

Université de Montréal

Sensibilité cérébrale à la lumière en fonction du vieillissement et d'aspects physiologiques
fonctionnels de l'œil

par

Véronique Daneault

Psychologie, Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Arts et Sciences en vue de l'obtention du grade de doctorat
(Ph.D.) en Psychologie, Option Recherche – Neuropsychologie et Sciences Cognitives

1^{er} mai 2013

© Véronique Daneault, 2013

Résumé en français

Outre ses effets sur le système visuel classique permettant la formation des images, la lumière agit sur plusieurs fonctions « non-visuelles ». Celles-ci incluent la constriction pupillaire, la température corporelle, la sécrétion hormonale, le cycle veille-sommeil, la vigilance et les performances cognitives. Les fonctions non-visuelles sont préférentiellement sensibles aux lumières à longueurs d'ondes courtes (lumière bleue) en comparaison aux longueurs d'ondes plus longues (lumière verte). Il est proposé que le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la sensibilité des fonctions non-visuelles à la lumière. Cette recherche vise à évaluer les effets de l'âge sur la constriction pupillaire et la sensibilité cérébrale à la lumière lors de l'exécution de tâche cognitive. Deux groupes de sujets, 16 jeunes (18-30 ans) et 14 âgés (55-70 ans), ont suivis un protocole de pupillométrie visant à mesurer la dynamique pupillaire lors d'exposition à des lumières bleues et vertes monochromatiques de trois intensités différentes. Les résultats ont montré davantage de constriction en bleu qu'en vert et des effets plus importants suivant l'augmentation de l'intensité lumineuse. Nos résultats ne montrent cependant pas de différence d'âge sur la constriction pupillaire à la lumière suggérant la préservation de cette réponse non-visuelle. Dans un deuxième temps, les mêmes sujets ont exécuté une tâche cognitive en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) tandis qu'ils étaient maintenus dans la noirceur, ou exposés à des lumières bleues. Les résultats ont montré une diminution des effets de la lumière avec l'âge dans le thalamus, l'amygdale, l'insula et l'aire ventrale tegmentale, régions engagées dans la vigilance, l'attention et les processus émotionnels. Les modifications qui s'opèrent sur les différentes fonctions non-visuelles avec l'âge ne semblent pas homogènes. Ces résultats corroborent les évidences animales qui montrent différents seuils de sensibilités à la lumière et la présence de réseaux neuronaux partiellement indépendants pour les diverses réponses non-visuelles. De plus, ils sont les premiers à démontrer que les effets neuronaux stimulants de la lumière bleue sur la cognition sont diminués avec l'âge. Les recherches devront évaluer si cette diminution de sensibilité influence les performances cognitives au cours du vieillissement. Enfin, un raffinement de nos connaissances permettra de mieux adapter l'environnement lumineux avec l'âge.

Mots clés : lumière, réponses non-visuelles, constriction pupillaire, sensibilité cérébrale, vigilance, cognition, vieillissement

Résumé en Anglais

Notwithstanding its effects on the classic visual system allowing image formation, light acts upon several «non-visual» functions including body temperature, hormonal secretions, sleep-wake cycle, alertness and cognitive performances. Results have shown that non-visual functions are maximally sensitive to blue wavelength (460-480nm), in comparison the longer light wavelengths (i.e. green: 550nm). Changes as to the sensitivity of these responses during the aging process were reported. In our research project, two groups of subjects, 16 young (18-30) and 14 older (55-70), followed a pupillometry protocol in order to measure the pupillary dynamic while being exposed to three different intensities of blue and green monochromatic lights. Results revealed more constrictions in blue than in green lights, and significant effects following the increase of light intensity. Our results also demonstrated a similar pupillary constriction between the two age groups, suggesting that this non-visual response remains intact with age. In the second phase, the same subjects executed cognitive tasks involving functional magnetic resonance imaging while maintained in darkness, or exposed to blue monochromatic lights. Results indicate a decrease of the impact of light with age namely, at the level of the thalamus, amygdala, insula and in the tegmental ventral area. These brain regions are involved in alertness, awakesness, attention and emotional processes. Consequently, the modifications which occur in the different non-visual responses during the aging process do not appear to be homogeneous. Our results are coherent with animal evidences which demonstrate different sensitivity thresholds to light and the presence of neuronal networks partially independent for various non-visual responses. In addition, they are the first indications of a decrease of the stimulating neuronal effects of light during the aging process. Future studies will help to verify whether the brain sensitivity reduction is linked to age-related behavioral differences. A better understanding of light effects on non-visual functions will permit an adapted light exposure in healthy aging and will also contribute to optimal lighting environment.

Key words: light, non-visual response, pupillary constriction, brain sensitivity to light, alertness, cognition, aging

TABLES DES MATIÈRES

<i>Liste des figures</i>	p.5
<i>Liste des tableaux</i>	p.6
<i>Liste des abréviations</i>	p.7
<i>Remerciements</i>	p.8
I. INTRODUCTION	p.9-12
II. CONTEXTE THÉORIQUE	
<i>1. Les réponses non-visuelles à la lumière chez l'être humain</i>	p.13
<i>1.1. Entraînement du système circadien</i>	p.13-14
<i>1.2 La constriction pupillaire</i>	p.14-16
<i>1.3. Effets de la lumière sur d'autres réponses non-visuelles physiologiques</i>	p.16-17
<i>1.4. Effets de la lumière sur la vigilance et les performances cognitives</i>	p.17-19
<i>1.5.. Réponses cérébrales non-visuelles à la lumière</i>	p.19-21
<i>2. Le réseau rétinien et neuronal responsable de la détection de l'irradiance</i>	p.21
<i>2.1. Les photorécepteurs</i>	p.21-23
<i>2.1.1 Sous-types de CGRip</i>	p.23-24
<i>2.2. La voie rétino-hypothalamique et les noyaux suprachiasmatiques</i>	p.24-26
<i>2.3. Autres projections sous-corticales des CGRip</i>	p.26-28
<i>3. Sensibilité maximale des réponses non-visuelles chez l'humain aux ondes courtes.</i>	p.28-35
<i>4. Vieillesse et réponses non-visuelles à la lumière</i>	p.35
<i>4.1. La régulation circadienne au cours du vieillissement.</i>	p.34
<i>4.1.1. Les changements de la régulation circadienne au cours du vieillissement chez l'être humain</i>	p.34-35
<i>4.1.2. Resynchronisation</i>	p.35
<i>4.1.4. Aspects génétiques et neuronaux</i>	p.35
<i>4.2. Exposition et réponse à la lumière au cours du vieillissement</i>	p.36-37
<i>4.3. Effets non-visuels de la lumière</i>	p.38-39
<i>4.4. Vieillesse de l'œil</i>	p.39-40
III. PROBLÉMATIQUE	p.41-42

IV. METHODOLOGIES DU PROJET DE RECHERCHE	p.43-51
V. CORPS DE L'OUVRAGE	
<i>ARTICLE # 1: Age-related changes in circadian rhythms during adulthood</i> <i>(revue de la littérature)</i>	p.52-66
<i>ARTICLE #2: Does pupil constriction under blue and green monochromatic light</i> <i>changes with age?</i>	p.67-87
<i>ARTICLE #3: Aging reduces the stimulating impact of blue light on cognitive brain</i> <i>functions</i>	p.88-122
VI. DISCUSSION	p.123
1. <i>Constriction pupillaire</i>	p.123
1.1. <i>Sensibilité non-visuelle et réseaux neuronaux</i>	p.123-125
1.2. <i>Importance des choix méthodologiques</i>	p.125-128
2. <i>Sensibilité cérébrale à la lumière</i>	p.128-129
2.1. <i>Le choix de la tâche</i>	p.129-130
2.2. <i>Le choix du moment</i>	p. 130-131
2.3. <i>Facteurs contribuant à la diminution de la sensibilité cérébrale à la lumière avec</i> <i>l'âge</i>	p.131-133
3. <i>Perspectives</i>	p.133-135
VII. CONCLUSIONS	p.136
VIII. RÉFÉRENCES	p.137-150
IX. ANNEXES	p.151-154

Liste des figures

<i>Figure 1 : Réseaux neuronaux associés au RPL.....</i>	<i>p.23</i>
<i>Article #2 – Figure 1: Experimental Protocol.....</i>	<i>p.73</i>
<i>Article #2 – Figure 2: Steady-State pupil constriction in young and older individuals.....</i>	<i>p.76</i>
<i>Article #2 – Figure S1: Representative data for each age group and light condition.....</i>	<i>p.87</i>
<i>Article #2 – Figure S2: Absolute steady-state pupil size under light in young and older individuals.....</i>	<i>p.87</i>
<i>Article #3 – Figure 1: Experimental Protocol.....</i>	<i>p.93</i>
<i>Article #3 – Figure 2: Impact of the presence of light on brain responses of younger and older individuals performing an auditory 2-back task.....</i>	<i>p.101</i>
<i>Article #3- Figure 3: Impact of irradiance level of light on brain responses of younger and older individuals performing an auditory 2-back task.....</i>	<i>p.105</i>
<i>Article #3 – Figure 4: Overlay of the group differences in the brain responses to the task and in relation to light exposure.....</i>	<i>p.107</i>
<i>Article #3 – Figure S1: Behavioral Results.....</i>	<i>p.118</i>
<i>Article #3 – Figure S2: Brain responses to the 2-back task irrespective of light condition.....</i>	<i>p.119</i>

Liste des tableaux

Tableau 1 : Étapes de présélection et visites de la recherche.....p.45
Article #2 – Tableau 1: Subjects’ characteristics (mean ± SD).....p.72
Article #3 – Tableau 1: Subjects’ characteristics (mean ± SD).....p.92
Article #3 – Tableau 2: Impact of the presence of light on brain responses during the auditory 2-back task.p.99-100
Article #3 – Tableau 3: Impact of irradiance level of light on brain responses during the auditory 2-back task.....p.103-104
Article #3 – Tableau S1: Brain responses to the auditory 2-back task independent of the light condition.....p.120-121

Liste des abréviations

AVP = Vasopressine (Arginine vasopressine)

cd = candela

cm = centimètre

EW = noyau Edinger-Westphal

GABA = Acide Gamma-aminobutyric

IF = Image Forming

CPI = Couche plexiforme interne

IRMf = Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LC = Locus coeruleus

m = mètre

ms = milliseconde

NIF = Non Image Forming

NFPI = ne formant pas les images

nm = nanomètre

NSC = Noyaux suprachiasmatiques

NOP = Noyau olivaire prétectal

PACAP = Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide

p. ex = par exemple

ph = photon

RPL = Réflexe pupillaire à la lumière (*Pupil Light Reflex-PLR*)

TVP = Tâche de vigilance psychomotrice (*Psychomotor Vigilance Task-PVT*)

μ W = microwatt

VRH = Voie rétinohypothalamique (*Retinohypothalamic Tract- RHT*)

AVT = Aire ventrale tegmentale

TDS = Trouble de dépression saisonnière

sec = seconde

SNA = Système nerveux autonome

VIP = Peptide vasoactif intestinal (*Vasoactive intestinal polypeptide*)

VLPO = Aire Ventrolatérale Préoptique

Remerciements

Je remercie d'abord mes proches qui m'ont supporté tout au long de mon cheminement académique. Mes parents, Monique Antaya et Réjean Daneault, de même que mes sœurs, Catherine et Ariane Daneault qui ont toujours eu les mots pour m'encourager. Je remercie aussi le petit Isaac Daneault-Dubé, qui m'a permis dès les premiers jours de sa vie, de suivre l'ontogénie du réflexe pupillaire. Un remerciement tout spécial va également à Éric Massé, qui depuis plusieurs années, me soutient dans mes ambitions et facilite mon parcours scientifique. Son oreille attentive et ses conseils avisés m'ont aidé à faire des choix éclairés.

Je tiens également à remercier mes directeurs de thèse, Julie Carrier, Gilles Vandewalle et Marie Dumont, qui ont cru en moi et qui m'ont permis de surmonter les obstacles qui s'étaient mis sur mon parcours au début de mon doctorat entamé avec une autre équipe de chercheurs.

Je remercie enfin mes collègues de travail, d'ici et d'ailleurs qui m'ont permis de cheminer à bien dans mes recherches.

I. INTRODUCTION

Chez les mammifères incluant l'être humain, il existe deux systèmes fonctionnels qui détectent la lumière. Le premier bien connu, se réfère au système visuel classique qui permet la formation des images. Le second système moins connu, mais non moins important, se réfère au système non-visuel aussi nommé «système ne formant pas les images» (NFPI; *non-image forming, NIF, en anglais*). Les différentes réponses physiologiques, comportementales et cognitives modulées par le système NFPI sont regroupées sous le terme de réponses non-visuelles puisqu'il s'agit de réponses sensibles à la lumière, mais qui ne sont pas associées à la perception consciente des images par le système visuel classique. Les réponses NFPI incluent entre autres les effets de la lumière sur l'entraînement circadien, la constriction pupillaire, la sécrétion hormonale (e.g. mélatonine), le rythme cardiaque, la température corporelle, la vigilance, les performances cognitives, le sommeil et l'éveil (Guler et al. 2008; Hankins et al. 2008; Chellappa et al. 2011a; Chellappa et al. 2011b; Lockley et al. 2006; Vandewalle et al. 2009b).

Au cours des dernières années, des avancées scientifiques considérables, telle que la découverte récente des cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles (CGRip) (Provencio et al. 2002), ont permis une meilleure compréhension du système NFPI. Nous savons maintenant que ce système emprunte une voie neuronale différente de celle de la vision, qu'il requiert la contribution de différents sous-types de CGRip (Baver et al. 2008; Chen et al. 2011; Ecker et al. 2010; Guler et al. 2008; Schmidt et al. 2011a; Schmidt et al. 2011b; Schmidt and Kofuji 2011) et que plusieurs régions sous-corticales reçoivent des afférences directes et indirectes de celles-ci (Brainard and Hanifin 2005; Dacey et al. 2005; Hattar et al. 2006; Rugar et al. 2005).

Suivant la sensibilité maximale des CGRip (~460-480nm) (Dacey et al. 2005; Panda et al. 2002; Qiu et al. 2005), il a été démontré que l'ensemble des réponses non-visuelles étaient davantage modulées par la lumière bleue monochromatique (~480nm) que la lumière monochromatique de longueurs d'ondes plus longues (Brainard and Hanifin 2005; Brainard et al. 2001). Ainsi, la suppression de la sécrétion de l'hormone de la noirceur, la mélatonine, est amplifiée lorsque des sujets sont exposés à une lumière bleue monochromatique (480nm), en

comparaison à des lumières de longueurs d'ondes plus longues particulièrement à une lumière verte monochromatique (550nm) (Brainard et al. 2001; Lockley et al. 2003). Les effets modulateurs plus probants de la lumière bleue sont aussi présents pour les autres réponses non-visuelles dont la constriction pupillaire, la température corporelle, le rythme cardiaque et les fonctions psychologiques (i.e. bonification de la vigilance et des performances cognitives) (Brainard et al. 2008; Cajochen 2007; Cajochen et al. 2005; Chellappa et al. 2011a; Chellappa et al. 2011b; Lockley et al. 2003; Lockley et al. 2006; Mure et al. 2009).

Le système neuronal sous-jacent au système NFPI est complexe et plusieurs structures sous-corticales sont impliquées dans les mécanismes neuronaux engagés dans les différentes réponses non-visuelles (Dacey et al. 2005; Ecker et al. 2010; Hattar et al. 2006). Par exemple, le réseau neuronal associé à la constriction pupillaire fait intervenir deux types de CGRip et le noyau olivaire prétectal (NOP) est le nœud crucial de cette réponse non-visuelle (Baver et al. 2008; Ecker et al. 2010). Quant au réseau neuronal lié aux effets bonifiants de la lumière sur la vigilance et les fonctions cognitives chez l'être humain, il a fallu attendre en 2004 pour voir la première étude visant à élucider les régions cérébrales y étant engagées. Ces investigations ont montré que l'exposition à la lumière, particulièrement la lumière bleue, lors de la réalisation de tâches cognitives, potentialisent les activations cérébrales de structures sous-corticales associées à la vigilance, soit l'hypothalamus, le tronc cérébral et le thalamus, et de régions limbiques (amygdale et hippocampe), pour ensuite se propager au niveau cortical et moduler l'activité cérébrale des régions sollicitées par la tâche en cours (Vandewalle et al. 2009b). Ces recherches, toutes menées chez de jeunes adultes, ont permis une meilleure compréhension du sous-système neuronal NFPI à la base des effets stimulants de la lumière sur les fonctions cognitives non-visuelles.

À ce jour, aucune étude n'a investigué les effets neuronaux non-visuels de la lumière au cours du vieillissement. Cependant, des données montrent une diminution avec l'âge des effets de la lumière bleue sur des réponses non-visuelles dont la suppression de la sécrétion de mélatonine, l'augmentation de la vigilance subjective, l'amélioration de l'humeur et l'expression de certains gènes liés au système NFPI (Herljevic et al. 2005; Jud et al. 2009; Revell and Skene 2010). Qu'en est-il des effets neuronaux non-visuels de la lumière sur la

cognition? Diffèrent-ils au cours du vieillissement, et si tel est le cas, quelles sont les régions cérébrales affectées? Cette question de recherche est fondamentale puisqu'une réduction des effets stimulants de la lumière environnementale et de la lumière artificielle, sur la sensibilité cérébrale à la lumière lors d'une tâche cognitive pourrait influencer les performances et la vigilance au cours du vieillissement, même chez les personnes âgées en santé. Un raffinement des connaissances des effets non-visuels neuronaux de la lumière avec l'âge pourrait mener à une gestion adaptée de l'environnement lumineux favorisant des niveaux de vigilance et de performance optimisés.

Par ailleurs, il a été suggéré que la capacité du système NFPI à traiter les signaux lumineux pourrait être altérée avec l'âge ce qui pourrait contribuer aux modifications du système de régulation circadien qui apparaissent au cours du vieillissement (Turner and Mainster 2008; Turner et al. 2010). Ces modifications coïncident d'ailleurs avec l'augmentation des plaintes de sommeil et des perturbations du cycle veille-sommeil (Carrier 2010). Les modifications des aspects physiologiques fonctionnels de l'œil pourraient avoir un rôle important à jouer dans les modifications de la capacité du système NFPI à traiter les signaux lumineux avec l'âge. Le jaunissement du cristallin, de même que la réduction de la taille de la pupille (i.e. myosis sénile), deux phénomènes normaux liés du vieillissement, réduisent la quantité de lumière qui atteint la rétine. Aucune recherche n'a estimé le rôle des changements physiologiques de l'œil dans la modulation des réponses cérébrales non-visuelles à la lumière selon l'âge. De plus, quelques études ont porté leur attention sur l'impact du jaunissement du cristallin dans les modifications des réponses non-visuelles avec l'âge, mais peu ont investigué le rôle de la pupille et sa dynamique (i.e. constriction pupillaire). Une meilleure connaissance des changements qui s'opèrent sur les réponses neuronales non-visuelles à la lumière avec l'âge et les aspects physiologiques fonctionnels de l'œil permettra de mieux comprendre les modifications du système NFPI au cours du vieillissement et leurs implications fonctionnelles.

Le présent projet de recherche vise donc à estimer les changements de la physiologie de l'œil au cours du vieillissement, plus spécifiquement la taille pupillaire et la constriction pupillaire et à mesurer, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf),

l'impact de l'âge sur les réponses cérébrales non-visuelles à la lumière. Dans cette thèse par articles, nous verrons d'abord les réponses non-visuelles à la lumière chez l'être humain. Nous détaillerons ensuite le réseau rétinien et neuronal responsable de la détection de l'irradiance et enchaînerons avec la sensibilité maximale des réponses non-visuelles aux ondes courtes. Dans la dernière section du contexte théorique, nous présenterons les effets du vieillissement sur les réponses non-visuelles, les aspects physiologiques fonctionnels de l'œil qui se modifient avec l'âge, de même que l'hypothèse d'une diminution avec l'âge de la capacité à traiter les signaux photiques. Subséquemment, les hypothèses du projet seront énoncées et les méthodologies adoptées seront décrites. Le corps de cette thèse sera composé d'un chapitre d'encyclopédie qui détaille les modifications circadiennes du cycle veille-sommeil avec l'âge, ainsi que de deux articles scientifiques portant sur les effets du vieillissement, l'un sur la réponse pupillaire à la lumière, l'autre sur la sensibilité cérébrale à la lumière. Une discussion générale complétera notre dissertation afin de mettre en perspective nos résultats de recherche.

II. CONTEXTE THÉORIQUE

1. Les réponses non-visuelles à la lumière chez l'être humain

Dans les années 80, deux réponses non-visuelles à la lumière ont été découvertes chez l'être humain, le changement de phase des rythmes circadiens et la suppression de mélatonine suite à l'exposition de la lumière vive (Czeisler et al., 1986; Czeisler et al., 1989; Lewy et al., 1980). Depuis, des avancées significatives ont permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la réponse à la lumière ainsi que d'évaluer les effets de la lumière sur d'autres fonctions non-visuelles.

1.1. Entraînement du système circadien

Chez les mammifères, l'oscillateur circadien principal (horloge biologique) se situe dans les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus (NSC) (Ralph et al. 1990). Les NSC, composés de près de 20,000 neurones et d'une taille totale d'environ 1mm³ chez l'être humain, sont situés sous le chiasma optique (Hofman 2000; Hofman et al. 1988; Webb et al. 2012). Les NSC reçoivent des afférences directes de la rétine et disposent de connections avec des structures hypothalamiques et non-hypothalamiques (Hattar et al. 2006). Cette horloge biologique endogène permet une organisation temporelle de l'organisme vivant, en synchronisant d'une manière optimale les différents rythmes circadiens entre eux et avec l'environnement externe. Les rythmes circadiens sont des fonctions physiologiques (ex. sécrétion de mélatonine et de cortisol, température corporelle), psychologiques (ex. vigilance, humeur) et comportementales (ex. cycle activité-repos) qui montrent des fluctuations qui se répètent environ toutes les 24 heures (Berson 2003). L'amplitude d'un rythme représente l'importance de la variation (traditionnellement représentée par la moitié de la différence entre le point maximum et le point minimum de la fonction rythmique), tandis que la phase indique un moment de référence dans le cycle par rapport à un autre moment de référence (ex. heure d'occurrence du point minimal de la fonction rythmique).

En plus de l'horloge « maître » (principale) située dans les NSC, la majorité des tissus périphériques du corps (i.e. poumons, cœur, foie, muscles) disposent de mécanismes moléculaires permettant l'expression d'une rythmicité (Berson 2003; Gronfier 2009; Hastings

et al. 2003). Chez les mammifères, les oscillations circadiennes à l'intérieur des cellules des NSC et des organes périphériques sont produites par l'expression rythmique des gènes de l'horloge (PER1, PER2, PER3, CRY1, CRY2, BMAL1, REVERB α , etc) (Ospeck et al. 2009) et de boucles de rétroaction négative et positive des processus intracellulaires de transcription et de translation sur une période d'environ 24 heures (Claustrat et al. 2005; Hofman and Swaab 2006; Skene 2003). Au sein des NSC, il existe également un arrangement hiérarchique d'oscillateurs où les boucles de rétroaction des gènes de l'horloge orchestrent l'expression rythmique des décharges électriques des neurones des NSC et des neurotransmetteurs peptidergiques associés tels la vasopressine (AVP) et le peptide vasoactif intestinal (VIP) (Kalsbeek et al. 2010a).

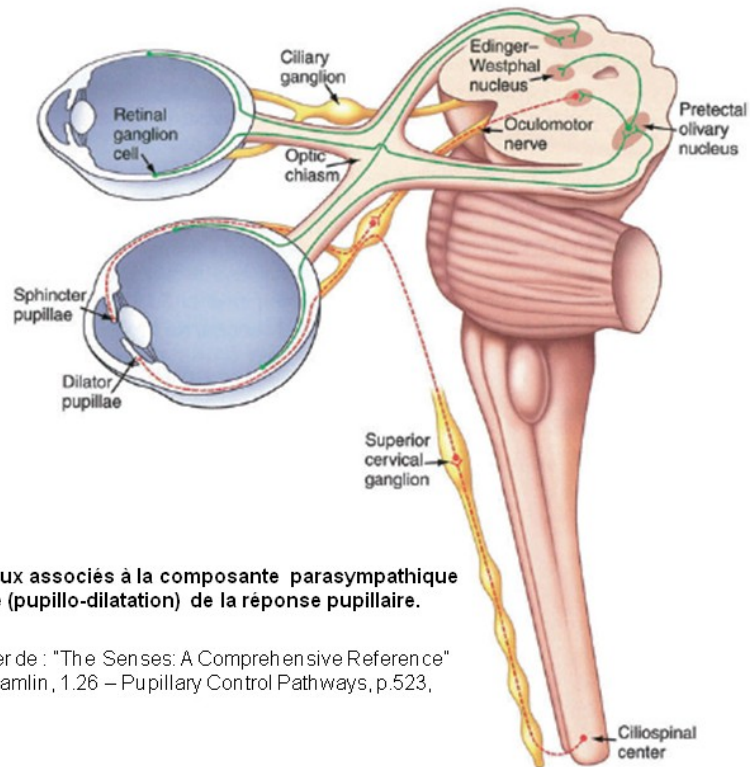
Chez l'être humain, la période endogène de l'horloge interne est légèrement différente de 24 heures; elle est estimée en moyenne à 24,2 h (Czeisler et al. 1999). Une resynchronisation quotidienne est donc nécessaire. Cette synchronisation se fait par un processus actif appelé « entraînement circadien », qui permet le maintien des relations de phase optimales entre les rythmes physiologiques et psychologiques et les facteurs environnementaux périodiques (Lockley et al. 2003). L'indice temporel (*zeitgeber*) le plus important pour le système circadien est le cycle lumière-obscurité, mais d'autres indices secondaires, dont l'activité physique et l'alimentation, l'influencent également (Duffy et al. 1996). Les effets de la lumière sur l'entraînement circadien sont décrits par la courbe de réponse de phase à la lumière (CRP) qui montre une avance de phase lorsqu'un individu est exposé à la lumière en fin de nuit et un délai si l'exposition est en début de nuit (Czeisler et al. 1989). La CRP révèle que l'horloge circadienne est davantage affectée par la lumière la nuit (King and Takahashi 2000), le délai de phase étant plus robuste suite à une exposition juste avant le minimum de température corporelle et de l'avance phase plus grande lorsque l'exposition est juste après (Zeitzer et al. 2000).

1.2 La constriction pupillaire

La constriction pupillaire (souvent nommée réflexe pupillaire à la lumière-RPL ou *Pupil Light Reflex-PLR*) est une réponse non-visuelle qui a fait l'objet de nombreuses études animales et pour laquelle les réseaux neuronaux engagés sont bien connus (Allen et al. 2011;

Gamlin et al. 2007; Gooley et al. 2012; Gooley et al. 2003; Lucas et al. 2001a; McDougal and Gamlin 2008, 2010; McNeill et al. 2011). La constriction pupillaire survient suite à une exposition lumineuse et elle est d'autant plus grande suivant l'exposition aux longueurs d'ondes courtes de la lumière (i.e. lumière bleue). Tel que déjà noté, le nœud crucial de la constriction pupillaire est le noyau olivaire prétectal (NOP) qui reçoit des afférences directes des CGRip. Le contrôle du diamètre pupillaire est sous l'influence de deux systèmes du système nerveux autonome (SNA) suivant des projections parasympathiques visant à réguler les aspects liés à la pupillo-constriction, et des projections sympathiques régulant plutôt les aspects de la pupillo-dilatation.

Figure 1 : Réseaux neuronaux associés à la RPL



Représentation des réseaux neuronaux associés à la composante parasympathique (pupillo-constriction) et sympathique (pupillo-dilatation) de la réponse pupillaire.

Reproduit avec la permission de Elsevier de : "The Senses: A Comprehensive Reference" Vol. 1: Vision I, MH McDougal & PDR Gamlin, 1.26 – Pupillary Control Pathways, p.523, Copyright (2008).

La pupillo-constriction est régulée par le NOP et représente la composante parasympathique du contrôle pupillaire. Le NOP envoie des projections vers le noyau Edinger-Westphal (EW) qui innerve à son tour le muscle sphincter de la pupille permettant la constriction pupillaire (pupillo-constriction) (tracé en vert, Figure 1). Les neurones du noyau Edinger-Westphal (EW) font parti de la subdivision autonome du 3^e nerf crânien, et les

afférences de l'EW voyagent vers les ganglions ciliaires (localisés dans l'orbite de l'œil) (McDougal and Gamlin 2008, 2010). À l'intérieur des ganglions ciliaires (bulbe jaune sous les orbites, Figure 1), les neurones préganglionnaires pupillo-constrictifs se connectent aux neurones postganglionnaires via les synapses nicotinergiques et cholinergiques (McDougal and Gamlin 2008). Les axones des neurones postganglionnaires quittent le ganglion ciliaire et entrent dans l'œil via de courts nerfs ciliaires, appelés muscles iriens (ou ciliaires) et régulent la taille de l'iris (McDougal and Gamlin 2008). La libération d'acétylcholine, qui agit elle-même sur les récepteurs muscariniques du sphincter pupillaire, induit alors une contraction de la pupille (McDougal and Gamlin 2008).

La deuxième composante de l'innervation SNA sur la pupille est la subdivision sympathique qui agit en tant que dilatateur du muscle pupillaire. Les neurones préganglionnaires sympathiques contrôlent la dilatation pupillaire via un segment de la moëlle épinière située dans la substance grise de la moëlle, en C8-T1, segment nommé « Centre ciliospinal de Budge and Waller » (McDougal and Gamlin 2008). Les axones de cette région projettent vers la chaîne sympathique latéro-vertébrale (i.e. ensemble des ganglions sympathiques situés le long de la colonne vertébrale et connectés entre eux) et voyagent le long du tronc cérébral sympathique jusqu'au ganglion cervical supérieur (McDougal and Gamlin 2008). À l'intérieur de ce dernier, les axones préganglionnaires forment des synapses nicotiniques et cholinergiques avec les neurones postganglionnaires pupillo-dilatateurs (McDougal and Gamlin 2008). Les axones des neurones postganglionnaires projettent vers les ganglions supérieurs cervicaux de l'orbite, où ils entrent dans l'œil via les nerfs ciliaires courts et longs et traversent l'iris (McDougal and Gamlin 2008). À ce niveau, de la norépinephrine est libérée et influence les récepteurs adrénergiques (alpha-1) qui permettent une dilatation des muscles pupillaires (i.e. muscles radiaires pupillo-dilatateurs) (McDougal and Gamlin 2008).

1.3. Effets de la lumière sur d'autres réponses non-visuelles physiologiques

La suppression de la sécrétion de mélatonine par la lumière a longtemps été le marqueur circadien, l'indicateur, le plus utilisé pour estimer la sensibilité du système non-visuel. Ainsi, de nombreuses études ont établies que l'exposition à la lumière vive induisait une suppression immédiate de la sécrétion de mélatonine et un changement de phase

circadienne (Shanahan and Czeisler, 1991; Shanahan et al. 1997). D'autres marqueurs circadiens tels que la température corporelle sont aussi des marqueurs fiables de l'horloge circadienne (Shanahan and Czeisler 1991). Par ailleurs, même à des intensités moyennes, la lumière induirait des effets importants sur les niveaux plasmatiques de mélatonine et de cortisol et sur la température corporelle. Des évidences rapportent des changements de phase (avances de phase) de ces marqueurs circadiens suivant l'exposition à des intensités de lumières modérées (~180 lux et à 1260 lux) 1.5h après le minimum de température corporelle (Boivin et al. 1994; Boivin et al. 1996; Boivin and Czeisler 1998).

Par ailleurs, les études ont montré que chez des sujets partiellement privés de sommeil, l'exposition à quatre heures de lumière vive (3000 lux) la nuit (0h30-4h30), comparativement à une condition contrôle de lumière faible (<15 lux), supprime la mélatonine, augmente la température corporelle et diminue la propension au sommeil mesurée par l'électroencéphalographie (EEG) (Lavoie et al. 2003). L'exposition diurne à une lumière intense (10,000 lux) par rapport à une lumière d'intensité plus faible (<100 lux), autant le matin (durée: 4.5h; 9h-13h30) (Lafrance et al. 1998) que l'après-midi (Phipps-Nelson 2003) (1000 lux comparé à <5 lux; durée: 5h; 12h-17h), ne modulerait pas la sécrétion de mélatonine qui est peu élevée à ces moments de la journée. Des évidences montrent aussi que l'exposition nocturne (entre 23h-8h) à la lumière vive (5000 lux) comparée à une condition de lumière faible (<50 lux) (blocs de 90 minutes, en alternance: 5000 lux; <50 lux), atténue ou maintient le déclin normalement observé de la température corporelle et du rythme cardiaque, alors que l'exposition aux mêmes conditions lumineuses le jour n'affecte pas ces variables (Badia et al. 1991; Ruger et al. 2005). Des effets plus probants de la lumière vive (5000 lux), en comparaison à une lumière faible (<10 lux), sur la température corporelle et le rythme cardiaque la nuit (0h-4h), mais pas le jour (12h-16h) ont aussi été rapportés suivant des expositions lumineuses continues de quatre heures (Ruger et al. 2005). Les réponses non-visuelles physiologiques à la lumière sont ainsi modulées par différents niveaux d'intensités lumineuses et sont donc particulièrement influencées par la lumière la nuit.

1.4 Effets de la lumière sur la vigilance et les performances cognitives

Quant aux aspects cognitifs, la lumière vive diminuerait significativement la somnolence et la fatigue la nuit comme le jour (Ruger et al. 2005). La nuit (23h-8h), la lumière vive (5000 lux; durée: 90 minutes) comparée à une lumière faible (<50 lux; durée: 90 minutes) augmenterait la vigilance, mesurée par l'activité bêta de l'EEG, et les performances sur diverses tâches comportementales (Badia et al. 1991). L'exposition à une lumière blanche d'intensité élevée (3000 lux) entre 18h et 10h induirait aussi des effets plus importants sur les performances cognitives (temps de réponses et précision à divers tests provenant de: *Complex Cognitive Assessment Battery- CCAB and Walter Reed Assessment Battery-WRPAB*) que l'exposition à une lumière plus faible (100 lux) (French et al. 1990). De plus, les effets seraient significativement plus importants la nuit (à 0h, 2h, 4h) (French et al. 1990). Chez des travailleurs de nuit, l'exposition à des intensités élevées de lumière (1000 lux) comparée à des intensités plus faibles (10-20 lux, 100 lux) augmenterait aussi les niveaux de vigilance objective et les performances cognitives tandis qu'il y aurait peu d'effet sur les tâches simples de temps de réaction (Campbell and Dawson 1992). Le jour (12h-17h), chez des sujets partiellement privés de sommeil, l'exposition à la lumière vive (1000 lux) comparée à une condition de lumière faible (< 5 lux) aurait des effets stimulants quant aux performances à une tâche de vigilance psychomotrice (TVP) et diminuerait également la somnolence rapportée (Phipps-Nelson 2003). Cependant, dans une autre étude de privation partielle de sommeil, malgré des temps de réaction plus rapides sur une tâche d'attention (*Four Choice Reaction Time*), aucune amélioration des performances cognitives n'est observée et davantage d'erreurs sont présentes chez des sujets exposés à de la lumière vive (10,000lux) le matin (9h-13h30), en comparaison à une condition contrôle de lumière faible (<100 lux) (Lafrance et al. 1998). Lafrance et collègues (1998) propose que la lumière augmente l'activation physiologique et permettrait une amélioration de la performance seulement pour certaines tâches cognitives. La présence de variation dans les effets stimulants de la lumière sur la vigilance et les performances cognitives chez des sujets privés de sommeil a également été rapportée par Lavoie et collègues (2003). Ainsi, l'exposition à une lumière intense (3000 lux) la nuit (0h30-4h30) en comparaison à une condition de lumière faible (<15 lux), aurait des effets stimulants sur certains aspects de la vigilance, tel que l'activité thêta-alpha et beta-1 mesurée par l'EEG d'éveil et sur les résultats à une tâche de maintenance de l'éveil/vigilance, tandis que peu de différence se présenterait pour la vigilance subjective et la performance à certains tests (i.e.

temps de réponses aux tests suivants : *Stropping task*; *Baddely reasoning task*; *Serial search task*) (Lavoie et al. 2003). Récemment, dans des conditions normales (i.e. pas de privation de sommeil), certaines évidences ont montré que durant la journée, l'exposition à des intensités élevées de lumière blanche (1000 lux) comparé à des intensités plus faibles (200 lux) induisait des effets positifs plus importants sur la vigilance et la vitalité subjective rapportée peu importe le moment de la journée et la durée d'exposition lumineuse (Smolders et al. 2012). Quant à la performance cognitive mesurée via une tâche de vigilance et d'attention soutenue (TVP), les résultats de Smolders et collègues (2012) montrent que les sujets bénéficient davantage de l'exposition lumineuse élevée le matin que l'après-midi avec des effets plus marqués sur la performance (temps de réponse) à la fin de la période d'exposition lumineuse (1 heure), soit au moment où les sujets présentent une fatigue mentale plus importante. Ces résultats suggèrent que l'exposition lumineuse induit une bonification des performances cognitives particulièrement lorsque la fatigue mentale est élevée ce qui corrobore les évidences montrant des effets plus probants de l'exposition lumineuse sur la cognition en début de nuit et chez les individus privés de sommeil (Smolders et al. 2012). Ainsi, les effets stimulants de la lumière sur les fonctions cognitives semblent systématiquement présents la nuit, tandis que certaines variations se présentent le jour dépendamment des tâches cognitives évaluées, de la fatigue mentale des sujets et des intensités lumineuses utilisées.

1.5. Réponses cérébrales non-visuelles à la lumière

Même si les effets stimulants de la lumière sur les fonctions cognitives (i.e. vigilance, performances) avaient été montrés depuis longtemps, il a fallu attendre 2004 pour voir la première étude portant sur les effets immédiats de la lumière sur l'activité cérébrale lié à la réalisation de tâches cognitives. La première recherche, celle de Perrin et collègues (2004) menée à l'aide de la tomographie par émission de positron (TEP), a mesuré les effets d'une exposition lumineuse blanche nocturne, de forte intensité (> 8000 lux) et de longue durée (17 minutes), sur les activations cérébrales liées à une tâche auditive attentionnelle. Il s'agissait d'une tâche de type *oddball*, tâche qui consiste à présenter des stimuli rares qui doivent être repérés par le participant. Les participants étaient d'abord exposés à la lumière pour une période de 17 minutes et devaient ensuite exécuter la tâche auditive dans le scanner. Les données de cette première étude ont montré que les activations cérébrales étaient augmentées

suivant l'exposition lumineuse au niveau de régions engagées dans le réseau attentionnel occipito-pariétal incluant le sillon intrapariétal droit (IPS) et les aires visuelles du cortex strié et extrastrié. De plus, dès l'extinction de la lumière, une diminution du débit sanguin cérébral au niveau de l'hypothalamus, possiblement de l'aire ventrolatérale préoptique (VLPO) et de la zone paraventriculaire, régions engagées dans les fonctions NFPI chez l'animal, a été observée. Les auteurs ont suggéré que l'exposition lumineuse a induit une augmentation des effets attentionnels de modulation *top-down* des aires pariétales sur activité corticale visuelle. De plus, ils ont suggéré que l'irradiance détectée par le système NFPI a modulé l'activité corticale par le biais de structures sous-corticales qui recevraient des projections indirectes des NSC, dont ceux du locus coeruleus (LC) ou de l'hypothalamus postérolatéral (Perrin et al. 2004).

Les effets non-visuels d'une exposition lumineuse diurne sur les activations cérébrales liées à une tâche attentionnelle ont aussi été investigués à l'aide de l'IRMf (Vandewalle et al. 2006). Cette technique de neuroimagerie non-invasive permet d'observer le cerveau en action en mesurant le flux sanguin dans les tissus cérébraux (mesure indirecte de l'activité cérébrale) et dispose d'une résolution spatiale et temporelle plus grande que la TEP. Les activations cérébrales associées à une tâche auditive attentionnelle de type *oddball* ont été mesurées dans l'obscurité, soit après une exposition lumineuse (> 7000lux; 21 minutes), soit après une période d'obscurité. Les données ont montré que la condition lumière induisait une augmentation de l'activité neuronale (ou empêchait le déclin de l'activation observée dans l'obscurité) de structures corticales reconnues pour participer à la tâche attentionnelle incluant l'hippocampe gauche, le gyrus cingulaire antérieur droit, le précuneus gauche, le sillon intrapariétal droit (IPS) et le thalamus, suggérant ainsi une potentialisation des réponses cérébrales à la tâche et de régions impliquées dans la régulation de l'éveil et de la vigilance. Aussi, l'insula, le cortex cingulaire antérieur (ACC), le sillon supérieur pariétal droit, le cortex préfrontal dorsolatéral droit (DLPFC) et le gyrus fusiforme droit présentaient à l'extinction de la lumière une activité plus élevée qu'après une période d'obscurité avant de présenter une diminution progressive de leur activité. Ce dernier résultat démontre que la dynamique des effets non-visuels de la lumière varie en fonction de la région considérée. Les résultats de cette étude ont montré que l'exposition lumineuse pendant la journée potentialise les réponses

cérébrales associées à une tâche attentionnelle au niveau de régions faisant partie du réseau attentionnel *top-down* et de la réorientation *bottom-up* de l'attention, ainsi qu'au niveau de structures sous-corticales engagées dans la régulation de l'éveil et la vigilance (Vandewalle et al. 2006).

2. Le réseau rétinien et neuronal responsable de la détection de l'irradiance

Auparavant, les chercheurs croyaient que le système rétinien et neuronal sous-jacent à la détection de l'irradiance faisait intervenir les composantes du système visuel classique. Les premières évidences de l'existence chez l'être humain d'un réseau différent du système visuel classique pour la régulation circadienne par la lumière, furent soulevées par les études chez des personnes aveugles, où une exposition lumineuse induisait des délais de phase et une suppression de mélatonine (Czeisler et al. 1995; Klerman et al. 2002). De plus, certaines études animales, menées chez des souris avec un trouble rétinien héréditaire et ayant subi des manipulations génétiques, montraient que, malgré la perte complète ou partielle des photorécepteurs classiques, les animaux présentaient une sensibilité apparemment normale à l'irradiance et des réponses non-visuelles à la lumière (i.e. suppression de la sécrétion de mélatonine, changement de phase, constriction pupillaire) (Brainard and Hanifin 2005; Freedman et al. 1999; Lucas et al. 2001b). Ces données laissaient croire qu'une fonction de photoréception résiduelle suffisait à transmettre les signaux photiques par une voie différente de celle de la vision (Brainard and Hanifin 2005; Czeisler et al. 1995).

2.1. Les photorécepteurs

La découverte de la mélanopsine (Opn4), un pigment photosensible présent notamment dans les CGRip de la rétine des mammifères, a permis de mieux comprendre le réseau neuronal engagé dans la détection de l'irradiance (intensité de la lumière) (Provencio et al. 2000). L'importance cruciale des CGRip quant au système non-visuel a ensuite été corroborée par des études animales de *knockout* (i.e. inhibition de l'expression d'un gène) (Guler et al. 2008; Lucas et al. 2003; Panda et al. 2002; Ruby et al. 2002). La mélanopsine s'exprime chez l'être humain dans un petit sous-ensemble de cellules ganglionnaires rétiniennes représentant entre 1-2 % des CGR (Berson 2003; Berson et al. 2002; Hankins and Lucas 2002; Hankins et al. 2008; Hattar et al. 2002). Ces photorécepteurs mesurent l'intensité de la lumière

(irradiance) (Berson 2003; Berson 2007; Berson et al. 2002; Hattar et al. 2002; Provencio et al. 2000; Qiu et al. 2005) avec une sensibilité maximale aux longueurs d'ondes courtes (bleue \approx 480 nm) (Dacey et al. 2005; Melyan et al. 2005; Panda et al. 2002; Qiu et al. 2005). Elles disposent d'une faible résolution spatiale, de longues latences de réponses comparées aux cônes et bâtonnets et d'une capacité à intégrer l'énergie photique sur de longues périodes (Turner and Mainster 2008).

Des évidences *in vitro* recueillies chez le primate et l'être humain montrent que la latence de réponse des récepteurs classiques est immédiate, soit de l'ordre de quelques millisecondes pour les cônes et les bâtonnets (36ms et 147ms, respectivement), tandis que celle des CGRip est plus longue (903ms) (Dacey et al. 2005; Markwell et al. 2010). De plus, tandis que la réponse des récepteurs classiques cesse spontanément lorsque le stimulus photique disparaît, celle des CGRip persiste plus de 30 secondes après l'extinction du signal lumineux (Dacey et al. 2005; Markwell et al. 2010). Cette caractéristique fonctionnelle des CGRip permet de mesurer la contribution de ces photorécepteurs après l'extinction de la lumière et d'associer, par exemple, la réponse pupillaire soutenue à l'action des CGRip (Zelevansky et al. 2011).

Notons ici que les aspects fonctionnels des divers photorécepteurs nécessite de considérer les caractéristiques des stimuli lumineux afin de bien déterminer les photorécepteurs engagés dans les fonctions non-visuelles étudiées. Par exemple, quant à la constriction pupillaire, les études animales et humaines montrent que cette réponse requiert l'intervention des CGRip mais également celle des photorécepteurs classiques. La contribution de ces différents photorécepteurs est influencée par l'intensité, la longueur d'onde et les caractéristiques temporelles du stimulus photique (Allen et al. 2011; Gooley et al. 2012; McDougal and Gamlin 2010; Szkuclarek et al. 2012). À de faibles intensités lumineuses, les cônes et les bâtonnets contribuent à la RPL mais la contribution des cônes diminue à mesure que le temps d'exposition lumineuse augmente (Gooley et al. 2012; McDougal and Gamlin 2010). D'un autre côté, à des intensités lumineuses élevées (plus de 12 unité log par ph/cm²/sec), les CGRip à mélanopsine contribuent majoritairement à la réponse soutenue de la constriction pupillaire (Gooley et al. 2012; Lucas et al. 2003; Tsujimura et al. 2010). Les

évidences montrent aussi que pour des durées d'exposition lumineuse de plus de 30 secondes, les CGRip contribuent majoritairement à la constriction pupillaire même pour de faibles intensités lumineuses (McDougal and Gamlin 2010). Enfin, pour des irradiances en deçà du seuil de sensibilité des CGRip, les bâtonnets contribuent également d'une manière importante à la RPL soutenue alors que la contribution des cônes est minimale au-delà de 30 secondes (McDougal and Gamlin 2010). Rappelons ici que la constriction pupillaire est davantage sensible aux longueurs d'ondes courtes (i.e. lumière bleue) qu'aux longueurs d'ondes plus longues (McDougal and Gamlin 2010; Mure et al. 2009). Enfin, notons que le patron de contribution des CGRip détaillé ici a aussi été proposé pour d'autres fonctions non-visuelles. Cependant, davantage de recherches sont nécessaires afin de préciser la contribution des différents photorécepteurs et des sous-types de CGRip pour chacune des fonctions non-visuelles et ceci, en relation avec les particularités des stimuli photiques.

2.1.1 Sous-types de CGRip

Au cours des dernières années, les études animales ont permis d'identifier 5 sous-types de CGRip (M1-M5) (Sand et al. 2012; Schmidt et al. 2011b; Schmidt and Kofuji 2011). Cette différenciation s'est effectuée sur la base d'aspects morphologiques, moléculaires et fonctionnels, tel que la taille et la stratification dendritiques des CGRip au niveau de la couche plexiforme interne de la rétine (CPI, *inner plexiform layer – IPL*), la quantité de mélanopsine et la présence de certains facteurs de transcription. Précisément, il y a les M1 qui diffusent leurs dendrites dans la partie « *OFF-outer sublamina* » de la CPI; les M2 qui projettent leurs dendrites dans la partie « *ON-inner sublamina* » de la CPI et les M3 qui présentent une distribution dendritique bistratifiée dans les couches *ON* et *OFF* sublaminaire de la CPI (Baver et al. 2008; Munch and Kawasaki 2013; Sand et al. 2012; Schmidt and Kofuji 2011; Sexton et al. 2012). En comparaison au M1, les M2 disposent d'une étendue dendritique et d'un soma plus large, de connections plus complexes mais aussi d'une sensibilité plus faible à la lumière suivant l'expression de niveaux plus bas de mélanopsine (Baver et al. 2008; Ecker et al. 2010; Schmidt et al. 2011a; Schmidt et al. 2011b; Schmidt and Kofuji 2009, 2011). Les M1 disposent donc davantage de mélanopsine que les M2. La réponse photique intrinsèque des M1 serait ainsi majoritairement soutenue par la présence de mélanopsine tandis que celle des M2 serait davantage modulée par des afférences provenant des cônes et des bâtonnets

(Schmidt and Kofuji 2010). Il existe aussi une subdivision moléculaire au sein des M1. En plus de la présence de mélanopsine, certaines CGRip-M1 codent positivement pour le facteur de transcription Brn3b (*Brn3b-positive M1*), tandis que d'autres non (*Brn3b-negative M1*) (Chen et al. 2011; Jain et al. 2012). Les études animales montrent que ces deux populations de M1 disposent de projections neuronales particulières vers le NOP et les NSC, respectivement, mais davantage de recherches sont nécessaires afin de déterminer clairement leur rôle fonctionnel. Quant aux M3, elles disposent de caractéristiques similaires aux M2, soit de niveaux intermédiaires de mélanopsine et d'une réponse intrinsèque plus faible à la lumière que les M1 (Münch and Kawasaki 2013; Sand et al. 2012). Les deux autres sous-populations de CGRip, les M4 et les M5 sont présentes dans la couche *ON-sublamina* de la CPI et elles possèdent de longues dendrites et une arborisation abondante. Ces CGRip disposent de très bas niveaux de mélanopsine et d'une faible réponse intrinsèque à la lumière (Baver et al. 2008; Ecker et al. 2011; Münch and Kawasaki 2013; Sand et al. 2012; Sexton et al. 2011; Schmidt et al. 2011a; Schmidt et al. 2011b). Chez l'animal, la proportion relative de chaque sous-type de CGRip a été estimée et révèlent des proportions similaires de M1 (39%) et M2 (40%) et plus faibles de M3 (21%) (Viney et al. 2007; Sand et al. 2012). La contribution fonctionnelle des divers sous-types de CGRip n'est pas clairement établie (Schmidt et al. 2011b) et des interactions fonctionnelles existent entre les photorécepteurs du système classique (cônes, bâtonnets) et non-classique (CGRip) (Altimus et al. 2008; Guler et al. 2008). Davantage de recherches permettront de mieux déterminer la contribution différentielle des différents photorécepteurs pour chaque réponse non-visuelle (Altimus et al. 2008; Augustin 2008; Berson 2003; Guler et al. 2008; Hankins and Lucas 2002)

2.2. La voie rétino-hypothalamique et les noyaux suprachiasmatiques

D'un point de vue anatomique, une voie directe et monosynaptique, la voie rétino-hypothalamique (VRH ou *retinohypothalamic tract-RHT*) relie la rétine, qui capte l'information lumineuse, aux noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus antérieur, siège de l'oscillateur circadien principal (Berson 2003; Hankins et al. 2008). Les axones des CGRip composent la majeure partie de la VRH qui achemine l'information lumineuse de la rétine vers diverses structures incluant les NSC (Engelund et al. 2012; Hofman and Swaab 2006; Kalsbeek et al. 2010a; Reghunandanan and Reghunandanan 2006). La VRH utilise

majoritairement deux neurotransmetteurs, le glutamate et le neuropeptide *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)* afin de transmettre l'information photique aux différentes structures cérébrales sur lesquelles les CGRip projettent (Engelund et al. 2012; Hofman and Swaab 2006; Kalsbeek et al. 2010a; Reghunandan and Reghunandan 2006). Le *PACAP* est co-emmagasiné avec la mélanopsine dans les CGRip (Hannibal and Fahrenkrug 2004; Hannibal et al. 2002). Notons que 10-20% des axones de la VRH proviendraient des CGR dépourvues de mélanopsine, suggérant une certaine contribution des photorécepteurs classiques à l'horloge (Sollars et al. 2003).

Les NSC se subdivisent moléculairement en deux sections : ventrolatérale et dorsolatérale. La partie ventrolatérale des NSC reçoit des afférences directes des CGRip (Hofman and Swaab 2006) et elle comprend des neurones exprimant le neurotransmetteur GABA, le neuropeptide VIP, la neurotensine, le neuropeptide Y, la substance P et la calbidine. La partie dorsomédiale des NSC, qui reçoit des afférences de la partie ventrolatérale, contient des neurones exprimant le neurotransmetteur GABA, l'AVP et la neurotensine (Hofman and Swaab 2006). Notons que le neuropeptide VIP, produit par les neurones de la partie ventrolatérale des NSC, est libéré suivant un patron circadien et dispose de deux rôles fonctionnels, soit de maintenir l'amplitude des rythmes circadiens de chaque neurone et de maintenir la synchronicité entre les neurones (Granados-Fuentes and Herzog 2013).

Les données animales montrent que les NSC recevraient approximativement 80% d'afférences directes provenant des M1 *Brn3b-negative* et 20% des M2 via la VRH (Güler et al. 2008; Baver et al. 2008). Les NSC envoient à leur tour des projections vers une quinzaine de régions, incluant le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, le noyau dorsomédian de l'hypothalamus et noyau intergénéculé du thalamus avec lequel les NSC disposent de connections bidirectionnelles (Morin 2013). Tandis que le noyau dorsomédian de l'hypothalamus est engagé dans la régulation circadienne hormonale du cortisol via l'axe hypothalamique-pituitaire-adréal (HPA), le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus est impliqué dans le réseau neuronal supportant la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale (Kalsbeek et al. 2006; Kalsbeek et al. 2010b; Morin 2013). Des projections indirectes des NSC se dirigeraient aussi via le noyau dorsomédian de l'hypothalamus vers le locus coeruleus et via

le noyau préoptique médian vers l'aire tegmentale ventrale. Notons que le locus coeruleus est engagé dans les processus régulateurs du cycle veille-sommeil alors que l'aire tegmentale ventrale joue un rôle clef dans la vigilance et le système de récompense (Aston-Jones et al. 2001; Luo and Aston-Jones 2009; Morin 2013). Les signaux efférents des NSC modèleraient ainsi les rythmes circadiens dont la sécrétion de mélatonine et de cortisol, le cycle veille-sommeil et le système de récompense (Skene 2003).

2.3. Autres projections sous-corticales des CGRip

En plus des projections directes des CGRip vers les NSC, qui envoient à leur tour des signaux efférents vers d'autres structures cérébrales (Skene 2003), les CGRip projettent aussi vers d'autres structures hypothalamiques et non-hypothalamiques (Hattar et al. 2006) et elles régulent possiblement un retour d'information vers la rétine (Pickard and Sollars, 2010). Ainsi, les études animales montrent que les CGRip projettent au noyau olivaire prétectal (NOP) (qui se divise en deux parties : centrale *-core* et périphérique *-shell*), nœud crucial du circuit réflexe de la contraction pupillaire, à l'aire ventrolatérale préoptique (VLPO), intervenant dans la régulation du cycle veille-sommeil (Altimus et al. 2008; Lupi et al. 2008; Tsai et al. 2009), au noyau subparaventriculaire de l'hypothalamus, impliqué dans la régulation du sommeil et l'activité motrice, à l'hypothalamus latéral, contenant des neurones orexines régulant l'éveil et au noyau intergenculé du thalamus, engagé dans plusieurs réponses circadiennes à la lumière (Brainard and Hanifin 2005; Dacey et al. 2005; Hattar et al. 2006; Ruger et al. 2005).

Les projections efférentes des CGRip vers le NOP diffèreraient qualitativement et quantitativement de celles des NSC. Ainsi, 45% des afférences au NOP arriveraient des M1 *Brn3b-positive* (projetant sur la partie *shell*) et 55% arriveraient des M2 (projetant sur la partie *core*) (Baver et al. 2008). Certaines évidences suggèrent que le lien critique entre la rétine et le contrôle pupillomoteur serait régulé par la partie *shell* (M1) tandis que le rôle fonctionnel de la partie *core* (M2) ne serait pas clairement identifié (Ecker et al. 2010). La région VLPO, reçoit également des afférences directes des CGRip mais le ou les sous-type (s) de CGRip qui y projette (ent) sont à ce jour inconnu (s) (Pickard and Sollars 2010). Notons ici que les études animales ont démontré que les récepteurs classiques (cônes et bâtonnets) participent aux effets

de la lumière sur le sommeil puisque les effets modulateurs de la lumière sur le sommeil sont toujours présents chez des animaux génétiquement modifiés pour la mélanopsine (i.e. *melanopsin knockout*) (Altimus et al. 2008; Lupi et al. 2008; Tsai et al. 2009).

D'autres aires cérébrales telles que le noyau géniculé latéral et dorsolatéral du thalamus, l'amygdale médiale et le colliculus supérieur reçoivent aussi des projections directes des CGRip (Dacey et al. 2005; Hattar et al. 2006). Il a été proposé que les projections des CGRip vers le noyau géniculé dorsolatéral du thalamus, associé à la formation des images, puissent être engagées dans la perception consciente de la luminosité (Dacey et al. 2005). L'amygdale, structure engagée dans les processus émotionnels, fait aussi partie du réseau neuronal nommé « *Saliency Network* » associé à la réactivité aux stimuli (Seeley et al. 2007). Cette région pourrait représenter une cible clé du système NFPI quant aux effets potentialisateurs de la lumière sur la vigilance et l'humeur. Quant au collicule supérieur, il est impliqué dans les processus visuel certes, mais aussi dans la régulation de l'attention visuelle indépendamment des effets classiques associés au cortex visuel (Zenon and Krauzlis 2012) . Des projections du collicule visuel vers le pulvinar (thalamus) ont été rapportées (Morris et al. 1999) et pourraient supporter une modulation de l'attention via les CGRip (Vandewalle et al. 2007a). Les sous-types de CGRip qui projettent vers ces régions ne sont pas clairement identifiés mais certains chercheurs ont proposé qu'elles proviendraient des CGRip de type non-M1 (Ecker et al. 2010; Schmidt et al. 2011b). Les différents aspects moléculaires du système NFPI interagissent entre eux pour assurer une communication efficiente au sein du système et davantage de recherches permettront une compréhension globale de l'ensemble de ces signaux et de leurs interactions (Engelund et al. 2012)

L'ensemble des voies neuroanatomiques décrites fournirait donc un mécanisme par lequel les changements de la qualité de l'environnement lumineux pourrait affecter plusieurs fonctions cérébrales dont l'entraînement circadien, le sommeil, l'éveil, l'attention, les performances cognitives et la constriction pupillaire (Berson 2003; Boivin et al. 1996; Cajochen et al. 2005; Dkhissi-Benyahya et al. 2007; Hankins et al. 2008; Lockley et al. 2003; Lockley et al. 2006; Lucas et al. 2001b; Vandewalle et al. 2006; Vandewalle et al. 2009b). Les avancées scientifiques des dernières années ont permis de mieux comprendre la contribution

des différentes régions neuronales, des divers photorécepteurs et des sous-types de CGRip engagés dans les réponses non-visuelles à la lumière. Cependant, la complexité du système NFPI et de ces sous-systèmes nécessite davantage de recherches afin d'identifier clairement les réseaux rétiniens et neuronaux engagés dans chacune des réponses non-visuelles et dans l'organisation et la synchronisation harmonieuse de celles-ci au sein du système NFPI. En fait, une compréhension globale du système NFPI exige, en plus de la connaissance des spécificités des sous-systèmes, la considération des interactions entre les différentes composantes du système, tant au niveau des photorécepteurs de l'œil que des régions cérébrales.

À ce sujet, des évidences ont montré que le NOP dispose de projections efférentes vers les NSC, le noyau intergenculé du thalamus, le noyau genculé latéral ventral du thalamus et la partie latérale postérieure du pulvinar (thalamus) (Hattar et al. 2006). La présence de ces interactions suggère une contribution élargie de cette structure à d'autres réponses non-visuelles (Hattar et al. 2006). Il a été proposé que les interactions entre les NSC, le NOP et le noyau intergenculé pourraient d'ailleurs servir de base pour réguler les comportements circadiens et les différentes réponses non-visuelles (Szkudlarek et al. 2008; Szkudlarek et al. 2012). De plus, tel que déjà noté, les CGRip projettent aussi vers des régions engagées dans le système visuel classique. Ainsi, s'il est vrai que les systèmes NFPI et visuel classique sont différents par leur fonction respective, il semble que l'idée initiale d'une dichotomie complète de ceux-ci, tant au niveau de la contribution des différents photorécepteurs de l'œil (classiques, non-classiques) que des projections neuronales, ne peut être retenue (Pickard and Sollars 2010). Les recherches aideront à clarifier le fonctionnement spécifique et global du système NFPI et l'adoption d'une perspective systémique contribuera sans doute à élaborer un portrait plus complet du système NFPI et de ces interactions fonctionnelles.

3. Sensibilité maximale des réponses non-visuelles chez l'humain aux ondes courtes

Suivant la sensibilité maximale du système NFPI aux longueurs d'ondes courtes (~480nm), la composition spectrale de la lumière influence également les réponses non-visuelles à la lumière. Des études évaluant les effets de l'exposition lumineuse la nuit (2h-3h30), à des lumières variant de 420 à 600nm, chacune testée à 8 différentes intensités (de 10^{10} to 10^{14} photons/cm²), ont montré que celles entre 446 et 477nm (bleue) induisent le plus

grand taux de suppression de mélatonine dans le sang (Brainard et al. 2001). Par ailleurs, une étude montre un délai de phase et une suppression de mélatonine deux fois plus importants avec des longueurs d'ondes courtes (bleues $\approx 460\text{nm}$) par rapport à des longueurs d'ondes plus longues (vertes $\approx 555\text{nm}$), suivant des expositions de 6.5h durant la nuit biologique (Lockley et al. 2003). Un effet plus probant de la lumière bleue par rapport à la verte a aussi été rapporté quant à la suppression de mélatonine, l'augmentation de la température corporelle et le rythme cardiaque, suivant des expositions lumineuses de 2 heures en fin de soirée (Cajochen et al. 2005). Enfin, des expositions lumineuses de 5 minutes ont aussi montré de plus grands effets de la lumière bleue, par rapport à plusieurs autres longueurs d'ondes incluant le vert, sur la constriction pupillaire chez l'être humain (Mure et al. 2009).

L'effet plus probant de la lumière bleue comparée aux lumières blanches et aux lumières à longueurs d'ondes plus longues (i.e. vert) a aussi été montré pour l'éveil (*alertness*), la vigilance et les fonctions cognitives chez de jeunes sujets. Ainsi, la vigilance subjective mesurée tant en début de nuit, pendant la nuit que pendant le jour, est d'autant plus bonifiée suivant l'exposition à des lumières d'irradiance comparable, soit à lumières bleues et des lumières enrichies en bleu comparé à des lumières vertes ou blanches pour des durées variables (30 minutes, 2h, 6.5h, 8h) (Cajochen et al. 2005; Herljevic et al. 2005; Lockley et al. 2003; Lockley et al. 2006; Viola et al. 2008). Par exemple, l'exposition à une lumière blanche enrichie de bleu (d'une température couleur-kelvin de 17000K) le jour (durant les heures de travail : 8h30-16h45) comparée à une lumière blanche vive (4000K) d'irradiance comparable, a des effets plus importants quant à l'augmentation de la vigilance, la performance, la qualité du sommeil et diminuerait davantage l'irritabilité et la fatigue en soirée (Viola et al. 2008). Par ailleurs, des observations montrent que chez des jeunes sujets, l'exposition à la lumière bleue en début de nuit biologique est plus efficace pour diminuer la puissance spectrale thêta et alpha de l'EEG (mesure objective de vigilance) que la lumière verte (les deux conditions lumineuses fixées à une intensité comparable de 2.8×10^{13} ph/cm²/sec; durée d'exposition : 6.5h) (Lockley et al. 2006). La supériorité de la lumière bleue sur la bonification de la vigilance et des performances cognitives lors de l'exécution d'une tâche d'attention soutenue (TVP) et de décision cognitive (*go/no-go task*) (temps de réaction, % de bonnes réponses) a aussi été clairement établi en début de nuit et pendant le jour suivant des expositions

lumineuses d'au moins deux heures (Chellappa et al. 2011a; Chellappa et al. 2011b; Lockley et al. 2006). Une autre étude mesurant la P300 (mesure objective de l'attention) lors de l'exécution d'une tâche auditive de type *oddball* a montré une potentialisation de l'amplitude de cette onde lorsque les sujets étaient exposés à une lumière bleue monochromatique (458nm) en comparaison à une lumière verte monochromatique (550nm) de même irradiance (fixée à 9.8uW/cm² pour les deux longueurs d'ondes) pour une durée de vingt minutes (An et al. 2009) et ce, tant le jour que la nuit. Finalement, une dernière étude a montré que l'exposition en soirée à un écran d'ordinateur émettant davantage de lumière bleue bonifiait significativement la performance comparé à un écran avec moins de lumière bleue et ce, sur diverses tâches incluant une tâche cognitive go/no-go, une tâche de mémoire de travail (i.e. perception du temps) et d'attention et une tâche de mémoire déclarative dans un paradigme d'apprentissage de mots (Cajochen et al. 2011). Ainsi, les effets stimulants de la lumière sur diverses réponses non-visuelles, incluant la constriction pupillaire, la vigilance et les performances cognitives, sont plus probants pour les longueurs d'ondes courtes (i.e. bleu \approx 480nm), pour lesquelles les CGRip seraient préférentiellement sensibles, et sont systématiquement présents la nuit. Il semble donc que la modulation des réponses non-visuelles à la lumière implique, au moins en partie, les CGRip.

Dans une étude menée à l'aide de l'IRMf, Vandewalle et collègues (2007a) ont mesuré les effets de différentes longueurs d'ondes de la lumière sur les réponses cérébrales non-visuelles liées à une tâche auditive d'attention et de mémoire de travail (tâche *2-back*). Suivant l'idée que le système non-visuel est plus sensible à la lumière bleue, les chercheurs ont exposé les sujets à deux lumières monochromatiques de même irradiance/intensité (3×10^{13} photon/cm²/s), l'une bleue (470nm), et l'autre verte (550nm), lors de deux sessions expérimentales différentes. Les résultats ont montré une augmentation des activations du gyrus supramarginal gauche, du gyrus frontal moyen (MGF) gauche, de l'insula droite, du thalamus gauche et une diminution moins importante de l'activité de l'IPS gauche lorsque les sujets effectuaient la tâche en condition bleue en comparaison avec la condition verte. Ces structures cérébrales sont souvent rapportées dans les études portant sur la mémoire de travail et, pour le thalamus, dans la régulation de l'éveil et de la vigilance (Vandewalle et al. 2007a). Les chercheurs ont suggéré que le thalamus et l'insula antérieure semblent être des structures clés

modulant les effets de la lumière sur l'activité cérébrale sous-jacente à différentes fonctions cognitives (attention et mémoire de travail), pendant et après l'exposition lumineuse. Enfin, ils diront que les effets observés en fonction des longueurs d'ondes utilisées sont probablement en étroite relation avec les photorécepteurs à mélanopsine engagés dans les réponses non-visuelles à la lumière (Vandewalle et al. 2007a).

Une autre étude IRMf menée par Vandewalle et collègues (2007), a estimé les effets d'une exposition lumineuse plus brève (50 secondes) de trois lumières de longueurs d'ondes différentes, soit le bleu (473nm), le vert (527nm) et le violet (430nm), sur les activations cérébrales liées à la même tâche auditive de mémoire de travail et d'attention (tâche *2-back*). Le choix des différentes longueurs d'ondes visait à estimer la contribution relative, en fonction de leur sensibilité maximale, des CGRip, des cônes-M et des cônes-S, respectivement. Par ailleurs, tandis que des données animales montrent des effets modulateurs des cônes-M sur les CGRip dans les toutes premières secondes d'une exposition lumineuse (Dkhissi-Benyhaya et al. 2007), peu d'études ont évalué la contribution des cônes-S dans les réponses non-visuelles à la lumière (Vandewalle et al. 2007b). La durée très courte des expositions lumineuses visait à mesurer la contribution des différents photorécepteurs dès les premières secondes de l'exposition lumineuse sur les réponses cérébrales non-visuelles. Les résultats ont montré des effets stimulants plus importants de la lumière bleue par rapport aux deux autres lumières. Quant au contraste bleu vs vert, les données ont montré une augmentation de l'activité de l'hippocampe gauche, du thalamus gauche de même que de l'amygdale droite, tandis que le contraste bleu-violet a montré davantage d'activation du MFG gauche, du thalamus gauche et d'une région bilatérale du tronc cérébral compatible avec le LC. L'augmentation de l'activité du tronc cérébral est un résultat très important puisque, tout comme le thalamus, le LC est une structure bien située pour modifier l'éveil et recevoir des informations d'irradiance. Le thalamus et le LC, qui reçoivent des projections indirectes des CGRip, pourraient être des structures clés dans les effets non-visuels de la lumière sur la vigilance et la cognition (Vandewalle et al. 2007b). Cette étude suggère que des expositions lumineuses brèves à des longueurs d'ondes courtes (i.e. bleu, 473nm) stimuleraient les CGRip à mélanopsine qui induiraient des effets sous-corticaux (thalamus et LC), qui moduleraient en retour les

activations de régions corticales sollicitées par la tâche cognitive en cours (Vandewalle et al. 2007b).

Vandewalle et collègues (2010) ont aussi investigué les effets d'une exposition lumineuse brève (40 secondes) lors de l'exécution d'une tâche émotionnelle en IRMf. Les sujets étaient exposés à une série de successions de deux longueurs d'ondes (douze fois chacune), soit des lumières bleues monochromatiques (473nm; irradiance 3×10^{13} ph/cm²/sec) et vertes monochromatiques (527nm; irradiance 7×10^{12} ph/cm²/sec) tandis qu'ils devaient exécuter une tâche auditive émotionnelle. Ainsi, les participants écoutaient des stimuli vocaux (pseudo-mots préenregistrés par des acteurs professionnels) avec une prosodie, soit à caractère émotionnel (i.e. colérique) soit neutre, et devaient indiquer, à l'aide d'une boîte réponse, si le pseudo-mot entendu était prononcé par un homme ou une femme. Lors de la présentation des stimuli émotionnels, les résultats ont montré davantage d'activations cérébrales sous l'exposition lumineuse bleue au niveau de l'aire temporale associée à la perception des voix (i.e. sulcus/gyrus temporal) et de l'hippocampe. Les analyses ont aussi montré une augmentation de la connectivité fonctionnelle sous lumière bleue et spécifiquement pour les stimulations émotionnelles (pas pour les neutres) entre l'aire temporale, l'amygdale et l'hypothalamus, dans une région compatible avec DMH ou VMH, impliquée dans les réponses émotionnelles. Cette étude a donc montré le rôle modulateur de la lumière, particulièrement des longueurs d'ondes courtes (i.e. bleue), sur l'augmentation des réponses neuronales associées aux stimuli émotionnels. Les chercheurs ont alors suggéré que la lumière potentialise les manifestations affectives (*affective arousal*) (Vandewalle et al. 2010).

Une dernière étude IRMf menée par Vandewalle et collègues (2011), a estimé l'effet de l'exposition lumineuse lors d'une tâche auditive émotionnelle (la même que l'étude précédente) chez des individus souffrant de dépression saisonnière (DS), en comparaison à des sujets contrôles. Les participants devaient compléter la tâche tandis qu'ils étaient maintenus dans la noirceur, ou exposés à des lumières bleues (480nm; irradiance $=1.1 \times 10^{13}$ ph/cm²/sec), ou vertes (550nm; irradiance 0.9×10^{13} ph/cm²/sec) monochromatiques pour une durée brève (40 secondes). Les résultats ont montré des effets neuronaux particuliers chez les sujets DS absents chez les sujets contrôles. Les analyses ont d'abord montré, que lorsque la condition

lumineuse ou émotionnelle n'était pas prise en compte, les patients DS présentaient plus de réactivité neuronale que les sujets normaux au niveau du thalamus dorsolatéral (région compatible avec le pulvinar dorsal) et d'une aire dorsale du tronc cérébral (tout près du pédoncule cérébelleux supérieur englobant plusieurs noyaux du système d'éveil ascendant). Tel que souligné par les auteurs, cette première observation est compatible avec l'idée que les états dépressifs modifient le fonctionnement normal du cerveau (Vandewalle et al. 2011b). Ensuite, les résultats ont montré que chez les patients DS seulement, l'exposition à la lumière bleue, en comparaison avec les blocs en noirceur, était liée à une augmentation des réponses neuronales lors de la présentation des stimuli avec prosodie négative (colérique) dans l'hypothalamus postérieur, dans une région dorsolatérale compatible le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ou l'hypothalamus postéro-latéral. Sous exposition à la lumière verte, les activations neuronales liées à ces mêmes stimuli était diminuées chez les patients DS dans une région davantage ventrale de l'hypothalamus en comparaison à la lumière bleue. Ces activations n'étaient pas présentes chez les sujets contrôles et aucun effet significatif n'est apparu pour les stimuli neutres sous exposition lumineuse. Cette recherche a permis de démontrer que l'exposition à la lumière chez des patients atteint de dépression saisonnière induit des effets immédiats sur les réponses neuronales émotionnelles négatives et augmentent la sensibilité de l'hypothalamus, impliqué dans l'éveil et la vigilance, la motivation et les réponses émotionnelles. Les résultats de cette recherche pourraient avoir des implications majeures dans la compréhension neuronales des effets positifs de la luminothérapie chez ce type de patients dépressifs.

L'ensemble de ces résultats proposent que la lumière module les réponses cérébrales non-visuelles lors de tâches cognitives (Dijk and Archer 2009; Vandewalle et al. 2009b). La lumière bleue induit ainsi des effets plus probants, ce qui suggère que les CGRip à mélanopsine auraient une contribution dominante dans la modulation des réponses cérébrales induites par la lumière, et ce, dès les premières secondes d'exposition (Vandewalle et al. 2007b). Ces réponses seraient initiées par des structures sous-corticales associées à la vigilance, soit l'hypothalamus, le tronc cérébral (locus coeruleus) et le thalamus, et par des régions limbiques (amygdale, hippocampe, insula), et seraient suivies par une modulation de l'activité cérébrale corticale sollicitée par la tâche en cours (Vandewalle et al. 2009b). À ce

jour, les travaux du Dr Vandewalle ont permis de mieux connaître les réseaux neuronaux impliqués dans les réponses cérébrales non-visuelles à la lumière et dans les mécanismes sous-jacents aux effets stimulants de la lumière sur la vigilance et la cognition. Tel que noté par Vandewalle et collègues (2009), une des prochaines étapes consistera à déterminer les effets de l'âge sur ces réponses ce qui permettra également de mieux comprendre la complexité de ce système.

4. Vieillesse et réponses non-visuelles à la lumière

Plusieurs indications suggèrent que les réponses non-visuelles à la lumière se modifient au cours du vieillissement. Les premières indications proviennent des changements observés au niveau de l'entraînement circadien.

4.1. La régulation circadienne au cours du vieillissement

L'avance de phase, la tolérance réduite à un désalignement de l'angle de phase et la diminution du signal émis par l'horloge circadienne sont des modifications de la régulation circadienne qui se présentent au cours du vieillissement. Ces changements pourraient s'expliquer sur la base de plusieurs facteurs incluant des modifications des aspects génétiques, moléculaires et neuronaux du système circadien et NFPI avec l'âge.

4.1.1. Les changements de la régulation circadienne au cours du vieillissement chez l'être humain

Ainsi, dès l'âge moyen, on note une avance de phase du signal de l'horloge biologique qui se manifeste par des patrons habituels de coucher et de lever et des rythmes circadiens (mélatonine, cortisol) devancés (Carrier et al. 1999; Carrier et al. 2002; Czeisler et al. 1992; Duffy et al. 1999; Kawinska et al. 2005). Ces avances de phase, d'environ 1.5 heures tant chez les personnes d'âge moyen que chez les personnes âgées, se présentent d'une manière robuste, à domicile de même qu'en laboratoire où certains facteurs exogènes sont contrôlés (p. ex. patrons d'exposition à la lumière) (Carrier et al. 1999; Carrier et al. 2002; Czeisler et al. 1992; Duffy et al. 1999; Kawinska et al. 2005). L'hypothèse d'un raccourcissement de la période endogène de l'horloge avec l'âge avait d'abord été suggérée, mais les évidences montrent un période endogène similaire chez les sujets jeunes et âgés (in vivo) (Czeisler et al. 1999).

Comparativement aux sujets jeunes, on note aussi une diminution du signal émis par l'horloge biologique chez les personnes âgées. L'âge est associé à une réduction de l'amplitude de la sécrétion de mélatonine et du cortisol, de la température corporelle et des fuseaux de sommeil (Dijk et al. 2000; Monk et al. 1996; Sack et al. 1986; Van Cauter 1996; Van Coevorden et al. 1991; Wei et al. 1999). Cependant, le vieillissement est un phénomène très variable et il a été suggéré que les individus qui conservent une bonne vitalité et un niveau d'activité élevé avec l'âge disposent d'un signal émis par l'horloge biologique robuste et de rythmes circadiens de bonne amplitude (Monk et al. 1995b; Zeitzer et al. 1999). Notons cependant que certaines évidences animales rapportent une diminution du signal émis par l'horloge avec le vieillissement (Nakamura et al. 2011). L'avancement en âge et l'affaiblissement du signal circadien pourrait engendrer une diminution de la capacité de l'horloge biologique à instaurer un milieu temporel interne adéquat permettant un sommeil consolidé la nuit et un état de veille alerte le jour.

4.1.2. Resynchronisation

Une tolérance réduite à un désalignement de l'angle de phase se présente également au cours du vieillissement et pourrait jouer un rôle important dans les modifications circadiennes du cycle veille-sommeil (Gaudreau et al. 2001). Ce phénomène pourrait expliquer les difficultés observées chez les sujets âgés quant à l'adaptation aux défis circadiens dont l'ajustement au travail par quart et le décalage horaire (Carrier et al. 1996; Koller 1983; Moline et al. 1992; Monk et al. 2000; Webb 1981).

4.1.3. Aspects génétiques et neuronaux

Des données animales et humaines rapportent que l'âge corrèle avec une diminution de l'expression des gènes de l'horloge dans les NSC et les organes périphériques, et avec une réduction de divers facteurs neuronaux (Cano 2009; Claustrat et al. 2005; Hofman and Swaab 2006). Le vieillissement est aussi associé à une réduction de la densité des neurones noradrénergiques du LC, tant chez l'animal que chez l'être humain (Samuels and Szabadi 2008). Cette structure du tronc cérébral contribue à la régulation circadienne de l'éveil et reçoit des projections indirectes des NSC via le noyau dorsomédian de l'hypothalamus

(Aston-Jones et al. 2001). Elle a donc le potentiel d'influencer les performances cognitives et ces modifications pourraient avoir des impacts au niveau du fonctionnement cognitif diurne avec l'âge (Schmidt et al. 2012). Ainsi, l'ensemble de ces modifications génétiques, moléculaires et neuronales pourraient participer à la réduction de l'amplitude des rythmes (Cano 2009; Claustrat et al. 2005; Hofman and Swaab 2006), à une hausse de la tendance de désynchronisation interne de l'horloge avec l'âge (Hofman and Swaab 2006; Van Someren 2000), et pourraient aussi avoir des impacts sur les niveaux de vigilance le jour et sur les performances cognitives (Schmidt et al. 2012).

4.2. Exposition et réponse à la lumière au cours du vieillissement

Un autre facteur pourrait avoir un rôle très important à jouer dans les modifications circadiennes avec l'âge. Il s'agit de la capacité à traiter les signaux photiques (lumière) et des modifications qui s'opèrent au niveau du traitement photique (i.e. sensibilité photique du système NFPI au cours du vieillissement).

La lumière, le plus important 'zeitgeber' de l'horloge circadienne, est au cœur des processus d'entraînement photique. L'avènement de modifications dans les capacités de traitement de la lumière avec l'âge pourraient avoir un rôle important à jouer dans les modifications circadiennes précédemment énumérées. En fait, certains ont proposé que des modifications des patrons d'exposition lumineuse et du traitement photique pourraient expliquer, en partie, les modifications circadiennes avec l'âge (Turner and Mainster 2008; Turner et al. 2010). Cependant, la direction des changements dans les patrons d'exposition à la lumière avec l'âge est encore une question controversée. En fait, certaines évidences suggèrent que l'âge serait en relation avec des expositions lumineuses plus intenses le matin et moins importantes en soirée (Jewett et al. 1997; Kawinska et al. 2005; Van Someren 2005), ces différences s'expliquant par l'avancement des heures de lever et de coucher chez les personnes plus âgées (Kawinska et al. 2005). Par ailleurs, d'autres données montrent que les sujets âgés s'exposent, en condition naturelle, à davantage de lumière le jour que les jeunes, ce qui pourraient contribuer à l'avance de phase de l'horloge observée au cours du vieillissement et ainsi, modifier le cycle veille-sommeil (Scheuermaier et al. 2010). D'un autre côté, chez des individus âgés vivants en résidence, certaines données rapportent une diminution de

l'exposition lumineuse intense durant le jour, comparé à des individus jeunes vivant à la maison (Mishima et al. 2001). Par ailleurs, cette diminution de luminosité est associée à des réductions de sécrétion de mélatonine la nuit chez les sujets âgés en comparaison à des sujets jeunes (Mishima et al. 2001). En fait, lorsque les niveaux d'exposition lumineuse chez cette population âgée sont contrôlés et augmentés, suivant des expositions lumineuses intenses (2406 ± 30 lux) (4h de lumière de 10h-12h et de 14h-16h), il est possible de rétablir les niveaux de mélatonine chez les individus âgés à des niveaux comparables à celui des jeunes, en plus d'améliorer la qualité du sommeil (Mishima et al. 2001). Les bénéfices d'une exposition lumineuse adéquate chez des sujets âgés en résidence ont aussi été démontrés par les effets positifs de l'exposition à la lumière intense (± 1000 lux dans Riemersma-van et al. 2008 et 6000-8000 lux dans Fetveit et al. 2003) sur diverses fonctions non-visuelles. Ailleurs, certains rapportent aussi que l'exposition à la lumière intense le jour (2500-3000 lux) réduit les plaintes d'insomnie et les troubles du sommeil chez des populations vieillissantes (Turner et al. 2010). Récemment, les effets bonifiants d'une exposition lumineuse intense en soirée (irradiance à 10^{15} ph/cm²/sec) ont été rapportés sur la vigilance subjective et objective (EEG) chez des sujets âgés se plaignant de difficultés de sommeil (Munch et al. 2011). Ces derniers résultats suggèrent l'importance d'une bonne gestion de l'environnement lumineux avec l'âge

Plusieurs facteurs incluant les niveaux d'activités des sujets à l'étude, les aspects environnementaux (i.e. latitude, saison, température), le mode de vie et l'âge pourraient contribuer aux différences rapportées dans les diverses études. Par ailleurs, certains chercheurs soulèvent la présence de grandes différences interindividuelles quant au niveau de lumière nécessaire pour synchroniser le système circadien avec le cycle lumière-obscurité (Munch and Bromundt 2012). Celles-ci pourraient également contribuer aux variations observées. Dans l'ensemble cependant, il est possible de croire que la sensibilité à la lumière soit réduite avec l'âge et que des niveaux suffisants de lumière soient requis pour disposer d'une photoréception circadienne adéquate (Turner et al. 2010). Dans nos sociétés industrialisées, il est d'ailleurs pertinent de souligner que les patrons typiques d'exposition lumineuse chez les individus jeunes contiendraient seulement entre 20-120 minutes d'exposition à des niveaux de lumière de plus de 1000 lux, tandis que certaines populations d'individus âgés (ex. en

institution) s'exposeraient à la moitié, voir le tiers de ces niveaux de luminosité (Turner et al. 2010).

4.3. Effets non-visuels de la lumière

Une autre hypothèse proposée pour expliquer les modifications circadiennes au cours du vieillissement se réfère à une diminution de la capacité de l'horloge circadienne à changer de phase en réponse au cycle lumière-obscurité (Klerman et al. 2001). Plusieurs facteurs d'ordre physiologiques, moléculaires et neuronaux pourraient contribuer à une réduction de sensibilité à la lumière avec l'âge. D'une manière intéressante, des évidences montrent des avances de phase atténuées chez les sujets âgés comparés à des sujets jeunes suivant l'exposition à des lumières vives (10,000 lux, 5h), mais aucune différence d'âge quant aux délais de phase (Klerman et al. 2001). Par ailleurs, des délais de phase moins marqués ont été observés chez les personnes âgées comparativement à des plus jeunes suite à l'exposition à une lumière blanche (~8000 lux; 6.5h) (Duffy et al. 2006). Dans une autre étude, aucune différence significative d'avance de phase n'a été observée chez des sujets âgés, comparés à des jeunes sujets (avec des pupilles dilatées), suivant l'exposition à des lumières bleues et vertes monochromatiques d'irradiance comparable (6×10^{13} ph/cm²/sec, 2h) (Sletten et al. 2009). Ces résultats montrent des avances de phase plus importantes pour la lumière bleue dans les deux groupes d'âge et des avances de phase plus importantes chez les sujets jeunes, en comparaison aux âgés, ces tendances ne dépassant cependant pas le seuil de significativité (Sletten et al. 2009). Quant aux autres fonctions non-visuelles, des données montrent que l'exposition à une lumière bleue monochromatique induit, chez des sujets âgés en comparaison à des jeunes, de moins grandes réponses de suppression de mélatonine et des effets stimulants moins importants au niveau de la vigilance subjective, de la somnolence et de l'humeur, phénomène qui n'apparaît pas avec la lumière verte (Herljevic et al. 2005). Certaines études rapportent également une diminution de l'expression des gènes de l'horloge chez des sujets âgés en comparaison à des sujets jeunes suite à l'exposition matinale à une lumière bleue mais pas à une lumière verte (Jud et al. 2009).

Les différences dans certaines réponses non-visuelles génétiques, physiologiques et psychologiques à la lumière selon l'âge, suivant l'exposition à des longueurs d'ondes courtes

(i.e. lumière bleue), pourraient également s'exprimer par la sensibilité différentielle du cerveau à la lumière. Aucune recherche n'a investigué cette question. Les modifications qui s'opèrent dans la physiologie de l'œil au cours du vieillissement normal pourraient aussi moduler la transmission photique à l'horloge et avoir un rôle à jouer dans l'apparition des perturbations circadiennes avec l'âge.

4.4. Vieillesse de l'œil

La sensibilité de l'œil diminue avec le vieillissement suivant diverses modifications physiologiques. Certaines évidences montrent une diminution de la quantité de certains photorécepteurs avec le vieillissement, notamment les bâtonnets (Curcio et al. 2000) et des cellules ganglionnaires (Harman et al. 2000). Toutefois, l'effet du vieillissement sur les CGRip est à ce jour inconnu (Turner et al. 2010). Le changement fonctionnel le plus important de l'œil est la diminution de la taille de la pupille, processus appelé myosis sénile (Hammond et al. 2000). Ce phénomène normal lié à l'âge modifie la quantité de lumière qui atteint la rétine puisque l'illumination rétinienne est proportionnelle à la taille de la pupille (Charman 2003; Hammond et al. 2000). Le myosis sénile s'installe avec l'âge suite à une paralysie progressive des muscles radiaires pupillodilatateurs de l'iris (Winn et al. 1994). Un autre aspect, le jaunissement du cristallin (opacification), s'amplifie avec l'âge ce qui diminue également la quantité de lumière atteignant les photorécepteurs (Fishman 2001) et bloquerait particulièrement les lumières à longueurs d'ondes courtes (bleues), longueurs d'ondes préférentielles du système circadien (Charman 2003; Herljevic et al. 2005; Kessel et al. 2010; Turner and Mainster 2008). La diminution de la transparence du cristallin est la conséquence d'une agglutination des protéines qui le compose (Mellerio 1971). Ceci induit un épaissement du cristallin et augmente le trajet optique nécessaire à la lumière pour parvenir à la rétine (Mellerio 1971; 1987). Cette modification de la lentille de l'œil a le potentiel d'induire une diminution de l'input photique au système NFPI au cours du vieillissement, et ainsi d'avoir différents effets délétères sur les fonctions non-visuelles. Certains diront d'ailleurs que la diminution de la transmission de la lumière bleue causée par l'opacification du cristallin entraînerait une réduction de l'activation des photorécepteurs à mélanopsine (Kessel et al. 2010). Suivant l'exposition à une lumière de 480nm, la transmission de l'irradiance diminuerait de 72% de l'âge de 10 ans à l'âge de 80 ans (Kessel et al. 2010). La

modulation par la lumière des différentes fonctions non-visuelles, incluant le cycle veille-sommeil et les effets positifs de la lumière sur l'humeur (i.e. dépression saisonnière), pourraient être affectées au cours du vieillissement. Il a d'ailleurs été suggéré que la diminution de la transmission photique consécutive au jaunissement du cristallin pourrait être responsable de l'augmentation des troubles dépressifs et du sommeil chez les populations vieillissantes (Kessel et al. 2010). Certaines études rapportent aussi que des individus âgés ayant subi une opération de remplacement du cristallin par une lentille intraoculaire (LIO), suite à la présence de cataractes, affichent une amélioration de leur sommeil (Asplund and Lindblad 2004). Il est d'ailleurs suggéré que ce type d'intervention permet une restauration des niveaux de lumière perçus à ce qui est observé chez de jeunes individus (Charman 2003).

Mis ensembles, les effets du jaunissement du cristallin et de la diminution de la taille de la pupille avec l'âge diminueraient de 10 fois la lumière ambiante perçue par une personne âgée (> 90 ans) en comparaison à un jeune (10-14ans), tandis qu'un adulte de 45 ans en retiendrait environ la moitié (Charman 2003; Turner and Mainster 2008). Ces deux phénomènes liés au vieillissement normal de l'œil pourraient entraîner une perte progressive de la photoréception circadienne (Turner and Mainster 2008) et participer aux modifications des mécanismes de synchronisation à la lumière avec l'âge (Turner et al. 2010). Certaines données suggèrent d'ailleurs une relation étroite entre l'importance du jaunissement du cristallin et les troubles de sommeil (Kessel et al. 2010; Turner et al. 2010). Une meilleure compréhension des modifications des aspects physiologiques fonctionnels de l'œil au cours du vieillissement et de leurs implications quant aux modifications du traitement photique permettrait d'établir des relations robustes avec les changements dans les réponses non-visuelles à la lumière et les modifications circadiennes avec l'âge.

III. PROBLÉMATIQUE

Les effets de la lumière sur les réponses cérébrales non-visuelles selon l'âge sont inconnus. Suivant les évidences présentées, il apparaît essentiel de mieux comprendre le rôle des aspects physiologiques de l'œil quant aux réponses non-visuelles à la lumière en fonction de l'âge. Le présent projet de recherche vise à évaluer les changements de sensibilité cérébrale à la lumière en fonction du vieillissement et de certains aspects physiologiques fonctionnels de l'œil chez des sujets sains. Nous avons estimé la taille de la pupille au niveau de base (*baseline*) et suivant l'exposition à des lumières bleues et vertes chez des personnes jeunes (18-30 ans) et âgées (55-75 ans). Ces données nous ont permis d'évaluer l'effet de l'âge sur la dynamique pupillaire lors d'exposition lumineuses monochromatiques bleus et vertes de trois intensités. Comme la lumière bleue entraîne des effets plus importants que la lumière verte sur le système circadien et les réponses non-visuelles, nous avons ensuite déterminé, chez les mêmes sujets, la modulation de l'activité cérébrale induite par les trois mêmes intensités de lumières bleues et l'obscurité lors de la réalisation d'une tâche auditive cognitive de mémoire de travail (*2-back*) exécutée dans l'appareil d'IRMf. Cette tâche simple permet d'obtenir des performances comparables chez des sujets jeunes et âgés et les activations cérébrales y étant associées sont bien connues. De plus, la tâche *2-back* a été utilisée précédemment dans les études IRMf portant sur les effets non-visuelles de la lumière sur la cognition chez de jeunes sujets. La sensibilité cérébrale à la lumière a été mesurée en début de nuit, au moment où les effets stimulants sur les fonctions cognitives ont été systématiquement rapportés. Les différences d'activations cérébrales entre les groupes pendant les expositions aux lumières bleues, mises en relation avec certains aspects fonctionnels de l'œil, nous ont permis d'estimer les effets de l'âge sur le système NFPI.

Objectifs de la thèse de doctorat

1. Comparer, à l'aide de la pupillométrie, les changements de la taille pupillaire à l'état de base (i.e. noirceur) et la contraction pupillaire, entre les individus jeunes et âgés deux groupes de sujets (jeunes et âgés), suivant 3 intensités de lumières bleues et vertes.
2. Comparer, à l'aide de l'IRMf, les changements de sensibilité cérébrale à 3 intensités de lumières bleues en début de nuit entre les individus jeunes et âgés.

En nous fondant sur les données disponibles, les hypothèses avancées sont :

H1- La taille pupillaire à l'état de base sera plus petite chez les sujets âgés, suivant les processus de myosis sénile, que chez les sujets jeunes.

H2- La constriction pupillaire sera plus marquée sous l'exposition à la lumière bleue que verte.

H2a- Elle sera réduite chez les individus âgés en comparaison aux plus jeunes pour la lumière bleue et verte, mais le sera davantage pour la lumière bleue.

H3- Nous prévoyons une modulation de l'activité cérébrale bonifiée sous exposition lumineuse.

H3a- Cette sensibilité sera modulée par les degrés d'intensités de lumières bleues.

H3b Cette sensibilité sera plus faible chez les individus âgés que chez les plus jeunes.

H3c- Les régions cérébrales modulées par la lumière seront au niveau sous-cortical, celles du thalamus et du tronc cérébral, et au niveau cortical, les régions fréquemment rapportées dans la tâche 2-back, soit celles du gyrus frontal médian gauche, du gyrus supramarginal et du sillon intrapariétal.

IV. METHODOLOGIES DU PROJET DE RECHERCHE

Les recherches ont eu lieu au Centre de Recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), soit au Laboratoire de chronobiologie du Dr Carrier et à l'Unité de Neuroimagerie fonctionnelle (UNF) du CRIUGM. Les sujets sélectionnés, âgés entre 18 et 30 ans et 55 et 75 ans, devaient compléter diverses étapes de présélection afin de participer à la recherche. Ceux-ci ont effectué une première visite incluant une séance d'habitation en IRM, un entraînement à la tâche 2-back et l'évaluation de la taille et de la constriction pupillaire. Lors d'une seconde visite en soirée/début de nuit les participants ont exécuté la tâche cognitive sous illumination dans le scanner. Lors de la visite 1, les sujets ont passé 15 minutes dans l'appareil IRM où ils ont complété un scan anatomique (MP-RAGE) et où ils disposaient de l'équipement (p.ex. lunette) utilisé lors du scan ultérieur. Suite à l'habitation, les sujets ont été dirigés vers le Laboratoire de chronobiologie du sommeil pour faire l'entraînement de la tâche auditive 2-back (durée: minimum de 15 minutes). Un critère de 75 % de bonnes réponses lors de l'entraînement a été fixé afin de s'assurer que tous les sujets, jeunes et âgés, avaient bien compris la tâche. Les sujets effectuaient l'entraînement à la tâche auditive 2-back dans une pièce sans lumière afin de permettre à l'œil et surtout aux photorécepteurs rétiniens de s'habituer à la noirceur avant l'évaluation de la constriction pupillaire qui avait lieu après. L'équipement était disposé de manière à ce que l'obscurité ne puisse nuire à l'exécution de la tâche. Par la suite la mesure de la pupille à l'état de base et de la constriction pupillaire suivant l'exposition à 3 lumières monochromatiques vertes et bleues d'intensités différentes a été effectuée.

Afin de stabiliser les rythmes biologiques de nos participants, les sujets devaient respecter un horaire de sommeil régulier pendant les 7 jours précédant la visite 2 (étude en neuroimagerie), selon un horaire établi avec le sujet sur la base de ces heures habituelles de coucher et de lever. À la fin de cette visite, un agenda de sommeil a été remis et un actimètre devait être porté jour et nuit pendant ces 7 jours afin de confirmer le respect de l'horaire établi. Les sujets étaient informés de ne pas consommer de caféine, de thé, de breuvages contenant de l'alcool 24 heures avant leur participation à l'expérimentation en neuroimagerie. Aucune sieste n'était permise les 7 jours précédents le scan. Lors de la procédure expérimentale, les sujets arrivaient une heure avant leur heure habituelle de coucher. Ils étaient amenés dans la

pénombre, dans une pièce où l'éclairage ne dépassait pas 5 lux, et ce, pour une durée de 1.5 heures afin de contrôler le niveau d'exposition lumineuse ambiante avant la procédure expérimentale. Un rapport subjectif de somnolence a été recueilli toutes les demi-heures (*Karolynska Sleepiness Scale-KSS*, (Akerstedt and Gillberg 1990)), et à la sortie du scan. Ces données subjectives de vigilance (KSS) ont permis d'effectuer des corrélations avec les données de l'IRMf. Après le temps requis en pénombre, les sujets ont été dirigés vers la salle d'IRM afin de procéder à l'expérience et de réaliser la tâche *2-back* dans le scanner sous différentes conditions lumineuses.

Participants

Seize sujets âgés entre 18 et 30 ans pour le groupe de jeunes, et 14 sujets âgés de 55 à 75 ans ont été recrutés pour les deux visites de ce projet de recherche. Le recrutement des sujets s'est effectué à l'aide de la banque de participant de l'Hôpital du Sacré Cœur de Montréal, qui dispose d'une importante base de données de personnes jeunes et âgées en santé intéressées à participer à diverses expérimentations, mais également à l'aide de la banque de participant du CRIUGM mise sur pied en 2009. De plus, la publication d'annonces dans les journaux locaux et la pose d'affiches dans divers pavillons de l'Université de Montréal nous a permis de compléter le recrutement des sujets pour chacun des groupes d'âges. Des arrangements avec l'optométriste Julie-Andrée Marinier (École d'optométrie de l'UdeM) nous ont permis d'assurer l'absence de trouble de la vue chez nos participants.

Présélection

Les sujets sélectionnés devaient être en bonne santé physique et mentale et ne présenter aucun désordre médical, psychiatrique, issu de traumatisme ou de problèmes de sommeil. Ils étaient tous non-fumeurs, droitiers, n'utilisaient aucun médicament affectant le système nerveux central, avaient une bonne santé oculaire, n'avaient pas fait de voyage transméridien dans les trois mois précédents l'étude, ni de travail de nuit au cours de l'année précédente. Ils devaient aussi dormir entre 7 à 9 heures par nuit, leur IMC devait être normal (i.e. $18 \leq \text{IMC} < 27$), ils ne devaient pas consommer de drogues et être des consommateurs modérés d'alcool, de caféine et de boissons ou d'aliments stimulants (i.e. boisson énergisante, chocolat, thé). Pour les femmes, celles du groupe jeune devaient présenter un cycle menstruel entre 21 et 35 jours

(28±7 jours) et si elles utilisaient des moyens de contraception, elles devaient le faire depuis suffisamment longtemps pour que leur organisme y soit habitué (6 mois). Pour les femmes du groupe âgé, elles devaient toutes être post-ménopausées (aménorrhée définitive). Tous les sujets devaient être IRM compatibles (voir annexe 1). Un premier dépistage téléphonique nous a initialement permis de vérifier ces critères.

Tableau 1 : Étapes de présélection et visites de la recherche

QUESTIONNAIRE TÉLÉPHONIQUE	VISITE DE PRÉSÉLECTION	VISITE EXPÉRIMENTALE 1	VISITE EXPÉRIMENTALE 2
Entrevue Téléphonique (30 minutes)	Explication de l'Étude Signature du Consentement Questionnaires Test visuel Familiarisation avec le laboratoire + Examen Optométriste (1.5h)	Pratique de la tâche Mesure Pupillaire Familiarisation Équipement fMRI Capture de l'image anatomique du cerveau (MP-RAGE) Remise de l'actigraphe et du journal de sommeil pour sommeil régulier 7 jours.	Arrivée à l'unité de neuroimagerie en soirée Pénombre pour 2h IRMf sous exposition lumineuse et exécution de la tâche cognitive Fin de l'étude

Suite au questionnaire téléphonique, le premier rendez-vous était fixé pour une rencontre de présélection visant à faire une entrevue semi-structurée, à remplir divers questionnaires et à compléter un test préliminaire de vision. D'abord, l'implication de l'étude était détaillée par la lecture du formulaire de consentement et les critères de sélection étaient revus, de même que la compatibilité IRM. Après la signature du consentement et du dépistage IRM, les sujets complétaient un court test visuel, soit le *Contrast Vision Test - Stereo Optical Far Contrast* (<http://www.stereooptical.com/sitemap>), afin de déceler la présence de daltonisme ou de difficulté au niveau de la détection de contraste. Quant à la vérification du daltonisme, celle-ci a été effectuée avec la section « Perception des couleurs » du test où les participants devaient indiquer le nombre perçu dans cinq pastilles différentes représentant des chiffres avec des bulles de différentes couleurs. Pour le test mesurant la détection de contraste,

nous avons utilisé la section « Fréquence spatiale » du test où les sujets devaient indiquer l'orientation de lignes comprises à l'intérieur de cadrans (vers la droite, la gauche ou totalement verticale), celles-ci présentées sur différentes planches de plus en plus claires. Par la suite, les questionnaires suivants étaient complétés : le BDI-II (Beck depression Inventory-II) (Steer 1997) qui mesure les tendances dépressives, le BAI (Beck anxiety Inventory) (Beck 1988) qui mesure les tendances anxieuses, le PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) (Buysse 1989) qui est un index de la qualité du sommeil et de perturbations du sommeil, l'Epworth (Epworth sleepiness scale) (Johns 1991a) qui mesure la somnolence excessive, l'inventaire de dominance manuelle d'Edinburgh (Oldfield 1971), le MOCA (Montreal Cognitive Assessment) (<http://www.mocatest.org/>) qui permet l'évaluation des capacités cognitives et qui décèle la sénilité et enfin, un questionnaire général maison qui permet d'obtenir diverses informations socioculturelles (ethnie, niveau d'éducation, emploi, etc.), les tendances comportementales telles la consommation de caféine, de chocolat, les habitudes de sommeil, le cycle menstruel, les voyages dernièrement effectués ainsi que la consommation de médicaments et de drogues illicites au cours de la vie. Les sujets retenus à cette étape devaient obtenir des scores inférieurs à 11/21 pour le BDI-II et le BAI, à 7 pour le PTST, à 11 pour l'Epworth et un score égal ou supérieur à 26 pour le MOCA. Dès cette première visite, les sujets étaient questionnés sur leurs habitudes de coucher et de lever et étaient à nouveau informés qu'ils devaient maintenir un horaire de sommeil régulier tout au long de l'étude. Celui-ci était mesuré 7 jours avant le scan et corroboré par un agenda de sommeil et l'actigraphie (Actiwatch-L; MiniMitter/Respironics, Bend, OR). Les individus sélectionnés ont complété un examen visuel complet chez un optométriste (Dr. Julie-Andrée Marinier, l'École d'optométrie de l'Université de Montréal) afin de s'assurer d'une pression intraoculaire normale et de l'absence de trouble de la vision contre-indicatifs à l'étude (cataractes, glaucome, décollement de la rétine). Aussi, une évaluation subjective du jaunissement du cristallin (à l'aide du test LOCS-III qui présente une échelle de 1 à 5, 1 représentant aucun jaunissement, 5 la présence de cataracte) a été effectuée. Un rapport détaillé a été fourni par l'optométriste pour chacun des sujets.

Équipement et collecte de données

Mesure de la constriction pupillaire

La mesure pupillaire a été collectée à l'aide d'un oculomètre qui consiste en une paire de lunette munie d'une caméra infrarouge installée sur une monture spécifique (EyeFrame Scene systems, Arrington Research, Inc., AZ). Les sujets devaient apposer leur menton sur une mentonnière fixée à une table afin que chacun soit exposé à la source lumineuse selon une même distance. Le détail de cet équipement est présenté à l'annexe 2. Le réflexe pupillaire est un mécanisme consensuel (l'exposition lumineuse à un œil induit un réflexe pupillaire dans les deux yeux). Suivant cette dernière particularité du réflexe pupillaire, nous avons exposé l'œil gauche des sujets à la lumière, tandis que la taille pupillaire était mesurée au niveau de l'œil droit. Précisément, la taille de la pupille a été mesurée lors de la projection successive de lumières monochromatiques bleues (480nm) et vertes (550nm), de trois intensités différentes (faible : 7×10^{12} ph/cm²/s ; moyenne : 3×10^{13} ph/cm²/s ; forte : 10^{14} ph/cm²/s). Ces intensités ont été choisies parce que chez les sujets jeunes, elles induisent des effets différents pour la lumière bleue et la lumière verte, ce qui permet de mettre en évidence les effets NFPI (Brainard et al. 2001; Cajochen et al. 2005; Lockley et al. 2003; Lockley et al. 2006; Vandewalle et al. 2007a). L'ordre de présentation des lumières bleues et vertes était contrebalancé entre les sujets et les programmes utilisés permettaient la présentation aléatoire des trois intensités de chaque couleur. Lors de la présentation de la lumière (d'une durée de 45 secondes chacune), le sujet devait garder les yeux bien ouverts afin d'effectuer la mesure de la pupille (œil gauche exposé à la lumière, œil droit capture de la taille pupillaire). Subséquemment, les sujets disposaient d'une période d'obscurité de deux minutes (120sec) servant de repos avant l'illumination suivante. Ce protocole d'expérimentation (i.e. période de repos avant l'illumination subséquente) s'appuyait sur certaines données qui montrent que les effets de la lumière, au niveau des CGRip à mélanopsine, persistent un certain temps après l'exposition lumineuse (Mure et al. 2009). Les irradiances de la lumière bleue étaient les mêmes lors de l'évaluation de la constriction pupillaire et durant la session IRMF. Les intensités lumineuses ont été générées à l'aide du programme COGENT2000 (<http://www.vislab.ucl.ac.uk/Cogent/>) sous Matlab 7.0.4 (Mathwork Inc., MA). L'utilisation d'un programme d'analyse des données de la pupillométrie, élaboré à Lyon par l'équipe du Dr. Cooper nous a permis dans un premier temps de retirer les artéfacts contenus dans les fichiers brutes de chacun des sujets (retraits des clignotements de yeux; lissage des données). Ensuite, les changements de constriction pupillaire en relation avec la longueur d'onde de la

lumière présentée (bleue ou verte) et avec l'âge ont été estimés à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées. Celle-ci a permis de tester la variable dépendante (taille de la pupille) à deux (longueur d'ondes : bleu, vert) et trois niveaux (intensités : faible, moyenne, élevée) en fonction de notre variable indépendante à deux niveaux (groupe : jeunes, âgés). L'utilisation du programme SPSS 16.0 nous a permis de mener ces analyses. Notons enfin que la dynamique pupillaire a été estimée dans des conditions naturelles, soit sans l'induction d'une dilatation de la pupille par un agent pharmacologique. Ce choix méthodologique visait à comparer, dans des conditions environnementales le plus près de la vie au quotidien, les caractéristiques du réflexe pupillaire selon l'âge.

Tâche 2-back

La tâche *2-back* nécessite l'intervention de l'attention et de la mémoire de travail et ne requiert pas de stimulus visuel dans la modalité auditive. Le *2-back* est un test qui présente successivement différentes consonnes qui se distinguent bien d'un point de vue phonologique (9 au total). Les différentes lettres sont présentées pour une durée de 500 millisecondes (ms) suivant des intervalles inter stimulus de 2000 ms. Le rôle du sujet est de déterminer si la lettre entendue est identique ou non à celle présentée deux lettres auparavant. L'utilisation de Matlab 7.0.4 (Mathwork Inc., MA) et du programme COGENT2000 (<http://www.vislab.ucl.ac.uk/Cogent/>) a permis la production des stimuli selon un ordre pseudo-aléatoire pour chaque sujet et pour chaque procédure, regroupant environ 30% de réponses positives. Lors de l'entraînement, les sujets devaient compléter 15 blocs d'une durée de 45 secondes chacun (soit 18 consonnes) suivant un intervalle inter-blocs variant entre 20000 et 30000 ms (en moyenne : 25000 ms). Les sujets disposaient d'écouteurs afin de percevoir les différents stimuli et d'une boîte réponse. Après la tâche, le taux de réussite des sujets était estimé à l'aide d'un script élaboré dans Matlab. Les sujets devaient atteindre un taux de réussite >75% pour les 5 derniers blocs de tâche de pratique pour pouvoir poursuivre la recherche. Lors de la procédure expérimentale (IRMf), les sujets ont complété 28 blocs selon les mêmes paramètres que lors de l'entraînement. Cependant, l'utilisation d'un amplificateur, d'un casque d'écoute (MR Confon, Allemagne) et d'un boîtier réponse MR-compatible a été nécessaire pour l'expérimentation IRM. Pour l'entraînement et la procédure expérimentale, le premier bloc était par ailleurs précédé d'une courte séance d'ajustement du

volume afin d'assurer une perception auditive optimale chez tous les sujets (fixé avec le bruit du scanner lors de la procédure expérimentale).

Procédure IRM

Équipement

La procédure expérimentale utilisée pour illuminer les participants dans le scanner a été celle mise au point par le Dr Vandewalle lors de ces études antérieures. Le matériel présenté ici est le même que celui utilisé pour l'expérience en pupillométrie. Cette méthodologie requiert l'utilisation d'une fibre optique dépourvue de métal (Dolan-Jenner Industries, MA, USA), d'une source lumineuse (PL950, Dolan-Jenner Industries, MA, USA) produisant une lumière blanche intense (70 000 lux à la sortie de la source), d'une roue à filtres (AB301-T, Spectral Products, NM, USA), d'une paire de lunette à diffusion homogène (fabriquée à l'Université de Montréal et permettant une diffusion uniforme de la lumière). Cet équipement est présenté en annexe (Annexe 2). La roue à filtres est munie d'un filtre à bandes passantes étroites (Edmund Optics Inc, Royaume-Uni) placée entre la source lumineuse et la fibre optique qui permet la production de la lumière monochromatique bleue (480nm). Les intensités différentes, calibrée avant le début de l'expérience, sont contrôlées par l'ordinateur, à l'aide du programme COGENT sous Matlab. La fibre optique dispose à l'une de ses extrémités d'une division permettant l'installation de la source lumineuse devant chacun des yeux des sujets. Un petit boîtier permet de fixer les extrémités sur la cage de l'appareil photographique de l'IRM. Des ajustements du boîtier et des embouts de la fibre ont permis un éclairage contrôlée et identique entre tous les sujets.

Exposition à la lumière bleue

Lors du déclenchement de la tâche 2-back dans le scanner, les sujets ont été maintenus dans l'obscurité (1 = obscurité) ou soumis à des illuminations monochromatiques de 480 nm (bleu) successives, d'une durée de 45 secondes, de trois intensités (2 = faible : 7×10^{12} ph/cm²/s ; 3 = moyenne : 3×10^{13} ph/cm²/s ; 4 = forte : 10^{14} ph/cm²/s). Au total, l'expérimentation était composée de 7 blocs pour chacune des intensités lumineuses et l'obscurité. Un ordre pseudo-aléatoire des irradiances était établi pour chaque sujet et un appariement entre les sujets jeunes et plus âgés sur la base du sexe a été effectué. L'exposition lumineuse à forte intensité n'a

jamais présentée en premier afin de ne pas induire de mouvement de la tête dans l'IRMf tandis que les autres intensités ont été présentées aléatoirement.

Acquisition IRM fonctionnelle

Les séries temporelles d'IRMf ont été acquises à l'aide d'un scanner IRM 3 Tesla (Trio, Siemens, Erlanger, Allemagne). Les images IRMf multi-coupes pondérées T2* ont été acquises par des séquences de type écho-planaire (EPI), à écho de gradient, utilisant une orientation de coupe axiale (32 coupes; taille du voxel : 3.4x3.4x3.9 mm³; taille de la matrice 64x64x32; temps de répétition = 2180 ms; temps d'écho = 40 ms; angle de bascule = 90). Les images structurales acquises lors de la session d'habituation consistaient en une séquence 3D MP-RAGE, pondérée T1 (temps de répétition 2300 ms, temps d'écho 2.94 ms, TI 900 ms, champ de vue 25 x 173 cm², taille de la matrice 256x256x160, taille du voxel : 1x1x1 mm³, angle de bascule = 9°).

Analyse des données IRM fonctionnelle

Les volumes fonctionnels ont été analysés à l'aide du logiciel Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) sous Matlab. Ils ont été réalignés et corrigés pour les mouvements de la tête avec l'image structurale MP-RAGE. Cette dernière a été segmentée à l'aide de l'outil « *New Segment* » dans SPM8 (permettant la subdivision de la matière grise, blanche et du liquide cérébro-spinal), puis ensuite normalisée et lissée (*8-mm FWHM Gaussian kernel*) avec Dartel. Cet outil implémenté dans SPM8 permet la création d'un cerveau moyen sur la base de chacun des sujets de notre étude. Ceci résulte en une image structurale qui se situe au point mitoyen de notre population, soit entre les sujets jeunes et âgés, avant de normaliser ces images dans l'espace MNI. Cette approche réduit les changements morphologiques entre les individus jeunes et âgés (Peele et al. 2012). Les analyses des images fonctionnelles ainsi prétraitées ont été menées en deux étapes, tenant compte des effets fixes (intra-sujets) et aléatoires (inter-sujets). Les effets d'intérêts ont été testés par des contrastes linéaires, générant des cartes statistiques paramétriques. Les images résultant de ces contrastes ont été intégrées à une analyse de population de second niveau.

Les contrastes d'intérêt

Nous avons utilisé un modèle général linéaire standard pour nos analyses d'imagerie fonctionnelle. Notre premier régresseur incluait tous les blocs de tâche (28 blocs), sans considération de la condition lumineuse. Notre deuxième régresseur incluait seulement les blocs de tâche où il y avait présence de lumière (21 blocs), sans considération du niveau d'irradiance de la lumière. Afin d'estimer la présence de changement linéaire sur l'amplitude de la réponse BOLD en relation avec l'augmentation de l'intensité lumineuse (irradiance), une modulation paramétrique a été imposé sur ce deuxième régresseur. Ce type d'analyse permet de considérer les réponses cérébrales associées à la tâche seulement, indépendamment de la lumière (ce qui est commun à tous les blocs de tâche), de considérer les réponses cérébrales qui sont associées à la présence de lumière (ce qui est commun aux blocs de tâche sous exposition lumineuse) et enfin, de considérer ce qui est associé à l'augmentation de l'intensité lumineuse. De plus, ce type d'analyse permet de s'assurer que la présence de différences de groupe dans l'exécution de la tâche ne contamine pas les différences de groupes dans les effets associés à la présence de lumière.

Analyses des données de somnolence subjective

Les données associées aux rapports subjectifs de vigilance collectés à l'aide du questionnaire KSS, ont été analysés à l'aide de SPSS 16.0. Des ANOVAs ont été menées afin de mesurer la présence de variation pré et post exposition lumineuse quant à la vigilance subjective. De plus, des comparaisons menées à l'aide de test-t nous ont permis de vérifier la présence de différences quant à ces variables en fonction des divers groupes de sujets.

Analyses de régression IRMf, somnolence, pupillométrie et cristallin

Enfin, à l'aide de SPM8, nous avons effectué des régressions entre les données de l'IRMf et celles de la somnolence subjective (KSS), la pupillométrie, et de l'examen LOCS-III effectué par l'optométriste et évaluant le degré de jaunissement du cristallin. Ces analyses nous ont permis de tester la présence de relations entre les activations cérébrales sous exposition lumineuse et les caractéristiques physiologiques de l'œil (taille de la pupille et degré de jaunissement du cristallin) et la somnolence en fonction des groupes d'âge.

V. CORPS DE L'OUVRAGE

CHAPITRE D'ENCYCLOPÉDIE

Véronique Daneault, Gilles Vandewalle, Raymond Najjar, Valérie Mongrain, Marie Dumont, Marc Hébert and Julie Carrier. Age-related changes in circadian rhythms during adulthood. Chapter 292. Encyclopedia of Sleep, Elsevier, Academic Press; 1st Edition (January 17, 2013).

Synopsis

Aging is associated with important modifications in the sleep-wake cycle even among healthy individuals. These changes may be related to many factors including changes in circadian regulation of the sleep-wake cycle (e.g. phase advance, reduced amplitude, vulnerability of the sleep-wake cycle to circadian challenges), in circadian entrainments mechanisms (e.g. habitual light exposure, non-visual function sensitivity to light) and in molecular and neuronal states of the circadian timing system.

Keywords

Aging, elderly, circadian timing system, sleep-wake cycle, light exposure, non-visual functions, eyes, entrainment.

Age-related changes in circadian rhythms during adulthood

Véronique Daneault, Gilles Vandewalle, Raymond Najjar, Valérie Mongrain,

Marie Dumont, Marc Hébert and Julie Carrier

Glossary:

Main output markers of the circadian timing system in humans: Circadian rhythms are endogenous variations in psychological or physiological functions with a period of about 24 hours ('circa diem', about one day). In human chronobiology, two rhythms are most often used as markers of the circadian timing system: the circadian rhythm of body temperature and the circadian rhythm of the production of pineal melatonin.

Markers of the phase of the circadian timing system in humans: To estimate the timing of the internal biological clock (the circadian phase), the most often used markers are: the time of the minimum of the rectal temperature rhythm, which occurs usually about 2 hours before habitual wake time; and the time of the onset of the daily episode of melatonin production, which

occurs about 2 hours before habitual bedtime. In addition to period and phase, circadian rhythms are also characterized by their amplitude, which is half the difference between the minimum and the maximum values of the function over the 24-h period.

Circadian entrainment: Circadian rhythms are endogenous but they are sensitive to the environment. Entrainment mechanisms exist to synchronize the endogenous circadian period of about 24 hours to the environmental day-night cycle of exactly 24 hours. The main environmental indicator used by the biological clock to achieve this synchronization is the light-dark cycle. Light signals reach directly the suprachiasmatic nuclei (SCN) through the retinohypothalamic tract (RHT). Rods, cones and recently discovered melanopsin-expressing intrinsically photosensitive retinal ganglion cells are needed for a proper entrainment.

Non-visual responses to light: Functions other than vision (i.e. not related to image formation) regulated at least partly by light such as circadian entrainment, pupil constriction, melatonin suppression, alertness and vigilance levels.

Circadian challenge: Situations in which the circadian timing system needs to adapt to changes in environmental time cues (e.g. jet lag and shift-work).

1. Introduction

A precise interaction between the homeostatic and circadian processes is required for optimal sleep and vigilance (see Chapter 53). The homeostatic process is a regulating mechanism whereby sleep pressure accumulates with time awake and dissipates during a sleep episode (see Chapter 92). The circadian process is the rhythmic pattern of sleep–wake propensity over 24 hours controlled by the circadian timing system (see Chapters 89, 91). The primary pacemaker of the mammalian circadian system is located in the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus (see Chapter 88). Entrainment mechanisms exist to synchronize the circadian timing system of about 24 hours to the environmental day-night cycle of exactly 24 hours. The main environmental indicator used by the biological clock to achieve this synchronization is the light-dark cycle (see Chapter 95). The SCN includes ventrolateral (the ‘core’) and dorsomedian (the ‘shell’) sections (see Chapter 88). The ventrolateral section uses mainly the vasoactive intestinal peptide (VIP) as a neurotransmitter and its main function is to receive and integrate synchronizing light signals. The dorsomedian section uses mostly the neuropeptide arginine vasopressin (AVP). It integrates the information received from the core

and from other parts of the brain, and transmits the integrated rhythmic signal to the body, primarily via connections to other hypothalamic nuclei. Circadian oscillations are driven by rhythmic expression of clock genes and autoregulatory transcriptional-translational feedback loops on a period of approximately 24 hours (see Chapter 90 and 263). Contrary to a longstanding belief, we now know that most tissues in the organism also have the necessary molecular clockwork to generate circadian rhythms. However, the rhythmic expression of these so-called 'peripheral' clocks depends on a proper synchronising signal received from the master SCN clock.

In a normally entrained individual, the sleep promoting signal sent by the circadian timing system increases during the night to reach a peak in the early morning hours whereas the circadian wake promoting signal increases during the day and peaks in the evening. The circadian modulation of sleep-wake pressure can be felt in jet lag and shift work situations where people try to sleep at times when the circadian system promotes wake (which leads to fragmented sleep, despite a high homeostatic sleep pressure) and try to stay awake and productive when the circadian system promotes sleep (which leads to lower alertness and attention failures, even if homeostatic sleep pressure is low). In humans, the combined action of the homeostatic and circadian processes maintains consolidated sleep episodes of about 8 hours during the night and about 16 hours of wakefulness during the day (see Chapter 53). Aging induces important changes in both of these regulatory processes. This chapter will focus on age-related changes in the circadian timing system.

2. Age-related changes in sleep timing and sleep maintenance

Sleep problems among older adults is now well established. According to a recent study by Roepke and colleagues (2010), increase prevalence of sleep complaints have been observed in elderly subjects. Multiple factors including health problems, medication side effects, and specific sleep disorders account for this age-related increase in sleep difficulties. However, drastic modifications of the sleep-wake cycle are also observed during 'optimal aging', i.e., in people who do not suffer from medical, psychiatric, or specific sleep disorders. Healthy aging is also associated with earlier bedtime and wake time, less time asleep, more frequent awakenings of longer duration, and increased rate of napping. Age-related changes in the

circadian system may contribute to modifications in sleep timing and maintenance. Indeed, older people not only show sleep changes under habitual conditions, but they also appear to be more sensitive to circadian challenges. For example, older subjects report more problems adjusting to shift work than younger individuals do. They also adapt more slowly to jet lag.

3. Age-related changes in circadian regulation of the sleep-wake cycle

3.1 Age-related advance in the timing of the circadian signal

It has been suggested that age-dependent changes in the timing of the sleep-wake cycle may be linked to an advanced timing of the signal from the circadian timing system. This phase advance would promote earlier initiation of sleep in the evening and earlier wake time in the morning. There are numerous reports in the literature of age-related changes in the phase of circadian rhythms. First, older people more often indicate that they are morning types than do young people. This difference can be observed as early as the middle-years of life (around 40 years old). Studies controlling for many confounding factors (such as physical activity, meals, light exposure, etc.) confirmed that, compared to the young, middle-aged and elderly people show a phase advance of their temperature and melatonin circadian rhythms. On average, habitual bedtime, habitual wake time, the minimum of the circadian temperature rhythm, and the onset of melatonin secretion all occur one to two hours earlier in older than in younger subjects.

Some authors also hypothesize that the age-related increase in the number and duration of awakenings during sleep is related to an alteration of the time relationship between the sleep/wake cycle and signals from the circadian system. According to this hypothesis, the circadian sleep/wake promoting signal would not be in tune with the timing of the sleep-wake cycle, leading to more awakenings during sleep in older subjects than in younger ones. This interpretation has led to the suggestion that delaying the phase of the circadian rhythms (e.g. through evening bright light exposure) might alleviate sleep complaints among elderly subjects who have sleep maintenance difficulties. Studies of healthy elderly and middle-aged populations who do not complain about their sleep do not always corroborate this hypothesis since some authors have reported that young and older subjects sleep at the same circadian time.

According to human studies, there is no age-dependent modification of the length of the endogenous circadian period that could explain an early timing of the signal from the circadian timing system. Indeed, the averaged period found in older subjects does not significantly differ from the mean of 24.2 h measured in younger adults.

3.2 Age-related changes in the amplitude of the circadian signal

In order to function properly, the circadian pacemaker should be able to generate a robust signal. It has been suggested that the age-related changes in sleep are linked to age-dependent attenuation of the signal from the circadian timing system. According to this view, there would be an age-dependent attenuation in the ability of the circadian system to create the correct internal temporal *milieu* for restful sleep at night and alert wakefulness during the day. Most studies showed reduction in the circadian modulation of many circadian markers with increasing age (melatonin, temperature, cortisol). However, some studies suggest that a reduction in the amplitude of circadian rhythms does not necessarily accompany healthy aging. It is possible that the subjects included in these latter studies represented ‘healthy survivors’, rather than the ‘normal aged’ and that robust, high amplitude circadian rhythms were part of the cluster of attributes that kept these people active and vital so late into life.

3.3 Age-related changes in the vulnerability of the sleep-wake cycle to circadian challenges

Sleep of older subjects seems particularly vulnerable to circadian phases of wake promoting signals, which suggests that it is more difficult for older people to sleep at the “wrong” circadian phase. This hypothesis might explain in part why sleep complaints related to jet lag and shift work increase with age. Forced-desynchrony studies, in which sleep episodes are initiated at all circadian phases after a constant period of wakefulness (and therefore with a fairly constant homeostatic sleep drive), have corroborated this hypothesis. Compared to when sleeping at their normal time, both younger and elderly subjects awoke more often during their sleep episode when they were required to sleep at a circadian phase of high wake-promoting signal (i.e. during the daytime). In addition, elderly subjects woke up more often during their sleep than did young subjects at all circadian phases. However, the

difference between elderly and young subjects was more prominent when sleep occurred when the circadian system sent a strong wake promoting signal. These findings support the notion that the sleep of older subjects is more vulnerable when the circadian system is not sending an optimal signal for sleep.

In a study by our group on the effects of a 25-hour sleep deprivation challenge in young and middle-aged subjects, recovery sleep was initiated one hour after habitual wake time, when the biological clock sends an increasing wake promoting signal. This experimental situation is similar to what night workers experience when they sleep during the day following their first night shift. Both age groups showed more awakenings during their daytime recovery sleep compared to their normal night time sleep despite the fact that they had experienced a 25-hour sleep deprivation. However, middle-aged subjects demonstrated more problems sleeping than the young, with a larger increase in awakenings during daytime sleep. These results may help to understand why people have more problems adapting to jet lag and night-shift work with increasing age.

4. Age-related changes in circadian entrainment

4.1 Light and circadian rhythms

Changes in the effects of light on human physiology may contribute to age-related changes in the circadian timing system. The entraining effect of the light signal depends on its intensity and duration, spectral composition, and timing of occurrence. In terms of intensity and duration, brighter and longer light exposures produce larger phase shifts than dimmer and shorter ones. Nevertheless, relatively low light levels typical of indoor lighting (rarely brighter than 500 lux) can induce very significant circadian effects. As for spectral sensitivity, it was recently demonstrated that, for a constant number of photons, short wavelength monochromatic light pulses (blue light) produce larger circadian phase shifts than long wavelength monochromatic light pulses (red or green lights). Finally, in terms of timing, the most powerful circadian effects of light can be observed during the biological night. In normally-entrained individuals, the biological night occurs during the environmental night and can be delimited by the time of the daily episode of melatonin production. Light exposure

delays the timing of the internal clock when applied in the early part of the biological night, and advances it when applied in the later part.

4.2 Exposure to the light-dark environmental cycle

One early hypothesis suggested that the age-related decrease in the amplitude of circadian rhythms could be associated with lower exposure to light in older subjects. Some studies did reveal a shorter exposure to bright light in healthy elderly subjects than in younger ones, with an even shorter exposure in institutionalized elderly. However, many reports deny any relationship between age and light exposure patterns. One recent study by Scheuermaier et al. on age-related patterns of light exposure has even shown that the healthy elderly (mean age 66 y.o.) were exposed to higher light levels than young people (23 y.o.) during their wake time.

Others have proposed that older individuals might be more prone to be exposed to light in the morning (due to an early wake time), which would constitute a daily phase advancing stimulus. In our study, increasing age was associated with lower relative light exposure (i.e. considering the amount of light in relation to overall light exposure during a day) in the late evening/early night and with higher relative light exposure in the morning. However, whereas a clear change in habitual light exposure patterns was associated with aging and with an advanced melatonin circadian rhythm in this study, it did not explain entirely the age-related advance of melatonin circadian phase.

4.3 Age-related changes in the sensitivity to light

4.3.1. Aging of the eye

Many age-related changes occur at the eye level leading to a reduction in the amount of light reaching the retina and the circadian timing system. A functionally important change occurring with age is a reduction in pupil size (senile miosis). Since retinal illumination is proportional to pupil area, the amount of light reaching the retina is therefore decreasing with aging. In fact, the retina of a 20 y.o. receives 3 times more light than the retina of a 60 y.o. individual and 6 times more than the retina of an 80 y.o. individual. For dark adapted eyes, the

impact of age is even more severe. In this situation, the retina of a 20 y.o individual receives on average 16 times more light than the retina of an 80 y.o..

Studies using electroretinography also found a significant 50% reduction in cone response to light in elderly subjects compared to young adults (aged 15-24 y.o.). In our lab, we observed a correlation between increasing age and decreased retinal sensitivity to light in subjects aged between 50 and 65 y.o. but not in subjects between 20 to 49 y.o..

Senile miosis is not the only age-related phenomenon reducing the amount of light reaching the retina and affecting retinal responses to light. Age is also associated with an increase in ocular crystalline lens absorption. This increased absorption also known as 'lens yellowing' is mostly due to ultra violet light exposure. Since this absorption is more pronounced for the short wavelengths crucial for good entrainment of the endogenous clock, lens yellowing may contribute to a suboptimal entrainment of the circadian system.

4.4 Age-related change in nonvisual response to light

The phase advance of circadian rhythms with aging may result from a decrease in the phase shifting capacity of the circadian system in response to the light-dark cycle. One study by Klerman et al. 2001 showed that phase delays did not differ between young and elderly subjects but that phase advances were attenuated in the elderly. Another study by Benloucif et al. also found similar phase delays in response to bright light in young and elderly subjects. These results cannot explain the phase advance of the circadian pacemaker in the elderly. Nevertheless, some preliminary findings by Duffy et al. proposed that the circadian system of older subjects might be less able to phase delay after exposure to light of moderate intensity.

The acute suppression of melatonin by light exposure has also been investigated in different age groups. One study by Nathan et al. showed that the percentage of melatonin suppression during a 200-lux exposure from midnight to 01:00 was similar in older and younger participants. However, another study by Herljevic et al found an age-related reduction in light-induced melatonin suppression when subjects were exposed to monochromatic blue light (456 nm), but not to monochromatic green light (548 nm). Moreover, the same research

group recently reported that compared to young individuals, older subjects present a reduced effect of blue light on subjective measures of alertness, sleepiness and mood after morning light exposure, while there was no age-related differences on these same measures using green light exposure.

In conclusion, the validity of a change in circadian light sensitivity in aging is still debated. Future studies will need to take into account the spectral composition of light in assessments of light sensitivity in older people. Furthermore, the association of light sensitivity with pupil miosis and ocular lens yellowing will need to be thoroughly assessed.

5. Molecular mechanisms of age-related changes in circadian rhythms

Several animal and human studies showed significant age-related changes in molecular, cellular and neuronal states of the circadian timing system which may contribute to sleep-wake modifications. These will be briefly reviewed below.

5.1 Implication of clock genes

Growing evidences from animals studies have shown that aging is associated with specific changes in clock genes expression in the SCN, the pituitary gland and in peripheral tissues. Compared to young hamsters, old hamsters show reduced SCN *Bmal1* and *Clock* expression during the subjective night and daytime respectively. Recently, data by Sitzmann et al. on non-human primate (rhesus macaque) revealed a reduction in *Per2* expression in the pituitary gland of older adults compared to juvenile animals. Moreover, at the peripheral level, a study in rodents found lower amplitudes of expression of *Per 1,2,3* in the liver, with a similar tendency in the heart, suggesting a reduction in peripheral clock gene expression with aging.

Interestingly, circadian clock gene mutations may induce ‘aging-like’ changes such as reduced lifespan, cataract and greater sensitivity to circadian misalignment of simulated jet lag and shift work (see Chapter 263 for more details). *Per2* knockout mice show marked phase advance of their rest-activity cycle. In human, a rare single base mutation in *Per2*, resulting in an increase of its degradation rate, is associated with the familial phase advance syndrome, a

disorder typically found in older individuals. This rare mutation induces a phase advance abnormality in 50% of first-degree relatives of individuals with this *Per2* mutation.

Aging also influences light-induced clock gene expression. Indeed, following exposure to a constant dark condition, older rodents show a reduction in light-induced *Per1* expression compared to younger animals. Since the *Per1* gene is rapidly induced by light and is required for entrainment, these data suggest that age-related circadian changes may partly result from lower SCN sensitivity to photic stimulation. In humans, a recent study showed that compared to young subjects, older subjects show a significant reduction in light-induced *Per2* gene expression in saliva following blue but not green morning light exposure, again highlighting the importance of considering the spectral composition of light when assessing circadian sensitivity to light.

5.2 Implication of other molecular and neuronal levels

Age-related changes in the circadian timing system may also be linked to a reduction in other SCN molecular and neuronal factors, and to a reduction in the amplitude of circadian rhythms in SCN electrical activity.

5.2.1 AVP-VIP neuronal signal

Several animal and human studies reported an age-related decrease in the rhythmic synthesis and release of SCN VIP and AVP, which are two important neuropeptides of the circadian system. A decrease in the number of AVP-expressing neurons in the SCN neurons has also been reported in older rats. Other evidence suggested a decrease in the daily oscillations and SCN VIP mRNA expression in aged rats compared to young adults. Since VIP expression in the SCN plays an important role in photic information transmission to the circadian timing system, and since VIP-expressing neurons of ventrolateral SCN are mainly projecting to AVP-expressing neurons of the dorsomedial SCN, these age-related neuropeptides changes could contribute to a decrease in light input signals in older animals. A shift in the expression of AVP and VIP expression was also observed in aged non-human primate (i.e. mouse lemur) compared to younger animals. Evidences in humans, from post-mortem brains, also show that the diurnal oscillation of AVP expression present in young subjects (before 50 years) is

flattening in older subjects (more than 50 years). These age-related changes in AVP and VIP systems are likely to affect the precision and robustness of rhythmic information transmission by the SCN to other neural sites and could thus modify the expression of several biological rhythms.

5.2.2 PACAP and Glial cells

Animal investigations have shown age-related reduction in pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the SCN. Interestingly, photic signal transduction reaching SCN passes through the release of glutamate and PACAP. Since PACAP seem to be exclusively co-expressed with melanopsin in retinal ganglion cells, age-related PACAP modifications may be associated to changes in the impact of light on circadian regulation as well as in other non-visual responses to light.

Therefore, from a molecular and neuronal perspective, aging affects not only the master clock (SCN) but also other components of the mammalian circadian system such as peripheral oscillators and communication pathways which maintain the multi-oscillators circadian organization. Effects of aging on circadian organization is complex and seems to affect specific gene expression in specific tissues. More animal and human studies are needed to closely determine the differential effect of molecular and neuronal changes in healthy aging and their global effect on the circadian system.

Concluding remarks

Age-related changes in the sleep-wake cycle parallel significant changes in the circadian timing system. Interestingly, SCN neonatal implantation in aged hamsters increases longevity, suggesting that circadian robustness is a key element of healthy aging. Importantly, sleep-wake rhythms in aged rats can be restored with enhanced light exposure during the light period. In humans, results suggest that bright light, melatonin administration, and physical activity may have positive effects on sleep-wake regulation in healthy and institutionalized older subjects. A few recent studies investigated how light intensity, spectral composition and timing affect sleep quality in elderly subjects. However, more studies are needed to gain a complete picture of the mechanisms involved in age-related changes at every level of the

circadian timing system and to design effective preventive and therapeutic strategies for older subjects suffering from circadian disturbances.

Further Reading

Asai M, Yoshinobu Y, Kaneko S et al. 2001. Circadian profile of Per gene mRNA expression in the suprachiasmatic nucleus, paraventricular nucleus, and pineal body of aged rats. *Journal of Neuroscience Research* 66(6):1133-1139.

Benloucif S, Green K, L'Hermite-Baleriaux M et al. 2006. Responsiveness of the aging circadian clock to light. *Neurobiology of Aging* 27(12):1870-1879.

Birch DG, Anderson JL. 1992. Standardized full-field electroretinography. Normal values and their variation with age. *Archives of Ophthalmology* 110(11):1571-1576.

Campbell SS, Dawson D. 1991. Bright light treatment of sleep disturbance in older subjects. *Sleep Research* 20:448.

Carrier J, Monk TH, Buysse DJ, Kupfer DJ. 1997. Sleep and morningness-eveningness in the "middle" years of life (20y-59y). *Journal of Sleep Research* 6:230-237.

Carrier J, Monk TH, Reynolds CFI, Buysse DJ, Kupfer DJ. 1999. Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? *Chronobiology International* 16:79-91.

Cayetanot F, Bentivoglio M, Aujard F. 2005. Arginine-vasopressin and vasointestinal polypeptide rhythms in the suprachiasmatic nucleus of the mouse lemur reveal aging-related alterations of circadian pacemaker neurons in a non-human primate. *European Journal of Neuroscience* 22(4):902-910.

Claustrat F, Fournier I, Geelen G et al. 2005. [Aging and circadian clock gene expression in peripheral tissues in rats]. *Pathologie-Biologie (Paris)* 53(5):257-260.

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL et al. 1999. Stability, precision and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 284:2177-2181.

Davidson AJ, Yamazaki S, Arble DM, Menaker M, Block GD. 2008. Resetting of central and peripheral circadian oscillators in aged rats. *Neurobiology of Aging* 29(3):471-477.

Dijk DJ, Duffy JF, Czeisler CA. 2000. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International* 17:285-311.

- Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. 1999. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *Journal of Physiology* 516:611-627.
- Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB, Czeisler CA. 1998. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology* 275:R1478-R1487.
- Duffy JF, Zeitzer JM, Czeisler CA. 2007. Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiology of Aging* 28(5):799-807.
- Figueiro MG, Bierman A, Bullough JD, Rea MS. 2009. A personal light-treatment device for improving sleep quality in the elderly: dynamics of nocturnal melatonin suppression at two exposure levels. *Chronobiology International* 26(4):726-739.
- Gaudreau H, Morettini J, Lavoie HB, Carrier J. 2001. Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging* 22:461-468.
- Gibson EM, Williams WP, III, Kriegsfeld LJ. 2009. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Experimental Gerontology* 44(1-2):51-56.
- Hammond CJ, Snieder H, Spector TD, Gilbert CE. 2000. Factors affecting pupil size after dilatation: the Twin Eye Study. *British Journal of Ophthalmology* 84(10):1173-1176.
- Herljevic M, Middleton B, Thapan K, Skene DJ. 2005. Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Experimental Gerontology* 40:237-242.
- Hofman MA. 2000. The human circadian clock and aging. *Chronobiology International* 17(3):245-259.
- Hofman MA, Swaab DF. 1994. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Research* 651(1-2):134-142.
- Hofman MA, Swaab DF. 2006. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Research Reviews* 5(1):33-51.
- Hurd MW, Ralph MR. 1998. The significance of circadian organization for longevity in the golden hamster. *Journal of Biological Rhythms* 13(5):430-436.

- Jean-Louis G, Kripke DF, Mason WJ, Ancoli-Israel S. 2000. Relationships among illumination, activity, and sleep patterns. In MF Hollick, EG Jung (eds.), *Biological Effects of Light*, pp. 37-39. Kluwer Academic Publishers.
- Jones CR, Campbell SS, Zone SE et al. 1999. Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nature Medicine* 5(9):1062-1065.
- Jud C, Chappuis S, Revell VL et al. 2009. Age-dependent alterations in human PER2 levels after early morning blue light exposure. *Chronobiology International* 26(7):1462-1469.
- Kawaguchi C, Isojima Y, Shintani N et al. 2010. PACAP-deficient mice exhibit light parameter-dependent abnormalities on nonvisual photoreception and early activity onset. *PLoS One* 5(2):e9286.
- Kawakami F, Okamura H, Tamada Y et al. 1997. Loss of day-night differences in VIP mRNA levels in the suprachiasmatic nucleus of aged rats. *Neuroscience Letters* 222(2):99-102.
- Kawinska A, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Carrier J. 2005. Are modifications of melatonin circadian rhythm in the middle years of life related to habitual patterns of light exposure? *Journal of Biological Rhythms* 20(5):451-460.
- Klerman EB, Duffy JF, Dijk DJ, Czeisler CA. 2001. Circadian phase resetting in older people by ocular bright light exposure. *Journal of Investigative Medicine* 49:30-40.
- Kolker DE, Fukuyama H, Huang DS et al. 2003. Aging alters circadian and light-induced expression of clock genes in golden hamsters. *Journal of Biological Rhythms* 18(2):159-169.
- Krajnak K, Lillis TO. 2002. Aging alters light- and PACAP-induced cAMP accumulation in the suprachiasmatic nucleus of female rats. *Brain Research* 950(1-2):297-303.
- Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y. 2001. Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86:129-134.
- Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. 1999. Melatonin sensitivity to dim white light in different seasons. *Human Psychopharmacological Clinical Experiments* 14:53-58.
- Roepke SK, Ancoli-Israel S. 2010. Sleep disorders in the elderly. *Indian Journal of Medical Research* 131:302-310.
- Rooszendaal B, Van Gool WA, Swaab DF, Hoogendijk JE, Mirmiran M. 1987. Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging. *Brain Research* 409(2):259-264.

- Scheuermaier K, Laffan AM, Duffy JF. 2010. Light exposure patterns in healthy older and young adults. *Journal of Biological Rhythms* 25(2):113-122.
- Sitzmann BD, Lemos DR, Ottinger MA, Urbanski HF. 2010. Effects of age on clock gene expression in the rhesus macaque pituitary gland. *Neurobiology of Aging* 31(4):696-705.
- Sletten TL, Revell VL, Middleton B, Lederle KA, Skene DJ. 2009. Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *Journal of Biological Rhythms* 24(1):73-84.
- Toh KL, Jones CR, He Y et al. 2001. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 291(5506):1040-1043.
- Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. 1996. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81:2468-2473.
- van Someren EJ, Raymann RJ, Scherder EJ, Daanen HA, Swaab DF. 2002a. Circadian and age-related modulation of thermoreception and temperature regulation: mechanisms and functional implications. *Ageing Research Reviews* 1(4):721-778.
- van Someren EJ, Riemersma R.F., Swaab DF. 2002b. Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. *Progress in Brain Research* 138:205-231.
- Witting W, Mirmiran M, Bos NP, Swaab DF. 1993. Effect of light intensity on diurnal sleep-wake distribution in young and old rats. *Brain Research Bulletin* 30(1-2):157-162.
- Xu Y, Toh KL, Jones CR et al. 2007. Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2. *Cell* 128(1):59-70.
- Yamazaki S, Straume M, Tei H et al. 2002. Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(16):10801-10806.
- Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF et al. 1999. Do plasma melatonin concentrations decline with age? *American Journal of Medicine* 107:432-436.

2^e ARTICLE: ÉTUDE EN PUPILLOMÉTRIE

Title: Does pupil constriction under blue and green monochromatic light exposure change with age?

Authors : Véronique Daneault^{#1,2,6}, Gilles Vandewalle^{#1,2,6}, Marc Hébert³, Petteri Teikari^{4,5}, Ludovic S. Mure^{4,5}, Julien Doyon^{1,6}, Claude Gronfier^{4,5}, Howard M. Cooper^{4,5}, Marie Dumont², Julie Carrier^{1,2,6*}

Affiliation : ¹Functional Neuroimaging Unit, University of Montreal Geriatric Institute, 4565, chemin Queen-Mary, Montréal, Québec, Canada, H3W 1W5; ²Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CARSM), Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 boulevard Gouin Ouest, Montréal, Québec, Qc., Canada, H4J 1C5; ³Centre de recherche Institut universitaire en santé mentale de Québec, 2601 de la Canardière, Québec, QC, Canada, G1J2G3; ⁴Stem Cell and Brain Research Institute, INSERM U846, 18 avenue Doyen Lépine 69500, Bron – France, ⁵Université Claude Bernard, Lyon I, Lyon, France; ⁶Department of Psychology, Université de Montréal, CP 6128, succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7.

Running Title: Pupil constriction in aging

* **Corresponding author:** Dr Julie Carrier, Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 boul. Gouin Ouest, Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5; # These authors contributed equally to this work

Published In: Journal of Biological Rhythms, June 2012

Abstract

Many non-visual functions are regulated by light through a photoreceptive system involving melanopsin-expressing retinal ganglion cells that are maximally sensitive to blue light. Several studies have suggested that the ability of light to modulate circadian entrainment and to induce acute effects on melatonin secretion, subjective alertness and gene expression, decreases during aging, particularly for blue light. This could contribute to the documented changes in sleep and circadian regulatory processes with aging. However, age-related modification in the impact of light on steady-state pupil constriction, which regulates the amount of light reaching the retina, is not demonstrated. We measured pupil size in 16 young ($22.8 \pm 4y$) and 14 older ($61 \pm 4.4y$) healthy subjects during 45s exposures to blue (480nm) and green (550nm) monochromatic lights at low (7×10^{12} photons/cm²/s), medium (3×10^{13} photons/cm²/s), and high (10^{14} photons/cm²/s) irradiance levels. Results showed that young subjects had consistently larger pupils than older subjects, for dark adaptation and during all light exposures. Steady-state pupil constriction was greater under blue than green light exposure in both age groups and increased with increasing irradiance. Surprisingly, when expressed in relation to baseline pupil size, no significant age-related differences were observed in pupil constriction. The observed reduction in pupil size in older individuals, both in darkness and during light exposure, may reduce retinal illumination and consequently affect non-visual responses to light. The absence of a significant difference between age groups for relative steady-state pupil constriction suggests that other factors such as tonic, sympathetic control of pupil dilation, rather than light sensitivity per se, account for the observed age difference in pupil size regulation. Compared to other non-visual functions, the light sensitivity of steady-state pupil constriction appears to remain relatively intact and is not profoundly altered by age.

Key words pupil constriction, pupil light reflex (PLR), aging, monochromatic light, circadian, non-visual responses to light, melanopsin

INTRODUCTION

Light is perceived by the visual system to allow conscious vision but also by a photoreceptive system based on light sensitive melanopsin-expressing, intrinsically photosensitive ganglion cells (ipRGCs) optimized to detect changes in light irradiance rather than to participate in image formation (Brown et al. 2010; Hatori and Panda 2010; Schmidt et al. 2011a). This non-image-forming (NIF) photoreceptive system is responsible for circadian entrainment but also acutely regulates many other non-visual functions such as melatonin secretion, sleep, alertness, performance, cognitive brain functions and pupillary constriction (Brainard and Hanifin 2005; Chellappa et al. 2011b; Hatori and Panda 2010; Schmidt et al. 2011a; Vandewalle et al. 2009b). The NIF system shows a peak sensitivity at around 460-480 nm (blue light) (Brainard and Hanifin 2005; Mure et al. 2009) so that the impact of light on non-visual functions is greater under shorter-wavelength blue light compared to lights of longer-wavelength such as green light (Cajochen et al. 2005; Lockley et al. 2003; Lockley et al. 2006a; Mure et al. 2009; Mure et al. 2007; Vandewalle et al. 2011a; Vandewalle et al. 2009b). This maximal sensitivity to short wavelength light is primarily due to the recruitment of melanopsin ipRGCs, which also receive modulatory inputs from rods and cones (Berson 2003b; Hatori and Panda 2010; Provencio et al. 2000b; Schmidt et al. 2011a). IpRGCs project directly to numerous brain regions including the suprachiasmatic nuclei (SCN), site of the master circadian clock, the ventro-lateral preoptic nucleus (VLPO) which contains sleep active neurons, and the olivary pretectal nucleus (OPN), crucial for pupillary constriction (Berson et al. 2010; Hatori and Panda 2010; Schmidt et al. 2011a).

Aging is associated with changes in functions affected by the non-visual photoreception system including sleep and circadian entrainment (Turner et al. 2010). For instance, studies have demonstrated that healthy aging is associated with advanced sleep timing, more wakefulness during the sleep episode, and increased rate of napping (Buysse et al. 1992; Carrier et al. 2001; Carrier et al. 1997). Age-related changes in the circadian timing system such as phase advance, reduced amplitude of circadian rhythms and problems to adapt to circadian challenges (e.g., shift work, jet lag) have also been reported (Carrier et al. 1996; Duffy et al. 1998; Kawinska et al. 2005; Monk et al. 1995a). These age-related modifications may be triggered in part by a decreased sensitivity to light or by the decreased ability for light to drive non-visual functions. Indeed, the impact of light on the circadian phase, and therefore

on circadian entrainment, seems to diminish with aging [significant impact found in (Duffy et al. 2007) but not in (Sletten et al. 2009)]. Recent evidence also suggests that acute effects of light such as melatonin suppression, subjective alertness enhancement and induction of *PERIOD2* expression, decrease with age for blue but not for green light (Herljevic et al. 2005; Jud et al. 2009; Sletten et al. 2009). However, age-related alterations in the impact of light on pupil light reflex (PLR) that regulates the amount of light reaching the retina, remain poorly understood.

Major modifications occur with aging at the level of the eye such as a decrease in scotopic and photopic sensitivity, as well as in the number of retinal photoreceptors (Freund et al. 2011; Hebert et al. 2004; Sturr et al. 1997). Due to progressive opacification and yellowing of the lens, light transmission decreases with age, especially for shorter wavelength (blue) light (Kessel et al. 2010). In addition, aging is associated with a substantial decrease in pupil size (senile miosis) in darkness and under various light irradiance levels (Bitsios et al. 1996; Winn et al. 1994). PLR is characterized by an initial, transient and robust phasic constriction at light onset followed by a sustained steady-state tonic response at a lower constriction level (McDougal and Gamlin 2010; Mure et al. 2009). Age-related changes in the phasic response have been observed (Bitsios et al. 1996). Yet, how aging affects the wavelength sensitivity of steady-state pupil constriction and its response as a function of changes in irradiance is unknown.

In the present study, we first assessed how the amount of light reaching the retina changes with age by measuring pupil size under green (550nm) and blue (480nm) light exposures at different irradiance levels in healthy young and older individuals. We then assessed whether age-related changes in pupil size affected steady-state PLR, defined here as the relative change in pupil size under these light conditions, and whether the ability of light to trigger this non-visual response changes with aging. We anticipated that, in older compared to young subjects, a smaller pupil size would be observed under all light conditions, accompanied with a reduction in steady-state PLR, particularly for blue light.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Healthy subjects, 16 young ($22.8 \pm 4y$; 10 females) and 14 older ($61 \pm 4.4y$; 10 females), participated in the present study. Recruitment interviews established the absence of medical, traumatic, psychiatric, or sleep disorders. Questionnaires were used to exclude candidates with extreme chronotypes (Morningness-Eveningness Questionnaire, MEQ, ≤ 30 ; ≥ 70) (Horne and Ostberg 1976), poor sleep quality (Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI, ≥ 7) (Buysse et al. 1989), high anxiety (Beck Anxiety Inventory, BAI, ≥ 11) (Beck et al. 1988) or depression (Beck Depression Inventory-II, BDI-II, ≥ 11) (Steer et al. 1997) scores (Table 1). Candidates with a body mass index > 27 were excluded. None had worked on night shifts during the preceding year or travelled across more than one time zone during the last two months. All participants were nonsmokers, moderate caffeine and alcohol consumers and were not using medication, except for hormonal contraceptive in 9 out of 10 young women. Prior to participation, subjects went through an extensive professional ocular examination to confirm normal color vision and absence of ocular problems. Lens opacification as well as the absence of cataract was assessed subjectively using the Lens Opacities Classification System III [LOCS-III, from 1, clear lens, to 5, cataract; (Chylack et al. 1993)]. All young subjects had clear lenses (level 1) and all older subjects' lenses were classified below level 4. This experiment was performed in accordance with institutional guidelines and received the necessary ethical approvals. Written informed consent was obtained from each subject.

Table 1. Subjects' characteristics (number of subjects or mean \pm SD).

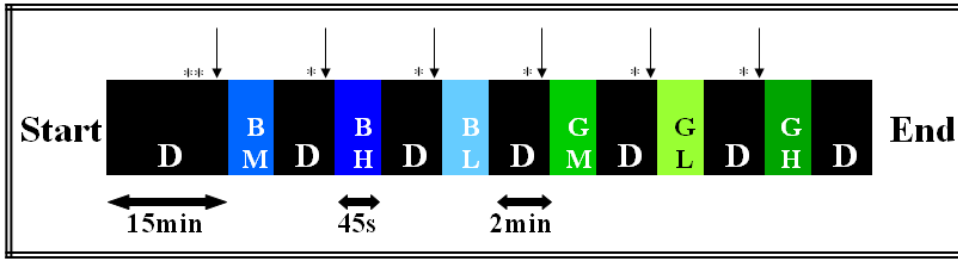
	Older Subjects ($\geq 55y$; n=14)	Younger Subjects (18-30y; n=16)	<i>P</i> value
Age	61.0 \pm 4.4	22.8 \pm 4.0	----
Gender (Men / Women)	4M / 10W	6M / 10W	0.6
Depression Score (BDI-II)	3 \pm 4.3	3 \pm 2.0	1.0
Anxiety Score (BAI)	1.9 \pm 3.0	3.9 \pm 3.7	0.13
Sleep Disturbance Score (PSQI)	3.2 \pm 1.4	2.9 \pm 1.3	0.5
Chronotype Score (MEQ)	55.9 \pm 8.3	54.1 \pm 10.7	0.6
Ethnicity (Afro-American / Caucasian)	0 / 14	1 / 15	0.9
Date of study (dd/mm/yy)	27/10/09 \pm 30 days	26/10/09 \pm 34 days	1.0
Clock time of study	14:04 \pm 2:57	13:58 \pm 2:44	0.9
Lens Opacification (LOCS-III)	2.4 \pm 0.7	1.0 \pm 0	<0.001
Stimuli Order : Blue before Green (BG) / Green before Blue (GB)	9 BG / 5 GB	8 BG / 8 GB	0.4

BDI-II: Beck Depression Inventory - II; BAI: Beck Anxiety Inventory; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; MEQ: Morningness-Eveningness Questionnaire; LOCS-III : Lens Opacities Classification System - III. See text for inclusion criteria and references.

Protocol

Upon arrival, subjects were dark-adapted for 15 minutes (0 lux) and baseline pupil size was assessed at the end of this adaptation period (Figure 1). Pupil size was then measured under blue (480nm, full width at half maximum - FWHM - : 10nm) and green (550nm, FWHM: 10nm) monochromatic light exposures presented at low (7×10^{12} photons/cm²/s), medium (3×10^{13} ph/cm²/s), and high (10^{14} ph/cm²/s) irradiance levels. Light exposures lasted 45s, during which subjects were asked to maintain a fixed gaze, and were separated by 2 min of darkness (0 lux, free gaze or eyes closed). Three light exposures of each wavelength were administered for the three irradiance levels (pseudo-random order; high irradiance was never administered first). The order of blue and green monochromatic lights was counterbalanced between subjects and groups. Pre-exposure pupil size was assessed at the end of each 2 min period in darkness. Note that we verified that pseudo-randomization prevented an exposure to significantly affect the subsequent exposure (supplementary material). Data were collected during the day between 10:00h and 20:00h. Average clock time of testing did not differ between the two groups and all experiments were carried in the Fall season.

Figure 1. Experimental Protocol.



Example for one subject. Wavelength and irradiance were counterbalanced between subjects and groups. *↓ = baseline pupil value; **↓ = pre-exposure pupil value; D = Darkness; BL, BM, BH = Blue light; low, medium and high irradiances, respectively; GL, GM, GH = Green light; low, medium, high irradiance, respectively.

Light settings and data acquisition

Narrow interference band-pass filters (Edmund Optic, NJ, USA) were used to produce blue and green monochromatic lights using a white light source (PL950, Dolan-Jenner Industries, MA, USA). Switch between filters was achieved using a filter wheel (AB301-T, Spectral Products, NM, USA) inserted between the light source and an optic fiber (Dolan-Jenner Industries). The latter brought light to a diffusing glass placed 2cm in front of the subject’s left eye. The light source and the filter wheel were computer-controlled and synchronized with pupil data acquisition using COGENT2000 (<http://www.vislab.ucl.ac.uk/Cogent/>) under Matlab 7.0.4 (Mathwork Inc., MA, USA). Light spectra were assessed at the level of the diffuser (Lightspex, GretagMacbeth, NY, USA) and confirmed to peak at 480nm and 550nm. Irradiance levels were verified using a calibrated radiometer (PM100D, Thorlabs, NJ, USA).

Pupil size was recorded using an eye tracking device (EyeFrame Scene systems, Arrington Research Inc., AZ, USA) consisting of an infrared camera mounted on eyeglass frames maintained at the level of the nasium. As PLR is a consensual mechanism (i.e. light in one eye constricts the pupil in the other eye), light was administered to the subjects’ left eye while pupil size was captured from the right eye. Pupils were not pharmacologically dilated because the aim of the present study was to investigate whether changes in pupil size affected steady-state PLR. In addition, it was shown that pupils of older individuals remain smaller relative to that of younger individuals even when pupil constriction is pharmacologically

blocked (Kergoat et al. 2001). Pupil width and height (arbitrary units relative to frame of the display window on the computer screen) were acquired at a sampling rate of 60Hz and the display frame was constant for all acquisitions to ensure equivalence of the unit size.

Data analysis

Data were analyzed using Matlab 7.10. Artifacts in pupil measures, including eye movements and blinks, were excluded using a circularity coefficient exclusion criterion (ratio between width and height <0.70 or >1.30). Following published procedures (Canver et al. 2010; Wyatt 2010), pupil data was smoothed using a non-parametric locally weighted linear regression (smoothing type: rlowess; span: 0.8). In our experimental setting, the transition between light-on and light-off was not sharply regulated (~ 500 ms for full illumination or extinction) therefore not allowing a reliable analysis of phasic PLR. As a consequence, we excluded the first 6s of each illumination to make sure that we only included a stable response and averaged pupil size during the remaining 39s of each light exposure (representative data are displayed in Supplemental Figure S1). Baseline pupil size and pre-exposure pupil size were estimated by averaging the last second (60 data points) of the 15 or 2 min of darkness prior to illumination, respectively. Before analyses, pupil size was inferred by computing the ellipsoidal surface obtained with width and height arbitrary units $\left(\pi \times^{1/2} width \times^{1/2} height \right)$. Steady-state PLR was estimated by normalizing mean pupil size during the illumination according to baseline pupil size or pre-exposure pupil size. Statistical analyses were computed in SPSS 17.0 (IBM SPSS Statistics) using a two-tailed Student *t* test to assess difference in baseline pupil size, and a 3-way repeated-measure analysis of variance (ANOVA) with wavelength (blue, green) and irradiance (low, medium, high) as within-subject factors and age (young, older) as a between-subject factor. Due to technical issues, three older subjects had missing values (two men with data of 1 light condition missing and one woman with data of 2 light conditions missing). We estimated these missing values with the Yates replacement technique (Kirk 1968).

RESULTS

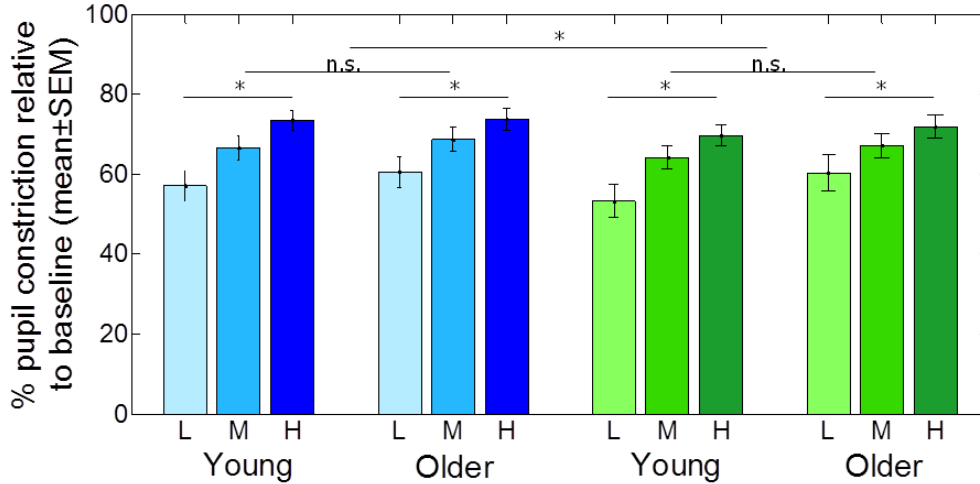
Analysis of baseline (dark adapted) pupil size (i.e. following 15min in darkness) showed that older subjects (arbitrary units –a.u.–, mean \pm SEM: 0.08 ± 0.009) had smaller pupil size than

young subjects (0.11 ± 0.008) [$T(28) = 2.73, P = 0.01$]. This represents an average reduction in surface area of about 27% in older subjects.

The repeated-measure 3-way ANOVA on absolute pupil size during illumination (no normalization) revealed a significant interaction between age groups and irradiance [$F(2, 56) = 7.29, P = 0.006$]. Older subjects showed smaller absolute pupil size at each irradiance level but the age-related difference was greater at low irradiances (low: young = 0.049 ± 0.004 , older = 0.030 ± 0.004 [$F(1, 28) = 11.47, P = 0.002$] - medium: young = 0.038 ± 0.003 , older = 0.024 ± 0.003 [$F(1, 28) = 10.05, P = 0.004$] - high: young = 0.031 ± 0.002 , older = 0.020 ± 0.003 [$F(1, 28) = 9.35, P = 0.005$]). This analysis also revealed a significant effect of wavelength [$F(1, 28) = 4.69, P = 0.039$], with smaller pupil sizes under blue light (0.031 ± 0.002) as compared to green light (0.033 ± 0.002) (see Supplemental Figure S2 for display of absolute pupil size results). No other interactions were significant (light wavelength by age group: [$F(1, 28) = 2.73, P = 0.110$] - light wavelength by light irradiance: [$F(2, 56) = 0.287, P = 0.683$] - light wavelength by light irradiance by age group: [$F(2, 56) = 0.055, P = 0.898$]).

We then normalized sustained pupil size during light exposure according to baseline pupil size to analyze PLR (Figure 2). The repeated-measure 3-way ANOVA of normalized pupil values revealed that blue light induced significantly more constriction ($66.67\% \pm 2.10$), than green light ($64.47\% \pm 2.25$) [$F(1, 28) = 6.43, P = 0.017$]. Moreover, constriction was greater with increasing irradiances (low: $57.83\% \pm 2.71$ - medium: $66.67\% \pm 2.04$ - high: $72.21\% \pm 1.81$) [$F(2, 56) = 89.18, P < 0.001$]. The main effect of age was not significant [$F(1, 28) = 0.514, P = 0.479$] and none of the interactions, including the age group by irradiance, were significant (irradiance by age group: [$F(2, 56) = 1.78, P = 0.19$], wavelength by age group: [$F(2, 56) = 1.75, P = 0.20$], wavelength by irradiance: [$F(2, 56) = 0.24, P = 0.75$], wavelength by irradiance by age group: [$F(2, 56) = 0.33, P = 0.68$]). Finally, statistical analyses performed on normalized pupil size data according to pre-exposure pupil size gave similar results (supplementary material).

Figure 2. Steady-State pupil constriction in young and older individuals.



Mean pupillary constriction relative to baseline \pm SEM in each age group. Blue bars: blue light at low (L), medium (M), and high (H) irradiances; Green bars: green light at low (L), medium (M) and high irradiances (H). Effects of wavelength and irradiance levels were significant (*; $p < 0.05$) but there was no difference between age groups and no interaction with age (n.s. : non significant).

We also computed supplementary analyses, in which only the last 5 seconds of each illumination were included (from 40-45 seconds). The statistical results obtained are identical to those obtained previously both with absolute and normalized data (supplementary material).

DISCUSSION

This study investigated the effects of age on pupil size and steady-state PLR using shorter (blue, 480 nm) and longer (green, 550 nm) wavelength monochromatic light exposures at three different irradiance levels. Our results confirm that older subjects have smaller pupil size than young subjects (Bitsios et al. 1996; Winn et al. 1994). This difference was observed both after prolonged dark adaptation and during blue and green light exposures at the three irradiance levels. The observed interaction between irradiance level and age groups is in agreement with previous results that reported larger age-related decreases in pupil size under

lower, compared to higher irradiance levels (Winn et al. 1994). Our results also support previous reports showing that PLR is greater under blue than green light exposure and for higher irradiances (Mure et al. 2009; West et al. 2011). However, despite the fact that irradiance levels exerted a stronger impact on the absolute pupil size of younger compared to older individuals, steady-state PLR did not differ between the two age groups for either blue or green light exposures at the 3 irradiance levels.

A previous study by Bitsios et al. (1996) showed no age-related differences under white light for the latency of the phasic PLR, while other parameters of the phasic response were affected by age (amplitude, maximum constriction velocity, maximum constriction acceleration), although steady-state pupil constriction was not investigated. At the eye level, senile miosis is one of the primary functional mechanisms reducing the amount of light reaching the retina (Winn et al. 1994). In our sample, the observed age-related reduction in pupil size (~30%) is comparable with previous reports in young and older populations (Bitsios et al. 1996). Senile miosis may constitute a contributing factor to the reduced impact of light on non-visual functions in older subjects (Herljevic et al. 2005; Jud et al. 2009; Sletten et al. 2009). Indeed, studies have reported a correlation between pupil size and light-induced melatonin suppression in young subjects (Gaddy et al. 1993; Higuchi et al. 2008). In our study, despite the 30% reduction in pupil size and the increase in lens opacification (professional assessment, see LOCS-III (Steer et al. 1997) score on Table 1), older subjects showed a steady-state PLR similar to that of younger subjects. Future studies should investigate the functional impact of age-related reduction in pupil size on other non-visual responses to light.

One explanation for the lack of difference could be that compensatory mechanisms may allow a normal steady-state PLR despite the age-related decrease in the amount of light reaching the retina. For instance, an increased sensitivity to light may develop with age to compensate for chronic exposure to lower levels of light due to lens opacification. Several studies in young individuals have shown that, following prolonged exposure to low light level, exposure to light induces stronger suppression and phase shift of melatonin secretion (Chang et al. 2011; Hebert et al. 2002; Jasser et al. 2006). An alternative explanation for the smaller pupil size in the elderly, despite the lack of a difference in relative pupil constriction, is a loss of tonic control of pupil dilation, previously suggested in a study of non-human primates

(Clarke et al. 2003). The authors of the study reported that pharmacological blockade of the sympathetic pupillodilator pathway reduces pupil size but does not affect PLR dynamics to different broadband white light intensities. The idea of a loss of autonomic control in the aged is consistent with the results in our study that showed smaller absolute pupil areas in the older subjects, but no difference in steady-state PLR under blue or green wavelength light exposures.

A statistical power analysis on steady-state PLR indicated a small size effect for the main effect of age (0.13) that would require 230 subjects per group to reach a power of 0.80 ($\alpha = 0.05$), supporting the notion that age did not affect the PLR response in the present study. However, interactions between group and irradiance and between group and wavelength showed medium effect sizes (0.24 and 0.30, respectively) that would require 42 and 45 subjects per group to reach a power of 0.80 ($\alpha = 0.05$). Studies with larger samples are required to gain a better understanding of age-related interactions according to wavelength and irradiance light levels. Furthermore, future studies should consider to extend the duration of light exposure.

In general agreement with previous hypotheses (Revell and Skene 2010), our data suggest that, although aging alters several non-visual functions regulated by light, the degree to which the impact of light on these functions is reduced may vary considerably. It is worth noting that our sample was slightly younger than that of previous studies showing age-related differences in non-visual effects of light [61 y.o on average in our sample vs 65.8 y.o (Jud et al. 2009; Sletten et al. 2009) or 68.3 y.o. (Duffy et al. 2007)]. However, such small age differences appear unlikely to fully explain the very limited effect of aging on steady-state PLR in our data compared to that of other studies. Interestingly, another recent investigation did not find a significant impact of age on the ability of light to phase shift circadian rhythms (Sletten 2009), contrary to a previous investigation (Duffy et al. 2007).

The lack of age-related differences in the steady-state PLR response compared to that reported in other non-visual responses may be related to the involvement of different melanopsin ganglion cell types and their target brain structures, or the output pathways involved. For instance, recent studies in rodents have found that light sensitivity is not equivalent for all non-visual functions regulated by light. The sensitivity of the circadian system for entrainment and phase shift was greater than that of PLR or masking (Butler and

Silver 2011; Hut et al. 2008). There is evidence that different populations of melanopsin-expressing ipRGCs may mediate these light sensitivity differences. Five types of these ipRGCs (M1 to M5) have been identified to date, their projections overlapping only partially (Berson et al. 2010; Ecker et al. 2010). In addition, two subtypes of M1 cells have been identified, with one subtype innervating the mainly SCN while the other projects to all other known brain targets of ipRGCs including the OPN (Chen et al. 2011). In this respect, it appears plausible that the impact of aging varies for different non-visual functions regulated by light, such as circadian entrainment, melatonin secretion, and PLR, which present different light sensitivities and are mediated, at least in part, by different populations of ipRGCs.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Jean Paquet for his support on statistical analyses as well as CARMS members for their critical comments on the manuscript.

GRANTS

Financial support : IRSC, CRSNG, FRSQ, Fonds France-Canada pour la recherche, Fonds échanges FRSQ/INSERM, ARN, Rhône-Alpes Cible.

DISCLOSURE

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.

REFERENCES

- Beck AT, Epstein N, Brown G and Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56:893-897.
- Berson DM (2003) Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci* 26:314-320.
- Berson DM, Castrucci AM and Provencio I (2010) Morphology and mosaics of melanopsin-expressing retinal ganglion cell types in mice. *J Comp Neurol* 518:2405-2422.
- Bitsios P, Prettyman R and Szabadi E (1996) Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age Ageing* 25:432-438.

- Brainard GC and Hanifin JP (2005) Photons, clocks, and consciousness. *J Biol Rhythms* 20:314-325.
- Brown TM, Gias C, Hatori M, Keding SR, Semo M, Coffey PJ, Gigg J, Piggins HD, Panda S and Lucas RJ (2010) Melanopsin contributions to irradiance coding in the thalamo-cortical visual system. *PLoS Biol* 8:e1000558.
- Butler MP and Silver R (2011) Divergent photic thresholds in the non-image-forming visual system: entrainment, masking and pupillary light reflex. *Proc Biol Sci* 278:745-750.
- Buysse DJ, Browman KE, Monk TH, Reynolds CF, 3rd, Fasiczka AL and Kupfer DJ (1992) Napping and 24-hour sleep/wake patterns in healthy elderly and young adults. *J Am Geriatr Soc* 40:779-786.
- Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR and Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193-213.
- Cajochen C, Munch M, Kobialka S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgul S and Wirz-Justice A (2005) High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1311-1316.
- Canver MC, Canver AC, Revere KE, Amado D, Bennett J and Chung DC (2010) Algorithm for pupillometric data analysis. *Bioengineering Conference, Proceeding of the 2010 IEEE 36th Annual Northeast*:1-2.
- Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ and Monk TH (2001) The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38:232-242.
- Carrier J, Monk TH, Buysse DJ and Kupfer DJ (1996) Amplitude reduction of the circadian temperature and sleep rhythms in the elderly. *Chronobiol Int* 13:373-386.
- Carrier J, Monk TH, Buysse DJ and Kupfer DJ (1997) Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). *J Sleep Res* 6:230-237.
- Chang AM, Scheer FA and Czeisler CA (2011) The human circadian system adapts to prior photic history. *J Physiol* 589:1095-1102.
- Chellappa SL, Steiner R, Blattner P, Oelhafen P, Gotz T and Cajochen C (2011) Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert? *PLoS One* 6:e16429.

- Chen SK, Badea TC and Hattar S (2011) Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. *Nature* 476:92-95.
- Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D and Wu SY (1993) The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 111:831-836.
- Clarke RJ, Zhang H and Gamlin PD (2003) Characteristics of the pupillary light reflex in the alert rhesus monkey. *J Neurophysiol* 89:3179-3189.
- Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB and Czeisler CA (1998) Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *Am J Physiol* 275:R1478-1487.
- Duffy JF, Zeitzer JM and Czeisler CA (2007) Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiol Aging* 28:799-807.
- Ecker JL, Dumitrescu ON, Wong KY, Alam NM, Chen SK, LeGates T, Renna JM, Prusky GT, Berson DM and Hattar S (2010) Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron* 67:49-60.
- Freund PR, Watson J, Gilmour GS, Gaillard F and Sauve Y (2011) Differential changes in retina function with normal aging in humans. *Doc Ophthalmol* 122:177-190.
- Gaddy JR, Rollag MD and Brainard GC (1993) Pupil size regulation of threshold of light-induced melatonin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1398-1401.
- Hatori M and Panda S (2010) The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends Mol Med* 16:435-446.
- Hebert M, Beattie CW, Tam EM, Yatham LN and Lam RW (2004) Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 127:27-34.
- Hebert M, Martin SK, Lee C and Eastman CI (2002) The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res* 33:198-203.
- Herljevic M, Middleton B, Thapan K and Skene DJ (2005) Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Exp Gerontol* 40:237-242.
- Higuchi S, Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kozaki T, Motohashi Y and Mishima K (2008) Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neurosci Lett* 440:23-26.

- Horne JA and Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4:97-110.
- Hut RA, Oklejewicz M, Rieux C and Cooper HM (2008) Photic sensitivity ranges of hamster pupillary and circadian phase responses do not overlap. *J Biol Rhythms* 23:37-48.
- Jasser SA, Hanifin JP, Rollag MD and Brainard GC (2006) Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans. *J Biol Rhythms* 21:394-404.
- Jud C, Chappuis S, Revell VL, Sletten TL, Saaltink DJ, Cajochen C, Skene DJ and Albrecht U (2009) Age-dependent alterations in human PER2 levels after early morning blue light exposure. *Chronobiol Int* 26:1462-1469.
- Kawinska A, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J and Carrier J (2005) Are modifications of melatonin circadian rhythm in the middle years of life related to habitual patterns of light exposure? *J Biol Rhythms* 20:451-460.
- Kergoat H, Kergoat MJ and Justino L (2001) Age-related changes in the flash electroretinogram and oscillatory potentials in individuals age 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 49:1212-1217.
- Kessel L, Lundeman JH, Herbst K, Andersen TV and Larsen M (2010) Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *J Cataract Refract Surg* 36:308-312.
- Kirk RE (1968) *Experimental design: Procedures for the behavioral sciences*. Brooks, ed, pp 146-147, Cole Publishing Company.
- Lockley SW, Brainard GC and Czeisler CA (2003) High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4502-4505.
- Lockley SW, Evans EE, Scheer FA, Brainard GC, Czeisler CA and Aeschbach D (2006) Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep* 29:161-168.
- McDougal DH and Gamlin PD (2010) The influence of intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells on the spectral sensitivity and response dynamics of the human pupillary light reflex. *Vision Res* 50:72-87.
- Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd and Kupfer DJ (1995) Inducing jet lag in an older person: directional asymmetry. *Exp Gerontol* 30:137-145.

- Mure LS, Cornut PL, Rieux C, Drouyer E, Denis P, Gronfier C and Cooper HM (2009) Melanopsin bistability: a fly's eye technology in the human retina. *PLoS One* 4:e5991.
- Mure LS, Rieux C, Hattar S and Cooper HM (2007) Melanopsin-dependent nonvisual responses: evidence for photopigment bistability in vivo. *J Biol Rhythms* 22:411-424.
- Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF and Rollag MD (2000) A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 20:600-605.
- Revell VL and Skene DJ (2010) Impact of age on human non-visual responses to light. *Sleep and biological rhythms* 8:84-94.
- Schmidt TM, Chen SK and Hattar S (2011) Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci*.
- Sletten TL, Revell VL, Middleton B, Lederle KA and Skene DJ (2009) Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *J Biol Rhythms* 24:73-84.
- Steer RA, Ball R, Ranieri WF and Beck AT (1997) Further evidence for the construct validity of the Beck depression Inventory-II with psychiatric outpatients. *Psychol Rep* 80:443-446.
- Sturr JF, Zhang L, Taub HA, Hannon DJ and Jackowski MM (1997) Psychophysical evidence for losses in rod sensitivity in the aging visual system. *Vision Res* 37:475-481.
- Turner PL, Van Someren EJ and Mainster MA (2010) The role of environmental light in sleep and health: effects of ocular aging and cataract surgery. *Sleep Med Rev* 14:269-280.
- Vandewalle G, Archer SN, Wuillaume C, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Dijk DJ and Maquet P (2011) Effects of light on cognitive brain responses depend on circadian phase and sleep homeostasis. *J Biol Rhythms* 26:249-259.
- Vandewalle G, Maquet P and Dijk DJ (2009) Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci* 13:429-438.
- West KE, Jablonski MR, Warfield B, Cecil KS, James M, Ayers MA, Maida J, Bowen C, Sliney DH, Rollag MD, Hanifin JP and Brainard GC (2011) Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *J Appl Physiol* 110:619-626.
- Winn B, Whitaker D, Elliott DB and Phillips NJ (1994) Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1132-1137.
- Wyatt HJ (2010) The human pupil and the use of video-based eyetrackers. *Vision Research* 50:1982-1988.

Does pupil constriction under blue and green monochromatic light exposure change with age?

Véronique Daneault, Gilles Vandewalle, Marc Hébert, Petteri Teikari, Ludovic S. Mure, Julien Doyon, Claude Gronfier, Howard M. Cooper, Marie Dumont, Julie Carrier

SUPPLEMENTARY ONLINE MATERIAL

Supplementary results

Impact of an exposure on the next exposure

Our protocol included only 2 min. of darkness between light exposures. Retinal photoreceptors could not fully recover and return to baseline level between two exposures, and a given exposure to light could affect the subsequent one. However, pseudo-randomization prevented this bias to significantly affect our results. A repeated-measure ANOVA among all participants (irrespective of age groups) with the 6 pre-exposure pupil sizes as within-subject factor did not reveal any significant differences between pre-exposure pupil measures [$F(5, 145) = 0.60, P = 0.67$], indicating that, on average, pre-exposure pupil size remained stable under light conditions.

Normalization of pupil size according to pre-exposure to measure PLR

A repeated-measure ANOVA of normalized pupil values according to pre-exposure baseline pupil size with light conditions (blue, green) and light intensity (low, medium, high) as within-subject factors and age groups (young, older) as a between-subject factor revealed that PLR was significantly greater under blue ($64.44\% \pm 2.05$) than green light exposure ($61.73\% \pm 2.17$) [$F(1, 28) = 6.72, P = 0.015$], and that PLR was greater with increasing irradiances (low: $54.43\% \pm 2.74$ - medium: $64.68\% \pm 1.95$ - high: $70.14\% \pm 1.76$) [$F(2, 56) = 69.55, P < 0.001$]. No age effect was obtained [$F(1, 28) = 0.09, P = 0.77$] and none of the interactions, including the group by intensity interaction, were significant (light intensity by age group: [$F(2, 56) = 0.29, P = 0.68$], light condition by age group: [$F(2, 56) = 0.11, P = 0.74$], light condition by light intensity: [$F(2, 56) = 0.39, P = 0.63$], light condition by light intensity by age group: [$F(2, 56) = 1.79, P = 0.18$]).

These statistical results, obtained when normalizing according to pre-exposure pupil size, are therefore similar to those obtained when normalizing according to baseline pupil size.

Supplementary analyses

We also computed supplemental analyses, in which only the last 5 seconds of each illumination were included (from 40-45 seconds). The statistical results obtained are identical to the ones obtained previously.

Analyses of absolute values revealed significant main effects of age [$F(1, 28) = 12.855, P = 0.001$], irradiance [$F(2, 56) = 69.255, P < 0.001$], and wavelength [$F(1, 28) =$

8.6, $P = 0.007$]. Older subjects had smaller pupil size (0.026 ± 0.003) than younger subjects (0.042 ± 0.003); pupil size is smaller under blue (0.032 ± 0.002) than green (0.035 ± 0.002) light and pupil size is also smaller under high (0.042 ± 0.003), than medium (0.033 ± 0.002) or low (0.026 ± 0.002) irradiance levels. Analyses of absolute values also revealed a significant interaction between irradiance and age groups [$F(2, 56) = 7.001, P = 0.002$] (young: low = 0.053 ± 0.004 , medium = 0.041 ± 0.003 , high = 0.032 ± 0.003 ; older = low = 0.032 ± 0.004 , medium = 0.025 ± 0.003 , high = 0.021 ± 0.003). The remaining interactions were not significant (wavelength by age group [$F(1, 28) = 2.806, P = 0.105$] and wavelength by irradiance by age groups [$F(2, 56) = 0.325, P = 0.724$]).

Analyses of normalized pupil area also concur with previous results with a significant main effect of wavelength [$F(1, 28) = 12.682, P = 0.001$] (blue = 65.4 ± 2.31 ; green = 61.637 ± 2.515) and irradiance [$F(1, 28) = 68.106, P < 0.001$] (low = 54.345 ± 3.033 ; medium = 65.214 ± 2.279 ; high = 70.996 ± 2.089), but no significant age effects [$F(1, 28) = 1.088, P = 0.306$]. All interactions are non-significant (wavelength by age group [$F(1, 28) = 1.509, P = 0.229$]; irradiance by age group [$F(2, 56) = 2.300, P = 0.120$] and wavelength by irradiance by age group [$F(2, 56) = 0.612, P = 0.536$]). In addition, similarly to our original results, if pupil area values are normalized according to pre exposure baseline pupil size (instead of baseline pupil size following 15 min. of darkness adaptation), statistical results obtained reveal the same significant main effects and interactions.

Figure S1. Representative data for each age group and light condition.

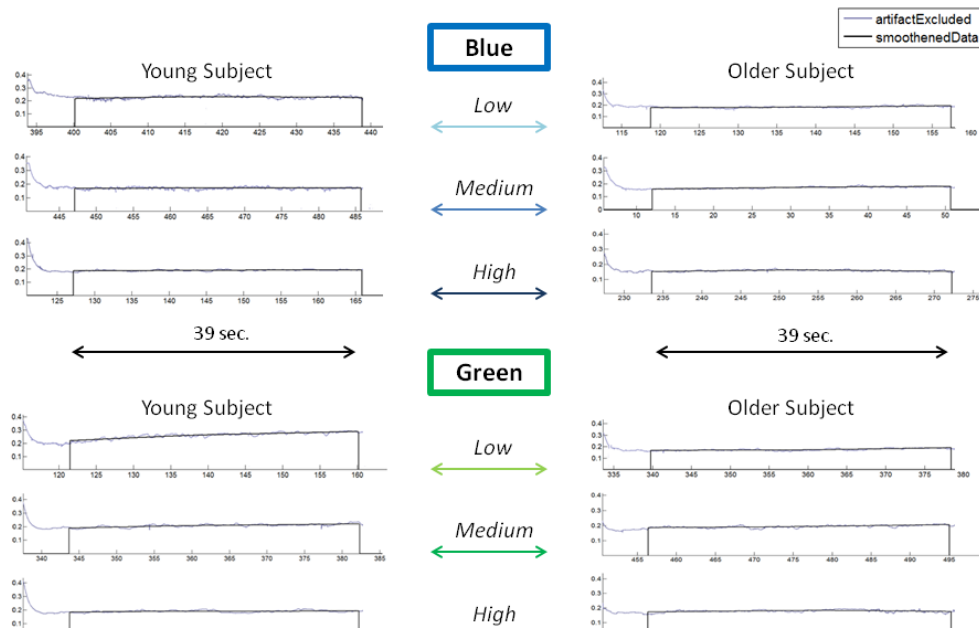
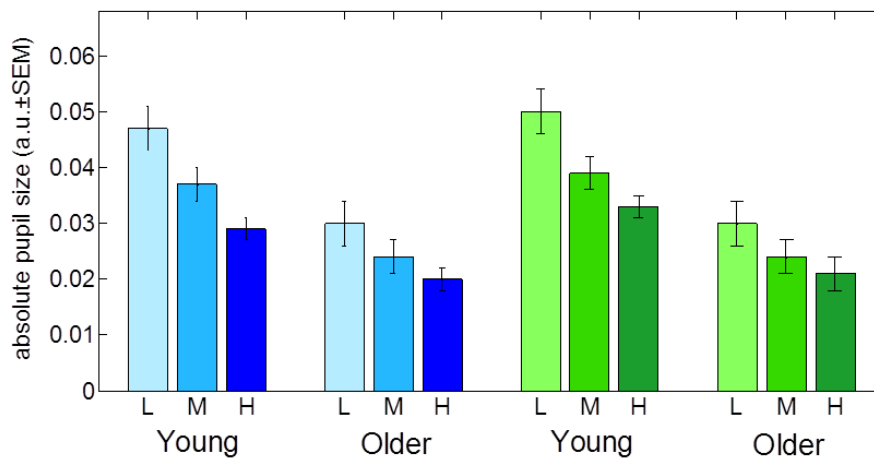


Figure S2. Absolute steady-state pupil size under light in young and older individuals.



Mean steady-state pupil size \pm SEM between the 6th and 45th second of light exposure in each age group. Blue bars: blue light at low (L), medium (M), and high (H) irradiances; Green bars: green light at low (L), medium (M) and high irradiances (H). See text for significant statistical effects.

Aging Reduces the Stimulating Effect of Blue Light on Cognitive Brain Functions

Véronique Daneault, MSc^{1,2,3}; Marc Hébert, PhD⁴; Geneviève Albouy, PhD¹; Julien Doyon, PhD^{1,3}; Marie Dumont, PhD²; Julie Carrier, PhD^{1,2,3}; Gilles Vandewalle, PhD^{1,2,3}

¹Functional Neuroimaging Unit, University of Montreal Geriatric Institute, 4565, Queen-Mary Road, Montreal, Quebec, Canada, H3W 1W5; ²Center for Advanced Research in Sleep Medicine (CARSM), Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Boulevard West, Montreal, Quebec, Qc., Canada, H4J 1C5; ³Department of Psychology, University of Montreal, P.O. Box 6128, Downtown Station, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3J7; ⁴Centre de recherche Institut universitaire en santé mentale de Québec, 2601 de la Canardière, Quebec, QC, Canada, G1J2G3;

Running Title: Lighting-up the aging brain

* **Corresponding author:** Dr Julie Carrier, Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Boulevard West, Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5; # These authors share senior authorship

& Current address: Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium

Work was performed at: Functional Neuroimaging Unit, University of Montreal Geriatric Institute, 4565, Queen-Mary Road, Montreal, Quebec, Canada, H3W 1W5.

Financial Support: This work was funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), *Fonds de la recherche en santé Québec (FRSQ)* and by the International Office of the University of Montreal.

Disclosure Statement: The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Under Press In: SLEEP JOURNAL (Sept 2013)

Abstract

Study Objectives: Light exposure, particularly blue light, is being recognized as a potent mean to stimulate alertness and cognition in young individuals. Aging is associated with changes in alertness regulation and cognition. Whether the effect of light on cognitive brain function changes with aging is unknown, however.

Design: Cross-sectional study.

Setting: Functional Neuroimaging Unit, University of Montreal Geriatric Institute.

Participants: Sixteen younger (23 ± 4.1 y) and 14 older (61 ± 4.5 y) healthy participants were recruited in the current study.

Intervention: Blue light administration.

Measurements: We used functional magnetic resonance imaging to record brain responses to an auditory working memory task in young and older healthy individuals, alternatively maintained in darkness or exposed to blue light.

Results: Results show that the older brain remains capable of showing sustained responses to light in several brain areas. However, compared to young individuals, the effect of blue light is decreased in the pulvinar, amygdala, and tegmentum as well as in the insular, prefrontal, and occipital cortices in elderly individuals.

Conclusion: The effect of blue light on brain responses diminishes with aging in areas typically involved in visual functions and in key regions for alertness regulation and higher executive processes. Our findings provide the first indications that the effect of light on cognition may be reduced in healthy aging.

Key words: aging, blue light, circadian, cognition, fMRI, light, melanopsin, nonvisual

Introduction

Light is crucial not only for image formation but also for the regulation of many circadian, neuroendocrine, and neurobehavioral functions.^{1,2} Among these non-image-forming functions, exposure to light leads to direct improvement of alertness and cognition. This positive effect of light is greater using blue wavelength light,³⁻⁵ presumably because of the involvement of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGC) expressing the photopigment melanopsin, and which are maximally sensitive to blue wavelength (460–480 nm), and project broadly to the brain.⁶

Neuroimaging studies showed that light affects brain responses to auditory cognitive tasks in young individuals. Their results suggested that the effect of light on non-image-forming cognitive brain functions is mediated by subcortical areas involved in the regulation of alertness, including the pulvinar, hypothalamus, and brainstem, before reaching cortical areas involved in the ongoing cognitive processes.⁷ The effect of light on brain responses was greater using blue monochromatic light compared to longer wavelengths,⁷⁻⁹ suggesting an involvement of melanopsin-based photoreception.

Healthy aging is accompanied by a decline in cognitive abilities and several approaches focusing on physical activity, nutritional aspects, or cognitive training have been validated “to aging cognitively well”, or at least better.¹⁰⁻¹² Increasing ambient light level for 1 w has been reported to improve cognitive impairment among elderly demented patients.¹³ However, whether exposure to light could be used as an additional means of helping cognition in older healthy individuals, still remains unknown. Some studies suggest that aging is associated with a reduction in non-image-forming responses to light, but this notion remains open to debate.¹⁴⁻²⁰ At the cellular and molecular levels in rodents, aging is accompanied by a decrease in the number of ipRGCs, which seem to decrease light input to their targets.²¹ Modifications were also reported in gene regulating circadian functions and in neuronal signaling and temporal organization of structures important for mediating the effect of light on non-image-forming functions, such as the suprachiasmatic nucleus, site of the master circadian clock.^{22,23}

Importantly, whether the non-image-forming effect of light on cognition and cognitive brain responses changes in healthy aging has not yet been investigated. Here, we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to compare the effects of blue light on

cognitive brain responses between young and older participants. We hypothesized that, compared to young patients, older participants would show a reduced effect of light on brain responses during a cognitive task.

Materials and Methods

Participants

Sixteen younger (23 ± 4.1 y) and 14 older (61 ± 4.5 y) healthy participants were recruited (see Table 1 for characteristics). Semistructured interviews established the absence of medical, traumatic, psychiatric, or sleep disorders. Questionnaires were used to exclude candidates with extreme chronotypes [Morningness-Eveningness Questionnaire, scores ≤ 30 or ≥ 70],²⁴ excessive daytime propensity to fall asleep [Epworth Sleepiness Scale, score < 11],²⁵ poor sleep quality [Pittsburg Sleep Quality Index, scores ≥ 7],²⁶ high anxiety [Beck Anxiety Inventory, score ≥ 11],²⁷ or depression [Beck Depression Inventory-II, scores ≥ 11]²⁸ (see supplementary material, Table S1). Candidates with a body mass index > 27 were also excluded. All participants were nonsmokers, low to moderate consumers of caffeine and alcohol (i.e., ≤ 4 caffeine units/day; ≤ 10 alcohol units/w – see Table 1), and right-handed. None were using medication, and none had worked on night shifts during the past year or traveled through more than one time zone during the past 3 mo. Prior to participation, extensive ocular examination by an optometrist confirmed the absence of ocular problems and normal color vision. Because aging is associated with lens yellowing,²⁹ the optometrist also subjectively assessed lens opacification with the Lens Opacities Classification System III scale (LOCS-III) (from 1, clear lens, to 5, cataract).³⁰ As expected, lens opacification was significantly higher in older than in younger participants (Table 1). This experiment received Institutional ethics approval and written informed consent was obtained from each participant.

Table 1. Participants' characteristics (mean ± standard deviation).

	Older participants (≥ 55 y; n =14)	Younger participants (18–30 y; n =16)	P
Age	60.9 ± 4.53	22.8 ± 4.05	----
Laterality (right-handed)	14	16	
Sex	4M / 10F	6M / 10F	0.60
Body mass index (BMI)	22.78 ± 2.61	21.96 ± 2.05	0.35
Depression score (BDI-II)	3.00 ± 4.3	2.31 ± 1.99	0.57
Anxiety score (BAI)	1.86 ± 3.06	3.5 ± 3.78	0.21
Daytime propensity to fall asleep	5.43 ± 4.42	5.81 ± 3.47	0.79
Sleep disturbance score (PSQI)	3.21 ± 1.37	2.94 ± 1.18	0.56
Chronotype score (MEQ)	56.71 ± 8.66	54.38 ± 10.54	0.52
Years of education	14.6 ± 0.84	14.9 ± 0.24	0.72
Coffee/tea intake per w	10.1 ± 6.6	5.6 ± 4.9	0.04
Alcohol intake per w	3.5 ± 3.1	2.1 ± 1.6	0.15
Hormonal contraceptive	0/ 10	10 / 10	< 0.001
Hormonal replacement therapy	1/ 10	0/ 10	< 0.001
Lens opacification (LOCS-III)	2.4 ± 0.7	1.0 ± 0	< 0.001
Baseline pupil size (following 15 min of darkness; arbitrary units)	0.08 ± 0.03	0.11 ± 0.03	0.02
Date of study (day/month/y)	08/11/09 ± 28 days	07/11/09 ± 29 days	0.88
Bedtime prior to experiment	22:00 ± 2:40	23:02 ± 0:54	0.16
Wake time prior to experiment	07:32 ± 1:07	07:16 ± 1:18	0.55
Total sleep time prior to experiment (h:min)	7:52 ± 0:58	7:49 ± 0:25	0.83
Subjective sleepiness immediately prior to fMRI experiment ^a	4.93 ± 1.82	6.25 ± 1.48	0.04
Volume level of auditory stimuli in fMRI (arbitrary units)	-653 ± 596	-412 ± 485	0.23

^aFourth assessment, just prior to the functional MRI (fMRI) session.

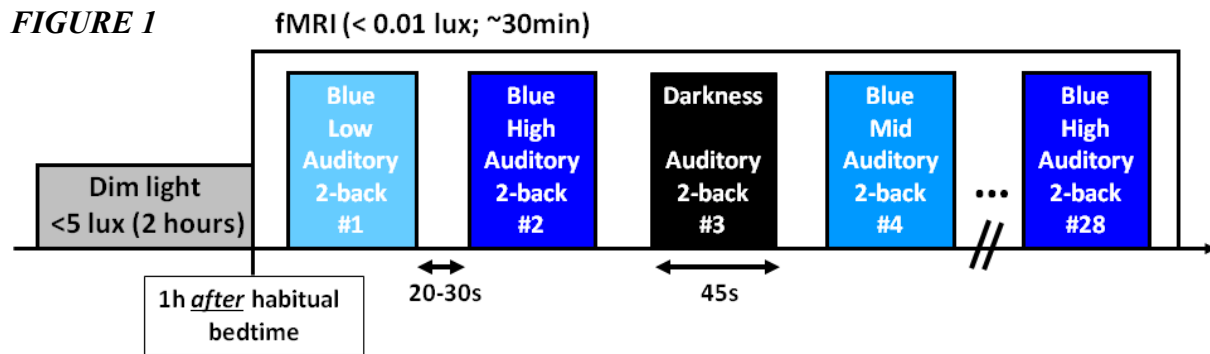
BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI-II, Beck Depression Inventory - II; LOCS-III, Lens Opacities Classification System – III; MEQ, Morningness-Eveningness Questionnaire; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index.

Experimental Protocol

At least 1 w prior to the fMRI experiment, participants were habituated to the magnetic resonance setting in a short session during which a structural image of their brain was acquired. Volunteers were then trained (training 1) to the auditory two-back task (see below) for at least 15 min and had to reach 75% of correct responses at the end of training to be included, so that interindividual differences in performance at training were limited. Because

aging is associated with senile miosis, pupil size was subsequently captured after 15 min of darkness adaptation using a procedure described in Daneault et al.¹⁵

Participants followed a regular sleep schedule 7 days prior to the experiment. Compliance was verified using wrist actigraphy (Actiwatch-L; MiniMitter/Respironics, Bend, OR) and sleep diaries. Sleep timing and duration estimated with actigraphy data are reported in Table 1. Volunteers were requested to refrain from consumption of caffeine beverages after their habitual morning coffee/tea on the experimental day (two cups maximum) and from alcohol-containing beverages 24 h before the experiment. At the time of the experiment, participants arrived at the laboratory 1 h before their habitual bedtime and were maintained in dim light (< 5 lux) for 2 h. Pupil constriction was not pharmacologically inhibited.



Experimental protocol: Participants were maintained in dim light for 2 h before starting the fMRI protocol, 1 h after their habitual bedtime. Participants performed a total of 28 blocks of auditory two-back task divided across four conditions: darkness and exposure to blue monochromatic light (480 nm) of three different irradiance levels (low: 7×10^{12} ph/cm²/s; medium: 3×10^{13} ph/cm²/s; high: 10^{14} ph/cm²/s). The order of the four conditions was counterbalanced within each group, except for high irradiance blue light that was never presented first. Task blocks lasted 45 sec separated by rest periods of 20 to 30 sec in darkness. Total duration of the fMRI session was about 30 min. Participants practiced the two-back task again for 8 min (training 2), 30 min before entering the magnetic resonance scanner 1 h after their usual bedtime.

During the fMRI acquisitions (~30 min), participants performed a total of 28 45-sec blocks of the auditory two-back tasks, seven blocks in complete darkness and 21 blocks while being exposed to monochromatic blue light (480 nm; full width at half maximum – FWHM: 10 nm). Blue light irradiance was pseudorandomly set at low (7×10^{12} photons/cm²/s), medium (3×10^{13} ph/cm²/s), and high (10^{14} ph/cm²/s) levels. Each condition (i.e., darkness,

low blue, medium blue, high blue) was presented seven times and their order was counterbalanced across participants within each group (except that high blue was never presented as the first condition to prevent head motion). Task blocks were separated by 20- to 30-sec periods of rest in darkness. No feedback was given on performance. Subjective sleepiness scores, using the Karolinska Sleepiness Scale (KSS),³¹ were collected every 30 min during the 2-h preparatory period and at the end of the fMRI session. The experimental protocol is illustrated in Figure 1.

Two-Back Task

The auditory two-back task requires auditory processing, attention, storing, comparing, and updating information in working memory. Contrary to the three-back version of the task, which is particularly difficult for elderly individuals, it is reliably executed by most individuals, and does not depend on visual input.³² Stimuli consisted of nine French monosyllabic and phonologically different consonants. Stimuli were 500 ms long and the interstimulus interval was 2000 ms. For each consonant, volunteers were required to state whether or not it was identical to the letter presented two items earlier, by pressing buttons on a magnetic resonance compatible keypad. Series of stimuli were constructed with 30% positive answers and 18 consonants were presented in each task block. Stimuli were produced using COGENT 2000 (<http://www.vislab.ucl.ac.uk/Cogent/>) implemented in MATLAB (Mathworks Inc., MA) and were transmitted to the participants using MR CONTROL amplifier and headphones (MR Confon, Germany). fMRI acquisitions were preceded by a short session during which volunteers set volume of stimuli to ensure optimal auditory perception (Table 1).

Light Exposure

Light was produced by a computer-controlled quartz halogen white light source (PL950, Dolan-Jenner, Boxborough, MA, USA). An optic fiber (Dolan-Jenner) carried light to diffusers to ensure that subjects' eyes were uniformly illuminated. Diffusers consisted of translucent diffusing glass mounted on a protection glass frame. Blue monochromatic light was produced with narrow band-pass filters (Edmund Optics Inc., Barrington, NJ, USA). Irradiance could not be measured directly in the magnet, but the light source was calibrated

(PM100D, Thorlabs, Newton, NJ, USA) prior to the experiment. The total amount of blue light received during the experiment was well below the blue-light hazard threshold.³³

Behavioral Data Analysis

Task performance (accuracy, reaction time) during the two training sessions was compared between the two age groups using *t*-tests. Two-way mixed design analyses of variance (ANOVAs) with age group (young and older) as the independent factor and light condition (darkness, low, medium, high) as the four-level repeated measures were carried out to analyze task performance (accuracy, reaction time). Two-way mixed design ANOVAs were also performed to analyse subjective sleepiness scores (age group as the independent factor and time as the five-level repeated measures). All behavioral analyses were computed with Matlab 7.10 and SPSS 17.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL).

fMRI Data Acquisitions

fMRI time series were acquired using a 3 T magnetic resonance scanner (TIM-Trio, Siemens, Erlangen, Germany). Multislice T2*-weighted fMRI images were obtained with a gradient echo-planar sequence (EPI) (32 axial slices; voxel size $3.4 \times 3.4 \times 3 \text{ mm}^3$ with 30% gaps; matrix size $64 \times 64 \times 32$; repetition time 2,000 ms; echo time 30 ms; flip angle 90°). The structural brain images acquired during the habituation session consisted of a T1-weighted three-dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MP-RAGE) sequence (voxel size: $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, matrix size $256 \times 256 \times 176$, repetition time (TR) 2300 ms, echo time (TE) 2.91 ms, inversion time (TI) 900 ms, field of view (FOV) $256 \times 173 \text{ cm}^2$, flip angle 9°).

fMRI Data Analyses

fMRI data were preprocessed and analyzed using Statistical Parametric Mapping (SPM8 - <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Functional data were realigned and coregistered to the structural image. This structural image was then segmented using the “New Segment” SPM8 toolbox and normalized using Dartel³⁴ (which includes smoothing – 8-mm FWHM gaussian kernel), a state-of-the art SPM8 analytic toolbox, which created an average brain template of all participants, i.e., a brain that is at the “center” of our population and therefore halfway

between our younger and older brains, before normalizing in the Montreal Neurological Institute (MNI) space. This approach reduces morphological differences between older and younger individuals.³⁵ Data were analyzed using a standard general linear model approach. Statistical analysis was conducted in two serial steps accounting for individual-level fixed effects and group-level random effects. Boxcar functions convolved with a canonical hemodynamic response function modeled task blocks. A first regressor included all 28 task blocks, irrespective of the light condition. A second regressor included only the 21 task blocks performed under light exposure, irrespective of irradiance level to track brain responses triggered by the presence of light. A parametric modulation was added to this second regressor to track any linear change of response amplitude related to irradiance level. This design separates the brain responses to the task independent of light (i.e., common to all task blocks) from the brain responses to the task only found under blue light exposure or in relation to irradiance change. This ensures that any group differences in the brain responses to the task irrespective of light are not contaminated by group differences in brain responses to the task under blue light exposure. Stick functions convolved with a canonical hemodynamic response function modeled light-on and light-off separately. The light-on and light-off regressors, together with the regressors derived from the realignment of functional volumes, were considered as covariates of no interest. High-pass filtering was implemented in the design matrix using a cutoff period of 256 sec to remove low frequency drifts from the time series. Serial correlations in the fMRI signal were estimated using an autoregressive (order 1) plus white noise model and a restricted maximum likelihood algorithm.

At the individual level, contrasts of interest consisted of (1) the main effect of the task (using the first regressor); (2) the effect of the presence of light (using the second regressor); and (3) the effect of irradiance change when light was on (using the parametric modulation of the second regressor). The summary statistic images resulting from these contrasts were entered into a second population-level analysis. This second level analyses consisted of one sample *t*-test, in each population separately and on all participants irrespective of age group, and two sample *t*-test, on independent measures with unequal variance to identify differences between groups. To isolate effects of light or of irradiance changes that were commonly significant in both age groups, null hypothesis conjunctions were computed. Maps of the *t*-statistics were thresholded at $P_{\text{uncorrected}} = 0.001$. Corrections for multiple comparisons

(familywise error approach) were computed on the entire brain volume or on small spherical volumes around a priori locations of activation (10-mm radius; regions of interest [ROI]; see references in Table S1 and in Tables 2 and 3 for coordinates used), which were expected in structures involved in the n-back tasks and working memory, arousal regulation, and salience detection or involved in non-image-forming effect of light in previous research. Brain areas to which the melanopsin-expressing ipRGCs project or are functionally linked to the suprachiasmatic nucleus (SCN) were also considered as *a priori* locations of activation.

Because we found group differences in the brainstem, which is composed mainly of ascending and descending tracks (white matter), we constructed a map of the grey matter voxel in our populations to warrant that this brainstem difference was located in a brainstem area mainly composed of neuron cell bodies. Individual grey matter maps issued from the segmentation step of our analyses were merged into a grey matter mask for which a voxel was considered as part of the grey matter in our sample if it was present in at least 75% of our participants. This procedure was computed across all participants together and in each group separately. Results of our contrasts of interest were then masked by these grey matter masks (significant results found in the brainstem were located within the grey matter masks of all subjects or of each age group separately—see footnote c in Table 2).

In order to fully describe our results, we performed an additional correction for the number of ROI used to compute the correction for multiple comparisons. For each contrast of interest, we constructed a mask which included all ROI to take into account the number, size, shape, and location of all ROI at once and assessed which results survived correction for multiple comparisons over the entire mask. Outcomes from this additional procedure are reported in footnote b in Tables 2 and 3.

Finally, because lens opacification, pupil size, and subjective sleepiness scores significantly differed between younger and older individuals (Table 1), we investigated whether these differences were related to the differences between age groups in response to light or to irradiance changes. We used SPM8 to compute regression analyses across all participants (i.e., irrespective of age group) between responses to light or responses to change in light irradiance and lens opacification scores, dark adapted pupil size, or subjective sleepiness scores collected just prior to the scanning session. Results of these regressions, thresholded at a very liberal level ($P < 0.05$ uncorrected), were used to mask out from our

contrasts of interest any age-related differences that would only be related, even slightly, to differences in lens opacification, pupil size and subjective sleepiness scores (i.e., results of our contrasts of interest were exclusively masked by results of each regression separately thresholded at $P < 0.05$ uncorrected, for multiple comparisons).

Results

Behavior

Accuracy during training was $> 80\%$ in all participants. Accuracy was significantly higher in younger than in older individuals ($P = 0.01$) and in training 2 ($P = 0.01$) than in training 1 ($P = 0.02$; see supplemental material, Figure S1A). Reaction time (ms) did not differ significantly between age groups but improved from training 1 to training 2 ($P < 0.001$). In the fMRI scanner, however, for accuracy, there was no significant main effect of age ($F_{(1,28)} = 0.107$, $P = 0.75$) or light condition ($F_{(3,84)} = 1.39$, $P = 0.25$), and no significant age \times light condition interaction ($F_{(3, 84)} = 1.07$, $P = 0.37$) (see supplemental material, Figure S1C). On reaction time (ms) for correct responses (see supplemental material, Figure S1D), results were similar: no significant effects of light condition ($F_{(3,84)} = 1.69$, $P = 0.18$), age group [$F_{(1,28)} = 0.01$, $P = 0.91$], or interaction ($F_{(3, 84)} = 0.73$, $P = 0.54$) were found. Those results likely reflect a ceiling effect on performance in both groups, following extensive training.^{36,37} Behavioral results ensure that fMRI results were not significantly biased by differences in task performance.

Sleepiness scores significantly increased during the evening, and older participants reported lower sleepiness scores than the younger participants [time effect : $F_{(4,112)} = 5.8$, $P < 0.001$; age group effects: $F_{(4,112)} = 5.6$, $P = 0.03$] (see supplemental material, Figure S1B). No significant interaction between age groups and testing time was found ($F_{(4,112)} = 1.24$; $P = 0.3$).

Brain Responses to the Auditory Two-Back Task

Analyses of the brain responses to the task irrespective of light condition and age group revealed the pattern of activations typically observed with an n-back task, with frontoparietal recruitment (in green on supplemental material, Figure S2; Table S1).³² There was no higher brain response in younger than in older individuals whereas, in accordance with the literature,^{37,38} older participants showed stronger activations in several brain areas compared with younger participants (in pink on Figure S2; Table S1). This is likely to reflect that older

individuals needed more neural resources to reach similar performance than younger individuals.

Decrease of Brain Responses to Light With Aging

We investigated which brain areas showed sustained responses to the presence of light while performing the auditory task, independently of irradiance level. We first focused on young participants alone before considering commonalities and differences between age groups.

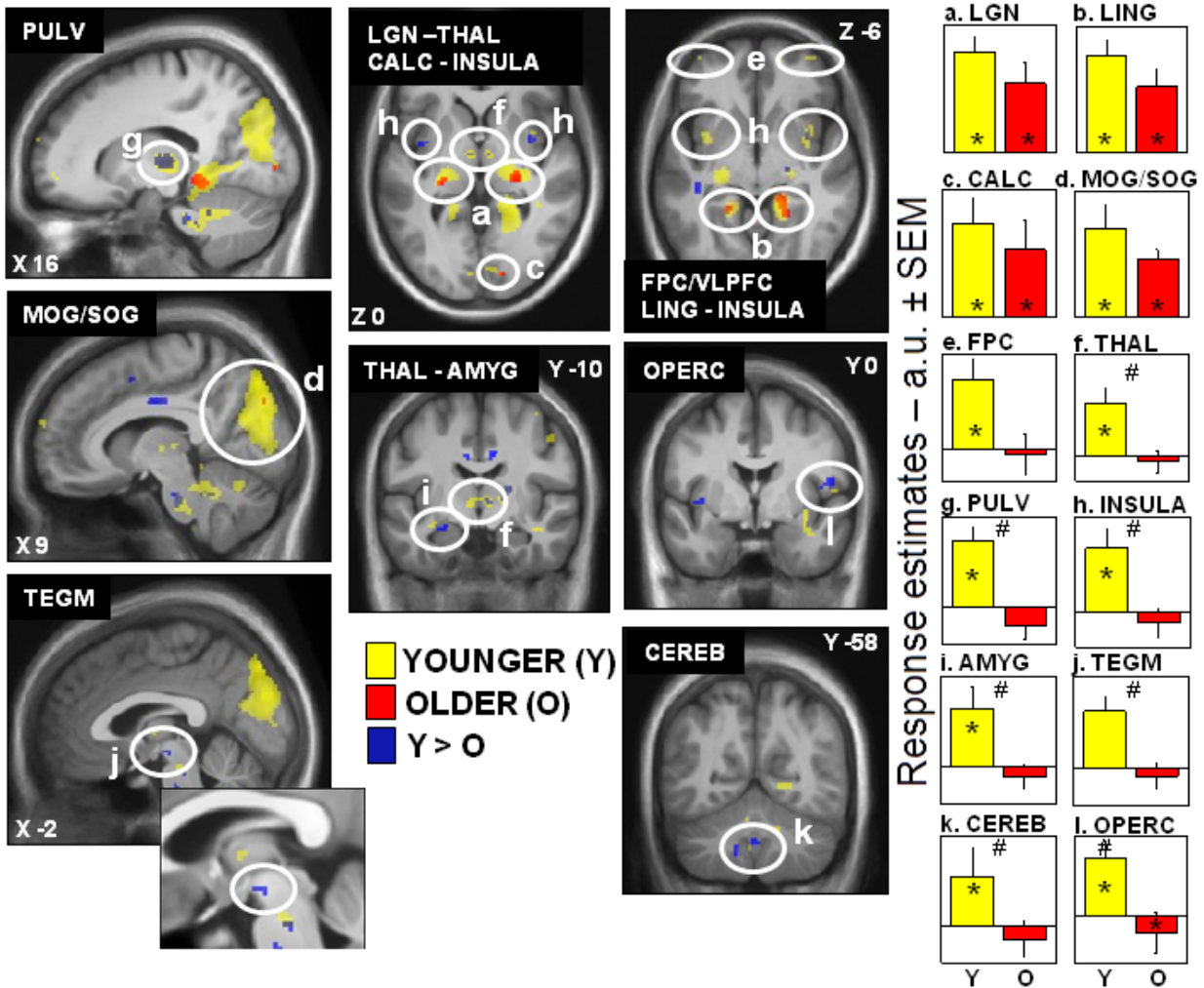
Table 2. Effect of the presence of light on brain responses during the auditory two-back task.

Brain areas	Side	X Y Z	Z score	P	References
Effect of light in younger participants					
Lateral geniculate (LGN) [a]	R	28 -22 -2	4.77	< 0.001	
	L	-26 -24 -2	4.74	0.044	
Lingual gyrus [b]	R	18 -38 -4	4.87	0.026	58
	L	-16 -42 -10	3.52	0.016 ^{ab}	
Calcarine sulcus [c]	R	10 -88 2	3.54	0.035 ^a	54
Middle and superior occipital gyrus (MOG/SOG) [d]	R	6 -82 36	5.39	0.003	7,63
	L	-16 -76 26	3.54	0.015 ^{ab}	
Frontopolar cortex/ventrolateral prefrontal cortex (FPC/VLPFC) [e]	L	-40 58 -6	3.44	0.020 ^a	66
	R	36 58 -6	3.12	0.048 ^a	
Dorsomedial thalamus [f]	R	6 -8 2	3.82	0.006 ^{ab}	50
	L	-6 -8 0	3.74	0.008 ^{ab}	
Thalamus pulvinar [g]	R	20 -18 4	4.14	0.002 ^{ab}	7
	L	-24 -22 2	3.51	0.016 ^{ab}	
Insula [h]	R	36 8 -4	3.63	0.011 ^{ab}	60,61
	L	-36 4 -4	3.13	0.046 ^a	
Amygdala [i]	L	-32 -10 -14	3.49	0.017 ^a	59
Cerebellum [k]	R	0 -54 -40	3.82	0.006 ^a	52,64
	L	-8 -66 -38	3.69	0.009 ^a	
Frontal operculum [l]	R	56 2 8	3.22	0.036 ^a	50
Effect of light in older participants					
LGN [a]	R	26 -24 -2	3.98	0.004 ^{ab}	54
	L	-26 -26 -2	3.84	0.006 ^{ab}	
Lingual gyrus [b]	L	-20 -44 -4	3.97	0.004 ^{ab}	58

	R	18 -38 -8	3.56	0.014 ^{ab}	
Calcarine sulcus [c]	R	16 -90 2	3.32	0.028 ^a	54
Superior occipital gyrus (SOG) [d]	R	10 -82 36	3.10	0.05 ^a	63
Common effect of light in both age groups (conjunction analysis)					
LGN [a]	R	28 -22 -2	4.77	0.001 ^{ab}	54
	L	-26 -24 -2	4.74	0.004 ^{ab}	
Lingual gyrus [b]	L	-20 -44 -4	4.67	< 0.001 ^{ab}	58
	R	18 -38 -8	3.98	0.004 ^{ab}	
Calcarine sulcus [c]	R	14 -88 2	3.31	0.029 ^a	54
Superior occipital gyrus (SOG) [d]	R	8 -82 36	5.08	0.011 ^a	63
Group differences (younger > older)					
Dorsomedian thalamus [f]	R	6 -8 2	3.50	0.017 ^a	50
	L	-6 -8 0	3.24	0.035 ^a	
Thalamus pulvinar [g]	R	20 -18 8	3.98	0.004 ^{ab}	7
	L	-12 -24 4	3.19	0.039 ^a	
Insula [h]	L	-40 8 10	3.54	0.015 ^a	60,61
	R	34 2 -2	3.44	0.020 ^a	
	L	-42 -2 2	3.26	0.033 ^a	
Amygdala [i]	L	-24 -10-14	3.41	0.022 ^a	59
Tegmentum ^c [j]	L	-2 -16 -10	3.34	0.026 ^a	62,63
	R	6 -16 -8	3.26	0.033 ^a	
Cerebellum [k]	L	-14 -60 -46	3.39	0.017 ^a	52,64
		0 -58 -40	3.25	0.034 ^a	
Frontal operculum [l]	R	56 4 14	3.49	0.017 ^{ab}	50
Group differences (older > younger)					
No significant voxels					

Letters between [] correspond to letters of Figure 2. P values are corrected for multiple comparisons over the entire brain volume (familywise error approach) except for ^a which were corrected for multiple comparisons over small volume of interest taken *a priori* based on the literature (see Materials and Methods section). References: literature in which *a priori* locations were found to compute correction for multiple comparisons over small volume. All results survived the use of an exclusive masks (P < 0.05 uncorrected) constituted by the results of the regression analyses was between lens opacification, pupil size, or subjective sleepiness scores and the functional MRI brain responses under blue light. L, left; R, right. ^bResults that survived correction for the number of regions of interest considered (P < 0.05) to correct for multiple comparisons over a small spherical volume, indicating a stronger effect in these regions as compared to other regions. ^cThis region lays within a grey matter mask, constituted based on our sample (see Materials and Methods), ensuring that the activation in the young individuals and the difference in activation between age groups was located within a brainstem area constituted mainly of neuron cell bodies.

FIGURE 2



Effect of the presence of light on brain responses of younger and older individuals performing an auditory two-back task. Statistical results ($P < 0.001$ uncorrected) overlaid over the mean structural image of all participants. Significant responses to light are displayed in yellow for younger individuals (Y), in red for older individuals (O), whereas group differences ($Y > O$) are in blue. Right panels show activity estimates (arbitrary unit - a.u. ± standard error of the mean) in each brain region. See Table 2 for names of the brain regions corresponding to the letters and abbreviations. * $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons over small volumes of interest; # significant group differences $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons over small volumes of interest.

In younger individuals, light triggered multiple sustained responses (Table 2; Figure 2a-l, yellow) that were found in (1) a dorsal part of the thalamus compatible with the pulvinar; (2) the dorsomedian thalamus; (3) an area of the thalamus compatible with the lateral

geniculate nucleus (LGN); (4) the amygdala; (5) the insula; and (6) in the cerebellum. At the neocortical level, activations were found in (1) an area laying between the frontopolar cortex (FPC) and ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC); (2) the frontal operculum; and (3) extensively in the occipital cortex, i.e. the calcarine sulcus and lingual gyrus, as well as in a large area comprising the middle and superior occipital gyrus (MOG/SOG).

Older participants presented significant responses in a reduced set of areas (Table 2; Figure 2a-d, red) including a LGN-compatible region, the lingual gyrus, and the calcarine sulcus as well as the SOG. A conjunction analyses showed that all these significant responses to light in older individuals were common to both age groups (Table 2; Figure 2a-d).

A two-sample *t*-test revealed that most of the brain responses to the presence of light observed in younger but not in older individuals were significantly different between age groups (Table 2; Figure 2f-l, blue). Lower responses to light were observed in older compared to younger individuals in the pulvinar-compatible areas, in the dorsomedian thalamus, left amygdala, insula, cerebellum, and right frontal operculum. Importantly, age-related changes in the thalamus and right frontal operculum even survived correction for the number of ROI used in the analyses. Reduced responses to light were also detected in older compared to younger individuals in an area of the tegmentum compatible with the ventral tegmental area (VTA), located within a part of the brainstem mainly composed of neuron cell bodies (in the brainstem grey matter). None of the responses to light were higher in older than in younger individuals.

Activity estimates in all these regions are displayed in Figure 2 and confirm that the areas identified by the conjunction analyses responded to light in both age groups (Figure 2, graphs a-d). In the FPC/VLPFC (Figure 2, graph e), activity estimates appear different between age groups but these differences are not statistically significant. Finally, activity estimates also confirmed that the areas identified by the two-sample *t*-test responded more to light in younger than in older individuals (Figure 2, graphs f-l), including in the tegmentum, despite the fact that response in that area did not reach statistical significance in young individuals alone.

The Effect of Irradiance Changes Decreases With Aging

We then sought for sustained brain responses that were modulated by changes in the irradiance

of light exposure. In younger participants, light irradiance increment significantly increased brain responses bilaterally in the FPC/VLPFC, close to the FPC/VLPFC location affected by the presence of light reported in the preceding section. Irradiance effect was also found extensively in the cerebellum and in the occipital cortex, in an area encompassing the areas responding to light independently of irradiance change, i.e. the calcarine sulcus and the large bilateral occipital region encompassing the inferior (IOG), middle (MOG), and superior (SOG) occipital gyri (Table 3; Figure 3a-e, yellow).

Table 3. Effect of irradiance level of light on brain responses during the auditory 2-back task

Brain areas	Side	X Y Z	Z score	P value	References
Effect of irradiance in younger participants					
Calcarine sulcus [a]	L	-12 -68 2	6.61	< 0.001	54
	R	12 -62 6	5.86	< 0.001	
	L	20 -84 2	5.26	< 0.001 ^{ab}	
	R	-16 -86 2	5.25	< 0.001 ^{ab}	
Inferior/middle/superior occipital gyrus (IOF/MOG/SOG) [b]	L	-14 -74 8	6.47	< 0.001	7,36,61,63
	R	20 -82 2	5.32	< 0.001 ^{ab}	
	R	2 -86 28	5.18	< 0.001 ^{ab}	
	R	14 -62 8	5.84	< 0.001 ^{ab}	
	L	-8 -68 0	5.83	< 0.001 ^{ab}	
	R	8 -78 -2	4.96	< 0.001 ^{ab}	
	L	-4 -90 30	4.71	< 0.001 ^{ab}	
R	20 -90 24	4.25	0.002 ^{ab}		
Frontopolar/ventrolateral prefrontal cortex (FPC/VLPFC) [c]	R	42 58 -6	3.66	0.011 ^{ab}	9,66
	L	-48 50 -6	3.40	0.024 ^a	
Cerebellum [d]	R	16 -74 -16	3.47	0.020 ^{ab}	65
	R	28 -78 -24	3.37	0.025 ^a	
	L	-20 -78 -18	3.15	0.048 ^a	
Effect of irradiance in older participants					
Calcarine sulcus[a]	L	-16 -78 14	4.71	0.053	54
	L	-12 -76 8	4.31	0.001 ^{ab}	
	R	12 -64 14	4.12	0.002 ^{ab}	
	R	14 -84 10	3.88	0.006 ^{ab}	
Inferior/middle/superior occipital gyrus (IOF/MOG/SOG) [b]	R	18 -68 14	4.27	0.001 ^{ab}	7,36,61,63
	L	-6 -80 4	4.01	0.013 ^{ab}	
	R	16 -82 8	3.77	0.018 ^{ab}	
	L	-4 -90 28	3.67	0.011 ^{ab}	

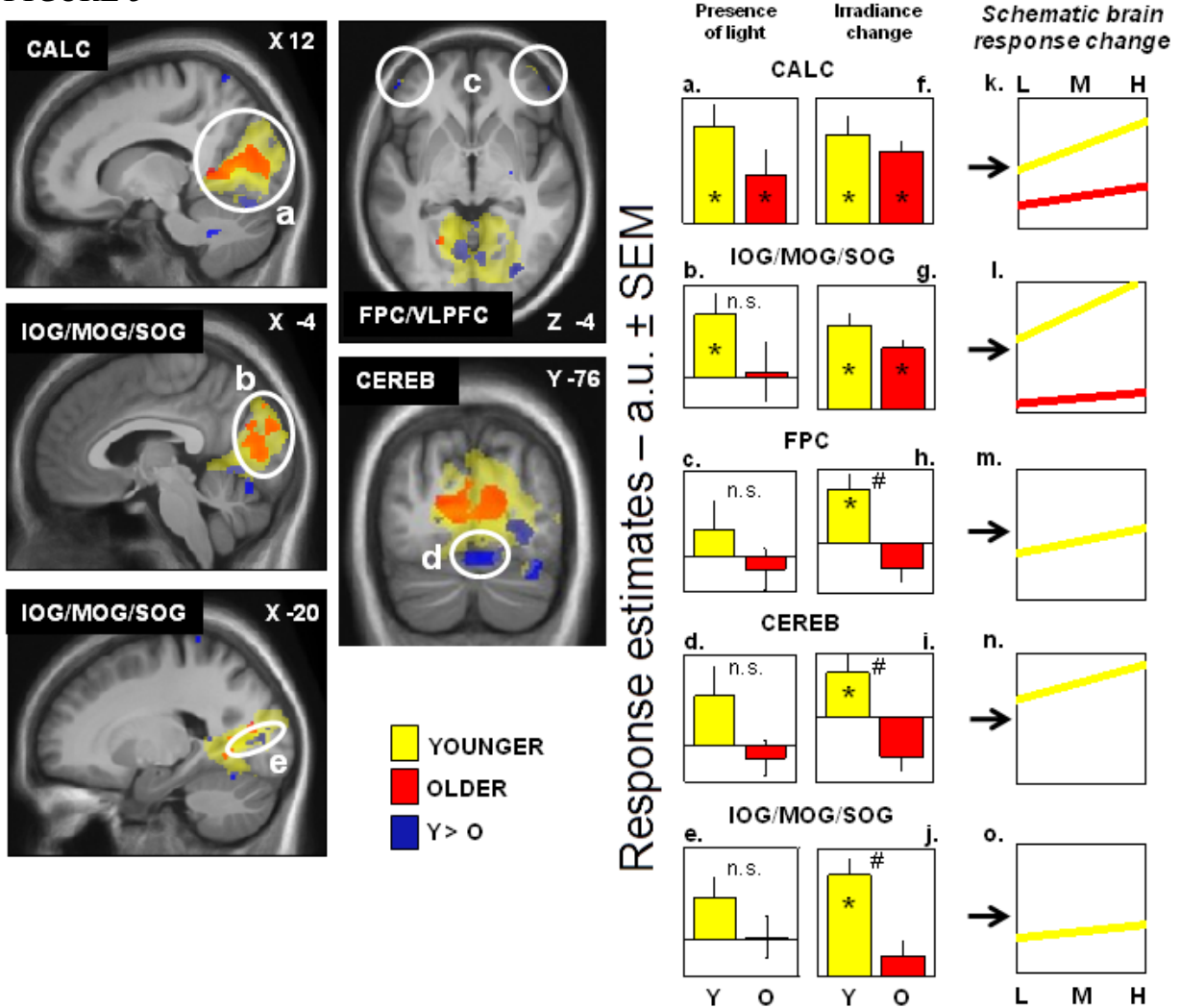
	R	12 -78 22	3.52	0.017 ^{ab}	
	R	4 -76 6	3.49	0.018 ^{ab}	
Common effect of irradiance in both age groups (conjunction analysis)					
Calcarine sulcus [a]	L	-16 -78 14	4.71	0.053	54
	L	-12 -76 8	4.31	0.001 ^{ab}	
	R	14 -84 10	3.88	0.008 ^{ab}	
Inferior/middle/superior occipital gyrus (IOF/MOG/SOG) [b]	R	18 -68 14	4.27	0.001 ^{ab}	7,36,61,63
	L	-4 -90 28	3.67	0.011 ^a	
	R	12 -78 22	3.52	0.017 ^{ab}	
	R	4 -76 6	3.49	0.018 ^{ab}	
Group differences (younger > older)					
Frontopolar/ventrolateral prefrontal cortex (FPC/VLPFC) [c]	R	-50 50 -4	3.40	0.023 ^a	9,66
		52 46 -4	3.28	0.033 ^a	
Cerebellum [d]	M	0 -74 -16	3.53	0.016 ^{ab}	65
	R	14 -74 -16	3.51	0.018 ^{ab}	
	L	-10 -54 -8	3.30	0.031 ^{ab}	
	R	34 -74 -28	3.24	0.037 ^a	
Inferior/middle/superior occipital gyrus (IOF/MOG/SOG) [e]	R	26 -86 2	4.41	< 0.001 ^{ab}	7,36,61,63
	R	6 -70 -4	3.81	0.007 ^{ab}	
	L	-20 -80 8	3.42	0.022 ^a	
	R	16 -88 36	3.12	0.050 ^a	
Group differences (older > younger)					
No significant voxels					

Letters between [] correspond to letters of Figure 3. P values corrected for multiple comparisons over the entire brain volume (familywise error approach) except for ^a which were corrected for multiple comparisons over small volume of interest taken a priori based on the literature (see method). References: literature in which *a priori* locations were found to compute correction for multiple comparisons over small volume. All results survived the use of an exclusive masks ($P < 0.05$ uncorrected) constituted by the result of the regression analyses was between lens opacification, pupil size, or subjective sleepiness scores and the functional MRI brain responses in relation to light irradiance. L, left; M, median; R, right. ^bResults that survived correction for the number of regions of interest considered ($P < 0.05$) to correct for multiple comparisons over a small spherical volume, indicating a stronger effect in these regions as compared to other regions.

In older participants, irradiance increment increased activity in the calcarine sulcus and in the IOG/MOG/SOG (Table 3; Figure 3a-b, red). Conjunction analyses indicated that these bilateral occipital effects were common to both age groups (Table 3). Activity estimates in the calcarine sulcus, and in the occipital region encompassing the IOG, MOG, and SOG showed that irradiance increment was associated with enhanced brain responses. A schematic representation of the linear association between irradiance level and brain responses in the

occipital regions of both age groups is displayed in Figure 3k-l.

FIGURE 3



Effect of irradiance level of light on brain responses of younger and older individuals performing an auditory two-back task. Statistical results ($P < 0.001$ uncorrected) overlaid over the mean structural image of all participants. Significant changes in responses as a function of irradiance level are displayed in yellow for younger individuals (Y) and in red for older individuals (O), whereas group differences ($Y > O$) are in blue. Panels a-e represent estimates [arbitrary units (a.u.) \pm standard error of the mean (SEM)] of the brain responses while exposed to blue light independent of the irradiance change. Many of these responses are not significant (n.s.) and those that are significant correspond to the results reported in Figure 4. Panels f-j represent estimates (a.u. \pm SEM) of the linear change in brain responses with change in irradiance level. Panels k-o consist of a schematic representation of the composite of both components (responses to light and irradiance change) showing the evolution of the responses with change in irradiance level. Panels m-o only include younger individuals because

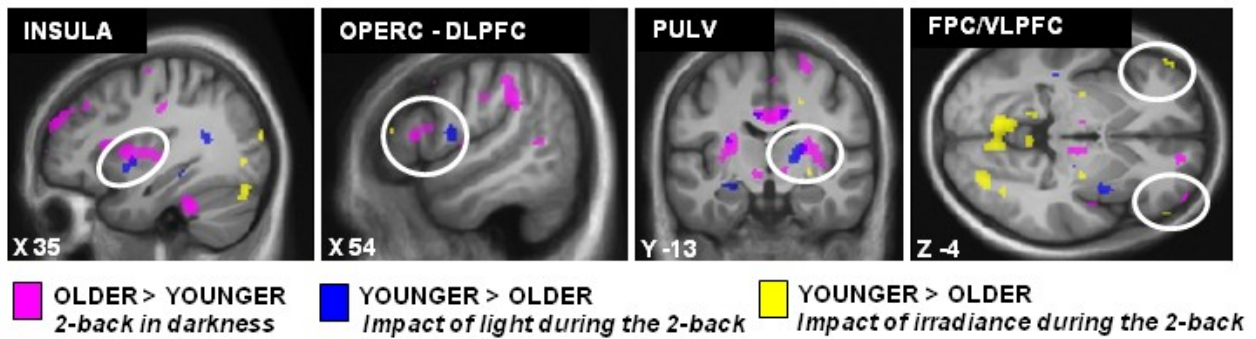
responses were not significantly affected by irradiance change in older individuals in the brain regions considered. See Table 3 for names of the brain regions corresponding to the letters and abbreviations. * $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons over small volumes of interest; #significant group differences $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons over small volumes of interest.

A two-sample *t*-test showed that the effect of irradiance on FPC/VLPFC and cerebellar activity identified in younger but not in older individuals was significantly different between age groups. In addition, the effect of irradiance differed between the two age groups in specific areas of IOG, MOG, and SOG distinct from those commonly affected by irradiance (Figure 3, in blue). Importantly, age-related differences in the cerebellum and occipital cortex survived correction for the number of ROI used in the analyses. Activity estimates for all these areas confirmed that irradiance increment triggered a significant increase in brain responses in younger participants but not in older individuals. We found no increases in brain responses, triggered by irradiance increment, that were higher in older than in younger individuals and in any other parts of the brain.

A schematic representation of the linear increase of brain activation with irradiant increment in the younger individuals is displayed in Figure 3m-o (right panel). Older individuals are not represented because linear association between irradiance change and brain responses was not significant.

Figure 4 shows group differences in brain responses to (1) the task irrespective of the light condition (pink), (2) blue light irrespective of irradiance (blue), and (3) irradiance level (yellow), and are illustrated in the supplementary material. This display highlights that in the pulvinar, insula, and prefrontal cortex, older individuals showed lower brain responses to blue light and to irradiance levels in close vicinity from where they showed stronger brain responses to the task.

FIGURE 4



Overlay of the group differences in the brain responses to the task and in relation to light exposure. Significant group differences in the brain responses to the task are in pink (older > younger cf. Figure S2), the effect of light on brain responses is in blue (Y>O; cf. Figure 2) and the effect of changes in light irradiance is in yellow (Y>O; cf. Figure 3).

Age-Related Differences in Pupil Size, Lens Opacification, and Subjective Sleepiness Do Not Explain Age Group Differences in Brain Responses to Light

Lens opacification and pupil size, measured after 15 min of dark adaptation, were significantly higher and smaller, respectively, in older compared to younger participants (as seen in Table 1 and reported in Daneault et al.¹⁵). These differences reduce the amount of light reaching the retina and could affect the effect of light on brain activity. Consequently, we computed regression analyses between fMRI brain responses under light presence or in relation to light irradiance and lens opacification or pupil size. We then used the results of these regressions to assess whether the results of our contrasts of interest were related, even slightly, to differences in lens opacification or pupil size using a masking procedure (exclusive mask liberally thresholded at $P < 0.05$ uncorrected; see Materials and Methods). This procedure had no effect on the results of our contrasts of interest. Likewise, as subjective sleepiness was significantly higher in young participants, another regression analyses was performed between subjective sleepiness scores obtained just before the fMRI recording and the fMRI brain responses under blue light and in relation to light irradiance. Using an identical stringent masking procedure, again we found that the results of our contrasts of interest were not related, even slightly, to differences in subjective sleepiness.

Discussion

In this study, we used fMRI to investigate whether the stimulating effect of light on task-related brain responses differed between young and older participants. Our results indicate that the older brain remains capable of showing sustained responses to light in several brain areas including the LGN, lingual gyrus, calcarine sulcus, and SOG. The results further demonstrate that the effect of light on brain responses is lower in older participants in several brain areas. Age-related reduced responses to the presence of light were found in the pulvinar, dorsomedial thalamus, insula, amygdala, frontal operculum, and cerebellum loci as well as in a VTA-compatible area of the tegmentum. Our results also indicate that the older brain is still able to respond to changes in light irradiance in the calcarine sulcus and inferior, middle, and superior occipital gyri (IOG/MOG/SOG). The effect of light irradiance increment was reduced in older compared to young individuals in other brain areas, including the prefrontal cortex, the cerebellum, and other specific areas of the IOG, MOG, and SOG.

Importantly, age-related differences in responses to light were not biased by differences in task performance. Furthermore, regression analyses indicated that lower responses to light in older participants cannot be significantly explained by a single factor, such as reduced pupil size, lower subjective sleepiness, or higher lens opacification. Age-related differences as to the effects of light on brain responses are likely to arise from the combination of multiple factors. In addition, morphological differences between healthy older and younger individuals may have contributed in part to the differences observed in brain responses. However, the use of the Dartel toolbox during preprocessing (see Materials and Methods) reduced their effect. Morphological differences are a typical limitation of neuroimaging studies on aging but their relationship with changes in brain activations is still unclear as positive, negative, or no correlations have been reported.^{39,40}

We previously reported that, despite having a smaller pupil size, older individuals were equally able to constrict the pupil in response to light than younger individuals; i.e., we found no age-related difference in light-induced relative decrease in pupil size.¹⁵ We now report that, in the same sample of participants, the older brain is less responsive to light than the younger brain, when engaged in a cognitive task. Our results therefore support the notion that aging affects differently various non-image-forming functions.⁴¹ This may explain in part conflicting results reported in previous studies on the effect of aging on non-image-forming effects of light.

Older participants showed lower responses to light in the pulvinar. The pulvinar acts as an interface between alertness and cognition regulation,⁴² and plays an active role in attention regulation.⁴³ In our previous studies, this thalamic region was repeatedly involved in the stimulating effect of light on cognitive brain responses in younger individuals.^{9,44} The alerting or attentional effect of light could indeed be initiated by a facilitation or stimulation of information flow within thalamocortical loops, either directly in the thalamus or indirectly through other subcortical structures, such as the locus coeruleus or hypothalamus.⁴⁴ Our results point to an age-related reduction in the ability of light to stimulate alertness and attention through the pulvinar.

Interestingly, the age-related reduction in responses to light in a VTA-compatible area raises the intriguing possibility that the dopaminergic system is involved in age-related changes in the stimulating effect of light on brain responses. The VTA is an important source of dopamine in the brain, and is crucial both for the regulation of sleep and alertness and for cognition and mood.⁴⁵ In fact, the VTA is connected with nuclei of the ascending arousal system, including the raphe nuclei secreting serotonin, and sends projections to the SCN.⁴⁶ In addition, dopamine dysfunction is thought to play an important role in the cognitive decline found in healthy aging.⁴⁷ Dopamine is also closely related to the effects of light and studies have suggested that dopamine modulates ipRGCs responses to light in the rat retina.⁴⁸ Finally, light exposure seems to have a positive effect on sleep and mood in Parkinson disease, which is directly related to dopamine dysfunction.⁴⁹

Our results indicate that relative to younger individuals, light in older participants stimulates less in the dorsomedial thalamus, VTA, amygdala, as well as the insula and cerebellum. All of these areas are crucial elements of a brain network reported to mediate salience detection,⁵⁰ a process that influences alertness, attention, and executive functions. Several of these areas, including the cerebellum, insula, and thalamus, are also involved in working memory⁵¹ and are affected by light exposure while performing an auditory task.^{9,52} Furthermore, we found a lower effect of light in older compared to younger individuals in the frontal operculum, which is involved in executive processes.⁵⁰ Finally, the bilateral FPC/VLPFC was affected by light in younger individuals only, whereas it was significantly less affected by light irradiance increment in older individuals as compared to younger individuals. The FPC/VLPFC is considered to be at the top of the executive control hierarchy

and is involved in complex cognitive processes.⁵³ We reported several times a stimulating effect of light in this area in young individuals,^{52,54} including during sleep loss when alertness and cognition are compromised.⁹ An age-related decrease in the effect of light within a network mediating salience detection has important implications for alertness and cognition, whereas a decrease in the effect of light on responses of several areas involved in working memory and cognitive control, and particularly within the FPC/VLPFC, could reflect a reduced ability of light to help cognitive performance in aging.

To achieve optimal recording conditions, we aimed (1) to eliminate behavioral performance differences between age groups through extensive task training, and (2) to improve sensitivity of our fMRI approach with the use of short-duration light exposures (< 1 min), which are too brief to significantly affect performance. An effect of light on cognitive performance was detected after 30 min of light exposure in young participants using similar light irradiance and at a similar times of day as in the current study,³⁻⁵ suggesting that the brain responses to light during a cognitive task precede and trigger behavioral changes.⁴⁴ We assume, therefore, that the differences in brain responses we observed will lead to performance differences. Future studies using prolonged light exposure will determine, however, how the decrease in brain responses to light translates into a reduction in the ability of light to improve or maintain performance in aging.

Older individuals had to recruit additional brain areas to achieve the same performances as younger individuals on the working memory task in the magnetic resonance scanner. We previously reported that the effect of light on cognitive brain responses was reduced following sleep deprivation in young individuals who were already recruiting additional brain areas to perform the task during sleep loss.⁹ These results showed that the stimulating effect of light reduces when the brain is already compensating for a challenging condition, suggesting that light cannot improve cognitive brain functions any further. A direct comparison of the differences between age groups in the brain responses to the task and in the effect of light (Figure 4) suggests that some of the brain areas, more likely to be recruited by older individuals to perform the task such as the insula, the pulvinar, and the prefrontal cortex, lay in close vicinity to those less affected by light. It is therefore possible that part of the reduction in the stimulating effect of light in some brain areas is due to the fact that, in older

individuals, these brain areas are already recruited at an optimal/maximal level to perform the task.

We chose to administer only blue light in our protocol so that different irradiance levels could be included, but we did not include other (longer) wavelengths. We are therefore limited in the interpretation of the respective involvement of the classic visual and the non-image-forming photoreception systems in the observed brain responses. We detected responses that were sustained for the duration of the exposure, which characterizes the non-image-forming response to light. We also used irradiance levels compatible with ipRGC recruitment, even when considering age-related reduction in lens transmittance.^{55,56} Therefore, it is plausible that, in addition to rods and cones, melanopsin-expressing ipRGCs and the non-image-forming photoreception system contribute to the effects we reported.

Our findings provide the first indications that the effect of light on cognition may be reduced in healthy aging and identify potential neurobiological bases of this decline. The regions involved include the thalamus, tegmentum, and prefrontal cortex, as well as a network of areas reported to mediate salience detection. This age-related reduction in light effect was detected during the first part of the night, after the so-called “wake-maintenance zone”.⁵⁷ Additional data are necessary to corroborate these results because age-related differences in specific brain areas did not survive correction for multiple ROI used in the analyses. Future research should also assess how age-related differences are evolving in other circadian phases and under different sleep pressure conditions because the effect of light on cognitive brain responses has been shown to depend on time-of-day and sleep pressure.⁹ It will also be of great interest to investigate the responses to light of the aging brain during tasks aiming at other neuropsychological abilities, and in elderly populations with cognitive impairment. Our results show that even if the older brain shows a diminished response in comparison with a younger brain, it is still able to provide an increased activation when exposed to blue light during a cognitive task. We expect that future studies will demonstrate cognitive benefits of customizing the lighting environment of the elderly.

Acknowledgments

We would like to thank André Cyr, Mathieu Desrosiers, Sonia Frenette, Carollyn Hurst, Pierre Maquet, Jean Paquet, Zoran Sekerovic, Annick Cartier for their help with data collection or for their critical comments on the analyses and manuscript.

REFERENCES

1. Chellappa SL, Gordijn MC, Cajochen C. Can light make us bright? Effects of light on cognition and sleep. *Prog Brain Res* 2011;190:119–33.
2. Hatori M, Panda S. The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends Mol Med* 2010;16:435–46.
3. Chellappa SL, Steiner R, Blattner P, Oelhafen P, Gotz T, Cajochen C. Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert? *PLoS One* 2011;6:e16429.
4. Cajochen C, Munch M, Koblalka S, et al. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1311–6.
5. Lockley SW, Evans EE, Scheer FA, Brainard GC, Czeisler CA, Aeschbach D. Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep* 2006;29:161–8.
6. Schmidt TM, Chen SK, Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci* 2011;34:572–80.
7. Vandewalle G, Archer SN, Wuillaume C, et al. Functional magnetic resonance imaging-assessed brain responses during an executive task depend on interaction of sleep homeostasis, circadian phase, and PER3 genotype. *J Neurosci* 2009;29:7948–56.
8. Vandewalle G, Schwartz S, Grandjean D, et al. Spectral quality of light modulates emotional brain responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:19549–54.
9. Vandewalle G, Archer SN, Wuillaume C, et al. Effects of light on cognitive brain responses depend on circadian phase and sleep homeostasis. *J Biol Rhythms* 2011;26:249–59.
10. Miller KJ, Siddarth P, Gaines JM, et al. The memory fitness program: cognitive effects of a healthy aging intervention. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:514–23.
11. Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr* 2012;3:801–12.
12. Geda YE, Silber TC, Roberts RO, et al. Computer activities, physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2012;87:437–42.
13. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:2642–55.
14. Benloucif S, Green K, L'Hermite-Baleriaux M, Weintraub S, Wolfe LF, Zee PC. Responsiveness of the aging circadian clock to light. *Neurobiol Aging* 2006;27:1870–9.
15. Daneault V, Vandewalle G, Hebert M, et al. Does pupil constriction under blue and green monochromatic light exposure change with age? *J Biol Rhythms* 2012;27:257–64.
16. Duffy JF, Zeitzer JM, Czeisler CA. Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiol Aging* 2007;28:799–807.
17. Herljevic M, Middleton B, Thapan K, Skene DJ. Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Exp Gerontol* 2005;40:237–42.
18. Klerman EB, Duffy JF, Dijk DJ, Czeisler CA. Circadian phase resetting in older people by ocular bright light exposure. *J Investig Med* 2001;49:30–40.
19. Nathan PJ, Burrows GD, Norman TR. The effect of age and pre-light melatonin concentration on the melatonin sensitivity to dim light. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:189–92.

20. Sletten TL, Revell VL, Middleton B, Lederle KA, Skene DJ. Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *J Biol Rhythms* 2009;24:73–84.
21. Lupi D, Semo M, Foster RG. Impact of age and retinal degeneration on the light input to circadian brain structures. *Neurobiol Aging* 2012;33:383–92.
22. Gibson EM, Williams WP, 3rd, Kriegsfeld LJ. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Exp Gerontol* 2009;44:51–6.
23. Hofman MA, Swaab DF. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev* 2006;5:33–51.
24. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97–110.
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
26. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
27. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893–7.
28. Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. Further evidence for the construct validity of the Beck depression Inventory-II with psychiatric outpatients. *Psychol Rep* 1997;80:443–6.
29. Kessel L, Lundeman JH, Herbst K, Andersen TV, Larsen M. Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:308–12.
30. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993;111:831–6.
31. Akerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci* 1990;52:29–37.
32. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25:46–59.
33. Protection-ICoN-IR. Guidelines on limits of exposure to broad-band incoherent optical radiation (0.38 to 3 microM). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys* 1997;73:539–54.
34. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 2007;38:95–113.
35. Peelle JE, Cusack R, Henson RN. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 2012;60:1503–16.
36. Emery L, Heaven TJ, Paxton JL, Braver TS. Age-related changes in neural activity during performance matched working memory manipulation. *Neuroimage* 2008;42:1577–86.
37. Cappell KA, Gmeindl L, Reuter-Lorenz PA. Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex* 2010;46:462–73.
38. Nagel IE, Preuschhof C, Li SC, et al. Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:22552–7.

39. Johnson SC, Saykin AJ, Baxter LC, et al. The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and Alzheimer disease. *Neuroimage* 2000;11:179–87.
40. Remy F, Mirrashed F, Campbell B, Richter W. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage* 2005;25:253–66.
41. Revell VL, Skene DJ. Impact of age on human non-visual responses to light. *Sleep Biol Rhythms* 2010;8:84–94.
42. Coull JT, Jones ME, Egan TD, Frith CD, Maze M. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *Neuroimage* 2004;22:315–22.
43. Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X, Kastner S. The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science* 2012;337:753–6.
44. Vandewalle G, Maquet P, Dijk DJ. Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci* 2009;13:429–38.
45. Luo AH, Aston-Jones G. Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur J Neurosci* 2009;29:748–60.
46. Di Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M, Esposito E. Serotonin-dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Prog Brain Res* 2008;172:45–71.
47. Eppinger B, Hammerer D, Li SC. Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1235:1–17.
48. Van Hook MJ, Wong KY, Berson DM. Dopaminergic modulation of ganglion-cell photoreceptors in rat. *Eur J Neurosci*. 2012;35:11.
49. Willis GL, Moore C, Armstrong SM. A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson's disease. *Rev Neurosci* 2012;23:199–226.
50. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007;27:2349–56.
51. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000;12:1–47.
52. Vandewalle G, Gais S, Schabus M, et al. Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. *Cereb Cortex* 2007;17:2788–95.
53. Koechlin E, Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 2007;318:594–8.
54. Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, et al. Brain responses to violet, blue, and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and the brainstem. *PLoS One* 2007;2:e1247.
55. Turner PL, Van Someren EJ, Mainster MA. The role of environmental light in sleep and health: effects of ocular aging and cataract surgery. *Sleep Med Rev* 2010;14:269–80.
56. Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, et al. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 2005;433:749–54.
57. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526–38.

58. Groen G, Sokolov AN, Jonas C, Roebing R, Spitzer M. Increased resting-state perfusion after repeated encoding is related to later retrieval of declarative associative memories. *PLoS One* 2011;6:e19985.
59. Levens SM, Phelps EA. Insula and orbital frontal cortex activity underlying emotion interference resolution in working memory. *J Cogn Neurosci* 2010;22:2790–803.
60. Yanaka HT, Saito DN, Uchiyama Y, Sadato N. Neural substrates of phasic alertness: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res* 2010;68:51–8.
61. Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2731–45.
62. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010;214:655–67.
63. Langner R, Kellermann T, Eickhoff SB, Boers, F, Chatterjee A, Willmes K, Sturm W. Staying responsive to the world: Modality-specific and nonspecific contribution to speeded auditory, tactile, and visual stimulus detection. *Hum Brain Mapp* 2012;33:398–418.
64. Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage* 2005;26:471–9.
65. Collette F, Van der Linden M, Laureys S, et al. Mapping the updating process: common and specific brain activations across different versions of the running span task. *Cortex* 2007;43:146–58.
66. Koppelstaetter F, Poeppel TD, Siedentopf CM, et al. Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. *Neuroimage* 2008; 39:492–9.

Aging Reduces the Stimulating Effect of Blue Light on Cognitive Brain Functions

Véronique Daneault, Marc Hébert, Geneviève Albouy, Julien Doyon, Marie Dumont, Julie Carrier, Gilles Vandewalle

SUPPLEMENTAL ONLINE MATERIAL

FIGURE SUPPLEMENTARY LEGENDS
FIGURE S1

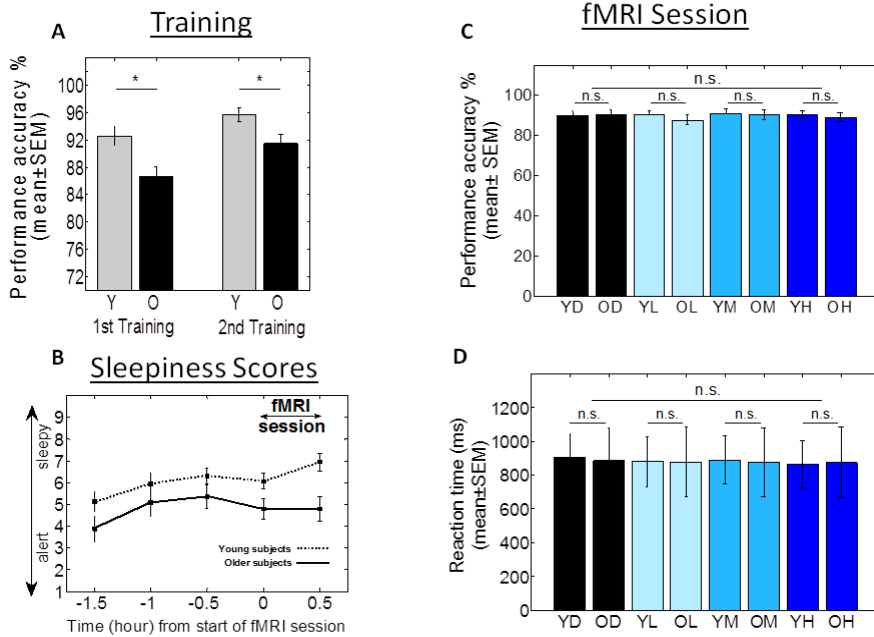
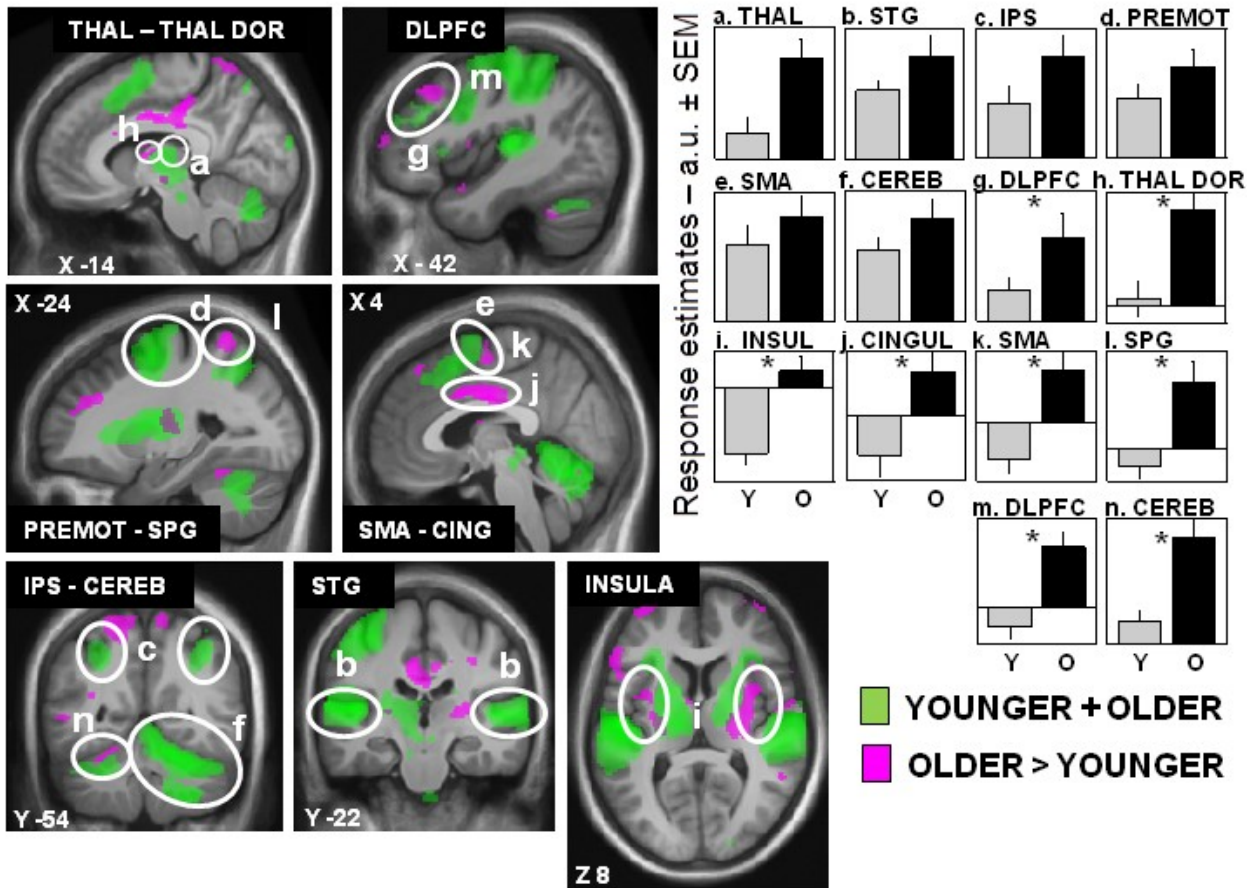


Figure S1. Behavioral results. A, Accuracy to the task (mean ± standard error of the mean [SEM]) during the first and second training sessions, for the two groups of subjects (Y,; younger subjects; O, older subjects). B, Subjective sleepiness scores (mean ± SEM) throughout the experimental protocol. Dotted line, younger individuals; solid line, older individuals. C, Accuracy to the task (mean ± SEM) in the functional magnetic resonance imaging (fMRI) scanner under the four conditions: darkness (D), low irradiance blue light (L), medium irradiance blue light (M), and high irradiance blue light (H), in younger (Y) and older (O) participants. D, Reaction times (mean ± SEM) during the task in the fMRI scanner under the four conditions. n.s., not significant.

FIGURE S2



Brain responses to the two-back task irrespective of light condition. Statistical results ($P < 0.001$ uncorrected) overlaid over the mean structural image of all participants. Significant responses to the task common to both groups are displayed in green while group differences (older > younger) are in pink. See Table S1 for names of the brain regions corresponding to the letters and abbreviations. O, older individuals; Y, younger individuals. * Significant group differences $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons.

SUPPLEMENTARY TABLES

TABLE S1. Brain responses to the auditory two-back task independent of the light condition

Brain areas	Side	X Y Z	Z score	P	References
Brain responses to the auditory 2-back task across all participants (irrespective of age group)					
Thalamus [a]	R	12 -10 12*	4.23	0.001	1
	L	-14 -16 8*	5.14	< 0.001	
Superior temporal gyrus (STG) [b]	R	54 -18 4	6.25	< 0.001	2
	R	64 -22 6*	5.34	< 0.001	
	L	-52 -16 8	5.85	< 0.001	
Intraparietal sulcus (IPS) [c]	R	38 -54 48*	4.37	0.001	3
	L	-38 -42 48*	4.78	0.001	
Superior parietal gyrus (SPG)	L	-26 -64 48*	4.59	< 0.001	2,4
	R	14 -64 56*	3.41	0.017	
Premotor cortex [d]	R	30 4 52*	4.60	< 0.001	1
	L	-28 -6 58	5.62	0.003	
Supplementary motor area (SMA) [e]	L	-2 12 54*	4.98	< 0.001	1
Cerebellum (Cereb) [f]	R	20 -50 -24	5.84	< 0.001	7
	R	6 -66 -16	5.68	< 0.001	
	R	22 -60 -48	5.28	< 0.001	
	L	-30 -62 -28	4.56	< 0.001	
Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) [g]	R	44 36 36*	3.92	0.003	1,5
	L	-48 32 36*	3.84	0.004	
	R	48 12 34*	3.27	0.025	
Ventrolateral prefrontal (VLPFC)/orbital frontoinsula	R	32 26 2*	4.04	0.002	7
	L	-28 28 2*	3.76	0.018	
Superior frontal gyrus	R	10 22 42*	3.93	0.003	2
Higher brain responses to the auditory two-back task in older versus younger participants					
Thalamus dorsal [h]	R	10 -8 14*	3.30	0.023	6,7
	L	-8 -4 14*	3.28	0.024	
Insula [i]	L	-34 4 8*	3.44	0.015	8
	R	36 6 6*	3.98	0.003	
Cingulaire cortex [j]	R	-6 -10 34*	4.41	< 0.001	9,10
	L	-8 -28 42*	4.39	< 0.001	
	R	-2 10 34*	3.96	0.003	
	R	14 -30 42*	3.76	0.006	
Precentral gyrus	R	36 -20 36*	3.46	0.014	11
Supplementary motor area (SMA)[k]	R	4 -8 56*	3.57	0.011	12
Inferior parietal cortex	R	60 -40 40*	4.09	0.002	5,13
	L	-60 -28 30*	3.61	0.009	
Superior parietal gyrus (SPG) [l]	L	-24 -54 62*	3.88	0.004	9
	R	12 -56 72*	3.51	0.013	
Ventrolateral prefrontal (VLPFC)/orbital frontoinsula	R	30 20 12*	3.58	0.010	7
	L	-38 18 6*	3.30	0.023	
Frontal operculum	L	-44 30 40*	3.53	0.012	2
	R	56 20 16*	3.33	0.021	

Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) [m]	R	28 50 28*	4.21	<0.001	1,2,13
	L	-42 28 40*	3.70	0.007	
	R	30 38 34*	3.62	0.009	
	L	-34 54 18*	3.45	0.015	
	L	-54 20 12*	3.35	0.020	
Frontopolar cortex (FPC)	R	44 58 4*	3.58	0.010	14
Cerebellum (cereb) [n]	R	16 -64 -20*	3.98	0.003	5,15
	L	-32 -52 -22*	3.39	0.018	
	R	6 -68 -16*	3.36	0.020	
Higher brain responses to the auditory two-back task in younger versus older participants					
No significant voxels					

Letters following the name of brain areas correspond to the identifying letters in Figure S2. P values are corrected for multiple comparisons over the entire brain volume (Familywise error approach) except for * which were corrected for multiple comparisons over small volume of interest taken *a priori* based on the literature (see Materials and Methods section). References: literature in which *a priori* locations were found to compute correction for multiple comparisons over small volume. L, left; R, right.

REFERENCES

- Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25:46–59.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 1997;386:604–8.
- Vandewalle G, Gais S, Schabus M, et al. Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. *Cereb Cortex* 2007;17:2788–95.
- Collette F, Van der Linden M, Laureys S, et al. Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Hum Brain Mapp* 2005;25:409–23.
- Collette F, Van der Linden M, Laureys S, et al. Mapping the updating process: common and specific brain activations across different versions of the running span task. *Cortex* 2007;43:146–58.
- Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb Cortex* 2004;14:364–75.
- Salmi J, Rinne T, Koistinen S, Salonen O, Alho K. Brain networks of bottom-up triggered and top-down controlled shifting of auditory attention. *Brain Res* 2009;1286:155–64.
- Grady CL, Yu H, Alain C. Age-related differences in brain activity underlying working memory for spatial and nonspatial auditory information. *Cereb Cortex* 2008;18:189–99.
- Vandewalle G, Archer SN, Wuillaume C, et al. Functional magnetic resonance imaging-assessed brain responses during an executive task depend on interaction of sleep homeostasis, circadian phase, and PER3 genotype. *J Neurosci* 2009;29:7948–56.
- Vandewalle G, Baeteau E, Phillips C, et al. Daytime light exposure dynamically enhances brain responses. *Curr Biol* 2006;16:1616–21.

11. Bergerbest D, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S, et al. Age-associated reduction of asymmetry in prefrontal function and preservation of conceptual repetition priming. *Neuroimage* 2009;45:237–46.
12. Huijbers W, Pennartz CM, Rubin DC, Daselaar SM. Imagery and retrieval of auditory and visual information: neural correlates of successful and unsuccessful performance. *Neuropsychologia* 2011;49:1730–40.
13. Salmon E, Van der Linden M, Collette F, et al. Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* 1996;119:1617–25.
14. Nyberg L, Dahlin E, Stigsdotter Neely A, Backman L. Neural correlates of variable working memory load across adult age and skill: dissociative patterns within the fronto-parietal network. *Scand J Psychol* 2009;50:41–6.
15. Emery L, Heaven TJ, Paxton JL, Braver TS. Age-related changes in neural activity during performance matched working memory manipulation. *Neuroimage* 2008;42:1577–86.

VI. DISCUSSION

Ce projet de recherche visait à mesurer à l'aide de différentes méthodologies, les effets de l'âge sur deux réponses non-visuelles à la lumière, la constriction pupillaire et la sensibilité cérébrale à la lumière lors de l'exécution d'une tâche auditive cognitive de mémoire de travail. Nous concluons cette thèse en faisant une synthèse de nos recherches et en proposant quelques avenues pour les études futures.

1. *Constriction pupillaire*

Tel que présenté dans l'article « *Does pupil constriction under blue and green monochromatic light exposure change with age?* », nous avons d'abord observé deux phénomènes attendus et soutenus par la littérature, soit une diminution de la taille absolue de la pupille chez nos sujets âgés (i.e. myosis sénile) (aussi rapporté par Biotsis et al. 1996; Bourne et al. 1979; Fotiou et al. 2007; Hasegawa and Ishikawa 1989) et la présence d'effets plus importants de la lumière bleue par rapport à la lumière verte sur la constriction pupillaire (aussi rapporté par Adrian 2003; Mure et al. 2007; Mure et al. 2009; Zaidi et al. 2007). Cependant, notre hypothèse de recherche sur les effets du vieillissement (diminution de la constriction pupillaire avec l'âge pour les lumières bleues et vertes et davantage pour les lumières bleues, H2a; p21), n'a pas été appuyée. Nos analyses n'ont révélé aucune différence significative entre nos deux groupes d'âge quant à la dynamique de la réponse pupillaire (Daneault et al. 2012). Ce résultat diffère des évidences rapportées pour certaines réponses non-visuelles dites immédiates, montrant une diminution de la sensibilité à la lumière bleue avec l'âge (i.e. suppression de la sécrétion de mélatonine, modulation de la vigilance subjective, de l'humeur et de l'expression de certains gènes de l'horloge) (Herljevic et al. 2005; Jud et al. 2009; Sletten et al. 2009).

1.1. *Sensibilité non-visuelle et réseaux neuronaux*

Un rappel des réseaux neuronaux de chacune des réponses non-visuelles et de leurs sensibilités respectives nous permettra ici de mieux apprécier nos résultats. Tel que discuté dans le contexte théorique, les différentes réponses non-visuelles sont supportées par des réseaux neuronaux partiellement indépendants (Clarke et al. 2003; Hattar et al. 2006). Le NOP reçoit des projections directes de certains types de CGRip et régule principalement la

constriction pupillaire tandis que les NSC sont entre autre engagés dans la sécrétion de mélatonine via des interactions avec la glande pinéale (pituitaire) et certaines projections particulières de CGRip. Ces différences anatomiques supportent la possibilité de variations dans les effets de la lumière sur les différentes réponses non-visuelles. Les évidences animales montrent aussi la présence de sensibilités spécifiques à la lumière pour les différentes réponses non-visuelles (Butler and Silver 2011; Hut et al. 2008). Ainsi, chez le rongeur, les seuils de sensibilité seraient plus élevés pour les réponses de l'entraînement circadien et le masking¹ que pour la constriction pupillaire (Butler and Silver 2011; Hut et al. 2008). Il est donc possible que le seuil de sensibilité pour le réflexe pupillaire soit suffisamment bas pour que, malgré la réduction de l'information photique due au myosis sénile et au jaunissement du cristallin chez les sujets âgés, la quantité de lumière transmise soit suffisante pour maintenir une réponse pupillaire similaire à celle des jeunes.

Les caractéristiques intrinsèques des photorécepteurs engagés dans chaque sous-système neuronal pourraient contribuer aux sensibilités particulières des réponses non-visuelles. Ainsi, le NOP reçoit des afférences de deux types de CGRip, soit 45% de M1 *Brn3b-positive* et 55% de M2 tandis que les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus reçoivent plutôt 80% d'afférences des M1 *Brn3b-negative* et 20% des M2. Tel que mentionné précédemment, les M1 disposent de plus de mélanopsine que les M2. Les conséquences fonctionnelles de ces particularités physiologiques ne sont pas encore clairement établies. Néanmoins, l'hypothèse d'une contribution effective des caractéristiques anatomiques et moléculaires des CGRip quant aux sensibilités intrinsèques de chaque sous-système paraît probable. De plus, dans l'éventualité où certains changements avec l'âge seraient plus importants au niveau de certains types de CGRip, ceci pourrait affecter différemment certains sous-systèmes et réponses non-visuelles. Tel que présenté dans le chapitre d'encyclopédie, les connaissances actuelles suggèrent plusieurs pistes moléculaires pour mieux comprendre les changements du système NFPI au cours du vieillissement. Une meilleure compréhension des modifications de la sensibilité des différents types de CGRip avec l'âge, sera cruciale pour

¹ Chez les mammifères nocturnes : Fait de supprimer le mouvement/activité motrice chez l'animal lors de l'exposition lumineuse.

mettre en perspective la contribution de tous les changements NFPI associés au vieillissement. Cependant, aucune méthode ne permet actuellement de mesurer directement la sensibilité des CGRip chez l'être humain.

1.2. Importance des choix méthodologiques

Nos résultats suggèrent l'importance de considérer les réponses non-visuelles d'une manière plus spécifique et la possibilité de variations dans les effets de l'âge sur celles-ci. Les conditions expérimentales des diverses études sur les effets de la lumière sur les réponses non-visuelles doivent aussi être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Par exemple, une étude récente sur les relations entre la RPL et l'âge a montré des résultats différents des nôtres, mais a utilisé des conditions expérimentales également différentes (Herbst et al. 2012). Cette étude visait à mieux comprendre l'implication des CGRip dans la réponse pupillaire en fonction de l'âge ($n = 44$; 26-68 ans) et du jaunissement du cristallin. Les sujets étaient soumis à de courtes expositions lumineuses (20 sec) de deux longueurs d'ondes, une courte (470nm) et une longue (660nm), présentées à 4 intensités (3, 30, 100 et 300 cd/m²; cette dernière intensité correspondant à $14.8 \log \text{ ph/cm}^2/\text{sec}$ ou $10^{14.8} \text{ ph/cm}^2/\text{sec}$). L'enregistrement pupillaire se poursuivait après l'extinction de la lumière (30 sec) afin de mesurer la réponse pupillaire post-illumination qui implique particulièrement les CGRip (Zeile et al. 2011). Les résultats de Herbst et collègues (2012) ont montré une corrélation positive entre la constriction pupillaire et l'âge pour la condition lumière bleue à 300 cd/m² ($R^2 = 0.14$; $p = 0.02$), et une corrélation positive entre la constriction pupillaire pour la même condition de lumière bleue et le jaunissement du cristallin ($R^2 = 0.11$; $p = 0.06$). Leurs analyses montrent aussi une réponse post-illumination plus importante en fonction de l'âge ($R^2 = 0.29$; $p < 0.001$) et du jaunissement ($R^2 = 0.18$; $p = 0.02$) suivant l'exposition à la lumière bleue à 300 cd/m². Ces résultats montrent que, malgré la diminution de transmission de la lumière avec l'âge en relation avec le jaunissement du cristallin (particulièrement pour la lumière bleue), la constriction pupillaire augmente. Pour expliquer ces résultats contre-intuitifs, les chercheurs proposent l'existence de processus adaptatifs et un effet de diffusion lumineuse induite par le jaunissement du cristallin qui pourrait stimuler davantage les CGRip (Herbst et al. 2012).

Nous pensons que les importantes différences méthodologiques expliquent en partie la contradiction apparente entre nos résultats et ceux de l'étude de Herbst et coll. (2012). Dans cette dernière étude les sujets avaient les pupilles dilatées, l'intensité de la lumière bleue élevée utilisée était plus grande de près d'une unité log que la nôtre, les analyses ont été effectuées sur la base du diamètre pupillaire et les temps de pause et d'adaptation à la noirceur étaient aussi plus courts. D'abord, il est aussi à noter que la dilation pupillaire induit une plus grande illumination rétinienne et stimule davantage de CGRip qui présentent une distribution rétinienne spatiale clairsemée (Berson et al. 2010; Markwell et al. 2010). Cet aspect est important et rend la comparaison directe de nos résultats, obtenus dans des conditions naturelles (i.e. pas de dilatation pupillaire), avec ceux de Herbst et collègues (2012) difficile. De plus, l'utilisation d'une intensité très élevée de lumière bleue (300 cd/m² correspondant à 10^{14.8} ph/cm²/sec) stimule davantage les CGRip plus sensibles aux irradiances élevées (>10¹⁴ ph/cm²/sec). Ce dernier paramètre, couplé à une plus grande illumination rétinienne peut expliquer en partie les divergences de résultats entre les deux recherches. Il aurait aussi été intéressant de comparer nos résultats à ceux de Herbst et collègues (2012) sur la même variable, soit l'aire pupillaire. En fait, nous pensons que la variable de l'aire pupillaire est plus juste que celle du diamètre pour étudier les effets de l'âge sur la constriction pupillaire. En fait, la forme de la pupille varie entre les individus et certains présentent davantage de caractéristiques associées à la forme ellipsoïdale que circulaire (Wyatt 1995). De plus, des données montrent que la pupille adopte une forme davantage ellipsoïdale avec l'âge (Wyatt 1995). Aussi, quant aux périodes de repos et d'adaptation à la noirceur, Herbst et collègues (2012) ont utilisé 30 secondes entre les illuminations ce qui est court et qui laisse peu de temps à la pupille pour revenir à son état de base. Ceci est, particulièrement important pour les sujets âgés pour lesquels le retour à l'état de base de la pupille est plus long (Fotiou et al. 2007). Quant aux périodes d'adaptation à la noirceur avant la mesure de la pupille à l'état de base, entre 4 et 5 minutes ont été utilisées tandis qu'il faut au moins 15 minutes de noirceur pour permettre à la pupille d'atteindre un niveau de base valide.

Mais pourquoi les sujets âgés contracteraient-ils plus leurs pupilles que les jeunes? Serait-ce la présence d'une sensibilité augmentée des CGRip avec l'âge qui s'installerait pour pallier à la diminution de l'illumination rétinienne ou encore la présence d'autres mécanismes

adaptatifs compensatoires qui feraient en sorte qu'à pupille plus petite, les sujets âgés disposeraient de niveaux de constriction similaires aux jeunes tandis que dans des conditions expérimentales artificielles (i.e. dilatation pupillaire), l'on observerait des niveaux augmentés de constriction ? Davantage de recherches, tant dans des conditions naturelles qu'artificielles, sont requises pour mieux comprendre l'implication de ces résultats.

Nos résultats de pupillométrie montrent que malgré une dimension pupillaire réduite chez les sujets âgés, la dynamique pupillaire estimée dans nos conditions expérimentales, ne diffère pas significativement de celle observée chez les sujets jeunes. Tel que suggéré par les études animales, le seuil de sensibilité de la réponse pupillaire est plus bas que celui d'autres réponses non-visuelles et moins de lumière est requis pour atteindre une réponse maximale. Dans notre expérience, où les sujets n'avaient pas les pupilles dilatées artificiellement, il est possible de croire que l'illumination rétinienne était à des niveaux pour lesquels des effets fonctionnels comparables ont été observés chez des sujets jeunes et âgés. De plus, la contribution différentielle des sous-types de CGRip, ainsi que des changements particuliers selon l'âge, pourrait avoir un rôle à jouer dans les résultats observés. Certains processus adaptatifs pourraient aussi contribuer aux résultats observés. Ainsi, quoiqu'il ne soit pas possible de vérifier cette hypothèse à l'aide du protocole utilisé, la sensibilité à la lumière chez nos participants pourrait avoir été influencée par l'histoire lumineuse de ces derniers. Tel qu'il a été suggéré par Hébert et collègues (2002), l'histoire lumineuse (i.e. expositions lumineuses précédentes) des participants pourrait entraîner une sensibilité plus ou moins grande à la lumière pour certaines réponses non-visuelles. Rufiange et collègues (2007) ont par ailleurs montré que l'exposition chronique à de faibles niveaux de lumière est associée à une plus grande sensibilité rétinienne à la lumière. Ainsi chez des travailleurs œuvrant à l'intérieur (faible intensité lumineuse), une adaptation rétinienne à l'obscurité plus rapide a été observée chez ceux-ci par rapport à des travailleurs œuvrant à l'extérieur (haute intensité lumineuse). Il est donc possible de croire que nos résultats puissent s'expliquer en partie par des processus adaptatifs chez nos sujets âgés, ceux-ci étant associés à une augmentation de la sensibilité rétinienne.

Nos recherches, de même que celles de Herbst contribuent à mieux comprendre les mécanismes et modifications entourant la constriction pupillaire avec l'âge et ceux-ci soulignent l'importance de considérer les différences méthodologiques entre les études sur les effets de la lumière sur les différentes réponses non-visuelles afin de bien comprendre les facteurs pouvant participer à la présence de variation dans les résultats.

Dans l'ensemble, il est cependant rassurant d'observer que certains mécanismes physiologiques conservent leur rôle fonctionnel au cours du vieillissement. S'il est vrai que les phénomènes de myosis sénile et du jaunissement du cristallin diminuent tous deux la quantité de lumière atteignant la rétine, ils peuvent induire également des mécanismes adaptatifs protecteurs de la rétine. Certaines données montrent les effets dommageables de l'exposition à la lumière bleue sur l'épithélium rétinien pigmentaire, tissu qui permet l'irrigation des cellules photoréceptrices de la rétine, engendrant nécrose et apoptose cellulaire possiblement en lien avec la présence de radicaux libres (Seko et al, 2001). Ainsi, le jaunissement du cristallin en réduisant la quantité de lumière bleue qui atteint les photorécepteurs, pourrait protéger la rétine des effets négatifs de la lumière bleue. Par ailleurs certains auteurs suggèrent que les lentilles LIO bloquant partiellement les longueurs d'ondes courtes de la lumière (*blue-blocking-IOL*) seraient préférables chez les individus subissant ce type d'intervention afin de protéger la rétine du stress oxydatif augmenté par l'exposition à la lumière bleue (Ohira et al. 2008). Quant au myosis sénile, il diminue également la quantité de lumière qui atteint la rétine et permet suivant une taille pupillaire plus petite, une bonne acuité visuelle (Plainis et al. 2013).

2. Sensibilité cérébrale à la lumière

Notre recherche en neuroimagerie est la première à avoir estimé les effets de l'âge sur les activations cérébrales liées à l'exposition lumineuse lors de l'exécution d'une tâche cognitive. Tel que rapporté dans notre article «*Aging reduces the stimulating effect of blue light on cognitive brain functions* », tandis que certaines régions cérébrales telles que la fissure calcarine, le gyrus lingual, le noyau géniculé latéral du thalamus (NGL) et les cortex visuels inférieur, médian et supérieur présentent une réactivité similaire chez les sujets jeunes et âgés, plusieurs autres régions sous-corticales présentent une réduction de leur sensibilité à la lumière

bleue en fonction de l'âge. Ces régions sont représentées entre autres par le thalamus (noyau dorsomédian et pulvinar), l'amygdale gauche, l'aire ventrale tegmentale (AVT), les cortex insulaire et frontal et sont particulièrement importantes dans les processus d'éveil, de vigilance, d'attention, de réactivité émotionnelle et les fonctions exécutives. Nos résultats chez les jeunes sujets vont dans le sens des précédentes investigations menées par Vandewalle et collègues montrant que les structures sous-corticales engagées dans la vigilance, l'éveil et les processus émotionnels sont impliquées dans les effets stimulants de la lumière sur les activations cérébrales lors de l'exécution d'une tâche cognitive. Nos résultats appuient nos hypothèses de recherche, soit une bonification de l'activité cérébrale sous exposition lumineuse comparée à la condition de l'obscurité, une sensibilité modulée par les degrés d'intensités de lumières bleues et une sensibilité plus faible chez les individus âgés par rapport aux plus jeunes dans les régions sous-corticales liées à la vigilance (i.e. thalamus, tronc cérébral) et dans les régions engagées dans la tâche en cours (i.e. régions frontales).

2.1. Choix de la tâche

La tâche 2-back est une tâche de mémoire de travail et d'attention simple pour laquelle les activations cérébrales sont bien connues, tant chez de jeunes individus que chez des individus âgés, et pour laquelle les effets non-visuels neuronaux avaient déjà été rapportés chez des individus jeunes (Vandewalle et al. 2007a; Vandewalle et al. 2007b). Nous avons donc sélectionné cette tâche afin de pouvoir comparer nos résultats avec la littérature tout en y ajoutant une nouveauté importante, les effets de l'âge. Cette tâche avait également l'avantage d'être suffisamment simple pour que, avec quelques sessions de pratique, les deux groupes de sujets atteignent des niveaux de performance similaires. Ceci visait à contrôler les effets comportementaux dans les analyses en neuroimagerie. En effet, si nous avions obtenu des résultats comportementaux différents entre les sujets jeunes et âgés, il aurait été plus difficile de comparer nos deux groupes et d'isoler les effets stimulants immédiats de la lumière sans induire de facteurs confondants. De plus, l'utilisation de courts blocs d'illumination visait à obtenir les effets instantanés de la lumière et non pas les effets neuronaux associés aux aspects stimulants de la lumière sur le comportement (exigeant des durées d'exposition lumineuse plus longues : 30 minutes et plus). Nous pensons que ces différences dans les effets neuronaux immédiats de la lumière sur la cognition précèdent l'avènement de différences dans les

performances, ces dernières requérant au moins trente minutes d'exposition lumineuse. Il sera important dans les prochaines études d'utiliser des durées plus longues d'exposition lumineuse afin de déterminer de quelle manière la diminution de la sensibilité neuronale à la lumière se traduit dans une réduction de l'habileté de la lumière à améliorer ou maintenir la performance au cours du vieillissement. De plus, afin de comparer les effets différentiels des longueurs d'ondes courtes et plus longues, il est nécessaire de mener d'autres études dans le cadre du vieillissement et d'exposer les sujets à des longueurs d'ondes de la lumière plus longues, telles que la lumière verte. En effet, puisque plusieurs études ont montré des effets similaires sur la modulation des fonctions non-visuelles avec l'âge, il est nécessaire d'investiguer la sensibilité cérébrale selon l'âge dans ces conditions. Aussi, il conviendra d'investiguer les effets non-visuels cognitifs de la lumière sur d'autres tâches cognitives mesurant d'autres aspects de la cognition et disposant de niveaux de difficultés différents. Toutefois, il convient d'acquérir une compréhension détaillée des effets neuronaux stimulants immédiats de la lumière relativement à des tâches simples avant d'investiguer des tâches cognitives plus complexes qui feront intervenir, nécessairement, davantage de facteurs à prendre à compte dans l'interprétation des résultats.

2.2. Le choix du moment

Pourquoi avons-nous exposé nos sujets à la lumière en début de nuit et quel est l'impact du moment de la journée sur les effets neuronaux non-visuels immédiats de la lumière? Tel que déjà mentionné, nous avons estimé la sensibilité cérébrale à la lumière en début de nuit, soit à un moment où la lumière a des effets importants sur la phase circadienne et où les effets stimulants de la lumière sur la vigilance, la cognition et les performances ont été rapportés plusieurs fois. Ce choix visait à augmenter la probabilité d'observer des effets neuronaux non-visuels de la lumière. Cependant, il conviendra de mener d'autres études à d'autres moments de la journée afin de déterminer s'il y a présence d'un rythme circadien pour cette réponse NFPI et de mieux comprendre les effets associés à la phase circadienne, à la pression de sommeil et aux niveaux de vigilance sur celle-ci. Dans un premier temps, il conviendra d'investiguer les effets neuronaux non-visuels immédiats en relation avec l'âge très tôt le matin, moment où la phase circadienne est également très sensible à la lumière. Aussi, l'impact de l'âge sur cette réponse NFPI devrait être investigué durant la journée, de la

même façon que ce qui a été fait précédemment par Vandewalle et collègues chez de jeunes individus, soit par exemple trois heures après le réveil. Il est aussi possible de croire que certaines différences d'âge se présentent quant aux effets neuronaux non-visuels qu'en début d'après-midi, au moment où la vigilance diminue (Monk et al. 1997). Davantage de recherches permettront d'appuyer ou d'infirmer ces hypothèses.

Mentionnons ici que nous considérons la sensibilité cérébrale à la lumière davantage à titre d'état que de trait, ce qui suppose que cette sensibilité puisse être variable à divers moments de la journée chez un même individu, et dans le temps (peut-être également en fonction des saisons et du niveau habituel d'exposition lumineuse de l'individu). Toutefois, certains paramètres liés à cette sensibilité pourraient être modulés par des variables davantage liées à des traits, tel le chronotype de l'individu et la présence de certains génotypes, tels que le gène PER3 pour lequel les variantes alléliques ont été mises en relation avec la sensibilité cérébrale à la lumière lors d'un protocole de privation de sommeil (Vandewalle et al. 2011a). Il conviendra donc, dans de futures investigations, de contrôler pour les influences génétiques interindividuelles qui pourraient augmenter ou diminuer la sensibilité cérébrale à la lumière chez les individus jeunes et âgés.

2.3. Facteurs contribuant à la diminution de la sensibilité cérébrale à la lumière avec l'âge

Tel que rapporté dans le chapitre d'encyclopédie, les modifications moléculaires du système NFPI et l'affaiblissement des facteurs de communications neuronaux, dont les neuropeptides NFPI représentés par l'AVP et le VIP pourraient contribuer aux diminutions de sensibilité observées avec l'âge. Les changements physiologiques qui s'opèrent au niveau de l'œil au cours du vieillissement pourraient aussi contribuer à expliquer les résultats observés. Cependant, quant à l'apport de la taille pupillaire, nos analyses suggèrent que ce facteur n'explique pas les différences observées. Il faut cependant noter que les mesures de constriction pupillaire et l'étude en neuroimagerie ont été effectuées lors de deux visites indépendantes et à des heures différentes, ce qui peut limiter la portée de cette interprétation. En effet, une mesure simultanée de la taille pupillaire et des réponses cérébrales non-visuelles permettrait de mieux déterminer le rôle de la myosis sénile dans la diminution de la sensibilité cérébrale à la lumière. L'estimation plus précise de la taille pupillaire pourrait révéler la

présence d'une contribution de ce facteur dans les modifications fonctionnelles physiologiques. S'il est vrai que le myosis sénile ne module pas significativement la constriction pupillaire chez nos sujets âgés, elle pourrait tout de même diminuer le traitement du signal lumineux avec l'âge pour d'autres réponses non-visuelles à la lumière, dont celles liées à la vigilance, aux performances cognitives et au cycle veille-sommeil. La partielle indépendance des sous-réseaux rétiniens et neuronaux NFPI, de même que l'apparition de modifications différentielles selon l'âge dans chacun de ces sous-systèmes pourraient expliquer des effets d'âge divergents entre les réponses NFPI et des implications fonctionnelles différentes de la réduction de la taille pupillaire (et de l'illumination rétinienne).

Quant à l'apport du jaunissement du cristallin à la réduction de la sensibilité cérébrale à la lumière chez nos sujets âgés, le peu de variance de notre mesure subjective de la densité du cristallin (jaunissement), estimée via l'échelle LOCS-III par un optométriste, ne permettait pas d'effectuer des analyses de régression valide avec les données de la neuroimagerie. En effet, tous les sujets jeunes avaient des valeurs de 1 sur une échelle de 1 à 5, tandis que les sujets âgés étaient majoritairement à 2. Il est à noter que nous avons tout de même effectué les régressions entre ces variables et les résultats montrent que le jaunissement de la lentille, mesuré subjectivement, n'explique pas les résultats observés au niveau du cerveau. Cependant, sur la base des évidences actuelles, nous pensons que l'opacification du cristallin est un facteur pouvant contribuer à la diminution de la réactivité du cerveau à la lumière bleue et devra être investigué par des mesures plus fines du jaunissement du cristallin.

Par ailleurs, certains chercheurs soutiennent l'hypothèse d'une contribution du jaunissement de la lentille dans la diminution de la capacité du système NFPI à traiter les signaux lumineux (Brondsted et al. 2013; Kessel et al. 2011; Turner et al. 2010). Cependant, quoique l'opacification du cristallin ait été mis en relation avec une réduction de l'entraînement photique et de la modulation des rythmes circadiens à la lumière et la présence de troubles du sommeil, ces hypothèses sont davantage supportées par des modèles théoriques associant jaunissement du cristallin et vieillissement (Brondsted et al. 2013; Kessel et al. 2011; Turner et al. 2010). Par contre, de récentes investigations menées à l'aide d'individus ayant subi une chirurgie de la cataracte visant à remplacer la lentille endogène jaunie par une lentille

intraoculaire translucide sont particulièrement informatives. Celles-ci permettent de mieux comprendre le rôle jaunissement du cristallin dans les modifications des réponses NFPI au cours du vieillissement puisque l'individu âgé recouvre alors une transmission photique comparable à celle de jeunes individus. Ainsi, des données recueillies chez des sujets portant une lentille intraoculaire montrent des améliorations des performances cognitives après chirurgie (Schmoll et al. 2011), tandis que d'autres évidences révèlent les bienfaits de l'opération sur la qualité du sommeil, l'éveil et la cognition (Turner et al. 2010). Certains facteurs confondants limitent toutefois l'interprétation de ces résultats dont l'utilisation de tâches cognitives visuelles, la présence de changements dans les niveaux d'activités des individus post-chirurgie et les aspects psychologiques associés au fait de « recouvrer » la vue. Une meilleure compréhension du rôle de la lentille de l'œil dans la sensibilité cérébrale à la lumière permettra de préciser la contribution de cet aspect physiologique fonctionnel dans les modifications du système NFPI au cours du vieillissement. Par exemple, l'implication fonctionnelle du jaunissement du cristallin sur les réponses neuronales non-visuelles et sur la constriction pupillaire pourrait être investiguée à l'aide d'un protocole incluant un groupe de sujets ayant subi l'implantation de lentilles intraoculaires en remplacement du cristallin et comparant des mesures pré et post-opératoires. Ce type d'investigation, en cours dans notre laboratoire, permettra d'éclaircir la contribution du cristallin dans les modifications du système NFPI avec l'âge.

Dans l'ensemble, il apparaît cependant probable qu'une multitude de facteurs contribuent à la diminution du traitement photique avec l'âge (pupille, cristallin, facteurs moléculaires et neuronaux) et plus de recherches sont requises pour déterminer la contribution relative de ces facteurs.

3. Perspectives

La diminution des effets neuronaux immédiats de la lumière bleue avec l'âge sur des diverses régions cérébrales engagées dans la vigilance et l'attention pourrait jouer un rôle dans les différences d'âge observées pour certaines fonctions non-visuelles telles que la modulation de la vigilance objective et subjective par la lumière. Davantage de recherches permettront d'améliorer nos connaissances sur les différences selon l'âge dans les effets modulateurs de la

lumière sur les fonctions non-visuelles. Afin d'obtenir des effets d'amplitudes similaires chez des individus jeunes et âgés sur diverses réponses physiologiques, cognitives et comportementales, l'utilisation de longueurs d'ondes plus longues (i.e. vert) et/ou d'intensités plus élevées pourraient être nécessaire au cours du vieillissement. Par ailleurs, une étude a montré que l'exposition à des longueurs d'ondes plus longues engendre des effets similaires chez les sujets jeunes et âgés pour certaines réponses non-visuelles (Herljevic et al. 2005). Ainsi, tandis que des différences d'âge pour le bleu se présentent pour la suppression de la sécrétion de mélatonine et la vigilance subjective, aucune différence significative n'est présente pour ces mêmes réponses sous exposition lumineuse verte (Herljevic et al. 2005). Ainsi, le système NFPI pourrait s'adapter aux variations qui s'installent au niveau de l'œil avec l'âge et présenter une sensibilité décalée vers les longueurs d'ondes plus longues de la lumière. Mais qu'en est-il de la vigilance objective et des performances cognitives ? En fait, à ce jour, l'ensemble des études qui portent sur les effets bonifiants de la lumière sur la cognition et les performances ont été menées chez de jeunes sujets (An et al. 2009; Chellappa et al. 2011a; Chellappa et al. 2011b; Lockley et al. 2006; pour une revue voir Cajochen et al. 2010). On ignore donc si la lumière bleue stimule différemment la performance et la cognition chez les jeunes et chez les plus âgés. Nos résultats de neuroimagerie devancent donc en quelque sorte les évidences de l'impact de la lumière sur les performances cognitives et la vigilance objective avec l'âge. Les prochaines études devront se pencher sur cette question. Il conviendra également de déterminer quelles caractéristiques (qualité, quantité, durée) lumineuses permettent de moduler efficacement les différentes réponses non-visuelles incluant la sensibilité cérébrale à la lumière, la modulation de la vigilance et des performances cognitives au cours du vieillissement. Soulignons ici les résultats d'une étude récente qui montre des niveaux de suppression de mélatonine similaires chez des sujets jeunes et âgés suivant l'exposition à des intensités élevées (3.16×10^{13} ph/cm²/sec) de lumières monochromatiques à longueurs d'ondes courtes (i.e. bleues) et plus longues (i.e. vertes) malgré la présence d'un jaunissement de la lentille plus important chez les individus âgés (RP Najjar, communication personnelle, et Najjar et al. 2012). Ce dernier résultat suggère que l'utilisation de longueurs d'ondes particulières d'intensités adaptées pourrait contrecarrer les effets délétères des modifications de l'œil et du cerveau sur le système NFPI au cours du vieillissement. Davantage de recherches seront par contre nécessaires afin d'établir des

standard d'exposition lumineuse adéquat qui permettront d'obtenir des bénéfices optimaux de l'exposition lumineuse sur la vigilance, la synchronisation des rythmes circadiens, la cognition et le cycle veille-sommeil avec l'âge. Une meilleure compréhension de ces phénomènes permettra une utilisation adéquate, adaptée et ciblée de la lumière et contribuera à participer au vieillissement optimal des individus. Nos résultats représentent donc un premier pas vers une meilleure compréhension de la réactivité du cerveau à la lumière au cours du vieillissement.

Enfin, l'absence d'effets significatifs de l'âge sur la réponse non-visuelle de la constriction pupillaire mais la présence d'effets d'âge sur la réactivité du cerveau à la lumière rappelle l'importance de considérer chacune des réponses non-visuelles d'une manière plus spécifique. De plus, les niveaux de complexité de chaque sous-système NFPI doivent être mis en relation avec les changements moléculaires et neuronaux y étant associés lorsqu'il est question d'étudier les effets du vieillissement sur celles-ci. Les recherches futures permettront de mieux détailler celles-ci et de comprendre les effets différentiels du vieillissement sur les diverses réponses non-visuelles.

VII. CONCLUSIONS

La lumière est omniprésente dans nos vies et influence nos activités quotidiennes de même que les réponses physiologiques, psychologiques et comportementales fondamentales de notre organisme. Les bienfaits d'une exposition lumineuse suffisante sur la modulation de plusieurs réponses telles que la vigilance, la cognition, le cycle-veille sommeil et l'humeur ont été montrées (Smolders et al. 2012). Par ailleurs, une gestion adéquate de la lumière a été associée à une amélioration de la santé générale des personnes en institution (Riemersma-van der Lek et al. 2008), à une gestion efficace des troubles de dépression saisonnière intimement liés à la sensibilité à la lumière (Roecklein et al. 2012), et à une amélioration des symptômes dépressifs et de l'insomnie rapportés chez les patients parkinsoniens (Willis et al. 2012) et des symptômes moteurs (Paus et al. 2007). Récemment, certains chercheurs ont montré que l'exposition, en soirée, à des écrans d'ordinateur qui présentent une forte concentration de lumière à longueurs d'ondes courtes (LED bleue) avait des effets modulateurs importants sur les réponses non-visuelles chez de jeunes sujets, allant même jusqu'à l'apparition de trouble du sommeil et d'insomnie (Cajochen et al. 2011). La gestion de l'environnement lumineux, soit l'éclairage utilisé dans les lieux publics, à la maison et les expositions lumineuses liées à nos activités quotidiennes, est une question d'intérêt public qui mérite davantage d'attention et d'investissements. Nous espérons que les recherches menées dans le cadre de ce projet contribueront à l'avancement des connaissances associées aux modifications du système NFPI au cours du vieillissement et permettront d'élaborer des stratégies d'intervention et de prévention visant à contribuer à la santé de tous. La diffusion des recherches sur les effets de la lumière sur les réponses non-visuelles permettra à l'ensemble de la population d'apprécier l'impact de ces nouvelles connaissances sur la santé humaine et d'utiliser celles-ci pour optimiser l'environnement lumineux immédiat de chacun.

VIII. REFERENCES

- Adrian W (2003) Spectral sensitivity of the pupillary system. *Clin Exp Optom.* 86(4): 235-238.
- Akerstedt T and Gillberg M (1990) Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci* 52:29-37.
- Albrecht U, Sun ZS, Eichele G and Lee CC (1997) A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mper1 and mper2, to light. *Cell* 91:1055-1064.
- Allen AE, Brown TM and Lucas RJ (2011) A distinct contribution of short-wavelength-sensitive cones to light-evoked activity in the mouse pretectal olivary nucleus. *J Neurosci* 31:16833-16843.
- Altimus CM, Guler AD, Villa KL, McNeill DS, Legates TA and Hattar S (2008) Rods-cones and melanopsin detect light and dark to modulate sleep independent of image formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:19998-20003.
- An M, Huang J, Shimomura Y and Katsuura T (2009) Time-of-day-dependent effects of monochromatic light exposure on human cognitive function. *J Physiol Anthropol* 28:217-223.
- Asplund R and Lindblad BE (2004) Sleep and sleepiness 1 and 9 months after cataract surgery. *Arch Gerontol Geriatr* 38:69-75.
- Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y and Oshinsky ML (2001) A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci* 4:732-738.
- Augustin AJ (2008) The physiology of scotopic vision, contrast vision, color vision, and circadian rhythmicity: can these parameters be influenced by blue-light-filter lenses? *Retina* 28:1179-1187.
- Badia P, Myers B, Boecker M, Culpepper J and Harsh JR (1991) Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav* 50:583-588.
- Baver SB, Pickard GE and Sollars PJ (2008) Two types of melanopsin retinal ganglion cell differentially innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus and the olivary pretectal nucleus. *Eur J Neurosci* 27:1763-1770.
- Beck AT, Epstein N, Brown G and Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56:893-897.
- Beck AT, Epstein, N., Brown, G., Steer, R. A. (1988) An inventory for measuring clinical anxiety : psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56:893-897.
- Benloucif S, Green K, L'Hermite-Baleriaux M, Weintraub S, Wolfe LF and Zee PC (2006) Responsiveness of the aging circadian clock to light. *Neurobiol Aging* 27:1870-1879.
- Berson D (2003) Strange vision : ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci* 26:314-320.
- Berson DM (2007) Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch* 454:849-855.
- Berson DM, Castrucci AM and Provencio I (2010) Morphology and mosaics of melanopsin-expressing retinal ganglion cell types in mice. *J Comp Neurol* 518:2405-2422.
- Berson DM, Dunn FA and Takao M (2002) Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295:1070-1073.

Bitsios P, Prettyman R and Szabadi E (1996) Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age Ageing* 25:432-438.

Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA (1994) Sensitivity of the human circadian pacemaker to moderately bright light. *J Biol Rhythms* 9(3-4):315-331.

Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE and Czeisler CA (1996) Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature* 379:540-542.

Boivin DB and Czeisler CA (1998) Resetting of circadian melatonin and cortisol rhythms in humans by ordinary room light. *Neuroreport* 30; 9(5):779-782.

Brainard GC and Hanifin JP (2005) Photons, clocks, and consciousness. *J Biol Rhythms* 20:314-325.

Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E and Rollag MD (2001) Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 21:6405-6412.

Brainard GC, Sliney D, Hanifin JP, Glickman G, Byrne B, Greeson JM, Jasser S, Gerner E and Rollag MD (2008) Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light. *J Biol Rhythms* 23:379-386.

Brown TM, Gias C, Hatori M, Keding SR, Semo M, Coffey PJ, Gigg J, Piggins HD, Panda S and Lucas RJ (2010) Melanopsin contributions to irradiance coding in the thalamo-cortical visual system. *PLoS Biol* 8:e1000558.

Butler MP and Silver R (2011) Divergent photic thresholds in the non-image-forming visual system: entrainment, masking and pupillary light reflex. *Proc Biol Sci* 278:745-750.

Buysse DJ, Browman KE, Monk TH, Reynolds CF, 3rd, Fasiczka AL and Kupfer DJ (1992) Napping and 24-hour sleep/wake patterns in healthy elderly and young adults. *J Am Geriatr Soc* 40:779-786.

Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR and Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193-213.

Buysse DJ, Reynolds, C. R., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., Kupfer, D. J. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index : a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193-213.

Cabeza R and Nyberg L (2000) Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12:1-47.

Cajochen C (2007) Alerting effects of light. *Sleep Med Rev* 11:453-464.

Cajochen C, Dijk DJ and Borbely AA (1992) Dynamics of EEG slow-wave activity and core body temperature in human sleep after exposure to bright light. *Sleep* 15:337-343.

Cajochen C, Frey S, Anders D, Spati J, Bues M, Pross A, Mager R, Wirz-Justice A and Stefani O (2011) Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol* 110:1432-1438.

Cajochen C, Jud C, Munch M, Kobiacka S, Wirz-Justice A and Albrecht U (2006) Evening exposure to blue light stimulates the expression of the clock gene PER2 in humans. *Eur J Neurosci* 23:1082-1086.

Cajochen C, Munch M, Kobiacka S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgul S and Wirz-Justice A (2005) High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1311-1316.

Cajochen C, Zeitzer JM, Czeisler CA and Dijk DJ (2000) Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behav Brain Res* 115:75-83.

Campbell S and Dawson D (1992) *Bright light effects on human sleep and alertness during simulated night shift work*, Walter de Gruyter, New York.

Cano P, Masternak, M., Bartke, A., Esquifino, A.I. (2009) Expression of clock genes during aging in Ames dwarf mice. *Experimental Gerontology* 44:126-134.

Canver MC, Canver AC, Revere KE, Amado D, Bennett J and Chung DC (2010) Algorithm for pupillometric data analysis. *Bioengineering Conference, Proceeding of the 2010 IEEE 36th Annual Northeast*:1-2.

Cappell KA, Gmeindl L and Reuter-Lorenz PA (2010) Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex* 46:462-473.

Carrier J (2010) Possible mechanisms and consequences of age-related changes in the middle years of life. In *Principles and Practice of Geriatric Sleep Medicine*, SR Pandi-Perumal, Monti, J.M., Monjan, A.A., ed, pp 22-32, Cambridge University Press, Cambridge.

Carrier J and Dumont M (1995) Sleep propensity and sleep architecture after bright light exposure at three different times of day. *J Sleep Res* 4:202-211.

Carrier J, Land S, Buysse DJ, Kupfer DJ and Monk TH (2001) The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38:232-242.

Carrier J, Monk TH, Buysse DJ and Kupfer DJ (1996) Amplitude reduction of the circadian temperature and sleep rhythms in the elderly. *Chronobiol Int* 13:373-386.

Carrier J, Monk TH, Buysse DJ and Kupfer DJ (1997) Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20-59 y). *J Sleep Res* 6:230-237.

Carrier J, Monk TH, Reynolds CF, 3rd, Buysse DJ and Kupfer DJ (1999) Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? *Chronobiol Int* 16:79-91.

Carrier J, Paquet J, Morettini J and Touchette E (2002) Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. *Neurosci Lett* 320:1-4.

Chang AM, Scheer FA and Czeisler CA (2011) The human circadian system adapts to prior photic history. *J Physiol* 589:1095-1102.

Charman WN (2003) Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression. *Ophthalmic Physiol Opt* 23:181-187.

Chellappa SL, Gordijn MC and Cajochen C (2011a) Can light make us bright? Effects of light on cognition and sleep. *Prog Brain Res* 190:119-133.

Chellappa SL, Steiner R, Blattner P, Oelhafen P, Gotz T and Cajochen C (2011b) Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert? *PLoS One* 6:e16429.

Chen SK, Badea TC and Hattar S (2011) Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. *Nature* 476:92-95.

Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, Leske MC, Bullimore MA, Bailey IL, Friend J, McCarthy D and Wu SY (1993) The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 111:831-836.

Clarke RJ, Zhang H and Gamlin PD (2003) Characteristics of the pupillary light reflex in the alert rhesus monkey. *J Neurophysiol* 89:3179-3189.

Claustrat F, Fournier I, Geelen G, Brun J, Corman B and Claustrat B (2005) [Aging and circadian clock gene expression in peripheral tissues in rats]. *Pathol Biol (Paris)* 53:257-260.

Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J and Smith EE (1997) Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386:604-608.

Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Arigoni F, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A and Salmon E (2007) Mapping the updating process: common and specific brain activations across different versions of the running span task. *Cortex* 43:146-158.

Coull JT, Jones ME, Egan TD, Frith CD and Maze M (2004) Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *Neuroimage* 22:315-322.

Curcio CA, Owsley C and Jackson GR (2000) Spare the rods, save the cones in aging and age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:2015-2018.

Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk D-J and Kronauer RE (1999) Stability, precision, and near-24-Hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 284:2177-2181.

Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, Steinberg JD, Richardson GS, Brown EN, Sanchez R, Rios CD and Ronda JM (1992) Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet* 340:933-936.

Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN and Ronda JM (1989) Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 244:1328-1333.

Czeisler CA, Shanahan TL, Klerman EB, Martens H, Brotman D, Emens JS, Klein DC and Rizzo III J (1995) Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N Engl J Med* 332:6-11.

Dacey D, Liao H-W, Peterson B, Robinson F, Smith V, Pokorny J, Yau K-W and Gamlin P (2005) Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 433:749-754.

Daneault V, Vandewalle G, Hebert M, Teikari P, Mure LS, Doyon J, Gronfier C, Cooper HM, Dumont M and Carrier J (2012) Does Pupil Constriction under Blue and Green Monochromatic Light Exposure Change with Age? *J Biol Rhythms* 27:257-264.

Di Giovanni G, Di Matteo V, Pierucci M and Esposito E (2008) Serotonin-dopamine interaction: electrophysiological evidence. *Prog Brain Res* 172:45-71.

Dijk DJ and Archer SN (2009) Light, sleep, and circadian rhythms: together again. *PLoS Biol* 7:e1000145.

Dijk DJ, Cajochen C and Borbely AA (1991) Effect of a single 3-hour exposure to bright light on core body temperature and sleep in humans. *Neurosci Lett* 121:59-62.

Dijk DJ and Duffy JF (1999) Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. *Ann Med* 31:130-140.

Dijk DJ, Duffy JF and Czeisler CA (2000) Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiol Int* 17:285-311.

Dkhissi-Benyahya O, Gronfier C, De Vanssay W, Flamant F and Cooper HM (2007) Modeling the role of mid-wavelength cones in circadian responses to light. *Neuron* 53:677-687.

Dkhissi-Benyahya O, Sicard B and Cooper HM (2000) Effects of irradiance and stimulus duration on early gene expression (Fos) in the suprachiasmatic nucleus: temporal summation and reciprocity. *J Neurosci* 20:7790-7797.

Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF and Czeisler CA (1999) Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Investig Med* 47:141-150.

Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB and Czeisler CA (1998) Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *Am J Physiol* 275:R1478-1487.

Duffy JF, Kronauer RE and Czeisler CA (1996) Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *J Physiol* 495 (Pt 1):289-297.

Duffy JF, Zeitzer JM and Czeisler CA (2006) *Decreased sensitivity to phase-delaying effects to moderate intensity light in older subjects.*

Duffy JF, Zeitzer JM and Czeisler CA (2007) Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiol Aging* 28:799-807.

Ecker JL, Dumitrescu ON, Wong KY, Alam NM, Chen SK, LeGates T, Renna JM, Prusky GT, Berson DM and Hattar S (2010) Melanopsin-expressing retinal ganglion-cell photoreceptors: cellular diversity and role in pattern vision. *Neuron* 67:49-60.

Engelund A, Fahrenkrug J, Harrison A, Luuk H and Hannibal J (2012) Altered pupillary light reflex in PACAP receptor 1-deficient mice. *Brain Res* 1453:17-25.

Eppinger B, Hammerer D and Li SC (2011) Neuromodulation of reward-based learning and decision making in human aging. *Ann N Y Acad Sci* 1235:1-17.

Estevez ME, Fogerson PM, Ilardi MC, Borghuis BG, Chan E, Weng S, Auferkorte ON, Demb JB and Berson DM (2012) Form and function of the M4 cell, an intrinsically photosensitive retinal ganglion cell type contributing to geniculocortical vision. *J Neurosci* 32:13608-13620.

Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI and Posner MI (2005) The activation of attentional networks. *Neuroimage* 26:471-479.

Fishman G (2001) The electroretinogram. In *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*, AAo Ophthalmology, ed, pp 1-155.

Freedman MS, Lucas RJ, Soni B, von Schantz M, Munoz M, David-Gray Z and Foster R (1999) Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science* 284:502-504.

French J, Hannon P and Brainard GC (1990) Effect of bright illuminance on body temperature and human performance. In *Annual Review of Chronopharmacology - Biological rhythms and medications*, A Reinberg, M Smolensky and G Labrecque, eds, pp 37-40, Pergamon Press, Nice.

Freund PR, Watson J, Gilmour GS, Gaillard F and Sauve Y (2011) Differential changes in retina function with normal aging in humans. *Doc Ophthalmol* 122:177-190.

Gaddy JR, Rollag MD and Brainard GC (1993) Pupil size regulation of threshold of light-induced melatonin suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1398-1401.

Gamlin PD, McDougal DH, Pokorny J, Smith VC, Yau KW and Dacey DM (2007) Human and macaque pupil responses driven by melanopsin-containing retinal ganglion cells. *Vision Res* 47:946-954.

Gaudreau H, Morettini J, Lavoie HB, Carrier J. 2001. Effects of a 25-h sleep deprivation on daytime sleep in the middle-aged. *Neurobiology of Aging* 22:461-466

Geda YE, Silber TC, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG and Petersen RC (2012) Computer activities, physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 87:437-442.

Gibson EM, Williams WP, 3rd and Kriegsfeld LJ (2009) Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Exp Gerontol* 44:51-56.

Gooley JJ, Ho Mien I, St Hilaire MA, Yeo SC, Chua EC, van Reen E, Hanley CJ, Hull JT, Czeisler CA and Lockley SW (2012) Melanopsin and rod-cone photoreceptors play different roles in mediating pupillary light responses during exposure to continuous light in humans. *J Neurosci* 32:14242-14253.

Gooley JJ, Lu J, Fischer D and Saper CB (2003) A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci* 23:7093-7106.

Grady CL, Yu H and Alain C (2008) Age-related differences in brain activity underlying working memory for spatial and nonspatial auditory information. *Cereb Cortex* 18:189-199.

Granados-Fuentes D and Herzog ED (2013) The clock shop: Coupled circadian oscillators. *Exp Neurol* 243:21-27.

Groen G, Sokolov AN, Jonas C, Roebeling R and Spitzer M (2011) Increased resting-state perfusion after repeated encoding is related to later retrieval of declarative associative memories. *PLoS One* 6:e19985.

Gronfier C (2009) Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes de l'horloge aux applications cliniques. *Médecine du sommeil* 6:3-11.

Guler AD, Ecker JL, Lall GS, Haq S, Altimus CM, Liao HW, Barnard AR, Cahill H, Badea TC, Zhao H, Hankins MW, Berson DM, Lucas RJ, Yau KW and Hattar S (2008) Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature* 453:102-105.

Hammond CJ, Snieder H, Spector TD and Gilbert CE (2000) Factors affecting pupil size after dilatation: the Twin Eye Study. *Br J Ophthalmol* 84:1173-1176.

Hankins MW and Lucas RJ (2002) The primary visual pathway in humans is regulated according to long-term light exposure through the action of a nonclassical photopigment. *Curr Biol* 12:191-198.

Hankins MW, Peirson SN and Foster RG (2008) Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 31:27-36.

Hannibal J and Fahrenkrug J (2004) Target areas innervated by PACAP-immunoreactive retinal ganglion cells. *Cell Tissue Res* 316:99-113.

Hannibal J, Hindersson P, Knudsen SM, Georg B and Fahrenkrug J (2002) The photopigment melanopsin is exclusively present in pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-containing retinal ganglion cells of the retinohypothalamic tract. *J Neurosci* 22:RC191.

Harman A, Abrahams B, Moore S and Hoskins R (2000) Neuronal density in the human retinal ganglion cell layer from 16-77 years. *Anat Rec* 260:124-131.

Hastings MH, Reddy AB, Garabette M, King VM, Chahad-Ehlers S, O'Brien J and Maywood ES (2003) Expression of clock gene products in the suprachiasmatic nucleus in relation to circadian behaviour. *Novartis Found Symp* 253:203-217

Hatori M and Panda S (2010) The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. *Trends Mol Med* 16:435-446.

Hattar S, Kumar M, Park A, Tong P, Tung J, Yau KW and Berson DM (2006) Central projections of melanopsin-expressing retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol* 497:326-349.

Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM and Yau KW (2002) Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 295:1065-1070.

Hebert M, Beattie CW, Tam EM, Yatham LN and Lam RW (2004) Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res* 127:27-34.

Hebert M, Martin SK, Lee C and Eastman CI (2002) The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res* 33:198-203.

Herljevic M, Middleton B, Thapan K and Skene DJ (2005) Light-induced melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength light. *Exp Gerontol* 40:237-242.

Higuchi S, Ishibashi K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kozaki T, Motohashi Y and Mishima K (2008) Inter-individual difference in pupil size correlates to suppression of melatonin by exposure to light. *Neurosci Lett* 440:23-26.

Hofman MA (2000) The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int* 17:245-259.

Hofman MA, Fliers E, Goudsmit E and Swaab DF (1988) Morphometric analysis of the suprachiasmatic and paraventricular nuclei in the human brain: sex differences and age-dependent changes. *J Anat* 160:127-143.

Hofman MA and Swaab DF (2006) Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing Res Rev* 5:33-51.

Horne JA and Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4:97-110.

Hut RA, Oklejewicz M, Rieux C and Cooper HM (2008) Photic sensitivity ranges of hamster pupillary and circadian phase responses do not overlap. *J Biol Rhythms* 23:37-48.

Iskra-Golec I and Smith L (2011) Bright light effects on ultradian rhythms in performance on hemisphere-specific tasks. *Appl Ergon* 42:256-260.

Jain V, Ravindran E and Dhingra NK (2012) Differential expression of Brn3 transcription factors in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in mouse. *J Comp Neurol* 520:742-755.

Jasser SA, Hanifin JP, Rollag MD and Brainard GC (2006) Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans. *J Biol Rhythms* 21:394-404.

Jewett ME, Rimmer DW, Duffy JF, Klerman EB, Kronauer RE and Czeisler CA (1997) Human circadian pacemaker is sensitive to light throughout subjective day without evidence of transients. *Am J Physiol* 273:R1800-1809.

Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness : the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540-545.

Jud C, Chappuis S, Revell VL, Sletten TL, Saaltink DJ, Cajochen C, Skene DJ and Albrecht U (2009) Age-dependent alterations in human PER2 levels after early morning blue light exposure. *Chronobiol Int* 26:1462-1469.

Kalsbeek A, Fliers E, Hofman MA, Swaab DF and Buijs RM (2010a) Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock. *J Neuroendocrinol* 22:362-372.

Kalsbeek A, Perreau-Lenz S and Buijs RM (2006) A network of (autonomic) clock outputs. *Chronobiol Int* 23:521-535.

Kalsbeek A, Yi CX, la Fleur SE, Buijs RM and Fliers E (2010b) Suprachiasmatic nucleus and autonomic nervous system influences on awakening from sleep. *Int Rev Neurobiol* 93:91-107.

Kawinska A, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J and Carrier J (2005) Are modifications of melatonin circadian rhythm in the middle years of life related to habitual patterns of light exposure? *J Biol Rhythms* 20:451-460.

Kergoat H, Kergoat MJ and Justino L (2001) Age-related changes in the flash electroretinogram and oscillatory potentials in individuals age 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 49:1212-1217.

Kessel L, Lundeman JH, Herbst K, Andersen TV and Larsen M (2010) Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *J Cataract Refract Surg* 36:308-312.

King DP and Takahashi JS (2000) Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. *Annu Rev Neurosci* 23:713-742.

Kirk RE (1968) Experimental design: Procedures for the behavioral sciences. Brooks, ed, pp 146-147, Cole Publishing Company.

Klerman EB, Duffy JF, Dijk DJ and Czeisler CA (2001) Circadian phase resetting in older people by ocular bright light exposure. *J Investig Med* 49:30-40.

Klerman EB, Shanahan TL, Brotman D, Rimmer DW, Emens JS, Rizzo III J and Czeisler CA (2002) Photic resetting of the human circadian pacemaker in the absence of conscious vision. *J Biol Rhythms* 17:548-555.

Koechlin E and Hyafil A (2007) Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 318:594-598.

Koller M (1983) Health risks related to shift work : An example of time-contingent effects of long-term stress. *International Archives of Occupational & Environmental Health* 53:59-75.

Lafrance C, Dumont M, Lesperance P and Lambert C (1998) Daytime vigilance after morning bright light exposure in volunteers subjected to sleep restriction. *Physiol Behav* 63:803-810.

Lavoie S, Paquet J, Selmaoui B, Rufiange M and Dumont M (2003) Vigilance levels during and after bright light exposure in the first half of the night. *Chronobiol Int* 20:1019-1038.

Lewy A, Wehr T, Goodwin F, Newsome D and Markey S (1980) Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 210:1267-1269.

Lockley SW, Brainard GC and Czeisler CA (2003) High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4502-4505.

Lockley SW, Evans EE, Scheer FAJL, Brainard GC, Czeisler CA and Aeschbach D (2006) Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep* 29:161-168.

Lucas RJ, Douglas RH and Foster RG (2001a) Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci* 4:621-626.

Lucas RJ, Freedman MS, Lupi D, Munoz M, David-Gray ZK and Foster RG (2001b) Identifying the photoreceptive inputs to the mammalian circadian system using transgenic and retinally degenerate mice. *Behav Brain Res* 125:97-102.

Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG and Yau KW (2003) Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science* 299:245-247.

Luo AH and Aston-Jones G (2009) Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. *Eur J Neurosci* 29:748-760.

Lupi D, Oster H, Thompson S and Foster RG (2008) The acute light-induction of sleep is mediated by OPN4-based photoreception. *Nat Neurosci* 11:1068-1073.

Lupi D, Semo M and Foster RG (2012) Impact of age and retinal degeneration on the light input to circadian brain structures. *Neurobiol Aging* 33:383-392.

Markwell EL, Feigl B and Zele AJ (2010) Intrinsically photosensitive melanopsin retinal ganglion cell contributions to the pupillary light reflex and circadian rhythm. *Clin Exp Optom* 93:137-149.

McDougal DH and Gamlin PD (2008) The role of melanopsin containing retinal ganglion cells in the pupillary responses of human and non-human primates. p 143, Elsevier, Birmingham, AL, USA.

McDougal DH and Gamlin PD (2010) The influence of intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells on the spectral sensitivity and response dynamics of the human pupillary light reflex. *Vision Res* 50:72-87.

McNeill DS, Sheely CJ, Ecker JL, Badea TC, Morhardt D, Guido W and Hattar S (2011) Development of melanopsin-based irradiance detecting circuitry. *Neural Dev* 6:8.

Mellerio J (1987) Yellowing of the human lens: nuclear and cortical contributions. *Vision Res* 27(9):1581-1587.

Mellerio J (1971) Light absorption and scatter in the human lens. *Vision Res* 11(2):129-141.

Melyan Z, Tartelin EE, Bellingham J, Lucas RJ and Hankins MW (2005) Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoreponsive. *Nature* 433:741-745.

Miller KJ, Siddarth P, Gaines JM, Parrish JM, Ercoli LM, Marx K, Ronch J, Pilgram B, Burke K, Barczak N, Babcock B and Small GW (2012) The memory fitness program: cognitive effects of a healthy aging intervention. *Am J Geriatr Psychiatry* 20:514-523.

Mishima K, Okawa M, Shimizu T and Hishikawa Y (2001) Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 86:129-134.

Moline ML, Pollak CP, Monk TH, Lester LS, Wagner DR, Zendell SM, Graeber RC, Salter CA and Hirsch E (1992) Age-related differences in recovery from simulated jet lag. *Sleep* 15:28-40.

Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd and Kupfer DJ (1995a) Inducing jet lag in an older person: directional asymmetry. *Exp Gerontol* 30:137-145.

Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ and Houck PR (1995b) Circadian temperature rhythms of older people. *Exp Gerontol* 30:455-474.

Monk TH, Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Kupfer DJ and Houck PR (1996) Subjective alertness rhythms in elderly people. *J Biol Rhythms* 11:268-276.

Monk TH, Buysse DJ, Rose LR, Hall JA and Kupfer DJ (2000) The sleep of healthy people--a diary study. *Chronobiol Int* 17:49-60.

Morin LP (2013) Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Exp Neurol* 243:4-20.

Morris JS, Ohman A and Dolan RJ (1999) A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:1680-1685.

Morris MS (2012) The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr* 3:801-812.

Munch M and Bromundt V (2012) Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues Clin Neurosci* 14:448-453.

Munch M and Kawasaki A (2013) Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: classification, function and clinical implications. *Curr Opin Neurol* 26:45-51.

Munch M, Scheuermaier KD, Zhang R, Dunne SP, Guzik AM, Silva EJ, Ronda JM and Duffy JF (2011) Effects on subjective and objective alertness and sleep in response to evening light exposure in older subjects. *Behav Brain Res* 224:272-278.

Mure LS, Cornut PL, Rieux C, Drouyer E, Denis P, Gronfier C and Cooper HM (2009) Melanopsin bistability: a fly's eye technology in the human retina. *PLoS One* 4:e5991.

Mure LS, Rieux C, Hattar S and Cooper HM (2007) Melanopsin-dependent nonvisual responses: evidence for photopigment bistability in vivo. *J Biol Rhythms* 22:411-424.

Nagel IE, Preuschhof C, Li SC, Nyberg L, Backman L, Lindenberger U and Heekeren HR (2009) Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:22552-22557.

Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, Blok GD (2011) Age-related decline in circadian output. *Neurosci* 13;31(28):10201-10205.

Nathan PJ, Burrows GD and Norman TR (1999) The effect of age and pre-light melatonin concentration on the melatonin sensitivity to dim light. *Int Clin Psychopharmacol* 14:189-192.

Nyberg L, Dahlin E, Stigsdotter Neely A and Backman L (2009) Neural correlates of variable working memory load across adult age and skill: dissociative patterns within the fronto-parietal network. *Scand J Psychol* 50:41-46.

Ohira A, Ueda T, Ohishi K, Hiramitsu T, Akeo K, Obara Y (2008) Oxidative stress in ocular disease. *Niho Ganka Gakkai Zasshi* 112(1):22-29.

Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.

Ospeck MC, Coffey B and Freeman D (2009) Light-dark cycle memory in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *Biophys J* 97:1513-1524.

Owen AM, McMillan KM, Laird AR and Bullmore E (2005) N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 25:46-59.

Panda S, Sato TK, Castrucci AM, Rollag MD, DeGrip WJ, Hogenesch JB, Provencio I and Kay SA (2002) Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science* 298:2213-2216.

Paus S, Schmitz-Hübsch T, Wüllner U, Vogel A, Klockgether T, Abele M (2007) Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 22;10:1495-1498.

Peelle JE, Cusack R, Henson RN (2012) Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: gray matter decline in normal aging. *Neuroimage* 60:1503-16.

Perrin F, Peigneux P, Fuchs S, Verhaeghe S, Laureys S, Middleton B, Degueldre C, Del Fiore G, Vandewalle G, Balteau E, Poirrier R, Moreau V, Luxen A, Maquet P and Dijk DJ (2004) Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Curr Biol* 14:1842-1846.

Phipps-Nelson J, Redman, J.R., Dijk, D.J., Rajaratnam, M.W. (2003) Daytime exposure to bright light, as compared to dim light, decreases sleepiness and improves psychomotor vigilance performance. *Sleep* 26:695-700.

Pickard GE and Sollars PJ (2010) Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Sci China Life Sci* 53:58-67.

Plainis S, Ntzilepis G, Atchison DA, Charman WN (2013) Through-focus performance with multifocal contact lenses: effect of binocularity, pupil diameter and inherent ocular aberrations. *Ophthalmic Physiol Opt* 33(1):42-50.

Protection-ICoN-IR (1997) Guidelines on limits of exposure to broad-band incoherent optical radiation (0.38 to 3 microM). International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. *Health Phys* 73:539-554.

Provencio I, Rodriguez I, Jiang G, Hayes W, Moreira E and Rollag M (2000) A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci* 20:600-605.

Provencio I, Rollag MD and Castrucci AM (2002) Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature* 415:493.

Qiu X, Kumbalasiri T, Carlson SM, Wong KY, Krishna V, Provencio I and Berson DM (2005) Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. *Nature* 433:745-749.

Ralph CL, Mull D, Lynch HJ and Hedlund L (1971) A melatonin rhythm persists in rat pineals in darkness. *Endocrinology* 89:1361-1366.

Ralph MR, Foster RG, Davis FC and Menaker M (1990) Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 247:975-978.

Reghunandan V and Reghunandan R (2006) Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei. *J Circadian Rhythms* 4:2.

Revell VL and Skene DJ (2010) Impact of age on human non-visual responses to light. *Sleep and biological rhythms* 8:84-94.

Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ and Van Someren EJ (2008) Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:2642-2655.

Ruby NF, Brennan TJ, Xie X, Cao V, Franken P, Heller C and O'Hara BF (2002) Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science* 298:2211-2213.

Rufiange M, Beaulieu C, Lachapelle P, Dumont M (2007) Circadian light sensitivity and rate of retinal dark adaptation in indoor and outdoor workers. *J Biol Rhythms* 22(5):454-457.

Ruger M, Gordijn MC, Beersma DG, de Vries B and Daan S (2005) Weak relationships between suppression of melatonin and suppression of sleepiness/fatigue in response to light exposure. *J Sleep Res* 14:221-227.

Saalmann YB, Pinsk MA, Wang L, Li X and Kastner S (2012) The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science* 337:753-756.

Sack RL, Lewy AJ, Miller LS and Singer CM (1986) Effects of morning versus evening bright light exposure on REM latency. *Biol Psychiatry* 21:410-413.

Sand A, Schmidt TM and Kofuji P (2012) Diverse types of ganglion cell photoreceptors in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res* 31:287-302.

Scheuermaier K, Laffan AM and Duffy JF (2010) Light exposure patterns in healthy older and young adults. *J Biol Rhythms* 25:113-122.

Schmidt C, Peigneux P and Cajochen C (2012) Age-related changes in sleep and circadian rhythms: impact on cognitive performance and underlying neuroanatomical networks. *Front Neurol* 3:118.

Schmidt TM, Chen SK and Hattar S (2011a) Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci*.

Schmidt TM, Do MT, Dacey D, Lucas R, Hattar S and Matynia A (2011b) Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J Neurosci* 31:16094-16101.

Schmidt TM and Kofuji P (2009) Functional and morphological differences among intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *J Neurosci* 29:476-482.

Schmidt TM and Kofuji P (2010) Differential cone pathway influence on intrinsically photosensitive retinal ganglion cell subtypes. *J Neurosci* 30:16262-16271.

Schmidt TM and Kofuji P (2011) Structure and function of bistratified intrinsically photosensitive retinal ganglion cells in the mouse. *J Comp Neurol* 519:1492-1504.

Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL and Greicius MD (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27:2349-2356.

Sexton T, Buhr E and Van Gelder RN (2012) Melanopsin and mechanisms of non-visual ocular photoreception. *J Biol Chem* 287:1649-1656.

Shanahan TL and Czeisler CA (1991) Light exposure induces equivalent phase shifts of the endogenous circadian rhythms of circulating plasma melatonin and core body temperature in men. *J Clin Endocrinol Metab* 73(2):227-235.

Skene DJ (2003) Optimization of light and melatonin to phase-shift human circadian rhythms. *J Neuroendocrinol* 15:438-441.

Skene DJ and Arendt J (2006) Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem* 43:344-353.

Sletten TL, Revell VL, Middleton B, Lederle KA and Skene DJ (2009) Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *J Biol Rhythms* 24:73-84.

Smolders KC, de Kort YA and Cluitmans PJ (2012) A higher illuminance induces alertness even during office hours: findings on subjective measures, task performance and heart rate measures. *Physiol Behav* 107:7-16.

Sollars PJ, Smeraski CA, Kaufman JD, Ogilvie MD, Provencio I and Pickard GE (2003) Melanopsin and non-melanopsin expressing retinal ganglion cells innervate the hypothalamic suprachiasmatic nucleus. *Vis Neurosci* 20:601-610.

Steer RA, Ball R, Ranieri WF and Beck AT (1997) Further evidence for the construct validity of the Beck depression Inventory-II with psychiatric outpatients. *Psychol Rep* 80:443-446.

Sturr JF, Zhang L, Taub HA, Hannon DJ and Jackowski MM (1997) Psychophysical evidence for losses in rod sensitivity in the aging visual system. *Vision Res* 37:475-481.

Szkudlarek HJ, Herdzina O and Lewandowski MH (2008) Ultra-slow oscillatory neuronal activity in the rat olivary pretectal nucleus: comparison with oscillations within the intergeniculate leaflet. *Eur J Neurosci* 27:2657-2664.

Szkudlarek HJ, Orłowska P and Lewandowski MH (2012) Light-induced responses of slow oscillatory neurons of the rat olivary pretectal nucleus. *PLoS One* 7:e33083.

Taylor KS, Seminowicz DA and Davis KD (2009) Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 30:2731-2745.

Tsai JW, Hannibal J, Hagiwara G, Colas D, Ruppert E, Ruby NF, Heller HC, Franken P and Bourgin P (2009) Melanopsin as a sleep modulator: circadian gating of the direct effects of light on sleep and altered sleep homeostasis in *Opn4(-/-)* mice. *PLoS Biol* 7:e1000125.

Tsujimura S, Ukai K, Ohama D, Nuruki A and Yunokuchi K (2010) Contribution of human melanopsin retinal ganglion cells to steady-state pupil responses. *Proc Biol Sci* 277:2485-2492.

Turner PL and Mainster MA (2008) Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol* 92:1439-1444.

Turner PL, Van Someren EJ and Mainster MA (2010) The role of environmental light in sleep and health: effects of ocular aging and cataract surgery. *Sleep Med Rev* 14:269-280.

- Van Cauter E, Leproult, R., Kupfer, D.J. (1996) Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81:2468-2473.
- Van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, Kerkhofs M, L'Hermite-Baleriaux M, Decoster C, Neve P and Van Cauter E (1991) Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 260:E651-661.
- Van Hook MJ, Wong KY and Berson DM (2012) Dopaminergic modulation of ganglion-cell photoreceptors in rat. *Eur J Neurosci* 35:11.
- Van Someren WJW (2000) More than a marker : interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes and treatment possibilities. *Chronobiol Int* 17:313-354.
- Van Someren WJW, Hofman, M.A., Boer, G.J., Holtmaat, A.J.G.D., Verhagen, J., Swaab, D.F. (2002) Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. In *Progress in Brain Research*, pp 205-231, Elsevier Science, Amsterdam.
- Vandewalle G, Archer SN, Guillaume C, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Dijk DJ and Maquet P (2011a) Effects of light on cognitive brain responses depend on circadian phase and sleep homeostasis. *J Biol Rhythms* 26:249-259.
- Vandewalle G, Archer SN, Guillaume C, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P and Dijk DJ (2009a) Functional magnetic resonance imaging-assessed brain responses during an executive task depend on interaction of sleep homeostasis, circadian phase, and PER3 genotype. *J Neurosci* 29:7948-7956.
- Vandewalle G, Balteau E, Phillips C, Degueldre C, Moreau V, Sterpenich V, Albouy G, Darsaud A, Desseilles M, Dang-Vu TT, Peigneux P, Luxen A, Dijk DJ and Maquet P (2006) Daytime light exposure dynamically enhances brain responses. *Curr Biol* 16:1616-1621.
- Vandewalle G, Gais S, Schabus M, Balteau E, Carrier J, Darsaud A, Sterpenich V, Albouy G, Dijk D-J and Maquet P (2007a) Wavelength-Dependent Modulation of Brain Responses to a Working Memory Task by Daytime Light Exposure. *Cerebral Cortex* [epub ahead of print].
- Vandewalle G, Hebert M, Beaulieu C, Richard L, Daneault V, Garon ML, Leblanc J, Grandjean D, Maquet P, Schwartz S, Dumont M, Doyon J and Carrier J (2011b) Abnormal Hypothalamic Response to Light in Seasonal Affective Disorder. *Biol Psychiatry*.
- Vandewalle G, Maquet P and Dijk DJ (2009b) Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci* 13:429-438.
- Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, Sterpenich V, Darsaud A, Rauchs G, Berken PY, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P and Dijk DJ (2007b) Brain responses to violet, blue, and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and the brainstem. *PLoS One* 2:e1247.
- Vandewalle G, Schwartz S, Grandjean D, Guillaume C, Balteau E, Degueldre C, Schabus M, Phillips C, Luxen A, Dijk DJ and Maquet P (2010) Spectral quality of light modulates emotional brain responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:19549-19554.
- Viola AU, James LM, Schlangen LJ and Dijk DJ (2008) Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and sleep quality. *Scand J Work Environ Health* 34:297-306.
- Webb WB, Agnew, H.W., DREBLOW, L., Reinberg, A., Vieux, N., Andlauer, P. (1981) Sleep of older subjects on shift work. In *Night and Shift Work: Biological and Social Aspects*, pp 197-203, Pergamon Press, Oxford.

Wei HG, Riel E, Czeisler CA and Dijk DJ (1999) Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neurosci Lett* 260:29-32.

West KE, Jablonski MR, Warfield B, Cecil KS, James M, Ayers MA, Maida J, Bowen C, Sliney DH, Rollag MD, Hanifin JP and Brainard GC (2011) Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *J Appl Physiol* 110:619-626.

Willis GL, Moore C and Armstrong SM (2012) A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson's disease. *Rev Neurosci* 23:199-226.

Winn B, Whitaker D, Elliott DB and Phillips NJ (1994) Factors affecting light-adapted pupil size in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1132-1137.

Wurtman RJ, Axelrod J and Phillips LS (1963) Melatonin Synthesis in the Pineal Gland: Control by Light. *Science* 142:1071-1073.

Wurtman RJ and Lieberman HR (1985) Melatonin secretion as a mediator of circadian variations in sleep and sleepiness. *J Pineal Res* 2:301-303.

Wyatt HJ (1995) The form of the human pupil. *Vision Research* 35(14):2021-2036.

Wyatt HJ (2010) The human pupil and the use of video-based eyetrackers. *Vision Research* 50:1982-1988.

Yan L and Silver R (2002) Differential induction and localization of mPer1 and mPer2 during advancing and delaying phase shifts. *Eur J Neurosci* 16:1531-1540.

Yanaka HT, Saito DN, Uchiyama Y and Sadato N (2010) Neural substrates of phasic alertness: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res* 68:51-58.

Zaidi FH, Hull JT, Peirson SN, Wulff K, Aeschbach D, Gooley JJ, Brainard GC, Gregory-Evans K, Rizzo JF 3rd, Czeisler CA, Foster RG, Moseley MJ, Lockley SW (2007) Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol* 17(24):2122-2128.

Zeitzer JM, Daniels JE, Duffy JF, Klerman EB, Shanahan TL, Dijk DJ and Czeisler CA (1999) Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med* 107:432-436.

Zeitzer JM, Dijk D-J, Kronauer RE, Brown EN and Czeisler CA (2000) Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light : melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 526:695-702.

Zelev AJ, Feigl B, Smith SS, Markwell EL (2011) The circadian response of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *PLoS One* 6(3):e17860.

Zenon A and Krauzlis RJ (2012) Attention deficits without cortical neuronal deficits. *Nature* 489:434-437.

IX. ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire de Dépistage étude IRM - UNF

Nom		Prénom	
Date de naissance : aaaa/mm/jj		Sexe :	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Grandeur :	_____ m / pi	Poids :	_____ kg / lbs
Chercheur (ou) Projet (ou) No éthique :			
Afin d'assurer la sécurité de toute personne accédant aux locaux de l'UNF, il est très important que ce questionnaire soit complété correctement. Toute information contenue dans ce document est traitée en toute confidentialité.			
1. Avez-vous déjà subi une opération ?			
	Non	Oui	Si oui, précisez le type de chirurgie et la date aaaa/mm/jj
Tête			
Thorax ou coeur			
Abdomen, pelvis			
Bras, mains			
Jambes, pieds			
Colonne vertébrale			
Yeux			
Autres			
2. Portez-vous ?			
Stimulateur cardiaque ? Électrodes épicaudiques ?			Non Oui
Clip pour anévrisme cérébral, Stent ?			
Filtre ou cathéter dans un vaisseau sanguin ?			
Prothèse valvulaire cardiaque ?			
Prothèse cochléaire ? Prothèse auditive ?			
Neurostimulateur, stimulateur électronique pour les os ?			
Corps étrangers métalliques (ex: balles, fragments d'obus, éclats métalliques) ?			
Pompe à insuline implantée ?			
Prothèse orthopédique (ex: clou, vis, plaque) ?			
Maquillage permanent ou tatouage(s) ?			
Perçage(s) ?			

Nom	Prénom	
Implant(s) magnétique(s) ou non magnétique(s) ?		
Diaphragme, stérilet ?		
Prothèse dentaire, couronne ou appareil orthodontique ?		
Implant(s) ou prothèse(s) oculaire(s) ?		
Système de distribution transdermique (ex: timbre de nitroglycérine) ?		
Autres:		

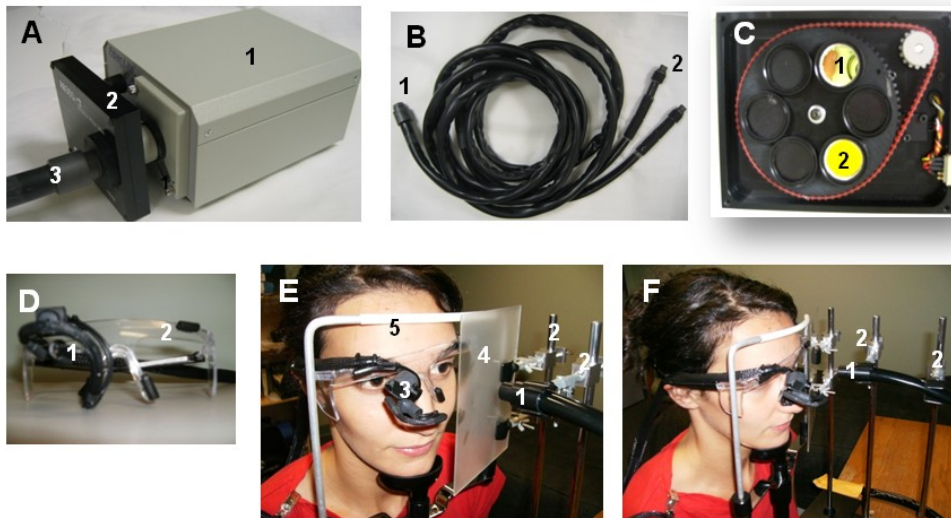
	Non	Oui
3. Êtes-vous enceinte ou croyez-vous l'être ?		
4. Êtes-vous claustrophobe ?		
5. Avez-vous déjà été blessé(e) par un morceau de métal (ex: Accident de voiture, accident du travail, blessure de guerre, etc.) ? Si oui, veuillez préciser:		
6. Avez-vous subi un examen par résonance magnétique ?		
7. Avez-vous déjà été:		
Machiniste ?		
Soudeur ?		
Opérateur de machinerie lourde ?		
Travailleur de métal ?		
8. Souffrez-vous de problème respiratoire ou moteur ?		
On m'a expliqué les procédures à suivre lors d'une session d'IRM. On m'a informé des mesures de sécurité à appliquer et on a répondu à toutes mes questions. Je certifie que les renseignements ci-dessus sont exacts au meilleur de mes connaissances et consens à participer à une étude d'IRM.		

PARTICIPANT:		
		aaaa/mm/jj
_____ Lettres moulées	_____ Signature	_____ Date

CHERCHEUR/TECHNOLOGUE/ OPÉRATEUR IRM:		
		aaaa/mm/jj
_____ Lettres moulées	_____ Signature	_____ Date

Nom	Prénom

Annexe 2 : Équipement Pupillométrie



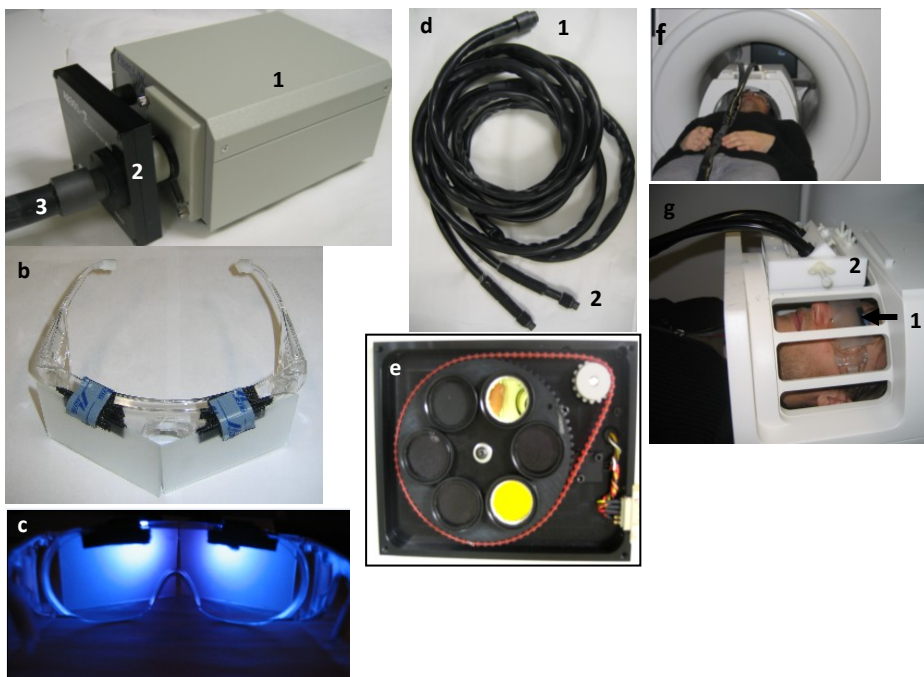
Nous avons utilisé une lumière blanche intense dans la salle expérimentale (70,000 Lux au niveau de la source lumineuse) (PL950, Dolan-Jenner Industries, MA, USA) (**A1**). L'intensité lumineuse lors des période d'exposition est contrôlée via ordinateur. Les changements de longueurs d'ondes (filtres monochromatiques bleu – 480nm ou vert- 550nm) sont produits par une roue à filtres qui est contrôlée également via l'ordinateur (AB301-T, Spectral Products, NM, USA) qui dispose le filtre devant la source lumineuse (**A2**, **C**). Une fibre optique d'une longueur de 7.5 mètres et de 1 pouce de diamètre (Dolan-Jenner Industries, MA, USA) (**B**) permet à la lumière générée par la source lumineuse d'illuminer l'œil des sujets (**A3**, **B**, **E1**, **F1**). Les lumières monochromatiques sont produites en plaçant des filtres monochromatiques (*narrow band-pass filters - full width at half maximum*: 10nm; Edmund Optics Inc., UK) entre la source lumineuse et la fibre optique (**A2**, **C**). 2 filtres passe bas (*narrow band-pass filters*) sont utilise, un a 480nm (bleu; **C1**), l'autre à 550nm (vert; **C2**). Deux vis permettent d'ajuster le niveau de la fibre optique pour permettre une illumination complète de la rétine (**E2**, **F2**). Puisque la réponse pupillaire est un mécanisme consensuel (i.e. la lumière arrivant à un œil génère une réponse pupillaire identique au niveau des deux yeux), la lumière est projetée vers l'œil gauche du sujet alors que la taille pupillaire est mesurée à l'aide d'un système de pupillométrie appose sur une lunette (**D2**) munie d'une camera infrarouge (**D1**) au niveau de l'œil droit (EyeFrame Scene systems, Arrington Research, Inc., AZ) (**D**, **E3**). Afin d'uniformiser l'intensité lumineuse, une plaque diffusante (**E4**) est placée devant l'œil du participant. Une mentonnière permet au sujet de rester dans la même position tout au long de l'acquisition des données (**E5**).

Équipement Lumière: A. Source lumineuse - Lampe (1), Roue à filtres (2), Fibre Optique (3).
B. Fibre Optique: Embout pour la Source lumineuse (1), Séparation double de la Fibre pour

diriger la lumière vis-à-vis les yeux des participants (2). C. Vue intérieur de la roue à filtres montrant 2 filtres monochromatiques (*narrow band-pass filters*). Acquisition des données de pupillométrie : D. Système Pupillométrie (EyeFrame Scene systems). Ordinateur (pas montré). Position du participant pendant les acquisitions de pupillométrie : E & F. Vue latérale d'un participant montrant l'équipement de pupillométrie, la fibre optique (1), les vis d'ajustement (2), le système *Eye Frame Scene* (3), la plaque diffusante (4) et la mentonnière (5).

Annexe 3 : Équipement lumineux en IRMf

Nous avons utilisé une source lumineuse (PL950, Dolan-Jenner Industries, MA, USA) produisant de la lumière blanche intense (70,000 lux à la sortie de la source) placée à l'extérieur de la cage de Faraday (a1). L'intensité de la lumière est contrôlée par un ordinateur. Une fibre optique (a3 and d) (Dolan-Jenner Industries, MA, USA) de 8 mètres de long passe le long du corps du participant pour transporter la lumière depuis la source jusqu'aux diffuseurs (f). Les diffuseurs ont été fabriqués spécialement à l'Université de Montréal pour nos études (b et c). Ils consistent en des verres translucides fixés sur des montures de lunettes de protection (b) que les participants portent pour illuminer de manière uniforme leurs yeux (c et g). Les lumières monochromatiques sont produites en plaçant des filtres à bandes passantes étroites (Edmund Optics Inc, Royaume-Uni) entre la source lumineuse et la fibre optique. Les changements de filtres, et donc de longueur d'onde de lumière arrivant sur les diffuseurs, sont réalisés avec un « roue à filtre » (e) (AB301-T, Spectral Products, NM, USA) positionnant les filtres en face du faisceau lumineux (a2).



a. Source lumineuse (1), roue à filtres (2), fibre optique (3). b. Vue par le haut des diffuseurs. c. Vue latérale des diffuseurs éclairés par de la lumière bleue (480nm) (~ le point de vue des participants). d. Fibre optique : extrémité se connectant à la source lumineuse (1), et extrémité double se plaçant face aux diffuseurs (2). f. Vue d'un participant g. Vue latéral d'un participant montrant les diffuseurs (1) et le support de la fibre optique (2).