

## **Contexte scientifique**

Les personnes qui travaillent de nuit, soit environ 15% de la population française, sont susceptibles de développer des troubles métaboliques tels que l'obésité et le diabète (1). L'étude des habitudes alimentaires des travailleurs de nuit révèle que leurs apports énergétiques ne diffèrent pas de ceux des travailleurs de jour, mais la répartition de ces apports tout au long de la journée est différente. Les travailleurs de nuit ont tendance à consommer plus d'énergie durant la soirée et la nuit, à manger plus fréquemment/irrégulièrement et à grignoter plus souvent que les travailleurs de jours (2). Afin d'assurer l'efficacité des stratégies de perte de poids chez ces personnes, il semble donc nécessaire de prendre en compte l'horaire des repas. En effet, plusieurs processus métaboliques, notamment, la sécrétion/sensibilité à l'insuline et à la leptine (hormone de satiété), suivent des rythmes circadiens. Chez l'humain, le rythme circadien métabolique se divise en une phase d'activité (prise alimentaire) pendant la journée et une phase de repos (jeûne) durant la nuit. Il existe donc une interaction forte entre le système circadien, les facteurs comportementaux comme l'horaire des repas, et la santé métabolique. Des horloges centrales (au niveau de l'hypothalamus) et périphériques (au niveau des organes métaboliques) dirigent les processus métaboliques, et sont maintenues par des synchroniseurs comme la lumière et la prise alimentaire. Un déphasage chronique de ces synchroniseurs, comme dans le cas des travailleurs de nuit, perturberait les horloges centrales et périphériques et augmenterait le risque de troubles métaboliques (obésité, résistance à l'insuline, diabète de type 2) (3). Ce phénomène s'expliquerait par une exposition prolongée à la lumière artificielle, un mode de vie sédentaire et des grignotages répétés. Les données de la littérature suggèrent également qu'une perturbation du rythme circadien pourrait accroître la probabilité d'adopter une alimentation plus riche en matières grasses. Réciproquement, la consommation d'un régime plus gras pourrait entraîner une perturbation des horloges centrales et périphériques, ainsi qu'un décalage de la prise des repas vers la période de nuit. Le principe de l'alimentation restreinte dans le temps (Time Restricted Feeding ou TRF) consiste à limiter les périodes d'alimentation à des moments spécifiques pour chaque période de 24 heures. Ces stratégies de TRF pourraient avoir un impact significatif sur l'amélioration des troubles métaboliques. Bien que les recherches cliniques soient limitées, les résultats indiquent que le TRF présente des perspectives encourageantes pour la réduction du poids corporel (4) et le diabète de type 2 (5). Cependant, les bénéfices en termes d'amélioration des niveaux de glucose et des profils lipidiques sont actuellement sujets à controverse, car certaines études cliniques ne révèlent que peu voire aucun effet (6). Ainsi, il n'existe actuellement aucune preuve concluante du lien entre le TRF et les troubles métaboliques.

## **Objectif scientifique**

Dans ce contexte, nous souhaitons déterminer en quoi les altérations des rythmes circadiens métaboliques peuvent expliquer comment le travail de nuit favorise l'installation de troubles métaboliques. Notre hypothèse est que les troubles métaboliques observés chez les travailleurs de nuit seraient, au moins en partie, la conséquence de perturbations liées à la consommation d'aliments pendant une phase physiologiquement orientée vers le jeûne et l'utilisation des réserves. Nous suggérons qu'une alimentation restreinte à une période spécifique de la journée serait une approche prometteuse pour prévenir les troubles métaboliques associés aux modifications des rythmes circadiens. Réciproquement, les grignotages, c'est-à-dire le fait de manger en dehors des périodes pendant lesquelles l'organisme est programmé pour s'alimenter et gérer cet apport énergétique, déséquilibrent la gestion de ces apports et favoriseraient la prise de poids, d'autant plus qu'ils sont généralement riches en graisse et en sucre. A l'aide du paradigme de l'alimentation restreinte dans le temps ou TRF, notre objectif sera de comprendre les mécanismes physiologiques et transcriptionnels sous-tendant cette composante circadienne dans les régulations métaboliques chez un modèle rongeur, la souris C57BL/6J, une souche sujette à l'obésité quand exposée à un régime riche en graisses et en sucres (High fat high sucrose HFHS). A partir des résultats obtenus chez la souris, associés à des données qualitatives et quantitatives récoltées chez des personnels soignants en poste de nuit en hôpital, nous pourrions proposer une approche efficace pour la prévention et le traitement de l'obésité et des troubles métaboliques chez les travailleurs de nuit.

## **Justification de l'approche scientifique**

Tout comme les humains, les rongeurs présentent une variation circadienne dans leur prise alimentaire, mais inversée par rapport à l'humain, avec une phase active la nuit et une phase de jeûne et de repos le jour. Toutefois, des périodes de grignotage sont également observées chez la souris C57BL/6J pendant la journée, qui pourraient contribuer à la progression de l'obésité lorsqu'elle est associée à un régime HFHS. L'utilisation d'un modèle rongeur nous permettra, dans un premier temps, d'évaluer les conséquences d'une modification du rythme circadien métabolique sur l'ensemble des processus physiologiques et cérébraux en lien avec le métabolisme. Pour ce faire, nous envisageons deux expériences mettant en œuvre le TRF. La première consistera à resynchroniser les rythmes circadiens métaboliques des souris C57BL/6J en limitant la prise alimentaire à la phase active (la nuit). La seconde expérience simulera le travail de nuit en inversant les rythmes circadiens de nourrissage des souris : l'accès à la nourriture ne sera possible que pendant la journée (habituellement phase de jeûne). Après 16 semaines de TRF, les animaux seront exposés à un régime HFHS (imitant le régime alimentaire occidental) pendant 8 semaines. Nous étudierons les conséquences de ces perturbations de rythmes

circadiens sur la physiologie métabolique des animaux et le développement de l'obésité, et nous déterminerons les mécanismes impliqués. Ainsi, nous suivrons le statut métabolique des animaux (évolution du poids corporel, de la consommation alimentaire et des marqueurs du métabolisme du glucose et des lipides). Nous mesurerons l'expression de gènes impliqués dans la régulation périphérique du métabolisme glucidique et lipidique dans le foie et le tissu adipeux, par PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR), ainsi que les gènes régissant l'horloge circadienne au niveau périphérique (dans le foie, le tissu adipeux et le pancréas). Enfin, les mécanismes transcriptionnels sous-jacents aux modifications des rythmes circadiens métaboliques seront étudiés dans l'hypothalamus, une région cérébrale cruciale pour la régulation du métabolisme, en utilisant une technique de transcriptomique spatiale. Celle-ci associe l'histologie à l'expression génique du transcriptome complet, permettant de localiser simultanément les régulations transcriptionnelles spécifiques à chaque noyau de l'hypothalamus. En particulier, nous rechercherons si les gènes impliqués dans les rythmes circadiens et la régulation de la balance énergétique sont régulés différemment dans les régions hypothalamiques impliquées dans ces fonctions. L'ensemble de ces expériences nous permettra de déterminer si les modifications des rythmes circadiens métaboliques peuvent participer au développement de troubles métaboliques, d'identifier les mécanismes moléculaires sous-jacents, et d'élaborer des actions potentiellement correctives.

En parallèle, grâce à une collaboration avec Cécilia Bognon du laboratoire Science, Normes, Démocratie (SND, UMR 8011) à Sorbonne Université, nous évaluerons l'impact du travail de nuit chez les personnels soignants sur leur métabolisme (phase 1), puis nous étudierons le bénéfice du TRF dans la prévention et la gestion des troubles métaboliques chez ces mêmes personnels (phase 2). Cela impliquera une étude multidisciplinaire, combinant des approches de sciences humaines et biomédicales : 1) Collecte des données démographiques et professionnelles : informations sur les personnels participant à l'étude (âge, sexe, expérience professionnelle, type de service), 2) Questionnaires pour recueillir des informations sur leur mode de vie, leur niveau d'activité physique, et leur niveau de stress, 3) Mesure de paramètres métaboliques (glycémie, cholestérol, triglycérides, poids corporel, composition corporelle (masse grasse et maigre), sensibilité à l'insuline), 4) Analyse des horaires de travail : fréquence, durée et régularité des gardes de nuit, ainsi que les périodes de repos, 5) Étude des habitudes alimentaires (heures des repas, types d'aliments consommés et quantités) pendant les jours de travail et de repos, 6) Analyse des données pour identifier les associations entre le travail de nuit, les habitudes alimentaires et les paramètres métaboliques. Suivant les résultats obtenus chez la souris, en particulier sur les régulations des gènes du métabolisme en fonction de l'horaire des repas, et les résultats obtenus lors de la collecte des données chez l'humain, nous pourrions proposer des actions correctives des habitudes alimentaires des travailleurs de nuit pour prévenir le développement de l'obésité et des troubles métaboliques associés.

Les travaux du post-doctorant(e) seront encadrés pour la partie expérimentale par Lucile Butruille (MC MNHN), sous la direction de M-S Clerget-Froidevaux (Pr MNHN), et supervisés par C. Bognon (MC SU) pour la partie Sciences Humaines. La première année sera consacrée aux expériences menées chez la souris et à la phase 1 de collecte des données chez les travailleurs de nuit. Après analyse des résultats, la seconde année permettra de mettre en place l'action corrective des habitudes alimentaires (phase 2), dont les résultats seront analysés en suivant les méthodes mises en place pour la phase 1.

### **Adéquation aux thématiques**

Ce projet s'insère dans la thématique « approche globale de la santé », dans l'axe « étude de l'exposome », et s'intéressera particulièrement aux conditions de vie d'une partie de la population qui travaille de nuit, et qui est donc vulnérable aux changements des rythmes circadiens. Cette étude présente plusieurs enjeux scientifiques : 1) Comprendre les mécanismes biologiques et physiologiques qui relient le travail de nuit aux troubles métaboliques (impact du dérèglement du rythme circadien sur le métabolisme, effets sur la régulation de l'appétit et de la satiété, modifications de la sensibilité à l'insuline et du métabolisme du glucose et des lipides). 2) Identifier les facteurs de risques spécifiques associés au travail de nuit quant à l'apparition de troubles métaboliques (habitudes alimentaires inadéquates). 3) Développer des stratégies d'intervention efficaces pour prévenir ou atténuer les effets néfastes du travail de nuit sur le métabolisme. Étudier le lien entre perturbation des rythmes circadiens, comme dans le cas du travail de nuit, et les troubles métaboliques présente des défis scientifiques et sociétaux significatifs : les connaissances acquises pourront avoir un impact majeur sur la santé et le bien-être des travailleurs de nuit et de la population en général.

### **Références :**

- 1 : doi: 10.1007/s11892-022-01457-0 ;doi: 10.1111/obr.12621 ; doi: 10.1136/oemed-2014-102150
- 2: doi: 10.1016/s0195-6663(02)00133-2; doi: 10.1081/cbi-120025536; doi: 10.5271/sjweh.2898
- 3 : doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124320 ; doi: 10.3390/nu12051267
- 4 : doi: 10.1186/s12967-020-02687-0 ; doi: 10.1097/jnr.0000000000000469
- 5 : doi: 10.1186/s12986-021-00613-9 ; doi: 10.1097/jnr.0000000000000469
- 6 : doi: 10.1002/oby.21581 ; doi: 10.1002/oby.21581 ; doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.022 ; doi: 10.3390/nu12103213 ; doi: 10.1038/s41387-021-00149-0