



Une organisation en horaires atypiques peut-elle être bienveillante ?

Laurence Weibel, PhD



**Congrès National
de Médecine &
Santé au Travail**

**Du 14 au 17 juin 2022
Palais de la Musique et des
Congrès de Strasbourg**

Déclaration des liens d'intérêts

Nom du conférencier : Laurence WEIBEL, Strasbourg

Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

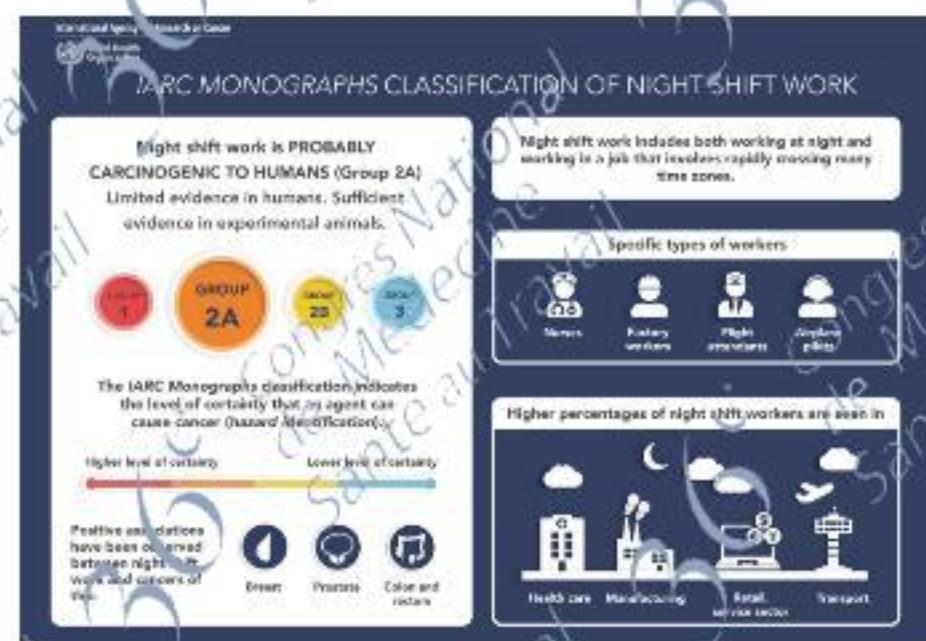
« Un perturbateur endocrinien désigne une substance ou un mélange exogène qui altère les fonctions du système endocrinien et induit en conséquence des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact (ou) de ses descendants. ».

OMS, 2002



Le travail de nuit, un perturbateur endocrinien ?

... « le travail posté impliquant une perturbation du rythme circadien a été classé comme "probablement cancérogène pour l'Homme" (groupe 2A) » ... (2007, 2019)



Le travail de nuit : une organisation du travail « cancérogène » ...



Des mécanismes de mieux en mieux connus



L'homme est rythmique

L'homme est diurne

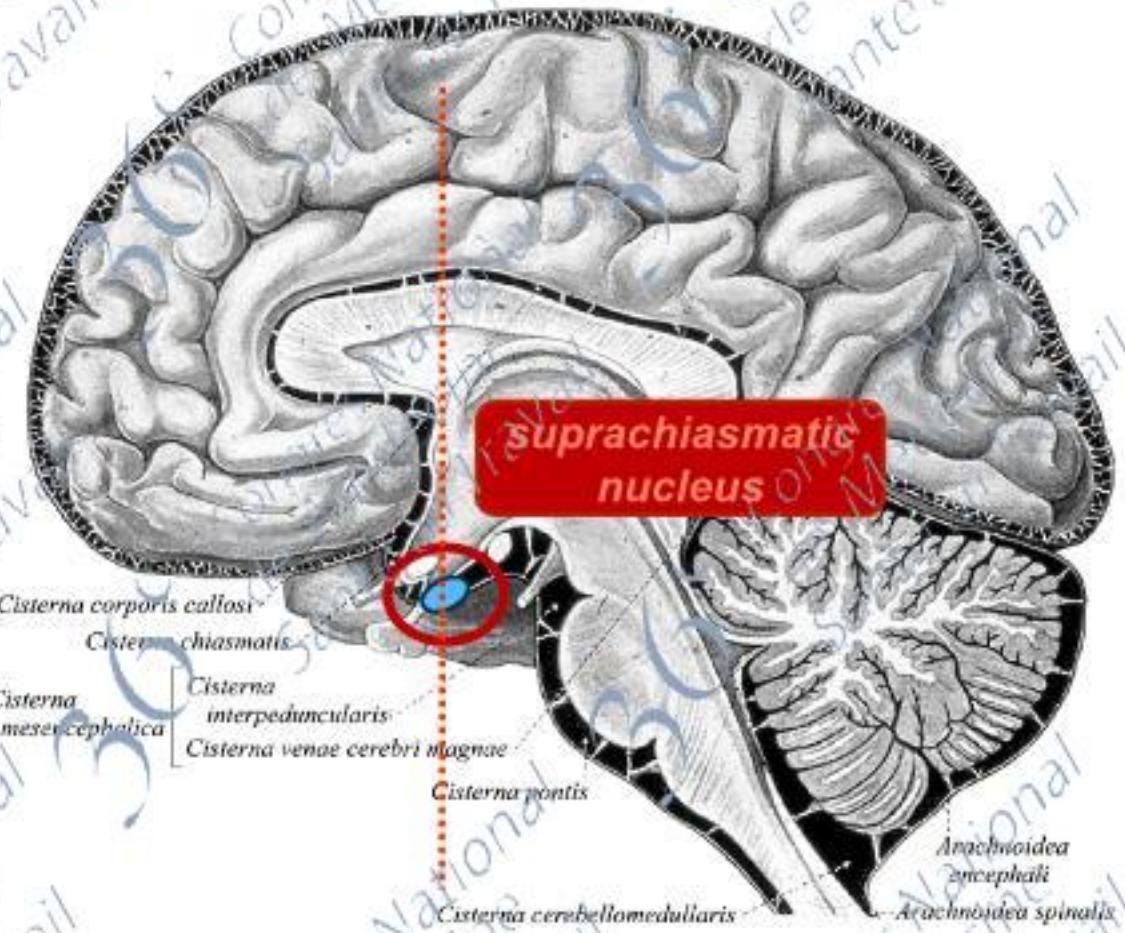


Les rythmes circadiens



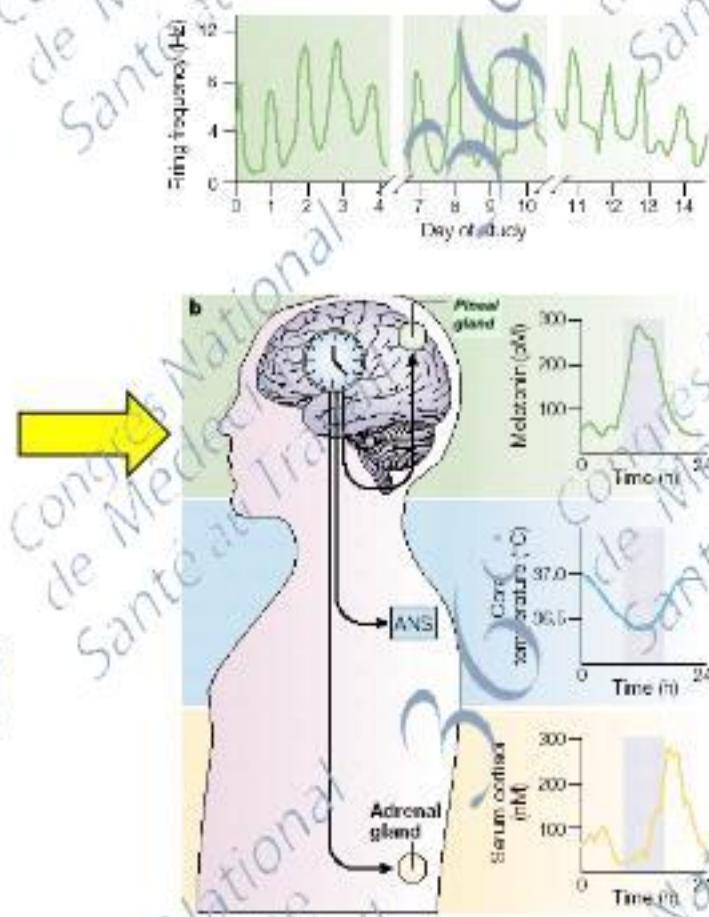
- “circa” = environ
- “dies” = jour
- **rythmes dont la période est d'environ 24h et qui sont de nature endogène**

La rythmicité circadienne dépend d'une petite structure dans l'hypothalamus



Propriétés de l'horloge circadienne centrale (SCN)

- 1- activité rythmique endogène, de période proche de 24h**
- 2- synchronisation photique (remise à l 'heure)**
- 3- rythmes biologiques synchronisés (au bon moment au cours des 24h)**



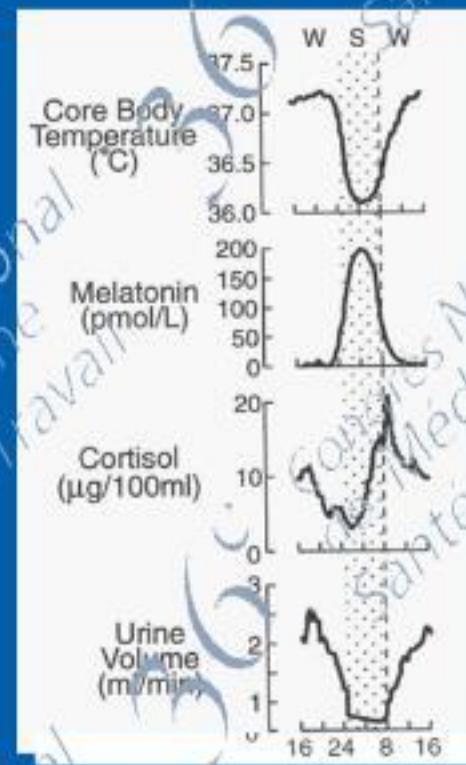
L'horloge biologique est un chef d'orchestre

Elle permet aux fonctions biologiques d'être exprimées au bon moment :

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

Le fonctionnement de l'organisme est optimal lorsque l'horloge biologique est en phase (synchronisée) avec la journée de 24h (cycle lumière/obscurité)

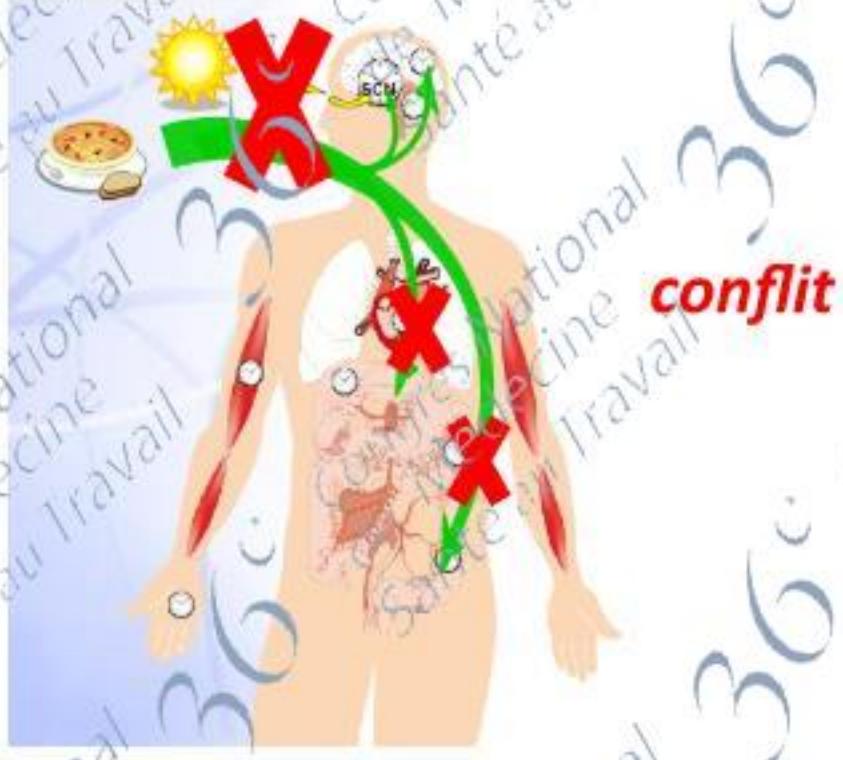


Distribution temporelle de plusieurs fonctions biologiques chez l'Homme

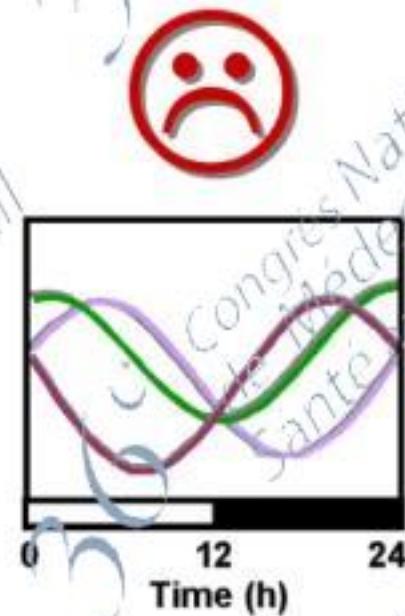




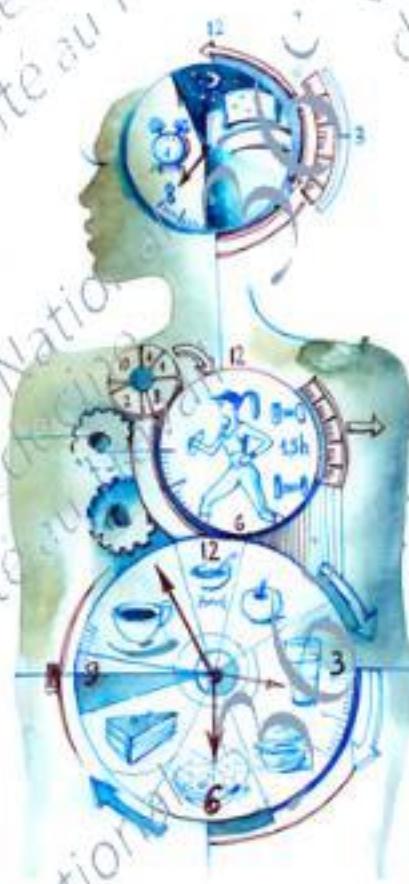
Quel effet du travail de nuit ?



*Etats de désynchronisation
de l'organisation circadienne*



Impact sur les rythmes circadiens ?



Travail posté



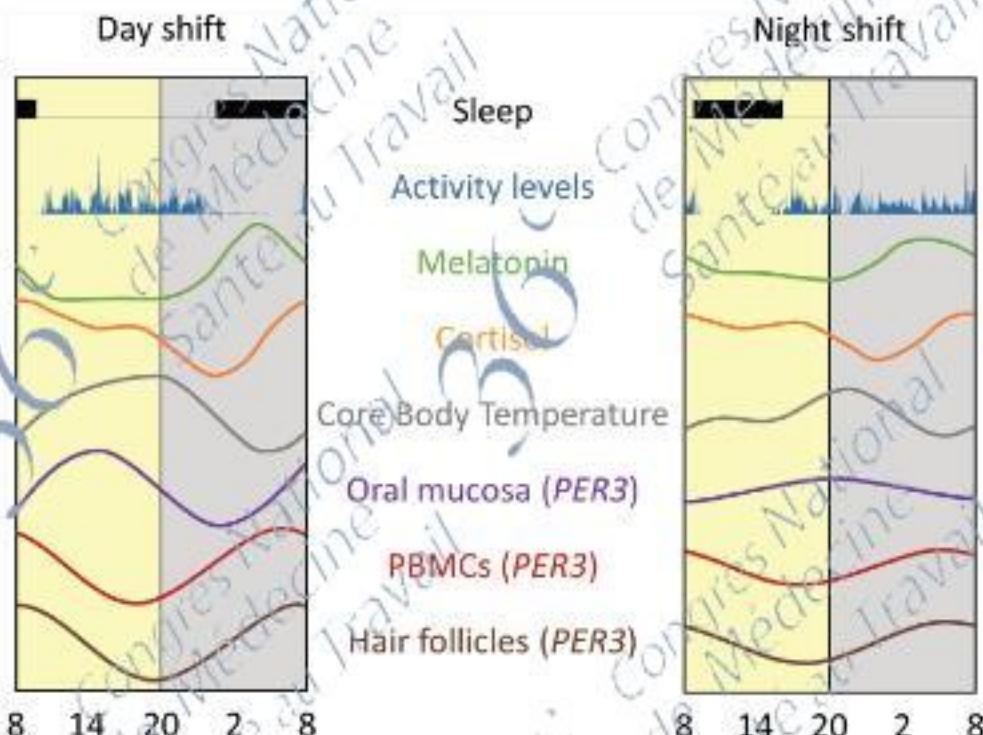
Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact

Diane B. Boivin , Philippe Boudreau , and Anastasi Kosmidopoulos 

JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS, Vol. 37 No. 1, February 2022 3–28

Revue récente : 33 études répertoriées (32 en situation réelle de travail, 1 en laboratoire)

Résultats: états de désynchronisation objectivés: en moyenne quelques heures de décalage de phase et des modifications d'amplitude



Consequences of Circadian Misalignment

- Sleep disturbances
 - Cognitive impairments
 - Mistake, incident, accident risks
 - Mental health disturbances
 - Metabolic disorders
- Cancer risks
- Gynecological problems
- Digestive problems
- Endocrinological disturbances

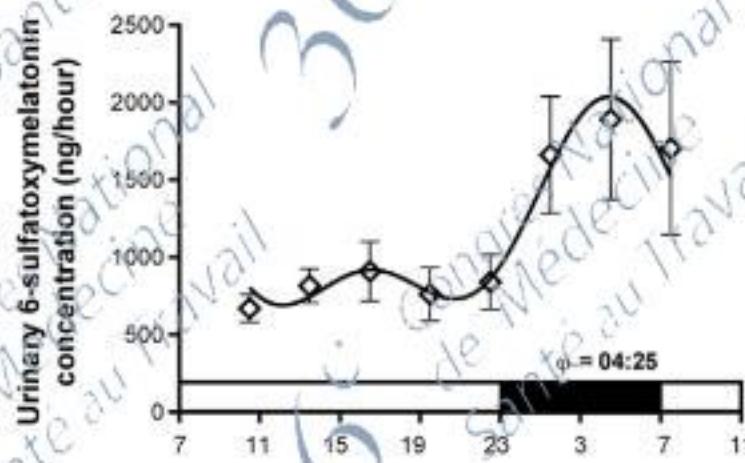
Figure 1. Disruption of central and peripheral rhythms by night-shift work. Under a night-oriented schedule, most rhythms are misaligned relative to the shifted rest-activity cycle and dampened in amplitude. Yellow and gray rectangles represent the environmental light and dark cycles, respectively. Rhythms are adapted from Cuenca et al. (2017) *J Biol Rhythms* 23; Cuenca et al. (2017); Koshiy et al. (2019); Hanammar et al. (2019). Abbreviation: PBMC = peripheral blood mononuclear cell.

J Clin Endocrinol. 2019 Jun;133(6):889-890. doi: 10.1089/jce.2019.1899R. Epub 2019 Feb 24.

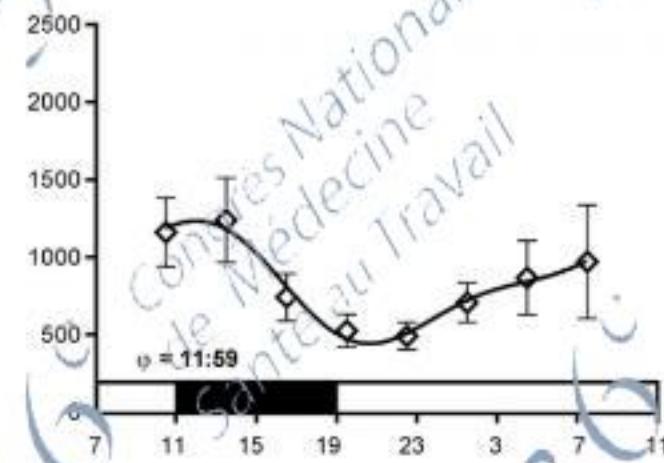
Disruption of central and peripheral circadian clocks in police officers working at night

Ariane Kothiy¹, Marc Cuesta², Philippe Boudreau¹, Nicolas Cormakian², Diane B. Givrin¹

BEFORE SHIFT WORK



AFTER SHIFT WORK



Su	Mo	Tu	We	Th	Fr	Sa	Su	Mo	Tu	We	Th	Fr	Sa	Su	Mo	Tu	We	Th	Fr	Sa
E	E	H	H	M*	M*	H	H	E	E	H	H	H	N	N	N	N	N*	H	H	H

Ambulatory Period 1 Ambulatory Period 2

E = Evening shift (15:00 - 24:00)

H = Day off

M* = Morning shift (7:00 - 19:00)

M = Morning shift (7:00 - 16:00)

N* = Night shift (19:00 - 7:00)

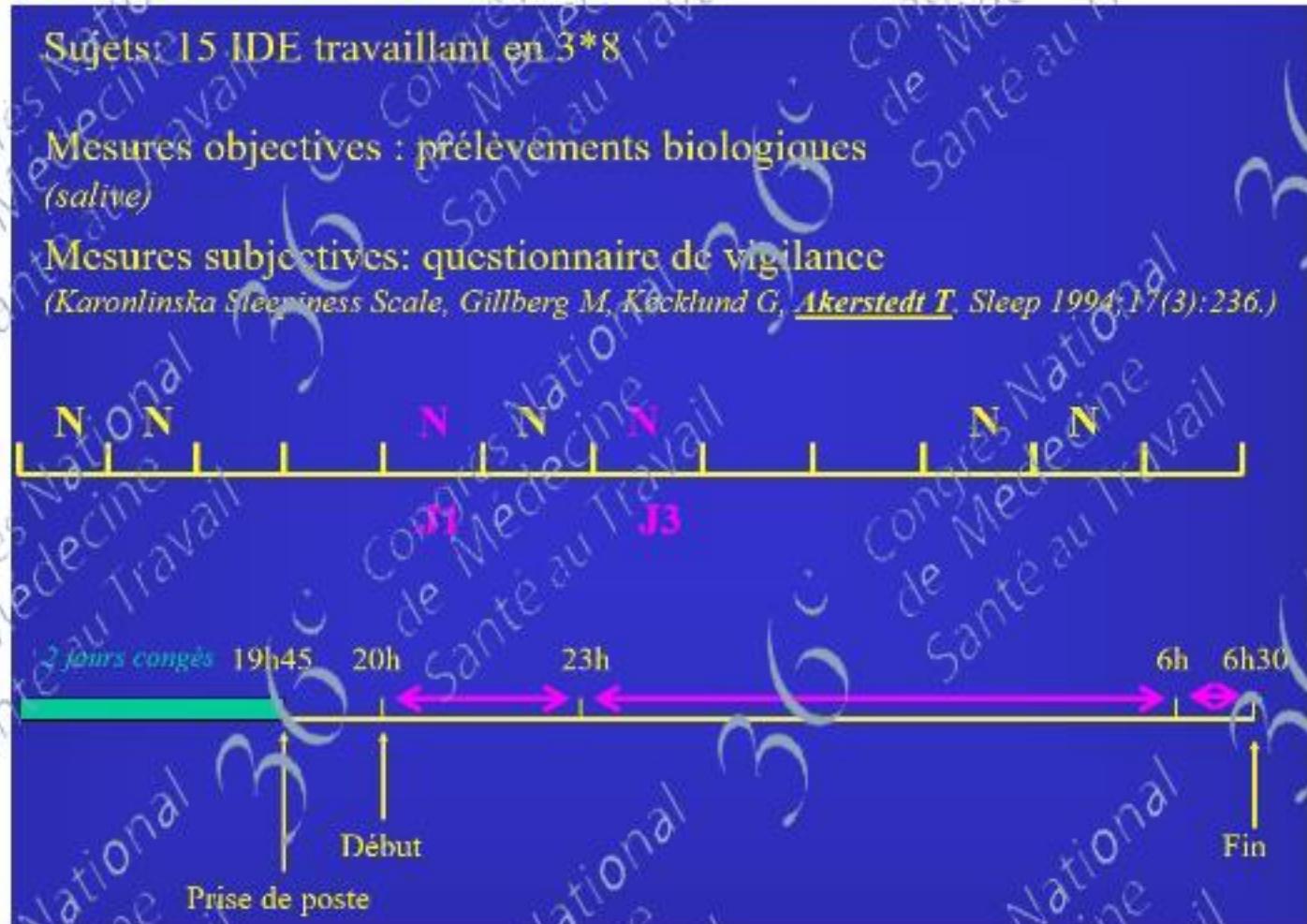
N = Night shift (22:30 - 7:30)

Étude des rythmes chez des IDE (Weibel et al., 2022)

Sujets: 15 IDE travaillant en 3*8

Mesures objectives : prélèvements biologiques
(salive)

Mesures subjectives: questionnaire de vigilance
(Karonlinska Sleepiness Scale, Gillberg M, Kecklund G, Akerstedt T. Sleep 1994;17(3):236.)



MT onset in 10 nurses

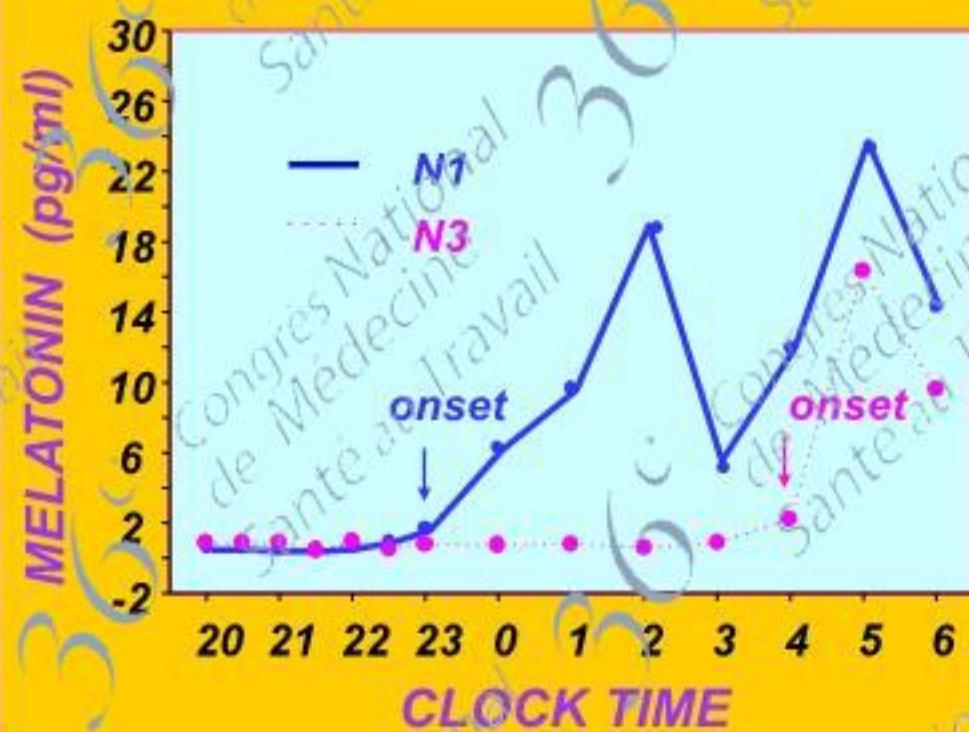
N1

N3

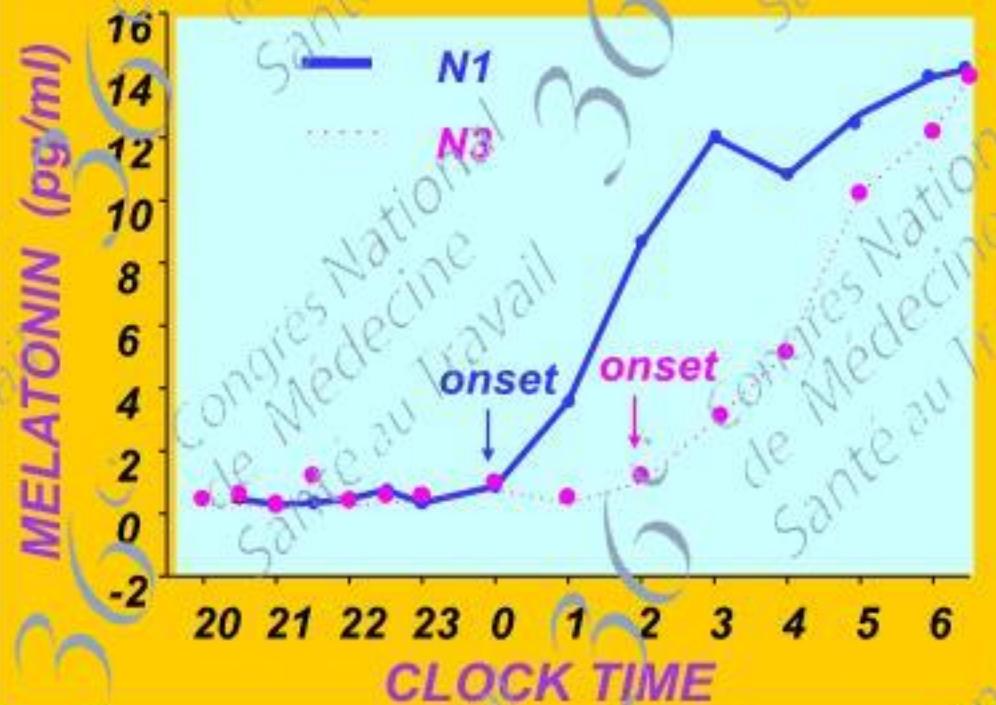
E MT KCQOL

6 5 4 3 2 1 0 32 22 12 02

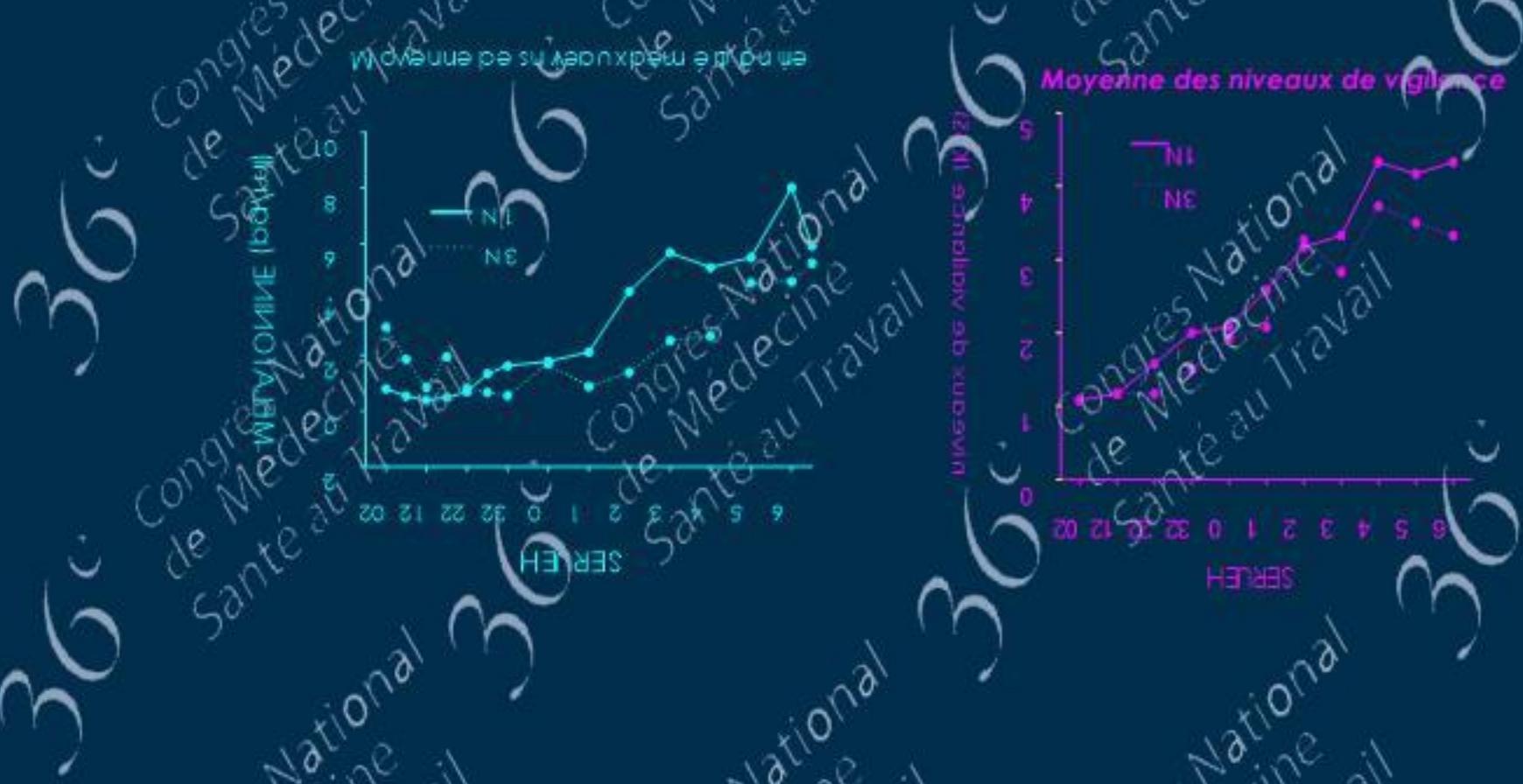
Individual melatonin rhythms



Individual melatonin rhythms



Rythmes de mélatonine et de vigilance



Moyenne des niveaux de vigilance

TN
IN

Travail de nuit



Permanent night work

Etude des sujets ayant des habitudes de vie et de sommeil "normales".

Condition de sommeil nocturne

2200-2230	2300-0700	1600-1700	1900	2300-0700	2300
Arrivée des sujets au Laboratoire	Sommeil d'habituation	Posé Cathéter	début des prélèvements sanguins	sommeil	fin de l'expérience

Les sujets sont des volontaires sains, de sexe masculin, âgés de 20 à 32 ans. Ils ont été sélectionnés pour leur mode de vie régulier quant à leur activité professionnelle, l'horaire habituel de leurs repas et leurs habitudes de sommeil.

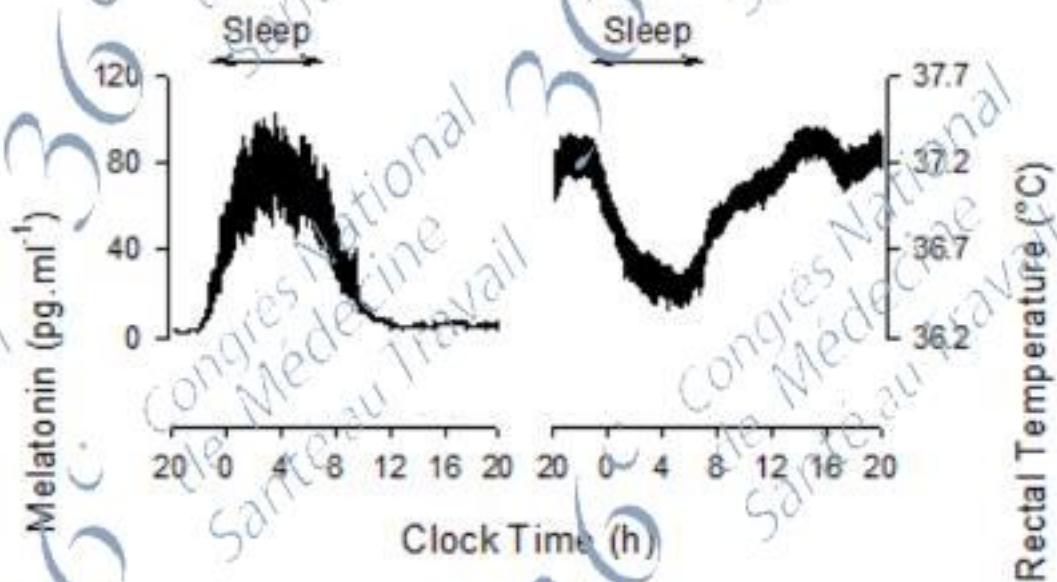
Etude des travailleurs de nuit.

Condition de sommeil diurne

0600-0630	0700-1500	1600-1700	1900	2300-0700	0700-1500	2300
Arrivée des sujets au Laboratoire	Sommeil d'habituation	Posé Cathéter	début des prélèvements sanguins	Privation de sommeil	Sommeil	fin de l'expérience

Travailleurs de nuit permanents, âgés de 24 à 41 ans, et occupant leur emploi depuis au moins deux ans à raison de 4 à 6 nuits par semaine. Ils ont été étudiés après leur dernière nuit de travail hebdomadaire.

Rythmes de mélatonine et de température interne / Sujet diurne



Rythmes de mélatonine et température

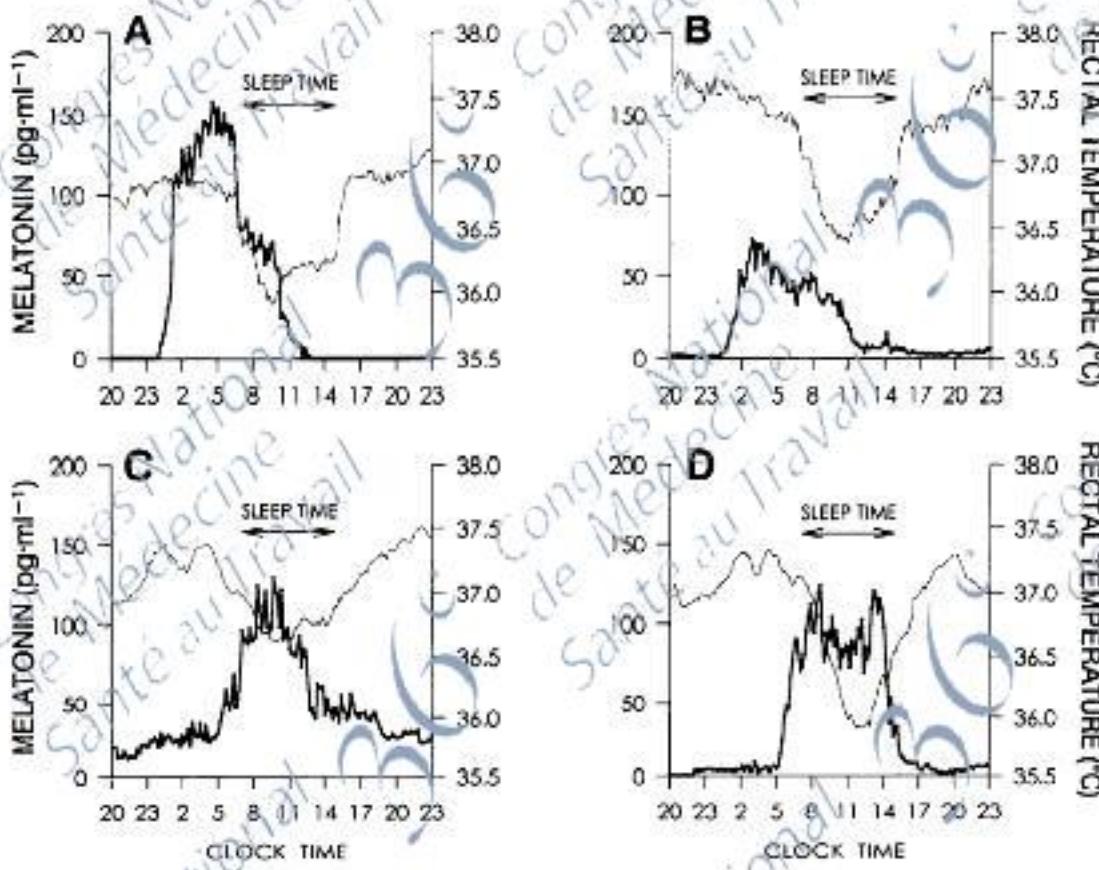


Fig. 3. Plasma melatonin profiles and concomitant rectal temperature profiles in four representative night workers (A-D).

Am J Physiol, 1995 Apr;270(4 Pt 1):E608-13.

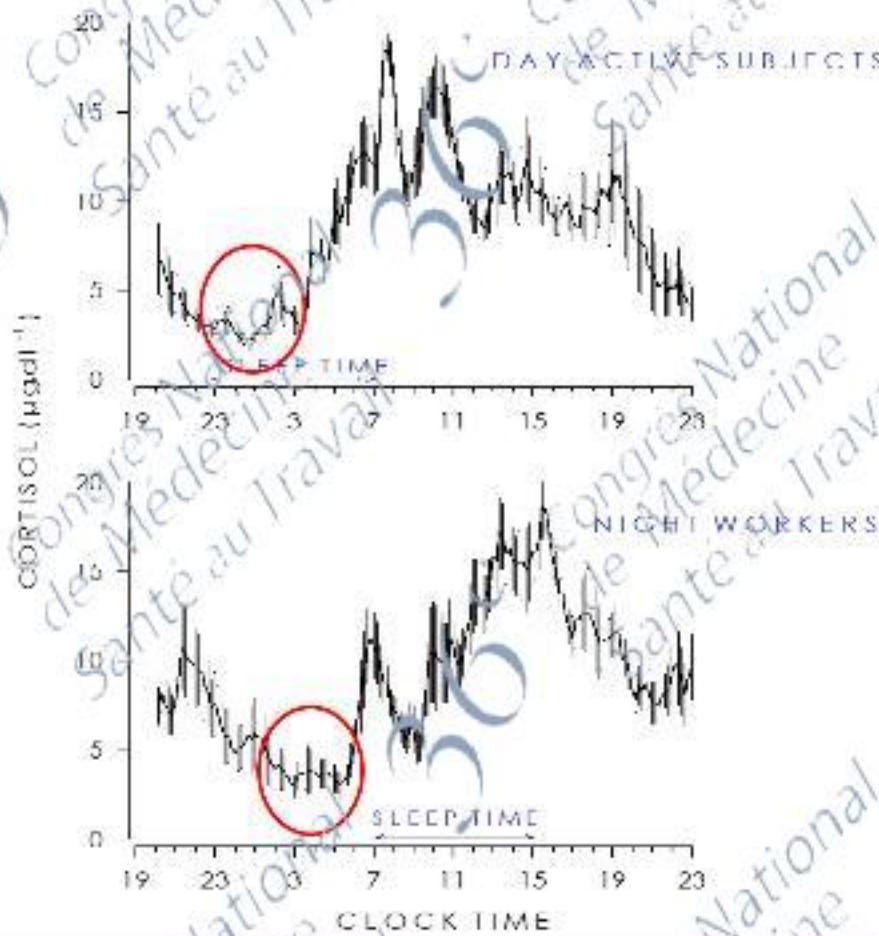
Internal dissociation of the circadian markers of the cortisol rhythm in night workers.

Wenger L, Spaepen K, Folienius M, Ehrhart J, Brandenberger G.

Laboratoire de Physiologie et de Psychologie Environnementales, Centre National de la Recherche Scientifique, Strasbourg, France.

Sujets témoins

Travailleurs de nuit



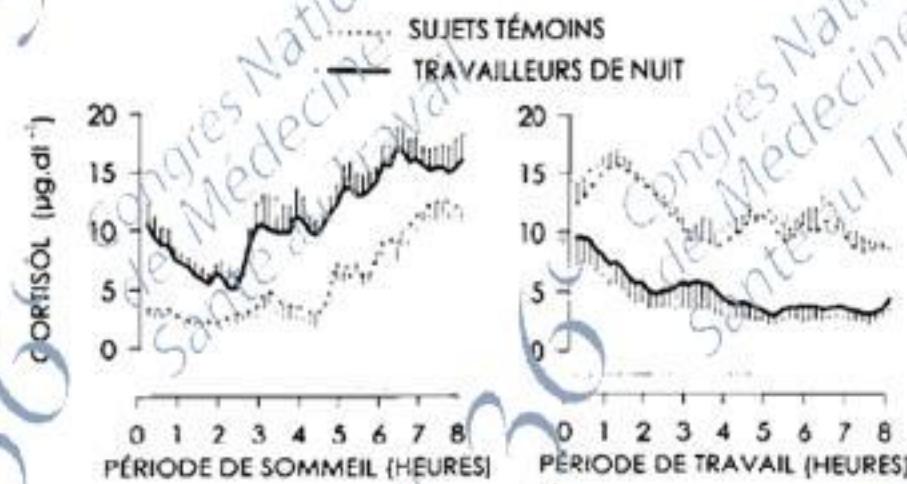
Presse Med. 1999 Feb 6;28(5):252-8.

[Biologic rhythms: their changes in night-shift workers].

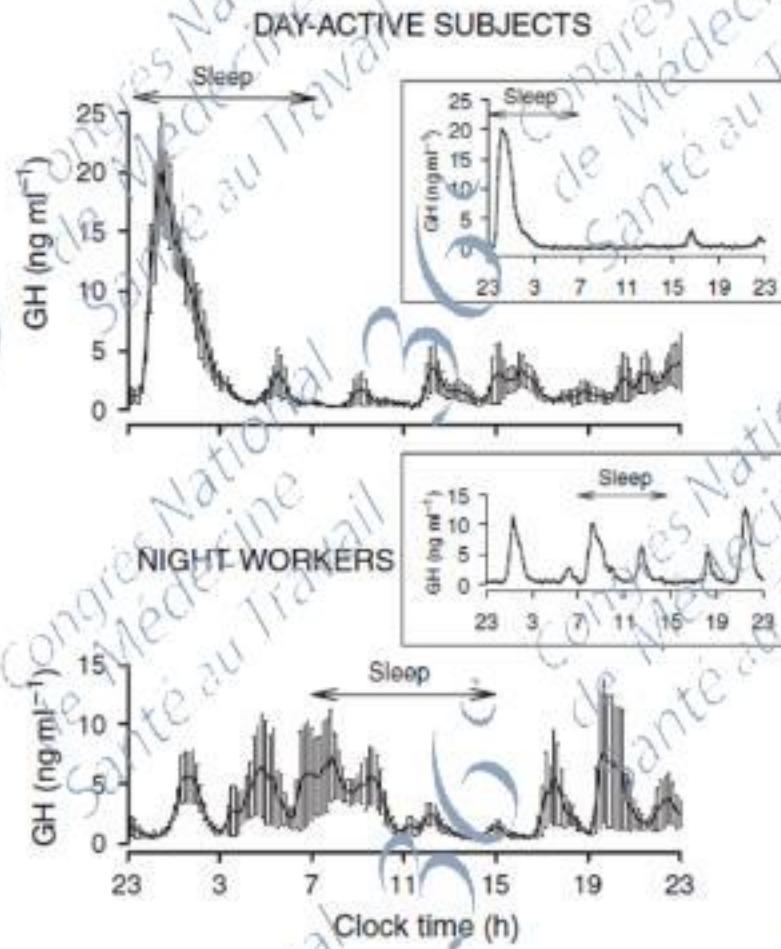
[Article in French]

Weibel I, Fölliönius M, Brandenberger G

Laboratoire des Régulations Physiologiques et des Rythmes Biologiques chez l'Homme, Institut de Physiologie, Faculté de Médecine, Strasbourg

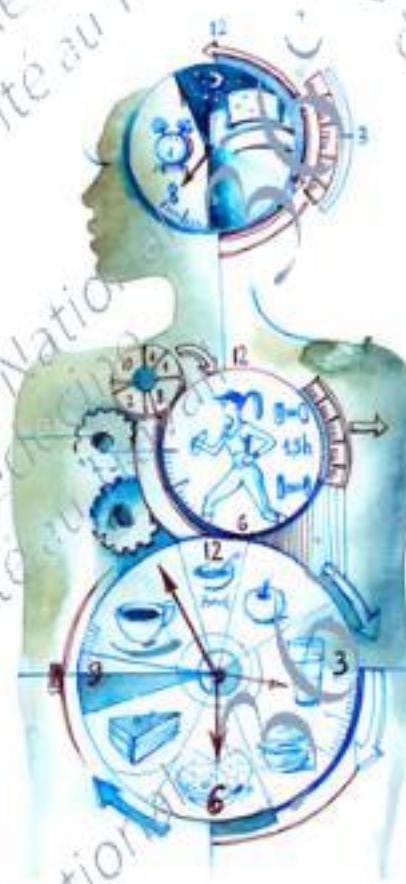


Rythmes de GH

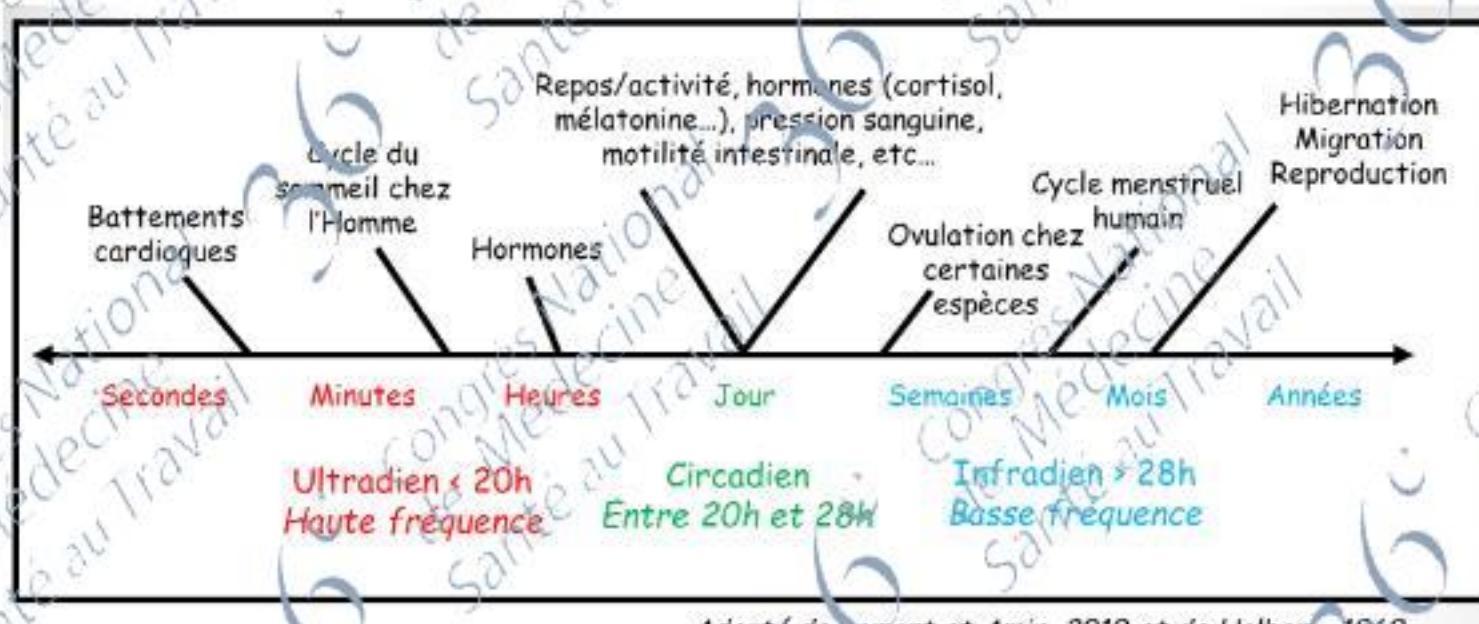


Brandenberger et Weibel J Sleep Res, 2004

Impact sur les rythmes ultradiens ?



Rythmes ultradiens : rythmes dont la période est inférieure à 24 heures



Quel rôle ?

Case Reports > Arch Gynecol. 1980;229(3):177-90. doi: 10.1007/BF02108330.

Induction of ovulation with chronic intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea

G Leyendekker, T Struve, E J Platz

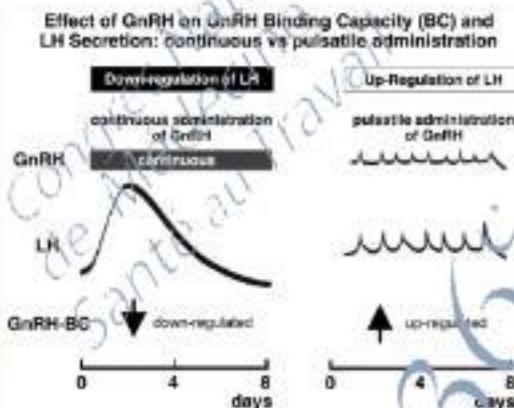


Clinical Management of Infertility pp 107-129 | Site 45

Ovulation Induction by Pulsatile Administration of GnRH: State of the Art

Martin H. Birkhaeuser

Chapter First Online: 01 July 2021



Ultradian rhythmicity of plasma cortisol is necessary for normal emotional and cognitive responses in man

K. Kotsopoulos^{a,b,c}, G. M. Russell^{a,d}, C. J. Hagger^d, M. R. Munro^e, N. Merchant^{b,f}, A. Wilson^b, J. C. Brooks^{a,g}, C. Dunant^c, J. Thakkar^{a,h}, P. Murphy^{a,i}, N. J. Thor^a, and S. L. Lightman^{a,j,k}

PNAS | vol. 115 | no. 17 | E4091–E4100 | (2018)



HHS Public Access

Author manuscript

Sleep Med Rev. Author manuscript; available in PMC 2019 May 17.

Published in final edited form as:

Sleep Med Rev. 2018 October ; 41: 204–215. doi:10.1016/j.smr.2018.03.006

Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia

Ivan Vargas^{a,b}, Alexandros N. Vgontzas^c, James C. Abelson^d, Rose T. Feghali^e, Krishawn H. Morales^f, and Michael L. Perlin^{a,b,g}



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annals Endocrinol (Paris) 179 (2018) 112–114

Annales
d'Endocrinologie
Journal of Endocrinology

Kloet Communications 2018: Cortisol and all its disorders

The emerging importance of ultradian glucocorticoid rhythms within metabolic pathology

L'importance émergente des rythmes glucocorticoïdes ultradiens dans la pathologie métabolique

Benjamin P. Flynn^a, Becky L. Conway-Campbell^a, Stafford L. Lightman^a

Rowley Williams Laboratory for Design and Sustainability and Endocrinology (DPFLINE), University of Bristol, Bristol, Bristol's Robotics, Weston Park, Bristol, UK, 107, United Kingdom



[https://doi.org/10.1016/j.jneurosci.2018.03.064](http://dx.doi.org/10.1016/j.jneurosci.2018.03.064)

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022500218303064

Psychoneuroendocrinology

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychneuro

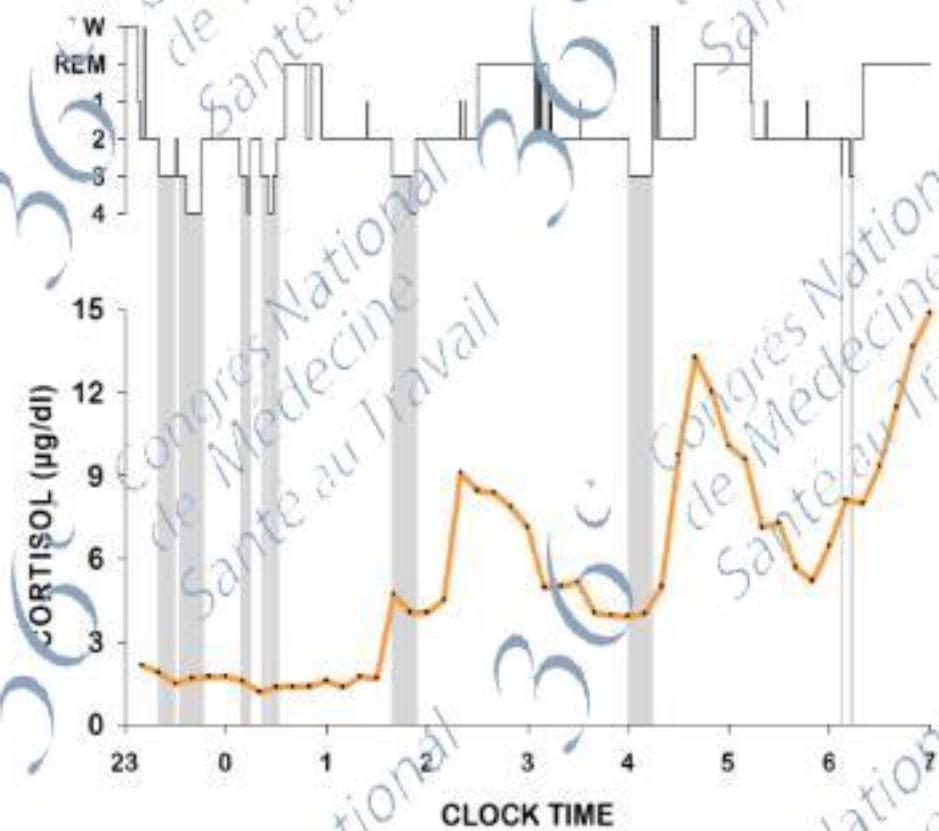


Glucocorticoid ultradian rhythmicity differentially regulates mood and resting state networks in the human brain: A randomised controlled clinical trial

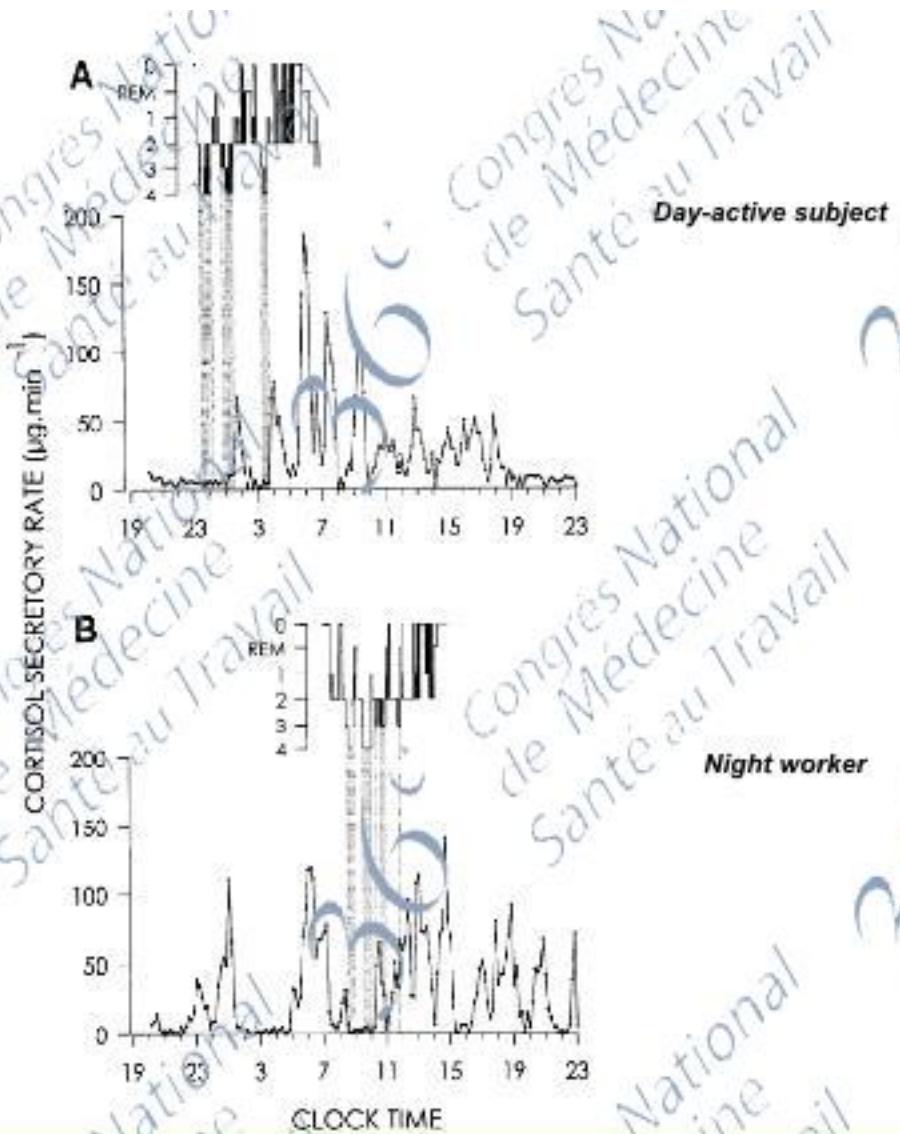
Konstantinos Kotsopoulos^{a,b,c,d,e,f,g}, Georgina M. Russell^{a,d}, Stuart C. Ferguson^a,
Matthew Gralak^a, Catherine J. Hamm^a, Marcus R. Munro^a, Nicola Merchant^{b,f},
Ailana Wilson^b, Jonathan C. Brooks^b, Imma Thakkar^{a,b,g}, Patrick Murphy^{a,g}, Naga J. Thor^a,
Stafford L. Lightman^{a,f}

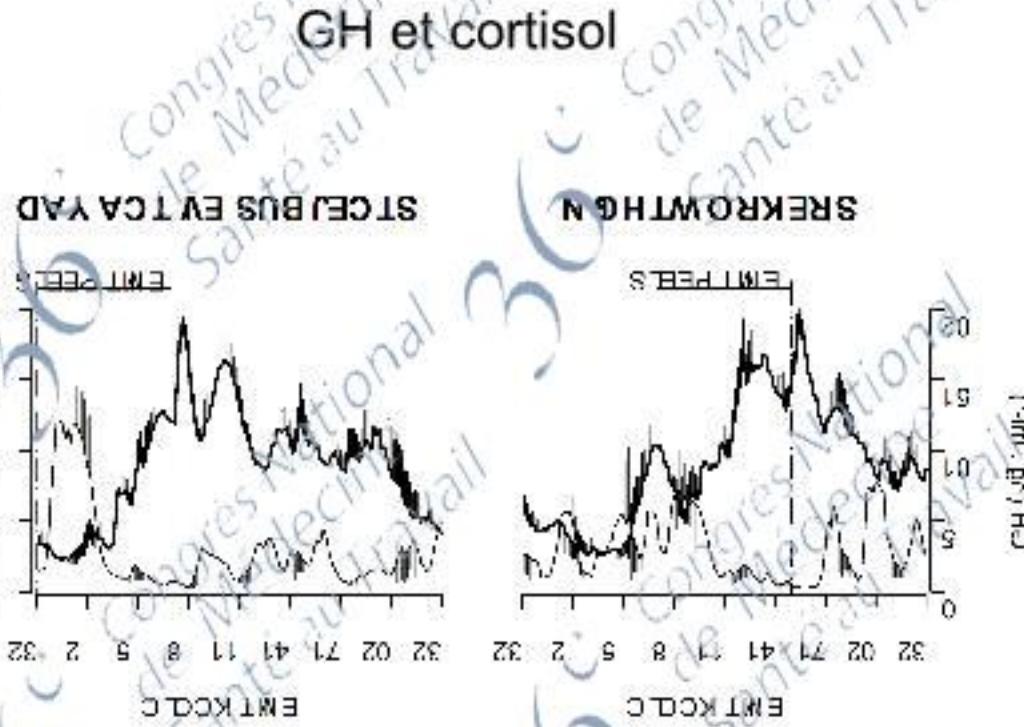


Cortisol and sleep stages



Welbel, Gronfier, Brandenberger, personnel data

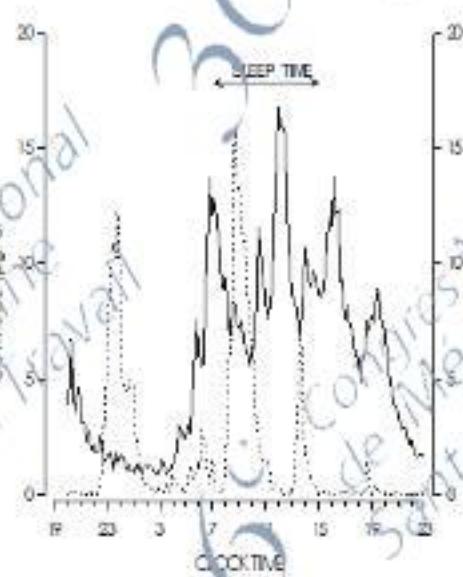
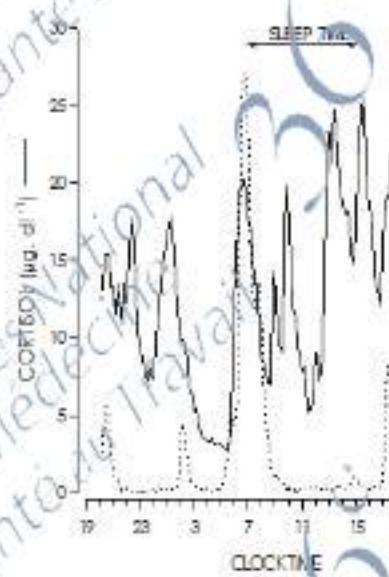
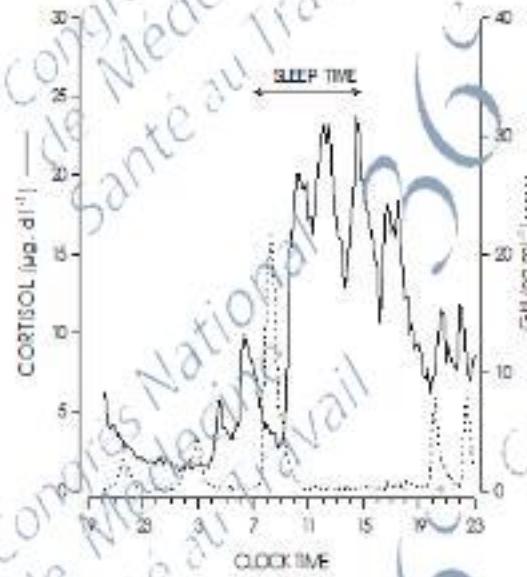




Mean (\pm SE) profiles of cortisol and GH in day-active subjects and in night workers. The balance between high GH levels and low cortisol observed after sleep onset in day-active subjects on a regular sleep-wake schedule is not preserved in night workers

Welbel et Brandenberger, personnel data

GH et cortisol



Profils d'évolution individuels du cortisol et de la GH chez trois travailleurs de nuit, illustrant la perturbation de la balance entre la sécrétion de cortisol et de GH, en début de sommeil, chez certains sujets.

Weibel et Brandenberger, personnel data

Le travail de nuit est un perturbateur endocrinien ?

« Un perturbateur endocrinien désigne une substance ou un mélange exogène « ou une organisation du travail ? » qui altère les fonctions du système endocrinien et induit en conséquence des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact (ou) de ses descendants... »



conclusions

Mise en évidence de désynchronisations internes chez les travailleurs de nuit (rythmes circadiens et ultradiens)

Certaines relations ultradiennes persistent (cortisol et SWS)

Y a-t-il une relation entre altération/préservation de certains rythmes biologiques et les différences individuelles de tolérance au travail de nuit ?



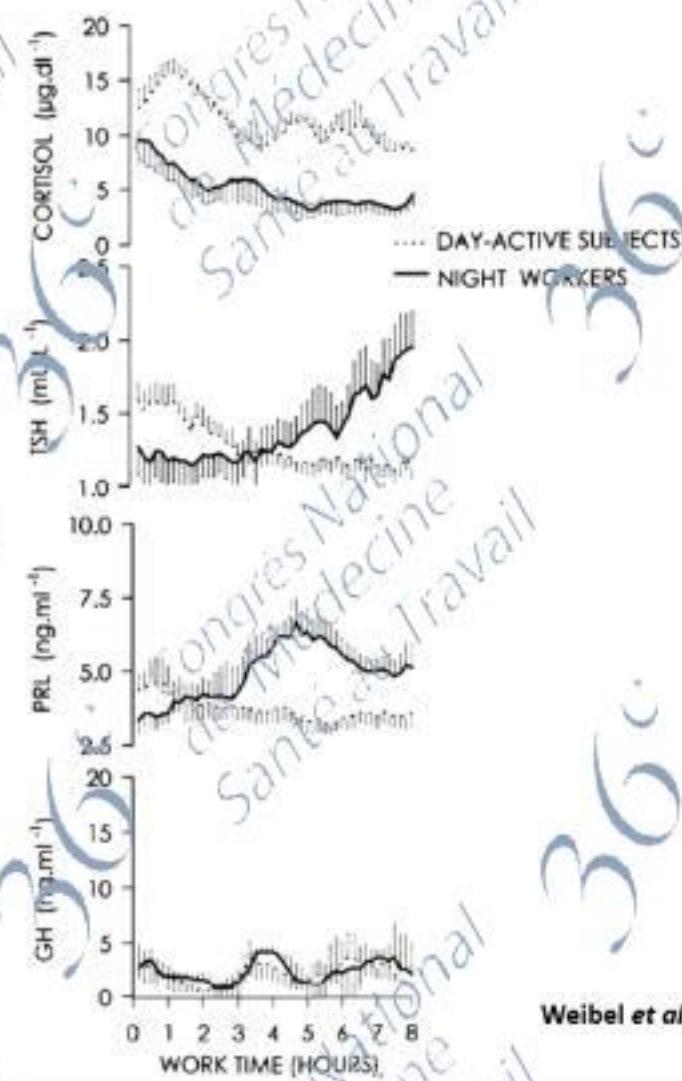
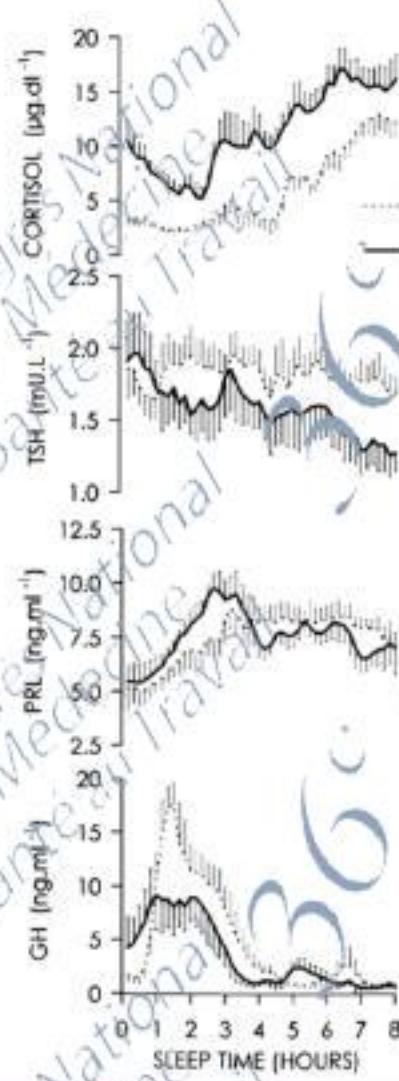
36^e

Congrès National
de Médecine &
Santé au Travail

Du 14 au 17 juin 2022
Palais de la Musique et des
Congrès de Strasbourg

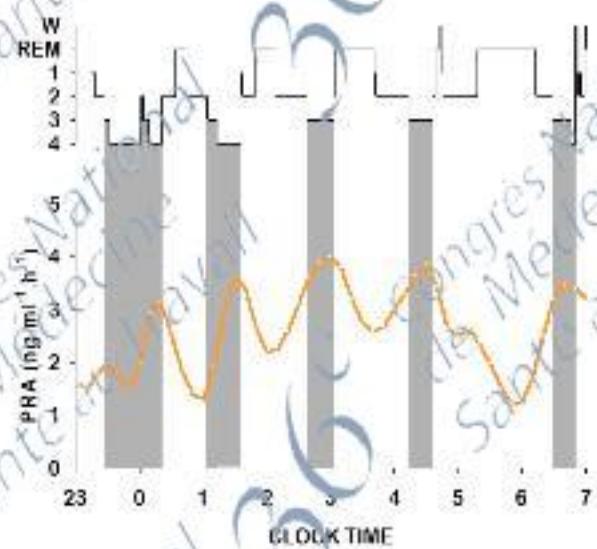
Merci de votre attention

Weibel et al., JBR, 1998

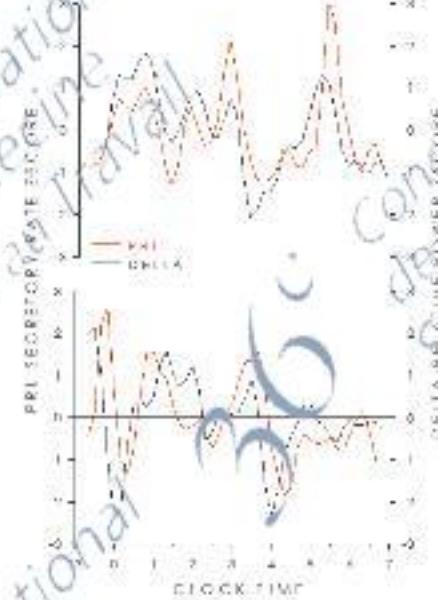


Impact sur les rythmes ultradiens ?

Renin: first hormonal marker of sleep cycles



PRL and EEG delta wave activity



Brandenberger et al., J Clin Endocrinol Metab 1996

Spiegel et al. Sleep 1985

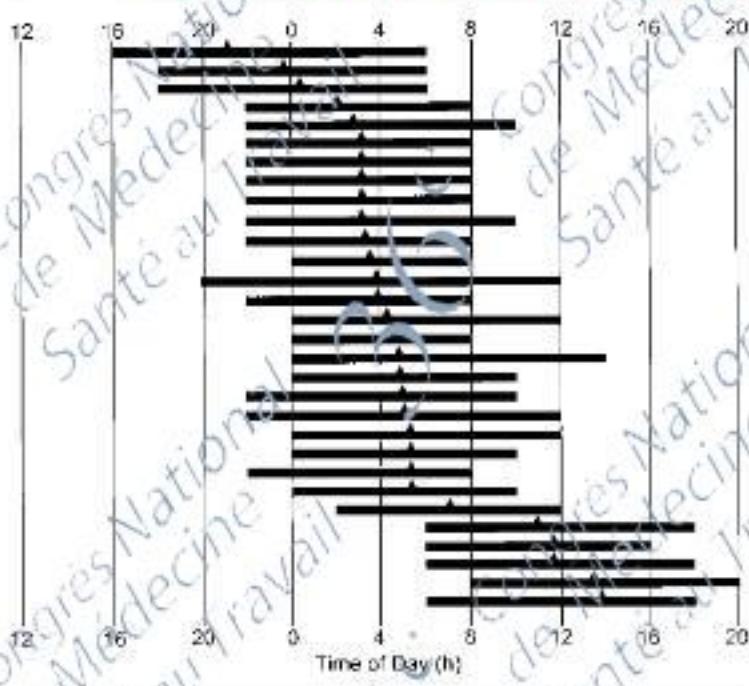


Figure 1. Timing of the episode of excretion of 6-sulphatoxymelatonin in urine samples collected every 2 h in 30 night workers.

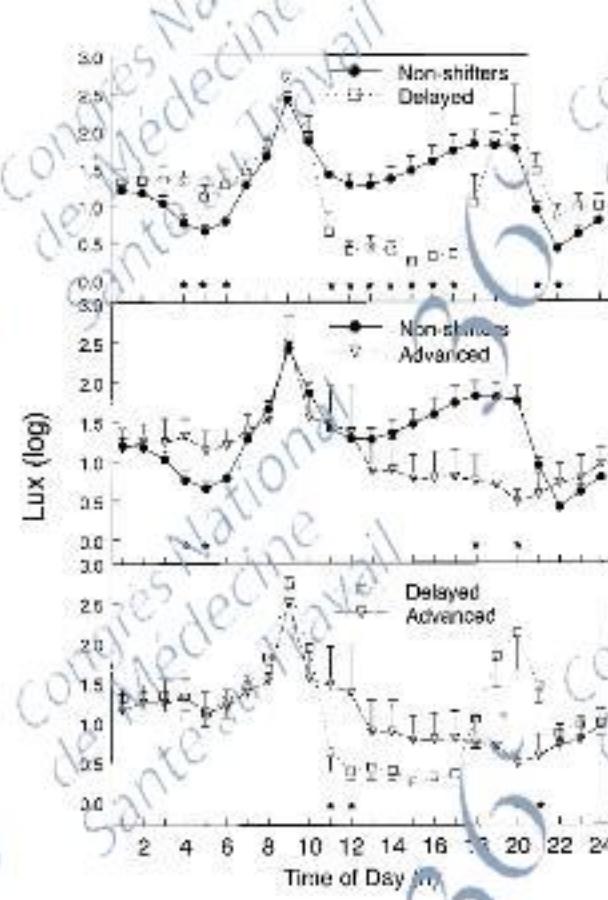


Figure 2. Mean (\pm SEM) light exposure (in log lux) averaged over two consecutive 24-h periods on every hour.

Depuis on a affiné : chronotype

Research Article

Shift Work, Chronotype, and Melatonin Patterns among Female Hospital Employees on Day and Night Shifts

Michael Leung^{a,b}, Juan Isomura^b, Eunice Hung^a, JJ Kanska^a,
Andrew G. Day^c, and Kristen Arocasen^b

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention

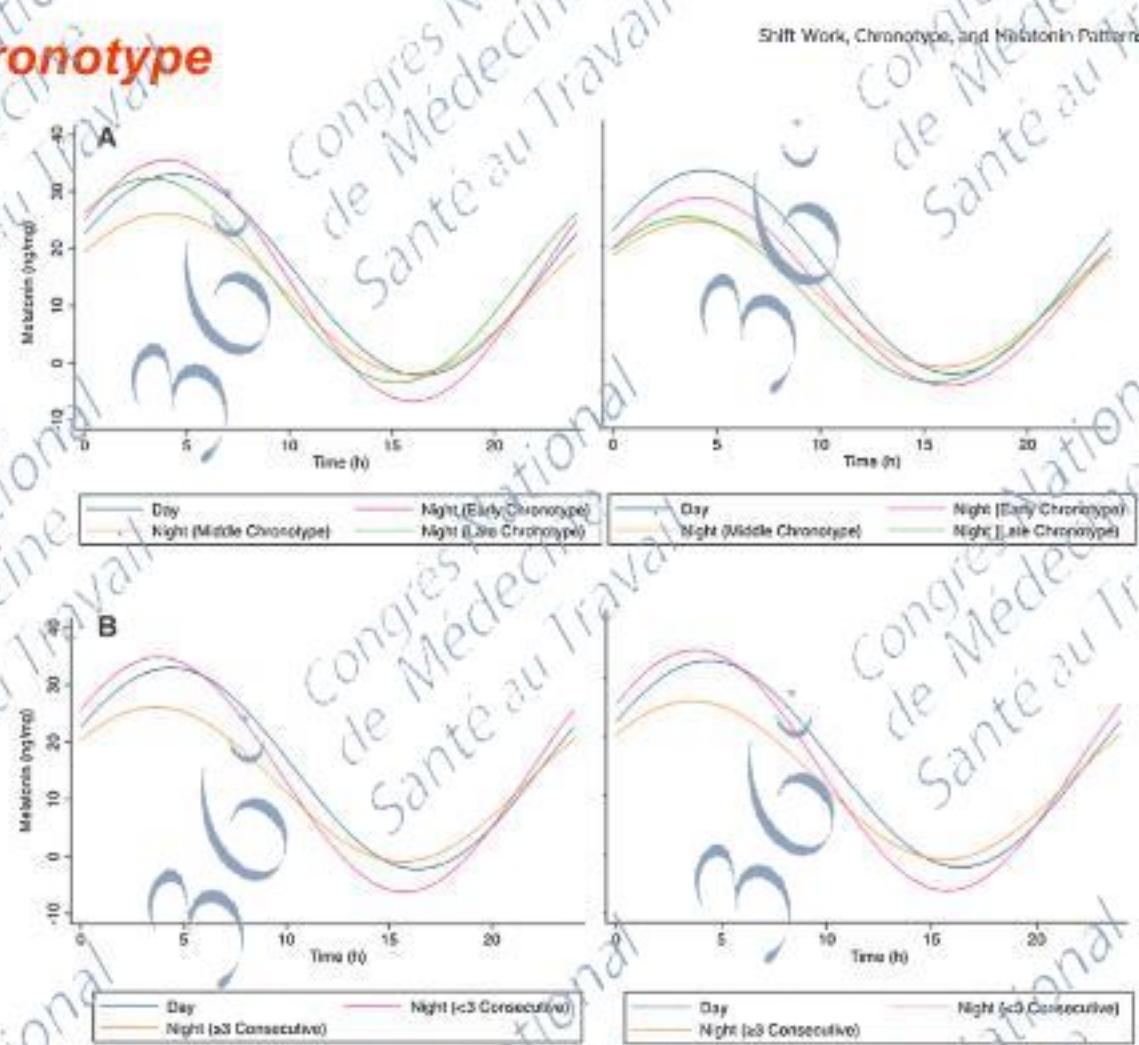


Figure 2.
The effect on Fig. 1 of stratifying in turn for chronotype (A) and number (B) of consecutive nights.

Shift Work, Chronotype, and Melatonin Patterns among Female Hospital Employees on Day and Night Shifts

Michael Liung¹, Jean-Brigitte², Magali Hurlé², M. Korsak²,
Andrew G. Day¹, and Kristina L. Amneron²

Cancer
Epidemiology,
Biomarkers
& Prevention

both crude and adjusted comparisons. Stratifying the comparisons by chronotype (Fig. 2), the magnitude of the adjusted difference in mesor between night shift workers and day-only workers was more pronounced for later chronotypes (early: -22.1%; middle: -24.7%; late: -30.6%), whereas an adjusted difference in acrophase was only observed in the late chronotype group (-0.9 hours). Stratifying the comparisons by the number of consecutive nights (Fig. 2), differences were more pronounced for shift workers working ≥3 consecutive nights, in both crude (<3 consecutive nights: no difference; ≥3 consecutive nights: -1.7 ng/mg) and adjusted (<3 consecutive nights: -19.7%; ≥3 consecutive nights: -32.8%) comparisons; however, differences were similar for acrophase across the two strata (-0.6 hours for both). In contrast, melatonin mesor and acrophase were not associated with duration of past shift work in all three exposure groups (Table 4).

conclusions

**Bienveillance trop souvent regardée d'un point de vue
« gains pour la vie
Perso et sociale**

**Pas de bienveillance « physiologique », des perturbations
qui préservent l'essentiel (phase de compromis, distorsion
de rythmes, relations ultradiennes avec le sommeil
conservée ... jusqu'à quand ?**