'horloge avance

Couche-tôt

Chronotype du matin

Période longue

L'horloge retarde

Couche-tard

Chronotype du soir



Position du sommeil, chronotype

Paris, avril 2013, dans le métro, une femme passionnée :

« Moi c'est mon rythme biologique, je ne peux jamais me coucher avant 1h du matin, et tu sais, j'ai entendu parler d'une étude selon laquelle les gens intelligents ne peuvent pas se coucher tôt »

Les chronotypes se répartissent entre les:

- couche-tôt (chronotype du matin) (coucher avant 23h, 22h, 21h)
- couche-tard (chronotype du soir) (coucher après 23h, 1h, 2h)
- Intermédiaires (ni couche-tôt ni couche-tard) (23h-7h)

Libre-cours chez l'écureuil volant (obscurité)

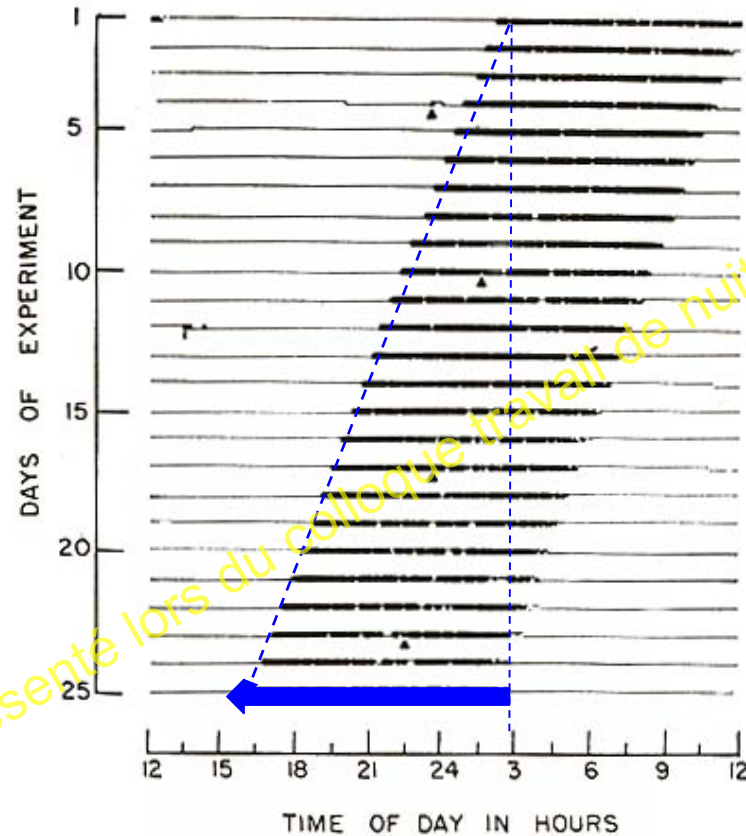
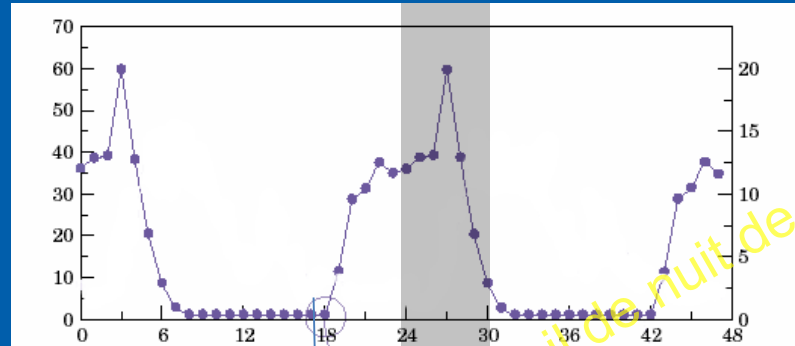


FIGURE 2. Activity graph of one flying squirrel in a recording wheel cage in continuous darkness at 20°C. from June 14-July 8, 1959. Solid triangles indicate the time of feeding in darkness; Σ the time of dim light during an equipment repair.

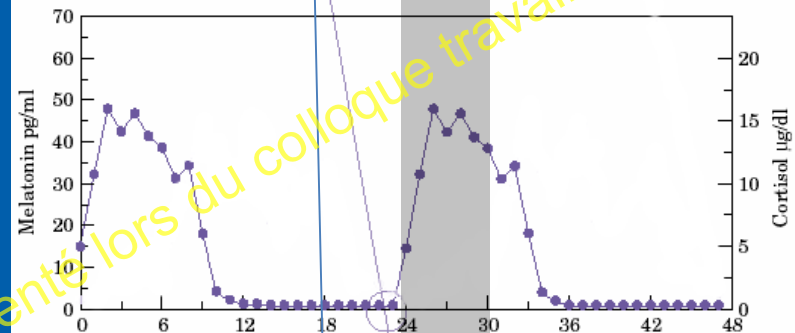
Avance de 9h en 24J
 $9/24 = 22 \text{ min/J}$
 \Rightarrow Période = 23h38

Horloge circadienne en libre-cours chez l'aveugle (enucléé)

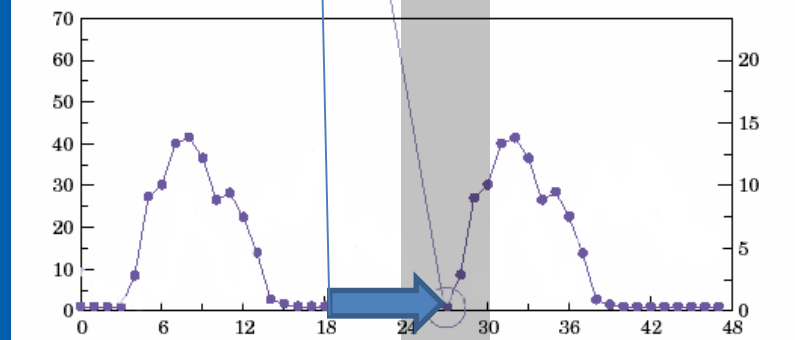
Day 1



Day 8



Day 15



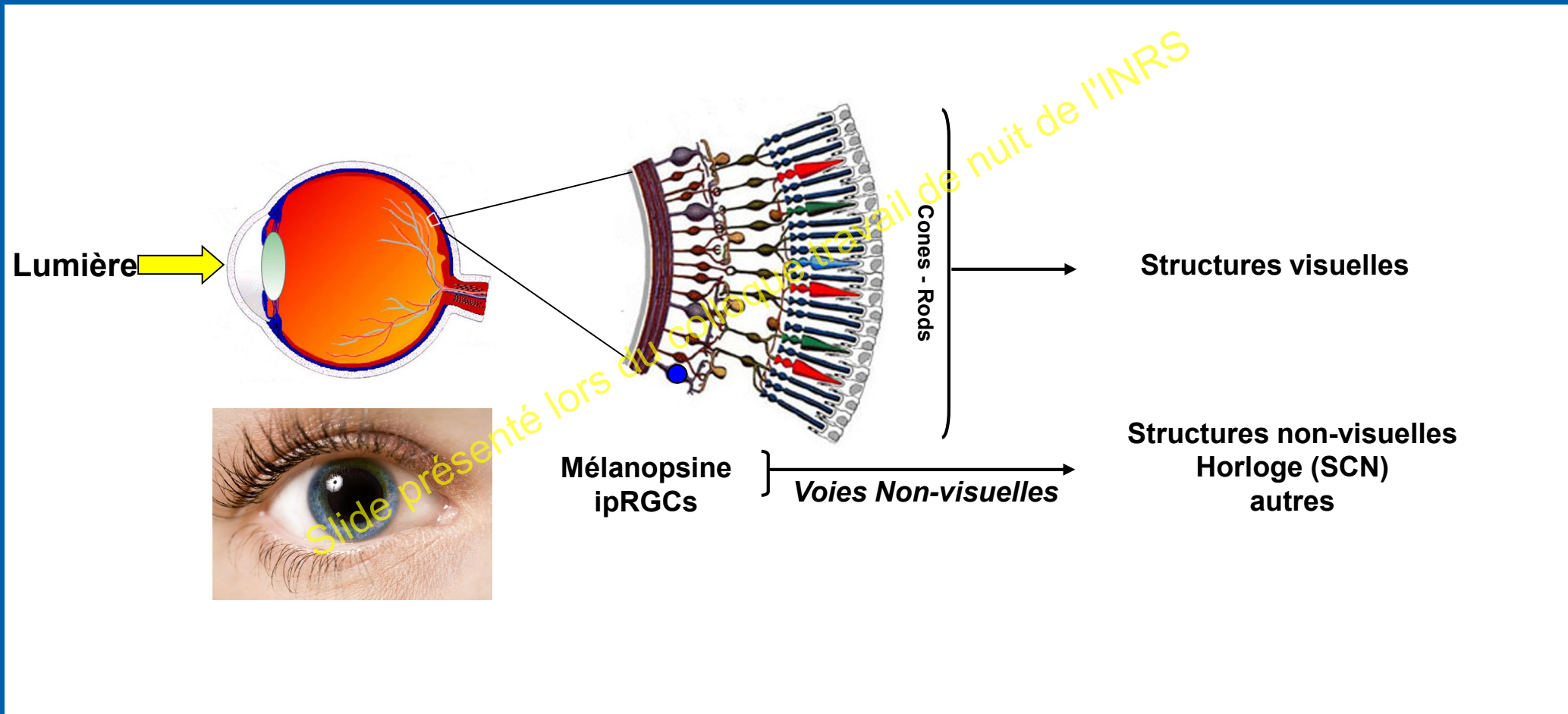
Slide présentée lors du colloque travail de nuit de l'INRS

9h delay
in
14 days
= 0.64 h/day

=> Period = 24.64h

Adapted from Sack et al, Sleep Med Rev 2001

L'oeil ne sert pas qu'à voir !





Synchronisation de l'horloge par la lumière

L'efficacité de la lumière dépend de :

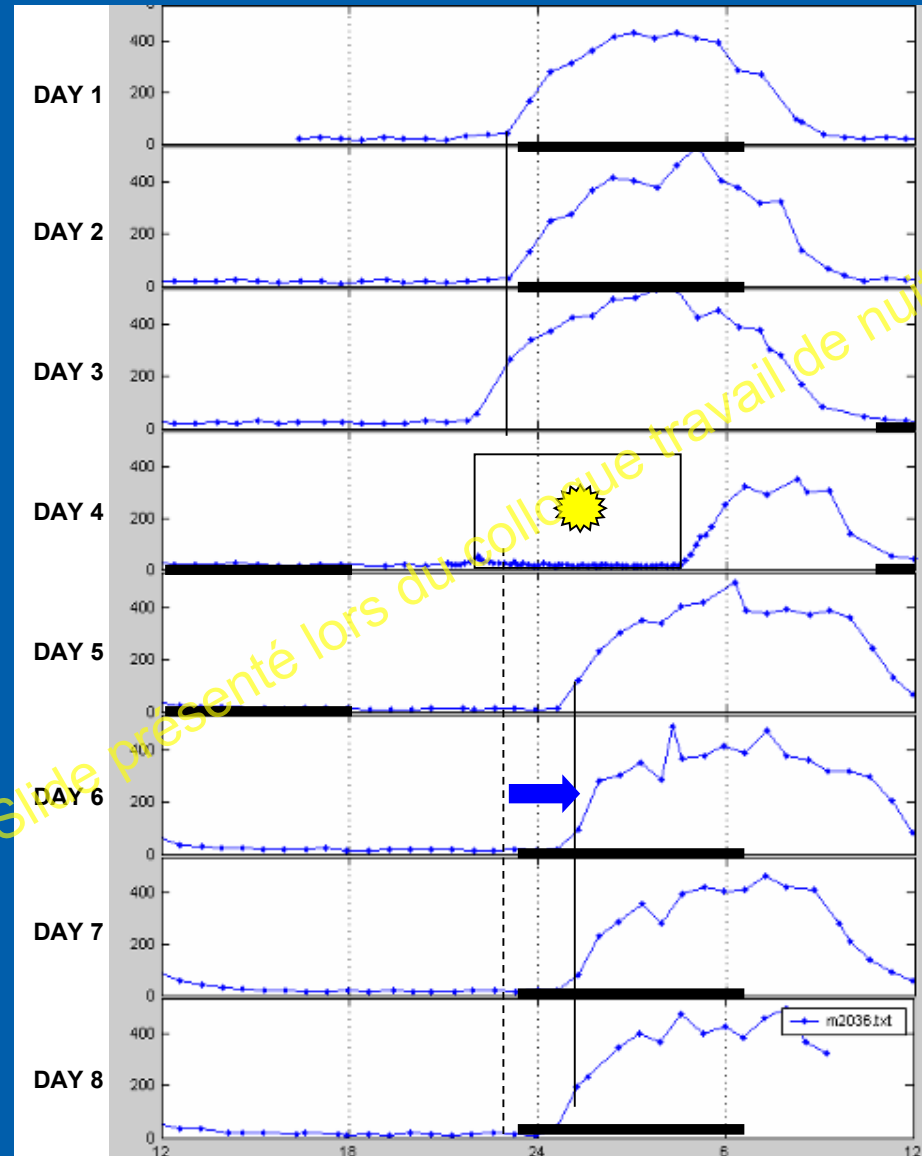
- l'intensité lumineuse
- la durée de l'exposition
- l'heure de l'exposition
- la longueur d'onde lumineuse (couleur)

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

Synchronisation par la lumière, remise à l'heure de l'horloge, désynchronisation, ...



Exposition à la lumière
(6.5 heures, 10 000 lux)



Sécrétion de Mélatonine

~22h00

Horloge circadienne retardée de

~03h00

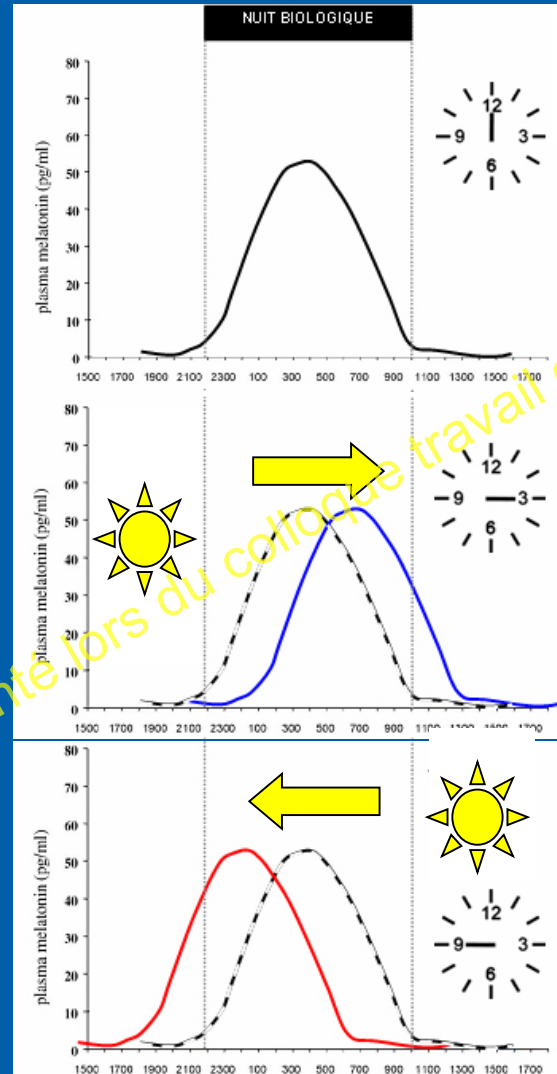
Sécrétion de Mélatonine

~01h00

La lumière avance ou retarde l'horloge, selon l'heure à laquelle elle est perçue



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



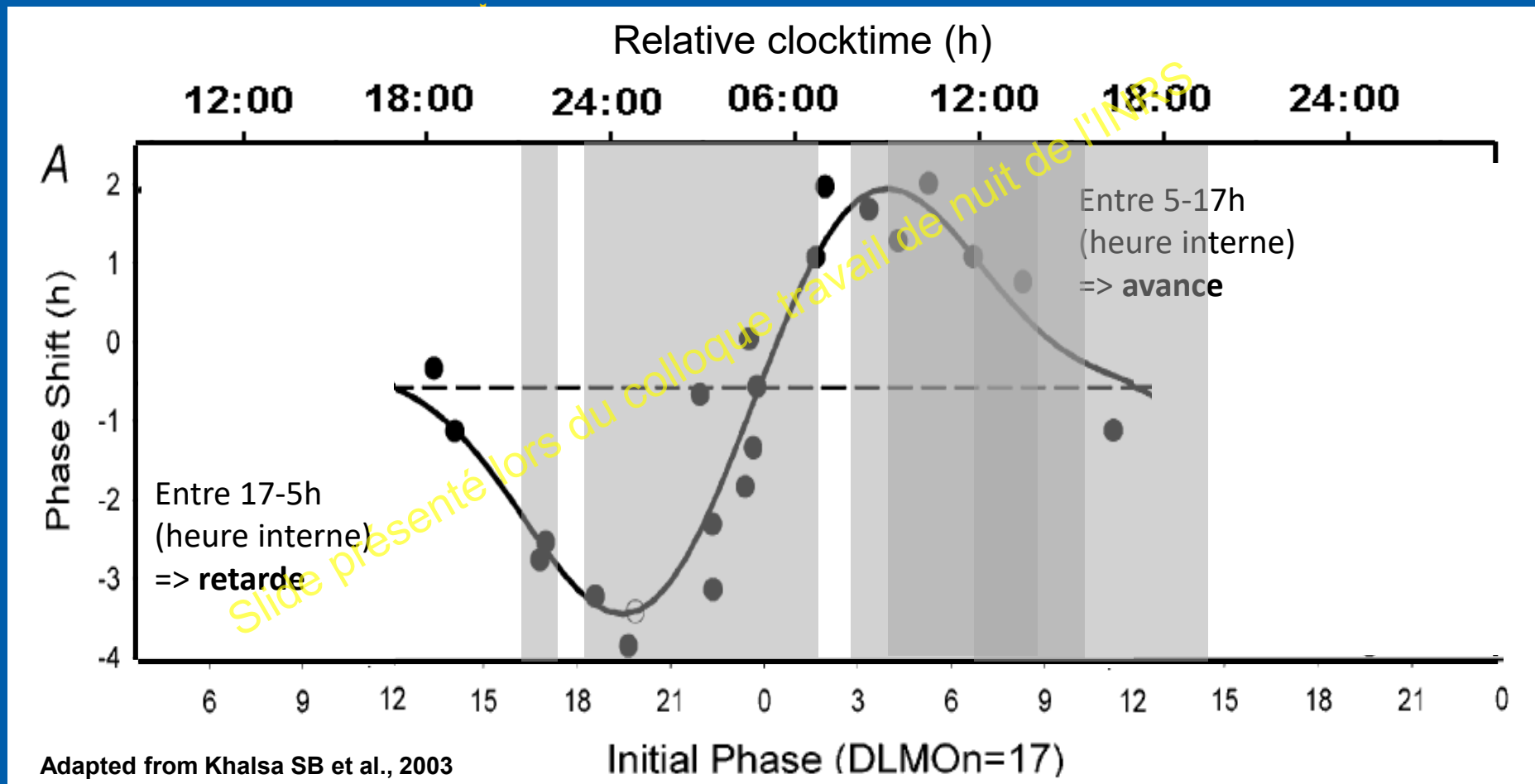
Slide présentée lors du colloque travail de nuit de l'INRS

La lumière le matin et fin de nuit **avance** l'horloge



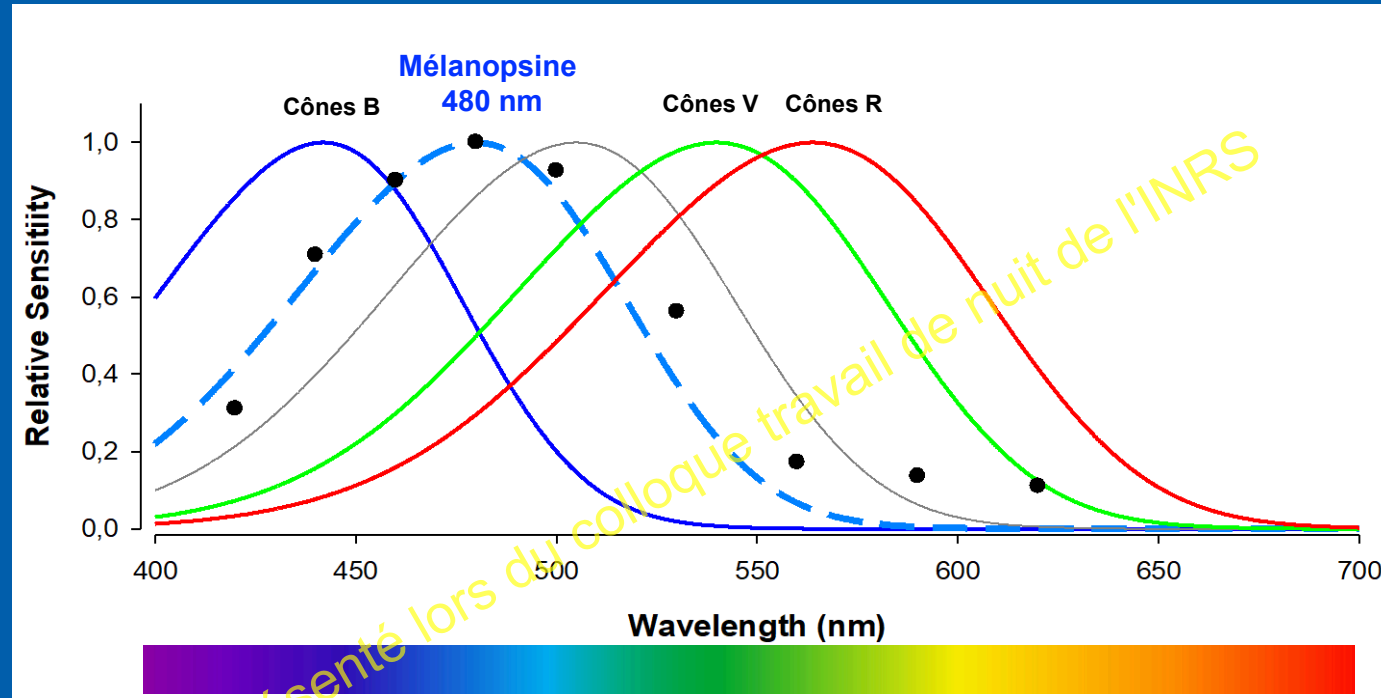
Sensibilité temporelle de l'horloge à la lumière

(courbe de réponse de phase, PRC, 10,000 lux, 6.7 h, DLMOn)



La synchronisation de l'horloge dépend de l'exposition à la lumière sur l'ensemble des 24h

Sensibilité **spectrale** de l'horloge à la lumière



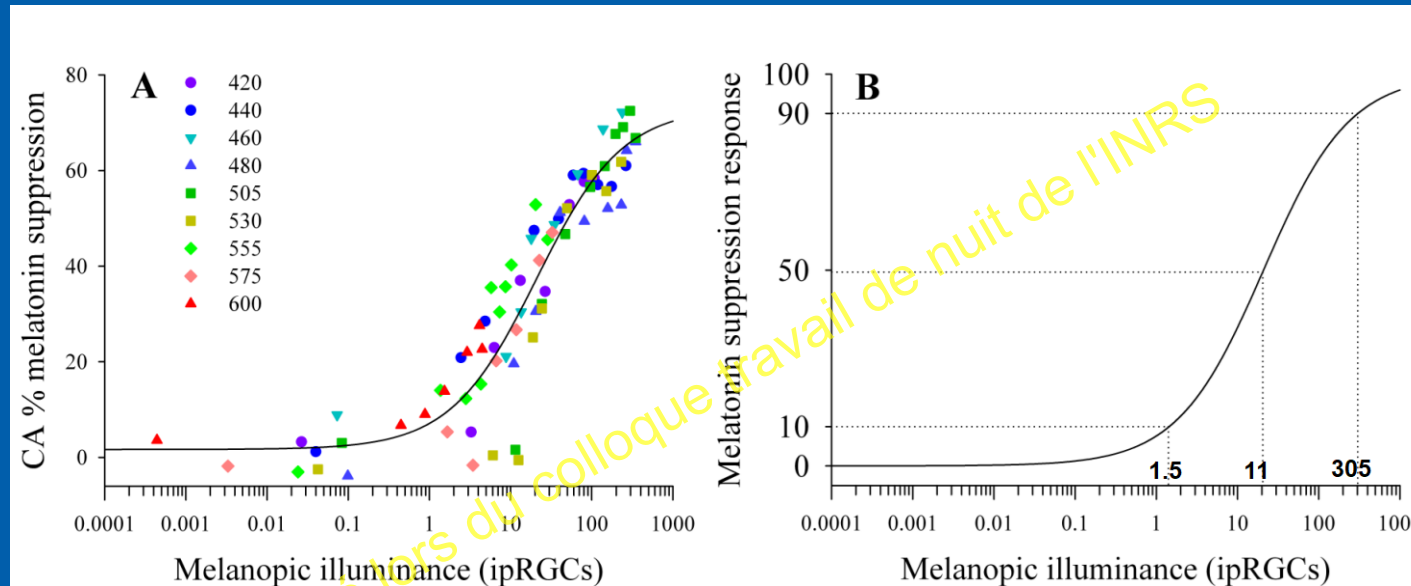
La sensibilité de l'horloge à la lumière repose principalement sur les **cellules ganglionnaires à mélanopsine**

La sensibilité **visuelle** est optimale à **555 nm** (cônes, acuité, vision des couleurs, ...)

La sensibilité **non-visuelle** est optimale **~480 nm** (mélanopsine, horloge, veille-sommeil, ...)

Sensibilité de l'horloge à l'intensité lumineuse

Intensité nécessaire ?



Les réponses non-visuelles à la lumière s'observent à intensités très faibles
⇒ Concept d'hygiène lumineuse (toute lumière perçue au cours des 24 heures)

Dans le travail de nuit:

- 1- rôle des niveaux de lumière avant/pendant/après le poste
- 2- impact de la lumière durant le sommeil (de jour)



Troubles chronobiologiques et synchroniseurs

Troubles du rythme circadien du sommeil (ICSD-3 2014)

1. Type retard de phase du sommeil * #
2. Type avance de phase du sommeil *
3. Type cycle veille-sommeil irrégulier *
4. Type libre-cours * #
5. Type jet-lag (décalage horaire) * #
6. Type travail posté *

Autres troubles à composante chronobiologique

- Dépressions (saisonnière, endogène, bipolaire, ...) *
- Sommeil dans vieillissement *, patho oculaires, neurodégénérescences
- Hypersomnolences et troubles cognitifs *
- Cancer *

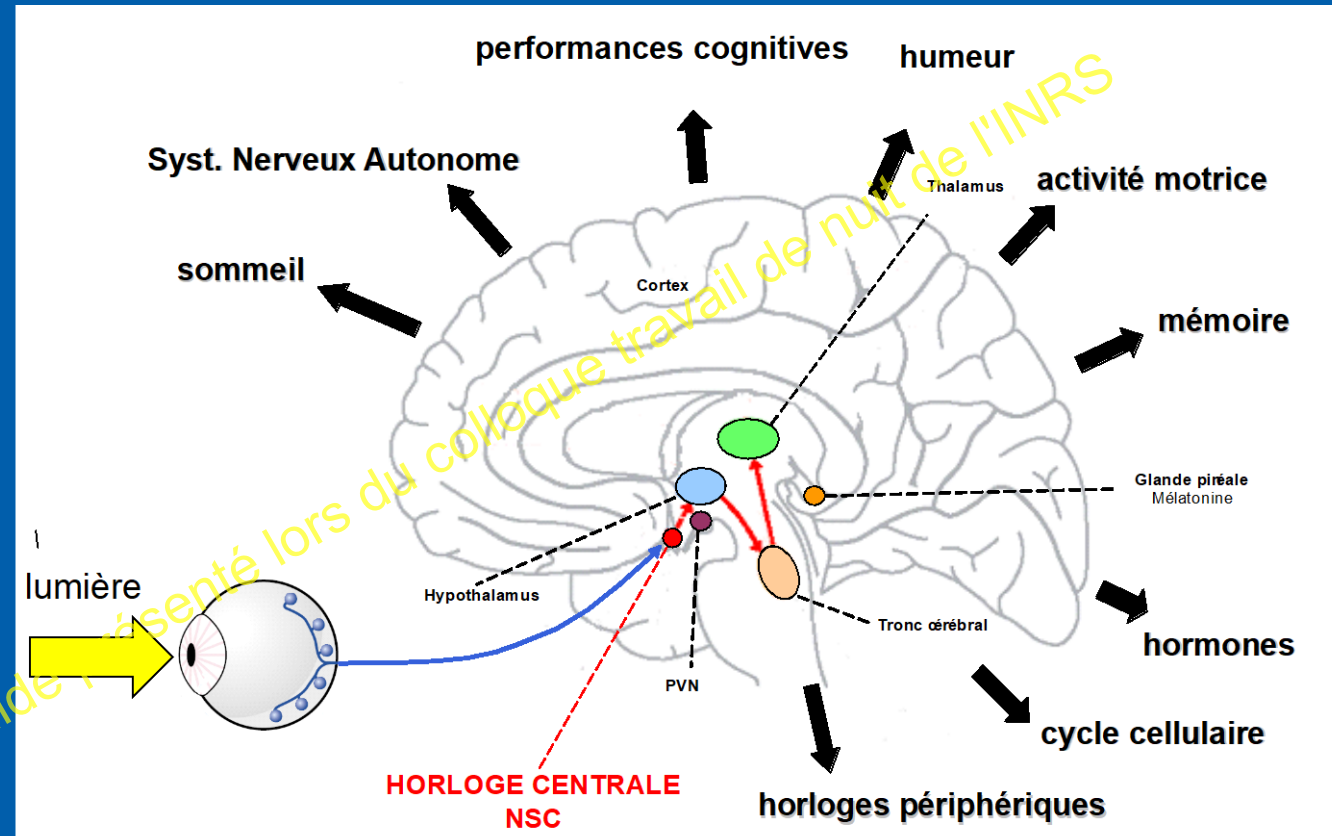
* photothérapie # mélatonine



3- des rythmes exprimés au bon moment

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

Quelques fonctions contrôlées par l'horloge circadienne



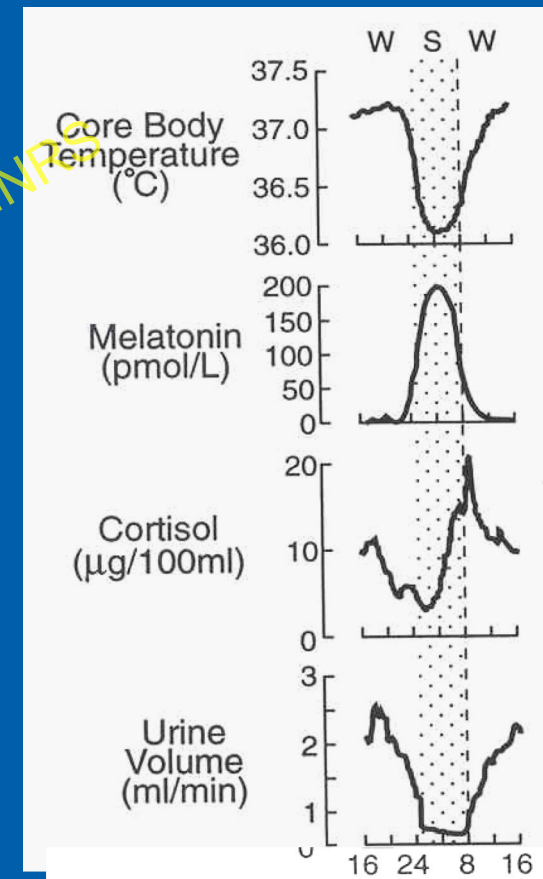


L'horloge biologique est un chef d'orchestre

Elle permet aux fonctions biologiques d'être exprimées au bon moment (au cours des 24h).

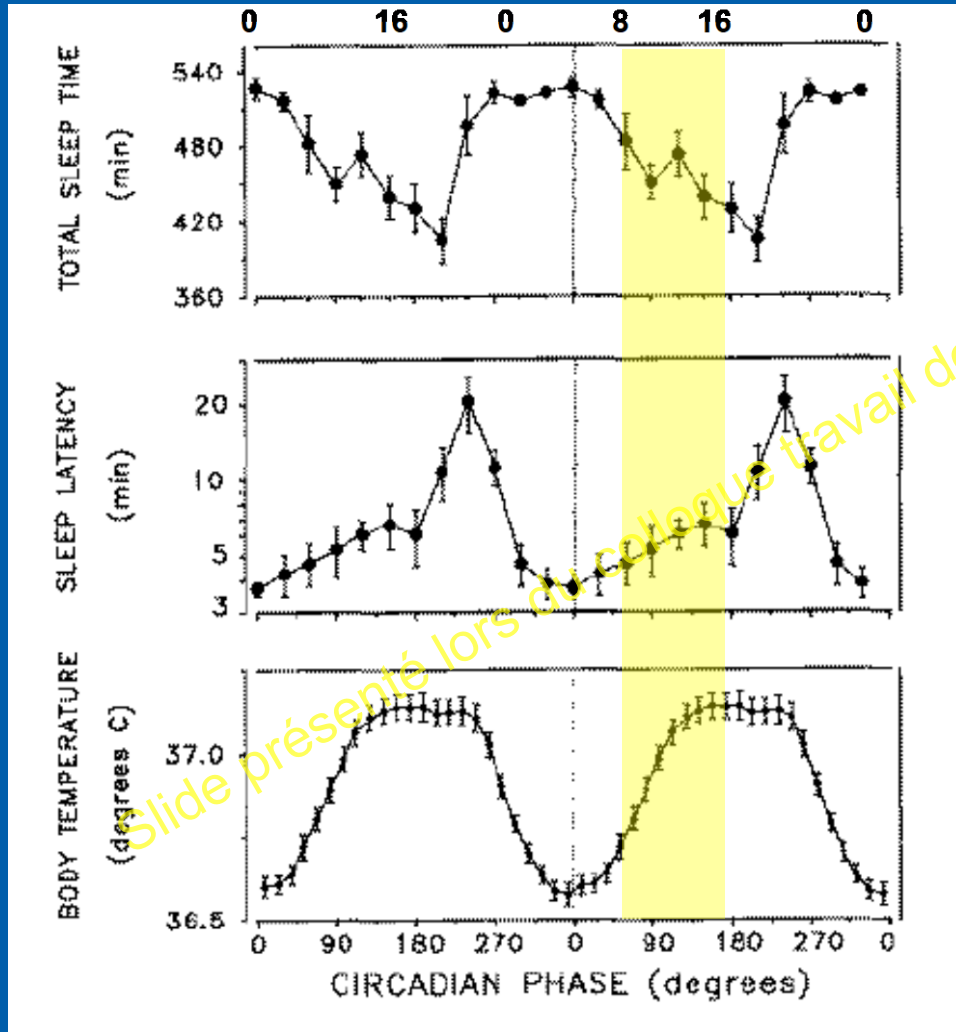
La nuit : température basse, mélatonine élevée, cortisol bas en début de nuit, production urinaire basse, ...
=> sommeil

Le jour : température élevée, mélatonine basse, cortisol élevé, ...
=> veille

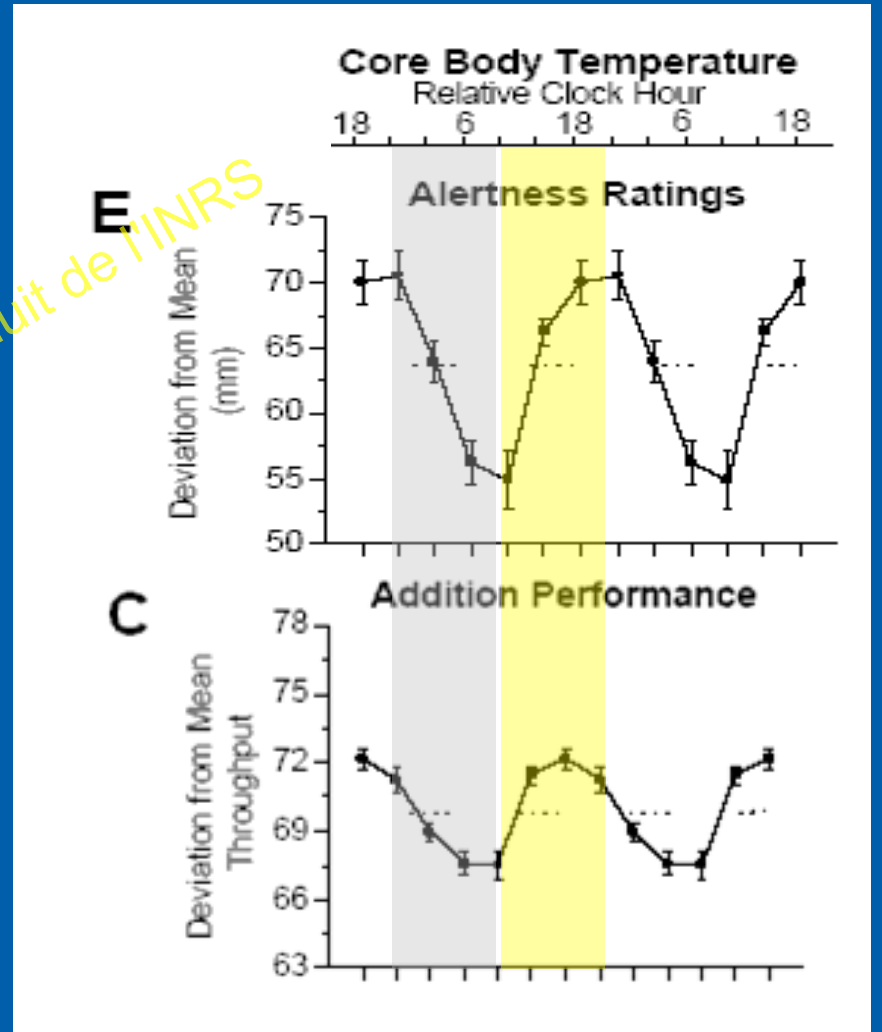


Lorsque l'horloge biologique n'est pas synchronisée au cycle jour-nuit ou au cycle veille-sommeil => c'est la cacophonie (désynchronisation) !

L'horloge active le sommeil la nuit et la veille/cognition le jour



Dijk DJ, J Neurosci 1995



Hull JT et al J Biol Rhythms 2003

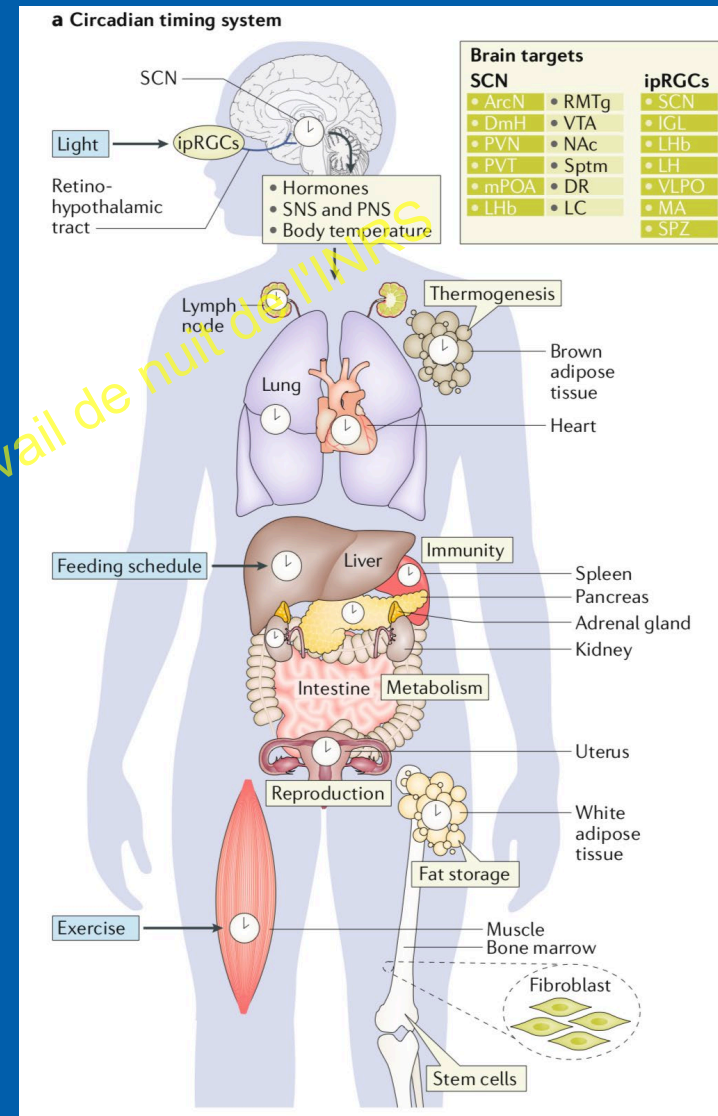
Le système circadien est au cœur de la santé



- Rythmicité circadienne à tous les niveaux de l'organisme (horloges locales)
- Horloges locales et horloge maîtresse (SCN) en réseau/interaction
- Nécessité de synchroniser le système circadien aux 24h pour que l'heure interne soit en phase avec l'heure externe

Ryan W. Logan and Colleen A. McClung*

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE



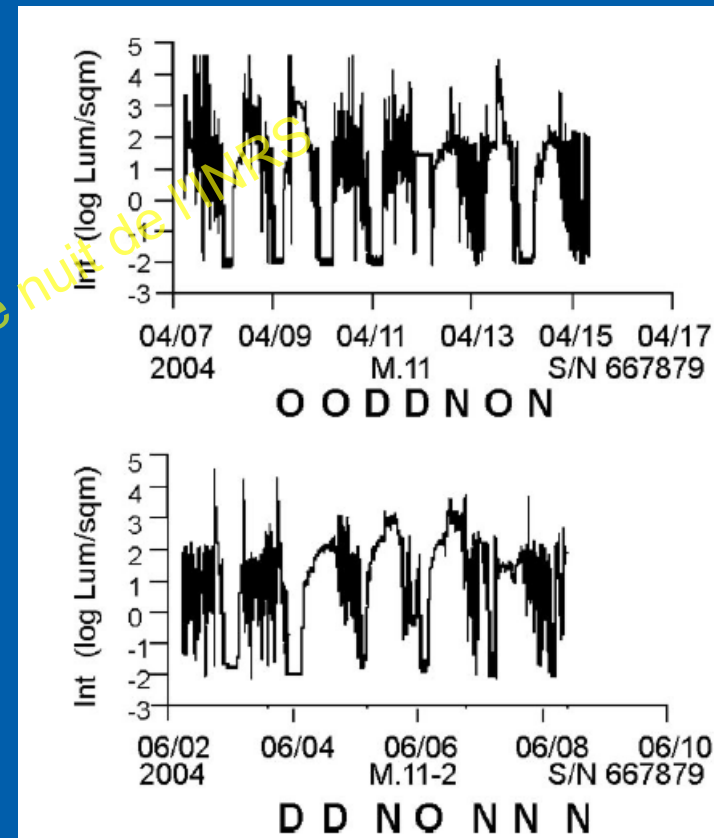
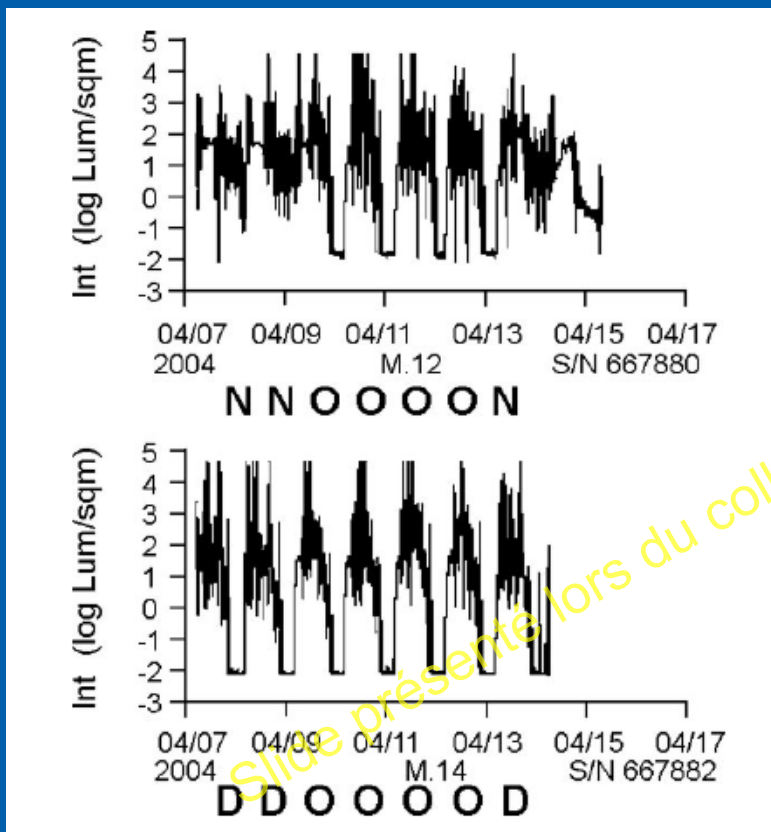


Lumière et travail de nuit

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



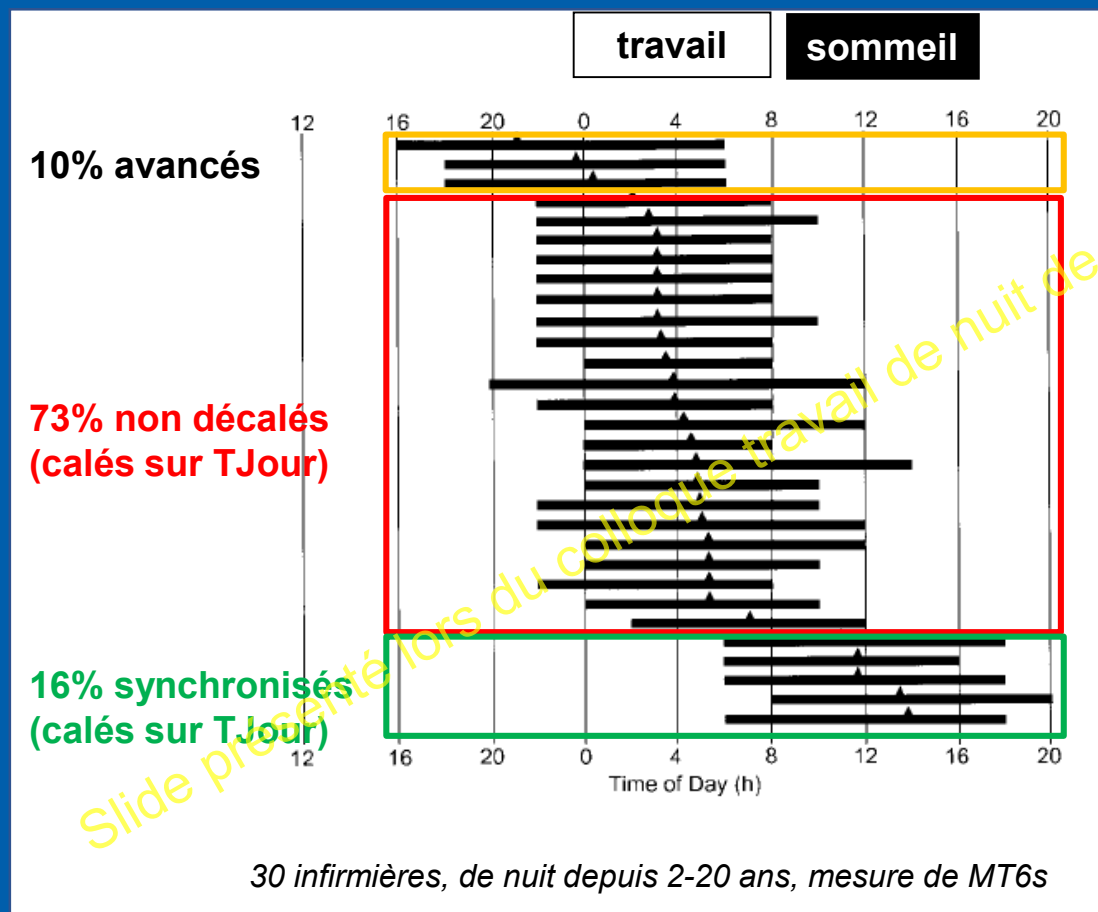
Exposition à la lumière dans le travail posté



Borugian et al. 2005

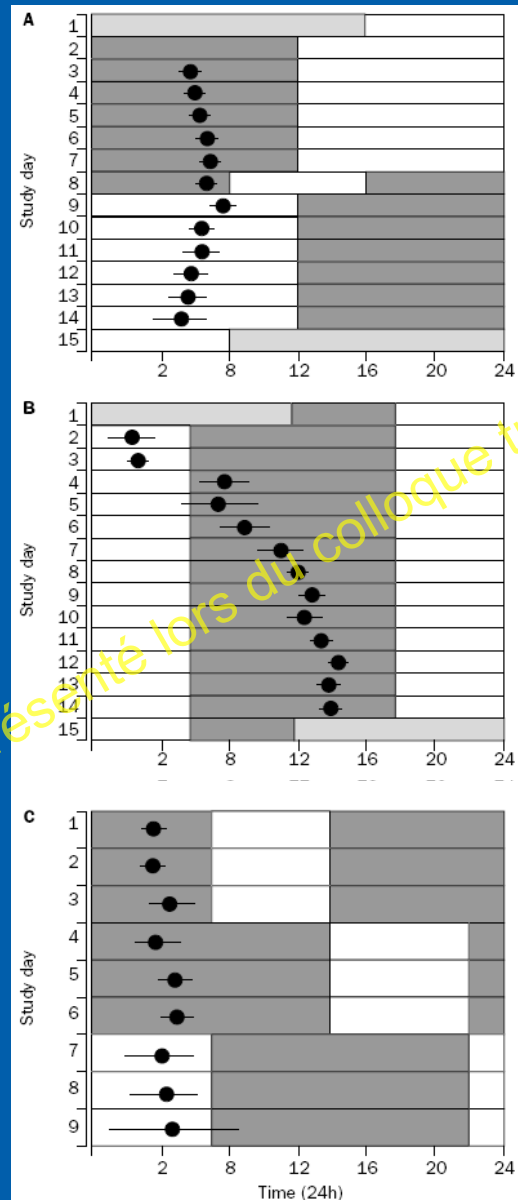
Le travail de nuit n'est pas un problème de manque de lumière mais un problème de cycle de lumière-obscureté (timing, régularité)

Absence de synchronisation circadienne dans le travail de nuit



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

Dynamique de synchronisation de l'horloge circadienne selon les postes de travail

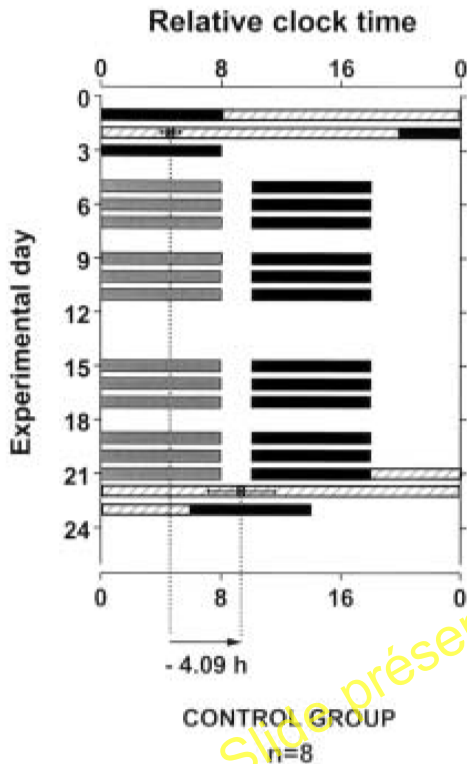


Jour (6 jours) => nuit (6 jours)
non synchronisation
Travail durant nuit biologique
« Sommeil » durant journée biologique

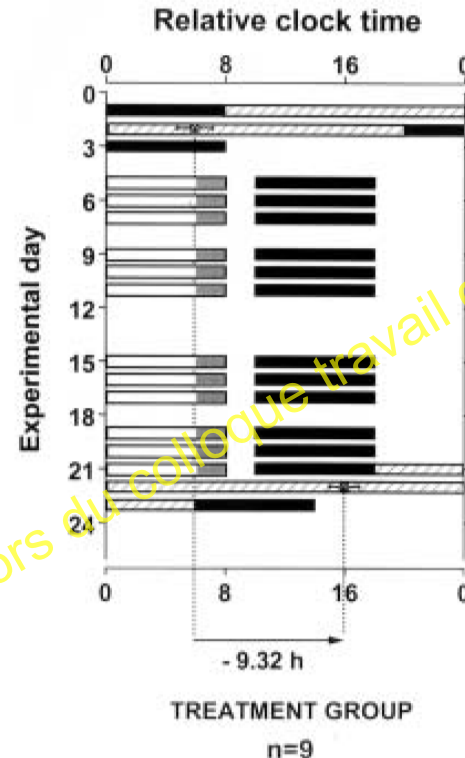
matin => nuit (15 jours)
Synchronisation

Rotations rapides (3-3-3)
non synchronisation

Effets de l'intensité lumineuse durant le poste de nuit



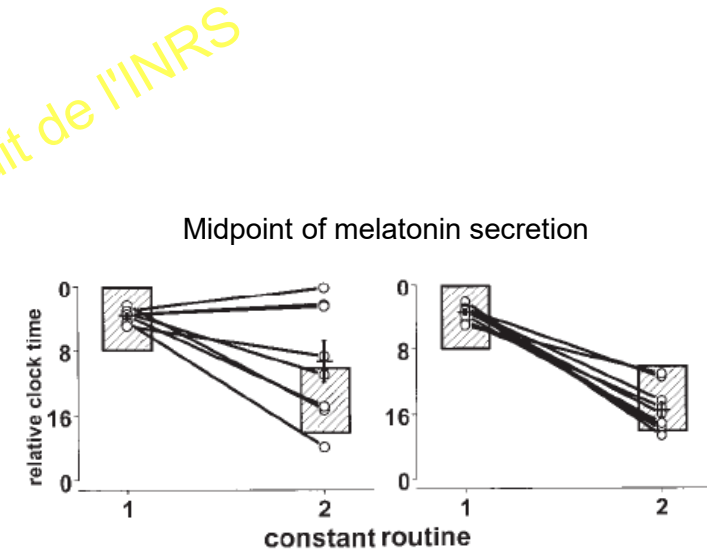
3 semaines de nuit
en lumière normale
~150 lux pdt 8h



3 semaines de nuit
en lumière forte
~2000 lux pdt 6h

control group

treatment group



**La lumière normale synchronise
50% des sujets au travail de nuit**

**La lumière forte synchronise
100% des sujets au travail de nuit**

Boivin et al. 2002

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

L'augmentation de l'intensité lumineuse pendant le poste de nuit est favorable à la synchronisation du système circadien



Evidence

Current Biology

Aligning Work and Circadian Time in Shift Workers Improves Sleep and Reduces Circadian Disruption

Report

Highlights

- Extreme chronotypes slept up to 0.5 hr longer on workdays
- Self-reported sleep quality in extreme chronotypes improved on workdays
- Overall social jetlag was reduced by ≈1 hr
- Frequent night shifts are better tolerated by very late chronotypes

Authors

Céline Vetter, Dorothee Fischer, Joana L. Matera, Till Roenneberg

Correspondence

till.roenneberg@med.uni-muenchen.de

In Brief

The health deficits associated with shift work have been linked to circadian stress and disrupted sleep. Vetter et al. performed the first intervention study in a real-life industrial setting that adjusted shifts to individual chronotype and show that workers sleep longer and better and suffer from less social jetlag.

Combinations of Bright Light, Scheduled Dark, Sunglasses, and Melatonin to Facilitate Circadian Entrainment to Night Shift Work

Stephanie J. Crowley, Clara Lee, Christine Y. Tseng, Louis F. Fogg, and Charmane I. Eastman¹

Biological Rhythms Research Laboratory,
Rush University Medical Center, Chicago, IL 60612, USA

> *Chronobiol Int.* 2020 Sep 6;1-8. doi: 10.1080/07420528.2020.1813153. Online ahead of print.

Prediction of individual differences in circadian adaptation to night work among older adults: application of a mathematical model using individual sleep-wake and light exposure data

Melissa A St Hilaire¹, Heidi M Lammers-van der Holst¹, Evan D Chinoy¹, Cheryl M Isherwood¹, Jeanne F Duffy¹

Practical Interventions to Promote Circadian Adaptation to Permanent Night Shift Work: Study 4

Mark R. Smith,¹ Louis F. Fogg, and Charmane I. Eastman²

Biological Rhythms Research Laboratory, Department of Behavioral Sciences and Graduate Division of Neuroscience, Rush University Medical Center, Chicago, IL

CIRCADIAN RHYTHM SLEEP DISORDERS

Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders

An American Academy of Sleep Medicine Report

Timothy I. Morgenthaler, MD¹; Teofilo Lee-Chiong, MD²; Cathy Alessi, MD³; Leah Friedman, PhD⁴; R. Nisha Aurora, MD⁵; Brian Boehlecke, MD⁶; Terry Brown, DO⁷; Andrew L. Chesson Jr., MD⁸; Vishesh Kapur, MD, MP⁹; Rama Maganti, MD¹⁰; Judith Owens, MD¹¹; Jeffrey Pancer, DDS¹²; Todd J. Swick, MD¹³; Rochelle Zak, MD⁵; Standards of Practice Committee of the AASM

Review Article

Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders with Light

Joshua J Gooley,¹ PhD

JCSM
Journal of Clinical Sleep Medicine
pii: jc-00358-15
http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.5100

SPECIAL ARTICLES

Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015

An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline

R. Robert Auger, MD¹; Helen J. Burgess, PhD²; Jonathan S. Emens, MD³; Ludmila V. Deriy, PhD⁴; Sherene M. Thomas, PhD⁵; Katherine M. Sharkey, MD, PhD⁶

¹Mayo Center for Sleep Medicine, Rochester, MN; ²Rush University Medical Center, Chicago, IL; ³Portland VA Medical Center, Portland, OR; ⁴American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL; ⁵Brown University, Providence, RI



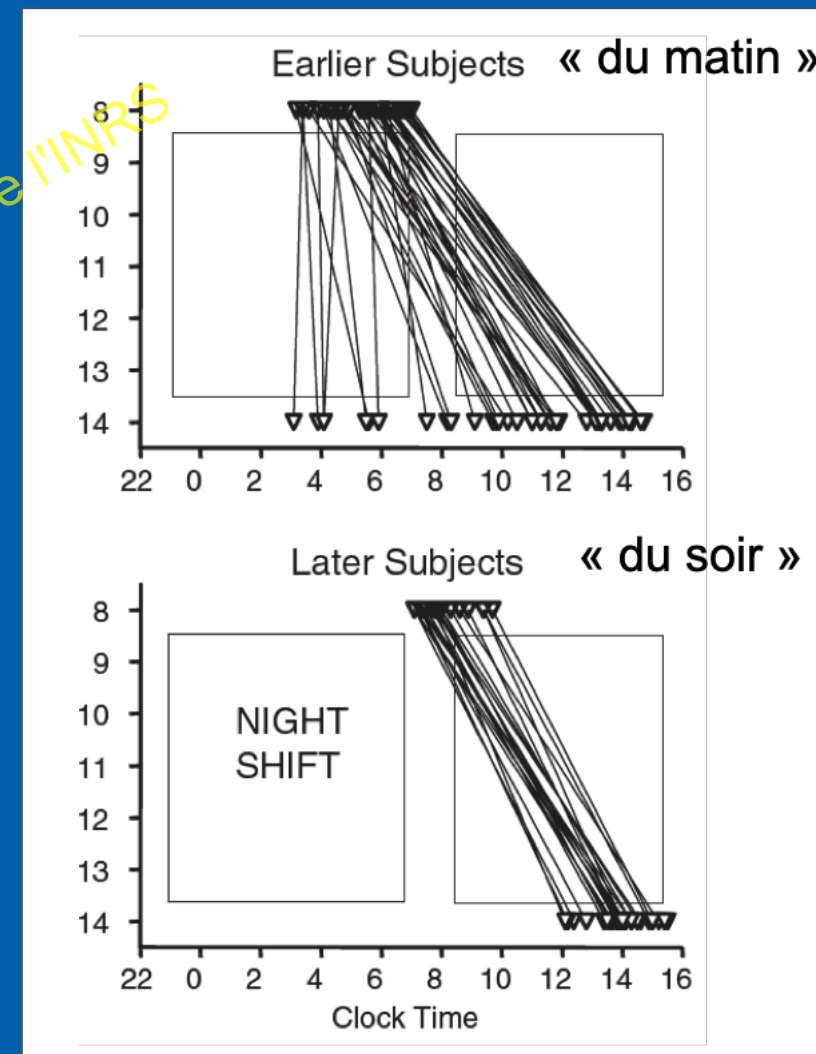
Modulateurs de la synchronisation en vie réelle

Oui, mais....

L'augmentation de l'intensité lumineuse durant le poste de nuit est plus efficace chez les chronotypes du soirs que du matin, elle peut être contre productive chez les chronotypes du matin

Et...

Les études nécessaires afin de proposer des solutions ciblées (médecine personnalisée, effets du chronotype, de l'âge, du sexe, ...) manquent encore (nous contacter svp si intérêt)



Conclusions

L'humain est un animal diurne, la travail de nuit est péjoratif pour la santé.

La désynchronisation de l'horloge biologique est impliquée dans les troubles du TP/TN. Elle est principalement liée à des cycles lumière/obscurité inadaptés, à une insuffisance de lumière durant le poste de nuit, et à une hygiène de lumière de jour inappropriée (avant/pendant/après le sommeil)

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

En pratique, la resynchronisation de l'horloge est compatible avec un poste stable de longue durée (plateformes pétrolières), mais difficile à atteindre avec des horaires alternants. Une proposition actuelle est de viser la situation « la moins pire » (synchronisation intermédiaire, optimisation veille/sommeil)

Les recommandations actuelles sont d'augmenter la vigilance durant le poste de travail et d'optimiser le sommeil durant le jour : la combinaison de + de lumière durant le poste, de port de lunettes de soleil après le poste (avant le sommeil, sauf si conduite), de sommeil à l'obscurité, de sieste avant ou durant le poste si possible y sont favorables.



Consensus Chronobiologie – Publication

2017

Consensus SFRMS "Chronobiologie et Sommeil"

Physiologie de l'horloge biologique

Auteurs : Damien Léger, Arnaud Metlaine, Claude Gronfier et le Groupe Consensus Chronobiologie et Sommeil de la SFRMS

Diagnostic et comorbidités des troubles rythme veille-sommeil

Auteurs : Elisabeth Ruppert, Ulker Kilic-Huck, et le Groupe Consensus Chronobiologie et Sommeil de la SFRMS

Les outils validés pour le diagnostic des troubles du rythme circadien veille-sommeil (TRCVS) chez les adultes et enfants

Auteurs : Jacques Taillard, Eric Mullens, et le Groupe Consensus Chronobiologie et Sommeil de la SFRMS

Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil

Auteurs : Damien Léger, François Duforez, Claude Gronfier et le Groupe Consensus Chronobiologie et Sommeil de la SFRMS

Surveillance et prévention des conséquences du travail poste et de nuit : état des lieux et recommandations

Auteurs : Arnaud Metlaine, Damien Léger, Yolande Esquirol, et le Groupe Consensus Chronobiologie et Sommeil de la SFRMS

Le travail posté et de nuit et ses conséquences sur la santé : état des lieux et recommandations

Auteurs : Damien Léger, Yolande Esquirol, Claude Gronfier, Arnaud Metlaine, et le Groupe Consensus Chronobiologie et Sommeil de la SFRMS



2018



2019

Merci de votre attention



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

claude.gronfier@inserm.fr

Evaluation Anses 2016 – Effets sanitaires du travail de nuit



Effet possible du travail de nuit sur les risques :

- de dyslipidémies ;
- d'hypertension artérielle ;
- d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques (strokes)

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.

Conclusion d'experts : le travail posté incluant une partie de nuit conduit à une accidentologie augmentée.

Evaluation Anses 2019 – Effets sanitaires des lumières LED



Effet avéré de l'exposition à une lumière riche en bleu en soirée sur la latence à l'endormissement, la durée et la qualité du sommeil.

Effet avéré de l'exposition à une lumière riche en bleu en soirée ou la nuit sur les rythmes circadiens .

Populations sensibles :

- les nourrissons, les enfants et les adolescents, les jeunes adultes (en raison d'un cristallin clair) ; les personnes aphakes (sans cristallin) et pseudo-phakes (ayant un cristallin artificiel) ;
- les femmes enceintes (effets sanitaires potentiels sur l'enfant à naître)
- les travailleurs de nuit ;
- les personnes souffrant de pathologies ou d'anomalies oculaires, les personnes souffrant
- de troubles du sommeil



The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS)

Utilisation de la mélatonine dans les troubles psychiatriques chez l'adulte : recommandations d'experts de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS)

P.A. Geoffroy^{a, *, b, c}, J.-A. Micoulaud Franchi^{d, e}, R. Lopez^{f, g}, C.M. Schroder^{a, b, h}

membres du consensus Mélatonine SFRMS¹

Membres de la conférence de consensus sur la Mélatonine mandatés par la SFRMS (Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil), en plus des auteurs: B. Claustrat; P. Bourgin; U. Kilic-Huck; P. Franco; M. Lecendreux; M.-F. Vecchierini; M.-A. Quera-Salva.

CLASSIFICATION - CIRCADIAN-RHYTHM SLEEP DISORDERS (ICSD-3 2006)



Classification - Circadian-rhythm Sleep Disorders (ICSD-2 2005)

1. Delayed Sleep Phase Type (*Delayed Sleep Phase Disorder*)
2. Advanced Sleep Phase Type (*Advanced Sleep Phase Disorder*)
3. Irregular Sleep-Wake Type (*Irregular Sleep-Wake Rhythm*)
4. Free-Running Type (*Nonentrained Type*)
5. Jet Lag Type (*Jet Lag Disorder*)
6. Shift Work Type (*Shift Work Disorder*)
7. Circadian Rhythm Sleep Disorder Due to Medical Condition
8. Other Circadian Rhythm Sleep Disorder (*Circadian Rhythm Disorder, NOS*)
9. Other Circadian Rhythm Sleep Disorder Due to Drug or Substance

Critères Généraux d'un trouble du rythme circadien du sommeil :

Il existe un profil de perturbation du sommeil persistant ou récurrent dû principalement à l'un des points suivants :

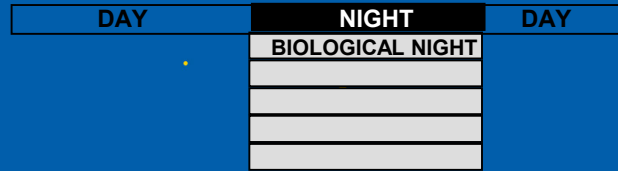
- A. Altération du système circadien (donneur de temps interne)
- B. Mauvais alignement entre le rythme circadien endogène et les facteurs exogènes qui affectent l'heure ou la durée du sommeil
- C. La perturbation du sommeil liée au système circadien conduit à une insomnie, une somnolence diurne excessive ou les deux.
- D. La perturbation du sommeil est associée à une altération du fonctionnement social, professionnel ou autre.

6. Trouble du rythme circadien du sommeil, Type Travail Posté (Trouble du Travail Posté)

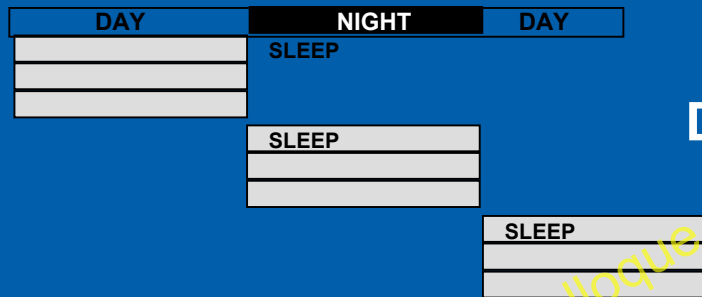
Prévalence : proportion des travailleurs postés dans la population active des pays industrialisés : 20%. Prévalence estimée du trouble du travail posté entre 2-5%, mais pourrait être sensiblement plus élevée si on incluait les postes du matin (50% de plaintes de sommeil).

Caractéristiques essentielles : plaintes d'insomnie ou de somnolence diurne qui surviennent pendant les heures de travail programmées pendant la période habituelle de sommeil. Il existe plusieurs types de travail posté, incluant le poste de nuit, le poste du matin, et les postes à horaires variables (type 3x8). La perturbation du sommeil est le plus souvent rapportée en association avec les postes de nuit et du matin. Le temps total de sommeil est typiquement réduit de une à quatre heures chez les travailleurs de nuit et du matin et la qualité du sommeil est perçue comme non satisfaisante. En plus d'une altération des performances au travail, une vigilance réduite peut aussi avoir des conséquences sur la sécurité. Le trouble du sommeil apparaît malgré les tentatives d'optimisation des conditions environnementales du sommeil. La condition persiste généralement pendant toute la durée de la période de travail posté. Toutefois, chez certains individus, la perturbation de sommeil peut persister au-delà de la durée du travail posté.

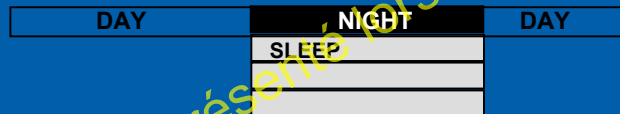
CRSD – shift work type



Normal



Different shift work schedules
(can be rotating)



Night work

- Daytime sleepiness, poor quality sleep, digestive/cardiovascular/cognitive/affective disorders, cancer
- Prevalence: ~20-40 %. Shiftworkers in the active population (industrialized countries). Prevalence SWD estimated to be between 2-5 %, but probably higher (sleep complaints in 50%)

• TT: limited fields studies, TT difficult in the field, depends on schedule, but lab studies have consistently shown that light exposure/avoidance can be used