HAL
open science

Chronologie et xénobiotiques : actualités en 2016

Justine Capron

To cite this version:

Justine Capron. Chronologie et xénobiotiques : actualités en 2016. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01810166

HAL Id: dumas-01810166

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01810166v1

Submitted on 7 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Picardie Jules Verne
UFR DE PHARMACIE

THESE N°10
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 17 mars 2017
Par Justine CAPRON

Chronobiologie et Xénobiotiques: Actualités en 2016

JURY :

Président : Dr Jean-Pierre ARNOULD
Maître de Conférences des Universités - HDR
Biologiste des Hôpitaux

Membres : Pr Olivier GANRY
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Madame Laurence DACHICOURT
Docteur en Pharmacie

Madame Catherine SIX
Docteur en Pharmacie

OBSERVATION BOTANIQUE.

ON ſçait que la Senſitive eſt *heliotrope*, c'eſt-à-dire que ſes rameaux & ſes feüilles ſe dirigent toûjours vers le côté d'où vient la plus grande lumiére, & l'on ſçait de plus qu'à cette propriété qui lui eſt commune avec d'autres Plantes, elle en joint une qui lui eſt plus particuliére, elle eſt Senſitive à l'égard du Soleil ou du jour, ſes feüilles & leurs pédicules ſe replient & ſe contractent vers le coucher du Soleil, de la même maniére dont cela ſe fait quand on touche la Plante, ou qu'on l'agite. Mais M. de Mairan a obſervé qu'il n'eſt point néceſſaire pour ce phénoméne qu'elle ſoit au Soleil ou au grand air, il eſt ſeulement un peu moins marqué lorſqu'on la tient toûjours enfermée dans un lieu obſcur, elle s'épanoüit encore très-ſenſiblement pendant le jour, & ſe replie ou ſe reſſerre réguliérement le ſoir pour toute la nuit. L'expérience a été faite ſur la fin de l'Eté, & bien répétée. La Senſitive ſent donc le Soleil ſans le voir en aucune maniére; & cela paroît avoir rapport à cette malheureuſe délicateſſe d'un grand nombre de Malades, qui s'apperçoivent dans leurs Lits de la différence du jour & de la nuit.

Il ſeroit curieux d'éprouver ſi d'autres Plantes, dont les feüilles ou les fleurs s'ouvrent le jour, & ſe ferment la nuit, conſerveroient comme la Senſitive cette propriété dans des lieux obſcurs; ſi on pourroit faire par art, par des fourneaux plus ou moins chauds, un jour & une nuit qu'elles ſentiſſent; ſi on pourroit renverſer par là l'ordre des phénomenes du vrai jour & de la vraye nuit, &c. Mais les occupations ordinaires de M. Mairan ne lui ont pas permis de pouſſer les expériences juſque-là, & il ſe contente d'une ſimple invitation aux Botaniſtes & aux Phiſiciens, qui pourront eux-mêmes avoir d'autres choſes à ſuivre. La marche de la véritable Phiſique, qui eſt l'Expérimentale, ne peut être que fort lente.

(Rythmes biologiques de la sensitive)
« Observation botanique », Jean-Jacques Dortous de Mairan, 1729, *Histoire de l'Académie royale des sciences avec les mémoires de mathématique et de physique tirés des registres de cette Académie*, p. 35

Serment de Galien

En présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières :

INTRODUCTION **6**

PREMIERE PARTIE : APPROCHE GENERALE **7**

1. NOTIONS DE CHRONOBIOLOGIE ET CHRONOTOXICOLOGIE 8
1.1. CHRONOBIOLOGIE 8
1.2. CHRONOTOXICOLOGIE 10

DEUXIEME PARTIE : RYTHMES CIRCADIENS **11**

2. IMPACT DES RYTHMES CIRCADIENS SUR LE METABOLISME DES XENOBIOTIQUES 12
2.1. NOTION DE RYTHME CIRCADIEN 12
2.1.1. Rôle de la lumière *12*
2.1.2. Horloges périphériques *12*
2.1.3. Mécanismes génétiques et moléculaires *14*
2.2. VOIES PHYSIOLOGIQUES DU METABOLISME REGULEES PAR LES RYTHMES CIRCADIENS 19
2.2.1. Notions physiologiques *19*
2.3. DEREGULATIONS PATHOLOGIQUES : INFLUENCE DES RYTHMES CIRCADIENS 25
2.3.1. Syndrome métabolique *25*
2.3.2. Maladies inflammatoires *26*
2.3.3. Rythmes circadiens et cancérologie *27*

TROISIEME PARTIE : ETUDES AU NIVEAU DES XENOBIOTIQUES **29**

3. APPLICATIONS A LA TOXICOLOGIE 30
3.1.1. Chronotoxicologie et toxiques *30*
3.1.1.1. HAP 30
3.1.1.2. Métaux lourds 33
3.1.1.3. Insecticides 42
3.1.1.4. Solvants 47
3.1.1.5. Dioxines 51
3.1.2. Hygiène de vie : Nutrition/Alcool/Stupéfiants *52*
3.1.2.1. Alimentation : rôle dans les rythmes biologiques 52
3.1.2.2. Alcool et effets circadiens 54
3.1.2.3. Stupéfiants et conduites addictives 56
3.1.2.4. Impact de la consommation de tabac sur la chronobiologie 63
3.1.2.5. Résumé des différentes études 64

QUATRIEME PARTIE : RISQUES PROFESSIONNELS **65**

4. CHRONOTOXICOLOGIE ET RISQUES PROFESSIONNELS 66
4.1. TRAVAIL POSTE 66
4.2. ACCIDENTS DE TRAVAIL DUS AUX MODIFICATIONS DE COMPORTEMENT 68
4.3. MALADIES PROFESSIONNELLES 69
4.3.1. Revue des différents risques *69*
4.3.2. Prévention des risques *70*

CONCLUSION **71**

ANNEXE **73**

BIBLIOGRAPHIE **74**

REMERCIEMENTS

La thèse de doctorat est un travail long et précis, qui s'inscrit dans un devoir de recherche scientifique.
Ce mémoire fut pour moi l'occasion d'approfondir les connaissances scientifiques acquises durant les 6 dernières années de mes études.
La bonne conduite de ce travail n'aurait été possible sans l'aide et le soutien de différentes personnes que je cite maintenant.

Je remercie tout d'abord très chaleureusement mon directeur de thèse, Mr Jean-Pierre ARNOULD, pour son aide précieuse, sa gentillesse, sa pédagogie et toutes ses compétences scientifiques pour me conduire à ce document. Cela fut un honneur de travailler avec un tel professeur.

Merci beaucoup à M. le Professeur des Universités Olivier GANRY, praticien hospitalier en Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention, Responsable du service d'Epidémiologie, Hygiène hospitalière et Santé Publique (Pôle de Biologie, Pharmacie, et Santé des Populations), d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie également les pharmaciens qui me font l'honneur de faire partie de mon jury.

Tout d'abord, Mme Laurence DACHICOURT pour son soutien et son aide lors de ma dernière année d'études, et qui a su m'accueillir avec tous ses collègues dans un cadre et une ambiance propice au développement de mon expérience officinale lors de mon dernier stage officinal.

Je tiens également à remercier Mme Catherine SIX d'être présente dans ce jury, pharmacienne intègre et passionnée par son métier, qui me permet d'accroître mon expérience en pharmacie de ville.

Enfin, je remercie toute ma famille et mes amis pour leur soutien précieux tout au long de mon travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

CIRC: Centre International de Recherche sur le Cancer

DBP : albumin D-site-Binding Protein

EFSA: Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

HLF : Hepatic Leukemia factor

INERIS: Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

MTP : Microsomal triglyceride transfer protein (protéine microsomale de transfert des triglycérides)

NREM : Non Rapid Eye Movement : mouvement lent des yeux

NSC : Noyau supra-chiasmatique

REM : Rapid Eye Movement : mouvement rapide des yeux

TEF : Thyrotroph Embryonic Factor

UE: Union Européenne

US-EPA: United States Environmental Protection Agency (agence de protection de l'environnement des Etats-Unis)

INTRODUCTION

L'Homme est exposé quotidiennement dans sa vie professionnelle et privée, à de nombreux toxiques à l'origine de pathologies diverses.
Cette exposition a des conséquences pour la santé de l'Homme mais aussi pour l'environnement.
Il en résulte le développement de maladies professionnelles, de maladies chroniques, de cancers... (Lanouzière, 2012)
Cette thèse s'attachera à étudier l'impact du rythme circadien sur le métabolisme de xénobiotiques.

Nous aborderons dans la partie principale de notre travail, la relation entre métabolisme (du xénobiotique) et rythme circadien (rythme biologique d'une période d'environ 24h) qui semble jouer un rôle prépondérant dans le développement de pathologies organiques.
En effet, les rythmes biologiques interviennent dans notre vie de manière permanente en agissant sur de nombreux mécanismes physiologiques (adaptation à l'environnement, à un rythme repos-activité…).

L'horloge de l'organisme peut, en outre, être « déréglée », ponctuellement ou de manière permanente, lors de la présence d'un composé chimique toxique, ou à cause d'un changement fonctionnel (travail posté, travail de nuit, décalage horaire). Cette modification occasionne alors des pathologies aiguës ou chroniques, avec un caractère de gravité plus ou moins important.

PREMIERE PARTIE : APPROCHE GENERALE

1. Notions de chronobiologie et chronotoxicologie

Les rythmes circadiens établissent les bases de la chronobiologie et de la chronotoxicologie.

1.1. Chronobiologie

- Définition :

La chronobiologie se définit par l'étude des rythmes biologiques, rythmes qui gouvernent et gèrent la physiologie de chaque être vivant.
Le corps est soumis à des rythmes différents en 24 heures ; ces changements peuvent être dus à l'environnement, qu'ils soient imposés ou non (vie sociale, travail).
Le rythme circadien est un des différents rythmes biologiques existant chez l'Homme. Il correspond à un cycle d'activité et de repos proche de 24h.
Cette horloge interne est située chez l'Homme dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur, au niveau du cerveau.
Elle possède une composante génétique (endogène), conférant à l'organisme la faculté de s'adapter à n'importe quel moment de la journée, avec différents gènes régulateurs ainsi qu'une composante exogène (facteurs environnementaux : lumière, saisons, température extérieure…) qui contrôle et modifie ce rythme (Touitou, Y., 2016).
Ces facteurs contrôlant les rythmes circadiens sont définis comme des « synchroniseurs » ou « agents donneurs de temps » (= Zeitgebers).
Les plus importants sont l'alternance jour-nuit, température, cycle veille-sommeil, heure des repas…

Même en l'absence d'éléments extérieurs, le corps possède des systèmes internes (endogènes) qui lui confèrent la faculté de s'adapter à n'importe quel moment de la journée.

- Historique :

D'un point de vue historique, les rythmes biologiques existent depuis la nuit des temps mais leur étude n'est documentée que depuis peu de temps chez l'être humain. Le terme de rythme circadien apparut par l'intermédiaire de **Franz Halberg**, l'un des pères fondateurs de la chronobiologie moderne à partir des années 1940. Il publia de nombreuses études sur le sujet, tout comme **Alain Reinberg**, chronobiologiste. Ces deux scientifiques ont réalisé des publications communes sur le sujet, notamment l'impact des rythmes circadiens sur

l'absorption des médicaments (*Circadian timing of methylprednisolone effects in asthmatic boys*, 1974), ou sur la physiologie générale (*Human circannual rhythms over a broad spectrum of physiological processes*, 1983).

L'étude des rythmes biologiques débuta à l'échelle des plantes au XVIIème et XVIIIème siècle, même si, les hommes de la Préhistoire avaient déjà pris conscience de l'influence du temps sur leur environnement et leur vie. L'un des premiers grands scientifiques à étudier de manière expérimentale la chronobiologie est Jean-Jacques Dortous de Mairan dans les années 1720-1730. Il s'aperçut avec l'étude de la plante nommée "sensitive" qu'elle possédait des réactions différentes en fonction de la luminosité (ouverture des fleurs et parties aériennes de la plante le jour et repli la nuit). Il soumettra cette plante à différents stimuli (lumière ou obscurité constante) et comprendra alors qu'il existe une rythmicité variable dans la vie de cette plante. Carl von Linné entreprendra des travaux similaires par la suite en créant une "horloge de fleur" ("Blumen-Uhr") en 1751 (Klarsfeld, 2013) (Fig.1).
Ces travaux contribueront à la mise en évidence de rythmes nycthéméraux (alternance jour-nuit), mais ne seront qu'une ébauche des expériences futures prouvant l'existence de rythmes circadiens[1], différents de ces rythmes nycthéméraux, car nécessitant une notion d'endogénicité.
De nombreux savants, par la suite, étudieront l'impact de ces rythmes sur les animaux pour en arriver enfin à l'Homme au début du XXème siècle.

Les rythmes circadiens agissent non seulement sur notre comportement, nos relations sociales mais aussi sur notre état de santé. Des processus physiologiques (moléculaires, biochimiques) sont mis en œuvre dans ces changements et adaptations de notre organisme.

[1] du latin "circa" (autour) et "diem" (jour)

Figure 1: "Blumen Uhr", Carl von Linné, 1751

1.2. Chronotoxicologie

La chronotoxicologie est un domaine qui dérive directement de la chronobiologie.
En effet, l'impact des produits toxiques est dépendant de l'heure de la journée à laquelle ils interviennent, des sécrétions hormonales et du métabolisme de l'organisme à ce moment-là.

La chronotoxicité apparait comme une variation de la manifestation toxique d'une molécule.
Elle peut se décomposer en plusieurs domaines :

- chronesthésie : variation de la susceptibilité d'un organisme à une molécule toxique en fonction du temps.
- chronocinétique : modification de la biodisponibilité.

L'organisme (humain ou animal), lorsqu'il est confronté à un xénobiotique, met en jeu différents mécanismes assez complexes que nous nous attacherons à développer au fil de cette thèse.
Il en découle des cascades métaboliques d'activation ou de détoxification du xénobiotique.
La composante génétique est primordiale dans notre étude ; elle modifie l'expression des facteurs de transcription régulant les fonctions des protéines, enzymes…
En conclusion, ce domaine d'étude est nécessaire pour comprendre les conséquences d'une exposition à un toxique en fonction de l'heure ou de la saison.

DEUXIEME PARTIE : RYTHMES CIRCADIENS

2. Impact des rythmes circadiens sur le métabolisme des xénobiotiques

2.1. Notion de rythme circadien

2.1.1. Rôle de la lumière

L'œil est l'un des organes prépondérants dans la régulation des cycles biologiques. En effet, celui-ci capte la lumière qui active au niveau de la rétine les cellules ganglionnaires. Ces cellules reçoivent le signal lumineux grâce à un photorécepteur : la mélanopsine.
Le signal est alors transmis par voie nerveuse jusqu'au centre hypothalamique au niveau de la glande pinéale, qui produit **la mélatonine**, hormone régulatrice des rythmes circadiens.

La production de mélatonine augmente au début de la nuit et permet l'endormissement; puis elle présente un pic de concentration vers deux heures du matin. Ensuite sa concentration diminue jusqu'à l'éveil.
Cette hormone sert de référence pour l'horloge interne. Elle définit le rythme biologique d'une personne car ce dernier n'est pas influencé par une journée totale d'obscurité par exemple (rythme équivalent).
La lumière captée par la rétine aura une influence certaine sur la resynchronisation de cette horloge. En effet, une luminosité accrue le soir reculera l'endormissement (diminution de la production de mélatonine). Cette resynchronisation permet l'adaptation à des changements horaires (voyages avec décalage horaire) (Inserm, 2001).

2.1.2. Horloges périphériques

D'autres régions du cerveau et les organes périphériques contiennent des horloges circadiennes également (cœur, reins, foie…). Ces organes sont stimulés par d'autres intervenants externes comme la température, l'humidité, l'exposition à des produits chimiques. (Rana S., et *al.*, 2010)

Ces oscillateurs périphériques[2] contrôlent les cycles activité-repos et par conséquent, les heures de repas.

La température du corps, contrôlée en partie par les NSC[3], contribue à la synchronisation de ces horloges périphériques.

Le système nerveux autonome (système sympathique et parasympathique) joue un rôle dans la transmission des informations reçues par les organes périphériques (repas, cycle jour/nuit, température, production hormonale). Le système sympathique, en particulier, innerve la glande pinéale[4] produisant la mélatonine en transmettant les stimuli reçus par les horloges périphériques afin de réguler sa production (Fig.2).

Cette connexion entre les deux systèmes circadiens permet une rythmicité des fonctions biologiques.

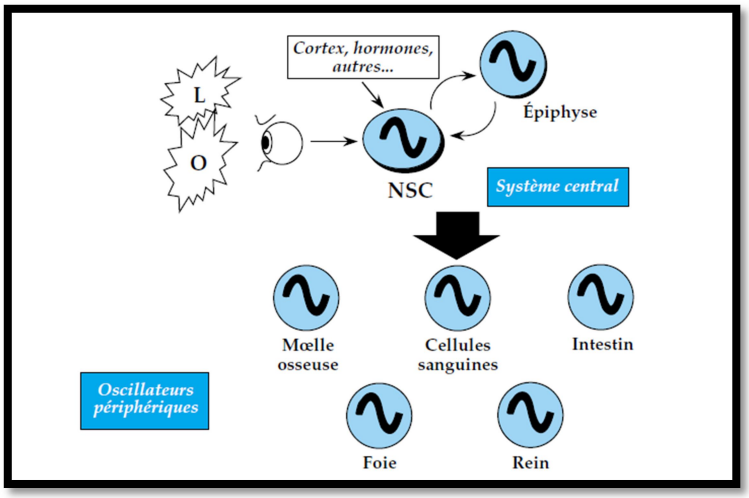


Figure 2: Système circadien (INSERM R. Clarisse, 2001)

La figure ci-dessus présente l'effet de l'alternance lumière-obscurité (L et O) chez les mammifères. Le signal est envoyé au niveau de l'œil qui transmet l'information au cerveau par l'intermédiaire des noyaux supra-chiasmatiques (NSC). Ces NSC communiquent alors avec l'épiphyse afin de réguler la production de mélatonine au niveau de « l'horloge centrale ».

Ce système circadien central envoie enfin les différentes informations aux oscillateurs périphériques qui régulent aussi le système circadien de l'organisme ; la moelle osseuse, les cellules sanguines (érythrocytes..), l'intestin, le foie, le rein sont soumis à ces régulateurs internes de la fonction circadienne

[2] Oscillateurs périphériques : composantes génétiques et moléculaires permettant la liaison entre l'horloge circadienne centrale et les organes. Ces oscillateurs permettent de s'adapter aux stimuli environnementaux.

[3] NSC : Noyau suprachiasmatique

[4] Glande pinéale (épiphyse) : glande endocrine située dans le cerveau et ayant comme rôle principal la production de mélatonine

2.1.3. Mécanismes génétiques et moléculaires

Il existe une boucle de rétrocontrôle agissant au niveau de la transcription génétique du système circadien avec une périodicité de 24h.

Les facteurs de transcription les plus importants sont :

- CLOCK
- BMAL1

} **contrôle positif** (sous le contrôle des gènes *clock* et *bmal*)

- PERIOD (PER 1,2)
- CRYPTOCHROME (CRY 1,2)

} **contrôle négatif** (sous le contrôle des gènes *per* et *cry*)

CLOCK forme avec BMAL1 un hétérodimère permettant d'activer l'expression des gènes *per* et *cry* en se liant à la « E-box », promoteur de ces gènes pour produire les protéines PER et CRY.

Ces protéines, après avoir atteint leur concentration critique, forment des complexes et répriment l'activité transcriptionnelle des complexes CLOCK-BMAL1.

Le complexe dimérique CLOCK-BMAL1 active également les gènes *rev-erb* et *ror* afin de produire d'autres facteurs de transcription : REV-ERB alpha et REV-ERB bêta, ROR.

ROR se lie au RORE (récepteur du ROR) afin d'activer positivement l'expression du gène *bmal* produisant BMAL1. Par ailleurs, REV-ERB réprime l'expression du gène *bmal* (Sukumaran, S., et *al.*, 2010). Ces derniers facteurs de transcription contrôlent non pas la rythmicité des cycles biologiques mais interviennent sur la phase et l'amplitude de l'expression génétique (Fig.3).

Il existe d'autre part un gène *tim* (transcrit et traduit en TIM) qui a le même rôle que les gènes *per* et *cry* (Clarisse, 2001). Les formations dimériques PER-CRY et PER-TIM vont aussi avoir un rôle de contrôle négatif en modifiant l'interaction du complexe CLOCK-BMAL au niveau du promoteur des gènes *per*, *cry* et *tim*.

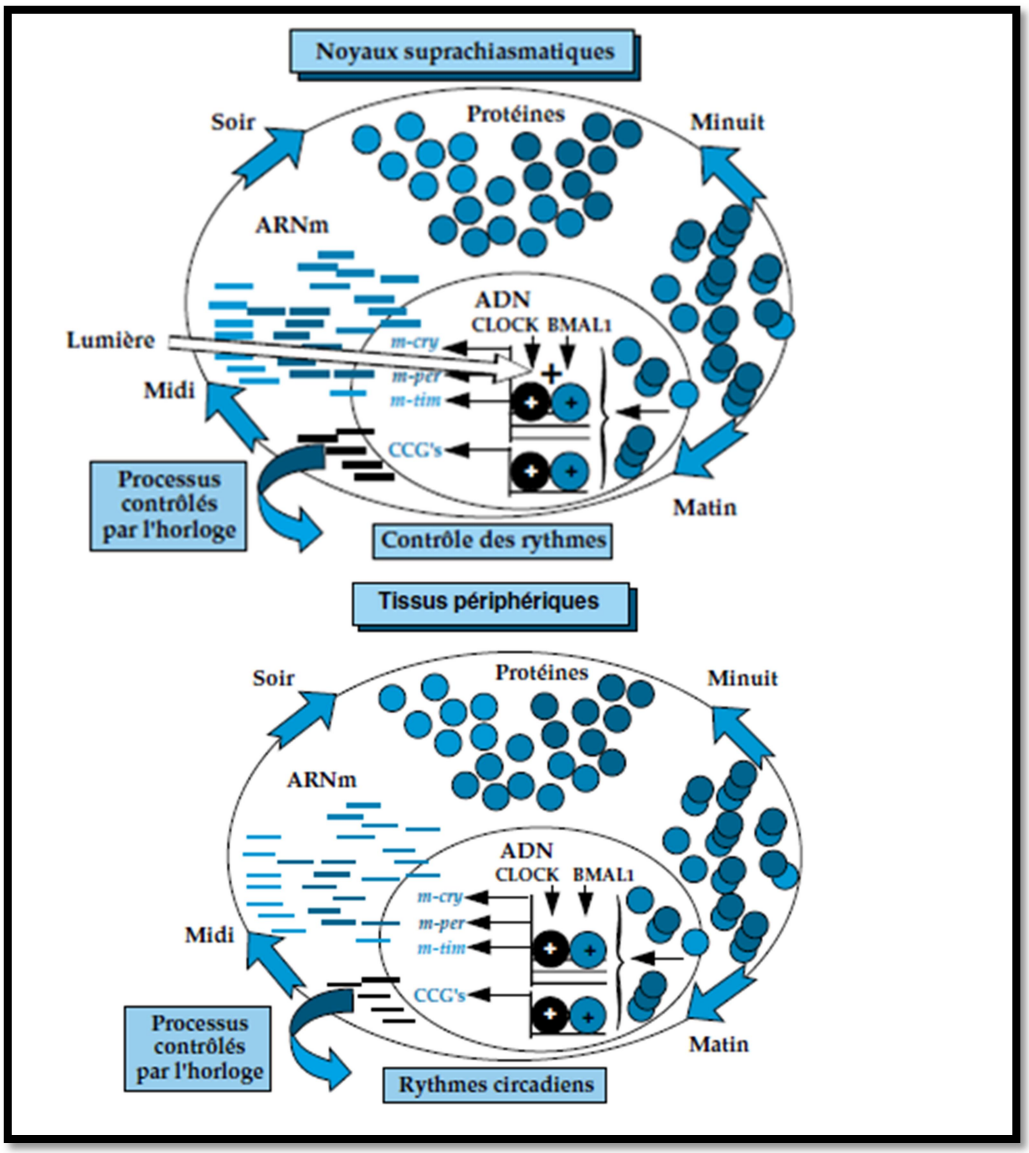


Figure 3: Organisation moléculaire de l'horloge circadienne dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) et dans les tissus périphériques des mammifères, ajustée à l'alternance cyclique de lumière et d'obscurité sur 24 heures (INSERM, Clarisse R., 2001)

La figure ci-dessus montre les phases circadiennes et leurs mécanismes au niveau du système central (cerveau) et au niveau des tissus périphériques dans l'organisme. Au niveau du système central, dans le noyau, le complexe dimérique formé par CLOCK et BMAL1, activé par la lumière, va permettre la transcription de l'ADN de cry, per, tim et des CCG en ARNm. Cet ARNm de per, cry et tim va être traduit au niveau du cytoplasme en protéines diverses lors de la période d'obscurité qui, à leur tour, vont réguler le fonctionnement de CLOCK et BMAL1. En ce qui concerne les tissus périphériques, les mécanismes sont équivalents mais dans une moindre mesure.

[5] CCG : Clock-Controlled Genes : gènes contrôlés par le système circadien

Il existe une protéine kinase CK1ε qui a un rôle central dans le fonctionnement de l'horloge circadienne. Comme toute protéine kinase, elle agit en phosphorylant des protéines cibles.
CK1ε phosphoryle les protéines PER (PER 1, PER 2) pour les marquer et les cibler afin qu'elles soient ensuite dégradées.
Elle a donc un rôle de régulation négative de l'horloge interne.
Une portion importante du génome est sous contrôle circadien.

Sukumaran, S., et *al*. (2010) ont déterminé les différents effets de la suppression de la fonction des facteurs circadiens.

Tout d'abord, le facteur de transcription CRY serait l'un des protagonistes principaux dans les phénomènes de détoxification des xénobiotiques et de prolifération cellulaire.
Une inactivation de ce facteur (knockout) entrainerait une incidence moindre de la formation de cancers mais aussi une diminution des phases de neutralisation du xénobiotique (Fig.4).

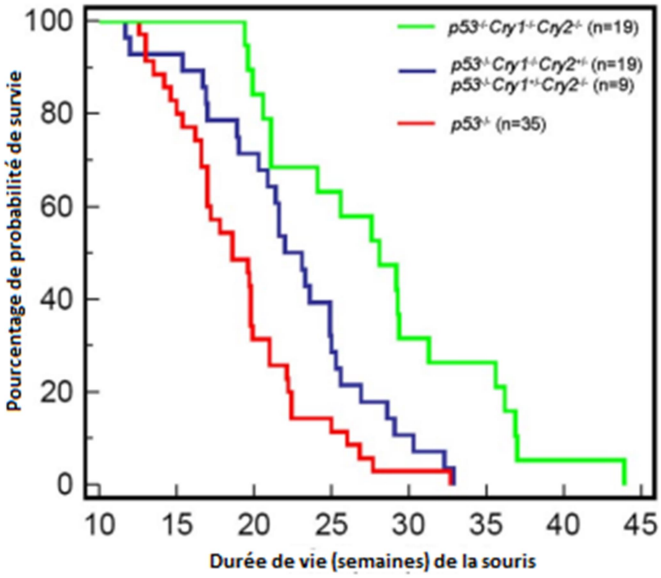


Figure 4 : Durée de vie des souris soumises à différents degrés de mutation des gènes *Cry* avec le gène p53 muté (gène suppresseur de tumeurs) (Ozturk, N. et *al*.. 2009)

Le graphique rouge (témoin) avec seulement la mutation du gène p53 montre chez les souris ayant un cancer la durée de vie la plus courte. Ensuite, celles ayant le gène Cry 1 et Cry2 partiellement inactivé ont également une durée de vie courte, mais néanmoins la probabilité de survie chute moins au départ que pour les souris témoins.
Enfin, celles ayant les gènes Cry 1 et 2 totalement inactivés, voient une augmentation significative de leur durée de vie (près de 45 semaines).

Le facteur PER, lui, en étant inactivé, serait à l'origine d'une augmentation des phénomènes tumoraux alors qu'initialement il est l'un des maillons centraux de la régulation du cycle cellulaire.

L'inactivation des protéines de régulation « positive » CLOCK et BMAL, induit pour le facteur CLOCK : de l'obésité, un syndrome métabolique, de l'hyperlipidémie et une dérégulation de l'orexine (hormone stimulant l'appétit) ; le second facteur « knockout » est à l'origine d'une hypoglycémie, de la réduction de l'espérance de vie avec une vieillesse prématurée ou encore d'une diminution de la fertilité.

Les modifications pour le facteur REV-ERB sont assez nombreuses : augmentation des triglycérides, altération du développement des cellules de Purkinje[6], apoptose[7] en hausse de certains neurones et modification des fonctions musculaires squelettiques.
Enfin, une fois le facteur ROR inactivé, l'organisme a un risque accru de développement anormal des organes lymphoïdes, une diminution de la survie des thymocytes (précurseurs des facteurs immunitaires), une ataxie et une atrophie sévère au niveau cérébral.
Toutefois, de manière paradoxale, ce dérèglement fonctionnel du facteur ROR permettrait une diminution de l'apparition de maladies auto-immunes.

Les facteurs de transcription PAR bZIP[8] ont un rôle important dans le métabolisme des xénobiotiques, car ils gèrent la régulation des phases de transformation métabolique en agissant sur les enzymes « détoxifiantes » du foie. Ils peuvent se retrouver au niveau des NSC dans le cerveau, ou dans les tissus périphériques.

La famille de facteurs de transcription PAR bZIP comprend trois protéines majeures dans la gestion de la toxicité hépatique : DBP, TEF, et HLF (Fig.5).
Ces protéines sont activées de manière rythmique par les sites de liaison de CLOCK et BMAL1 au niveau des promoteurs des gènes. DBP et TEF sont présentes dans de nombreux tissus périphériques tandis que HLF n'est présente principalement qu'au niveau du foie et des reins.

---

[6] Cellules de Purkinje : cellules essentielles au bon fonctionnement des transmissions électriques au niveau du cœur
[7] Apoptose : destruction programmée
[8] PAR b-ZIP : domaine PAR « basic leucine zipper » : domaine de liaison à l'ADN.

Elles permettent d'induire la transcription d'autres gènes du CYP450 qui sont nécessaires à la production d'enzymes centrales du métabolisme (cytochromes P450, glutathion-S-transférase (GST), sulfotransférases…).

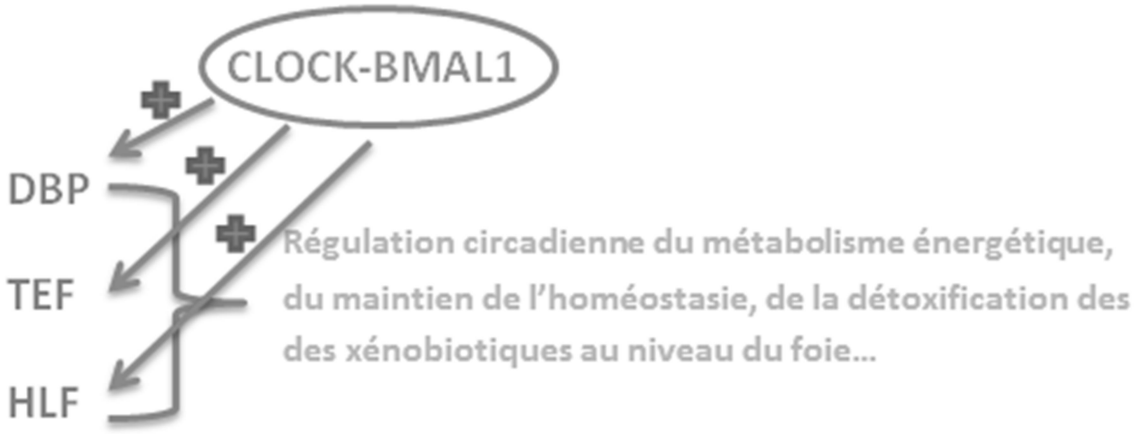


Figure 5 : Régulation du système circadien par les facteurs PAR bZIP (Sukumaran S.et *al.*, 2010)

Des expériences menées sur des souris ont montré une recrudescence de la toxicité induite par une exposition aux xénobiotiques lorsque ces protéines PAR bZIP étaient déficientes ou absentes (Gachon, F., et *al.*, 2006). Leur rôle est donc prouvé en tant que régulateur des phénomènes de détoxification de l'organisme et de diminution du stress oxydatif causé par ces substances chimiques.

Il sera à noter que, malgré l'évidence du rôle principal de l'expression du système circadien sur ces mécanismes physiopathologiques, le fait d'avoir déjà au départ certains facteurs de morbidité tels que l'obésité ou le diabète établit aussi une cause de dérèglement du système chronobiologique et donc par la suite l'apparition d'autres pathologies.

2.2. Voies physiologiques du métabolisme régulées par les rythmes circadiens

2.2.1. Notions physiologiques

L'approche métabolique de l'organisme vis-à-vis d'une substance ingérée passe par quatre phases principales : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion. Nous montrerons ici que l'horloge interne joue un rôle dans cette cascade physiologique.

- **Absorption :**

L'absorption est un mécanisme reflétant le transport actif ou passif d'une molécule du site d'administration à la circulation systémique.
Elle dépend de nombreux facteurs tels que le pH gastrique, le flux sanguin intestinal, ainsi que les transporteurs présents dans le tractus digestif (pour une molécule ingérée par voie orale).
Une substance peut également être absorbée par voie respiratoire ou cutanée, et sera alors plus ou moins filtrée avant d'arriver dans la circulation systémique.
D'autres facteurs sont alors à prendre en compte tels que la couche cutanée, la présence de lésions, un système pulmonaire fragile ou non…. mais aussi la taille de la molécule et sa liaison aux protéines plasmatiques.

Par ailleurs, des composants de l'horloge biologique sont présents dans l'estomac et l'intestin et présentent un rôle important dans la régulation de l'expression génétique des transporteurs.

Ainsi, les molécules à tendance lipophiles auraient une meilleure absorption orale le jour que la nuit chez l'Homme.
Le rythme d'absorption de lipides (donc par conséquent des molécules en contenant) est lié à la variation circadienne de l'expression de gènes codant des protéines tels que MTP, ApoB, ApoA4… qui ont comme rôle de transporter ces molécules lipidiques (Pan, X., et *al.*, 2009) (Fig.6).

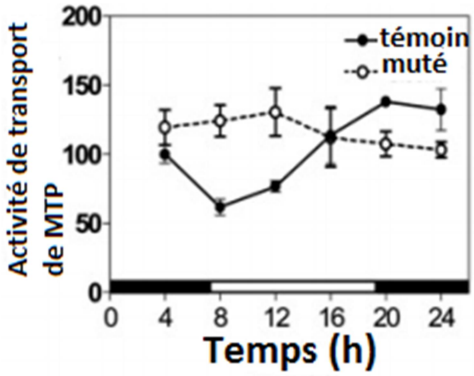


Figure 6 : Variations dans l'activité de transport de la protéine de transfert microsomal (MTP) présente dans l'intestin de souris nourries à satiété, en fonction du temps (souris témoins et souris ayant le gène *Clock* muté) (Pan, X., et *al.*, 2009)

❖ **Distribution :**

La distribution correspond au phénomène de transport d'une substance donnée de la circulation systémique vers des tissus ou organes.

Elle dépend de plusieurs facteurs : flux sanguin, protéines de transport et de liaison.

Le rythme circadien intervient dans la variation du débit cardiaque et par conséquent de la fraction du flux sanguin reçue par les organes et tissus (Sukumaran, S., et *al.*, 2010).

Une autre étude a mis en évidence les variations de la fréquence cardiaque chez des souris ayant un facteur circadien inactivé (Chen, L., et *al.*, 2015) (Fig.7).

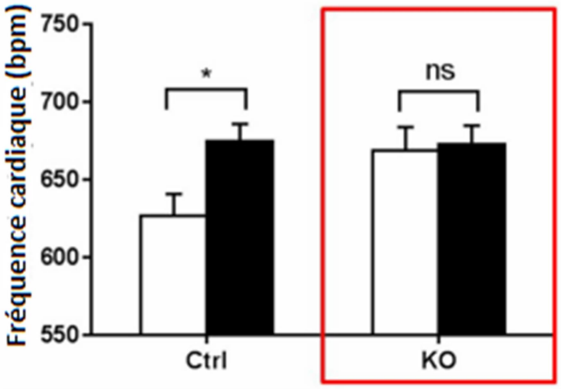


Figure 7 : Fréquence cardiaque chez des souris soumises à des variations lumière/obscurité normales (avec 2 groupes : Ctrl : témoins, KO : souris ayant le récepteur PPARγ[9] inactivé) (Chen, L., et *al.*, 2015)

[9] PPARγ : récepteur nucléaire interagissant avec le gène Bmal1 afin de réguler les rythmes circadiens de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle

Des expériences sur les animaux ont montré que la variation de ces rythmes joue un rôle sur la diffusion des substances vers le foie (Reinke, H., et *al.*, 2016), les muscles ou autres tissus, à cause des changements du flux sanguin mais aussi des modifications des protéines de transport (albumine, protéines plasmatiques…).

- **Métabolisme :**

Le métabolisme, qui correspond à la dégradation des substances par l'organisme, se passe principalement au niveau du foie. Il comprend plusieurs phases.

La première phase (phase I) consiste en une série de transformations de la substance (oxydation, réduction…) avec le concours des cytochromes p450 superfamille d'enzymes permettant le métabolisme du composé. Ces enzymes sont codées par des gènes contrôlés eux-mêmes par les horloges internes de l'organisme. Leur quantité varie dans la journée (Fig.8) (Lavery, D.J., et *al.*, 1999).

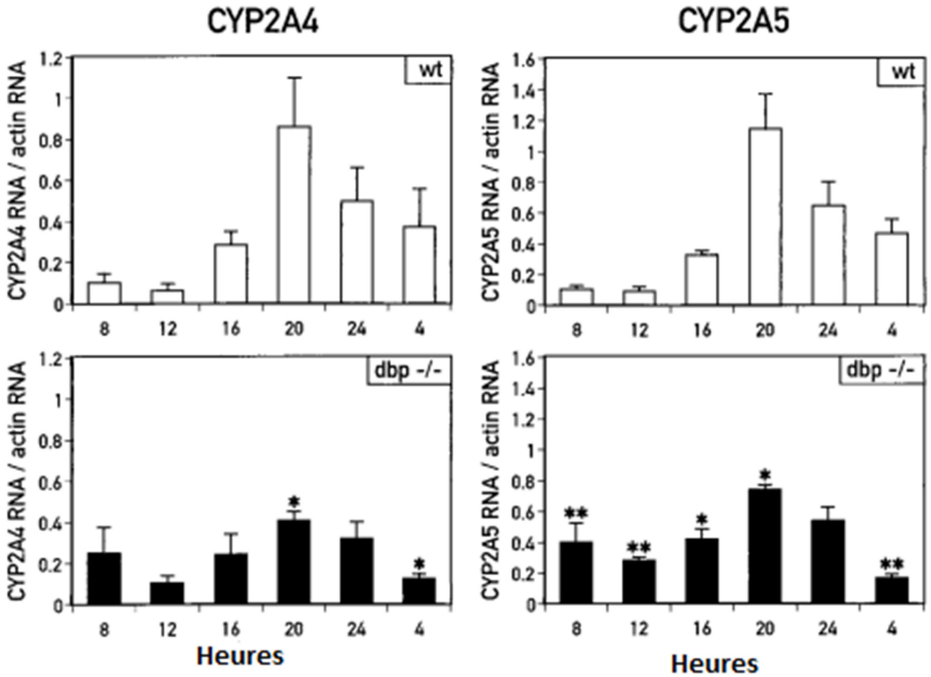


Figure 8 : Exemple de ratio d'ARN des gènes codant pour les cytochromes murins CYP2A4 et CYP2A5 en fonction de l'heure de la journée (wt = témoin ; dbp-/- = gène circadien *dbp* muté) (Lavery, D.J., et *al.*, 1999)

Ces graphiques montrent que la mutation d'un élément de l'horloge circadienne provoque des changements significatifs dans la production des cytochromes P450 (ici l'exemple a été pris avec CYP2A4 et CYP2A5, cytochromes présents chez la souris). Le fait d'inactiver le gène codant le facteur de transcription DBP montre que la répartition dans la journée de la distribution des cytochromes n'est plus aussi différenciée que chez les souris témoins.

L'un des cytochromes les plus importants dans la transformation des xénobiotiques est le cytochrome CYP2E1 (Fig.9).

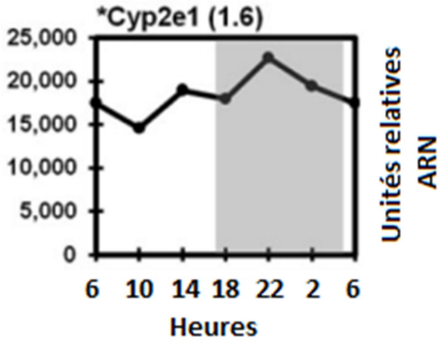


Figure 9 : Expression de l'ARN du gène codant pour le CYP2E1 en fonction de l'heure de la journée chez la souris (Zhang, Y.-K.J., et *al.*, 2009)

Il est à l'origine de nombreuses biotransformations en métabolites le plus souvent actifs.
On y retrouve entre autres les composés aromatiques tels que le benzène, toluène ou encore d'autres composés dérivant des pratiques industrielles tels que le benzo-(a)-pyrène, le tétrachlorométhane, le styrène, le trichloroéthylène et les nitrosamines (Niot-Mansart V., et *al.*, 2005).

Ils induisent donc l'activation du cytochrome, qui à son tour, transforme le xénobiotique et produit des métabolites actifs souvent nocifs pour l'organisme. En effet, ils peuvent par exemple se lier à l'ADN en formant des adduits et conduire à des formations tumorales.
Les métabolites provoquent également la production de reactive oxygen species (ROS[10]).
En outre, il est nécessaire d'ajouter que certaines conditions pathologiques (diabète, obésité) peuvent induire une modification de l'activité de ce cytochrome.
Chaque individu présente un polymorphisme différent du gène codant cette protéine, ce qui peut modifier aussi les risques pathologiques chez une personne exposée à un xénobiotique.

[10] ROS : dérivés réactifs de l'oxygène qui sont des radicaux libres pouvant causer des dommages cellulaires notables.

En effet, Ben Chaaben et *al.* (2015) montrent que dans une population étudiée avec différents allèles du gène de CYP2E1, l'activité enzymatique sera plus ou moins marquée (Fig.10).

Polymorphisme CYP2E1 (-1019C/T)	Patients *n* = 124		Témoins *n* = 166	
Génotypes	Effectif	Fréquence (%)	Effectif	Fréquence (%)
C1/C1	115	92,5	160	96,5
C1/C2	3	2,5	5	3
C2/C2	6	5	1	0,5

Figure 10 : Répartition allélique dans la population tunisienne étudiée (patients ayant un cancer du nasopharynx, et témoins sains) (Ben Chaaben et *al.*, 2015). Le génotype muté C2/C2 est beaucoup plus présent chez les personnes malades que la population saine

Les personnes avec un gène muté auront une augmentation très importante de l'activité du cytochrome et par conséquent une augmentation des effets pro-carcinogènes (augmentation des nitrosamines avec l'activation de l'allèle C2).
Le prochain chapitre décrira les mécanismes chronobiologiques de l'activation du CYP2E1 ainsi que son rôle dans le métabolisme de xénobiotiques.

D'autres enzymes à variation circadienne interviennent dans la phase I telles que l'aldéhyde déshydrogénase (oxydation), les oxydoréductases (réduction)…

La phase II consiste elle en une phase de conjugaison avec glucuronidation, méthylation, acétylation…
Les enzymes impliquées dans cette phase sont aussi sous le contrôle de la rythmicité circadienne : glutathion-S-transferase, carboxylesterase…

- **Excrétion :**

L'excrétion correspond à l'élimination de la substance, soit dans son état initial, soit sous forme de métabolite.

Le rein est l'organe principal qui filtre et extrait les substances ou leurs métabolites. Mais le foie peut également servir d'organe d'excrétion en les éliminant par l'intermédiaire de la bile alors éliminée par les fèces. La filtration glomérulaire apparaît comme plus active lors de la journée que la nuit.

En ce qui concerne la sécrétion tubulaire, il existe également une variation circadienne avec la modification de l'activité des protéines tubulaires régissant la sécrétion des substances dans les tubules rénaux. La dernière phase de réabsorption rénale diffère selon le mode de réabsorption (actif ou passif).

Les rythmes biologiques interviennent dans la diffusion passive en modifiant le pH urinaire et la vitesse du flux urinaire. Le pH urinaire modifie l'état d'ionisation de la molécule éliminée. Il est plus acide durant la nuit et la vitesse du flux urinaire est plus rapide la journée (période active).

En revanche, la diffusion active par les protéines de transport n'est pas sous influence circadienne ; aucune preuve n'existe pour l'instant (Sukumaran, et *al.*, 2010).

Le rein possède donc son propre système circadien et il est composé du même système moléculaire et génétique que l'horloge centrale et les horloges périphériques (Solocinski, K., et *al.*, 2015) (Fig.11).

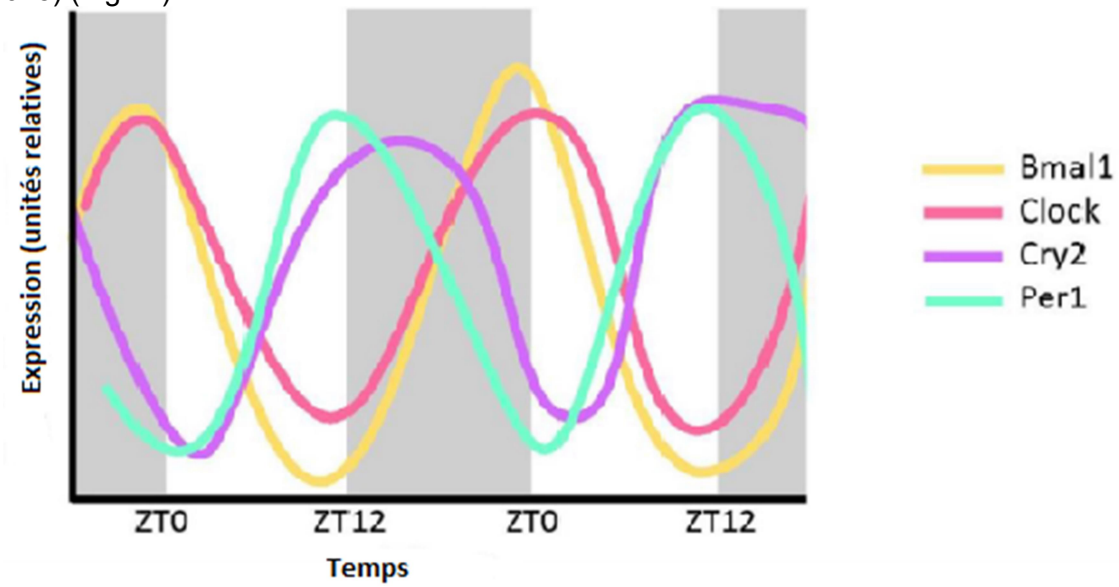


Figure 11 : Expression des différents gènes circadiens dans les reins en fonction du temps. Les zones grisées représentent les phases d'obscurité contrairement aux zones claires (Solocinski, K., et *al.*, 2015)

2.3. Dérégulations pathologiques : influence des rythmes circadiens

2.3.1. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est une suite de dérèglements physiologiques qui tendent à causer une ou plusieurs pathologies.
Il est caractérisé par une surcharge pondérale importante (obésité), et plusieurs dérégulations biologiques (hyperlipidémie (triglycéridémie, cholestérolémie) et/ou hyperglycémie (diabète de type 2 par résistance à l'insuline)) qui conduisent à des risques cardiovasculaires.

L'insuline, hormone principale du système de régulation glucidique, est produite par le pancréas et est régulée par un système circadien interne.
Cette insuline est produite avec un rythme diurne chez l'Homme et présente un pic de production vers 17h. Son taux le plus bas se situe vers 4h du matin (Gamble, K.L., et *al.*, 2014).
Le graphique suivant met en évidence cette variation de production chez certaines femmes (Goel, N., et *al.*, 2009) (Fig.12).

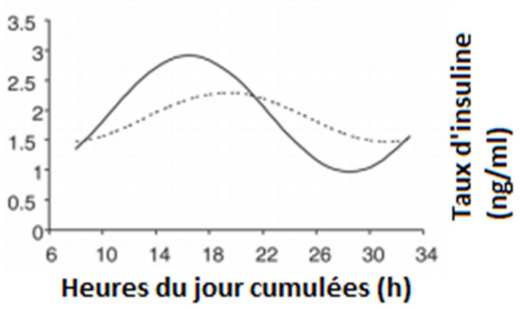


Figure 12 : Taux d'insuline chez une population féminine en fonction de l'heure (trait plein : témoins ; trait en pointillés : femmes mangeant la nuit) (Goel, N., et *al.*, 2009)

Le fait d'avoir un sommeil plus court ou trop long dérègle le système glucidique et accroît la résistance à l'insuline, la production de glucose et le taux d'hémoglobine glyquée augmente chez des patients atteints de diabète de type 2. D'autres études menées chez des personnes atteintes de diabète de type 1 (insulino-dépendant) tendent vers les mêmes conclusions même si les études peu nombreuses ne permettent pas d'établir une relation de cause à effet (Koren, D., et *al.*, 2015).

De manière plus précise, le fait de dormir très peu provoque un effet inflammatoire sur l'organisme en augmentant la production de cytokines pro-inflammatoires, de catécholamines (épinéphrine), altère la production de leptine (hormone anabolisante), et de cortisol.
Ces changements concourent tous à l'augmentation du risque de développement de diabète sucré.

Par ailleurs, des expériences sur des souris ayant le gène *clock* muté montrent que cela cause un syndrome métabolique important caractérisé par le dysfonctionnement du métabolisme physiologique quotidien.

2.3.2. Maladies inflammatoires

Les marqueurs les plus importants d'un état inflammatoire dans l'organisme tels que les interleukines (IL-2, IL-6), le TNF-alpha… sont régulés par les rythmes circadiens.
Par exemple, les taux de l'IL-6 et du TNF-alpha (cytokines pro-inflammatoires), sont plus élevés tôt le matin chez l'Homme (Cutolo, M., et *al.*, 2008) (Fig.13).

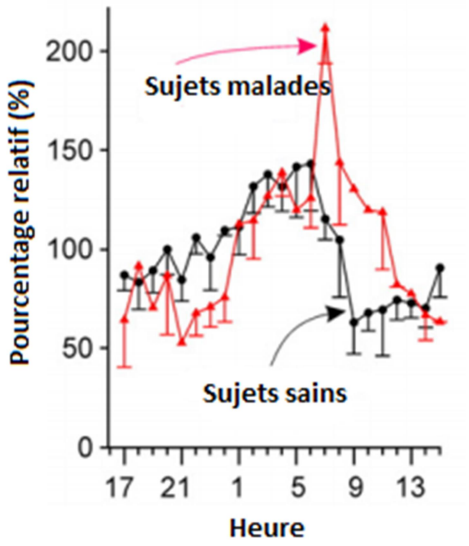


Figure 13 : Variation des taux d'IL-6 chez des sujets sains et des sujets malades (polyarthrite rhumatoïde) (Cutolo, M., et *al.*, 2008)

Les lymphocytes B et T voient, eux, leur concentration augmenter lors de la période de repos la nuit (Sukumaran, S., et *al.*, 2010).

Les gènes codant *per* mutés chez des souris entraînent une déficience de la production et de la fonction des interférons gamma et des cellules NK.
Les gènes *Rev-erb alpha* et *beta* régulent l'expression de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 qui, lui, régule la fibrinolyse et la réponse inflammatoire.
ROR alpha et gamma jouent un rôle majeur dans le développement et le fonctionnement des cellules immunes.
Il est démontré que des souris ayant ces gènes mutés ont leur production de lymphocytes ou d'autres cellules immunes et de cytokines fortement diminuée.

Dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou dans les maladies inflammatoires telles que l'asthme, cibler les gènes circadiens (*Per*, *Rev-erb*…) et facteurs de transcription en comprenant leur rythmicité permet d'adapter les moyens thérapeutiques en modulant la production des médiateurs de l'immunité (Sukumaran, S., et *al.*, 2010).

2.3.3. Rythmes circadiens et cancérologie

- **Implication génétique des facteurs circadiens sur les marqueurs tumoraux**

Le gène *bmal1*, l'un des principaux impliqués dans le fonctionnement de l'horloge biologique, se retrouve impliqué dans le fonctionnement de la protéine p53, protéine suppresseuse de tumeur. Des études ont montré qu'en annihilant ce gène, la protéine p53 ne fonctionne plus correctement et les cellules tumorales prolifèrent plus facilement sans être détruites lors de l'apoptose.

Il a été déterminé que le facteur de transcription PER 1, facteur chronobiologique transcrit à partir du gène *per* servait aussi d'agent suppresseur de tumeur en activant différentes voies physiologiques afin de réparer l'ADN endommagé ou supprimer les cellules cancéreuses.
Des souris ayant eu le gène transcrivant PER 2 muté ont vu une recrudescence de tumeurs cancéreuses (dans une expérimentation avec des lymphomes induits volontairement par des radiations gamma) comparé aux cas témoins.

Mais d'autres cas faisant intervenir des gènes *cry* mutés ne montrent pas de différence significative et de risque majoré de développement cancéreux. Des études récentes sur des souris étant sujettes à des tumeurs malignes (à cause d'une mutation du gène p53) ont été soumises au changement du gène circadien *cry.* Cela a démontré un effet protecteur de la mutation de ce gène et une augmentation de la durée de vie de l'animal (Fig.4 Chapitre 2.1.3).
Par conséquent, une croissance tumorale ne peut apparemment pas être causée que par le seul dérèglement des fonctions circadiennes de l'horloge interne ; cela dépend principalement du mécanisme par lequel cette horloge est déréglée (Rana S., et *al.*, 2010).

- **Lien de causalité rythmes circadiens/xénobiotiques/cancers**

L'horloge circadienne joue un rôle important dans le contrôle endogène d'une tumeur.
Le fait d'effectuer une ablation du SCN ou de provoquer son dérèglement par une substance externe tel qu'un xénobiotique, a comme conséquence dans la plupart des cas et souvent pour une exposition de longue durée d'accélérer le risque oncogène.

Les résultats obtenus dans la population générale sur la physiopathologie des cancers ne sont pas toujours les mêmes que ceux retrouvés dans les études s'attachant juste à la composante génétique. En effet, la désynchronisation des rythmes endogènes par des décalages horaires ou un stress physiologique par un xénobiotique a un impact plus général et plus important sur la santé de la personne comparé à une simple mutation génétique.

L'effet du principe actif toxique altère souvent plusieurs mécanismes différents de l'horloge interne, augmentant la prévalence de maladies dont le cancer, contrairement à une simple mutation génétique qui ne concernera, dans la plupart des cas, qu'une étape de la « chronophysiologie » de l'organisme (Sukumaran, S., et *al.*, 2010).

TROISIEME PARTIE : ETUDES AU NIVEAU DES XENOBIOTIQUES

3. Applications à la toxicologie

3.1.1. Chronotoxicologie et toxiques

3.1.1.1. HAP

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des produits chimiques dérivés du benzène, des dérivés du pétrole. Ils sont émis principalement par les industries mais également par des processus naturels de l'environnement. Ils sont formés surtout « par une combustion incomplète ou une décomposition de la matière organique par la chaleur » (EFSA[11]). Ces HAP sont nombreux. Des listes publiées par l'INERIS en France ou d'autres agences à l'étranger telles que l'US-EPA par exemple, référencent les degrés de toxicité de plusieurs HAP (16), qui, pour eux, sont les plus importants en termes de pollution et toxicité.
L'un d'eux qui est considéré comme le HAP majeur, le benzo(a)pyrène, est classé comme oncogène (C2M2R2 par l'UE[12]) et cancérogène avéré pour l'Homme par le CIRC.

- **Benzo(a)pyrène :**

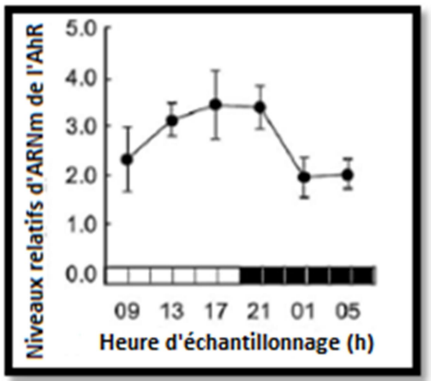
Ce produit chimique est retrouvé dans les cokeries (charbon), industries de l'aluminium, électrométallurgie, fonderies, les gaz d'échappement des moteurs à explosion, le goudron de houille, les huiles de schiste, les huiles minérales, la paraffine, les extraits tirés du pétrole, certains bitumes, le noir de carbone et également dans la fumée de cigarette. Son absorption s'effectue par voie orale, pulmonaire ou cutanée ; la voie pulmonaire étant la plus rapide. Une fois absorbée, cette substance se diffuse en priorité dans divers organes et tissus tels que les ganglions lymphatiques, le foie et les reins. Il se diffuse aussi en plus faible quantité dans le cerveau et la rate.
Le benzo(a)pyrène est stocké notamment dans les tissus adipeux et mammaires.
En ce qui concerne son métabolisme, les enzymes de la famille des cytochromes P450 jouent un rôle prépondérant; ils permettent l'oxydation du composé en divers métabolites dont un très actif le BP-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde qui se fixe à la molécule d'ADN ou à l'hémoglobine pour former des adduits (Arnould J-P., et *al.*, 1998).

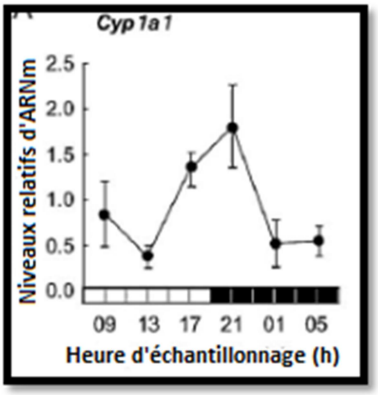
[11] EFSA : European Food Safety Authority
[12] Forte présomption en tant que CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique)

L'élimination s'effectue par voie fécale principalement (tractus gastro-intestinal) sous forme de métabolites conjugués. Le reste de l'élimination se fait par voie urinaire mais reste faible. Enfin, le benzo(a)pyrène est responsable de nombreuses pathologies pulmonaires.
Il est à l'origine de mutations et peut induire un processus cancéreux.

- **Etudes sur la liaison benzo(a)pyrène et rythmes biologiques**

Une injection intrapéritonéale d'une solution contenant du benzo(a)pyrène chez des souris à différents moments de la journée montre des variations dans son métabolisme (Tanimura, N., et *al.*, 2011). En étudiant les conséquences au niveau des poumons des souris non mutées au niveau du gène *clock* (« wild-type »), on remarque qu'il existe une correspondance entre l'oscillation journalière de l'expression de l'AhR au niveau du promoteur du gène du cytochrome CYP1A1 et l'expression de l'ARNm[13] de ce même cytochrome (Fig. 14 et Fig.15).





Figures 14 et 15 : Niveaux d'expression de l'ARNm d'AhR (fig.14) et de celui du CYP1A1 (fig.15) en fonction de l'heure (Tanimura, N., et *al.*, 2011)

Le pic est visible en début de soirée dans les deux cas. Toutefois, le niveau de protéines, conséquence de la traduction moléculaire de l'ARNm, garde également un rythme journalier mais est décalé de quelques heures avec un pic vers 01h (Tanimura, N., et *al.*, 2011) (Fig.16).

[13] ARNm : ARN messager

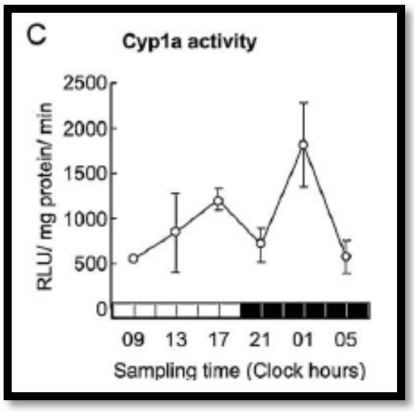


Figure 16 : Activité moléculaire (enzymatique) du CYP1A1 en fonction de l'heure (Tanimura, N., et *al*., 2011)

L'élément principal de ce mécanisme est donc l'AhR[14], facteur de transcription responsable de l'activation de gènes codant pour les enzymes du métabolisme hépatique de détoxification (CYP450) des xénobiotiques. L'activation d'AhR passe par la formation d'un hétérodimère (AhR-ARNT[15]) qui se lie ensuite dans les promoteurs des gènes cibles et permet les phases I et II du métabolisme hépatique.
Par ailleurs, il existe un site de liaison dans le promoteur du gène AhR qui est présent pour la liaison du complexe de régulation circadien CLOCK/BMAL, ce qui montre bien la gestion de cette cascade métabolique par les gènes de l'horloge.

Les variations circadiennes du taux d'AhR ont comme conséquence un changement dans l'expression enzymatique et, par la suite, une modification des effets toxiques des métabolites de l'HAP.
Le fait de muter le gène *clock* sur d'autres souris modifie les résultats de l'étude et montre qu'il n'y a pas de variations notables dans l'activité du cytochrome selon l'heure de l'injection (9h et 21h) contrairement aux expériences sur les souris avec le gène clock non muté (« wild-type ») où la différence est caractéristique (augmentation nette de son expression pour l'injection à 21h).

Ces conclusions permettent d'entrevoir les mécanismes complexes liant le système circadien au métabolisme des xénobiotiques en mettant en lumière le rôle central du gène *clock* mais également le facteur de transcription AhR qui relie système chronobiologique et système métabolique.

[14] AhR : Aryl hydrocarbon Receptor
[15] ARNT : translocateur nucléaire de l'AhR

Une étude récente a montré les conséquences d'une exposition, pendant une semaine, au benzo(a)pyrène au niveau respiratoire (par voie nasale) sur les variations circadiennes de la tension artérielle (modèle animal) (Gentner, N.J., et *al.*, 2011).
Celle-ci est surtout modifiée la nuit ; les changements physiologiques de la pression sanguine sont moins importants. Ce toxique inhalé par voie nasale altère donc le modèle circadien normal de la physiologie vasculaire de la pression artérielle chez le rat.
Des études chez l'être humain pourraient être intéressantes afin d'appuyer les preuves du même genre d'effet.

3.1.1.2. Métaux lourds

Les métaux lourds sont présents la plupart du temps en grande quantité dans la métallurgie, l'industrie automobile, et polluent l'environnement ; notamment l'air et les ressources aquatiques.

- **Plomb :**

Il rentre dans la composition de batteries électriques (automobiles). Il est utilisé pour la protection contre les rayonnements radioactifs, et pour la fabrication de supraconducteurs.
Métal cumulatif, le plomb est à l'origine d'une intoxication chronique, le saturnisme.
Une étude récente s'est attachée à démontrer le rôle du plomb sur le dérèglement des rythmes circadiens. Des rats ont été exposés à une ingestion de plomb durant une durée assez longue et les résultats ont mis en lumière une accumulation importante de ce métal au niveau des centres neuronaux. Le plomb a comme cible préférentielle le cortex préfrontal et l'hypothalamus. Il dérègle le cycle repos-activité, ainsi que d'autres rythmes circadiens (rythme de l'appareil locomoteur...) par ses effets délétères sur les tissus neuronaux des NSC, centres principaux de l'horloge biologique, empêchant l'organisme de s'adapter aux changements de l'environnement, de réguler de manière normale la physiologie interne et par conséquent de faire apparaître un état pathologique (Rojas-Castañeda, J.C., et *al.*, 2011).
L'exposition au plomb a modifié la densité de certains neurones et astrocytes. Cette modification « potentialise » le dérèglement des rythmes circadiens en altérant la fonction de l'horloge centrale du cerveau.

Le VIP[16] est un peptide présent dans plusieurs structures dont le cerveau et, en particulier, dans le centre circadien des NSC. Il joue un rôle central dans la régulation directe de l'horloge interne, mais aussi au niveau périphérique comme l'estomac ou les voies biliaires en maintenant leur bon fonctionnement.

Or, les expériences menées chez ces rats exposés au plomb dévoilent une modification morphologique des cellules contenant ce peptide ; par conséquent, ce métal modifierait de manière indirecte son expression au niveau neuronal (Tableau I). Nous constatons en effet une augmentation significative avec comme conséquence un changement de son rythme habituel de production et d'expression.

Tableau I : Paramètres morphologiques de VIP, VP, GFAP[17] et des neurones mis en évidence par la coloration de Nissl (Rojas-Castañeda, J.C., et *al.*, 2011)

Groupe		Densité cellulaire (1000 µm²)	Axe mineur (µm)	Grand axe (µm)	Zone somatique (µm²)	Densité optique cellulaire (100 µm²) (unités arbitraires)	Densité optique dans le SCN (10000 µm²) (unités arbitraires)
VIP	Control	5.8 ± 0.2	6.7 ± 0.1	9.9 ± 0.2	40.7 ± 1.2	0.45 ± 0.02	0.030 ± 0.003
	Pb	4.5 ± 0.3**	7.2 ± 0.1*	10.9 ± 0.2***	48.3 ± 1.5***	0.53 ± 0.03*	0.040 ± 0.003*
VP	Control	6.0 ± 0.2	6.1 ± 0.1	8.9 ± 0.1	32.4 ± 0.9	0.49 ± 0.02	0.034 ± 0.002
	Pb	5.0 ± 0.1**	6.4 ± 0.1**	9.9 ± 0.2***	38.7 ± 1.0***	0.54 ± 0.02	0.039 ± 0.001
GFAP	Control	2.7 ± 0.1					0.13 ± 0.01
	Pb	2.2 ± 0.1*					0.15 ± 0.01
Nissl	Control	13.2 ± 0.3					
	Pb	10.6 ± 0.8*					

Ce tableau met en évidence une nette diminution de la densité cellulaire chez les rats ayant été exposés de manière chronique au plomb contrairement aux rats témoins (« control »). Les autres paramètres morphologiques (tailles des cellules, densité optique des cellules de VIP et VP, densité optique dans les SCN…) augmentent de manière caractéristique.

Yokoyama, K., et *al.* (2000) ont étudié les variations circadiennes de différents métaux lourds au niveau de certaines variables biologiques telles que le plasma, les érythrocytes, et l'urine (créatinine) chez plusieurs travailleurs de la métallurgie (fumeurs et non fumeurs).

[16] VIP : peptide vasoactif intestinal
[17] GFAP : protéine acide fibrillaire gliale : protéine contenue dans les cellules gliales du cerveau, ayant notamment un rôle de maintien de la barrière hémato-encéphalique

En ce qui concerne le plomb (Fig.17), les auteurs ont montré :

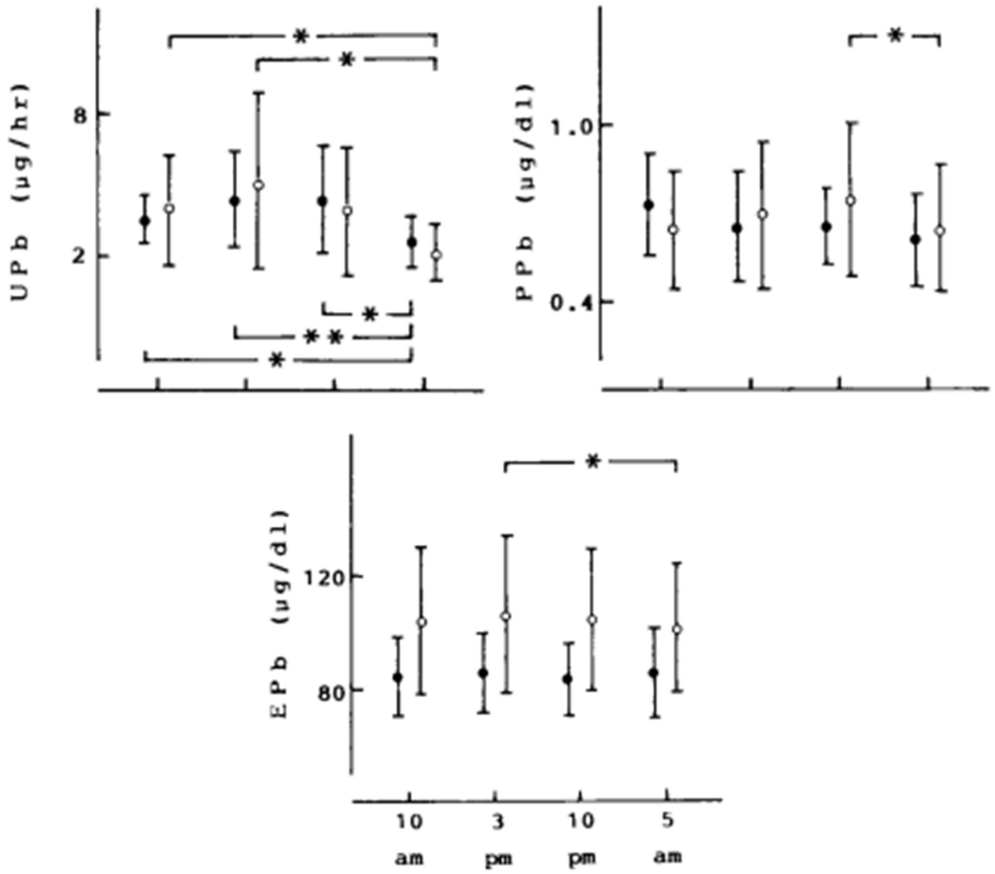


Figure 17 : Variation du taux de plomb dans l'urine (en µg/h) (UPb), dans le plasma (PPb) et les érythrocytes (EPb) en fonction du temps chez les travailleurs fumeurs (rond noir) et non-fumeurs (rond blanc) (Yokoyama, K., et *al.*, 2000)

- **Cadmium :**

Le cadmium est retrouvé de nos jours dans des cas très précis et réglementés. En effet, il est considéré comme très toxique pour l'Homme et pour l'environnement.
Il est utilisé en majeure partie pour la fabrication de nombreux alliages (cuivre, acier…), pour la composition de peintures, de batteries, dans la fabrication de revêtements, la « stabilisation de polymères du chlorure de vinyle ». Le cadmium est présent dans le tabac et dans certaines poussières. Les voies d'exposition au cadmium et à ses dérivés chez l'Homme sont les voies cutanée, orale et surtout pulmonaire (inhalation des poussières).

L'absorption par les deux premières voies sont limitées tandis que la voie pulmonaire reste majoritairement la plus toxique.
En effet, la rétention pulmonaire est de 20 à 50% (site INERIS) et l'élimination est très lente.
Selon l'importance et la durée de l'exposition (notamment au niveau professionnel), il est reconnu que les conséquences sur l'organisme ne seront pas les mêmes. Les reins étant la voie d'excrétion majeure de ce métal, la concentration élevée peut à terme causer un dysfonctionnement rénal. Cet élément est alors moins éliminé et entraîne des effets désastreux sur l'organisme tels que les cancers pulmonaires et des effets de reprotoxicité foetotoxicité, tératogénicité. Une haute concentration de cadmium expose à une destruction directe et dose-dépendante de l'ADN et de la chromatine, l'inhibition des enzymes détoxifiantes et des protéines réparatrices de l'ADN (Rusanov, A.L et *al.*, 2015).

Le cadmium a une toxicité chrono-dépendante. Une étude récente s'est penchée sur le sujet en expérimentant l'exposition de chlorure de cadmium (CdCl2) sur des souris à différents moments de la journée (Miura, N., et *al.*, 2012).
Les heures d'injection sont exprimées sous cette forme : ZT 0 (8h), ZT 4 (12h), ZT 8 (16h), ZT 12 (20h), ZT 16 (24h), ZT 20 (4h)[18]. Il apparaît que la mortalité induite par le cadmium est variable dans la journée (Fig.18 et Fig.19).
Elle dépend de la différence dans l'accumulation du cadmium dans l'organisme (en fonction de l'absorption et de l'excrétion) mais aussi de facteurs biologiques comme le GSH (forme réduite du glutathion, tripeptide impliqué dans les réactions de détoxification de l'organisme).
En effet, quand le GSH a une forte concentration vers ZT 20 (4 h du matin) lors de l'exposition au cadmium, la souris est plus tolérante au xénobiotique.
En revanche, quand le GSH a une concentration faible vers ZT 8 (16h), la souris est plus sensible et fragile. La concentration de GSH connait une variation dans la journée due aux changements normaux du rythme circadien comme le montrent les figures ci-dessous.

[18] ZT : indicateurs de temps

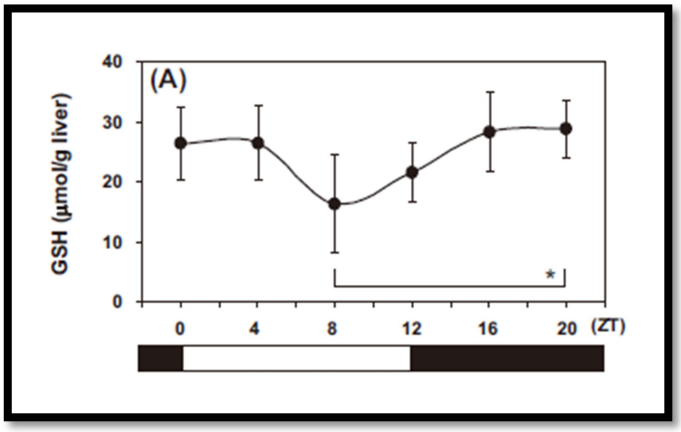


Figure 18: Variation de la concentration de GSH dans le foie en fonction de l'heure (Miura, N., et *al.*, 2012)

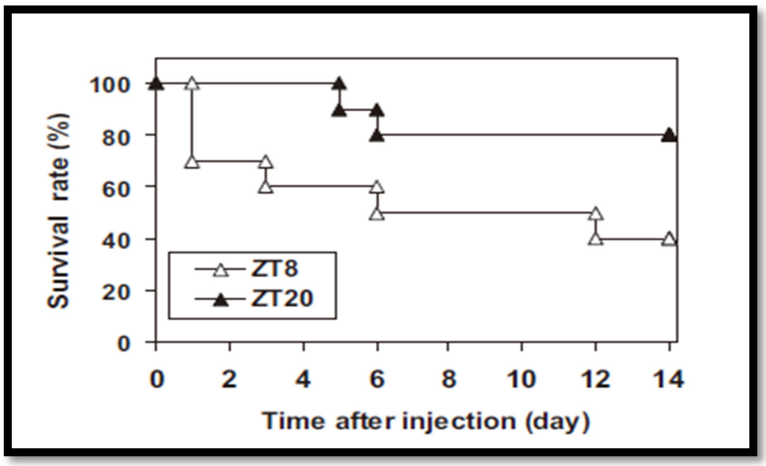


Figure 19: Taux de survie des souris exposées au chlorure de cadmium à 16h (ZT 8) et 04h (ZT 20) (Miura, N., et *al.*, 2012)

La mélatonine joue sûrement aussi un rôle dans cette variation en ayant un effet anti-oxydant et protecteur.

Une autre étude chez le rat montre que l'exposition au cadmium augmenterait l'expression d'enzymes nécessaires au métabolisme de détoxification (SOD, glutathion peroxydase) ainsi que la peroxydation lipidique (mécanisme produisant des radicaux libres toxiques) tôt le matin dans l'hypophyse antérieure, alors qu'à d'autres moments de la journée, il n'y a pas de changement significatif (Lafuente, A., 2013).

Des rats mâles adultes ont été exposés à des doses de 25 et 50 ppm de CdCl2 (ingestion par l'eau contaminée) et il a été démontré une modification des rythmes du métabolisme

circadien de la dopamine et de la sérotonine (deux molécules essentielles au bon fonctionnement psychique et neurologique de l'animal (y compris chez l'Homme)).

Par ailleurs la variation s'est fait remarquer dans la production de testostérone plasmatique.

De faibles doses de cadmium ont été aussi à l'origine d'un dérèglement dans l'expression journalière des enzymes d'oxydo-réduction et des gènes circadiens situés au niveau de l'hypothalamus (catalase, glutathion peroxydase et reductase, BMAL 1, PER 1, 2, CRY 2…) (Lafuente, A., 2013).

Ce résultat est illustré par la figure ci-dessous montrant les variations, chez le rat, de l'enzyme d'oxydo-réduction qu'est la catalase[19] (Fig.20) (Jiménez Ortega, V., et *al.*, 2011) dans la journée :

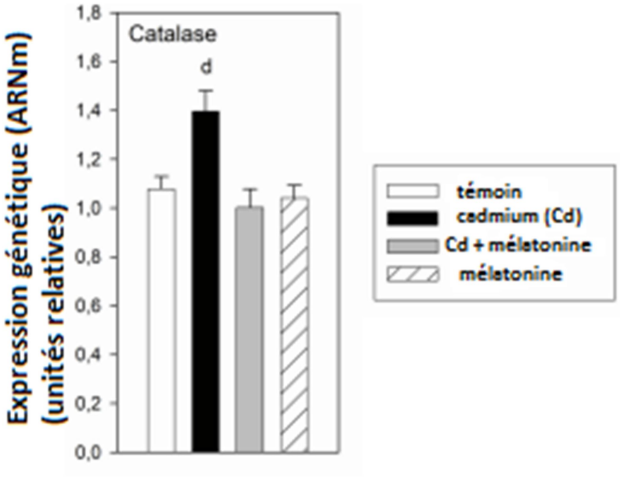


Figure 20 : Variation de l'expression génétique de la catalase chez le rat exposé au cadmium (avec ou sans apport de mélatonine) (Jiménez Ortega, V., et *al.*, 2011)

L'ajout de cadmium provoque une production plus importante de catalase contrairement au témoin. En apportant une dose de mélatonine, l'expression est fortement diminuée comparativement à l'exposition au cadmium seul.

Cela s'explique par une probable compensation de l'organisme pour diminuer les effets oxydatifs du cadmium. Le fait d'ajouter de la mélatonine diminue les effets toxiques du cadmium au niveau de l'hypothalamus et donc diminue les besoins en catalase.

[19] Catalase : enzyme catalysant la dégradation du peroxyde d'hydrogène afin d'éviter l'oxydation de l'ADN et protège l'hémoglobine

Dans une étude menée en 2000, Yokoyama, K., et *al.* ont évalué l'impact des rythmes circadiens dans l'élimination du cadmium (Fig.21).

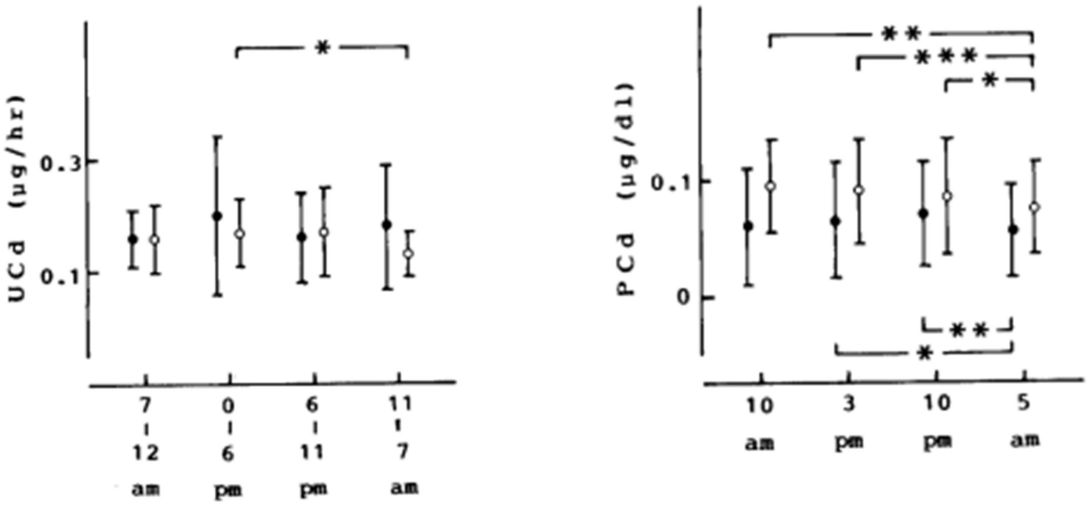


Figure 21 : Taux de cadmium dans l'urine (UCd) et le plasma (PCd) en fonction du temps chez les fumeurs (ronds noirs) et non-fumeurs (ronds blancs) (Yokoyama, K., et *al.*, 2000)

Un autre article fait référence également à plusieurs expériences sur des rats exposés à une faible dose de cadmium. (Jiménez-Ortega, V., et *al.*, 2012).

Les auteurs évoquent l'hypothèse que la mélatonine, hormone centrale du cycle repos/activité et de la régulation des rythmes circadiens centraux et périphériques, aurait un rôle protecteur face aux altérations induites par le cadmium (Tableau II).

D'une part, la mélatonine administrée de manière concomitante aurait un effet anti-oxydant en diminuant la peroxydation lipidique et les taux de certaines enzymes responsables du métabolisme et produisant des radicaux libres (mutagènes).

D'autre part, elle rétablirait l'expression « normale » des gènes *clock* et *bmal1* tout comme les rythmes de production de la LH et TSH, hormones de la reproduction.

Tableau II : Effets de différentes doses de mélatonine sur l'organisme animal (rat) (Lafuente, 2013)

Agent antioxydant	Dose administrée	Action	Tissu, organe ciblé
Mélatonine	3 µg/ml dans l'eau de boisson pendant 30 jours	Réduction du stress oxydatif, prévention des changements au niveau des gènes circadiens, prévention des altérations du rythme circadien	Hypothalamus et glande pituitaire
	30 µg/j/rat en sous-cutané pendant 30 jours	Prévention des altérations dans la concentration en norépinéphrine et sérotonine	Hypothalamus
	2, 4 ou 6 µg/ml dans l'eau de boisson pendant 8 semaines	Inhibition de l'absorption du cadmium	Foie, reins, intestin

En revanche, l'Homme ayant un cycle repos/activité différent de celui du rat, il ne faut pas en déduire automatiquement les mêmes effets chez l'Homme ; la transposition est difficile.
Toutefois, il est clair qu'un traitement par une dose (qui n'est pour l'instant pas définie de manière précise par les expérimentations actuelles) de mélatonine[20] réduirait possiblement les effets délétères d'une exposition au cadmium (ou un autre toxique responsable d'une atteinte de l'horloge circadienne).

- **Chrome et mercure :**

Le chrome est présent dans des alliages (acier inoxydable, pièces chromées, « superalliages », inconel (nickel, chrome, fer), dans le ciment, et dans certains produits

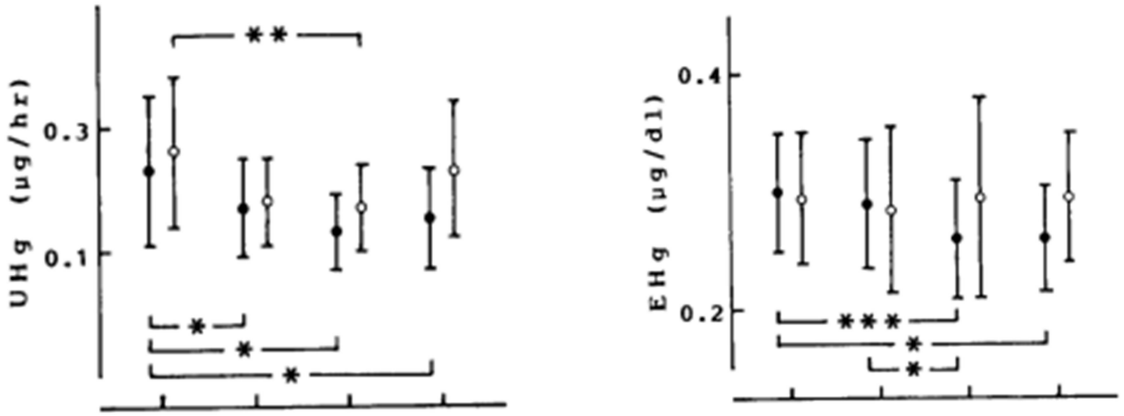
[20] Mélatonine : Certains compléments alimentaires vendus à l'officine contenant de la mélatonine servent déjà à régler des problèmes d'insomnie et donc les décalages sommeil/activité (ex : Novanuit Melatonine®).

ménagers (détergents produits vaisselle…). Il est classé dans le groupe 1 des substances cancérogènes pour l'Homme du CIRC.
Il est retrouvé sous deux formes d'oxydation (chrome trivalent et hexavalent). Le chrome hexavalent, très toxique, est métabolisé dans l'organisme en chrome trivalent.
C'est un toxique du système respiratoire, digestif et rénal (Goullé, J.-P., et *al.*, 2015). L'ingestion de cet élément peut induire une insuffisance hépatique et/ou rénale.

Le mercure, qui est sous forme liquide à température ambiante, est retrouvé principalement dans les milieux industriels (peintures, batteries, chimie…).
La toxicité du mercure varie selon la forme sous laquelle il se présente. En effet, les vapeurs sont toxiques. Toutefois l'ingestion orale ou par voie IV du métal est quasiment sans conséquences. Le mercure organique (méthylmercure) peut causer une encéphalopathie, une atteinte neurologique périphérique.

Yokoyama, K., et *al.* (2000) ont étudié enfin les variations circadiennes du mercure et du chrome.
Des rythmes circadiens ont été trouvés dans le plasma (chrome) et dans les érythrocytes (mercure et chrome) (Fig.22).
Le temps d'excrétion dans l'urine (dû en partie à la variation de filtration glomérulaire des néphrons rénaux) est soumis aussi à une variation circadienne (clairance de la créatinine plus faible le matin et la nuit).

Les taux plasmatiques et urinaires du chrome diminuent la nuit ; les taux plasmatiques et érythrocytaires du chrome diminuent aussi en soirée alors que son niveau urinaire augmente à cette même période. Enfin, les taux érythrocytaires et urinaires du mercure augmentent le matin. Certains sujets sont fumeurs et d'autres non.
L'excrétion urinaire du mercure diffère entre le matin et le soir pour les deux catégories de sujets ; et entre le soir et la nuit pour la catégorie de non-fumeurs.



Mercure urinaire (UHg) et érythrocytaire (EHg)

Figure 22 : Variation du taux de mercure dans l'urine (en µg/h) (UHg) et dans les érythrocytes (EHg) en fonction du temps chez des fumeurs (rond noir) et non-fumeurs (rond blanc) (Yokoyama, K., et *al.*, 2000)

Ces résultats détaillés montrent bien un rôle prédominant de l'horloge interne dans la régulation des valeurs biologiques des taux de métaux dans l'organisme. Elle exerce son pouvoir sur l'accumulation et l'excrétion des toxiques du corps selon l'heure de la journée ou de la nuit, et par conséquent va impacter le risque d'apparition de pathologies chez le salarié.

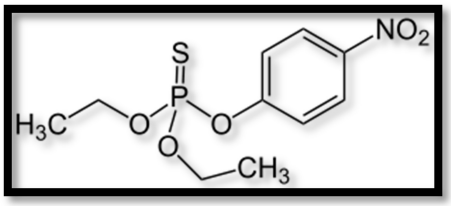
3.1.1.3. Insecticides

Un insecticide est un composé servant à prévenir et éliminer toute forme de maladie sur une plante causée par un insecte qui à terme pourrait détruire les cultures agricoles.

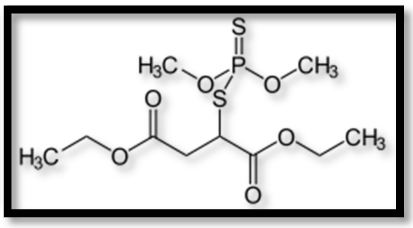
Ils sont utilisés depuis très longtemps (XIXème siècle) et l'un des premiers insecticides chimiques organiques synthétisé fut le DDT (Dichlorodiphényltrichloroéthane) qui prouva sa grande efficacité dans la prévention des maladies causées par les insectes sur l'agriculture et chez les humains également. Actuellement, il n'est plus employé en France depuis 1972 et dans d'autres nombreux pays à cause de sa toxicité importante (mutagène, cancérogène...) pour l'Homme et en raison de la grande persistance dans l'environnement. Actuellement, les insecticides chimiques appartiennent à la famille des organophosphorés.

❖ Organophosphorés

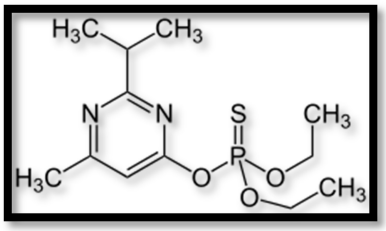
Cette classe d'insecticides est l'une des plus utilisées actuellement et les études sont nombreuses sur les mécanismes d'action et de toxicité intervenant sur les organismes vivants. Ils agissent sur l'acétylcholinestérase, enzyme présente au niveau du système nerveux, en la bloquant de manière irréversible et donc en bloquant les transmissions synaptiques de l'insecte ou de l'animal ciblé et provoquant leur mort.



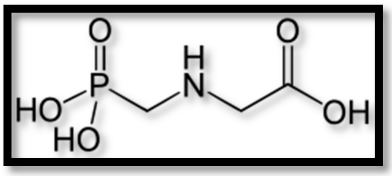
Parathion



Malathion



Diazinon



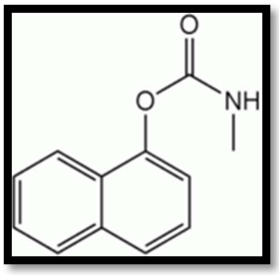
Glyphosate

Après contamination, les symptômes sont très rapides. Tout d'abord, il existe une hypersécrétion (lacrymale, nasale, salivaire, bronchique, sueur…), un myosis, des troubles de l'accommodation, des spasmes bronchiques, une photophobie, puis de manière plus grave, des nausées et vomissements, une incontinence fécale et urinaire, hypotension artérielle et bradycardie. Ces symptômes caractérisent le premier syndrome de l'intoxication ***(syndrome muscarinique)****. Vient ensuite* ***le syndrome nicotinique*** *qui mène lui à une mydriase, hypertension artérielle, tachycardie, faiblesse musculaire, paralysie musculaire et arrêt respiratoire à terme. Le dernier syndrome apparaissant est un* ***syndrome central*** *avec une ataxie, des convulsions généralisées, encéphalopathie menant au coma (Nisse, P., 2012).*

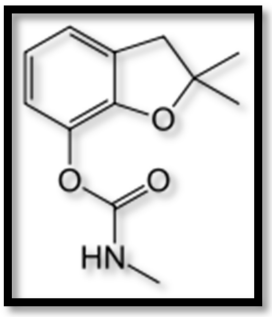
❖ Carbamates

Ils ont quasiment le même mode d'action que les organophosphorés en inhibant la cholinestérase mais ils sont spécifiques et ont un mode d'action réversible.

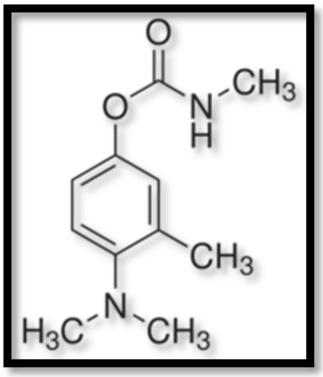
Voici les molécules principales :



Carbaryl



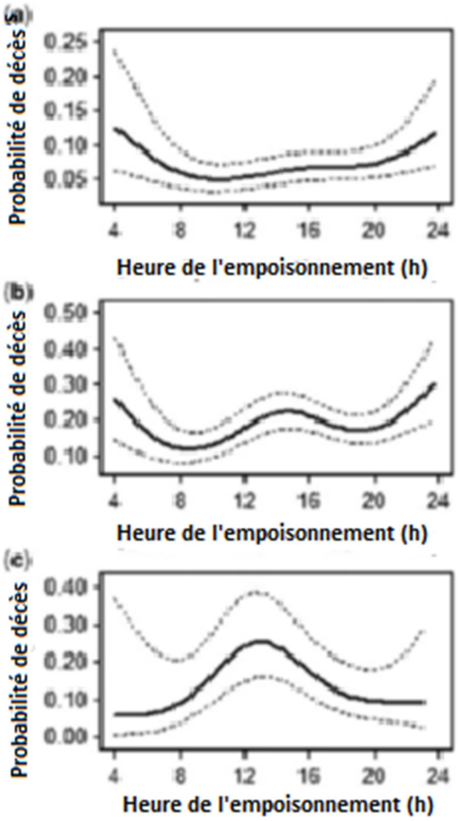
Carbofuran



Aminocarb

❖ **<u>Insecticides et chronotoxicité</u>**

Dans une étude évaluant la chronotoxicité d'une ingestion d'insecticides (organophosphorés, carbamates), il a été déterminé que la mortalité en ce qui concerne l'ingestion d'organophosphorés était plus élevée le soir (Fig.23). L'étude concerne une cohorte de patients admis dans un hôpital au Sri Lanka, et ayant ingéré différents insecticides (empoisonnement souvent volontaire). Le moment de l'ingestion a donc été enregistré pour la majorité des patients.



<u>Figure 23 : Taux de probabilité de décès de la personne après exposition en fonction de l'heure pour 3 organophosphorés (a : chlorpyrifos, b : diméthoate, c : fenthion) (Carroll et *al.*, 2012)</u>

Ceux dont le moment de l'intoxication n'était pas connu ont été écartés de l'étude. Les personnes décédées ayant ingéré ces produits chimiques entre midi et minuit étaient plus nombreuses que celles les ayant ingérés le matin entre 8h et 12h (Carroll, R et *al.*, 2012). Les auteurs n'ont pourtant pas réussi à appliquer cette conclusion de manière probante lorsqu'ils étudient de manière séparée chaque pesticide organophosphoré.

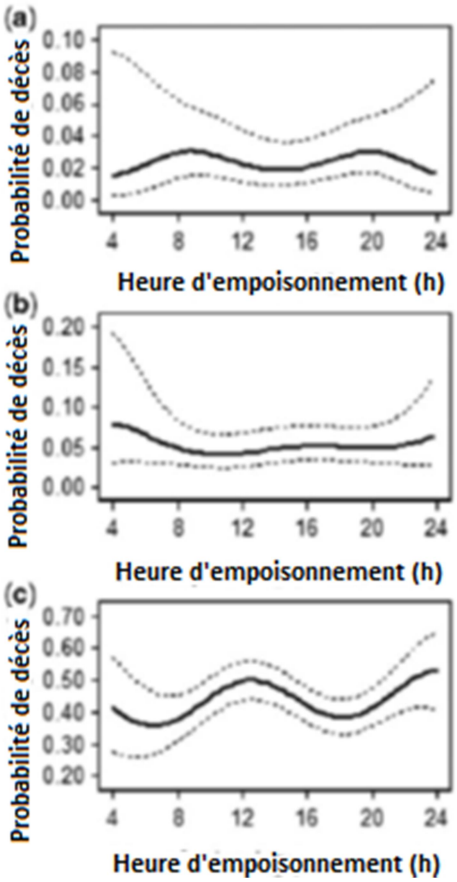


Figure 24 : Taux de probabilité de décès de la personne après exposition en fonction de l'heure pour 3 pesticides (a :glyphosate, b : tous les carbamates, c : paraquat) (Carroll et *al.*, 2012)

Cette famille d'organophosphorés doit être activée par son métabolisme pour libérer son pouvoir toxique et ceci par le biais du cytochrome CYP3A4. Or, ce dernier est nécessaire afin d'annihiler ces mêmes pesticides au niveau de l'organisme.
Le double rôle rend plus compliqué la compréhension du mécanisme de toxicité.

En revanche, pour les autres familles de pesticides étudiées ici, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence notable dans la variation journalière de leur rythme circadien afin d'expliquer les résultats (Fig.24).
En ce qui concerne le glyphosate et les carbamates, nous ne pouvons donc conclure ici au rôle de la chronobiologie dans le phénomène toxique.

Dans une étude plus ancienne, Gordon, C.J., et *al.* (2001) ont établi les effets des variations journalières de la température corporelle et de la motricité chez le rat exposé, entre autres, à un carbamate (carbaryl). Ces rats ont été soumis à différentes doses du xénobiotique à 9h et 15h.
Aucune différence significative n'a pu être retrouvée dans les résultats afin d'affirmer que la variation de température de l'organisme est fonction de l'heure d'exposition.
En revanche, il existe une réelle corrélation en ce qui concerne la variation de motricité de l'animal.
La figure ci-dessous (Fig.25) démontre un écart entre les différentes périodes d'exposition :

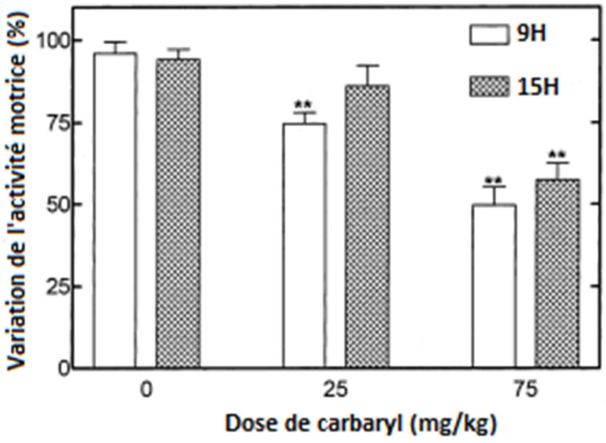


Figure 25 : Activité motrice en fonction de la dose de carbaryl après exposition à deux heures distinctes (9H et 15H) (Gordon, C.J., et *al.*, 2001)

Il apparaît que la motricité est nettement diminuée proportionnellement à la dose de carbamate utilisée. L'exposition à 9h du matin provoque une accentuation des effets sur la motricité comparativement à l'exposition à 15h.

Par conséquent, il existe tout de même une relation chronotoxicologique pour les carbamates, ce qui n'avait pas été montré dans l'étude précédente.
Les insecticides sont donc dans leur majorité liés aux rythmes biologiques comme les autres xénobiotiques décrits dans nos différents chapitres. Leur toxicité sur les fonctions organiques en dépend.

3.1.1.4. Solvants

Il existe différentes familles de solvants parmi lesquels on retrouve en particulier :
Les hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène…), alcools (éthanol, méthanol..), cétones (acétone), éthers (éther éthylique), hydrocarbures halogénés (INRS).

Les effets toxiques diffèrent selon la durée d'exposition au produit chimique et selon la dose de produit toxique.
Une exposition importante produit une intoxication aiguë tandis qu'une exposition chronique engendre des pathologies permanentes.
Les voies d'exposition sont : les voies cutanée, digestive et respiratoire.
La toxicité des solvants est avérée au niveau neurologique en pouvant causer des encéphalopathies en milieu professionnel (industries, fabrication de peintures…) (Magroun, I., et *al.*, 2015).

- **Tétrachlorométhane**

Le tétrachlorométhane (ou encore tétrachlorure de carbone) est un solvant utilisé de manière courante en milieu industriel lors de la fabrication de bitumes, asphalte, aérosols, gommes…
Sa toxicité est avérée chez l'Homme et l'animal.

Bruckner, J.V., et *al.* (2002) ont évalué la chronotoxicité hépatique de ce produit chimique en réalisant des expérimentations chez le rat.
L'ingestion de CCl4 montre une toxicité accrue en fin de journée (18H qui correspond au départ de la période d'activité du rat) tandis que la toxicité est la plus faible en milieu de journée qui correspond à la période de repos chez cet animal.
Dans cette étude de la toxicité, le cytochrome CYP2E1 est mis en évidence. Comme nous l'avions indiqué précédemment, il occupe une place importante dans le métabolisme hépatique de xénobiotiques. Le résultat de cette étude diffère selon que le rat est nourri ou non. Le graphique suivant indique les variations de l'activité de ce cytochrome chez des rats nourris et à jeun, en période d'activité et de repos (Fig.26). Nous avons regroupé ces données en réalisant le graphique suivant.

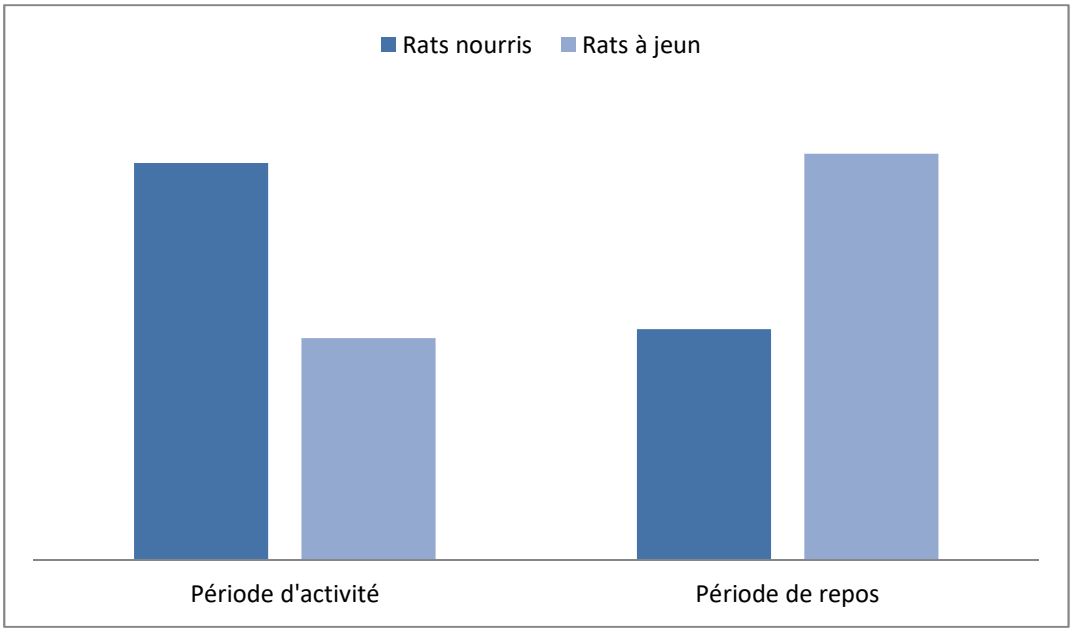


Figure 26 : Variation de l'activité du cytochrome CYP2E1 chez les rats nourris et à jeun, en période d'activité et de repos

Cette étude montre que les dommages hépatiques (hépatites…) sont plus importants lorsque l'animal est exposé lors du début de la période active que lorsque l'exposition est effectuée lors du repos avec quelques différences entre les rats nourris ou non.
Elle montre une bonne corrélation avec la rythmicité de l'expression du CYP2E1 ; en effet, lorsque l'expression de ce cytochrome est maximal (début d'activité), la toxicité du tétrachlorométhane est alors maximale également en activant la formation de métabolites actifs toxiques pour l'organisme.
Les résultats peuvent être appliqués en théorie à l'Homme ; il est tout aussi sensible à l'activité du CYP2E1 et à l'exposition au tétrachlorométhane aux heures matinales (début de la période d'activité) avec comme conséquence une sensibilité accrue au tétrachlorure de carbone (Bruckner, J.V., et *al.*, 2002).

Cette variation de toxicité et de tolérance de l'organisme est due en majeure partie aux variations des protéines et facteurs biologiques impliqués dans le métabolisme physiologique quotidien (enzymes, protéines de transport, récepteurs…).
Ces derniers sont eux-mêmes sous le contrôle de gènes et facteurs de transcription de l'horloge interne. Les mécanismes ne sont pourtant pas totalement élucidés et leur compréhension reste encore à approfondir (Fig.27).

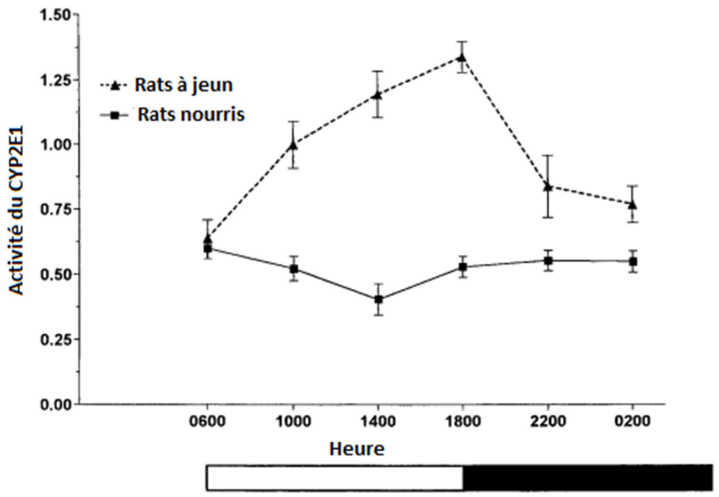


Figure 27 : Activité du CYP2E1 chez des rats nourris et à jeun en fonction de l'heure de la journée (Bruckner, J.V., et *al.*, 2002)

❖ **Styrène**

Le styrène est un composé utilisé pour fabriquer des plastiques (polystyrène) ou dans les résines. Une étude récente (Manzella, N., et *al.*, 2013) effectuée sur des cultures de fibroblastes de la peau in vitro montre une variation de l'expression de l'ARNm pour les différents facteurs de transcription : BMAL1, PER 2, PER 3, CRY 1, CRY 2 après une induction de l'activité par du styrène (Tableau III).

Tableau III: Effets du styrène sur l'expression des facteurs de régulation circadienne (Manzella, N., et *al.*, 2013)

Facteurs de transcription circadiens	Expression de l'ARNm après exposition au styrène
BMAL 1[21]	Pic 8 heures après l'exposition
PER 2[22]	Pic 2 heures après l'exposition
PER 3[23]	Pic 2 heures après l'exposition puis 2ème pic maximum 24 heures après
CRY 1[24]	Pic 4 heures après l'exposition
CRY 2[25]	Pic 2 heures après l'exposition

[21] BMAL1 : facteur de transcription circadien régulant de manière positive l'horloge.
[22] PER 2 : protéine codée par la famille des gènes *Period* régulant les rythmes circadiens
[23] PER 3 : protéine codée par la famille des gènes *Period* régulant les rythmes circadiens
[24] CRY 1 : protéine (cryptochrome) codée par la famille des gènes Cry (régulation négative)
[25] CRY 2 : protéine (cryptochrome) codée par la famille des gènes Cry (régulation négative)

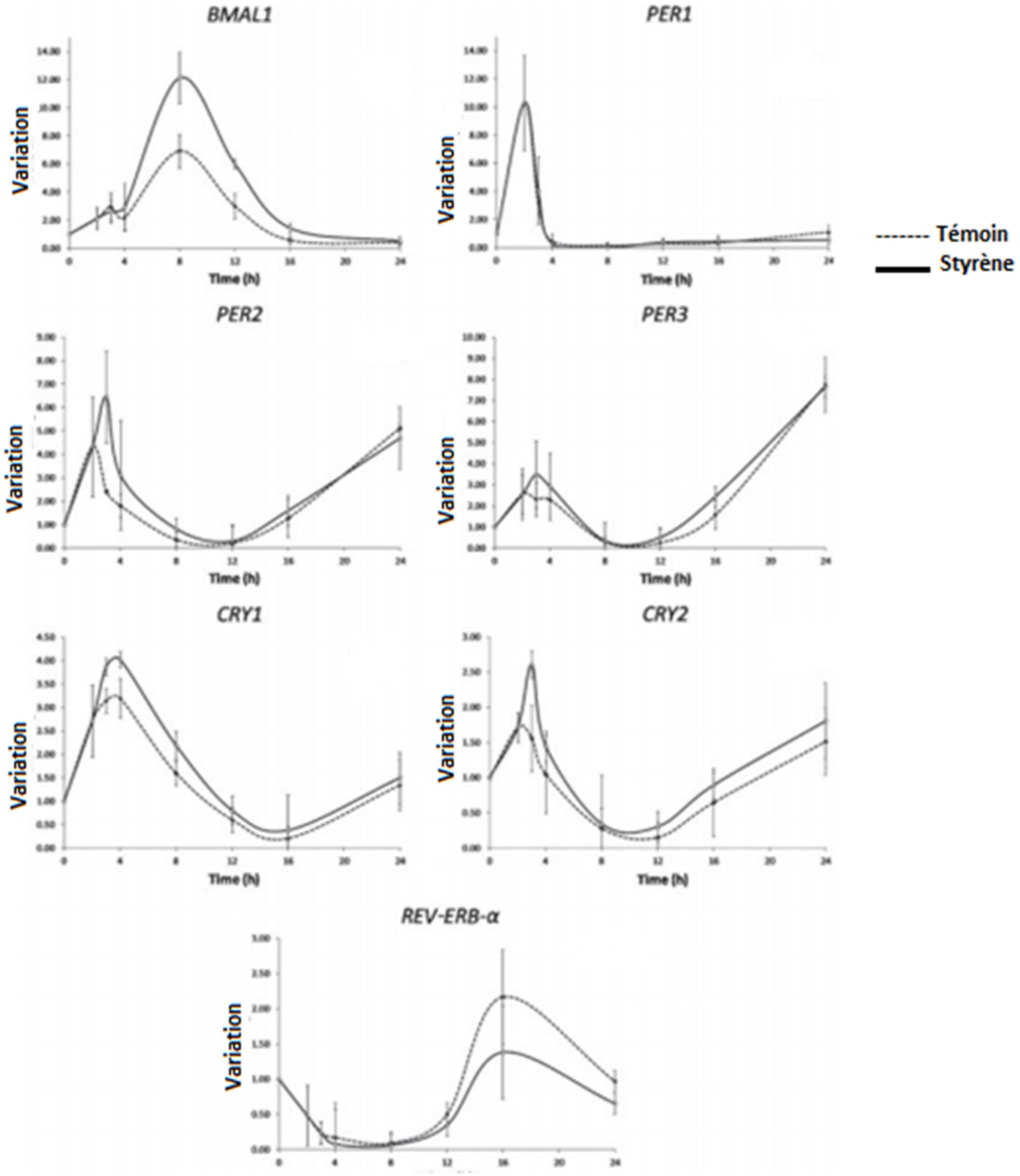


Figure 28 : Niveau d'ARNm après exposition au styrène pour chaque facteur de transcription circadien en fonction du temps (heures) (Manzella, N., et *al.*, 2013)

L'effet inverse se produit pour le facteur REVERB alpha dont l'expression de l'ARNm n'augmente qu'après 16 heures minimum (Fig.28).
Ce dernier agit comme mécanisme de compensation en inhibant la transcription du gène *bmal*.
Ces résultats ont montré que le styrène augmentait l'expression de ces facteurs et diminuait l'expression de REVERB alpha dans une mesure plus importante que la normale.
Ce composé aromatique apparaît donc comme un inducteur majeur d'une perturbation du rythme circadien, augmentant par la même occasion sa toxicité sur l'organisme.

3.1.1.5. Dioxines

Les dioxines ou PCDD[26] sont produites involontairement lors de process industriels (incinérations, métallurgie), entre autres, notamment lors d'une combustion à haute température, même si ces composés peuvent être retrouvés lors de l'utilisation de produits chlorés (industrie du papier). Certains résidus de pesticides peuvent contenir également ces dioxines.
Elles sont à l'origine de lésions cutanées (chloracné), problèmes hépatiques (exposition courte). Mais si cela dure, le système immunitaire, neurologique et endocrinien peut être altéré (OMS).

Les dioxines peuvent être considérées comme des perturbateurs endocriniens en provoquant des effets pro-inflammatoires et une augmentation du tissu adipeux. Elles dérèglent aussi le système glucidique en augmentant la résistance à l'insuline (effet pro-diabétogène).

Comme nous le verrons ultérieurement, elles sont liées à des systèmes métaboliques complexes au niveau de l'organisme et leur toxicité dépendra notamment des paramètres chronobiologiques.

Le TCDD (2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine) est une dioxine commune dans le milieu industriel. Elle active l'AhR (Aryl hydrocarbon Receptor), facteur de transcription activé par un ligand. L'AhR est le maillon central de la toxicité des dioxines et serait régulé de manière rythmique par le système circadien.

[26] PCDD : polychlorodibenzo-para-dioxines

Cette dioxine dérèglerait l'horloge circadienne par la régulation négative de l'expression des protéines PER 1 et 2, ce qui cause une surexpression de l'effet toxique de la dioxine.
Mais le mécanisme reste toutefois très complexe et le rôle d'AhR apparait comme majeur dans la liaison entre rythmes et toxicité (Wang, C., et *al.*, 2014).
En revanche, le lien direct entre la toxicité de la dioxine et la dérégulation du système circadien chez l'Homme n'est pas totalement prouvé car des études contraires montrent que les effets délétères au niveau des gènes circadiens ne provoqueraient pas d'effets au niveau de la phase et de l'amplitude des rythmes biologiques (Pendergast, J.S., et *al.*, 2012).
D'autres mécanismes seraient alors mis en jeu pour expliquer l'augmentation de la toxicité de la dioxine par la variation de l'expression génique.

3.1.2. Hygiène de vie : Nutrition/Alcool/Stupéfiants

3.1.2.1. Alimentation : rôle dans les rythmes biologiques

Les aliments, à priori sans toxicité apparente, peuvent devenir « nocifs » pour l'organisme.
Il est, en effet, à présent connu le rôle d'une nourriture saine sur la santé humaine et, à contrario, les conséquences délétères de produits « gras » sur le système métabolique.
Cela va d'un surpoids à des maladies cardio-vasculaires dans les cas les plus graves voire dans certains cas des effets cancérogènes.

Mais depuis peu de temps, avec les études de plus en plus nombreuses sur la chronobiologie, le terme de « chrononutrition » est apparu également.
L'heure des repas, si elle est désynchronisée, a comme conséquence de dérégler le système digestif en impactant son rythme circadien endogène, élément central du bon fonctionnement organique. L'heure du repas apparaît comme un maillon primordial pour la synchronisation et le bon fonctionnement du métabolisme digestif (Oda, H., 2015).
Les moments auxquels une personne s'alimente seront déterminants également pour la synchronisation de tous les autres organes.
Le cumul d'une mauvaise alimentation et d'heures de repas décalées aura donc comme finalité des effets négatifs aggravés.

Oda, H. (2015) a testé des animaux en les faisant manger de manière continue sans respecter d'heures précises.

Les conclusions de cette étude montrent que l'horloge circadienne hépatique est totalement dérégulée ; dans ces circonstances, le cholestérol sanguin augmente.
En effet, le gène du CYP7A1 voit son expression modifiée, cytochrome impliqué dans la synthèse des acides biliaires. Ces derniers sont moins éliminés dans les selles.

En ce qui concerne le métabolisme glucidique, le glucose apparaît comme un synchroniseur important pour le rythme endogène des cellules hépatiques, mais aussi du SCN.
De nombreux aliments agissent indirectement sur la synchronisation des horloges périphériques ; absorbés oralement, ils passent par l'intestin et impactent aussi le rythme d'autres organes périphériques, comme le cortisol produit par les surrénales.

Il existe une hormone produite par l'intestin, l'oxyntomoduline, qui fait partie de la molécule de proglucagon (intervient dans la régulation de la glycémie). Cette hormone active des gènes importants dans le foie (Fig.29).

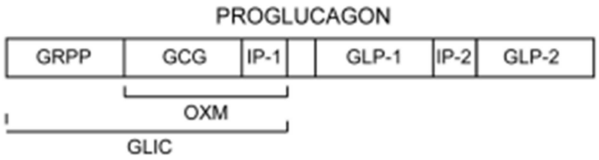


Figure 29 : Molécule de proglucagon composée d'oxyntomoduline (OXM) (Landgraf, D., et *al.*, 2015)

Une étude réalisée chez des souris démontre que cette hormone anorexigène (module l'énergie en agissant sur des tissus variés, par ex. le cerveau, pancréas…) influerait de manière directe sur la fonction transcriptionnelle en réinitialisant l'horloge circadienne endogène hépatique.
En effet, des taux élevés d'oxyntomoduline modifieraient l'expression génique de l'horloge hépatique. Les gènes concernés sont *Per 1* / *Per 2*. L'inhibition de la production d'oxyntomoduline modifie et inhibe à son tour l'induction des gènes *Per 1* et *Per 2* (Landgraf, D., et *al.*, 2015). Les protéines PER régulent le bon fonctionnement des mitochondries, élément central du métabolisme énergétique, en fonction des besoins de l'organisme (utilisation variée de nutriments) (Neufeld-Cohen, A., et *al.*, 2016).

La vitesse de vidange gastrique est elle aussi modulée par le système circadien.

Laermans, J., et *al.* (2014) ont montré qu'une restriction alimentaire induisait l'expression de l'ARNm des interleukines pro-inflammatoires IL-6 et IL-1α. Le taux de ghréline (hormone stimulant l'appétit) augmente et le poids diminue.
Le gène *Bmal 1* est lui aussi impliqué dans ce mécanisme en agissant comme « restaurateur », avec la ghréline, du poids corporel initial lors d'une diminution de l'alimentation. Il réagit comme un modulateur de l'adaptation alimentaire. Un régime gras modifie aussi l'état immunitaire et augmente l'état pro-inflammatoire dans l'estomac ou l'intestin (ulcères, syndrome du côlon irritable …).
Le type de cellules inflammatoires dépendra de *Bmal 1*. Le système immunitaire est donc finement lié au système circadien car une modification des cytokines pro-inflammatoires altère le système contractile gastro-intestinal.

Enfin, une alimentation grasse et hautement calorique peut induire une modulation des rythmes circadiens (Kim, S.-M., et *al.*, 2016).
Même si son mode d'action exact est encore inconnu, nous savons que l'expression génique circadienne oscille de manière importante avec comme conséquences des réponses pro-inflammatoires de l'organisme et les pathologies qui en découlent.

3.1.2.2. Alcool et effets circadiens

Les personnes consommant de l'alcool de manière chronique sont plus sujettes à avoir des problèmes de santé plus importants que celles en consommant de manière ponctuelle. Le système circadien n'y serait pas étranger.
En effet, de plus en plus de chercheurs ont démontré l'existence d'une corrélation précise entre les changements génétiques ou moléculaires intervenant dans la synchronisation des rythmes biologiques et la prise d'alcool.
Les horaires décalés et irréguliers ont parfois comme conséquences une consommation d'alcool chronique chez les personnes fragilisées (Silvain, C., 2008). Dans une autre mesure, un alcoolisme chronique peut lui toucher le système circadien endogène directement en modifiant son fonctionnement et par conséquences, causer des effets délétères sur l'organisme.

L'alcool, pris de manière chronique, peut dérégler le système circadien hépatique et causer des dommages sévères sur le foie (Zhou, P., et *al.*, 2015) (Fig.30).

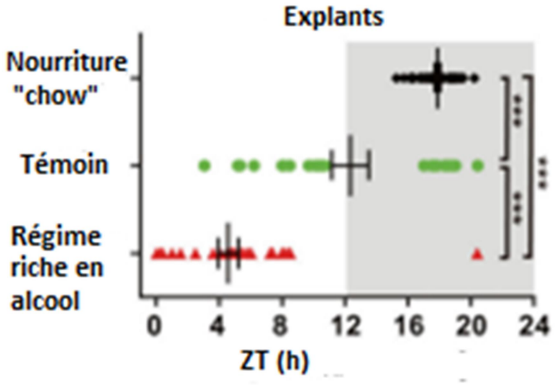


Figure 30 : Pics de phase d'expression de PER 2 au niveau des fragments de foie des souris divisées en 3 groupes (chow : nourriture riche en calories ; témoin : nourriture selon le protocole Lieber-De Carli ; régime encore plus riche en alcool) (Zhou, P., et *al.*, 2015)

Lors de cette étude, il a été mis en place différents régimes ; le premier (témoin) fait appel au liquide selon la formule de Lieber-De Carli : régime riche et haute dose d'alcool afin de causer une stéatose hépatique[27]; le deuxième est quasiment identique au témoin avec une dose d'alcool néanmoins plus élevée ; enfin le troisième (chow) correspond à un régime normal.
Nous voyons une nette différence au niveau des mesures prises sur les fragments de foie traités par ces 3 régimes. Le pic pour « chow » est décalé d'environ 6 heures contrairement au liquide témoin et d'environ 11 à 13 heures par rapport au régime riche en alcool.
Les phases d'expression sont plus avancées dans le temps pour un régime chronique riche en alcool contrairement à un régime classique.
L'alcool induit donc réellement une dérégulation des phases d'expression des facteurs du système circadien.

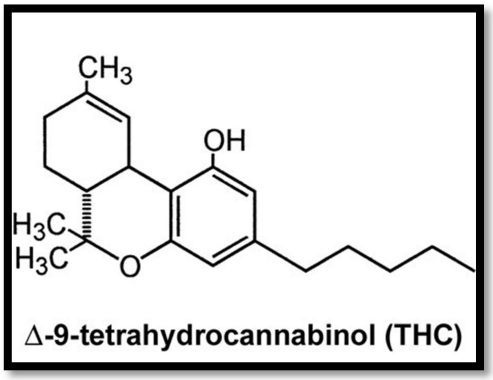
Les personnes dépendantes à l'alcool ont parfois une stimulation importante du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ce qui conduit à une inhibition du système circadien du cortisol, hormone importante dans la régulation homéostatique de l'organisme.
Le cycle circadien peut mettre du temps après le sevrage avant d'être de nouveau bien réglé (Louiset, E., 2009).

[27] Stéatose hépatique : maladie du foie

3.1.2.3. Stupéfiants et conduites addictives

Les drogues, dans leur globalité, ont toutes des effets délétères de manière plus ou moins marquée en fonction de la durée et du nombre d'administrations.
Les conséquences sur l'organisme sont maintenant bien connues, mais celles liées au système circadien le sont moins.
C'est l'objectif actuel de nombreux chercheurs de déterminer les mécanismes liant le processus d'addiction aux stupéfiants tels que le cannabis, la cocaïne, l'héroïne, ou les amphétamines, à l'horloge biologique afin d'optimiser les traitements futurs.

- **Cannabis**



Le cannabis est une plante contenant plusieurs « cannabinoïdes », molécules actives avec des effets différents sur l'organisme. Celui qui est le plus étudié à cause de ses effets majeurs psychiques est le THC (Δ9 tétrahydrocannabinol). Le THC s'attache aux récepteurs cannabinoïdes situés dans les zones du cerveau contrôlant la mémoire, les pensées, et la perception du temps.

En ce qui concerne cette drogue, plusieurs études ont été menées en particulier chez l'animal. Une étude de 2010 chez la souris à laquelle on a injecté par voie intraventriculaire des cannabinoïdes présents dans le cannabis, montre que ces derniers altèrent de manière significative le SCN et son rôle d'oscillateur central du rythme circadien (Acuna-Goycolea, et *al.*, 2010)
Cette altération s'opère par le biais du récepteur cannabinoïde CB1 présent dans le cerveau. En étant activé, il réduit la libération du GABA[28] au niveau présynaptique dans les SCN (Fig.31).

[28] GABA : neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, modulateur de l'excitation neuronale

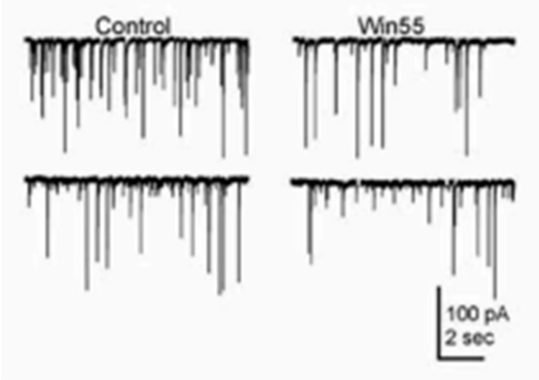


Figure 31 : Libération du GABA par le SCN (témoin = control ; agoniste cannabinoïde = Win55) (Acuna-Goycolea, et *al.*, 2010)

Avec l'agoniste cannabinoïde, on remarque la nette diminution de la libération du GABA au niveau pré-synaptique

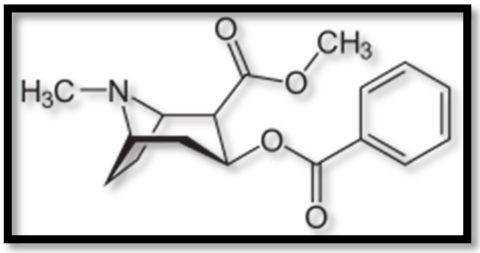
Cette inhibition pré-synaptique induit une augmentation de l'activité neuronale post-synaptique et donc une excitation neuronale plus élevée.

Cette modification des circuits neuronaux physiologiques a pour conséquence de dérègler le système circadien journalier « normal ».

D'autres résultats plus récents chez l'Homme étant exposé de manière chronique à la marijuana (cannabis), ont montré que cette drogue jouait le rôle d'un oscillateur qui influe également sur les rythmes chronobiologiques du corps (Whitehurst, L.N., et *al.*, 2015).

Il n'est pas précisé dans cette étude quel est le métabolite impliqué dans ce mécanisme. Toutefois, le THC[29] est surement le responsable majeur de ces variations (Perron, R.R., et *al.*, 2001).

- **Cocaïne**



Cocaïne

La cocaïne est un alcaloïde dérivé de la feuille de coca, une plante retrouvée en Amérique du Sud. Elle est illégale en France et dans de nombreux pays.

Elle génère une euphorie, une diminution de la fatigue et de la faim, une hyperthermie, une accélération du rythme cardiaque… Les effets neurologiques sont également très présents

[29] THC : Δ9-tétrahydrocannabinol

lors d'une prise chronique. La prise de cette drogue est fortement influencée par les rythmes chronobiologiques. Dans l'autre sens, cette consommation influe sur les systèmes centraux (SCN).

Une administration chronique conduit à déréguler les processus immunitaires et hormonaux, rallonge la durée du cycle circadien (Fig.32). Le rythme cardiaque fluctue tout comme la température corporelle. Elle annihile de manière progressive le sommeil et son cycle normal (même plusieurs semaines après l'arrêt). Les gènes *Per* (1, 2, 3) sont stimulés par cette prise de drogue. Les autres gènes de l'horloge le sont également (*Clock*, *Bmal* 1, ou *Cry* 1) (Stowie, A.C., et *al.*, 2015). Le gène *Per* 2, en particulier, est impliqué dans la dépendance à la cocaïne chez les humains (Brager, A.J., et *al.*, 2013).

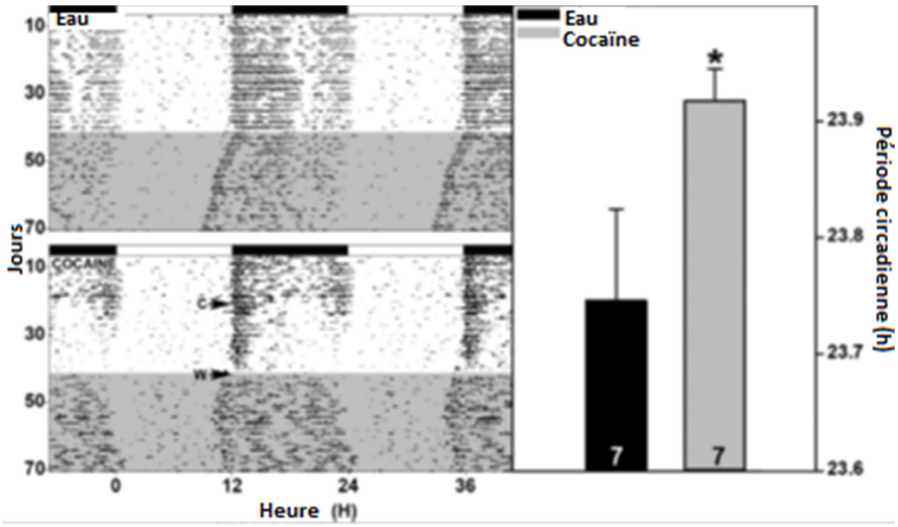
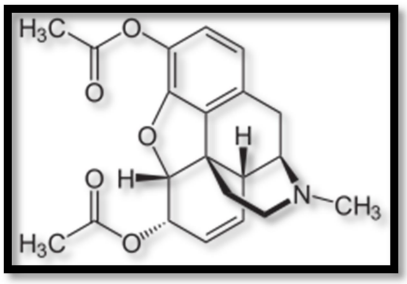


Figure 32 : Période circadienne chez des rats témoins et des rats recevant de l'eau avec de la cocaïne dissoute (Stowie, A.C., et *al.*, 2015)

Elle peut inhiber les processus neurologiques en altérant à long terme l'utilisation des neurotransmetteurs.
Elle augmente la transmission sérotoninergique (5 HT) à l'origine de la sensation d'euphorie.
Cette transmission est intimement liée au système circadien : les gènes de l'horloge s'expriment dans les neurones 5HT et le SCN reçoit des signaux sérotoninergiques (Prosser, R.A., et *al.*, 2014).

❖ **Héroïne**



Héroïne (Diacétylmorphine)

L'héroïne est une molécule dérivée de l'opium (morphine) et était utilisée à la base comme un antalgique. Elle est utilisée de manière détournée comme « drogue dure » et sa consommation est illégale. Ses effets sur l'organisme s'accompagnent d'euphorie, d'un état maniaque, d'une diminution de l'anxiété et troubles digestifs et cardiaques. Des effets psychogènes importants concernent les cas les plus graves.

Une étude chez des rats auxquels on administre de l'héroïne montre un changement total du cycle activité-repos. Ils sont plus éveillés que les « rats contrôle ». Il y a un inversement du modèle éveil/sommeil (Coffey, A.A., et *al.*, 2016) (Fig.33).

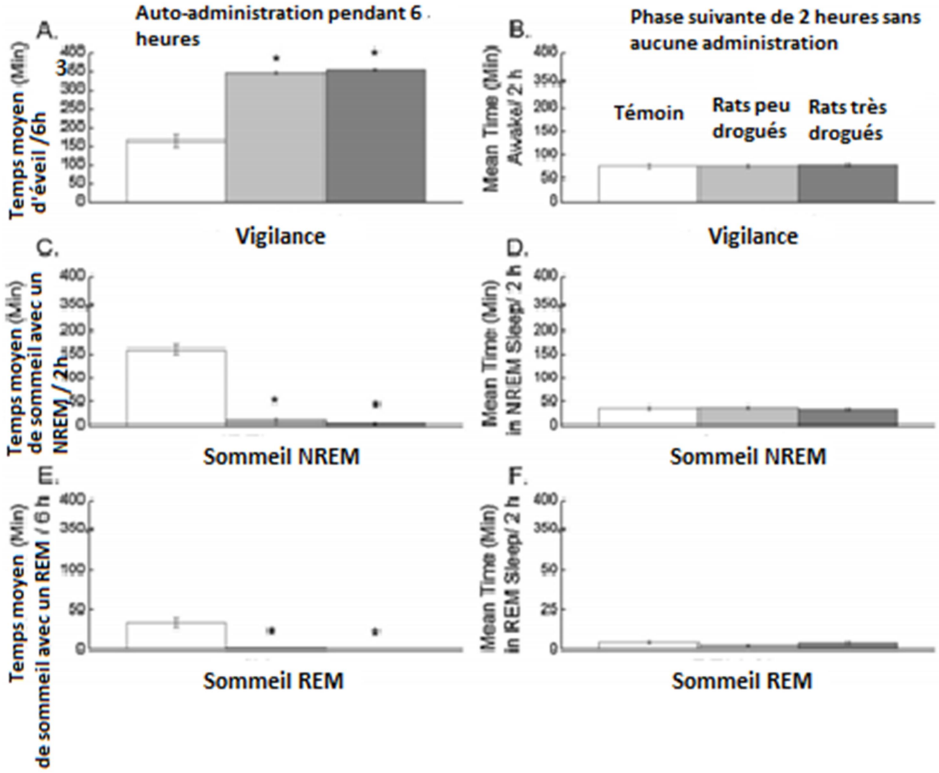
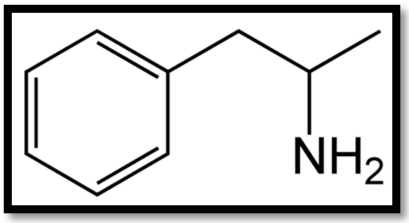


Figure 33 : Temps moyen d'éveil des rats lors de la phase de 6 heures d'auto-administration d'héroïne et lors de la phase suivante de 2 heures sans aucune administration (NREM : mouvement lent des yeux ; REM : mouvement rapide des yeux (Coffey, A.A., et *al.*, 2016)

Pendant la première phase (A, C, E), nous remarquons une nette augmentation de la phase d'éveil chez les rats prenant l'héroïne (histogramme grisé), un sommeil quasi absent (NREM et REM) contrairement aux rats témoins.
Lors de la seconde phase (B, D, F), la phase d'éveil est équivalente pour les rats non drogués et drogués. En ce qui concerne le sommeil, il est quasiment le même chez les rats témoins que chez les rats exposés à l'héroïne (temps moyen assez bas par rapport à la première phase).

❖ Amphétamines

- Amphétamine :



Amphétamine

C'est le chef de file de la famille des amphétamines (1-phénylpropan-2-amine). Il est utilisé comme neurostimulant avec un effet anorexigène.

Bergheim et *al.* (2012) ont étudié les effets d'une administration sur une longue période d'amphétamine à des rats mâles adolescents (0.6 mg/kg). L'amphétamine en une seule injection augmente l'activité locomotrice au début de la phase lumineuse, et diminue au milieu de ce cycle. Le rythme circadien n'est vraiment modifié de manière significative qu'au bout du 6ème jour de l'essai. Cette étude démontre un véritable effet chronique sur le rythme circadien de l'activité locomotrice chez le rat adolescent exposé à une dose fixe d'amphétamine chaque jour. Le modèle chronobiologique est décalé par rapport aux rats témoins (Fig.34). Cette drogue exerce un effet sûrement indirect sur les gènes circadiens, avec une persistance des effets de manière prolongée après l'arrêt de l'administration de l'amphétamine.

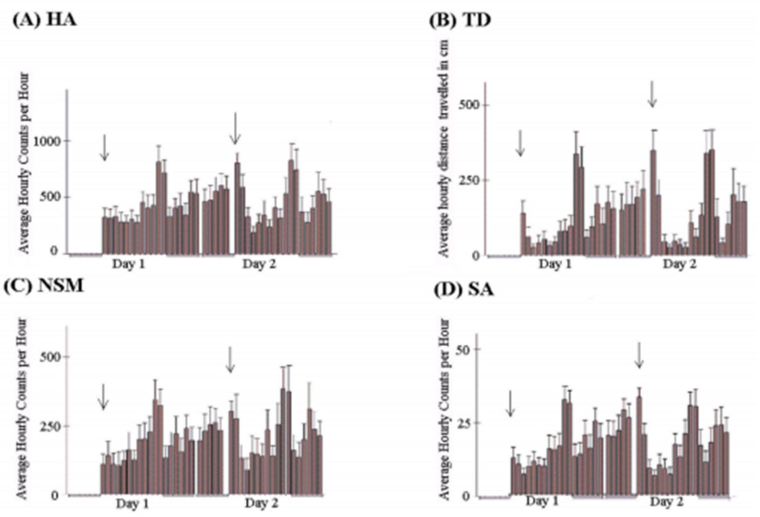
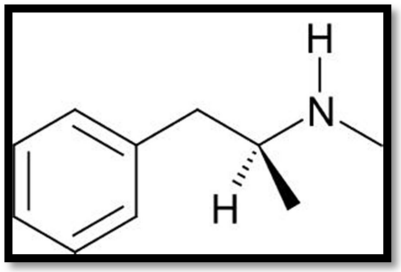


Figure 34 : Activité des différents paramètres locomoteurs (HA, TD, NSM et SA[1]) lors du jour 1 (témoin) et du jour 2 (début d'administration de l'amphétamine) (Bergheim et *al.*, 2012)

Le graphique ci-dessus montre une augmentation nette de l'activité de chaque paramètre au début du jour 2 contrairement au jour 1 (juste après la fin de la période d'obscurité). Enfin, par rapport au jour 1, l'activité pendant le jour 2 diminue énormément au milieu de la phase diurne. Le modèle comportemental est totalement inversé.

- Métamphétamine



Métamphétamine

La métamphétamine est également une drogue puissante sous forme de cristaux, avec des effets hallucinogènes, psychostimulants et neurologiques importants.

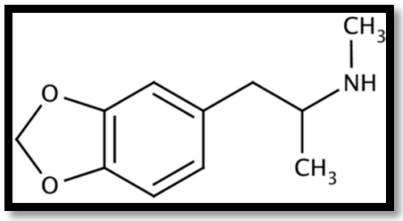
L'administration de métamphétamine décale l'heure de prise de nourriture chez le rat (Pendergast, J.S., et *al.*, 2014).

Elle agit au niveau des horloges périphériques en relation avec le SCN.
Lors d'une autre étude chez des rats avec plusieurs populations distinctes, un dérèglement circadien avec un effet de jet-lag[30] chronique est initié chez certains d'entre eux.

[30] Jet-lag : décalage horaire physiologique

Les rats qui ont été pré-exposés à la métamphétamine et ayant subi ce jet-lag ont montré un changement significatif (augmentation) dans la consommation après abstinence comparé aux autres groupes.
Cela démontre que ces changements rythmiques influent négativement et amènent à une addiction progressive (le dérèglement circadien favorise les changements neurobiologiques induits par la substance) (Doyle, S.E., et *al.*, 2015).

- Ecstasy (MDMA)



Méthylènedioxy-méthylamphétamine (MDMA)

L'ecstasy (ou son nom officiel MDMA) appartient à la famille des amphétamines ; il exerce un effet psychogène sur le SNC avec notamment une prédominance d'effets hallucinogènes.

Koczor et *al.* (2015) ont testé l'effet d'injections de MDMA sur des cœurs de souris afin de voir si elles modifiaient la physiologie cardiaque (Fig.35).
Les souris ayant été exposées à cette drogue tous les jours pendant 10 et 35 jours ont leur cœur qui a augmenté de manière importante. En revanche, pour celles ayant eu 10 jours d'ecstasy puis 25 jours de washout (non exposition à la drogue) sont moins touchés ; le fait d'arrêter le traitement « rétablit » la physiologie cardiaque.

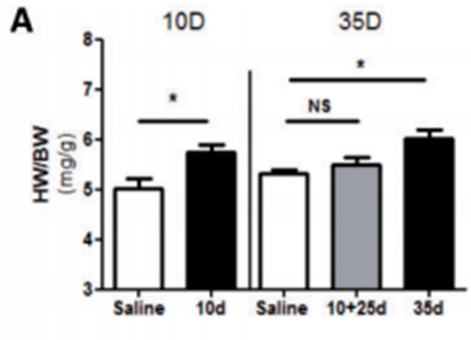


Figure 35 : Poids du cœur des souris témoins (« Saline ») et souris droguées (10d : 10 jours ; 35d : 35 jours ; 10 + 25 d : 10 jours de traitement suivis de 25 jours sans MDMA) (Koczor et *al.*, 2015)

En outre, le rythme circadien au niveau de l'expression des gènes *Clock*, *Per* (CLOCK, PER 3) et du facteur ARNTL (décrit précédemment) est modifié après le traitement à court et long terme par l'ecstasy. Or, ces gènes interviennent dans la rythmicité circadienne du cœur. La

toxicité cardiaque induite directement ou indirectement par le MDMA (effets neurologiques qui induisent après l'effet cardiaque) provoque une arythmie.
L'effet à long terme de l'ecstasy est toujours présent même après l'arrêt du traitement ; cela modifie par conséquent le taux de survie de l'animal à posteriori.

3.1.2.4. Impact de la consommation de tabac sur la chronobiologie

Les effets délétères de la consommation de tabac sur les fonctions pulmonaires (entre autres) sont connus depuis longtemps. Mais la notion d'un intermédiaire chronobiologique est connue depuis peu de temps et encore imprécise.

Des chercheurs ont étudié récemment l'impact de la fumée de cigarette sur des souris, en s'attachant aux conséquences pulmonaires et circadiennes.
Ces souris ont été exposées de manière courte (10 jours) et longue (6 mois). Les résultats montrent que l'exposition chronique au tabac provoque une altération de l'expression de *Per* 1 et *Per* 2 au niveau des poumons (Hwang, J.-W., et *al.*, 2014).
Elle provoque également, en exposition courte, une réduction de l'amplitude de l'expression de *Per* 1, *Clock*, et *Bmal1*.
De plus, les effets sont aussi présents au niveau des tissus neuronaux avec une diminution de l'activité locomotrice couplée à un dérèglement des comportements habituels en fonction de l'heure de la journée et de la nuit.

Ils ont étudié également la rythmicité de l'expression des cytokines pro-inflammatoires au niveau des poumons (Fig.36). On note une différence notable entre les souris témoins (non exposées au tabac) et les souris exposées.

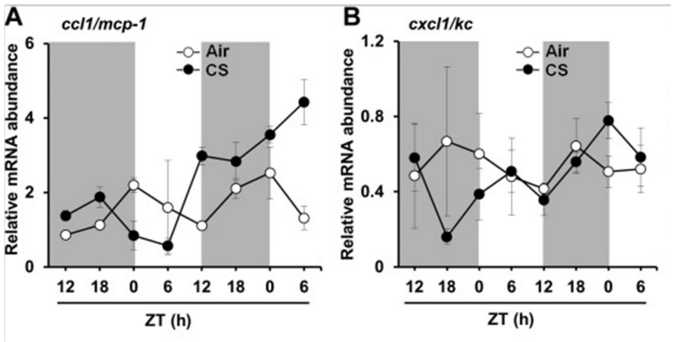


Figure 36 : Expression des cytokines pro-inflammatoires au niveau des poumons en fonction du temps (air normal (« Air ») et fumée de cigarette (« CS »)) (Hwang, J.-W., et *al.*, 2014)

La figure A correspond à la cytokine « mcp-1 », c'est-à-dire « monocyte chemoattractant protein 1 » ; elle régule l'infiltration des tissus par les monocytes et macrophages.
La figure B correspond à la cytokine « kc », c'est-à-dire « keratinocyte chemoattractant » ; elle est impliquée dans les phénomènes d'inflammation et de formations tumorales.

En conclusion, le fait d'être exposé au tabac influe sur l'expression génique circadienne et, par conséquent, potentialise les effets délétères au niveau pulmonaire en augmentant l'expression des cytokines pro-inflammatoires et la pathogenèse.

3.1.2.5. Résumé des différentes études

En conclusion, les données expérimentales montrent un véritable lien entre l'exposition aux produits toxiques et les variations circadiennes.
Les différentes études menées sont pour la plupart centrées sur les animaux (souris et rats).
L'heure de la journée où un composé est le plus toxique pour l'organisme dépendra en grande majorité de la nature du xénobiotique.
Un même xénobiotique peut être régulé par le système circadien et être à l'origine d'une altération de ce système. Dans ce cas, on note des effets pathologiques parfois distincts des effets habituels du produit toxique à cause du décalage des rythmes de l'organisme (physiologie hormonale déréglée, problèmes cardiovasculaires (système glucidique et lipidique modifié…).

Les gènes circadiens sont intimement liés aux différents processus physiologiques et le fait qu'un xénobiotique intervienne dans son expression, peut inverser les rythmes et provoquer des pathologies aiguës ou chroniques.

Enfin, les processus d'addictions sont maintenant mieux connus et permettront à l'avenir de montrer le rôle prépondérant du maintien des rythmes circadiens afin de guérir un patient, en diminuant les effets secondaires possibles. L'une des options proposées pourrait être la luminothérapie, qui en remettant en ordre le cycle circadien, aiderait à prévenir les consommations abusives (Siporin, S., 2014).

QUATRIEME PARTIE : RISQUES PROFESSIONNELS

4. Chronotoxicologie et risques professionnels

4.1. Travail posté

Le travail posté est un travail organisé en différentes équipes sur un même poste se relayant et travaillant de manière discontinue ou continue.
Les employés effectuent plusieurs rotations sur plusieurs heures continues mais jamais effectuées sur la même période.

Ce mode de travail occasionne la plupart du temps des problèmes de santé chez les travailleurs soumis à ce rythme durant plusieurs années voire plusieurs décennies.
C'est le cas typique chez les employés de l'industrie (usines, rotation des postes…).

Le fait d'effectuer de tels rythmes de travail est un facteur prépondérant de risque de cancer chez l'Homme ; l'IARC a déclaré en 2007 que le travail posté était probablement cancérogène pour l'Homme, avec un risque majoré de cancer de la prostate, cancer de l'endomètre, colorectal et de lymphome (non hodgkinien).

Une autre conséquence néfaste est le cancer du sein chez la femme. Benabu et *al.* (2015) ont montré qu'il existait un lien probable de cause à effet en listant de nombreuses études cas-témoins faites entre 1996 et 2015 ; même s'il existe des disparités dans les résultats dues notamment à des conditions d'exposition et d'expériences différentes.
Ces études ont pour la plupart (17 sur 25) montré une corrélation entre le risque d'apparition de cancer du sein et le travail posté (en particulier chez les femmes travaillant de manière postée depuis de nombreuses années (> 20 ans) (Schernhammer et *al.*, 2006 ; Hansen, 2001 ; Lie et *al.*, 2006).

Des cas de fausses couches, retards de croissance du foetus ont été observés chez certaines femmes enceintes travaillant la nuit.

Cette conclusion est appuyée par d'autres études faisant apparaître le rôle central de la mélatonine qui, n'étant pas produite dans des conditions de lumière (artificielle ou naturelle), provoquerait une augmentation du taux d'œstrogènes et donc le développement de cellules cancéreuses hormonosensibles au niveau mammaire (Benabu, J.-C., et *al.*, 2015).

La mélatonine aurait une fonction antimitotique au niveau des cellules tumorales, anti-oxydante et augmente l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs (*p53*).

Mais il ne faut pas oublier qu'il y a d'autres variables à prendre en compte comme le statut hormonal (ménopause ou non), l'origine géographique, les habitudes alimentaires… (Benabu, J.-C., et *al.*, 2015) comme le montrent les figures suivantes (Fig. 37 et fig. 38).

Years on rotating night shift	No. of case subjects	Age-adjusted RR (95% CI)	Multivariate RR† (95% CI)
Premenopausal women			
Never‡	121	1.0	1.0
1–14 y	174	1.23 (0.98 to 1.56)	1.23 (0.97 to 1.55)
≥15 y§	14	1.30 (0.75 to 2.26)	1.34 (0.77 to 2.33)
P_{trend}		.13	.12‖
Postmenopausal women			
Never‡	801	1.0	1.0
1–14	1146	1.09 (1.00 to 1.20)	1.06 (0.97 to 1.16)
15–29	120	1.02 (0.84 to 1.24)	1.05 (0.87 to 1.27)
≥30	58	1.45 (1.11 to 1.90)	1.36 (1.04 to 1.78)
P_{trend}		.02	.05‖

Figure 37 : Risque relatif (RR) d'apparition de cancer du sein en fonction du statut hormonal (« premenopausal women » : femmes pré-ménopausées ; « postmenopausal women » : femmes ménopausées) et en fonction de la durée de travail effectué de manière postée (Schernhammer, E.S et *al.*, 2001)

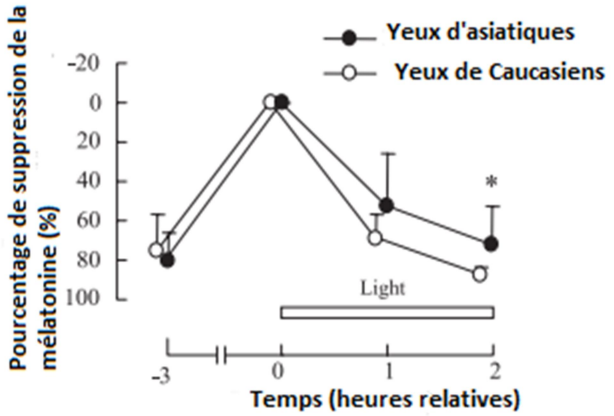


Figure 38 : Pourcentage de suppression de la mélatonine en fonction du temps et de la luminosité chez des populations humaines différentes (Asiatiques et Caucasiens) avec des colorations des yeux différentes (Higuchi, S., et *al.*, 2007)

Le travail de nuit dérégule donc à long terme le cycle circadien et peut aussi avoir un impact sur la production ou non de leptine, hormone anabolisante, qui permet d'éviter une obésité et les maladies cardiovasculaires qui en découlent (diabète de type 2, hyperlipidémie…).
Cette conséquence a déjà été évoquée précédemment. Les mauvaises habitudes alimentaires (grignotage, alimentation grasse..) d'un travailleur de nuit peuvent causer ce dérèglement métabolique.

Par ailleurs, une étude récente sur des hommes sains dont le sommeil était modifié (2 conditions : restriction modérée du sommeil (6h/j) et restriction importante (4.5h/j) ont démontré que les rythmes de prise de repas étaient variables (Sargent, C., et *al.*, 2016).
L'impact de la restriction du sommeil sur la faim et la satiété est « dose-dépendant »).

Pour éviter le plus possible d'être « désynchronisée », la personne doit effectuer des rotations de poste dans le sens horaire parce que les rythmes endogènes circadiens tendent à compter un peu plus de 24h.

4.2. Accidents de travail dus aux modifications de comportement

Le fait d'effectuer des travaux de nuit ou dans des conditions difficiles (manque de sommeil, peu de pauses, alimentation restrictive..) ou avec des conduites addictives dues à un stress ou une modification psychologique (dépression…) peut entraîner des accidents de travail.

Une étude récente effectuée sur les recensements en milieu hospitalier des accidents de travail du personnel soignant montre que les personnes travaillant la nuit ou en fin de semaine composaient l'essentiel des sujets ayant eu ces accidents.
Les horaires décalés, le travail posté, diminue la vigilance et avec l'impact sur le rythme circadien, diminue la condition mentale et physique de l'employé (Aroui, H., et *al.*, 2015).
Le fait également d'avoir des postes de longue durée augmente le risque d'erreur du travailleur et peut causer par exemple une exposition accidentelle à un toxique ou une mauvaise manipulation et par conséquent augmenter le risque d'un incident grave.

Le travail posté a d'ailleurs été inclus dans les facteurs de pénibilité à prendre en compte dans la loi de réforme sur les retraites en 2014, ce qui confirme son impact important sur la santé d'un individu.

L'exposition à des produits chimiques ou toxiques sera plus à risque chez une personne travaillant de manière décalée avec son rythme circadien car la vigilance sera moins forte. Il aura également un décalage métabolique et développera donc une sensibilité plus accrue la nuit que la journée à ces xénobiotiques (Amiard, V., et *al.*, 2015). Les parties développées précédemment sur le métabolisme des toxiques en fonction des variations du rythme circadien peuvent être reliées de manière directe au personnel travaillant la nuit.

4.3. Maladies professionnelles

4.3.1. Revue des différents risques

Les travailleurs postés ou de nuit sont soumis à différentes pathologies telles que l'hypertension artérielle, les perturbations du bilan lipidique (augmentation du LDL-cholestérol et des triglycérides), une augmentation de la glycémie (diabète de type 2, résistance à l'insuline).
Des troubles gastro-intestinaux peuvent également apparaître (ulcères, reflux gastro-oesophagien).

D'autres maladies plus invalidantes et graves sont les cancers (cancers du sein, prostate, poumon,…).
Ces dernières, de plus en plus fréquentes, augmenteront dans les années à venir, sûrement à cause de l'impact des expositions aux produits toxiques tels que les HAP, les métaux lourds, les pesticides, les solvants…
Dans ce dernier cas, les reconnaissances par la sécurité sociale se font grâce aux tableaux de maladies professionnelles avec une indemnisation du travailleur.
Dans tous les cas, ces soins sont pris en charge à 100% par la caisse d'assurance maladie.

A contrario, les maladies dues au travail posté et de nuit ne sont pour l'instant pas reconnues comme maladies professionnelles. Il serait nécessaire de prendre en compte l'impact de « l'horloge biologique ». Mais si le lien de causalité est prouvé, elles peuvent être reconnues comme « maladies contractées en service ».
La France pourrait éventuellement à terme prendre exemple sur le Danemark qui, depuis quelques années, établit en tant que maladie professionnelle les cancers du sein chez les femmes ayant travaillé pendant plus de 10 ans de nuit ou de manière postée.

Les conséquences de ces habitudes chroniques de travail peuvent être à l'origine de conduites addictives (prise permanente d'alcool, prise de médicaments ou stupéfiants pour tenir le rythme : somnifères, anxiolytiques, drogues…). Un nucléoside, l'adénosine, va réguler l'expression génique circadienne au niveau du striatum, zone située au niveau cérébral ; elle a un rôle dans la consommation d'alcool. Une modification (inhibition) de sa fonction tendra alors à augmenter cette consommation chez un individu (Ruby, C.L., et *al.*, 2014).

En effet, le fait de décaler son rythme biologique peut altérer le psychisme et conduire à un état anxieux voire dépressif, ainsi qu'à des troubles du sommeil amenant à une surconsommation d'hypnotiques. Cela peut donc amener à des effets secondaires importants qui sont à prendre en compte dans le diagnostic.

4.3.2. Prévention des risques

Les employés doivent être informés de manière précise et simple sur les mesures à prendre pour protéger leur santé.

Pour les sujets travaillant la nuit, il est impératif d'effectuer une visite médicale avant l'affectation au poste de nuit, une visite médicale périodique tous les 6 mois et une visite médicale à la demande du salarié.
Les objectifs seront d'évaluer l'état de santé et éventuellement de prescrire des examens complémentaires ou spécialisés, de délivrer une fiche de suivi médical d'aptitude avec les propositions ou observations à l'attention de l'employeur, d'informer sur les incidences potentielles du travail de nuit sur la santé, et donner les conseils et précautions à prendre.

Weibel et *al.* (2014) ont établi plusieurs mesures de prévention pour les personnes travaillant de manière longue et postée (12 heures). Cette durée de travail est d'ailleurs exceptionnelle et n'est établie que par accord dans l'entreprise. Ce genre de poste est surtout vu dans le secteur médical où le service doit être assuré continuellement.
Il faudrait éviter que la population âgée ne soit affectée à ce genre de poste, aménager les pauses, et établir une surveillance de ces travailleurs en écartant ceux qui sont physiquement ou moralement incapables de tenir ce rythme.

CONCLUSION

Dans cette thèse, nous nous sommes donc attachés à montrer l'importance de la chronobiologie sur les effets de xénobiotiques majeurs, responsables d'effets toxiques plus ou moins graves pour l'Homme, dans différentes situations.
Le domaine industriel est alors le plus important en terme d'exposition car de nombreux produits chimiques tels que les solvants, hydrocarbures aromatiques polycycliques ou encore les métaux lourds sont à l'origine de pathologies souvent chroniques (exposition permanente ou régulière).

Il a été mis en évidence que les mécanismes chronobiologiques (système circadien) interviennent sur l'apparition ou la cinétique de développement des pathologies associées à certaines de ces substances toxiques voire mutagènes. Des études ont montré une corrélation entre les mécanismes endogènes de régulation et leur impact sur les systèmes métaboliques (en particulier hépatique).

Ainsi, la détoxification peut parfois être perturbée par les changements de rythmes et les conséquences biologiques seront une modification de l'activité du produit chimique (augmentation de la toxicité, diminution de l'élimination…).
Les études réalisées sont la plupart du temps sur un modèle animal mais les auteurs ont pu transposer les résultats à l'Homme.

Par ailleurs, la modification de l'effet toxique peut s'effectuer justement par une toxicité directe du xénobiotique sur le système circadien (mutation génétique), et par conséquent modifier les effets sur l'organisme.

Enfin, les risques professionnels liés à un dérèglement chronobiologique et notamment le travail posté apparaissent comme des éléments supplémentaires dans les variations de l'incidence de pathologies.

Il existe encore peu d'études mettant en relation directe ces différents aspects mais les récentes données animales (la plupart du temps applicables à l'Homme) montrent qu'il serait sûrement nécessaire d'effectuer un meilleur suivi des travailleurs les plus exposés à des produits chimiques en fonction de leurs contraintes de travail (décalages rythme repos-

travail, travail de nuit…) mais aussi de déterminer les heures de travail à lesquelles ils seront le moins susceptibles de déclencher un syndrome pathologique.

D'ici quelques années, nul doute que les recherches scientifiques avanceront en ce sens et montreront la place prépondérante de la chronobiologie dans le domaine de la toxicologie et dans celui de la médecine du travail.

ANNEXE

Composés métabolisés par le CYP2E1 : (Tanaka, E., et al., 2000)

Halogenated anaesthetics	**Halogenated hydrocarbons**
Halothane	Carbon tetrachloride
Enflurane	Chloroform
Sevoflurane	Dichloromethane
Methoxyflurane	1,2-Dichloropropane
Isoflurane	1,2-Dibromoethane
Analgesics	Ethylene dibromide
Acetaminophen	1,1,2,2-Tetrachloroethane
(Paracetamol)	1,1,1,2-Tetrafluoromethane
Antidepressants	Ethylene dichloride
Fluoxetine	Methylene chloride
Antibacterials	Trichloroethylene
Sulfadiazine	Vinyl chloride
Antiepileptics	**Heterocyclic compounds**
Phenobarbital	Isoniazid
Felbamate	Pyrazole
CNS stimulant	Pyridine
Caffeine	3-Hydroxypyridine
Bronchodilator	**Ketones**
Theophylline	Acetone
Muscle relaxant	2-Butanone
Chlorzoxazone	Methyl *t*-butyl ketone
Alcohols	**Nitrosamines**
n-Butanol	N,N-Dimethylnitrosamine
Ethanol	N,N-Diethylnitrosamine
Methanol	N-Methyl-N-butyl-
n-Pentanol	nitrosamine
Propanol	**Alkanes**
Aromatic hydrocarbons	Ethane
Benzene	Hexane
Styrene	Pentane
Toluene	**Others**
o,m,p-Xylene	Aniline
Ethers	*p*-Nitrophenol
Diethylether	
2-Methoxymethylether	
Methyl t-butyl ether	

BIBLIOGRAPHIE

Lanouzière, H., 2012. Prévenir la santé et la sécurité au travail - vol 2: Risques - Acteurs - Sanctions. Editions Lamy.

Touitou, Y., 2016. À propos du système circadien chez l'homme : de l'horloge interne à la sécrétion de mélatonine. Annales Pharmaceutiques Françaises.

Klarsfeld, André, 2015. At the dawn of chronobiology. BibNum.

Site Inserm, 2001. Chronobiologie, les 24 heures de l'organisme.

Rana S., Mahmood S., 2010. Circadian rhythm and its role in malignancy. Journal of Circadian Rhythms.

Clarisse, R., 2001. Rythmes de l'enfant : De l'horloge biologique aux rythmes scolaires

Sukumaran, S., Almon, R.R., DuBois, D.C., Jusko, W.J., 2010. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. Advanced Drug Delivery Reviews, Chrono-Drug-Delivery Focused on Biological Clock: Intra- and Inter-Individual Variability of Molecular Clock 62, 904–917

Ozturk, N., Lee, J.H., Gaddameedhi, S., Sancar, A., 2009. Loss of cryptochrome reduces cancer risk in p53 mutant mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 106, 2841–2846.

Gachon, F., Olela, F.F., Schaad, O., Descombes, P., Schibler, U., 2006. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. Cell Metab. 4, 25–36.

Pan, X., Hussain, M.M., 2009. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. J Lipid Res 50, 1800–1813.

Chen, L., Yang, G., 2015. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system. Front Pharmacol 6, 71.

Reinke, H., Asher, G., 2016. Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. Gastroenterology 150, 574–580.

Lavery, D.J., Lopez-Molina, L., Margueron, R., Fleury-Olela, F., Conquet, F., Schibler, U., Bonfils, C., 1999. Circadian Expression of the Steroid 15 α-Hydroxylase (Cyp2a4) and Coumarin 7-Hydroxylase (Cyp2a5) Genes in Mouse Liver Is Regulated by the PAR Leucine Zipper Transcription Factor DBP. Mol Cell Biol 19, 6488–6499.

Zhang, Y.-K.J., Yeager, R.L., Klaassen, C.D., 2009. Circadian Expression Profiles of Drug-Processing Genes and Transcription Factors in Mouse Liver. Drug Metab Dispos 37, 106–115.

Niot-Mansart, V., Muhamedi, A., Arnould, J-P., 2005. A competitive ELISA detecting 7-méthylguanosine adduct induced by N-Nitrosodiméthylamine. Hum Exp Toxicol., 24 :89-94

Ben Chaaben, A., Abaza, H., Douik, H., Chaouch, L., Ayari, F., Ouni, N., Mamoghli, T., Ben Guezella, D., Mejri, R., Harzallah, L., Guemira, F., 2015. Polymorphisme génétique du cytochrome P450 2E1 et le risque du cancer du nasopharynx. Bulletin du Cancer 102, 967–972.

Solocinski, K., Gumz, M.L., 2015. The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms. Journal of Biological Rhythms 30, 470–486.

Gamble, K.L., Berry, R., Frank, S.J., Young, M.E., 2014. Circadian clock control of endocrine factors. Nat Rev Endocrinol 10, 466–475.

Goel, N., Stunkard, A.J., Rogers, N.L., Van Dongen, H.P.A., Allison, K.C., O'Reardon, J.P., Ahima, R.S., Cummings, D.E., Heo, M., Dinges, D.F., 2009. Circadian Rhythm Profiles in Women with Night Eating Syndrome. J Biol Rhythms 24, 85–94.

Koren, D., O'Sullivan, K.L., Mokhlesi, B., 2015. Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. Curr. Diab. Rep. 15, 562.

Cutolo, M., Straub, R.H., 2008. Circadian rhythms in arthritis: Hormonal effects on the immune/inflammatory reaction. Autoimmunity Reviews, Special Issue on Mosaic of Autoimmunity 7, 223–228.

Arnould, J-P., Hermant A., Lévi-Valensi P., Belegaud J., 1998. Detection of benzo(a)pyrene-DNA adducts in the DNA extracted from leukocytes of « heavy » smokers. Pathol. Biol, 10, 787-790.

Tanimura, N., Kusunose, N., Matsunaga, N., Koyanagi, S., Ohdo, S., 2011. Aryl hydrocarbon receptor-mediated Cyp1a1 expression is modulated in a CLOCK-dependent circadian manner. Toxicology, This issue includes Proceedings of the Annual Congress of The British Toxicology Society 290, 203–207.

Gentner, N.J., Weber, L.P., 2011. Intranasal benzo[a]pyrene alters circadian blood pressure patterns and causes lung inflammation in rats. Arch. Toxicol. 85, 337–346.

Rojas-Castañeda, J.C., Vigueras-Villaseñor, R.M., Rojas, P., Chávez-Saldaña, M., Gutiérrez-Pérez, O., Montes, S., Ríos, C., 2011. Alterations induced by chronic lead exposure on the cells of circadian pacemaker of developing rats. Int J Exp Pathol 92, 243–250.

Yokoyama, K., Araki, S., Sato, H., Aono, H., 2000. Circadian rhythms of seven heavy metals in plasma, erythrocytes and urine in men: observation in metal workers. Ind Health 38, 205–212.

Rusanov, A.L., Smirnova, A.V., Poromov, A.A., Fomicheva, K.A., Luzgina, N.G., Majouga, A.G., 2015. Effects of cadmium chloride on the functional state of human intestinal cells. Toxicology in Vitro 29, 1006–1011.

Miura, N., Yanagiba, Y., Ohtani, K., Mita, M., Togawa, M., Hasegawa, T., 2012. Diurnal variation of cadmium-induced mortality in mice. J Toxicol Sci 37, 191–196.

Lafuente, A., 2013. The hypothalamic–pituitary–gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. Food and Chemical Toxicology 59, 395–404.

Jiménez Ortega, V., Cano-Barquilla, P., Scacchi, P.A., Cardinali, D.P., Esquifino, A.I., 2011. Cadmium-Induced Disruption in 24-h Expression of Clock and Redox Enzyme Genes in Rat Medial Basal Hypothalamus: Prevention by Melatonin. Front. Neurol. 2.

Jiménez-Ortega, V., Cano Barquilla, P., Fernández-Mateos, P., Cardinali, D.P., Esquifino, A.I., 2012. Cadmium as an endocrine disruptor: Correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin. Free Radical Biology and Medicine 53, 2287–2297.

Goullé, J.-P., Guerbet, M., 2015. Recensement des niveaux d'intoxications mortelles par l'arsenic, le chrome, le mercure, le plomb, le thallium. Toxicologie Analytique et Clinique.

Nisse, P., 2012. Chapitre 23 - Intoxications par les produits phytopharmaceutiques A2 - Kintz, P., in: Traité De Toxicologie Médico-judiciaire (2e Édition). Elsevier Masson, Paris, pp. 689–732.

Carroll, R., Metcalfe, C., Gunnell, D., Mohamed, F., Eddleston, M., 2012. Diurnal variation in probability of death following self-poisoning in Sri Lanka--evidence for chronotoxicity in humans. Int J Epidemiol 41, 1821–1828.

Gordon, C.J., Mack, C.M., 2001. Diurnal variation in thermoregulatory response to chlorpyrifos and carbaryl in the rat. Toxicology 169, 93–105.

Magroun, I., Ladhari, N., Ben Charada, N., Ben Amor, A., Chahed, M.K., Gharbi, R., 2015. Psychosyndrome organique chez des salariés exposés aux solvants organiques. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 76, 142–149.

Bruckner, J.V., Ramanathan, R., Lee, K.M., Muralidhara, S., 2002. Mechanisms of circadian rhythmicity of carbon tetrachloride hepatotoxicity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 300, 273–281.

Manzella, N., Bracci, M., Staffolani, S., Strafella, E., Rapisarda, V., Valentino, M., Amati, M., Copertaro, A., Santarelli, L., 2013. Styrene altered clock gene expression in serum-shocked cultured human fibroblasts. Biosci. Biotechnol. Biochem. 77, 1296–1298.

Wang, C., Zhang, Z.-M., Xu, C.-X., Tischkau, S.A., 2014. Interplay between Dioxin-mediated signaling and circadian clock: a possible determinant in metabolic homeostasis. Int J Mol Sci 15, 11700–11712.

Pendergast, J.S., Yamazaki, S., 2012. The mammalian circadian system is resistant to dioxin. J. Biol. Rhythms 27, 156–163.

Oda, H., 2015. Chrononutrition. J. Nutr. Sci. Vitaminol. 61 Suppl, S92-94.

Landgraf, D., Tsang, A.H., Leliavski, A., Koch, C.E., Barclay, J.L., Drucker, D.J., Oster, H., 2015. Oxyntomodulin regulates resetting of the liver circadian clock by food. Elife 4, e06253.

Neufeld-Cohen, A., Robles, M.S., Aviram, R., Manella, G., Adamovich, Y., Ladeuix, B., Nir, D., Rousso-Noori, L., Kuperman, Y., Golik, M., Mann, M., Asher, G., 2016. Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 113, E1673-1682.

Laermans, J., Broers, C., Beckers, K., Vancleef, L., Steensels, S., Thijs, T., Tack, J., Depoortere, I., 2014. Shifting the circadian rhythm of feeding in mice induces gastrointestinal, metabolic and immune alterations which are influenced by ghrelin and the core clock gene Bmal1.

Kim, S.-M., Neuendorff, N., Chapkin, R.S., Earnest, D.J., 2016. Role of Inflammatory Signaling in the Differential Effects of Saturated and Poly-unsaturated Fatty Acids on Peripheral Circadian Clocks. EBioMedicine 7, 100–111.

Silvain, C., 2008. Horloge endogène et consommation d'alcool.

Zhou, P., Werner, J.H., Lee, D., Sheppard, A.D., Liangpunsakul, S., Duffield, G.E., 2015. Dissociation between diurnal cycles in locomotor activity, feeding behavior and hepatic PERIOD2 expression in chronic alcohol-fed mice. Alcohol 49, 399–408.

Louiset, E., 2009. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XIII - n° 3.

Acuna-Goycolea, C., Obrietan, K., van den Pol, A.N., 2010. Cannabinoids excite circadian clock neurons. J Neurosci 30, 10061–10066.

Whitehurst, L.N., Fogler, K., Hall, K., Hartmann, M., Dyche, J., 2015. The effects of chronic marijuana use on circadian entrainment. Chronobiol. Int. 32, 561–567.

Perron, R.R., Tyson, R.L., Sutherland, G.R., 2001. Delta9 -tetrahydrocannabinol increases brain temperature and inverts circadian rhythms. Neuroreport 12, 3791–3794.

Brager, A.J., Stowie, A.C., Prosser, R.A., Glass, J.D., 2013. The mPER2 clock gene modulates cocaine actions in the mouse circadian system. Behav Brain Res 243, 255–260.

Stowie, A.C., Amicarelli, M.J., Prosser, R.A., Glass, J.D., 2015. Chronic cocaine causes long-term alterations in circadian period and photic entrainment in the mouse. Neuroscience 284, 171–179.

Prosser, R.A., Stowie, A., Amicarelli, M., Nackenoff, A.G., Blakely, R.D., Glass, J.D., 2014. Cocaine Modulates Mammalian Circadian Clock Timing by Decreasing Serotonin Transport in the SCN. Neuroscience 275, 184–193.

Coffey, A.A., Guan, Z., Grigson, P.S., Fang, J., 2016. Reversal of the sleep-wake cycle by heroin self-administration in rats. Brain Res. Bull. 123, 33–46.

Bergheim, M., Yang, P.B., Burau, K.D., Dafny, N., 2012. Adolescent rat circadian activity is modulated by psychostimulants. Brain Res. 1431, 35–45.

Pendergast, J.S., Yamazaki, S., 2014. Effects of light, food, and methamphetamine on the circadian activity rhythm in mice. Physiol. Behav. 128, 92–98.

Doyle, S.E., Feng, H., Garber, G., Menaker, M., Lynch, W.J., 2015. Effects of Circadian Disruption on Methamphetamine Consumption in Methamphetamine-Exposed Rats. Psychopharmacology (Berl) 232, 2169–2179.

Koczor, C.A., Ludlow, I., Hight, R.S., Jiao, Z., Fields, E., Ludaway, T., Russ, R., Torres, R.A., Lewis, W., 2015. Ecstasy (MDMA) Alters Cardiac Gene Expression and DNA Methylation: Implications for Circadian Rhythm Dysfunction in the Heart. Toxicol. Sci. 148, 183–191.

Hwang, J.-W., Sundar, I.K., Yao, H., Sellix, M.T., Rahman, I., 2014. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway. FASEB J. 28, 176–194.

Siporin, S., 2014. Lighting the darkness of addiction: can phototherapy enhance contingency-management-based treatment of substance-related and addictive disorders? J Addict Nurs 25, 197–203.

Benabu, J.-C., Stoll, F., Gonzalez, M., Mathelin, C., 2015. Travail de nuit, travail posté : facteur de risque du cancer du sein ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 43, 791–799.

Schernhammer, E.S., Kroenke, C.H., Laden, F., Hankinson, S.E., 2006. Night work and risk of breast cancer. Epidemiology 17, 108–111.

Hansen, J., 2001. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. Epidemiology 12, 74–77.

Lie, J.-A.S., Roessink, J., Kjaerheim, K., 2006. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. Cancer Causes Control 17, 39–44.

Schernhammer, E.S., Laden, F., Speizer, F.E., Willett, W.C., Hunter, D.J., Kawachi, I., Colditz, G.A., 2001. Rotating Night Shifts and Risk of Breast Cancer in Women Participating in the Nurses' Health Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute 93, 1563–1568.

Higuchi, S., Motohashi, Y., Ishibashi, K., Maeda, T., 2007. Influence of eye colors of Caucasians and Asians on suppression of melatonin secretion by light. American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 292, R2352–R2356.

Sargent, C., Zhou, X., Matthews, R.W., Darwent, D., Roach, G.D., 2016. Daily Rhythms of Hunger and Satiety in Healthy Men during One Week of Sleep Restriction and Circadian Misalignment. Int J Environ Res Public Health 13, 170.

Aroui, H., Elmaalel, O., Kacem, I., Brahem, A., Maoua, M., Kalboussi, H., Chatti, S., Debbabi, F., Mrizak, N., 2015. Travail de nuit et accidentologie : réflexions à propos des accidents du travail chez le personnel de santé de nuit. Médecine du Sommeil 12, 56.

Amiard, V., Libert, J.-P., 2015. Travail posté : quel(s) critère(s) de pénibilité ? Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 76, 292–301.

Ruby, C.L., Vadnie, C.A., Hinton, D.J., Abulseoud, O.A., Walker, D.L., O'Connor, K.M., Noterman, M.F., Choi, D.-S., 2014. Adenosinergic Regulation of Striatal Clock Gene Expression and Ethanol Intake During Constant Light. Neuropsychopharmacology 39, 2432–2440.

Weibel, L., Herbrecht, D. G, Imboden, D., Junker-Mois, L., Bannerot, B., 2014. Organisation du travail en 2x12h : les risques pour la santé et la sécurité des travailleurs. Références en Santé au Travail, n°137, pp. 143-149.

Tanaka, E., Terada, M., Misawa, S., 2000. Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role. J Clin Pharm Ther 25, 165–175.

CAPRON Justine

CHRONOBIOLOGIE ET XENOBIOTIQUES : ACTUALITES EN 2016

Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie
Université Picardie Jules Verne
2017

MOTS-CLES : Rythmes circadiens ; Chronobiologie ; Xénobiotiques ; Métabolisme ; Travail posté

RESUME : La chronobiologie est un domaine étudiant les rythmes biologiques et leurs effets sur l'organisme, en particulier les rythmes circadiens (période de 24h correspondant à notre modèle de vie quotidienne). Les connaissances de plus en plus développées sur le sujet permettent de les appliquer au domaine de la toxicologie. En effet, les scientifiques essaient de déterminer le lien entre l'exposition à un produit toxique (xénobiotique) et la physiologie circadienne. Nous savons à présent que cette dernière est centrée au niveau cérébral et fait intervenir des gènes et protéines spécifiques (gènes circadiens). Les variations métaboliques pouvant provoquer des pathologies organiques sont liées étroitement à ce système. Les perspectives d'avenir dans le domaine de la chronotoxicologie sont nombreuses et pourront sûrement devenir les bases d'une prévention des risques liés à l'exposition aux toxiques.

KEY WORDS : Circadian rhythms ; Chronobiology ; Xenobiotics ; Metabolism ; Shift work

SUMMARY : Chronobiology is a field studying biological rhythm and their effects on the organism, particularly the circadian rhythms (24H-period corresponding to our daily lifestyle). The more and more knowledges on this subject allow to apply them on the toxicology field. Indeed, scientists try to determinate the link between the xenobiotic exposition and the circadian physiology. We know that it takes place in the brain and involves circadian genes and specific proteins. The metabolism variations causing organic pathologies are closely linked to this system. Future prospects in chronotoxicology are great. They will certainly become the basis of the prevention on toxical exposition risks.

JURY :

Président : Monsieur Jean-Pierre ARNOULD

Membres : Monsieur Olivier GANRY
Madame Laurence DACHICOURT
Madame Catherine SIX