

Université de Montréal

**Utilisation des mesures ambulatoires pour l'étude des perturbations du rythme circadien
veille-sommeil**

Par

Solenne Van der Maren-Paquet

Département de psychologie, Faculté des Arts et Science

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Philosophie
en Psychologie, option Neuropsychologie Clinique, profil recherche/intervention

25 Avril 2022

© Solenne Van der Maren-Paquet, 2022

Université de Montréal

Département de psychologie, Faculté des Arts et Science

Cette thèse intitulé(e)

Utilisation des mesures ambulatoires pour l'étude des troubles du rythme circadien veille-sommeil

Présenté par

Solenne Van der Maren-Paquet

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Gabrielle Pagé

Président-rapporteur

Nadia Gosselin

Directeur de recherche

Marie Dumont

Codirecteur

Nelly Huynh

Membre du jury

Rebecca Robillard

Examineur externe

Résumé

Les rythmes biologiques sont une caractéristique universelle de la vie sur terre, présents des organismes unicellulaires jusqu'aux humains. Le rythme biologique le plus connu est le rythme circadien, d'environ une journée, reflétant l'alternance jour et nuit sur notre planète. Le rythme circadien est essentiel à la régulation d'une myriade de fonctions biologiques, telles que le sommeil, la température corporelle, la pression artérielle, la sécrétion de nombreuses hormones et bien d'autres. Le rythme circadien est généré intrinsèquement par notre horloge biologique interne, mais dépend aussi des signaux de l'environnement, dont le plus puissant est l'exposition à la lumière, pour son ajustement au cycle jour-nuit. Par ailleurs, des relations étroites existent entre les rythmes circadiens et diverses problématiques de santé physique et mentale.

Les troubles du cycle veille-sommeil sont la conséquence la plus manifeste d'un problème de l'horloge biologique ou de l'entraînement de celle-ci avec son environnement. Cette thèse vise à décrire plusieurs des déterminants intrinsèques et environnementaux qui contribuent à l'étiologie des troubles du rythme circadien. Pour y parvenir, des techniques ambulatoires de mesures continues sur plusieurs jours ont été utilisées dans deux populations de jeunes adultes qui présentent une désynchronisation de l'horaire de sommeil par rapport au rythme jour-nuit environnemental.

La première étude de cette thèse utilise l'enregistrement continu de l'exposition à la lumière pour illustrer la contribution de l'environnement lumineux au maintien d'un horaire de sommeil inadapté chez des jeunes adultes avec une plainte de sommeil trop tardif, une catégorie sous-clinique du trouble du sommeil en retard de phase. Ces travaux mettent en relief une possible contribution de l'environnement et des habitudes de vie à ces difficultés de sommeil. Plus précisément, les résultats présentés montrent que l'exposition à la lumière bleue tardivement dans la journée, ainsi qu'une diminution du contraste jour-nuit dans le profil quotidien d'exposition à la lumière sont associées à un délai dans l'horaire de sommeil. Dans cette population, l'exposition tardive à la lumière bleue semble liée à l'utilisation d'appareils électroniques en soirée.

La deuxième étude porte sur des patients ayant survécu à un traumatisme craniocérébral modéré à grave et hospitalisés dans la phase aiguë de leur traumatisme. Les patients étudiés présentent une désorganisation du rythme veille-sommeil, qui s'apparente au trouble du rythme veille-sommeil irrégulier. Les analyses de mesures continues de l'activité sur plusieurs jours révèlent que des rythmes activité-repos plus courts que 24 heures sont présents après un traumatisme craniocérébral, et que ces rythmes ne semblent pas être une simple conséquence de l'environnement hospitalier. Ces rythmes, appelés « ultradiens », ont une période de 3 à 8 heures et il semble possible de les observer lorsque le rythme circadien d'activité-repos est sévèrement affaibli. Ces rythmes comportementaux pourraient soit refléter une conséquence du traumatisme, tel qu'une augmentation du besoin de sommeil, mais pourraient aussi représenter une composante plus fondamentale de l'organisation du rythme veille-sommeil, tel que la présence d'un rythme intrinsèque ultradien.

Cette thèse contribue à la compréhension de l'étiologie des troubles du rythme circadien veille-sommeil en élargissant les facteurs contributifs au-delà d'une dysfonction des mécanismes physiologiques de l'horloge biologique circadienne. Une compréhension plus holistique des déterminants de ces troubles est essentielle au développement de traitements efficaces.

Mots-clés : Chronobiologie, troubles circadiens du sommeil, syndrome du retard de phase du sommeil, syndrome du rythme du sommeil irrégulier, mesures ambulatoires, actigraphie, traumatisme craniocérébral, rythme activité-repos, rythme circadien, rythme ultradien, lumière bleue.

(maximum 10 mots-clés).

Abstract

From single-cell organisms to humans, biological rhythms are a ubiquitous feature of life on earth. The most well-known biological rhythm is the circadian rhythm with a duration of approximately 24h that reflects the night and day cycle on our planet. Circadian rhythms are essential for multiple biological functions, including sleep, body temperature, arterial pressure, hormone production, and so on. The endogenous circadian rhythm is generated by a central biological clock but also relies on external, environmental cues such as light to stay synchronized to the day-night cycle. Furthermore, strong links have been documented between circadian rhythms and multiple health and mental health conditions.

Circadian rhythm sleep-wake disorders are a consequence of a dysfunction of the biological clock or of its entrainment to the environment. This thesis aims to describe multiple intrinsic and exogenous factors that may contribute to the etiology of circadian rhythm disorders. To achieve this objective, ambulatory measurements on multiple days were used in two clinical populations of young adults suffering from a severe desynchronization of the sleep-wake cycle from the environmental cycle.

The first study included in this thesis used continuous light measurements to describe the contribution of light exposure profiles in the maintenance of a delayed sleep schedule in young adults with a complaint of a late sleep schedule, a sub-clinical population of delayed sleep-wake phase disorder. These results highlight the role of the environment and daily habits in delayed sleep-wake phase disorder. More precisely, this study shows that blue light exposure in the later part of the day as well as a reduced amplitude of day-night contrast are associated with a delayed sleep schedule. In this population, light exposure to blue light could be linked to electronic media use in the evening.

The second study focuses on patients hospitalized after a moderate or severe traumatic brain injury (TBI) during the acute phase. These patients present a severe disturbance of the sleep-wake cycle that is similar to the irregular sleep-wake rhythm disorder. Analyses of continuous actigraphy data revealed that sleep-wake cycles of shorter duration are present after a traumatic brain injury and that those rhythms don't seem to be a simple consequence of being in a care unit

of a hospital. These rhythms, referred to as ultradian, have a period of 3 to 8h, and they may be observed when the circadian rhythm is weak or absent. These behavioral rhythms could either be a consequence of the trauma, such as an increased need for sleep, or represent a more fundamental component of the organization of the sleep-wake rhythm, for example an intrinsic ultradian rhythm.

This thesis contributes to the understanding of the etiology of circadian sleep-wake rhythm disorders by broadening our understanding of their antecedents beyond a mere dysfunction of physiological mechanisms of the circadian biological clock. A more holistic understanding of the determinants of these disorders is essential for the development of effective treatments.

Keywords : chronobiology, circadian rhythm sleep-wake disorders, delayed sleep-wake phase disorder, irregular sleep-wake rhythm disorder, ambulatory measurement, actigraphy, traumatic brain injury, circadian rhythm, ultradian rhythm, blue light exposure

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	xi
Liste des sigles et abréviations.....	xiii
Remerciements	xvii
Chapitre 1 – Position du problème et objectifs de la thèse.....	1
1. Introduction au rythme circadien	2
2. Régulation du cycle veille-sommeil.....	5
2.1. La théorie des deux processus.....	5
2.2. Les marqueurs du processus homéostatique	6
2.3. Le processus circadien : l’horloge biologique	7
2.4. La synchronisation de l’horloge biologique : l’importance de la lumière	7
2.5. Les rythmes ultradiens	12
3. Troubles circadiens du sommeil.....	16
3.1. Syndrome de retard de phase du sommeil	18
3.2. Trouble du rythme veille-sommeil irrégulier.....	21
4. Les mesures ambulatoires en chronobiologie	22
4.1. Actigraphie.....	23
4.2. Mesure de l’exposition à la lumière.....	25
4.3. Méthodes d’analyses.....	27
5. Populations d’intérêt de cette thèse.....	30
5.1. Étude 1 : Jeunes adultes avec un horaire de sommeil trop tardif.....	31

5.2. Étude 2 : Patients hospitalisés à la suite d'un traumatisme craniocérébral modéré à sévère.....	34
6. Objectifs et hypothèses.....	37
Chapitre 2 – Partie Expérimentale	39
Article 1. Daily profiles of light exposure and evening use of light-emitting devices in young adults complaining of a delayed sleep schedule.....	39
Article 2. Weak circadian rhythms reveal ultradian rest-activity cycles in patients with acute traumatic brain injury	63
Chapitre 3 – Discussion.....	95
1. Résumé des résultats principaux	95
2. Lacunes dans les connaissances sur les troubles du rythme circadien veille-sommeil.....	96
3. Causes non liées à l'intégrité de l'horloge circadienne.....	97
3.1. Exposition lumineuse.....	97
3.2. Utilisation d'appareils électroniques en soirée	100
3.3. Processus cognitifs et comportements de maintien similaires à l'insomnie	102
3.4. Facteurs liés à la condition médicale	104
4. Déterminants endogènes des rythmes circadiens : hypothèses concernant la disparition des rythmes circadiens chez les patients TCC.....	111
4.1. Homéostasie du sommeil et besoin de sommeil accru chez les TCC	111
4.2. Déficits en orexine et somnolence diurne incontrôlable.....	112
4.3. Oscillateur ultradien indépendant (modèle DUO)	113
4.4. Récupération du rythme circadien.....	114
5. Impacts cliniques et avenues de recherche.....	114
5.1. Interventions pour modifier l'horaire de sommeil	115
5.2. Variation de l'état de vigilance et récupération neurologique après un TCC.....	117
6. Conclusion.....	118
Références bibliographiques	121

Liste des tableaux

Article 1

Table 1. Characteristics of the participants and photoperiod during the study44

Article 2

Table 1. Demographic and clinical characteristics of TBI and OSCI participants.....73

Table S1. Classification of psychoactive medication by mechanism of action.....93

Table S2. Number and percentage of TBI and OSCI participants receiving different types of psychoactive medication during the actimetry recording94

Liste des figures

Article 1

Figure 1. Light exposure according to clock-time for the participants with a delayed sleep schedule and for the control subjects	49
Figure 2. Relative light exposure expressed in relation to salivatory dim light melatonin onset (DLMO).....	51
Figure 3. Self-reported minutes of use of light-emitting devices in the 3 h before bedtime for control subject and for the subjects with a delayed sleep schedule.....	52
Figure 4. Correlation between minutes of computer use in the 3 h before bedtime during the week of recording and circadian phase (DLMO)	53

Article 2

Figure 1. Distribution of dominant rest-activity rhythms detected for TBI and OSCI patients according to the period length.....	75
Figure 2. Example of actograms from four TBI patients with ultradian rhythms.....	76
Figure 3. Proportion of TBI patients with significant ultradian and circadian rhythms over time...78	
Figure 4. Repeated-measure correlations between circadian rhythm strength and time in TBI patients without dominant circadian rhythm in the first 72 h.....	79
Figure 5. Distribution of time intervals between psychoactive agent administrations and nurses interventions during actigraphy recording in TBI patients.....	81
Figure 6. Distribution of time intervals between opioid administrations in TBI and OSCI patients during actigraphy recording.....	82

Liste des sigles et abréviations

AASM : *American Academy of Sleep Medicine*

APT : Amnésie post-traumatique

ARC : Aire rétrochiasmatique

BRAC : *Basic Rest-Activity Cycle*

DAR : *Daytime Activity Ratio*

DEL : Diode électroluminescente

DLMO : *Dim Light Melatonin Onset*

EEG : Électroencéphalographie

FWHM : *Full Width Half-Maximum*

ICSD : *International Classification of Sleep Disorder*

IpRGC : *Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell*

LED : *Light-emitting diode*

NA : Noyau arqué

NCS : Noyau suprachiasmatique

NPCRA : *Nonparametric Circadian Rhythm Analysis*

PSG : polysomnographie

RAD : Ratio d'Activité Diurne

SCN : *Suprachiasmatique Nucleus*

SRPS : Syndrome de retard de phase du sommeil

TCC : Traumatisme craniocérébral

TRVSI : Trouble du rythme veille-sommeil irrégulier

When every inch of the world is known, sleep may be the only wilderness that we have left -

Louise Erdrich

*La sensitive sent donc le soleil sans le voir en aucune manière; & cela paroît avoir rapport à
cette malheureuse délicatesse d'un grand nombre de Malades, qui s'aperçoivent dans leurs lits de
la différence du jour & de la nuit -*

Jean-Jacques Dortous de Mairan

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice de recherche, Nadia Gosselin, toujours présente et disponible. Nadia a les rares talents de savoir rassembler autour d'elle une équipe de travail hors du commun et de faire fonctionner rondement un projet de recherche de longue haleine. Je lui dois aussi tout ce que j'ai appris sur les TCC et d'avoir ainsi découvert des intérêts cliniques qui auront marqué mon parcours. Ma codirectrice, Marie Dumont, m'a initié à la recherche quand j'étais une étudiante sans expérience, et grâce à elle j'ai découvert le domaine fascinant de la chronobiologie. Marie est une mentore exceptionnelle, dont la rigueur scientifique et la curiosité intellectuelle sont une inspiration. Elle m'a encouragé à continuer en recherche et a cru en mes capacités aux moments où j'avais beaucoup de doute. Merci de ton temps et de ton implication, travailler avec toi a été un privilège.

En arrivant au labo, j'ai eu la chance de bénéficier du mentorat de trois étudiantes remarquables. Catherine, Andrée-Ann et Héjar ont été pour une jeune étudiante des modèles de persévérance et de rigueur, en plus d'avoir été toujours généreuses de leur temps et prêtes à partager leur expérience. J'ai appris de Catherine beaucoup de leçons sur la recherche et la rédaction scientifique et je peux témoigner qu'elle fera une excellente pédagogue. Andrée-Ann, je repense encore à nos conversations qui s'éternisaient en soirée ; je n'aurais jamais passé autant de temps au labo sans toi! Héjar a partagé mon parcours au R/I et a su m'encourager quand je me croyais dans une impasse. Je tiens aussi à souligner le support et la camaraderie qui m'ont été offerts par les étudiantes qui sont arrivées après moi et qui ont su animer le labo d'une superbe énergie ; Marie-Ève, Julie, Anne-Sophie, Claire, Narges, Mia. Merci pour les fous rires, les distractions, les sangrias et les promenades. Vous êtes fantastiques les filles et j'ai confiance que vous produirez des travaux qui feront l'honneur du labo dans les années à venir. Merci également à Christophe, travailler avec toi fut un vrai plaisir. De façon plus large, je veux mentionner le support de toute l'équipe du centre de recherche du CÉAMS, tous les chercheurs, professionnels et étudiants, trop nombreux pour tous les nommer, qui ont su créer un climat d'apprentissage et d'échange sans pareil.

Je remercie également mes superviseuses en neuropsychologie clinique, Mélanie Vendette, Janik Robidoux et Maude Laguë-Beauvais, qui à travers leur passion pour la profession m'ont donné la pique, et la motivation nécessaire pour terminer cette thèse!

Pendant les six dernières années, j'ai pu compter sur le soutien et l'encouragement de ma cohorte de doctorat. Tous les membres du Groupe d'Intérêt en Neuropsychologie ; Patricia, Olivier, Sophie, Élisabelle, Antoine, Alexandre, Emma, Marie-Maxime, Chanel, Jonathan, Gabrielle, Mathilde, ont contribué à créer un environnement de curiosité scientifique, de collaboration et d'entraide qui a été tellement précieux. Je tiens en particulier à remercier Jonathan Dubé, mon partner de tous les instants au doc. Tes connaissances encyclopédiques et ta vivacité d'esprit n'ont d'égale que ton humanité et ta chaleur. Je vais m'ennuyer de nos échanges quotidiens de l'internat. Merci également à Gabrielle Klees-Themens, une amitié inattendue qui est devenue essentielle. Tu as toute ma reconnaissance pour ton écoute et ton soutien dans les moments difficiles, mais également pour les beaux souvenirs des moments partagés dans les dernières années.

Ma famille, toujours présente, n'a jamais douté de mes capacités à terminer ce long marathon et m'a aidé plus que je ne saurais l'exprimer. Je n'aurais pas pu avoir une meilleure équipe de mon bord. Anne Françoise et Côme m'ont écouté avec patience et m'ont toujours encouragé, et m'ont aussi changé les idées lorsque requis. Jean, qui m'a toujours dit que je devais faire ce que j'aime, m'a aidé à naviguer le monde de la recherche scientifique. Finalement, merci à mon frère Félix. Ta générosité et ta bienveillance m'inspirent même si tu ne le sais pas toujours.

Je termine par le plus important, Léandre. Mon meilleur ami, mon partenaire de vie, et ma meilleure moitié. Tu es la personne la plus attentionnée, loyale et bienveillante que je connaisse. Ta présence, tes conseils intelligents et tes encouragements ont été essentiels pour traverser les obstacles de cette thèse. Tu as toujours su poser les bonnes questions et nos longues conversations ont affuté mon esprit critique. Ta patience et ta compréhension pour les longues heures de travail requises, mais aussi ton plaisir et ta fierté lorsque je partage les choses qui me passionnent, me font chaud au cœur. Merci d'avoir partagé avec moi tous les beaux moments de ces dernières années.

Chapitre 1 – Position du problème et objectifs de la thèse

Les rythmes biologiques sont une caractéristique universelle de la vie sur terre. Ceux-ci sont présents chez toutes les formes de vie étudiées, depuis les organismes unicellulaires et les algues marines jusqu'aux plantes et aux mammifères complexes (Honma, 2018). Les rythmes biologiques se décrivent d'abord par leur période, qui est la durée d'un cycle complet (Díez-Noguera, 2013; Refinetti et al., 2007). La période d'un rythme biologique peut être très courte, comme le rythme cardiaque dont la période est de quelques secondes, ou très longue comme le comportement migratoire qui a une période d'un an. Les rythmes circadiens (du latin *circa* « environ » et *dies* « jour ») (Lemmer, 2009) ont une période d'environ 24 heures. Les rythmes circadiens se retrouvent dans presque toutes les fonctions physiologiques, psychologiques et comportementales, tels la température interne, la pression sanguine, le rythme cardiaque, la production d'hormones, la performance psychomotrice et le cycle veille-sommeil (Czeisler et Buxton, 2017; Zee et al., 2013).

Le rythme circadien peut être dérégulé, par exemple lorsque le rythme veille-sommeil ne coïncide pas avec le rythme environnemental jour-nuit (Baron et Reid, 2014; Vetter, 2019). Lorsque les troubles du rythme circadien surviennent, ils affectent la santé et le bien-être des personnes qui en souffrent. Une meilleure compréhension des facteurs endogènes et environnementaux qui les causent ou contribuent à leur maintien est un objectif important afin d'améliorer la prise en charge de ces patients (Duffy et al., 2021).

Le développement de moniteurs ambulatoires a ouvert la porte à la possibilité d'étudier les perturbations du cycle circadien veille-sommeil sur plusieurs jours consécutifs et dans l'environnement réel des patients (Acker et al., 2021; Sadeh, 2011). Ces méthodes sont particulièrement utiles afin de mesurer les variables comportementales ou environnementales impliquées dans les troubles circadiens, puisque la désynchronisation du rythme veille-sommeil par rapport au rythme lumière-obscurité environnemental est mieux décrite par une mesure continue de ces variables sur plusieurs cycles. Ainsi, cette thèse a pour objectif de caractériser, à l'aide de mesures ambulatoires, plusieurs déterminants environnementaux et comportementaux dans deux groupes de participants qui permettent de mieux comprendre deux types de troubles du rythme circadien veille-sommeil, soit le syndrome de retard de phase du sommeil chez les jeunes

adultes et le trouble du rythme veille-sommeil irrégulier observé chez les patients atteints d'un traumatisme craniocérébral (TCC). Dans une première étude, des photomètres ambulatoires ont été utilisés afin de décrire le profil quotidien d'exposition lumineuse à différentes longueurs d'onde chez des jeunes adultes présentant une plainte de sommeil en retard de phase et de le comparer à celui de jeunes adultes avec un horaire de sommeil normal. L'objectif dans ce cas était d'identifier les caractéristiques du profil d'exposition à la lumière pouvant être associées au retard de phase du cycle veille-sommeil (Van der Maren et al., 2018). Des journaux quotidiens de l'utilisation d'appareils électroniques en soirée ont aussi été utilisés afin d'évaluer le lien entre l'exposition lumineuse mesurée et certains comportements spécifiques. Dans la deuxième étude, des mesures ambulatoires de l'activité ont été utilisées afin de décrire le cycle veille-sommeil irrégulier de patients hospitalisés qui récupèrent d'un TCC. L'objectif était d'évaluer la présence et la progression de rythmes de périodes ultradiennes (c.-à-d., d'une période plus courte que 24 h) durant l'absence et la récupération d'un rythme circadien activité-repos (Van der Maren et al., En préparation). La fréquence des interventions médicales et de l'administration de médication a aussi été documentée afin d'évaluer sa contribution à un rythme veille-sommeil irrégulier.

Dans les prochaines sections, les principaux concepts de la régulation du rythme veille-sommeil et des rythmes biologiques seront introduits, en mettant l'accent notamment sur l'horloge circadienne et le rôle des synchroniseurs (en allemand : « *zeitgebers* » pour donneurs de temps) du rythme circadien. Une recension de la littérature portant sur les troubles circadiens du cycle veille-sommeil qui font l'objet de cette thèse, ainsi que sur les populations spécifiques étudiées, sera ensuite présentée. Finalement, les mesures ambulatoires utilisées dans les deux études, de même que l'aspect novateur des analyses permettant d'utiliser les données recueillies, seront également discutés.

1. Introduction au rythme circadien

Les rythmes circadiens sont générés de façon endogène et persistent même lorsque l'individu est placé en conditions constantes, c'est-à-dire sans signaux en provenance de l'environnement (Finger et Kramer, 2021). Par contre, l'apport des indices de l'environnement, en particulier l'alternance de la lumière et de l'obscurité, est essentiel afin de conserver la synchronisation des différents rythmes circadiens avec le cycle jour-nuit environnemental (Golombek et Rosenstein, 2010). La phase d'un rythme circadien décrit la relation de celui-ci avec un point de référence

dans le cycle de l'environnement (Refinetti et al., 2007). Ce point de référence peut être le moment du début ou de la fin de la nuit environnementale, ou encore une heure de la journée, par exemple minuit. L'être humain étant un animal diurne, la phase normale du cycle veille-sommeil correspond généralement à l'éveil durant le jour et le sommeil durant la nuit. Une phase anormale, comme chez les travailleurs de nuit obligés à être actifs la nuit et à dormir le jour, est associée à des conséquences néfastes sur la santé (Abbott et al., 2020; Haus et Smolensky, 2006). Par exemple, ces horaires de travail, qui perturbent l'horaire de sommeil, sont liés à une incidence accrue d'obésité, de diabète, d'hypertension, et de maladie cardiaque et métabolique (Baron et Reid, 2014). De plus, le travail de nuit à long terme est maintenant considéré comme potentiellement cancérigène, à la suite de plusieurs études épidémiologiques de large envergure montrant une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez des femmes travaillant de nuit (Gehlert et al., 2020; Hansen, 2017). D'autre part, les troubles du rythme circadien affectant la phase du sommeil, tels que les troubles du sommeil en avance ou en retard de phase, sont associés à des conséquences sur la santé mentale et ont un impact non négligeable sur le fonctionnement quotidien (Auger, 2020; Steele et al., 2021). Par exemple, chez les adolescents, le sommeil en retard de phase est lié à une baisse de la performance académique et une hausse du taux d'absentéisme (Saxvig et al., 2012; Singleton et Wolfson, 2009; Sivertsen, Glozier, et al., 2015). Des taux plus élevés de symptômes de dépression, d'anxiété et d'abus de substance sont également rapportés dans cette population (Abe et al., 2011; Dagan, 2002; Lang et al., 2021; Saxvig et al., 2012). L'étiologie de ce trouble n'est pas encore entièrement comprise, mais semble impliquer une combinaison de variables biologiques concernant l'horloge circadienne, et de facteurs environnementaux permettant la synchronisation à l'environnement (Micic, Lovato, Gradisar, Ferguson, et al., 2016).

En plus de la période et de la phase, la troisième caractéristique d'un rythme biologique est son amplitude (Refinetti et al., 2007). Sa définition standard correspond à la moitié de la différence entre la valeur maximum et minimum au cours d'un cycle et s'applique bien à certains rythmes, comme le rythme circadien de la température corporelle ou celui de la sécrétion quotidienne de l'hormone mélatonine. Dans le cas du rythme circadien du cycle veille-sommeil, la variabilité de l'activité motrice à travers 24 h peut être utilisée afin de représenter, de façon indirecte, l'amplitude du rythme veille-sommeil (Dowling et al., 2005; Salvatore et al., 2008). L'amplitude représente donc la différence dans l'intensité de l'activité motrice entre le jour et la

nuit. Ainsi, une faible amplitude peut être due à la fois à une activité diurne faible, possiblement due à de la somnolence, ou à une activité motrice accrue durant la nuit en raison d'éveils multiples ou prolongés. Un rythme veille-sommeil de faible amplitude peut être observé dans plusieurs conditions médicales, comme dans la maladie d'Alzheimer (Hatfield et al., 2004; Hofman et Swaab, 2006; Smagula et al., 2019), la schizophrénie et d'autres conditions psychiatriques (Delorme et al., 2020; Karatsoreos, 2014; Robillard et al., 2016) et le cancer (Galasso et al., 2020). Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, la faible amplitude du rythme veille-sommeil est associée à des atteintes cognitives plus sévères (Smagula et al., 2019; Tranah et al., 2011).

La période du rythme circadien est un paramètre très robuste, la plupart des humains démontrant un rythme circadien endogène entre 23.5 h et 24.7 h (Duffy et al., 2011). Une déviation de la période normale du rythme veille-sommeil est rare et implique un impact important sur le fonctionnement de l'individu. Par exemple, il a été proposé que le syndrome hypernyctéméral (ou syndrome du rythme différent de 24 h), qui se caractérise par un décalage continu du début de l'heure du sommeil, entraînant un décalage continu de l'horaire de sommeil, soit dû à une période significativement plus longue que 24 h (Garbazza et al., 2016; Hayakawa et al., 2005). Dans le cas du trouble du rythme veille-sommeil irrégulier, le rythme circadien de l'activité n'est plus mesurable, les épisodes de sommeil et d'éveil se trouvant répartis en épisodes plus ou moins brefs tout au long du cycle (Goldfarb et Sharkey, 2020). Dans ce cas, il est possible que l'amplitude du rythme circadien soit affaiblie au point de ne plus être mesurable, mais le trouble pourrait également être la conséquence d'un rythme veille-sommeil d'une période beaucoup plus courte que 24 h. Ce trouble, très rare, est le plus souvent rencontré dans des populations atteintes de trouble neurodégénératif ou neurodéveloppemental sévère ou de lésion neurologique (Zee et Vitiello, 2009). On l'observe notamment chez les patients avec un traumatisme craniocérébral (TCC) modéré à grave, dont le rythme veille-sommeil est sévèrement fragmenté dans les premières semaines de récupération. Chez ces patients, on ignore si l'alternance veille-sommeil est erratique ou si elle suit un rythme rapide qui n'a pas été détecté par les méthodes d'analyses traditionnelles. On sait par contre que la récupération d'un rythme circadien veille-sommeil adéquat est associée à la récupération fonctionnelle (Duclos et al., 2017). Toutefois, les facteurs influençant la récupération du rythme circadien sont mal compris à ce jour.

2. Régulation du cycle veille-sommeil

2.1. La théorie des deux processus

La régulation du cycle veille-sommeil est un mécanisme complexe, et la théorie des deux processus est pour l'instant la meilleure explication pour comprendre non seulement le moment de l'épisode de sommeil, mais également les variations de la vigilance pendant le jour (Borbely, 1982). La théorie des deux processus propose que la consolidation du sommeil et de l'éveil soit obtenue par la combinaison du processus homéostatique (processus S), représentant la pression de sommeil, et du rythme circadien (processus C) (Achermann et Borbély, 2017). Le processus homéostatique désigne le besoin de sommeil, qui augmente au cours de la journée avec le nombre d'heures passées éveillées (Borbely, 2001). En contraste, le processus circadien agit comme un signal d'éveil dont l'intensité varie au cours des 24h; il favorise ainsi l'éveil dans la journée et le sommeil pendant la nuit. L'effet stimulant a une intensité croissante au cours de la journée, jusqu'à atteindre son maximum un peu avant l'heure habituelle du coucher (Shekleton et al., 2013). En fin de soirée, un moment nommé zone de maintien de l'éveil représente une période pendant laquelle l'endormissement est très difficile (malgré une forte pression au sommeil due au processus homéostatique). Tout de suite après la zone de maintien de l'éveil, le signal circadien d'éveil diminue en intensité et permet l'endormissement. Au début de la nuit, une forte pression au sommeil assure un sommeil bien consolidé, et cette pression au sommeil a été corrélée avec l'activité à ondes lentes à l'électroencéphalogramme, particulièrement présente en début de nuit (Knoblauch et al., 2002). Par la suite, la pression au sommeil se dissipe progressivement et la faible activation stimulante du processus circadien permet de maintenir un sommeil consolidé jusqu'à la fin de la nuit. La remontée progressive de l'activation circadienne à la fin de la nuit, combinée à la dissipation de la pression de sommeil, permet l'éveil le matin. On peut donc voir que les deux processus doivent interagir au bon moment pour préserver un cycle consolidé d'éveil-sommeil (Borbély et al., 2016; Dijk et Czeisler, 1994). Lorsque l'un ou l'autre est problématique, ou s'ils sont mal synchronisés, l'horaire du sommeil sera anormal ou la consolidation du sommeil sera compromise.

2.2. Les marqueurs du processus homéostatique

Tel que décrit plus tôt, le processus homéostatique représente la pression de sommeil, qui s'accumule au fur et à mesure des heures passées éveillées. Deux marqueurs ont été associés à l'accumulation de la pression homéostatique : l'adénosine et le sommeil à ondes lentes (Huang et al., 2014; Knoblauch et al., 2002). L'adénosine, un nucléoside libéré par les neurones et les cellules gliales, a de multiples rôles physiologiques (Basheer et al., 2004). L'adénosine s'accumule dans le cerveau en fonction du métabolisme et de l'activité neuronale et diminue durant le sommeil (Landolt, 2008). Son accumulation est corrélée avec la sensation de somnolence, indiquant un rôle potentiel dans la régulation de l'horaire de sommeil. Supportant cette idée, les antagonistes de l'adénosine comme la caféine ont pour effet de diminuer la somnolence et de prolonger l'éveil (Davis et al., 2003).

Également, le sommeil à ondes lentes constitue un marqueur de la pression de sommeil et est associé au stade de sommeil le plus profond (stade N3), qui survient surtout au début de la nuit (Carskadon et Dement, 2017). Dans les premiers cycles de sommeil de la nuit, le stade N3, ou sommeil lent profond, occupe une place importante, alors que sa prévalence diminue au cours de la nuit. Dans les derniers cycles du sommeil, au petit matin, le sommeil de stade N3 est de très courte durée ou absent, et le sommeil paradoxal occupe une plus grande proportion. Il a été démontré que le temps passé en stade N3 est corrélé avec le temps éveillé avant l'épisode de sommeil (Achermann et Borbély, 2017). De plus, lors d'une privation prolongée de sommeil (ex : 24 h de privation totale), on peut constater un rebond du sommeil lent la nuit suivante, avec une augmentation du temps passé en stade N3. Une accumulation rapide du besoin de sommeil signifie que la personne ressentira rapidement le besoin de dormir au courant de la journée, alors qu'une personne avec une accumulation plus lente du besoin de sommeil n'éprouvera le besoin de dormir que plusieurs heures plus tard en soirée, ce qui peut décaler le moment de l'endormissement (Dijk, 2009). Avec le vieillissement, l'accumulation, mais également la dissipation de la pression homéostatique est ralentie, contribuant à un sommeil plus fragile et fragmenté par des éveils (Lafortune et al., 2012; Mander et al., 2017; Robillard et al., 2010). Ainsi, une dynamique appropriée de la pression homéostatique, reflétant la vitesse d'augmentation et de dissipation du besoin de sommeil, est une composante essentielle à un horaire de sommeil ajusté aux rythmes de l'environnement et aux activités sociales.

2.3. Le processus circadien : l'horloge biologique

Le processus circadien est contrôlé par l'horloge biologique, localisée dans le noyau suprachiasmatique (NSC), un noyau bilatéral situé dans la partie antérieure de l'hypothalamus, immédiatement au-dessus du chiasma optique (Finger et Kramer, 2021; Hastings et al., 2018; Mistlberger, 2005; Moore, 2007; Saper et al., 2005). Le NSC est composé de neurones qui génèrent, de façon indépendante, un rythme d'environ 24 h. Lorsqu'isolées dans une culture cellulaire, ces cellules continuent d'exprimer un rythme circadien (Allen et al., 2001). Au cours des dernières décennies, plusieurs avancées au niveau biomoléculaire et génétique ont permis de mieux comprendre les mécanismes complexes qui sous-tendent la génération de ces rythmes. Une boucle de transcription et translation génétique présente dans chaque cellule assure un processus d'une durée exacte et régulière (Silver et Kriegsfeld, 2014). Il est également intéressant de constater que le NSC n'est pas le seul endroit où est exprimé un rythme circadien. En effet, un rythme circadien se manifeste dans plusieurs autres régions du cerveau de même que dans une multitude de tissus périphériques (Mohawk et al., 2012). Toutefois, ces horloges dites périphériques doivent toutes être synchronisées par le signal de l'horloge principale, soit le NSC. La période endogène chez l'humain varie légèrement d'un individu à un autre. Les études menées en laboratoire estiment une période moyenne de 24,2 heures chez l'humain, mais des périodes aussi longues que 24,7 heures et aussi courtes que 23,5 heures ont aussi été observées (Duffy et al., 2011). Environ 25% des individus auraient une période intrinsèque légèrement plus courte que 24 h, alors que les autres auraient une période légèrement plus longue (Duffy et Wright, 2005). Il est donc nécessaire, pour conserver une bonne synchronisation avec le cycle d'exactly 24 h dans l'environnement, que le rythme circadien endogène soit quotidiennement ajusté.

2.4. La synchronisation de l'horloge biologique : l'importance de la lumière

Le rôle des cellules ganglionnaires à la mélanopsine

Il est connu depuis longtemps que l'exposition à la lumière, en particulier à la lumière vive et à la lumière naturelle, est le principal mécanisme de synchronisation de l'horloge circadienne avec l'environnement (LeGates et al., 2014; Pittendrigh et Minis, 1964). D'autres *zeitgebers* sont connus, telles que la prise de repas, les interactions sociales et l'activité physique, mais il n'y a aucun doute que la lumière a le plus grand impact sur la régulation circadienne chez l'humain

(Gillman et al., 2019; Mistlberger et Skene, 2004). Toutefois, le mécanisme par lequel l'information lumineuse parvient à l'horloge interne était inconnu jusqu'au début des années 2000. À cette époque, deux équipes de recherche ont découvert l'existence d'un système de perception lumineuse indépendant des principaux photorécepteurs de la rétine, les cônes et les bâtonnets (Brainard et al., 2001; Thapan et al., 2001). Il a été démontré que certaines cellules ganglionnaires, distribuées sur toute la rétine, sont intrinsèquement sensibles à la lumière en raison de la présence d'un photopigment spécifique, la mélanopsine (Hankins et al., 2008). Ces cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cell*, ipRGCs) ont un spectre de sensibilité distinct de celui des autres photorécepteurs et ont un pic de sensibilité pour les longueurs d'onde autour de 480 nanomètres, ce qui correspond au bleu sur le spectre lumineux (Enezi et al., 2011). À l'inverse, elles sont pratiquement insensibles aux longueurs d'onde de la région rouge.

Les cellules ganglionnaires à la mélanopsine ne contribuent pas à la vision, c'est-à-dire qu'elles ne participent pas à la formation d'images ou à la détection du mouvement dans le cerveau. Toutefois, elles ont d'autres rôles non visuels, notamment la contraction pupillaire en réaction à la lumière (Wong et al., 2005). Elles contribuent également aux effets stimulants de la lumière sur la vigilance, la performance cognitive et la qualité de l'humeur (Cajochen et al., 2005; Cajochen, 2007; Chellappa et al., 2011; Huiberts et al., 2017). En particulier, ces cellules sont responsables de la transmission de l'information lumineuse au noyau suprachiasmatique par le biais de la voie rétino-hypothalamique (Patton et Hastings, 2018). Celle-ci connecte directement la rétine au NSC sans passer par le thalamus, le principal relais sensoriel avant le traitement par les aires sensorielles primaires. La perception lumineuse induite par ces cellules n'est donc pas consciente. Une fois qu'il atteint le NSC, le signal des cellules ganglionnaires est interprété par des cellules spécialisées qui ajustent l'heure de l'horloge interne en fonction des caractéristiques du signal lumineux reçu.

La mélatonine et la lumière

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale principalement durant la nuit. Son moment de production est précisément déterminé par le NSC : normalement, la production commence environ deux heures avant l'heure habituelle du coucher, juste après la zone circadienne de maintien de l'éveil, et se termine environ deux heures avant l'heure habituelle du

lever, lorsque le signal circadien d'éveil recommence à croître (Wehr et al., 2001). La période de sécrétion de la mélatonine définit la nuit biologique (Arendt, 2006; Sletten et al., 2010). Chez une personne bien synchronisée, la nuit biologique survient pendant la nuit environnementale.

Le début de la sécrétion quotidienne de mélatonine, qui signale le début de la nuit biologique, survient à peu près au même moment chaque jour et constitue ainsi un marqueur fiable de l'heure circadienne interne d'un individu, ce qu'on appelle la phase circadienne (Klerman et al., 2002). Les individus dont la sécrétion de mélatonine commence plus tôt en soirée auront tendance à se coucher plus tôt par rapport à ceux dont le début de la sécrétion survient de façon décalée, plus tard en soirée (Claustrat et al., 2005). Ainsi, un test a été développé afin de caractériser de manière objective la phase du rythme circadien endogène, en utilisant le début de la sécrétion de mélatonine comme point de référence (Rahman et al., 2009). Celui-ci est particulièrement utile dans ce rôle, car, contrairement à d'autres marqueurs de la phase circadienne comme la température corporelle et le cycle activité-repos, il est peu perturbé par l'activité physique, le sommeil et l'alimentation (Pandi-Perumal et al., 2007). La sécrétion de la mélatonine est toutefois très influencée par l'exposition à la lumière (Claustrat et al., 2005; Prayag et al., 2019). Lorsqu'un individu est exposé à la lumière durant sa nuit biologique, la sécrétion de mélatonine est diminuée et peut même être complètement supprimée. Ainsi, la mesure du début de la sécrétion de la mélatonine doit être effectuée en lumière tamisée (de préférence moins de 10 lux), ce qui en explique le nom : « *Dim Light Melatonin Onset* » (DLMO). Afin de déterminer le moment du début de la sécrétion, des échantillons consécutifs sont collectés à intervalles réguliers (p. ex. chaque heure). Il peut s'agir d'échantillons sanguins, mais le raffinement des méthodes de dosage permet maintenant d'utiliser des échantillons salivaires, ce qui est beaucoup moins invasif (Lewy et al., 2006; Voultsios et al., 1997). Les métabolites de la mélatonine peuvent également être mesurés dans l'urine (Kovács et al., 2000). Le DLMO peut alors être déterminé en notant l'heure à laquelle la concentration dépasse un certain seuil. Le seuil peut être une concentration spécifique (p. ex. 3 pg/ml), soit une concentration déterminée avec un critère statistique (p. ex. deux écarts-types au-dessus de la moyenne des trois premiers échantillons). Ces deux méthodes comportent des avantages, mais comme les concentrations de mélatonine varient beaucoup d'un individu à l'autre, il est particulièrement utile de vérifier visuellement la courbe de sécrétion afin de confirmer que ces estimations représentent bien le DLMO de chaque participant (Molina et Burgess, 2011). Finalement, le moment exact où la sécrétion de mélatonine dépasse le

seuil établi est déterminé par interpolation. Lorsque la sécrétion de mélatonine et la température interne du corps sont mesurées simultanément en conditions contrôlées en laboratoire, ces deux marqueurs circadiens maintiennent une relation de phase constante, le DLMO se produisant environ 7 h avant le point minimum de la courbe de température corporelle (Hofstra et de Weerd, 2008).

Le signal lumineux qui bloque la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale provient du NSC et on assume que l'importance de la suppression causée par un stimulus lumineux standard reflète la sensibilité du système circadien à la lumière (Zeitzer et al., 2000). C'est sur cette base qu'a été développé un test de sensibilité non visuelle à la lumière. Dans le cadre d'un test de suppression de la sécrétion de mélatonine, les participants sont exposés à une lumière vive et standardisée (p. ex. 500 lux) durant la nuit, pendant la production maximale de mélatonine, et leur sécrétion pendant l'exposition lumineuse est comparée à un niveau de base sans exposition (Rufiange et al., 2007). Le niveau de base peut être obtenu en comparant le niveau de sécrétion au même moment la veille (en lumière tamisée), ou même en comparant la sécrétion à la période juste précédant l'exposition lumineuse, alors que le participant était maintenu en lumière tamisée. Dans les deux cas, l'objectif est d'évaluer la différence de sécrétion de mélatonine d'un individu entre une condition d'obscurité et une condition d'exposition à la lumière vive (Rufiange et al., 2007). Les individus dont la sécrétion de mélatonine est la plus diminuée (en % de la production initiale) par l'exposition à une lumière vive standardisée sont alors considérés comme ayant une plus grande sensibilité non visuelle à la lumière.

Plusieurs recherches utilisant le test de suppression de la sécrétion de mélatonine par la lumière ont déjà permis d'identifier des facteurs qui influencent la sensibilité non visuelle à la lumière. Par exemple, une étude par Hallam et al. (2005) a montré que l'administration d'un agent pharmacologique, le valproate de sodium, avait pour effet de diminuer la sensibilité non visuelle à la lumière. D'autre part, des différences de sensibilité non visuelle à la lumière ont été retrouvées chez des groupes cliniques tels que chez les patients atteints de trouble bipolaire ou de trouble affectif saisonnier, qui présenteraient tous les deux une sensibilité accrue (Hallam et al., 2009; Nathan et al., 1999). Manipuler l'environnement lumineux est également efficace pour modifier la sensibilité non visuelle à la lumière chez les personnes en santé (Chang et al., 2011). Par exemple, Hébert et al. (2002) ont montré qu'exposer des adultes à une semaine de lumière

vive durant la journée diminuait la sensibilité non visuelle à la lumière en comparaison à une semaine où l'exposition à la lumière était limitée par le port constant de lunettes fumées spéciales qui épousent la forme du visage et filtrent 98% de la lumière ambiante. Ces résultats, répliqués par d'autres groupes (Chang et al., 2011; Jasser et al., 2006; Smith et al., 2004), indiquent que la sensibilité du système circadien à la lumière varie en fonction de l'historique lumineux. Des changements environnementaux sur une plus longue période et leur impact sur la sensibilité circadienne à la lumière ont également été étudiés (Kawasaki et al., 2018). Par exemple, la sensibilité non visuelle à la lumière serait accrue lorsque les jours sont très courts durant l'hiver, en comparaison à l'été lorsque les jours sont plus longs et que les individus sont exposés à plus de lumière naturelle (Higuchi et al., 2007). Il semble également que le contraste entre la lumière et l'obscurité au cours du cycle jour-nuit affecte aussi la sensibilité non visuelle à la lumière au-delà de l'intensité absolue de l'exposition lumineuse (Owen et Arendt, 1992). En effet, l'absence d'obscurité durant la nuit biologique diminuerait la sensibilité circadienne le jour (Martinez-Nicolas et al., 2014). Un contraste franc entre le niveau d'exposition lumineux le jour et la nuit apparaît donc important. En somme, l'historique d'exposition lumineuse à court, moyen et long terme influence la sensibilité non visuelle à la lumière au-delà de l'intensité absolue de l'exposition lumineuse.

L'ajustement de l'horloge biologique par la lumière

Quel que soit le degré de sensibilité à la lumière, le facteur principal pour l'ajustement de l'horloge biologique est le moment de l'exposition à la lumière par rapport à l'heure biologique de l'individu concerné (Duffy et Wright, 2005; Roenneberg et al., 2003). En effet, un stimulus lumineux d'une intensité donnée chez un individu avec une sensibilité non visuelle donnée aura un effet totalement différent sur la phase circadienne s'il est administré à des moments différents. Généralement, un stimulus lumineux aura peu d'effet sur la phase circadienne s'il est administré durant le jour biologique (Duffy et Czeisler, 2009). En effet, l'horloge biologique s'attend à être exposée à la lumière durant le jour et produira donc seulement un petit ajustement, ou aucun effet significatif (Duffy et Wright, 2005). Cependant, durant la nuit biologique, l'effet induit par l'intervention lumineuse sur l'horloge sera maximal, soit en causant un délai ou une avance de la phase (Dumont et Beaulieu, 2007). Le point pivot entre l'effet de délai et l'effet d'avance de phase correspond au moment du minimum de la courbe de température corporelle lorsque celle-ci est mesurée en conditions contrôlées de laboratoire (Khalsa et al., 2003). Chez un individu chez

qui l'horloge biologique est bien synchronisée avec son horaire de sommeil, le minimum de température se produit habituellement environ deux heures avant l'heure habituelle du lever. Lorsque l'exposition à la lumière se produit avant le minimum de température corporelle, la phase circadienne suivante sera retardée, ce qui signifie que tous les rythmes circadiens, incluant le rythme circadien du signal d'éveil, seront décalés à une heure plus tardive (Minors et al., 1991). L'effet de retard de phase est maximal lorsque l'exposition lumineuse a lieu immédiatement avant le minimum de température corporelle. Un retard de phase moindre sera induit par une stimulation lumineuse durant la soirée et le début de la nuit biologique. Au contraire, l'exposition à la lumière immédiatement après le minimum de température corporelle aura pour effet d'induire une avance de phase (Khalsa et al., 2003). Une exposition lumineuse à la fin de la nuit biologique aura donc pour effet d'avancer l'horloge biologique, et tous les rythmes circadiens se produiront à une heure plus hâtive. Ici encore, l'effet maximal se produira avec une exposition lumineuse juste après le minimum de température corporelle.

2.5. Les rythmes ultradiens

Outre le rythme circadien, des rythmes de différentes durées influencent également le comportement et la biologie humaine. Des rythmes plus longs que 24 h, dits infradiens, tels que le rythme menstruel de 28 jours, sont bien documentés (Laje et al., 2018). Des rythmes ultradiens, plus courts que 24 h, sont également présents (Gerkema, 2002; Steele et Mistlberger, 2015). Ceux-ci peuvent être d'une durée de quelques secondes (tel le rythme cardiaque) à plusieurs heures. Un rythme ultradien du sommeil et de la vigilance a été suggéré par plusieurs auteurs au cours des années, afin d'expliquer les variations de la propension au sommeil et du niveau d'alerte au cours de la journée (Daan et Aschoff, 1981; Gerkema, 2002). La période exacte et les mécanismes de régulation biologique de ce rythme ultradien de la vigilance demeurent hypothétiques. Néanmoins, deux modèles ont été proposés pour rendre compte d'observations chez l'humain et l'animal de rythmes de veille-sommeil entre 90 minutes et 8 h (Blum et al., 2014; Kleitman, 1970). En effet, des rythmes ultradiens de l'activité ont été observés chez les nourrissons (Korte et al., 2001; Löhr et Siegmund, 1999; Menna-Barreto et al., 1993) ainsi que chez les personnes âgées souffrant de maladies neurodégénératives (Motohashi et al., 2000), ainsi que dans plusieurs modèles animaux (Dowse et al., 2010; Gerkema et al., 1991; van Oort et al., 2005).

Chez les bébés, durant les premiers mois de la vie, les épisodes de sommeil sont effectivement distribués sur toute la journée et semblent suivre un rythme régulier qui n'est pas circadien (Rivkees, 2003, 2007). La période exacte de ces rythmes a été sujette à débat pendant longtemps, puisque différentes équipes de recherche rapportaient des intervalles variables, en fonction de la méthodologie analytique employée (Löhr et Siegmund, 1999). Les études plus récentes semblent toutefois indiquer que le rythme ultradien d'éveil-sommeil a une période significativement plus longue que 90 minutes, variant entre 2 et 8 h selon l'individu et l'âge (Korte et al., 2001; Nishihara et al., 2002). Chez les personnes âgées atteintes de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, le rythme circadien veille-sommeil est fragilisé (Hatfield et al., 2004; Hofman et Swaab, 2006). Le sommeil devient plus fragmenté et des épisodes de sommeil surviennent durant le jour. Les études dans ces populations tendent à montrer une diminution de l'amplitude du rythme circadien veille-sommeil. Au moins un groupe de recherche a démontré la présence d'un rythme ultradien du sommeil et de l'éveil d'une période de 3 à 4 h dans cette population (Motohashi et al., 2000). L'étude de Motohashi (2000), chez des personnes âgées atteintes de démence et institutionnalisées dans un établissement de soin de longue durée, montrait une disparition du contraste jour-nuit de l'activité chez un tiers des participants. Chez certains patients, cette disparition du cycle jour-nuit était accompagnée de l'apparition d'un rythme ultradien. Ainsi, lorsque le rythme circadien du sommeil est fragile ou absent, un rythme ultradien pourrait devenir observable chez l'humain.

Chez l'animal, plusieurs espèces présentent des rythmes ultradiens dans le comportement et quelques études ont permis de poser des hypothèses sur le rôle de ces rythmes. D'abord, les rennes du Svalbard sont un exemple d'espèce chez qui l'on peut observer un rythme ultradien dans certaines circonstances (van Oort et al., 2007). En effet, ils montrent une disparition du rythme circadien locomoteur pendant les périodes de nuit polaire durant l'hiver (van Oort et al., 2005). Pendant ces périodes de plusieurs semaines où il n'y a pas d'indices environnementaux pour entrainer l'horloge circadienne, le comportement s'organise plutôt en cycles de 6 à 8 h (Berger et Streich, 2002; van Oort et al., 2005). Un autre exemple est le campagnol, un rongeur qui montre un rythme ultradien clair de l'activité, superposé au rythme circadien (Gerkema et al., 1991, 1993). Il a été proposé que pour cette espèce, le rythme ultradien servirait à créer une synchronie comportementale entre les individus et ainsi diminuer le risque de prédation. Un rythme ultradien locomoteur est également détectable chez la souris, mais il est moins évident,

étant masqué par le rythme circadien. Des méthodes analytiques qui annulent le rythme circadien dans les données doivent être utilisées pour l'observer (Dowse et al., 2010). Ainsi, les études animales suggèrent la présence de rythme ultradien locomoteur en plus du rythme circadien d'éveil-sommeil, dont les rôles potentiels sont encore à préciser (Gerckema, 2002).

Modèles BRAC

Le modèle BRAC (*Basic Rest-Activity Cycle*), développé par Nathaniel Kleitman (Kleitman, 1970), est le premier modèle qui tente d'expliquer la présence d'un rythme ultradien dans les niveaux de vigilance chez l'humain. Le modèle BRAC prédit des fluctuations régulières dans la vigilance et l'attention durant les moments d'éveil (Kleitman, 1982). Les épisodes de basse vigilance seraient des moments où la propension au sommeil est plus élevée durant le jour. Les périodes de ces variations de la vigilance seraient similaires à celle des cycles de sommeil lent et de sommeil paradoxal et donc varieraient de 90 à 120 minutes. Le modèle suggérerait que la rythmicité ultradienne dans le besoin de sommeil pourrait être importante pour l'adaptabilité et la flexibilité du cycle veille-sommeil circadien, notamment en permettant la présence d'épisodes de sommeil durant le jour biologique en cas de perturbation de l'épisode de sommeil principal (Kleitman, 1982). Le modèle a été développé notamment à la suite d'observations du rythme veille-sommeil chez les nourrissons.

Malgré qu'il ait suscité un intérêt important en recherche lors de son développement, le modèle BRAC est peu utilisé aujourd'hui. Quelques études appuyaient néanmoins l'idée d'un rythme ultradien d'éveil-sommeil chez l'humain en continuité avec l'alternance de sommeil lent et de sommeil paradoxal durant la nuit. Par exemple, un article de Lavie et Scherson (1981) a rapporté des variations de la propension au sommeil en utilisant un protocole de recherche qui manipule le rythme environnemental avec un intervalle très court (15 min d'éveil - 5 min d'opportunité de sommeil) pendant toute la journée. Les résultats montraient que la propension au sommeil léger augmente toutes les 100 min environ, soit selon un rythme de 14.4 cycles par jour. Une analyse exploratoire des données d'un des participants suggérerait que la propension au sommeil paradoxal montrait une périodicité similaire, entre 90 et 120 min par cycle. Une rythmicité comparable a été observée dans les attaques de sommeil chez les patients narcoleptiques (Nobili et al., 1996). En effet, les épisodes de sommeil paradoxal diurne qui sont caractéristiques de la narcolepsie semblent survenir selon le même rythme que l'épisode paradoxal durant la nuit, suggérant une continuité biologique entre ces deux concepts (De

Koninck et al., 1986). Néanmoins, cette théorie est peu favorisée actuellement, notamment en raison du lien fonctionnel qu'elle suggère entre l'alternance du sommeil lent et du sommeil paradoxal et celle du niveau de vigilance de jour, qui n'a pas été soutenu jusqu'à présent.

Modèle DUO (Dopaminergic Ultradian Oscillator)

Un modèle plus récent, basé sur des résultats expérimentaux chez l'animal, a renouvelé l'intérêt pour les rythmes ultradiens comportementaux. Dans un article de 2014, Blum et collaborateurs ont proposé qu'un oscillateur ultradien endogène contrôlé par la dopamine (d'où le nom Dopaminergic Ultradian Oscillator), indépendant du noyau suprachiasmatique et du rythme circadien, soit présent chez les mammifères (Blum et al., 2014). Les rythmes ultradiens générés par cet oscillateur, qui ont généralement une période autour de 2 à 6 h, seraient habituellement synchronisés (« *phase-locked* ») au rythme circadien, ce qui les rendraient difficiles à détecter dans des conditions normales. L'identification de ces rythmes serait aussi rendue difficile en raison de la variabilité de leur période, autant de manière intra-individuelle qu'interindividuelle et même inter-espèce, contrairement aux rythmes circadiens qui sont remarquablement robustes et faciles à observer chez la plupart des espèces étudiées (Bourguignon et Storch, 2017).

Ce modèle propose que les oscillations ultradiennes dans la vigilance soient modulées par une horloge dopaminergique, dans un réseau cérébral comprenant le noyau arqué (NA) et l'aire rétrochiasmatique (ARC). En effet, les travaux de Gerkema (Gerkema et al., 1990) ont permis de dissocier clairement les régions responsables de la génération du rythme circadien, soit le noyau suprachiasmatique, des rythmes ultradiens, contrôlés par le NA et l'ARC chez le campagnol commun. De fait, une lésion du NSC abolit le rythme circadien et rend les rythmes ultradiens évidents chez le campagnol. C'est seulement une lésion spécifique des régions du NA et de l'ARC (en l'absence ou en présence d'une lésion du NSC) qui permet d'observer un comportement locomoteur réellement arythmique (Gerkema, 2002; Gerkema et al., 1990). Ces études suggèrent donc que les rythmes ultradiens sont générés de façon endogène et distincte de l'horloge circadienne principale (Gerkema, 2002). Le rôle clé de la dopamine dans la modulation de la période des rythmes ultradiens a été mis en évidence dans des études utilisant des souris ayant soit une lésion complète du NSC ou une modification de l'expression des gènes de l'horloge circadienne tel que *Bmal1* et *Per2*, qui ont toutes les deux pour effet d'abolir les rythmes circadiens et de rendre manifeste un rythme ultradien locomoteur (Bunger et al., 2000; Miyazaki et al., 2007; Zheng et al., 1999). Dans ces modèles, la délétion des gènes des

transporteurs de la dopamine modifie la période des rythmes ultradiens (Blum et al., 2014). De plus, l'administration d'agoniste ou d'antagoniste de la dopamine a également pour effet de modifier la période du rythme ultradien chez ces souris. Un antagoniste de la dopamine, comme l'halopéridol, a pour effet de raccourcir la période, alors que l'administration de méthamphétamine (agoniste) a pour effet de l'allonger à plus de 24 h. Le modèle DUO permet donc de rendre compte de plusieurs observations animales et bien qu'aucune donnée chez l'humain ne supporte actuellement ce modèle, il ouvre plusieurs pistes pertinentes de recherche (Prendergast et Zucker, 2016). De plus, la période des rythmes ultradiens suggérée par le modèle DUO (2 à 8 h) s'accorde mieux avec les quelques observations chez l'humain, en début et fin de vie, que le modèle BRAC, dont la période de 90 à 120 min est significativement plus courte.

En somme, la présence d'un rythme ultradien de la vigilance et du sommeil chez l'humain en santé, plus flexible que le rythme circadien, a été proposée par plusieurs auteurs (Kleitman, 1982; Prendergast et Zucker, 2016). Lorsque le rythme circadien est affaibli, soit parce que celui-ci n'est pas complètement développé ou que les structures nécessaires à celui-ci ont subi des dommages, le rythme ultradien deviendrait plus saillant.

3. Troubles circadiens du sommeil

Selon la plus récente version de « *l'International Classification of Sleep Disorder* », les troubles du rythme circadien sont un patron persistant ou récurrent de perturbation du sommeil dû principalement à une altération du système de l'horloge circadienne, de ses mécanismes d'entraînement ou à une désynchronisation entre le rythme circadien endogène et les facteurs externes, qui affectent le moment ou la durée du sommeil (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Sack et al., 2007a; Sateia, 2014). Ces perturbations doivent entraîner une atteinte du fonctionnement quotidien (ex : scolaire, familial, professionnel) ou de la détresse (American Academy of Sleep Medicine, 2014). En contexte clinique, les patients souffrant d'un trouble circadien du sommeil se présentent fréquemment avec une plainte d'insomnie d'initiation ou de maintien, un sommeil fragmenté et de la somnolence diurne, suivant leur tentative de dormir à un moment inapproprié de leur rythme circadien (Abbott et al., 2017). Alors que l'on pourrait croire que la sévérité de la plainte serait associée au degré de désalignement entre l'horloge biologique et l'environnement, cela ne semble pas être le cas. Il s'avère que certaines personnes sont plus sensibles que d'autres aux effets d'une désynchronisation avec l'environnement et ont donc une

plainte plus importante, alors que le décalage objectivement documenté (p. ex. avec un test du début de sécrétion de la mélatonine) entre leur horloge interne et l'environnement est inférieur à celui d'autres patients avec le même diagnostic (Sack et al., 2007a). La sévérité de la plainte est également affectée par le moment et la fréquence des obligations sociales que doivent respecter les patients (Barion et Zee, 2007). En effet, un étudiant universitaire qui peut modifier son horaire pour ne pas avoir de cours le matin est moins susceptible de rapporter une atteinte importante au fonctionnement quotidien qu'un employé de bureau et parent d'enfant d'âge scolaire, qui a un horaire inflexible toute la semaine.

Actuellement, la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3) reconnaît six différents diagnostics de troubles circadiens du sommeil, qui peuvent être divisés en deux catégories, soit les troubles ayant une origine comportementale (dit exogène) et ceux dus à une perturbation intrinsèque du rythme circadien (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Léger et al., 2019). Deux troubles, soit celui du décalage horaire et celui d'adaptation au travail de nuit, ont une origine comportementale claire, c'est-à-dire que ces conditions découlent du comportement de l'individu qui crée un environnement anormal (vol transméridien ou travail de nuit) et non d'un mauvais fonctionnement de l'horloge biologique (Sack et al., 2007a). Les quatre autres troubles circadiens du sommeil sont plutôt considérés comme ayant une origine essentiellement intrinsèque, associée à une perturbation de l'horloge biologique, bien qu'il soit reconnu que des facteurs extrinsèques puissent contribuer à leur maintien (Auger, 2020). Le syndrome de retard de phase du sommeil (SRPS, traduction de « *Delayed Sleep-Wake Phase Disorder* ») est diagnostiqué lorsque l'épisode de sommeil survient plusieurs heures après l'heure désirée ou souhaitable pour répondre aux exigences sociales (ex : travail, école) (Steele et al., 2021). Le syndrome d'avance de phase du sommeil (SAPS, traduction de « *Advanced Sleep-Wake Phase Disorder* ») est l'exact opposé, avec un horaire de sommeil trop hâtif (Lee, 2020).

Le trouble du rythme différent de 24 h (traduction de « *Non-24-h Sleep-Wake Rhythm Disorder* ») survient lorsque la période circadienne est différente de 24 h et est mal entraînée (Emens, 2020; Hayakawa et al., 2005). Cette condition cause un décalage progressif et chronique de l'épisode de sommeil, qui se met alors à « tourner autour de l'horloge » (Garbazza et al., 2016). Ce trouble est surtout documenté chez les personnes aveugles chez qui le signal des cellules ganglionnaires sensible à la mélanopsine ne peut pas rejoindre le SCN (Skene et Arendt,

2007). Par conséquent, le rythme circadien ne peut pas être entraîné par la lumière et ces personnes ont donc un rythme circadien en « libre-cours » (free-running). De rares cas chez des personnes sans déficit visuel sont aussi décrits dans la littérature, généralement chez des personnes qui ont une période circadienne endogène significativement plus longue que 24 h (Hayakawa et al., 2005). Finalement, le trouble circadien le moins bien décrit est probablement le trouble du rythme veille-sommeil irrégulier (traduction de *irregular sleep-wake rhythm disorder*, ISWSD) (Dagan, 2002; Zee et Vitiello, 2009). Celui-ci est caractérisé par un affaiblissement ou même une disparition du rythme circadien d'éveil-sommeil, avec un sommeil fragmenté en plusieurs épisodes répartis à travers toute la journée (Goldfarb et Sharkey, 2020). Dans la présente thèse, nous allons nous intéresser à deux de ces troubles, soit le syndrome de retard de phase du sommeil et le trouble du rythme veille-sommeil irrégulier, que nous allons décrire en détail dans les prochaines sections.

3.1. Syndrome de retard de phase du sommeil

Le syndrome de retard de phase du sommeil (SRPS) se caractérise par un délai du principal épisode de sommeil par rapport à l'heure désirée et appropriée aux obligations sociales. Ce trouble comporte également une insomnie d'initiation importante lorsque l'individu tente de se coucher plus tôt, à une heure plus conventionnelle (Auger et al., 2015). L'heure précise du coucher ne fait pas partie de la définition formelle du SRPS, néanmoins, un délai de 2 à 6 h par rapport à l'heure de coucher désirée et socialement acceptable est considéré comme cliniquement significatif (Abbott et al., 2017). Afin de répondre aux obligations sociales (académiques, professionnelles ou familiales), les patients ont tendance à écourter leur nuit pour se lever à une heure socialement acceptable, induisant ainsi une privation de sommeil. Alors qu'une partie de la dette de sommeil peut être récupérée en allongeant l'épisode de sommeil la fin de semaine lorsque possible, la privation chronique de sommeil entraîne néanmoins des impacts importants sur la vie quotidienne, en premier lieu de la somnolence diurne (Gradisar et Crowley, 2013; Wilhelmsen-Langeland, 2012). Une baisse de performance académique, l'absentéisme et une augmentation de la prévalence de symptômes anxieux et dépressifs sont associés au SRPS (Abe et al., 2011; Kripke et al., 2008; Saxvig et al., 2012; Sivertsen et al., 2013). Le SRPS est également lié à une augmentation de la consommation d'alcool chez les jeunes, possiblement dans un but d'automédication (Lovato et al., 2013; Singleton et Wolfson, 2009), ainsi qu'au tabagisme (Saxvig et al., 2012). Étant donné les impacts sur une variété de sphères de vie, la

prévalence de ce trouble chez les adolescents et jeunes adultes est préoccupante (Crowley et al., 2007). En effet, la prévalence dans la population générale est décrite entre 1 et 2% en fonction de la définition opérationnelle (Abbott et al., 2017; Barion et Zee, 2007). Toutefois, la prévalence du trouble semble de situer entre 3 et 7% chez les adolescents et les jeunes adultes (Saxvig et al., 2012; Sivertsen et al., 2013; Sivertsen, Harvey, et al., 2015), mais pourrait affecter jusqu'à 15% des adolescents de façon sous-clinique (Wilhelmsen-Langeland, 2012).

L'étiologie du SRPS n'est pas encore entièrement comprise (Gradisar et Crowley, 2013). Plusieurs facteurs, certains biologiques, d'autres associés aux habitudes de vie et aux facteurs sociaux, seraient impliqués dans le développement et la persistance des symptômes. Le facteur le plus souvent évoqué est un décalage de la phase circadienne (Micic, Lovato, Gradisar, Ferguson, et al., 2016; Sack et al., 2007b). Les marqueurs de la phase circadienne, en particulier le début de la sécrétion de la mélatonine ainsi que le minimum de la température corporelle, présenteraient un décalage chez plusieurs patients avec un SRPS et surviendraient ainsi plus tardivement durant la nuit (Okawa et Uchiyama, 2007; Saxvig et al., 2013). Étant donné le lien étroit entre la phase circadienne et l'horaire de sommeil, il a été proposé que la documentation d'une phase tardive chez un patient pourrait servir à des fins diagnostiques pour ce trouble (Sateia, 2014). Par contre, ce décalage de la phase n'est pas systématiquement retrouvé chez tous les individus qui se plaignent d'un horaire trop tardif, suggérant que d'autres facteurs sont également impliqués (Murray et al., 2017). Ainsi, une phase circadienne tardive objectivement documentée par la mélatonine ou température corporelle ne fait pas partie des critères diagnostiques actuels pour le SRPS, les critères étant plutôt la plainte du patient et l'horaire de sommeil décalé tel que mesuré par un agenda de sommeil ou l'actigraphie (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Carter et Auger, 2020).

Le retard de la phase circadienne pourrait être la conséquence d'une période endogène significativement plus longue que la moyenne (Micic, Lovato, Gradisar, Ferguson, et al., 2016). Ceci produirait une difficulté à ajuster l'horloge circadienne et causerait systématiquement un retard de phase par rapport au cycle jour-nuit environnemental. Cette hypothèse est supportée par certaines études qui montrent une période endogène plus longue chez certains patients SRPS (Campbell et Murphy, 2007; Micic et al., 2013; Micic, Lovato, Gradisar, Burgess, et al., 2016).

Une augmentation de la sensibilité non visuelle à la lumière a aussi été proposée par plusieurs chercheurs comme un facteur contributif au SRPS (Aoki et al., 2001; Moderie et al., 2017; van der Meijden et al., 2016). Théoriquement, au moins deux mécanismes pourraient expliquer comment une augmentation de la sensibilité du système de photorécepteurs à la mélanopsine pourrait produire un retard de l'horaire de sommeil. Tout d'abord, une augmentation de l'effet stimulant de la lumière sur le niveau de vigilance en soirée pourrait contribuer aux difficultés d'endormissement rapportées par les patients. Ensuite, si l'effet circadien de la lumière est accru dans cette population, l'exposition à la lumière en soirée chez ces participants, en particulier à la lumière bleue, aurait pour effet de décaler la phase de l'horloge biologique, retardant ainsi l'heure du coucher (Dumont et Beaulieu, 2007).

Par ailleurs, la pression homéostatique, l'autre mécanisme régulant l'horaire de sommeil, pourrait également être impliquée (Uchiyama et al., 2000). Si la pression homéostatique s'accumule moins rapidement chez ces patients, leur besoin de sommeil sera insuffisant pour leur permettre d'initier le sommeil à une heure conventionnelle, même dans le cas d'une horloge circadienne bien ajustée à l'environnement.

L'influence sociale des pairs peut également participer au maintien et à la sévérité des symptômes, en particulier à l'adolescence (Abbott et al., 2017). Certains comportements, tels qu'une mauvaise hygiène de sommeil et des horaires irréguliers pourraient aussi accentuer les difficultés d'initiation du sommeil et la somnolence diurne (Gradisar et Crowley, 2013). Finalement, l'exposition à la lumière bleue à des moments inappropriés, en soirée, aurait pour effet de retarder l'horloge circadienne, et ainsi l'épisode de sommeil (Goulet et al., 2007). On sait que de nombreux jeunes adultes utilisent des appareils électroniques émettant de la lumière bleue en soirée, et même au lit, et ces habitudes contribuent possiblement au maintien du SRPS. Les jeunes adultes, en particulier d'âge universitaire, font un usage prolongé de médias électroniques, qui s'étend aux heures proches du coucher (Pham et al. 2021). Quelques études expérimentales ont documenté l'effet de plusieurs formes de médias électroniques (liseuse, écran d'ordinateur, téléphone intelligent) sur l'horaire de coucher et des marqueurs de phase du rythme circadien et rapportent généralement que l'usage de ces appareils retarde l'horloge biologique (Cajochen et al. 2011, Heo et al. 2017, Chang et al. 2015).

3.2. Trouble du rythme veille-sommeil irrégulier

Les individus qui présentent un trouble du rythme veille-sommeil irrégulier (TRVSI) montrent un rythme circadien veille-sommeil sévèrement perturbé, avec un sommeil fragmenté en plusieurs courts épisodes d'une durée de 1 à 4 h (Zee et Vitiello, 2009). Le sommeil n'est pas consolidé, puisqu'il n'y a pas d'épisode principal de sommeil qui survient chaque 24 h (Léger et al., 2019). La qualité de l'éveil est également affectée, puisque des épisodes de sommeil surviennent pendant le jour, et de la somnolence diurne fait donc partie des symptômes anticipés (Steele et al., 2021). La durée totale du sommeil sur 24 h reste toutefois normale pour l'âge chez la plupart des patients. Dans les cas où le rythme circadien d'éveil-sommeil est aboli dans le contexte du TRVSI, il n'est pas clair si le sommeil survient de manière entièrement arythmique à travers le jour ou s'il est distribué selon un rythme plus court (ultradien).

La prévalence de ce trouble est difficile à estimer puisqu'aucune étude épidémiologique de qualité n'a été conduite à son sujet (Abbott et al., 2017). Cependant, la littérature démontre que certaines populations sont clairement plus à risque de développer un TRVSI. Ainsi, ce trouble a d'abord été documenté chez les personnes âgées atteintes de maladies neurodégénératives, en particulier en cas d'institutionnalisation (Zee et al., 2013). Il est rapporté que, dans la maladie d'Alzheimer, l'amplitude du rythme veille-sommeil est affaiblie et se manifeste par une fragmentation du sommeil nocturne et la présence de siestes diurnes (Tranah et al., 2011). Dans les cas les plus sévères, la différence entre le jour et la nuit est abolie (Goldfarb et Sharkey, 2020). D'autre part, le TRVSI est à l'occasion observé chez des enfants présentant un trouble neurodéveloppemental (Accardo, 2019), tel qu'un trouble du spectre de l'autisme (Baker et Richdale, 2017), ainsi que dans des syndromes génétiques associés à une déficience intellectuelle, comme le syndrome d'Angleman (Takaesu et al., 2012) et le syndrome de Smith-Magenis (De Leersnyder et al., 2006; Richdale et Baker, 2019). Les personnes atteintes de la schizophrénie peuvent également présenter ce type de perturbation du sommeil, bien que le phénotype des troubles circadiens dans cette population soit très hétérogène (Bromundt et al., 2011; Goldfarb et Sharkey, 2020). Finalement, le TRVSI a également été décrit à la suite d'un TCC (Dagan, 2002; Goldfarb et Sharkey, 2020; Zee et Vitiello, 2009). Ayalon et al. (2007) ont trouvé que 36% des patients consultant en clinique de sommeil avec une plainte d'insomnie suivant un TCC léger présentaient plutôt un trouble circadien du sommeil, dont la moitié était un trouble du rythme veille-sommeil irrégulier (les autres patients ont reçu un diagnostic de

syndrome de retard de phase). Cette étude, avec un échantillon réduit, est néanmoins cohérente et soutient des observations faites en actigraphie, en particulier après un TCC modéré ou grave, qui indiquent une fragmentation sévère du sommeil (Chiu et al., 2013; Makley et al., 2009) et un besoin accru de sommeil pendant le jour (Chiu et al., 2014; Wiseman-Hakes et al., 2016). Duclos et al. (2013) ont également rapporté que le sommeil et l'éveil étaient fragmentés à travers le jour et la nuit dans cette même population durant la phase d'hospitalisation.

Puisque l'autonomie et la perception de soi sont atteintes chez beaucoup de patients souffrant du TRVSI, le diagnostic est souvent posé à la suite des observations des aidants ou du personnel soignant, pour qui ces dérèglements du sommeil constituent souvent un défi supplémentaire à gérer (Auger et al., 2015). De plus, comme le TRVSI est plus fréquent chez des populations très vulnérables, ces groupes cliniques sont peu propices aux protocoles expérimentaux rigoureux utilisés en chronobiologie pour départager l'influence de l'horloge biologique et de l'environnement. Pour cette raison, peu de données expérimentales sont disponibles et il est difficile de déterminer quels sont les facteurs causaux impliqués dans le TRVSI (Abbott et al., 2017; Zee et Vitiello, 2009). Une perturbation de l'horloge circadienne serait probablement la première cause. Toutefois, une perte de l'exposition aux zeitgebers nécessaires à l'entraînement du rythme, ou une diminution de leur efficacité, pourraient également être impliquées (Zee et Vitiello, 2009). Une meilleure caractérisation de l'alternance veille-sommeil, ainsi que des facteurs environnementaux présents en contexte écologique (exposition à la lumière, environnement hospitalier, médicaments) dans ces populations, pourraient certainement contribuer à mieux comprendre l'étiologie de ce trouble.

4. Les mesures ambulatoires en chronobiologie

La méthode standard clinique pour mesurer le sommeil est la polysomnographie (Hirshkowitz, 2016; Kushida et al., 2005). Celle-ci consiste en une combinaison d'électrodes d'électroencéphalographie, permettant de monitorer les changements d'activité cérébrale caractérisant le sommeil, avec des électrodes d'électromyographie et d'électrooculographie, mesurant respectivement le tonus musculaire et les mouvements oculaires (Hirshkowitz, 2017; Vecchierini et Launois-Rollinat, 2019). L'ensemble de ces trois mesures à travers la nuit permet de documenter avec précision les changements de stade de sommeil. Toutefois, il existe de nombreuses circonstances dans lesquelles la polysomnographie n'est pas réalisable ou

appropriée, notamment en raison de son coût relativement élevé et de l'inconfort associé (Van De Water et al., 2011). Pour la mesure des rythmes circadiens notamment, le sommeil et l'éveil doivent être mesurés pendant plusieurs jours afin d'évaluer la présence et la stabilité des rythmes, ce qui est difficilement envisageable avec la polysomnographie (Dagan et Eisenstein, 1999). Ainsi, 5 à 7 jours de mesures continues sont considérés comme adéquats pour estimer les paramètres des rythmes circadiens (Martin et Hakim, 2011; Van Someren, 2007). Comme le rythme veille-sommeil est également influencé par les facteurs environnementaux, il est aussi fortement recommandé de l'évaluer dans l'environnement habituel des individus. Bien que les expériences en laboratoire permettent d'obtenir des indications contrôlées et reproductibles sur le fonctionnement de l'horloge circadienne dans des populations cliniques, une étude en milieu écologique permet de mieux représenter les patrons de sommeil tels qu'ils se présentent au quotidien. Ainsi, des moniteurs ambulatoires ont été développés dans les dernières décennies afin de répondre à ce besoin et permettre l'évaluation du sommeil et du cycle veille-sommeil sur une longue période, en milieu écologique et avec un minimum d'inconfort (Stone et Ancoli-Israel, 2017). Ces appareils de petite taille nommés actigraphes, portés au poignet, constituent les prédécesseurs scientifiques des montres intelligentes et autres moniteurs d'activité destinés au large public (Acker et al., 2021). Plus récemment, des photomètres ambulatoires ont aussi été conçus pour mesurer l'exposition au principal synchroniseur circadien, la lumière.

4.1. Actigraphie

Un actigraphe est un appareil de mesure ambulatoire composé d'un accéléromètre permettant la détection du mouvement dans toutes les directions (Martin et Hakim, 2011; Sadeh, 2011; Stone et Ancoli-Israel, 2017). Ces appareils enregistrent l'activité selon une fréquence d'échantillonnage allant de quelques secondes à quelques minutes en fonction des réglages ou de l'appareil utilisé. La fréquence la plus souvent utilisée est d'un échantillon par minute. La collecte des données peut se poursuivre pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, avant de devoir être interrompue pour enregistrer les données ou recharger la batterie (Littner et al., 2003). À partir des données brutes, des algorithmes sous licence par les compagnies fabriquant certains de ces appareils permettent d'obtenir des décomptes d'activité minute par minute, qui sont ensuite utilisés pour des analyses plus détaillées (Ancoli-Israel et al., 2003). En premier lieu, l'algorithme établit le statut de chaque minute comme étant un état d'« activité » ou de « repos ». Bien que certains algorithmes utilisent simplement un seuil préétabli, c'est-à-dire un nombre de

mouvements par minute au-dessus duquel le participant est considéré actif, d'autres algorithmes plus spécialisés vont utiliser des méthodes de régression, comparant le nombre de mouvements de chaque minute à celui des précédentes et suivantes, afin d'identifier le statut de chaque minute. Ces algorithmes visent à identifier les épisodes de repos qui pourraient correspondre à des épisodes de sommeil (Tilmanne et al., 2009). Des études de validation comparant différents algorithmes de cotation automatique du sommeil ont montré une relativement bonne concordance avec la polysomnographie chez des individus en santé, sans trouble de sommeil (Martin et Hakim, 2011). Cependant, elles ont également montré que, dans des populations où le sommeil est plus fragmenté, ces algorithmes tendent à sous-estimer l'éveil et surestimer le temps de sommeil (de Souza et al., 2003; Paquet et al., 2007). En effet, la spécificité de la détection du sommeil est souvent une faiblesse de ces études, puisque de nombreuses minutes classifiées comme endormies sont en fait du temps où le participant est éveillé, mais physiquement inactif. Par conséquent, cette limitation a encouragé la validation de l'actigraphie dans des populations spécifiques. Par exemple, une étude de validation de l'actigraphie durant la nuit chez 6 patients hospitalisés après un traumatisme craniocérébral modéré à grave, ainsi qu'un groupe de patients hospitalisés pour des blessures traumatiques orthopédiques ou spinales a récemment été menée (Lauzier Bigué et al., 2020). La validation faite en comparant avec une polysomnographie a permis de montrer une bonne sensibilité pour détecter la présence de sommeil (88.6-93.4%) et une bonne précision au niveau du pourcentage de minutes correctement classifiées (84.3-85.6%). Néanmoins, la spécificité était effectivement inférieure (55.9-68.7%), c'est-à-dire moins performante pour détecter l'éveil, et les patients TCC tendaient à avoir une moins bonne correspondance entre l'actigraphie et la polysomnographie que pour les patients avec d'autres types de traumas. En conclusion, la détection de l'éveil, en particulier en l'absence de mouvement, est problématique dans cette étude, parallèlement aux résultats obtenus dans d'autres études de validation (Paquet et al., 2007). La performance de l'actigraphie chez les patients TCC s'avère donc comparable à d'autres populations qui présentent de la fragmentation du sommeil et les variables issues des algorithmes automatiques doivent être interprété avec prudence. Ainsi, dans le cas de l'utilisation de l'actigraphie dans une population qui présente une forte fragmentation du sommeil, il est plus adéquat de parler de rythme d'activité-repos, puisqu'une période inactive peut ne pas représenter du temps de sommeil (Sadeh, 2011). Encore mieux,

utiliser des méthodes d'analyse alternatives, qui ne reposent pas sur la caractérisation de chaque minute comme « active » ou « repos » afin de décrire le rythme circadien est recommandée.

En somme, l'actigraphie constitue une méthode facilement répétable, peu coûteuse et minimalement invasive afin de mesurer les rythmes d'activité-repos dans la population générale (Ancoli-Israel et al., 2003). Elle a aussi été utilisée dans de nombreuses populations cliniques pour son habileté à enregistrer l'activité sur une longue durée et donc percevoir des symptômes fluctuants (ex : insomnie, troubles du rythme circadien) (Littner et al., 2003). Elle est également une méthode de choix dans les cas où la collaboration des participants est limitée, par exemple avec les enfants en bas âge (Thomas et al., 2015), ou lorsqu'un enregistrement en laboratoire est peu envisageable (ex : personne âgée en institution, personne hospitalisée pour des soins critiques) (Darbyshire et al., 2018; Delaney et al., 2018; Watson, 2007). Néanmoins, il est important de considérer ses limitations particulières avec chacune de ces populations afin d'utiliser des méthodes d'analyses adaptées à la question de recherche afin d'éviter des conclusions erronées.

4.2. Mesure de l'exposition à la lumière

Dans les dernières années, avec le développement de la miniaturisation électronique, les actigraphes utilisés en recherche ont commencé à inclure de nombreux autres appareils de mesure, en plus de l'accéléromètre. C'est le cas de plusieurs modèles, qui permettent une analyse de paramètres cardiaques et respiratoires (ex : Philips Health Band) ou encore de l'exposition à la lumière dans l'environnement du participant (ex : Philips Actiwatch). Des photomètres ambulatoires permettant de mesurer l'intensité lumineuse sont intégrés aux bracelets d'actigraphes (Lucas et al., 2014). Contrairement aux modèles précédents qui mesuraient uniquement l'éclairement lumineux photopique, les nouveaux appareils tels que l'Actiwatch Spectrum mesurent également l'irradiance spectrale selon plusieurs longueurs d'onde. Bien que ces moniteurs soient faits pour être portés au poignet puisqu'ils sont intégrés au cadran d'une montre, il est toutefois possible de retirer le bracelet et d'attacher le cadran à une pince pour le porter au niveau du col (Figueiro et al., 2013). En effet, le niveau d'exposition lumineuse au niveau du poignet n'est pas représentatif de l'exposition lumineuse à la rétine, et il est donc préférable de choisir une meilleure position, plus représentative de l'intensité lumineuse que reçoit le participant.

L'éclairement lumineux correspond à la sensation de lumière telle que perçue par l'œil humain et est mesuré en lux (lx). Ce concept réfère à l'intensité du flux lumineux reçu et non à l'émission lumineuse par une source. Ainsi, l'éclairement d'une surface varie en fonction du type de source lumineuse, mais aussi de la distance par rapport à la source (Spitschan et al., 2019). L'éclairement en lux peut être mesuré par un luxmètre, muni d'une cellule photoélectrique. À titre d'exemple, l'Institut National de Recherche et de Sécurité de la France suggère que le niveau d'éclairage adéquat pour des tâches de lecture et d'écriture dans un bureau se situe autour de 500 lux (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2019). Par contraste, l'éclairement produit par une lampe de luminothérapie peut facilement atteindre 10 000 lux (Terman et Terman, 2005), alors que la lumière du soleil à l'extérieur par un jour dégagé atteint 100 000 lux. Comme il s'agit d'une mesure qui quantifie la perception humaine, toutes les longueurs d'onde qui sont perceptibles par l'œil humain sont incluses et cette mesure ne permet pas de documenter la présence de longueurs d'onde spécifiques. Néanmoins, toutes les sources lumineuses n'ont pas la même composition spectrale (c'est-à-dire la même contribution de différentes couleurs du spectre lumineux). Par exemple, certaines sources lumineuses vont inclure plus de bleu. C'est le cas des écrans rétroéclairés au DEL (diode électroluminescente), qui produisent environ deux fois plus de lumière bleue que leurs prédécesseurs (écran cathodique) (Cajochen et al., 2011). Étant donné la plus grande sensibilité des photorécepteurs à la mélanopsine aux longueurs d'onde de 480 nm (région du bleu), il est essentiel de mesurer la contribution spécifique de l'exposition à certaines longueurs d'onde pour l'étude des effets de la lumière sur le système circadien (Lucas et al., 2014).

À cette fin, l'irradiance spectrale est une mesure de l'intensité énergétique (rayonnement électromagnétique) du flux lumineux reçu sur une surface en fonction de la longueur d'onde. Ainsi, pour une bande de fréquence lumineuse spécifique, la puissance énergétique qui atteint une surface peut être quantifiée (en microwatt par cm^2), qu'elle soit perceptible ou non par l'humain (Spitschan et al., 2019). L'irradiance est mesurée par trois senseurs sur le moniteur ambulateur Actiwatch Spectrum (Phillips), permettant de documenter l'exposition à la lumière bleue, verte et rouge. Price et al. (2012) ont validé le pic de sensibilité ainsi que la bande de fréquence qui correspond à la moitié de la sensibilité maximale (*full width half-maximum*, FWHM) pour les senseurs bleus (pic à 460nm, FWHM 395-500nm), vert (pic à 500 nm, FWHM 474-550 nm) et rouge (pic à 655 nm, FWHM 600-695). Tel que relevé dans cette étude, le pic de sensibilité du

système circadien se situe entre ceux des senseurs bleu et vert ; les auteurs suggèrent donc une combinaison linéaire des résultats de ces deux senseurs selon un ratio de 5:1 afin de mieux représenter l'exposition lumineuse à laquelle le système circadien est le plus sensible.

4.3. Méthodes d'analyses

À partir des données brutes obtenues avec des moniteurs ambulatoires, plusieurs méthodes analytiques existent afin d'estimer les paramètres des rythmes circadiens. Cependant, malgré plusieurs décennies de recherche, il n'existe pas de consensus sur la méthode la plus appropriée à l'ensemble des populations cliniques étudiées (Calogiuri et al., 2013). En effet, toutes les méthodes comportent des avantages et des limitations, mathématiques ou théoriques, et pour faire un choix il est donc crucial de considérer les questions de recherche auxquelles ces méthodes doivent répondre, ainsi que les particularités des populations cliniques sur lesquelles elles sont utilisées (Díez-Noguera, 2013; Refinetti et al., 2007).

Cosinor

La méthode la plus fréquemment utilisée dans l'analyse des rythmes circadiens chez l'humain est le cosinor (Cornelissen, 2014). Celle-ci représente une solution relativement simple sur le plan mathématique puisqu'elle consiste à ajuster une (ou plusieurs) courbe sinusoïdale aux données rythmiques. La proportion de la variance dans ces données qui est expliquée par l'estimation du modèle sera documentée par le R^2 , un indice d'adéquation (*goodness-of-fit statistic*). C'est une méthode idéale afin de documenter plusieurs paramètres d'un rythme circadien, notamment l'amplitude, l'acrophase et le mesor qui sont déterminés à partir de la courbe ajustée (Cornelissen, 2021; Padhye et Hanneman, 2007). Le mesor correspond au niveau moyen de la variable mesurée, l'amplitude à la moitié de la différence entre le minimum et le maximum estimés, et l'acrophase au moment estimé du maximum de la courbe. Cependant, le modèle doit être calculé en fonction d'une période spécifiée a priori. Dans la méthode du cosinor classique, la seule période testée est celle de 24 h, qui représente le rythme circadien (Lentz, 1990; Van Cauter et Huyberegts, 1973). Cette méthode n'est donc pas appropriée si la question de recherche est de déterminer la période d'un rythme. Il ne s'agit pas de la seule limite de cette méthode, car bien qu'elle permette une bonne description de certains paramètres circadiens, les données doivent être stationnaires et correspondre à une forme sinusoïdale pour bien fonctionner. La stationnarité signifie que les paramètres à estimer doivent être stables dans le temps et la

méthode semble donc inappropriée pour documenter un changement dans le rythme chez un individu. Il s'agit d'une limite qui est toutefois présente dans la plupart des mesures de rythmicité, et peut être contournée en effectuant l'analyse sur des sections sérielles de données (par exemple en comparant les résultats d'une semaine 1 à ceux d'une semaine 2) (Padhye et Hanneman, 2007). Le cosinor a été utilisé afin de caractériser les rythmes circadiens dans plusieurs variables physiologiques et environnementales, notamment la température corporelle, la mélatonine et le rythme cardiaque auxquels il est particulièrement bien adapté, et parfois à l'exposition quotidienne à la lumière, (Dumont et al., 2001; Tabata et al., 2000; Vitiello et al., 1986).

La deuxième limite du cosinor s'applique en particulier aux analyses de rythme veille-sommeil et est plus difficile à contourner. Pour que l'ajustement du modèle soit adéquat, les données doivent correspondre plus ou moins à une courbe sinusoïdale (Cornelissen, 2014). Or, les données d'activité motrice, contrairement aux données d'exposition lumineuse, correspondent rarement à cette forme. Les périodes actives et inactives ne sont habituellement pas de la même durée et la transition entre celles-ci n'est pas progressive comme dans une courbe sinusoïdale. Le rythme activité-repos est mieux décrit par une forme d'onde carrée et certains modèles tentent d'adapter la méthode à cette réalité (Marler et al., 2006). Néanmoins, il reste que la méthode du cosinor exige un rythme régulier contenant un épisode majeur de repos (phase négative de l'onde) et un épisode actif (phase positive). La fragmentation du sommeil pendant la journée aura pour effet de diminuer grandement le R^2 et donc la confiance dans le modèle (Cornelissen, 2014). Le cosinor est donc moins approprié pour analyser le rythme veille-sommeil dans des populations cliniques qui présentent une importante fragmentation.

Analyses non paramétriques, ratio d'activité diurne (RAD) et autocorrélation

Outre le cosinor, plusieurs méthodes alternatives existent en chronobiologie pour analyser des données longitudinales, en particulier les données d'activité et de repos, afin de répondre à des questions de recherche différentes. Tout d'abord, la méthode non paramétrique proposée par Van Someren et collaborateurs (Van Someren et al., 1999) permet de documenter plusieurs aspects du rythme circadien sans utiliser le cosinor. En premier lieu, la moyenne des 10 h les plus actives et des 5 h les moins actives sur 24 h sont utilisées afin de calculer une variable d'amplitude du rythme sans devoir modéliser une courbe (Calogiuri et al., 2013). Ensuite, une variable de stabilité

interjour (« *inter-daily stability*, IS») permet de documenter la stabilité des rythmes d'une journée à l'autre. Une variable de variabilité intrajour (« *intra-daily variability* », IV) permet d'évaluer si les transitions entre la veille et le sommeil sont nombreuses au cours d'une même journée, suggérant une mauvaise consolidation du rythme veille-sommeil, en comparant la variance des changements d'heure en heure avec la variance de la journée complète (Díez-Noguera, 2013). Cette méthode a l'avantage, par rapport au cosinor, d'avoir peu de postulats à respecter pour l'employer, puisque les données ne doivent pas suivre une courbe sinusoïdale (Refinetti et al., 2007). Par contre, l'analyse non paramétrique ne permet pas de calculer certaines variables, notamment la période du rythme. De plus, bien que cette méthode ait été conçue pour l'utilisation dans des populations présentant une fragmentation du sommeil (Galasso et al., 2020; Kume et al., 2015), il est nécessaire de pouvoir détecter un épisode « actif » et un épisode « inactif » au cours des 24 h pour utiliser cette méthode.

Plus récemment, une méthode plus simple a été suggérée pour décrire le rythme veille-sommeil lorsque celui-ci est particulièrement fragmenté, soit le ratio d'activité diurne (RAD) (Duclos et al., 2013). Celui-ci est la proportion de l'activité totale sur 24 h qui survient durant le jour (ex : 7:00 -21:59) par rapport à l'activité sur 24 h. Le RAD est calculé en fonction d'un horaire standard, c'est-à-dire que le « jour » (ex. : 7:00 – 21:59) et la « nuit » (ex. : 22:00-6:59) sont déterminés à priori en fonction des contraintes environnementales du participant, par exemple l'horaire d'un hôpital. Cette mesure représente le degré de consolidation du sommeil durant la nuit et de l'activité durant le jour, ce qui signifie qu'un RAD faible indique que l'activité survient autant le jour que la nuit. Cette mesure est particulièrement pertinente lorsque le rythme veille-sommeil est sévèrement fragmenté, au point de rendre les autres méthodes inadéquates. Cette méthode offre toutefois relativement peu d'information sur le rythme circadien veille-sommeil. Ainsi, elle ne permet pas de confirmer la présence ou l'absence d'un rythme circadien, ne mesure pas la période, et donne peu d'information sur l'amplitude d'un rythme. De plus, cette méthode se base sur un horaire standard, utilisé chez tous les participants pour déterminer le jour et la nuit. Il est assumé que tous les patients suivront cet horaire sans grande déviation, ce qui est réaliste en contexte hospitalier, mais beaucoup moins lorsque les participants sont chez eux. Cette méthode a néanmoins été utile afin de documenter la consolidation du rythme veille-sommeil chez des patients ayant un TCC modéré à grave et hospitalisés en phase aigüe (Duclos et al., 2013, 2017, 2020), des patients atteints de lésions cérébrales graves

(Kjeldsen et al., 2021) et des enfants hospitalisés après une chirurgie majeure (Kudchadkar et al., 2019).

Finalement, les autocorrélations sont une méthode très simple sur le plan mathématique, qui évalue la corrélation de l'activité durant la journée avec elle-même, en introduisant un délai (Dowse et Ringo, 1989). L'autocorrélation permet donc de détecter la présence de rythme significatif, et ce, peu importe la période. En temps normal, la plus forte corrélation survient entre un point dans le temps et un point dans le temps avec 24 h d'intervalle, ce qui représente le rythme circadien. La force de la corrélation permet d'estimer la force du rythme. Toutefois, d'autres autocorrélations peuvent être significatives avec des périodes différentes, plus courtes ou plus longues. Ainsi, cette méthode permet de documenter la présence de multiples rythmes d'intensités et de périodes différentes (Refinetti et al., 2007). Il s'agit d'une des seules méthodes qui permet aisément de mesurer la période d'un rythme activité-repos. Un autre avantage de l'autocorrélation est qu'elle ne se base pas sur une courbe sinusoïdale, et peut être appliquée peu importe l'horaire de sommeil suivi par le participant (Refinetti et al., 2007). Par contre, cette méthode ne donne pas d'information sur la phase du sommeil ou sur la qualité ou la durée des périodes de repos du participant. Comme elle nécessite plusieurs jours d'enregistrement et ne fait pas d'hypothèse sur la période des rythmes à détecter, cette méthode est particulièrement pertinente à l'étude de rythmes ultradiens dans des enregistrements ambulatoires continus sur plusieurs jours ou semaines (Nishihara et al., 2002; Ohashi et al., 2002; Thomas et al., 2015).

En somme, il existe plusieurs méthodes analytiques permettant de caractériser différents aspects du rythme circadien chez l'humain. En fonction de la question de recherche, de la population étudiée et des limites inhérentes à ces méthodes, certaines seront plus appropriées.

5. Populations d'intérêt de cette thèse

Cette thèse met à profit les développements dans l'utilisation et l'analyse de données de moniteurs ambulatoires en chronobiologie humaine pour étudier les caractéristiques de deux troubles circadiens du sommeil : le trouble du sommeil en retard de phase chez les jeunes adultes et le trouble du rythme veille-sommeil irrégulier chez des patients hospitalisés à la suite d'un TCC modéré à grave.

5.1. Étude 1 : Jeunes adultes avec un horaire de sommeil trop tardif

Description de la population

La propension naturelle à se coucher et se réveiller plus ou moins tôt ou tard se nomme le chronotype (Roenneberg, Wirz-Justice, et al., 2003). Les personnes « couche-tôt » sont décrites comme ayant un chronotype du matin, alors que les oiseaux de nuit ont plutôt un chronotype de soir. Cette propension est répartie selon une courbe normale, avec la majorité de la population ayant un chronotype intermédiaire (Roenneberg et al., 2007). Les personnes ayant un chronotype extrême, qu'il soit tôt ou tard, auront plus de difficulté à ajuster leur horaire de sommeil atypique à leurs activités quotidiennes. Ainsi, les personnes avec un chronotype très tardif peuvent avoir de la difficulté à se lever assez tôt pour satisfaire leurs obligations professionnelles et sociales. Ceux pour qui ce décalage est le plus grand sont donc très à risque d'être diagnostiqués avec un syndrome de retard de phase du sommeil. Une plainte exprimée par le patient à propos de son horaire de sommeil constitue le principal critère diagnostique du trouble (Lack et al., 2009). Le chronotype serait influencé en partie par la génétique, avec notamment des mutations familiales bien décrites pour les chronotypes extrêmes du matin (Curtis et al., 2019; Jones et al., 1999) et un effet moins important, mais significatif sur les chronotypes du soir (Barclay et Gregory, 2013; Hur et al., 1998; Maukonen et al., 2020; Vink et al., 2001). L'autre déterminant important du chronotype est l'âge. Effectivement, on assiste à un changement vers un chronotype plus tardif chez les adolescents et jeunes adultes par rapport aux plus jeunes, suivi d'une avance du chronotype chez les adultes d'âge moyen et avancé (Randler et al., 2017). Les jeunes adultes sont donc plus à risque d'être diagnostiqués avec un retard de phase. Toutefois, plusieurs ne consultent pas de professionnel de la santé, malgré une plainte subjective à l'effet que leur horaire de sommeil est inadapté et que celui-ci a un impact négatif sur leur fonctionnement social, académique ou professionnel (Kivelä et al., 2018). Ainsi, les chronotypes très tardifs qui présentent une plainte subjective par rapport à leur sommeil représentent une population sous-clinique, non-diagnostiquée, du syndrome de retard de phase du sommeil.

Selon plusieurs études, un chronotype tardif est associé à une phase circadienne plus tardive, c'est-à-dire que les marqueurs de la phase circadienne tels que le minimum de température et le début de la sécrétion de mélatonine surviennent plus tardivement que chez les chronotypes intermédiaires (Chang et al., 2009; Duffy et al., 1999; Lack et al., 2009; Liu et al., 2000). Outre

les caractéristiques de la phase circadienne, d'autres facteurs physiologiques et environnementaux pourraient contribuer à un délai de l'horaire de sommeil chez les jeunes. En plus d'un DLMO tardif, indiquant une phase circadienne tardive, des études de notre laboratoire ont notamment montré une plus faible somnolence à l'heure habituelle du coucher, suggérant une plus lente accumulation de la pression homéostatique chez les jeunes adultes avec une plainte d'un horaire tardif et un chronotype tardif (Moderie et al., 2017). De plus, bien que les participants avec un horaire tardif ne montraient pas une sensibilité accrue aux effets de la lumière par rapport au groupe contrôle dans cette étude, des analyses supplémentaires ont montré que, parmi le groupe tardif, une plus grande suppression de mélatonine suite à une exposition lumineuse était corrélée avec un DLMO plus tardif, suggérant que parmi les individus avec un horaire de sommeil tardif, la sévérité de la problématique pourrait être liée à une plus grande sensibilité à la lumière. Toutefois, la cause de celle-ci n'est pas clairement élucidée, puisqu'il est possible que les participants tardifs évitent l'exposition à la lumière vive durant la journée, augmentant par conséquent leur sensibilité à la lumière (Dagan et Eisenstein, 1999; Maierova et al., 2016).

Les questions qui demeurent

L'un des facteurs qui pourrait contribuer à un horaire de sommeil tardif est l'exposition à la lumière bleue à un moment défavorable de l'horloge circadienne. En effet, une baisse d'exposition à la lumière bleue en matinée, ainsi qu'une augmentation de l'exposition en soirée pourraient contribuer à retarder l'horloge circadienne (Duffy et Wright, 2005; Roenneberg, Daan, et al., 2003; Wright et al., 2013). De plus, l'historique lumineux, c'est-à-dire le niveau moyen d'exposition à travers la journée, ainsi que l'amplitude du contraste lumineux jour-nuit, sont deux paramètres de l'exposition à la lumière qui pourraient modifier la sensibilité non visuelle à la lumière (Chang et al., 2011; Martinez-Nicolas et al., 2014). En effet, l'effet circadien de la lumière ne dépend pas seulement de l'intensité lumineuse absolue, mais également du contraste existant entre le jour et la nuit. À l'heure actuelle, peu d'études ont évalué l'influence de l'exposition lumineuse dans cette population. Par exemple, une étude de 2011 chez des adolescents avec un trouble de retard de phase a montré que l'exposition à la lumière blanche était augmentée en soirée et diminuée en matinée par rapport à un groupe contrôle (Auger et al., 2011). Néanmoins, il est clair que les différences dans l'horaire de sommeil expliquent en bonne partie ces différences, puisque les adolescents avec un retard de phase se couchent et se lèvent

plus tard. Lorsque l'exposition à la lumière était ajustée pour l'heure du coucher, l'exposition à la lumière était plutôt réduite en soirée chez ces patients. Une étude plus récente (Joo et al., 2017) analysant l'exposition à la lumière à travers la journée chez des adultes avec un syndrome de retard de phase du sommeil parvient à des conclusions similaires. Il est fort probable que les différences d'exposition lumineuse obtenue dans ces études soient expliquées par des horaires de sommeil différents, ce qui suggère que les profils d'exposition lumineuse doivent être comparés en tenant compte non seulement de l'heure de sommeil mais aussi de la phase circadienne des patients.

Une étude de Goulet et collaborateurs (Goulet et al., 2007) a montré que les individus avec un chronotype du matin étaient exposés à plus de lumière vive (plus de 1000 lux) pendant la journée que les chronotypes du soir. Cette étude a aussi évalué le profil d'exposition lumineuse de ces deux groupes en fonction de l'heure de la journée, mais également en fonction de la phase circadienne de chaque individu. Ils ont montré que les participants avec un chronotype du matin étaient exposés à plus de lumière le matin, tel qu'on peut l'anticiper en fonction de leur horaire de sommeil, mais que l'exposition à la lumière n'était pas différente lorsque considérée en fonction de leur phase circadienne. Néanmoins, les participants qui présentaient les phases les plus extrêmes, tel que mesurée par le DLMO, montraient des différences dans leur profil d'exposition en fonction de la phase, avec plus de lumière blanche dans les heures précédant le DLMO chez les très matinaux. En somme, cette étude suggère que les chronotypes extrêmes, dont les marqueurs de phase présentent un retard ou une avance significative, pourraient avoir des profils d'exposition lumineuse différents pendant leur temps éveillé. Néanmoins, cette étude a été effectuée dans une population qui ne présentait pas de plainte concernant leur horaire de sommeil, et n'a analysé que l'exposition photopique. On ne connaît donc pas la contribution spécifique de la lumière bleue, auquel le système circadien est particulièrement sensible, aux différences d'exposition lumineuse. Finalement, aucune étude n'a tenté de documenter le contraste d'intensité lumineuse jour-nuit, c'est-à-dire l'amplitude, dans cette population.

5.2. Étude 2 : Patients hospitalisés à la suite d'un traumatisme craniocérébral modéré à sévère

Définition du TCC modéré à grave

Un TCC est une altération du fonctionnement du cerveau, ou tout autre indice d'une pathologie cérébrale, causée par une force externe (Menon et al., 2010). Il s'agit d'une cause majeure de décès et d'invalidité, en particulier chez les jeunes adultes. La sévérité du TCC est couramment catégorisée en trois degrés, soit léger (ou commotion cérébrale), modéré et grave, grâce à l'échelle de Coma de Glasgow (Teasdale et Jennett, 1974). Les deux dernières catégories, qui représentent une entité clinique bien distincte d'une commotion cérébrale, nécessitent une hospitalisation dans la plupart des cas et sont accompagnées d'une perte de conscience de plus de trente minutes. Ce type de blessure est souvent associé à des lésions traumatiques visibles à l'examen neuroradiologique et à une amnésie post-traumatique (APT) prolongée qui peut aller de quelques jours à plusieurs semaines (Hart et al., 2016; Sherer et al., 2008). Même s'ils ne représentent qu'une faible proportion des cas (environ 10%), les TCC modérés et graves sont responsables de la plupart des décès, ainsi que d'une large proportion des coûts et des séquelles à long terme causés par les TCC (Maas et al., 2008). Il est rare qu'un TCC modéré à sévère survienne de façon isolée, les patients souffrant souvent de multiples fractures qui doivent également être traitées. Une grande proportion des patients ayant un TCC modéré à sévère doivent être hospitalisés aux soins intensifs et nécessiteront un long processus de réadaptation (Uomoto et McLean, 1989).

Conséquences générales d'un TCC

Les dommages neurologiques qui surviennent après un TCC modéré à grave peuvent être classés dans deux catégories, soit les blessures primaires et secondaires (Ghajar, 2000). Les blessures primaires surviennent au moment de l'impact et peuvent entraîner des contusions cérébrales et des hémorragies qui constituent un risque immédiat pour la vie. De plus, les lésions axonales diffuses (des déchirements des axones causés par une torsion des fibres) sont une autre forme de dommage primaire communément rencontré (Meythaler et al., 2001; Vieira et al., 2016). Les blessures secondaires comprennent quant à elles plusieurs processus physiologiques complexes, y compris une augmentation importante de la neuroinflammation, de l'œdème et une pression intracrânienne anormalement élevée (Greve et Zink, 2009; Nolan, 2005). Ces processus,

qui constituent une réponse à la blessure primaire, vont également causer des dommages cérébraux. En effet, ils réduisent la circulation sanguine cérébrale, ce qui entraîne de l'hypoxie et une diminution de l'apport en énergie, pouvant causer la mort neuronale (Werner et Engelhard, 2007).

Dans les jours et semaines suivant le TCC, après la sortie du coma, les patients hospitalisés pour un TCC modéré à grave manifestent fréquemment des symptômes neuropsychiatriques d'agitation, de désinhibition, de confusion, d'impulsivité et d'insomnie, mais également d'apathie et de somnolence diurne (Silver et al., 2011). En plus des symptômes neuropsychiatriques, des symptômes cognitifs, psychiatriques et somatiques sont fréquents pendant la récupération et affectent la qualité de vie des patients (Cole et Bailie, 2016; Riggio, 2011; Silver et al., 2011). Parmi ceux-ci, les troubles du sommeil constituent l'un des symptômes les plus souvent rapportés à long terme chez les survivants d'un TCC (Mantua et al., 2018; Mathias et Alvaro, 2012; Ponsford et al., 2013).

Sommeil et rythmes circadiens après un TCC

L'actigraphie a été envisagée comme une alternative non invasive et peu coûteuse pour documenter les perturbations du sommeil pendant la phase aiguë, par exemple durant l'hospitalisation après un TCC (Zollman et al., 2010). Jusqu'à maintenant, plusieurs équipes ont utilisé avec succès l'actigraphie pour documenter des troubles du sommeil et du rythme circadien pendant la phase aiguë (ou post-aiguë) d'un TCC (Chiu et al., 2013; Duclos et al., 2013; Makley et al., 2009). Ces études ont révélé une réduction de l'efficacité du sommeil, un plus long temps total de sommeil, plus d'éveils après l'endormissement, plus de fragmentation du sommeil et une absence de consolidation du cycle veille-sommeil. L'intégrité du rythme circadien d'éveil-sommeil, notamment avec des mesures s'intéressant particulièrement aux rythmes, a été moins bien décrite (Angerer et al., 2020; Blume et al., 2017).

Plusieurs études antérieures de notre laboratoire ont documenté la fragmentation très sévère du rythme activité-repos, notamment à l'aide du ratio d'activité diurne. Ces altérations du rythme activité-repos ne sont pas seulement dues à l'hospitalisation, qui est un contexte par ailleurs peu favorable au sommeil, puisque des patients hospitalisés dans un contexte similaire (blessure orthopédique ou spinale grave), mais en l'absence de traumatisme à la tête, présentent un rythme activité-repos assez bien préservé (Duclos et al., 2020). Ces études ont montré que les

patients qui présentaient le rythme d'activité le moins consolidé étaient également ceux qui récupéraient moins au congé de l'hôpital (Duclos et al., 2013). Ces études ont également mis en lumière une dissociation entre le rythme d'activité motrice et celui de la production de mélatonine. En effet, les patients TCC présentaient des problèmes de consolidation du rythme activité-repos alors que leur rythme de la mélatonine demeurait essentiellement intact (Duclos et al., 2020). Leur production de mélatonine suivait un patron clairement circadien et était comparable aux autres patients hospitalisés sans TCC qui présentaient un rythme activité-repos consolidé.

Quelques études se sont également attardées aux perturbations du rythme circadien après une atteinte neurologique, mais dans la phase post-aigüe. Une étude portant sur des patients ayant subi un TCC léger et ayant une plainte de sommeil (Ayalon et al., 2007) montre que plusieurs patients présentaient un trouble circadien du sommeil notamment un trouble du rythme veille-sommeil irrégulier ou un retard de phase. Tous ces patients présentaient néanmoins un rythme circadien de la production de mélatonine et la plupart avaient également un rythme circadien de la température. Cette étude tend à confirmer l'idée que le rythme comportemental est spécifiquement atteint après une blessure neurologique. Une étude effectuée chez des patients avec une blessure neurologique plus sévère et un désordre de la conscience (d'origine traumatique ou anoxique) enregistrés en actigraphie entre 1 et 290 mois après l'incident montre que 16% des patients ne présentaient pas de rythme circadien de l'activité (Cruse et al., 2013). Cette étude recherchait spécifiquement la présence d'un rythme circadien et la détection de rythme ultradien (plus court) ou infradien (plus long que 24h) plus fort que le rythme circadien était considéré comme un critère indiquant l'absence de rythme circadien.

Questions qui demeurent

En somme, les quelques études portant sur le rythme circadien de l'activité après une blessure neurologique indiquent que le rythme est perturbé de façon précoce et que bien que ces altérations tendent à se dissiper au courant de la récupération fonctionnelle et neurologique, certains patients continuent de présenter des troubles du rythme circadien du sommeil de façon chronique (Ayalon et al., 2007; Boivin et al., 2003; Duclos et al., 2014). Toutefois, la nature de ces altérations du rythme veille-sommeil reste à décrire de façon plus précise. En effet, bien que ces études suggèrent que le rythme circadien d'activité-repos soit réduit ou même absent, on ne

sait pas comment s'organisent les périodes de repos et d'activité à travers 24 h. Il n'est pas clair si le repos et l'activité sont répartis de façon entièrement aléatoire (arythmique) ou s'ils présentent simplement un rythme différent de 24 h. Dans les autres populations qui présentent également un trouble du rythme veille-sommeil irrégulier, des rythmes ultradiens ont été documentés (Motohashi et al., 2000), de même que chez les enfants qui ne présentent pas encore un rythme circadien consolidé (Löhr et Siegmund, 1999). Si un rythme ultradien est effectivement présent, aucune étude n'a tenté de documenter l'impact potentiel des interventions médicales et de la médication reçue sur l'entraînement du rythme veille-sommeil.

6. Objectifs et hypothèses

L'objectif général de la thèse est de caractériser et décrire l'association entre plusieurs facteurs non liés à l'horloge circadienne et les rythmes circadiens de veille-sommeil dans des populations souffrant de troubles du rythme circadien, en utilisant des mesures ambulatoires qui permettent d'évaluer les patients dans leur environnement actuel et de façon non invasive.

La première étude de cette thèse a pour objectif de comparer l'exposition lumineuse, en lumière photopique (lumière blanche perçue) et en lumière bleue (ayant une influence maximale sur le système circadien), entre 14 individus avec un horaire de sommeil trop tardif et 14 participants contrôle ayant un horaire de sommeil normal. Les profils d'exposition quotidienne ont été comparés en valeur absolue et relative par rapport à l'exposition moyenne sur 24h. De plus, les profils ont été comparés en fonction de l'heure réelle, mais également en fonction de la phase circadienne de chaque individu. L'amplitude des profils d'exposition lumineuse a également été comparée. L'hypothèse principale de cette étude est que, premièrement les individus avec un horaire tardif seront exposés à plus de lumière bleue à des moments qui produisent un retard de phase du rythme d'éveil-sommeil, c'est-à-dire avant le minimum de température, et moins de lumière bleue lors des moments qui produisent une avance de phase. Deuxièmement, le contraste jour-nuit sera réduit. Finalement, l'utilisation d'appareils électroniques durant la soirée, qui sont une source de lumière bleue importante, a été documentée. Une hypothèse secondaire testée dans ce projet est que les participants avec un horaire de sommeil tardif rapporteront plus d'utilisation d'appareils électroniques produisant de la lumière bleue dans les heures précédant le coucher.

L'objectif de la deuxième étude est de caractériser l'organisation du rythme veille-sommeil chez les patients TCC qui présentent une altération du rythme circadien du comportement. L'hypothèse du projet est qu'un rythme d'une période inférieure à 24h (ultradien) est présent en l'absence d'un rythme circadien clair. L'objectif secondaire est de décrire l'évolution de ces rythmes pendant la récupération à la suite du trauma. L'hypothèse est que ces rythmes ultradiens seront plus forts en début de récupération, et que le rythme circadien, faible au départ, deviendra plus important au fur et à mesure de la récupération. Finalement, le dernier objectif est de documenter plusieurs possibles influences sur le rythme veille-sommeil, notamment les interventions du personnel et la prise de médicaments qui sont connues pour influencer le sommeil ou la vigilance chez ces patients, afin de vérifier si certaines de ces variables pourraient expliquer ou contribuer à la période des rythmes ultradiens. Pour ce faire, 42 patients ayant survécu à un TCC modéré à grave ont été comparés à 30 patients hospitalisés pour des blessures orthopédiques graves (BOG). Ceux-ci sont hospitalisés dans des unités de soins similaires et reçoivent des médicaments comparables. L'actigraphie a été menée en continu pendant au moins 10 jours ou jusqu'au congé de l'hôpital et les données ont été analysées par autocorrélation afin de détecter la présence d'un rythme, peu importe la période. Toutes les médicaments connues pour influencer le sommeil ou la vigilance ont été extraites du dossier médical, ainsi que leur dose et moment d'administration. De même, les interventions des infirmières ont également été comptabilisées afin de décrire leur impact potentiel sur le rythme veille-sommeil.

Chapitre 2 – Partie Expérimentale

Article 1 : Daily profiles of light exposure and evening use of light-emitting devices in young adults complaining of a delayed sleep schedule

Solenne Van der Maren^{1,2}, Christophe Moderie^{1,3}, Catherine Duclos^{1,3}, Jean Paquet¹,
Véronique Daneault¹ and Marie Dumont^{1,3}

¹Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Sacre-Coeur Hospital of Montreal;

²Department of Psychology and ³Department of Psychiatry, University of Montreal, Quebec, Canada

Article publié dans le journal :

Van der Maren, S., Moderie, C., Duclos, C., Paquet, J., Daneault, V. et Dumont, M. (2018). Daily Profiles of Light Exposure and Evening Use of Light-emitting Devices in Young Adults Complaining of a Delayed Sleep Schedule. *Journal of Biological Rhythms*, 0748730418757007. <https://doi.org/10.1177/0748730418757007>

ABSTRACT

A number of factors can contribute to a delayed sleep schedule. An important one could be a daily profile of light exposure favoring a later circadian phase. This study aimed to compare light exposure between 14 young adults complaining of a delayed sleep schedule and 14 matched controls, and to identify possible associations between habitual light exposure and circadian phase. Exposure to white and blue light was recorded with ambulatory monitors for 7 consecutive days. Participants also noted their daily use of light-emitting devices before bedtime. Endogenous circadian phase was estimated with the dim light melatonin onset (DLMO) in the laboratory. The amplitude of the light-dark cycle to which the subjects were exposed was smaller in delayed than in control subjects, and smaller amplitude was associated with a later DLMO. Smaller amplitude was due to both decreased exposure in the daytime and to increased exposure at night. Total exposure to blue light, but not to white light, was lower in delayed subjects, possibly due to lower exposure to blue-rich outdoors light. Lower daily exposure to blue light was associated with a later DLMO. Timing of relative increases and decreases of light exposure in relation to endogenous circadian phase was also compared between the two groups. In delayed subjects, there was a relatively higher exposure to white and blue light two hours after DLMO, a circadian time with maximal phase-delaying effect. Delayed participants also had higher exposure to light 8-10 hours after DLMO, which occurred mostly during their sleep episode but may have some phase-advancing effects. Self-reported use of light-emitting devices before bedtime was higher in delayed than in control subjects, and associated with a later DLMO. This study suggests that individuals complaining of a delayed sleep schedule engage in light-related behaviors favoring a later circadian phase and a later bedtime.

Keywords: *light exposure, blue light, circadian, circadian phase, circadian sleep disorders, sleep schedule, chronotype, DSPD, ambulatory recordings, circadian entrainment, light-emitting devices.*

INTRODUCTION

A late sleep schedule is common in young adults and is often associated with a delayed circadian phase of entrainment (Micic et al., 2016). Given that the main environmental synchronizer used by the central circadian clock to entrain to the 24-h day is the light-dark cycle (Duffy and Wright, 2005), daily light exposure may contribute to a delayed circadian phase in individuals complaining of a late sleep schedule.

Two aspects of habitual 24-h light exposure profiles need to be considered in ambulatory subjects: the amplitude of the light-dark cycle to which the individuals are exposed, and the timing of exposure to relatively higher intensities of light over the 24 hours. The amplitude of the day-night contrast in light intensity defines the strength of the light-dark cycle as a circadian synchronizer (Roenneberg et al., 2003a). In individuals with an endogenous period longer than 24 h, which is the case for most humans (Duffy et al., 2011), theory of entrainment predicts that a smaller amplitude of the light-dark cycle leads to a later circadian phase (Roenneberg et al., 2003a). Indeed, previous studies have reported lower daily average of minutes spent outdoors in individuals with a later sleep schedule (Roenneberg et al., 2003b; Harada et al., 2002; Goulet et al., 2007; Scheuermaier et al., 2010), which may decrease their exposure to bright, blue-rich light and lower the amplitude of the light-dark cycle to which they are exposed.

In addition to day-night contrast, timing of light exposure is a crucial factor involved in circadian entrainment (Duffy and Wright, 2005). It has been proposed that increased light exposure in the evening or early night may delay circadian phase, thereby contributing to the difficulty in advancing bedtime and wake time in individuals complaining of a late sleep schedule (Auger et al., 2011; Chang et al., 2009; Joo et al., 2017). However, the effect of light exposure on circadian phase does not depend on the timing of light exposure in relation to sleep time, but rather in relation to the individual's endogenous circadian phase (Roenneberg et al., 2003a), which can be determined by the onset of melatonin production measured in dim light (the "dim light melatonin onset", or DLMO) (Benloucif et al., 2008; Lewy et al., 1999). DLMO occurs on average about 2.5 h before habitual bedtime (Martin and Eastman, 2002; Mongrain et al., 2004), but was found to be much earlier in a significant proportion of late sleepers (Moderie et al., 2017, Mongrain et al., 2004, Murray et al., 2017). Therefore, describing the timing of light exposure in relation to habitual sleep time does not necessarily provide the same information as its

distribution in relation to circadian phase. Moreover, the circadian system does not respond to specific light intensities but rather to the relative increases and decreases of light levels throughout the 24 hours (Beersma et al., 2009; Duffy and Wright, 2005; Usui, 2000). Consequently, it is advised to assess the relative distribution of light exposure over the 24 hours, rather than absolute light intensities, when interpreting the timing of light exposure in relation to circadian phase. Finally, even though the full spectrum of light contributes to circadian entrainment, the circadian system is most sensitive to short wavelengths in the range of 460-480 nm (blue light) (Lockley et al., 2003; Lucas et al., 2014). When characterizing the light-dark cycle in relation to circadian entrainment in late sleepers, it is therefore of interest to evaluate habitual exposure not only to white light, but also specifically to blue light.

Light, and especially blue light, not only has circadian effects but also stimulant properties (Chellappa et al., 2011; Vandewalle et al., 2016). Therefore, light exposure before bedtime can increase arousal levels and contribute to delaying sleep onset. Over the past decade, technologies using light-emitting diodes (LEDs) have become increasingly popular and are widespread in the screens of backlit devices such as computers, tablets and cell phones (Tosini et al., 2016). Blue light from these devices has a relatively low intensity, but the peak of emission closely matches the peak of sensitivity of the circadian system (Cajochen et al., 2011; Gronli et al., 2016), and can therefore produce significant physiological effects. Some recent studies support the hypothesis that the use of light-emitting devices before bedtime contributes to delaying bedtime and circadian phase (Chang et al., 2015; Gradisar et al., 2013; Green et al., 2017). To date, habitual use of light-emitting devices before bedtime has not been examined in individuals complaining of a late sleep schedule.

The present study aims to characterize habitual exposure to both white and blue light in young adults complaining of a delayed sleep schedule compared to matched control subjects, and to identify possible associations between habitual light exposure and circadian phase. It was hypothesized that, compared to control subjects, individuals complaining of a delayed sleep schedule 1) are exposed to a light-dark cycle of a smaller amplitude, due to lower daytime exposure and/or higher nighttime exposure, 2) are exposed to relatively higher light intensities at circadian times producing phase delays, and 3) report a greater use of light-emitting devices in the 3 hours before their habitual bedtime.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Twenty-eight healthy young adults (18 to 28 years old) were recruited through advertisements displayed at universities and on the research center's website. Fourteen subjects (8 women, 6 men, 21.3 ± 1.2 years old) were included in the "delayed group"; inclusion criteria were a habitual bedtime later than midnight with a complaint of a difficulty adapting their sleep timing to standard work/school schedules. They were compared to a control group composed of 14 matched subjects (8 women, 6 men, 22.1 ± 2.5 years old) who had no complaint about their sleep schedule and reported a habitual bedtime before midnight. Details on subjects' selection can be found in Moderie et al. (2017) and subjects' characteristics are presented in Table 1. Briefly, all subjects were non-smokers and reported to be in good health. No participant had significant depressive symptoms (score >19) on the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D, Morin et al., 2011), and none were using a medication known to affect sleep or light sensitivity. All subjects were examined by an optometrist to exclude retinopathy or abnormal color vision. The study was approved by the ethics committee of the Sacre-Coeur Hospital of Montreal [#2013-878]. All participants signed the approved consent form and received a financial compensation for their participation.

Procedures

The research protocol included 7 days of ambulatory recordings followed by an 8-h laboratory session during which circadian phase was estimated with salivary DLMO. The study was conducted year-round but most participants were assessed in summer (10 control and 8 delayed subjects). Sunrise and sunset times during the week of ambulatory recordings, as well as photoperiod duration, were not significantly different between the two groups of subjects (see Table 1).

Tableau 1. Characteristics of the participants and photoperiod during the study (mean \pm SD).

	Delayed Subjects (8 women, 6 men)	Control Subjects (8 women, 6 men)	p
Age (y)	21.3 \pm 1.2	22.1 \pm 2.5	0.30
CES-D score	8.76 \pm 5.7	5.64 \pm 5.4	0.15
Mean bedtime ¹ (h:min)	01:44 \pm 1:15	23:35 \pm 0:28	<0.001
Mean waketime ¹ (h:min)	09:33 \pm 1:14	08:16 \pm 0:54	0.005
Target bedtime (TB) (h:m)	01:36 \pm 1:14	23:15 \pm 0:14	N/A
Mean sleep duration ¹ (h)	7.8 \pm 0.5	8.6 \pm 0.7	0.001
DLMO (h:min)	23:03 \pm 1:27	21:13 \pm 1:00	0.001
Mean photoperiod (h) ^{1,2}	12.44 \pm 2.85	13.74 \pm 2.50	0.21
Sunset time (h:min) on the last day ²	18:07 \pm 1:17	18:47 \pm 1:29	0.22
Sunrise time (h:min) on the last day ²	05:40 \pm 1:23	05:03 \pm 1:13	0.22

¹During the week of ambulatory recording. ²Source: <http://www.NRC-CNRC.gc.ca/eng/services/sunrise>. CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. DLMO: Salivary dim light melatonin onset. N/A: not applicable (inclusion criteria).

Sleep Schedule and Sleep Diary

Participants completed a 1-week screening sleep diary prior to the study, while following their habitual sleep schedule. Based on the mean bedtime during the screening week and after discussion with the participants, a target bedtime reflecting their habitual bedtime was chosen. Target bedtime was on average 01:36 (\pm 1:14) in the delayed group and 23:15 (\pm 0:14) in the control group (Table 1). Participants kept their target bedtime (\pm 1h) for the 7 days of ambulatory recordings, as confirmed with 24-h wrist actigraphy (Actiwatch-2, Philips-Respironics, Andover, MA, USA). Wake time was not restricted. Participants also had to fill out a sleep diary asking for their bedtime, wake time and moments when ambulatory monitors were not worn. Bedtime and wake time during the week of ambulatory recordings were determined according to the best fit between sleep diary data and activity data collected with the wrist actigraph.

The sleep diary also included a question regarding the evening use of light-emitting devices (cell phone, tablet, computer, TV, etc.). Participants were asked to report which device was used, at what time, and for how long. For each subject, the number of minutes of use during the 3 h prior to bedtime was averaged over the 7 days of recording.

Ambulatory Light Recording

Light exposure was measured with an ambulatory photometer (Actiwatch Spectrum, Philips-Respironics, Andover, MA, USA) equipped to record light exposure by 1-min epochs for white light and for three wavelength bands corresponding to blue (400-500 nm), green (500-600 nm) and red (600-700 nm) light. Wrist bands were removed and replaced by a secure clip allowing the subjects to pin the monitor over their clothes (including overcoats when outside), at shoulder height. Participants were instructed to wear the monitor at all times when awake, and to place the monitor face up on their bedside table during nighttime sleep. They had to press the event marker when they removed the monitor at bedtime and again when they put it back on at wake time. Participants were also asked to note in their diary all periods longer than 30 minutes when they removed the device because of incompatible activities (e.g., going to the swimming pool).

Four Spectrum monitors were used for the study. A calibration was conducted at the beginning of the study to standardize light intensities measured by the different monitors. Four calibration curves were calculated for each monitor: one for white light, and using narrow band-pass filters (Edmund Optics Inc. Barrington, NJ, USA) one for blue (480 nm), green (550 nm) and red (620 nm) light, respectively. Data recorded with the Spectrum monitors were compared to data obtained in the same conditions using a photometer (Lutron LX-1108, Duncan Instruments Canada Ltd, Weston, ON, Canada) for white light (in lux), and a radiometer (PM100D, Thorlabs, NJ, USA) for blue, green and red lights (in $\mu\text{W}/\text{cm}^2$). Linear correction factors were then calculated and applied to the data recorded with each sensor of each monitor during the study.

As noted by Price et al. (2012), wavelengths around 480 nm are inadequately measured by the Spectrum monitors and attributed in part to the green sensor sensitivity range rather than the blue. Following the authors' recommendation, a linear combination of the data from the blue and green sensors was calculated with a ratio of 5:1 to provide a better approximation of blue light exposure.

Circadian Phase Assessment

Circadian phase was estimated with the salivary DLMO measured in controlled conditions in the laboratory. Details of the procedure are provided in a previous publication (Moderie et al., 2017). Briefly, participants were admitted to the laboratory 5 h before their habitual bedtime and remained seated except for brief trips to the connecting bathroom. Twelve samples were collected at 30 min intervals in dim light (< 5 lux at eye level), starting 30 min after admission. The use of light-emitting devices was not permitted. Melatonin concentration was determined with Bühlmann Direct Saliva Melatonin ELISA (ALPCO Diagnostics, Windham, NH, USA). The time of DLMO was calculated by interpolation using the higher of two criteria: 3 pg/mL or the mean plus two standard deviations (SD) of the first three samples. This threshold provided estimates of DLMO within 15 min of those estimated visually from the melatonin curves.

Data Analysis

Except for light data recorded during sleep time, data recorded when the subjects reported not wearing the monitor were removed from the data set, as well as data recorded during any period of more than 30 consecutive minutes of stable light exposure and no activity, suggesting that the monitor was not worn (Goulet et al., 2007). Light data were log-transformed to normalize the distribution. For each day of each subject, light data were averaged for each hour of the day. Only hours with a minimum of 30 minutes of valid data were kept for the analyses. Hourly data from each day were then averaged for each hour over the 7 days of recording. For each hour, averaged data of each subject included a minimum of 4 days of valid data. Amplitude of the exposure to the light-dark cycle was estimated for each participant with a regression model, fitting a cosine curve to hourly data of each subject, using the least squares method. The formula is the same as the one used for single-component cosinor analysis (Cornelissen, 2014): $Y(t) = M + A\cos(2\pi t/\tau + \phi) + e(t)$, where M is the mesor (a rhythm-adjusted mean), A is the amplitude (half the extent of predictable variation within a cycle), ϕ is the acrophase (time of highest values in the cycle), τ is the period (set at 24 h in our analyses), $e(t)$ is the error term, and t is time. Amplitude of estimated curves was compared between groups with t-tests, and Pearson correlations were computed between amplitude and DLMO.

Daily profiles of log-transformed light exposure data were compared between the two groups using Group-by-Time (2x24) repeated-measures analyses of variance (ANOVA). Huynh-Feldt correction was applied to repeated measures but original degrees of freedom are reported. A significant interaction was followed by simple effect analyses to assess group differences at each hour of the day. For the analyses in relation to circadian phase, hourly data of white and blue light exposure were first transformed in percent of the daily mean of each subject to obtain relative profiles of light exposure, independent from total light exposure. Data in percent of the mean were then averaged for each hour before and after DLMO. Relative light exposure profiles were then compared between the two groups using 2x24 repeated-measures ANOVA.

Finally, minutes of reported use of light-emitting devices during the 3 h before bedtime, averaged over the 7 days of sleep diaries, were compared between the two groups using t-tests. Associations between minutes of use of light-emitting devices before bedtime and circadian phase were assessed with Pearson correlations.

Analyses were performed using SPSS (version 24, IBM, Armonk, NY, USA). Significance was set at $p \leq 0.05$. The correction controlling for the false discovery rate (FDR) was applied to simple effect analyses to adjust significance levels for multiple comparisons (Benjamini and Hochberg, 1995). Data are presented as mean \pm SD, except when specified otherwise.

RESULTS

Sleep Schedule and Circadian Phase

Participants' sleep schedule during the week of ambulatory recording, as well as the circadian phase estimated with the DLMO in the laboratory, were reported in a previous publication (Moderie et al., 2017) and are presented in Table 1. Real bedtime confirmed with actigraphy was close to target bedtime in both groups. Wake time was later and sleep duration shorter in the delayed compared to the control group. DLMO was about 2 h later in the delayed group than in the control group.

Amplitude of Daily Exposure to the Light-Dark Cycle

Estimated amplitude of daily exposure to the light-dark cycle estimated with cosinor analyses was lower in the group of delayed participants compared to controls, for exposure to white light

($p=0.001$) and to blue light ($p=0.02$). A lower amplitude of exposure to the light-dark cycle was associated with a later DLMO for both white light ($r=-0.61$, $p=0.001$) and blue light ($r=-0.53$, $p=0.004$).

Hourly profiles of exposure to white and blue light are illustrated in Figure 1. For white light, there was no significant main effect of Group ($F_{1,26}=2.04$; $p=0.17$). A Group-by-Time interaction ($F_{23,598}=6.96$; $p<0.001$) revealed more exposure during the night in delayed than in control subjects, but more exposure for control subjects in the morning. The association between averaged daily exposure to white light and DLMO was not significant ($r=-0.29$, $p=0.14$).

For exposure to blue light, the Group effect showed that the delayed subjects were less exposed to blue light over the 24 h compared to controls ($F_{1,26}=4.54$; $p=0.04$). The Group-by-Time interaction was also significant ($F_{23,598}=3.81$; $p=0.008$). As illustrated in Figure 1 (lower panel), delayed participants tended to be less exposed to blue light in the daytime, and significantly so at 11:00 and 12:00 h. However, their exposure to blue light was significantly higher during the 23:00 to 02:00 h interval. Lower daily exposure to blue light was significantly associated with a later DLMO ($r=-0.46$, $p=0.01$).

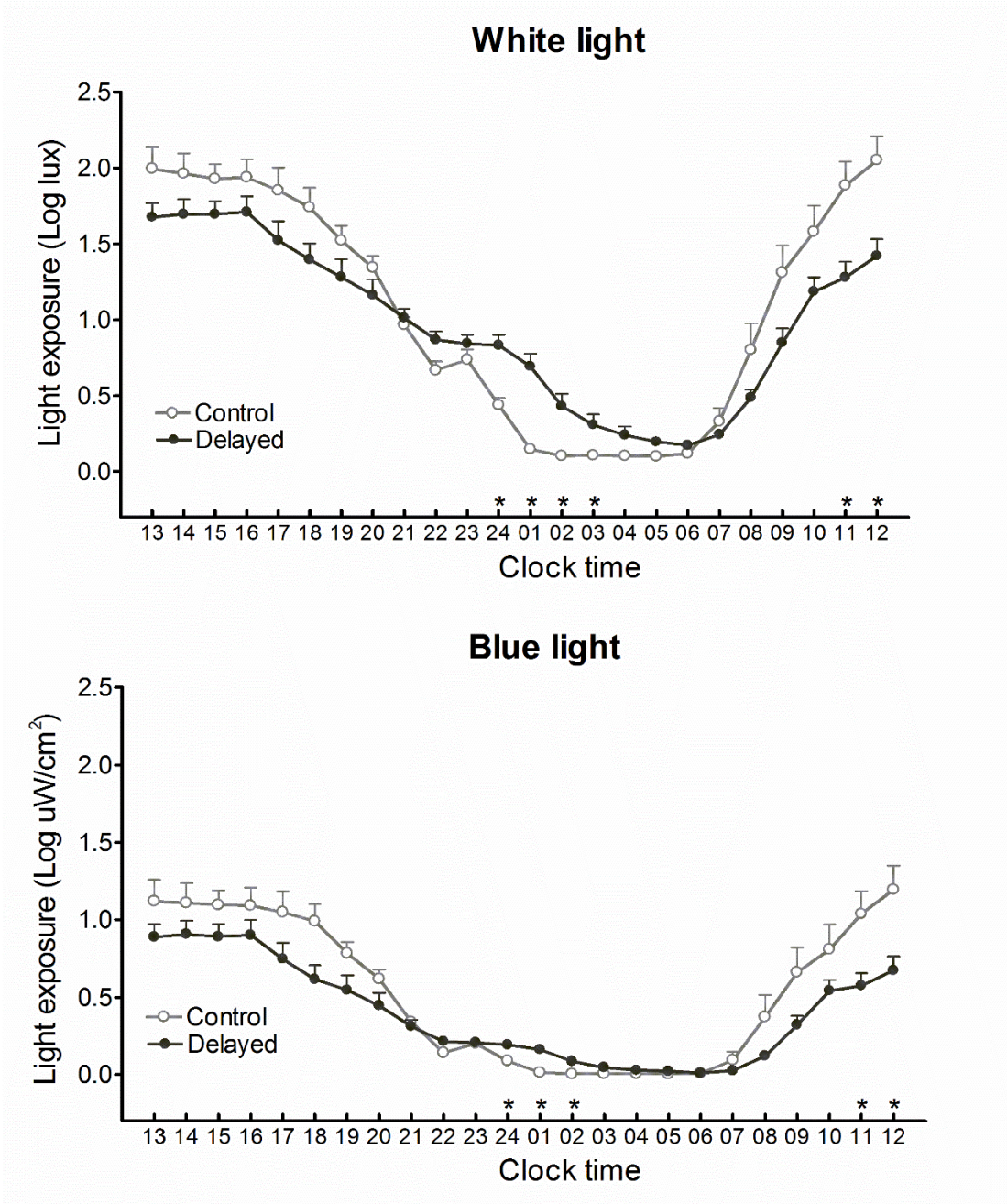


Figure 1. Light exposure (mean and SEM of log-transformed data) according to clock time, averaged for each hour over the week of ambulatory recording for the participants with a delayed sleep schedule (black circles) and for the control subjects (open circles). Upper panel: exposure to white light; lower panel: exposure to blue light. Each hour represents data of the prior 60 min. Asterisks indicate significant differences ($p \leq 0.05$) between the two groups after FDR correction.

Relative Distribution of Light Exposure in Relation to Circadian Phase

Figure 2 shows the profiles of relative hourly distribution (in percent of daily mean) of light exposure expressed in relation to DLMO. For white light, there was a significant Group-by-Time interaction ($F_{23,598} = 5.76$; $p < 0.001$) showing relatively higher exposure in the delayed group 2 h after DLMO, 5 h after DLMO, and during the interval covering 7–10 h after DLMO. Compared to delayed subjects, control subjects were relatively more exposed to white light in the interval 1–7 h before DLMO.

Relative blue light exposure in relation to DLMO showed similar group differences as with white light, but for shorter intervals: relative blue light exposure was higher in the delayed group 2 h after DLMO and again 9–10 h after DLMO (Group-by-Time interaction: ($F_{23,598} = 4.17$; $p < 0.001$), but was higher in the control group 2–5 h before DLMO.

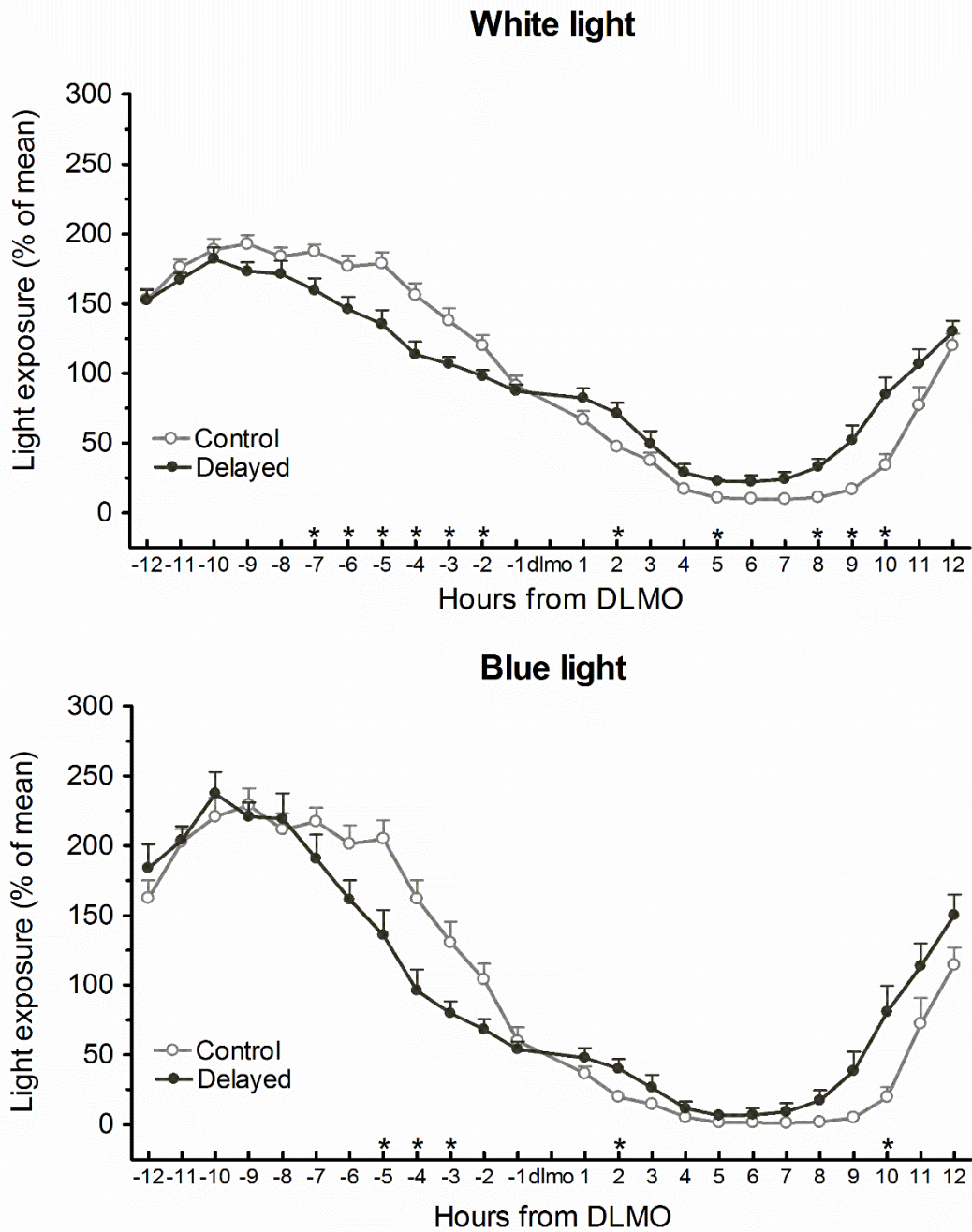


Figure 2. Relative light exposure (mean and SEM of % of daily mean) expressed in relation to salivary dim light melatonin onset (DLMO). Upper panel: exposure to white light; lower panel: exposure to blue light. -1 includes relative light exposure at DLMO and the prior 59 min, +1 includes the 60 min after DLMO. Asterisks indicate significant differences ($p \leq 0.05$) between the two groups after FDR correction.

Use of Light-Emitting Devices before Bedtime

Information was missing for one control participant. Participants with a delayed sleep schedule reported more time using light-emitting devices in the 3 h before bedtime compared to control subjects (101.9 ± 40.6 min vs. 59.9 ± 39.1 min, respectively, $p= 0.01$). As shown in Figure 3, this difference was largely due to the use of computers. This group difference was reflected in the positive correlation between mean minutes of use and habitual bedtime, both for all devices ($r= 0.38$, $p= 0.05$) and for the computer only ($r= 0.40$, $p= 0.04$). More minutes of use of light-emitting devices before bedtime was significantly correlated with a later DLMO, both for all devices ($r= 0.39$, $p= 0.04$) and for computer use only ($r= 0.46$, $p= 0.02$). The latter correlation is illustrated in Figure 4. When averaged over the week, the number of minutes of computer use in the 3 h before bedtime was associated with ambulatory light-exposure measures at that time, both for blue ($r= 0.38$, $p=0.05$) and white light ($r= 0.50$, $p=0.007$).

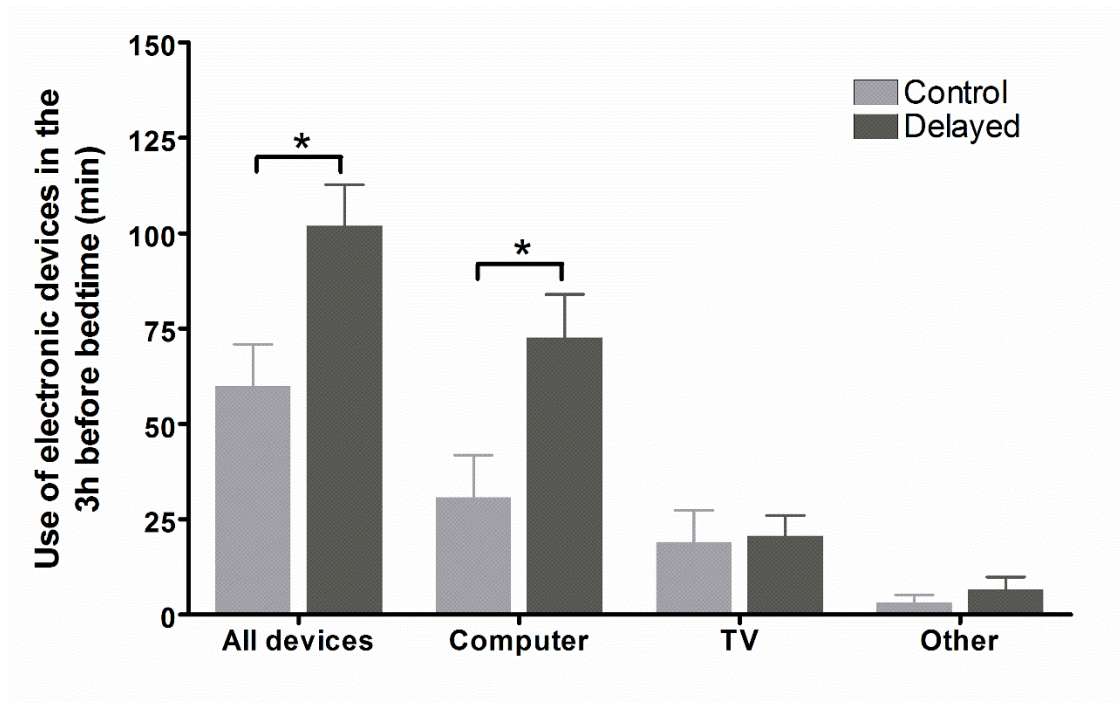


Figure 3. Self-reported minutes (mean and SEM) of use of light-emitting devices in the 3 h before bedtime for control subjects (grey bars) and for the subjects with a delayed sleep schedule (black bars), averaged over the week of ambulatory recording. The “other” category includes mostly the use of tablets and cell phones. Asterisks indicate significant differences ($p \leq 0.05$) between the two groups.

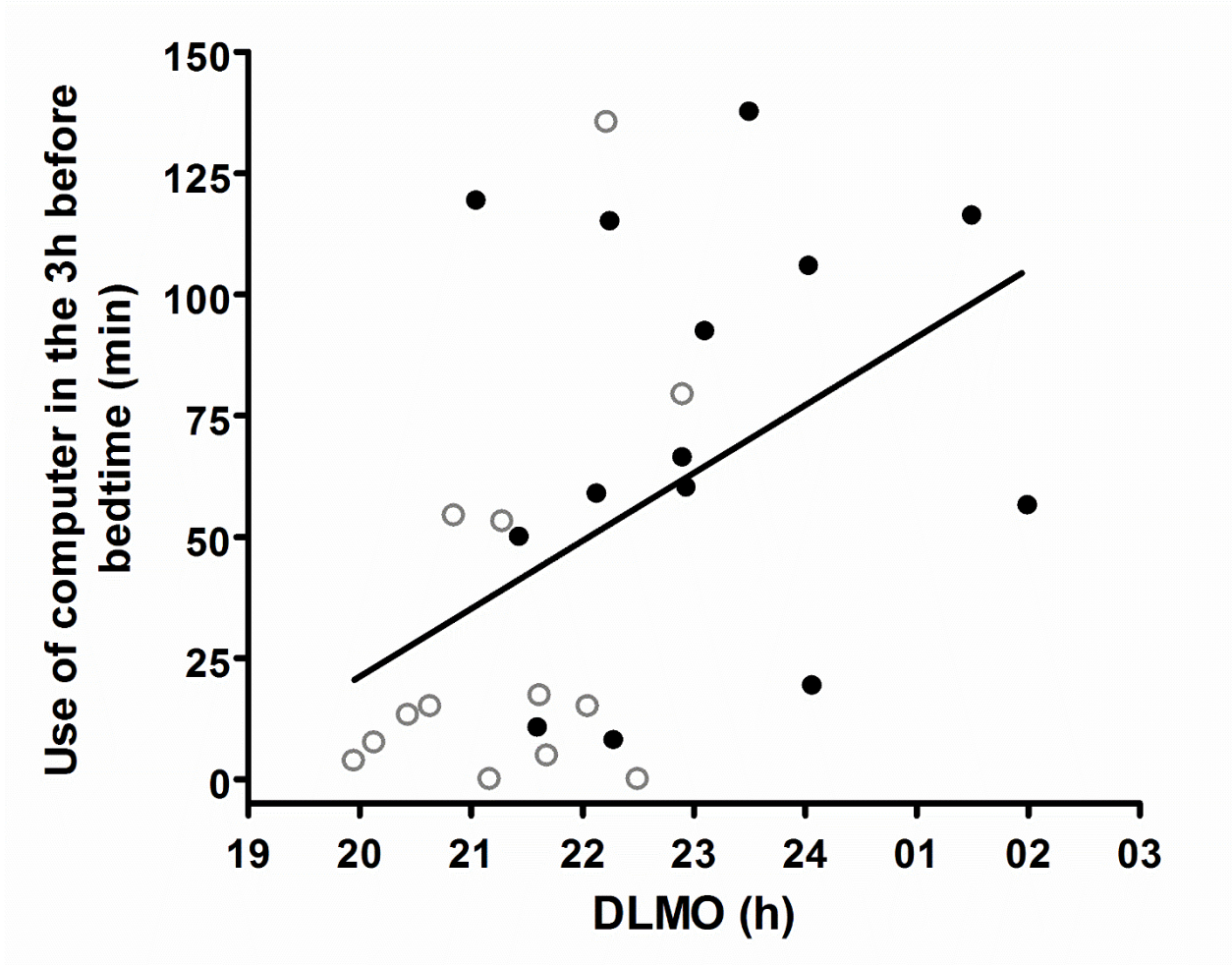


Figure 4. Correlation ($r= 0.46$; $p= 0.02$) between minutes of computer use in the 3 h before bedtime averaged during the week of recording, and circadian phase assessed in the laboratory with the dim light melatonin onset (DLMO). Delayed subjects are identified with closed circles and controls with open circles.

DISCUSSION

Amplitude of Daily Exposure to the Light-Dark Cycle

The estimated amplitude of the light-dark cycle to which the subjects were exposed was significantly smaller in delayed than in control subjects, both for white and blue light. Such smaller amplitude seems to result both from higher nighttime exposure and lower daytime exposure in delayed participants (Fig. 1). This smaller amplitude may represent a smaller day-night contrast and thus a weaker synchronizing signal in the delayed group. As mentioned before,

according to the entrainment theory, a weaker entrainment signal will set internal time at a later phase in individuals with an endogenous period longer than 24 h (Roenneberg et al., 2003a). Since late sleepers have a long circadian period (Duffy et al., 2001; Micic et al., 2013), a lower amplitude of 24-h light-dark exposure may contribute to delaying their circadian phase. This hypothesis is supported by the strong correlation found between a lower amplitude of 24-h light-dark exposure and a later DLMO in our participants, both for white and blue light exposure.

Hourly profiles of exposure to white light showed results similar to those previously reported in evening chronotypes (Goulet et al., 2007) and in patients with delayed sleep disorder (Auger et al., 2011; Joo et al., 2017), with less exposure in the morning and more exposure at night in delayed than in control participants. We also found the same pattern for blue light exposure. These results are consistent with group differences in wake times and bedtimes (Table 1) and therefore largely reflect the sleep schedule of the two groups of participants. However, delayed subjects also showed lower daytime exposure that cannot be explained by sleep timing. As illustrated in Figure 1, decreased light exposure in the daytime was a general trend in delayed subjects, statistically significant at 11:00 and 12:00 h, observed even when subjects of both groups were awake and when natural light was available. Individuals suffering from delayed sleep schedule often mention avoiding bright sunlight (unpublished observations). An association between a late sleep schedule and self-reported photophobia was also found in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder who also suffer from delayed sleep (Kooij and Bijlenga, 2014; van Veen et al., 2010). Delayed individuals may therefore adopt a behavior that tends to shield them from natural bright light. This hypothesis will need more systematic assessments, but it is supported by laboratory results obtained in self-selected lighting condition showing that, except for the first 2 h after wake time, late sleepers choose a lower light intensity than early chronotypes at all times of the day (Maierova et al., 2016).

Total light exposure did not differ between the two groups for white light, similar to the results reported in late sleepers in previous studies (Goulet et al., 2007; Joo et al., 2017). However, the delayed group was exposed to significantly less blue light over the 24h, possibly because they were less exposed to bright, blue-rich outdoors light. Lower daily exposure to blue light showed a strong correlation with a later circadian phase, which supports the hypothesis that blue light exposure may play a specific role in circadian entrainment and suggests that the

measure of blue light exposure in ambulatory subjects may provide unique information in addition to exposure to white light.

Relative Distribution of Light Exposure in Relation to Circadian Phase

The relative distribution over the 24-h revealed an increased exposure to both white and blue light during the 1–2 h interval after DLMO in the delayed compared to the control group (Fig. 2). According to the phase-response curve (PRC) to light, this increase occurs at the circadian time having the largest phase-delaying effect (Khalsa et al., 2003), and may therefore contribute to a later circadian phase. The 1–2 h interval after DLMO occurs before bedtime in most subjects and blue light cannot come from natural light at that time. Then, increased white and blue light exposure during this interval may reflect the higher use of light-emitting devices reported by delayed participants in the 3 h before bedtime.

The relative distribution of white light exposure also showed higher exposure in the delayed group for the 7–10 h interval after DLMO, also significant for the 9-10 h interval for blue light. This observation may appear counterintuitive as this interval is located in the phase-advancing portion of the PRC (Khalsa et al., 2003). Our group previously reported a similar observation in evening chronotypes who, compared to morning chronotypes, showed increased exposure to white light 9–12 h after DLMO (Goulet et al., 2007). We thus propose the same interpretation that a phase-advancing light signal may help to maintain a stable phase of entrainment and prevent a further delay that could lead eventually to a non-24-h sleep-wake rhythm. The 7–10 h interval after DLMO corresponds to the last part of the sleep episode, during which the light monitor recorded bedroom illumination from the bedside table. Therefore, most subjects had their eyes closed during that time, but exposure to light through the eyelids may still have some phase-advancing effects (Terman and Terman, 2010). It is not possible to know whether this increased morning light exposure resulted from voluntary behavior, but the data suggest that the delayed subjects did not feel the need for dark curtains to sleep in the morning, thereby allowing light to reach the eyes in the advancing portion of the PRC.

Use of Light-Emitting Devices before Bedtime

Sleep diary data on the use of light-emitting devices in the 3 h before bedtime showed that individuals with delayed sleep were greater users of electronic devices compared to controls. This

difference was especially true for the use of computers (Fig. 3). The correlation between minutes of computer use and light exposure points to computers as a main source of increased light exposure before bedtime. That this relation was true not only for white light but also for blue light, is consistent with the high content of blue light measured in LED-backlit computer screens (Cajochen et al., 2011). A causal relationship cannot be established from the significant association between minutes of use of light-emitting devices before bedtime and circadian phase, but knowing the phase-delaying (Rüger et al., 2013), melatonin-suppressing (West et al., 2011) and stimulating effects (Chellappa et al., 2011) of blue light at that time of day, this behavior is expected to make advancing bedtime even harder and may contribute to the complaint of a delayed sleep schedule.

Limitations and Conclusions

Ambulatory measures of blue light exposure are subject to many limitations. Ambulatory monitors have a limited precision and, even when worn at shoulder height, how much light actually reaches the retina remains an approximation. However, ambulatory recordings appeared quite useful to compare profiles of light exposure between groups of subjects, and the correspondence between light exposure profiles and sleep-wake schedules, as well as the association between blue light exposure and timing of use of light-emitting devices, support the validity of the data. Daily profiles of light exposure allow for an estimation of the day-night contrast, which provides relevant information in the context of the theory of entrainment. To our knowledge, there is no validated measure to quantify the day-night contrast in 24-h light exposure, a characteristic that was rarely investigated in ambulatory light recordings. Light exposure over the 24 h shows a sinusoidal distribution, and data from Figure 1 suggest a smaller amplitude of the daily variation in delayed than in control subjects. We believe that the fitting of cosine curves provided a useful approximation to quantify this difference. This analysis is often applied to estimate amplitude of biological rhythms (Cornelissen, 2014), and was previously used to assess ambulatory profiles of light exposure in infants (Tsai et al., 2011). However, development of more refined analytic tools would help better characterize this parameter of light exposure in future studies.

In conclusion, our results show that the differences in daily light exposure profiles between individuals complaining of a late sleep schedule and controls go beyond the expected differences

due to their later sleep schedule within the natural photoperiod. Some differences seem behavior-related, especially the lower light exposure in the daytime and the increased exposure before bedtime associated with the use of light-emitting devices. To help individuals who complain of difficulties advancing their sleep schedule, our results provide support to interventions aiming at increasing morning light exposure (e.g., Münch et al., 2016) and day-night contrast in light intensity (e.g., Najjar et al., 2014), and at decreasing light exposure, especially blue light, before bedtime (e.g., Esaki et al., 2016; van der Lely et al., 2015).

REFERENCES

- Auger RR, Burgess HJ, Dierkhising RA, Sharma RG, Slocumb NL (2011) Light exposure among adolescents with delayed sleep phase disorder: A prospective cohort study. *Chronobiol Int* 28:911-920.
- Beersma DGM, Comas M, Hut RA, Gordijn MCM, Rueger M, Daan S (2009) The progression of circadian phase during light exposure in animals and humans. *J Biol Rhythms* 24:153-160.
- Benjamini Y, Hochberg Y (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc B* 57:289-300.
- Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, Parry BL, Revell VL (2008) Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med* 4:66-69.
- Cajochen C, Frey S, Anders D, Späti J, Bues M, Pross A, Mager R, Wirz-Justice A, 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.
- Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA (2015) Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:1232-1237.
- Chang A-M, Reid KJ, Gourineri R, Zee PC (2009) Sleep timing and circadian phase in delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms* 24:313-321.
- Chellappa SL, Steiner R, Blattner P, Oelhafen P, Götz T, 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.
- Cornelissen G (2014) Cosinor-based rhythmometry. *Theo Biol Med Model* 11:16. Duffy JF, Cain SW, Chang A-M, Phillips AJK, Münch MY, Gronfier C, Wyatt JK, Dijk D-J, Wright KP, Jr., Czeisler CA (2011) Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(suppl 3): 15602-15608.
- Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA (2001) Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci* 115:895-899.
- Duffy JF, Wright Jr KP (2005) Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms* 20:326-338.

- Esaki Y, Kitajima T, Ito Y, Koike S, Nakao Y, Tsuchiya A, Hirose M, Iwata N (2016) Wearing blue light-blocking glasses in the evening advances circadian rhythms in the patients with delayed sleep phase disorder: An open-label trial. *Chronobiol Int* 33:1037-1044.
- Goulet G, Mongrain V, Desrosiers C, Paquet J, Dumont M (2007) Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *J Biol Rhythms* 22:151-158.
- Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG, Hale L, Rosenberg R, Czeisler CA (2013) The sleep and technology use of Americans: Findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America Poll. *J Clin Sleep Med* 9:1291-1299.
- Green A, Cohen-Zion M, Haim A, Dagan Y (2017) Evening light exposure to computer screens disrupts human sleep, biological rhythms, and attention abilities. *Chronobiol Int* 26:1-11.
- Gronli J, Byrkjedal IK, Bjorvatn B, Nodtvedt O, Hamre B, Pallesen S (2016) Reading from an iPad or from a book in bed: The impact on human sleep. A randomized controlled crossover trial. *Sleep Med* 21:86-92.
- Harada T, Morisane H, Takeuchi H (2002) Effect of daytime light conditions on sleep habits and morningness-eveningness preference of Japanese students aged 12-15 years. *Psychiatry Clin Neurosci* 56:225-226.
- Joo EY, Abbott SM, Reid KJ, Wu D, Kang J, Wilson J, Zee PC (2017) Timing of light exposure and activity in adults with delayed sleep-wake phase disorder. *Sleep Med* 32:259-265.
- Khalsa SBS, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA (2003) A phase-response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 549:945-952.
- Kooij JJS and Bijlenga D (2014) High prevalence of self-reported photophobia in adult ADHD. *Front Neurol* 5:256.
- Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL (1999) The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms* 14: 227-236.
- Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA (2003) High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4502-4505.
- Lucas RJ, Peirson SN, Berson DM, Brown TM, Cooper HM, Czeisler CA, Figueiro MG, Gamlin PD, Lockley SW, O'Hagan JB, Price LLA, Provencio I, Skene DJ, Brainard GC (2014) Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends Neurosci* 37:1-9.

- Maierova L, Borisuit A, Scartezzini J-L, Jaeggi SM, Schmidt C, Münch M (2016) Diurnal variations of hormonal secretion, alertness and cognition in extreme chronotypes under different lighting conditions. *Sci Rep* 6:33591 DOI: 10.1038/srep33591.
- Martin SK, Eastman CI (2002) Sleep logs of young adults with self-selected sleep times predict the dim light melatonin onset. *Chronobiol Int* 19:695-707.
- Micic G, De Bruyn A, Lovato N, Wright H, Gradisar M, Ferguson S, Burgess HJ, Lack L (2013) The endogenous circadian temperature period length (τ) in delayed sleep phase disorder compared to good sleepers. *J Sleep Res* 22:617-624.
- Micic G, Lovato N, Gradisar M, Ferguson SA, Burgess HJ, Lack LC (2016) The etiology of delayed sleep phase disorder. *Sleep Med Rev* 27: 29-38.
- Moderie C, Van der Maren S, Dumont M (2017) Circadian phase, dynamics of subjective sleepiness and sensitivity to blue light in young adults complaining of a delayed sleep schedule. *Sleep Med* 34:148-155.
- Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M (2004) Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in morningness-eveningness. *J Biol Rhythms* 19:248-257.
- Morin AJS, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just J-L, Ninot G (2011) Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique* 59:327-340.
- Münch M, Nowozin C, Regente J, Bes F, De Zeeuw J, Hädel S, Wahnschaffe A, Kunz D (2016) Blue-enriched morning light as a countermeasure to light at the wrong time: Effects on cognition, sleepiness, sleep, and circadian phase. *Neuropsychobiology* 74:207-218.
- Murray JD, Sletten TL, Magee M, Gordon C, Lovato N, Bartlett DJ, Kennaway DJ, Lack LC, Grunstein RR, Lockley SW, Rajaratnam SMW (2017) Prevalence of circadian misalignment and its association with depressive symptoms in delayed sleep phase disorder. *Sleep* 40:1-10.
- Najjar RP, Wolf L, Taillard J, Schlangen LJM, Salam A, Cajochen C, Gronfier C (2014) Chronic artificial blue-enriched white light is an effective countermeasure to delayed circadian phase and neurobehavioral decrements. *PLoS One* 9:e102827.
- Price LLA, Khazova M, O'Hagan JB (2012) Performance assessment of commercial circadian personal exposure devices. *Lighting Res Technol* 44:17-26.
- Roenneberg T, Daan S, Mrosovsky M (2003a) The art of entrainment. *J Biol Rhythms* 18:183-194.

- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Meroz M (2003b) Life between clocks: Daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 18:80-90.
- Rüger M, St Hilaire MA, Brainard GC, Khalsa SBS, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW (2013) Human phase response curve to a single 6.5h pulse of short-wavelength light. *J Physiol* 591.1:353-363.
- Scheuermaier K, Laffan AM, Duffy JF (2010) Light exposure patterns in healthy older and young adults. *J Biol Rhythms* 25:113-122.
- Terman M and Terman JS (2010) Circadian rhythm phase advance with dawn simulation treatment for winter depression. *J Biol Rhythms* 25:297-301.
- Tosini G, Ferguson I, Tsubota K (2016) Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis* 22:61-72.
- Tsai S-Y, Thomas KA, Lentz MJ, Barnard KE (2011) Light is beneficial for infant circadian entrainment: an actigraphic study. *J Adv Nurs* 68:1738-1747.
- Usui S (2000) Gradual changes in environmental light intensity and entrainment of circadian rhythms. *Brain Dev* 22:S62-S64.
- van der Lely S, Frey S, Garbazza C, Wirz-Justice A, Jenni OG, Steiner R, Wolf S, Cajochen C, Bromundt V, Schmidt C (2015) Blue blocker glasses as a countermeasure for alerting effects of evening light-emitting diode screen exposure in male teenagers. *J Adolesc Health* 56:113-119.
- Vandewalle G, Maquet P, Dijk DJ (2009) Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends Cogn Sci* 13:429-438.
- Van Veen MM, Kooij S, Boonstra AM, Gordijn MCM, Van Someren EJW (2010) Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia. *Biol Psychiatry* 67:1091-1096.
- West KE, Jablonski MR, Warfield B, Cecil KS, James M, Ayers MA, Maida J, Bowen C, Sliney DH, Rollag MD, Hanifin JP, Brainard GC (2011) Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *J Appl Physiol* 110:619-626.

Article 2. Weak circadian rhythms reveal ultradian rest-activity cycles in patients with acute traumatic brain injury

Solenne Van der Maren, B.Sc.^{1,2}, Catherine Duclos, Ph.D.^{1,3}, Marie Dumont, Ph.D.^{1,3}, Hélène Blais, B.Sc.¹, Jean Paquet, Ph.D.¹, Justine Daoust, B.Sc.^{1,2}, Jean-Marc Lina, Ph.D.^{1,4}, Francis Bernard, M.D.^{1,5}, David Williamson, B. Pharm., Ph.D.^{1,6}, David K. Menon, M.D., Ph.D.⁷, Julie Carrier, Ph.D.^{1,2}, Nadia Gosselin, Ph.D.^{1,2*}

¹Research center, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord de l'  le-de-Montréal, Montreal, Canada

²Department of Psychology, Universit   de Montréal, Montreal, Canada

³Department of Psychiatry, Universit   de Montréal, Montreal, Canada

⁴Electrical Engineering Department,   cole de technologie supérieure, Montreal, Canada

⁵Department of Medicine, Universit   de Montréal, Montreal, Canada

⁶Faculty of Pharmacy, Universit   de Montréal, Montreal, Canada

⁷Division of Anaesthesia, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

ABSTRACT

Rest and activity cycles in adults show robust circadian rhythms close to 24 hours and spontaneous ultradian rest-activity rhythms (<24 hours) have rarely been documented during adulthood. Here, we propose that ultradian rest-activity rhythms become observable when the rest-activity circadian rhythm is weak or absent. To test this hypothesis, we used actigraphy on 42 patients hospitalized for a traumatic brain injury and 30 patients hospitalized for orthopedic injuries. In brain-injured patients, the rest-activity cycle followed significant ultradian rhythms ranging from 3 to 8 hours when the circadian rest-activity rhythm was weak or absent. These ultradian rhythms disappeared when the circadian rest-activity rhythm recovered and were less often detected in orthopedic patients with a strong rest circadian -activity rhythm. Ultradian rhythms could represent an increased sleep need, particularly during brain damage recovery, or the manifestation of an endogenous rhythm normally masked by a strong circadian rest-activity rhythm in healthy individuals.

Keywords: traumatic brain injury, rest-activity cycle, circadian rhythm, ultradian rhythm, sleep

INTRODUCTION

Endogenous circadian rhythms, i.e., those of about 24 h, are ubiquitous and a fundamental characteristic of life on earth. Mammalian circadian rhythms, including the rest-activity cycle, are controlled by the main circadian clock located in the suprachiasmatic nuclei (SCN) of the hypothalamus and are entrained to the light-dark cycle (Hastings et al., 2018; Mistlberger, 2005). In humans, a well-consolidated circadian rest-activity cycle, with most rest and sleep at night and most active behavior during daytime, is fundamental to both physical and mental health (Abbott et al., 2020; Walker et al., 2020).

Whether humans and mammals have behavioral rhythms of faster frequency, called ultradian rhythms, is an intriguing question. Ultradian rhythms are not easily observed and their endogenous nature is unclear. The common vole is among the rare mammals who have pronounced ultradian feeding and locomotor rhythms of 2 to 3 h. These fast-frequency rhythms do not seem to result from behavioral homeostasis, as they persist in the absence of food and during sleep deprivation (Gerkema et al., 1991). Strong locomotor rhythms ranging from 3 to 5 h were also observed in a variety of mouse strains by using filtering analysis techniques to remove 24-h rhythms (Dowse et al., 2010). Another interesting example of ultradian rhythm occurs in Arctic reindeers during the prolonged periods of illumination in the summer and prolonged darkness in the winter. In these conditions, circadian rhythms are blunted and reindeers express ultradian rest-activity rhythms with periods ranging from 5 to 8 h (van Oort et al., 2005, 2007). Ultradian rhythms were also assessed in experimental studies where circadian rhythms were suppressed using surgical SCN lesions. In many species, including the common vole (Gerkema et al., 1991), rats (Baker et al., 2005; Eastman et al., 1984; Ibuka et al., 1977), and squirrel monkeys (Edgar et al., 1993), ultradian rhythms in locomotor activity became prominent after SCN lesions and subsequent loss of circadian rhythms. In mice, when the circadian rhythm is abolished following genetic manipulations, ultradian rhythms also become clearly apparent (Vitaterna et al., 1994; Zheng et al., 1999). These observations from animal models suggest that ultradian behavioral rhythms are either masked by a predominant circadian timing system or exist only in response to absent circadian rhythm. They however suggest the presence of an independent and endogenous ultradian oscillator organizing locomotor activity in mammals. The nature and

location of such an oscillator are still unknown, but it was recently proposed that a dopaminergic ultradian oscillator regulates arousal levels (Blum et al., 2014).

In humans, observations of ultradian rest-activity rhythms come from both ends of the life spectrum, in newborns and in older adults suffering from dementia. Indeed, ultradian rest-activity rhythms with a period ranging between 2 and 8 h have been documented in the first two months after birth, before the development of a consolidated 24-h sleep-wake cycle (Lopp et al., 2017; Rivkees, 2003). The circadian rest-activity rhythm does not appear suddenly to replace an ultradian rhythm; rather, multiple rhythmic components are present simultaneously in the early development, with the circadian component gradually gaining in strength (Löhr et Siegmund, 1999). However, the endogenous nature of these ultradian rhythms remains uncertain (Löhr et Siegmund, 1999; Menna-Barreto et al., 1993). The absence of rhythmic melatonin production in the early weeks of life, combined with regular feeding schedule and high homeostatic sleep pressure all possibly influence on the observed ultradian behavioral patterns and these factors may interact with each other to create ultradian rest-activity rhythms.

In older adults with neurodegenerative diseases, actigraphy studies have shown a sleep-wake cycle weakening, due to nighttime sleep fragmentation and frequent daytime naps (Harper et al., 2005; Hatfield et al., 2004). In some patients with advanced dementia, the rest-activity cycle is so impaired that no circadian rhythm can be detected (Witting et al., 1990; Zee et Vitiello, 2009). However, one study found that ultradian rest-activity rhythms can be present in some of these patients, with 3 to 4-h periods (Motohashi et al., 2000). This observable ultradian rest-activity rhythm therefore occurs when the endogenous circadian rhythm is severely disrupted.

Data on animal models, newborns and older adults with dementia thus suggest that ultradian rest-activity rhythms may become apparent when the signal from the circadian timing system is weakened or absent. This hypothesis is difficult to test as the absence of circadian rest-activity rhythms is rarely observed in non-demented adults. Here, we propose that acute moderate to severe traumatic brain injury (TBI) may provide a unique opportunity to explore rest-activity ultradian rhythms in adults. We previously reported that hospitalized TBI patients have a profound disruption of the circadian sleep-wake cycle with highly fragmented periods of rest and wakefulness across the 24 h (Duclos et al., 2013, 2017). Therefore, it can be expected that the circadian component of the rest-activity cycle is weak or absent in the early stages of recovery. In

previous studies, consolidation of the sleep-wake cycle, with most rest and sleep at night and active periods during the day, progressively returns in most patients as they recover from their brain injuries (Duclos et al., 2013, 2017; Makley et al., 2009). Continuous activity recordings in these patients may thus provide the opportunity to test for the presence of ultradian rest-activity rhythms in the early stages of recovery, and to observe the evolution of ultradian and circadian rhythmic components over the following days.

The aim of this study was to test the hypothesis that ultradian rest-activity rhythms can be observed when the rest-activity circadian rhythm is weak (i.e., not the most significant rhythm) or absent (i.e., not statistically significant). To achieve this goal, we conducted continuous activity recordings with wrist actimetry devices in 42 hospitalized patients with acute moderate to severe TBI. Activity was recorded every 1 min for 5 to 20 consecutive days, and we performed autocorrelations on the actigraphic signal to detect rest-activity rhythm periods and estimate their strength. We also hypothesized that ultradian rest-activity rhythms would become weaker or non-significant when the rest-activity circadian rhythm progressively gains in strength over the course of recovery.

To control for the potential confounding effects of the hospital environment and factors associated with acute injuries (e.g., pain, medications, medical interventions) on rest-activity rhythms, both circadian and ultradian rest-activity rhythms were also analyzed in a group of 30 hospitalized patients with severe orthopedic or spinal cord injuries (OSCI), without moderate to severe TBI. As most OSCI patients have well-consolidated rest-activity cycles (Duclos et al., 2020), they were expected to express strong circadian rest-activity rhythms despite being hospitalized in the same environment as TBI patients. We therefore hypothesized that OSCI patients would show fewer significant rest-activity ultradian rhythms compared to TBI patients. Finally, the timing of medication administration and of nurses' interventions were thoroughly documented and analysed to assess their potential contribution to the observed rhythms.

METHODS

Patients

We recruited 42 TBI patients aged between 16 and 65 years old at the CIUSSS du Nord de l'Île-de-Montréal Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, a level-1 trauma center affiliated to the

University of Montréal, between January 2010 and December 2017. Patients were recruited if they were admitted to the intensive care unit (ICU) following a moderate-to-severe TBI, defined as an alteration in brain function or other evidence of brain pathology caused by an external force (Menon, 2010), and had a Glasgow Coma Scale score between 3 and 12. The Glasgow Coma Scale was used upon admission (prior intubation) to assess severity of injury, and all diagnoses were later reviewed by a neurosurgeon. Patients started the study when continuous sedation had been discontinued for at least 24 h and had no active infection. For the control group, 30 patients suffering from OSCI were recruited during the same period. These patients were hospitalized for severe traumatic injuries that required extensive medical care by a specialized multidisciplinary team. No patient of the OSCI group had evidence of brain injury on the CT scan.

We excluded patients if they were quadriplegic, had a diagnosis of psychiatric, neurological, or sleep disorder prior to injury, a history of substance abuse or of previous TBI, or had damage to both eyes or the optic nerve modifying light perception. Patients who were incarcerated or pregnant were also excluded. TBI and OSCI patients were included in the study as soon as they met all inclusion criteria, which varied in time, due to the large heterogeneity in each of these patients' populations. Both groups were transferred from the ICU to regular wards when their need for medical treatment and monitoring were of a similar intensity.

Written informed consent was obtained from TBI patients or patients' families for the TBI group (when unable to provide consent) and directly from patients for the OSCI group. The study was approved by the CIUSSS du Nord de l'Île-de-Montréal Ethics Committee. Most participants were included in previous publications (Duclos et al., 2013, 2017, 2020).

Clinical and demographic measures

Demographic and clinical information, including sex, age, Glasgow Coma Scale score at admission, duration of post-traumatic amnesia (for TBI only), neuroimaging findings, and duration of ICU and hospital stay were collected from medical records. The Injury Severity Score evaluating overall injury severity was calculated, with a maximum of 75 and minimum of 3 (Baker et O'neill, 1976). Mean daily doses of sedatives and analgesics (lorazepam, midazolam, propofol, morphine, hydromorphone and fentanyl) received during the hospital stay were calculated, using the same procedure as in our previous publications (Duclos et al., 2017, 2020). For the actimetry testing period, for each patient, we noted if there was a nurse intervention or

medication administration for every 15-min interval by reviewing medical records and nurses' logs. All nurses' interventions that could disturb sleep or that required the patient's collaboration, such as vital signs assessment, routine neurological evaluations, dressing changes, or administration of topical medication, were documented. Time intervals between two consecutive nursing interventions were calculated for all TBI patients. Dosage and administration time of all medications that could influence sleep, vigilance or alertness were also documented during the actimetry testing period and were divided into eight classes: 1) dopamine and serotonin antagonists, 2) opioids, 3) gamma-aminobutyric acid (GABA) agonists, 4) N-Methyl-d-aspartic acid (NMDA) antagonists, 5) anticholinergics, 6) α_2 adrenergic agonists, 7) dopamine agonists and 8) glucocorticoids. Table S.1 (supplementary material) presents the list of medications. Time interval duration between two doses of medication were computed separately for each medication classes for TBI patients as well as for selected medications in OSCI patients.

Activity recordings

Patients wore a wrist actimetry device (Actiwatch Spectrum or Actiwatch-L, Philips Healthcare, Andover, MA, USA) on a nonparalyzed arm during hospitalization. Activity was recorded every 1 min for 5 to 20 consecutive days, depending on patients' availability. As previously mentioned, activity recordings started when continuous sedation had ceased for at least 24 h and patients had reached medical stability, defined by an absence of mechanical ventilation, fever, active infections, hemodynamic instability, and elevated intracranial pressure. To allow for the recording of meaningful movements in TBI patients, the activity recording was started only when the patient reached a score of ≥ 3 on the Ranchos Los Amigos scale of cognitive functioning (Hagen et al., 1972), which describes an apparent physical reactivity to internal and external stimuli.

Rest-activity data analysis

Activity data were uploaded into the dedicated Actiware software (Philips Healthcare). Actograms were examined visually to exclude periods when the device was not worn. All complete sequences of at least 5 consecutive days with minimal missing data (< 2 h of continuous missing data) were included in the analyses. We used an autocorrelation approach of the activity signal to identify periods of dominant and significant rest-activity rhythms (MATLAB version 2019b, The MathWorks, Inc.).

Signal pre-processing: We first segmented the activity data in overlapping 72-h windows (3 days), with 24-h sliding steps, from the start of the recording. This strategy allowed for the observation of changes over time throughout the recording, while keeping a length of data sufficient to compute autocorrelations. Second, we averaged activity data for every 15-min bin. To eliminate small fluctuations, we smoothed the resulting data using a Savitzky-Golay filter, a quadratic polynomial function that is fitted over each 15-bin intervals (Savitzky et Golay, 1964).

Autocorrelations and peak detection: We then calculated autocorrelations using a time lag from 0 to 112 bins (which represent 28 h) on each 72-h window. This method consists of measuring the association (Pearson product moment correlation) between each point in time and all time points between 0 and 28 h later. This calculation also allows the characterisation of rhythm relative strength and period (Dowse et Ringo, 1989). The advantage of autocorrelations over Cosinor or NPCAR methods are its lack of assumptions about function (i.e., cosinor versus non-cosinor function) and rhythm period (i.e. 24-h versus non 24-h rhythm). We detected autocorrelation function peaks, with lags representing the detected rhythm's period, and peak amplitudes (r) represented the rhythms' relative strength. To identify significant peaks on autocorrelograms, we used randomization tests (500 permutations) for peaks detected in each time series. In this procedure, each 72-h data window is randomly shuffled 500 times to create a random data series and the autocorrelation is calculated each time, constructing a distribution of probable autocorrelation scores in a random sample of identic size, mean and amplitude (Rodgers, 1999). The significance test for the detected peak is then estimated as the ratio of randomly calculated r exceeding the value of the real r . Significance level was fixed at 0.05 with corresponding 95% confidence interval and all rhythms thus detected were considered to be significant in the 72-h window. When multiple significant rhythms were detected in a given 72-h window of data, the dominant rhythm was defined as the rhythm with the highest r .

Circadian and ultradian rhythm definition: To define circadian and ultradian rhythms, a cut-off value was chosen based on the detected peaks in periods' distribution. Figure 1A shows the distribution of dominant rhythm of all 72-h windows in TBI patients according to their period length and is described in more details in the results section. Since a clear bimodal distribution was observed, we classified rhythms with a period shorter than 20 h as ultradian rhythms, and rhythms with a period equal or longer than 20 h as circadian rhythms.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed with SPSS (version 26; IBM, Armonk, NY). OSCI and TBI patients were compared on demographic and clinical variables, as well as on the length of activity recordings using Mann-Whitney test for continuous variables and chi-square statistics for categorical variables. We compared the presence of dominant circadian rhythm in the first 72-h window between the two group using chi-square statistics. To test the hypothesis that OSCI patients have fewer 72-h windows with a significant rest-activity ultradian rhythm, we used Mann-Whitney to compare the two groups on the total number of days of recording showing a significant ultradian rhythm.

To test the second hypothesis that ultradian rhythms are more frequently observed when the circadian rhythm is weak (i.e., the circadian rhythm is not the strongest rhythm detected) or absent, analyses were conducted on the first 72-h data window, which corresponded to the period when the circadian rest-activity cycle was most impaired in TBI subjects. Chi-square statistic was used to compare the proportion of TBI patients having a significant ultradian rhythm between those with or without a dominant circadian rhythm in that window.

The third hypothesis was that ultradian rest-activity rhythms become weaker or non-significant, at the same time as the rest-activity circadian rhythm gains in strength over the course of recovery in TBI subjects. To test this hypothesis, we first verified that the strength of circadian rhythms changed with time in patients that did not already have a dominant circadian rhythm on the first days, using repeated-measures correlations between time and r , representing the strength of the rhythm (Bakdash et Marusich, 2017). This approach allowed for the inclusion of all circadian rhythm data, even with recordings of different lengths. However, the insufficient number of 72-h windows with a significant ultradian rhythm, particularly for the last days of recording, prevented the use of repeated-measures correlations to analyse the evolution of ultradian rhythms over time. We therefore used the McNemar statistic for dependent samples to test the proportion of patients with a significant ultradian rhythm between the first and the last 72-h window of recording.

Finally, to identify possible associations between the timing of psychoactive medication administration or nurses' interventions and the rest-activity rhythms, the distribution of time intervals between doses was described, as well as time intervals between nurses' interventions.

RESULTS

Description of participants

Demographic and clinical characteristics of TBI and OSCI patients are presented in Table 1. Groups were similar for age and sex. TBI patients had more severe traumatic injuries, as evidenced by longer intensive care unit stays, and higher Injury Severity Scale scores. All TBI patients had clinical neuroimaging findings, confirming the presence of TBI, (diffuse axonal injuries and contusions to oedema, and subarachnoid or subdural hemorrhage). Daily analgesic doses during the activity recording period were higher in the OSCI compared to the TBI group, but there was no group difference for daily sedative doses. Activity recordings started earlier after admission for OSCI than TBI patients (see Table 1), but the number of days of activity recording was similar in both groups. On average, activity data were missing for 20.6 ± 36.5 min for the entire recording in TBI patients, and for 32.2 ± 73.8 min in OSCI patients, mostly due to device removal every few days to download data.

Psychoactive medications were regrouped based on their mechanisms of action (see Table S1) and their uses were compared between groups. TBI patients received more dopamine and serotonin agonists and antagonists compared to OSCI patients; while OSCI patients received more opioids than TBI patients (see Table S2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of TBI and OSCI participants

Data are presented as mean (standard deviation), when applicable. TBI: traumatic brain injury; OSCI: orthopedic and spinal cord injury; GCS: Glasgow Coma Scale; ICU: Intensive care unit; n.a.: not applicable

	TBI (n = 42)	OSCI (n = 30)	p-value
Age, years	30.8 (13.2)	34.1 (15.3)	0.37
Men/Women, nb	31/11	22/8	0.96
GCS at hospital admission	6.8 (3.0)	14.5 (1.5)	<0.001
Length of post-traumatic amnesia, days	21.1 (20.9)	n.a.	n.a.
Injury Severity Scale score	29.9 (10.4)	19 (9.9)	<0.001
Length of ICU stay, days	14.5 (9.7)	2.0 (3.8)	<0.001
Start of actigraphy, days post-injury	20.4 (12.4)	11.7 (8.9)	0.003
Length of actigraphy recording, days	11.2 (4.1)	10.0 (3.3)	0.30
Mean daily dose of sedatives administered during actigraphy, mg	1.9 (11.8)	0.3 (1.5)	0.50
Mean daily dose of analgesics administered during actigraphy, mg	4.6 (18.2)	19.5 (17.7)	<0.001

Identification of circadian and ultradian rest-activity rhythms in TBI patients

Activity data were segmented into 72-h windows, with a 24-h sliding step, yielding to 356 windows in TBI participants. At least one significant rhythm was detected in 91.58% of all windows analysed in this group. Also, 151 72-h windows (42.1 %) had two significant rhythms and almost none had more than three significant rhythms (5.3%).

Figure 1A shows the distribution of dominant rhythm of all 72-h windows in TBI patients according to their period length. The distribution was bimodal, with most dominant periods falling either in the 3- to 8-h interval, or in the 20- to 28-h interval, with a clear peak at 24 h. Therefore, we classified rhythms with a period shorter than 20 h as ultradian rhythms, and

rhythms with a period equal or longer than 20 h as circadian rhythms. With the 20-h cut-off, 60.11% of the windows had a dominant circadian rhythm, while 31.2% had a dominant ultradian rhythm. Figure 2 shows four examples of actograms from patients with a ultradian rhythm as the dominant rhythm. Short bouts of activity and inactivity are dispersed throughout the 24h.

Rest-activity ultradian rhythms in OSCI patients

One hypothesis was that, despite being hospitalized in the same environment as TBI patients, OSCI patients would show fewer significant rest-activity ultradian rhythms compared to TBI patients, as most of them would have well-consolidated rest-activity cycles. At least one significant rhythm was detected in 96.85% of all 72-h windows analysed in OSCI participants. Figure 1b shows the distribution of dominant rhythms in OSCI patients, with most detected rhythms between 20 h and 26 h, and few detected in the 3- to 8-h interval. Overall, 82.88% of windows had a dominant circadian rhythm, and 14% had a dominant ultradian rhythm.

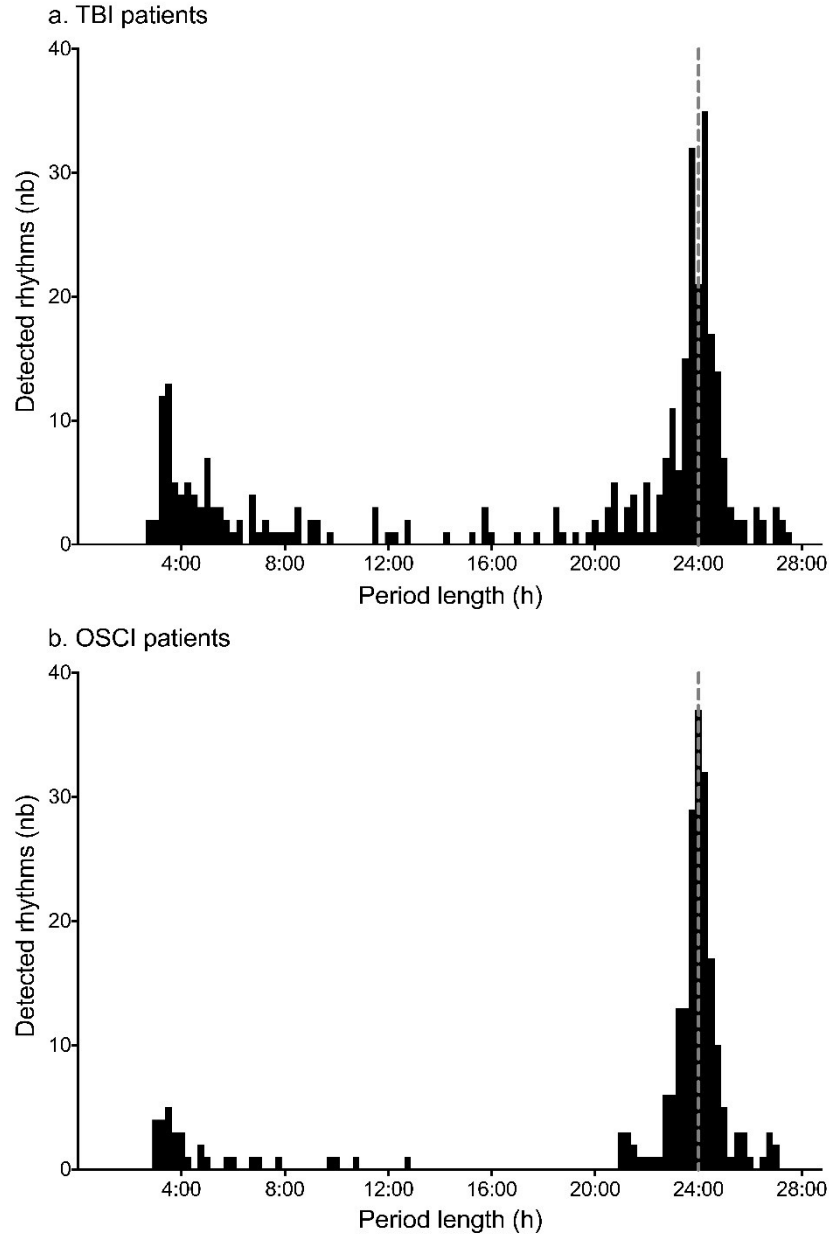


Figure 1. Distribution of dominant rest-activity rhythms detected for TBI and OSCI patients according to the period length A total of 356 72-h windows were detected in TBI patients and 222 72-h windows were detected in OSCI patients. In TBI patients (a), detected periods were mostly in two main intervals, namely in the 3- to 8-h interval, or in the 20- to 28-h interval, with very few detected periods between these two modes. In OSCI patients (b), we observed a few ultradian rhythms and most dominant rhythms detected were > 20 h. The dotted line represents a 24-h rhythm, the expected period in healthy adults.

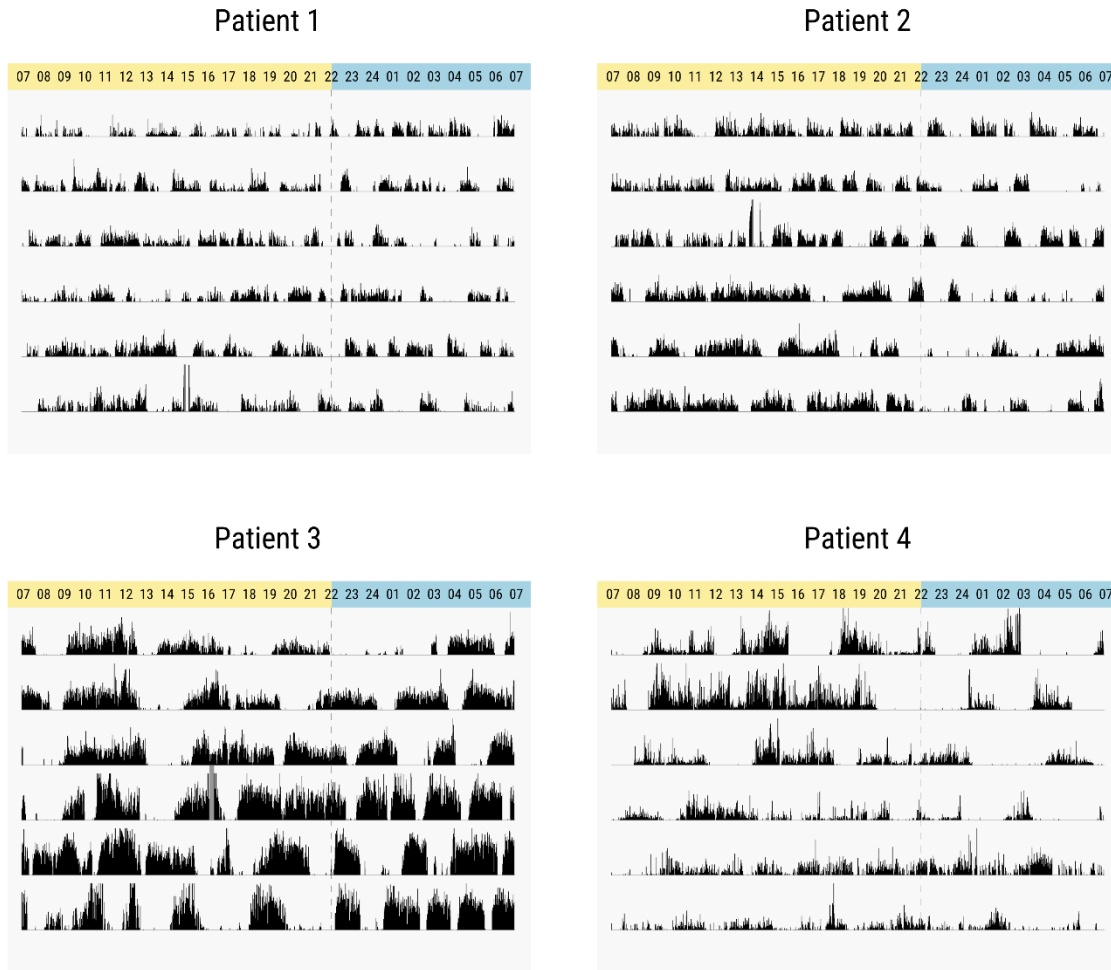


Figure 2. Example of actograms from four TBI patients with ultradian rhythm Each day is represented on a separate line, from 07:00 to 7:00. Daytime hours (07:00 to 22:00) are shown in yellow and nighttime hours (22:00 to 7:00) in blue. Activity count for each minute is represented by black lines on a scale of 0 to 1,000 activity counts. For these four TBI patients, no significant circadian rhythm was observed, and their motor activities showed dominant ultradian rhythms.

Presence of ultradian rest-activity rhythm when the circadian rhythm is weak or absent in TBI and OCSI patients

Our second hypothesis was that ultradian rest-activity rhythms can be observed when the rest-activity circadian rhythm is weak (i.e., not the most significant rhythm) or absent (i.e., not statistically significant). In the first 72-h window, 21 of the 42 TBI patients had a dominant circadian rhythm. Among them, only three (14.3%) also had a concomitant significant ultradian rhythm. Among the 21 TBI patients without a dominant circadian rhythm, 15 (71.4%) had a significant ultradian rhythm. Therefore, more TBI patients had at least one significant ultradian rhythm when they have no dominant circadian rhythm ($X^2(1, N = 42) = 5.567, p = .027$).

In the first 72-h window, 23 of 30 (76.6%) OSCI patients had a dominant circadian rhythm which is significantly higher than TBI patients, in which 21 of 42 (50%) patients had a circadian rhythm ($X^2 = (1, N = 72) 5.236, p=0.02$). Among those 23 OSCI patients, only 13% also had an ultradian rhythm. In comparison, in those without a dominant circadian rhythm (7 patients), 5 (71.4%) had a significant ultradian rhythm. This difference in proportion was significant ($X^2(1, N = 30) = 9.355, p = 0.002$) and confirmed that ultradian rhythms are mostly observed when the circadian rhythm is weak or absent. Finally, when we considered the whole recording, we found that the OSCI group had fewer windows with a significant ultradian rhythm compared to the TBI group (TBI: 3.95 ± 3.33 windows; OI: 2.43 ± 2.3 windows; $t(70)=-2.261, p = 0.036$).

Evolution of circadian and ultradian rhythms over the course of recovery

Our third hypothesis was that ultradian rest-activity rhythms would become weaker or non-significant when the circadian rest-activity rhythm progressively gains in strength over time. Figure 3 presents the proportion of TBI patients with significant circadian and ultradian rhythms over time. Performing statistical analyses on this data is difficult, since some patients had both circadian and ultradian rhythms at the same time, and their number tended to decrease over time due to hospital discharge. However, we can qualitatively observe from Figure 3 that while the proportion of ultradian rhythms decreased over time, the proportion of circadian rhythm increased.

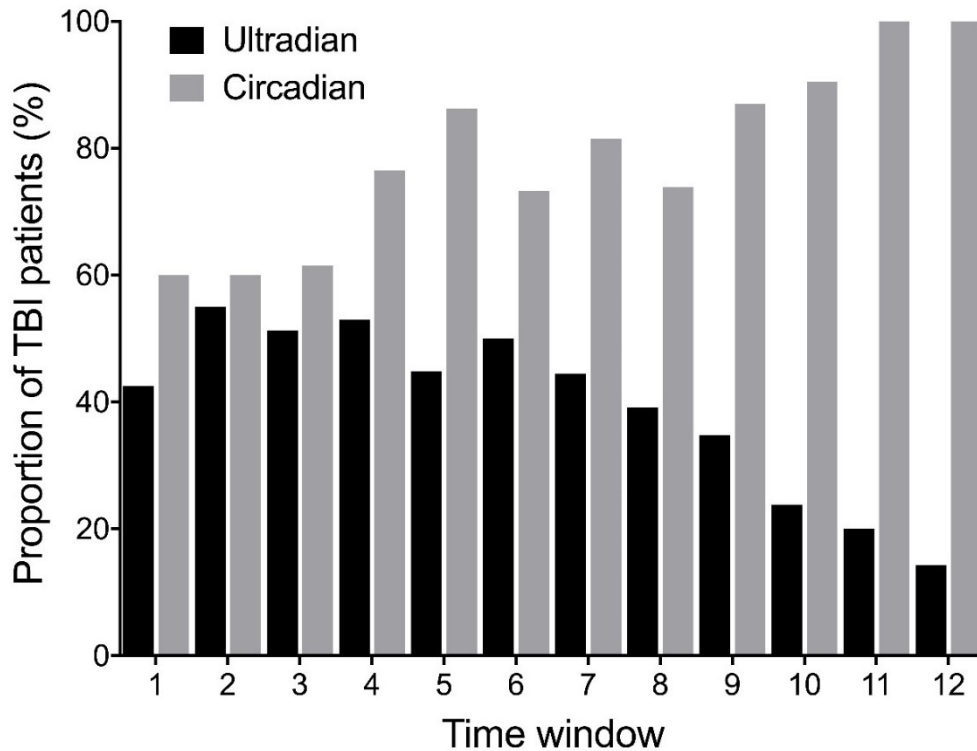


Figure 3. Proportion of TBI patients with significant circadian and ultradian rhythms over time Time windows represent up to 12 overlapping 72-h windows. The number of patients decreased over time for each time window, with 21 patients represented in the 10th window, 15 patients represented in the 11th window and 7 patients presented in the 12th window. Only the first 12 72-h windows (corresponding to 15 days) are represented, as most patients had less than 16 days of actigraphy recording. While the proportion of patients with significant ultradian rhythms decreased over time (black), the proportion of patients with significant circadian rhythms increased (grey). Patients can simultaneously have significant circadian and ultradian rhythms within a 72-h time window.

We then focused on the 19 TBI patients without a dominant circadian rhythm in the first 72 h of recording who had at least two consecutive 72-h windows with detected rhythms of any period. As illustrated in Figure 4 the circadian rhythm strength gradually increased over time in TBI patients without a dominant circadian rest-activity rhythm in the first days of recording, as shown with the significant positive correlation between circadian rhythm strength and time (repeated-measures correlations: $r_m(19) = 0.58$, 95% CI [0.43, 0.70], $p < 0.001$). To investigate the evolution of ultradian rest-activity rhythms in these patients, we compared the proportion of patients with a significant ultradian rhythm between the first and the last 72-h window. We found a significant time effect, where 10 of the 15 patients who had an ultradian rhythm in the first 72 h no longer had one by the end of the recording time (McNemar test (1, N = 19), $p = 0.039$).

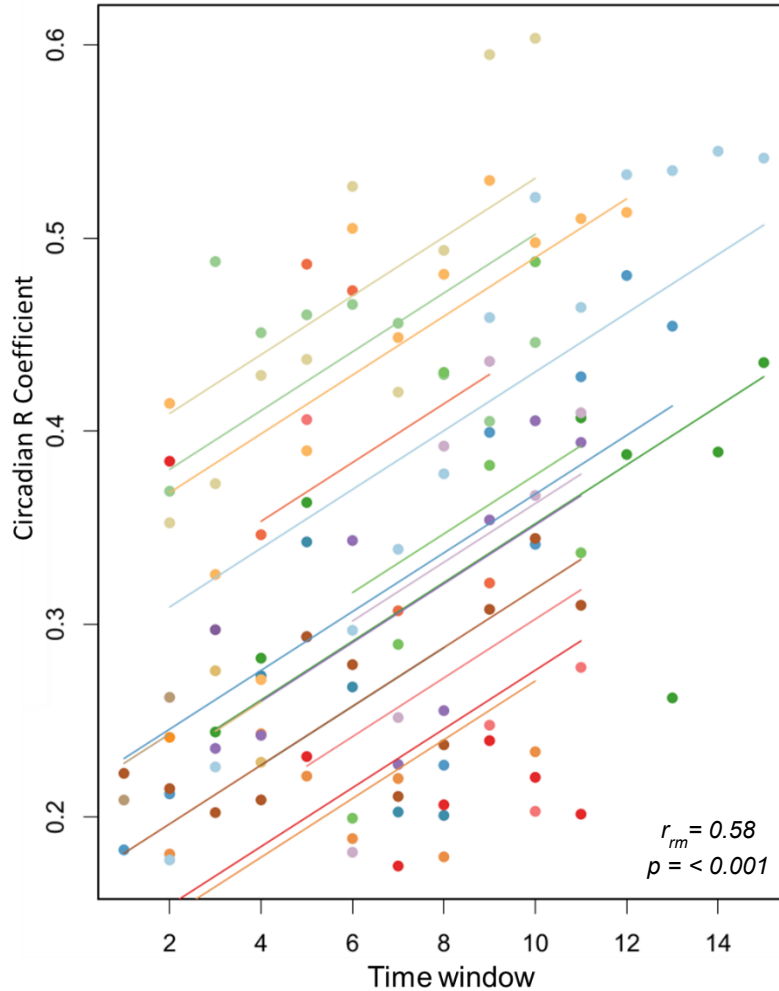


Figure 4. Repeated-measure correlations between circadian rhythm strength and time in TBI patients without dominant circadian rhythms in the first 72-h time window Each participant (n=19) is represented by unique color dots. Lines indicate the fit to the correlation slope. Time windows are on the x axis and R coefficients representing the strength of the circadian rhythm are on the y axis. Repeated-measure correlations suggest a significant increase in circadian rhythm strength over time ($r = 0.50$, $p < 0.001$) in patients without a dominant circadian rhythm of the recording.

Are medication and nurse intervention schedules similar to ultradian rest-activity rhythm detected?

Our last objective was to document the timing of medication administration and of nurses' interventions and assess their potential contribution to the observed rhythms. We excluded three classes of psychoactive agents (N-méthyl-D-aspartate (NMDA) antagonists, alpha-2 adrenergic antagonists and glucocorticoids) from the analyses, as they were administered to less than 3 patients each (see Table S2). Figure 5 presents the distribution of time intervals between

psychoactive agent administrations and nurses' interventions during activity recording in TBI patients. Most medication administration intervals had no clear 3 to 8-h rhythms (see Figure 5A to 5D). For example, 29.5% of dopamine antagonist doses were separated by 24 h, and another 24% were administered twice daily at 10 to 14-h intervals. Similarly, dopamine agonist and anticholinergic agents were administered typically at 10 to 14-h intervals (59% and 56.4% of doses respectively). Nurse interventions were typically below 3-h intervals (78.7%), with 50.9% of interventions being at 1 h or less, 19.0% between 1- and 2-h, and 8.7% in 2- and 3-h intervals (see Figure 5e).

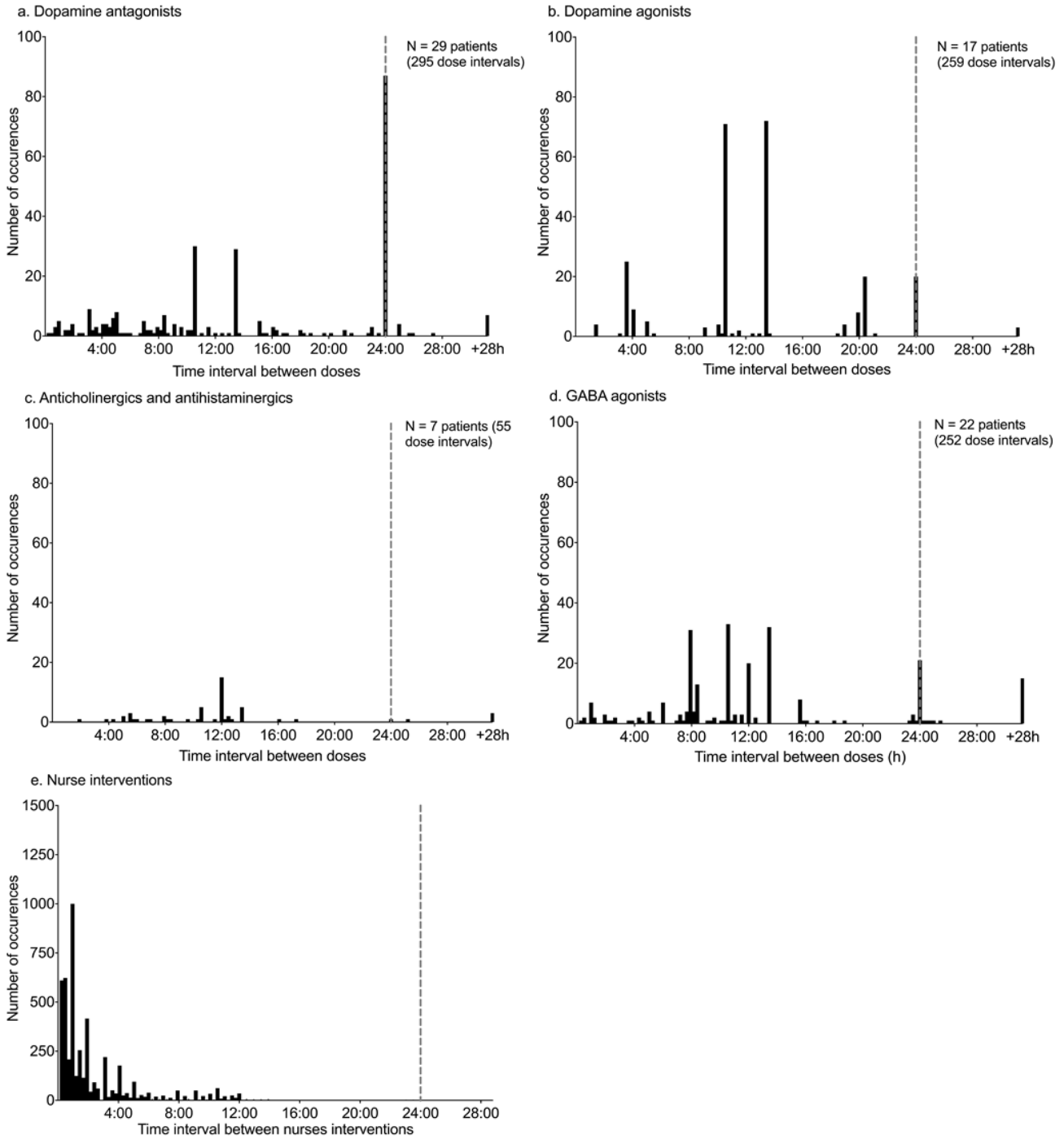
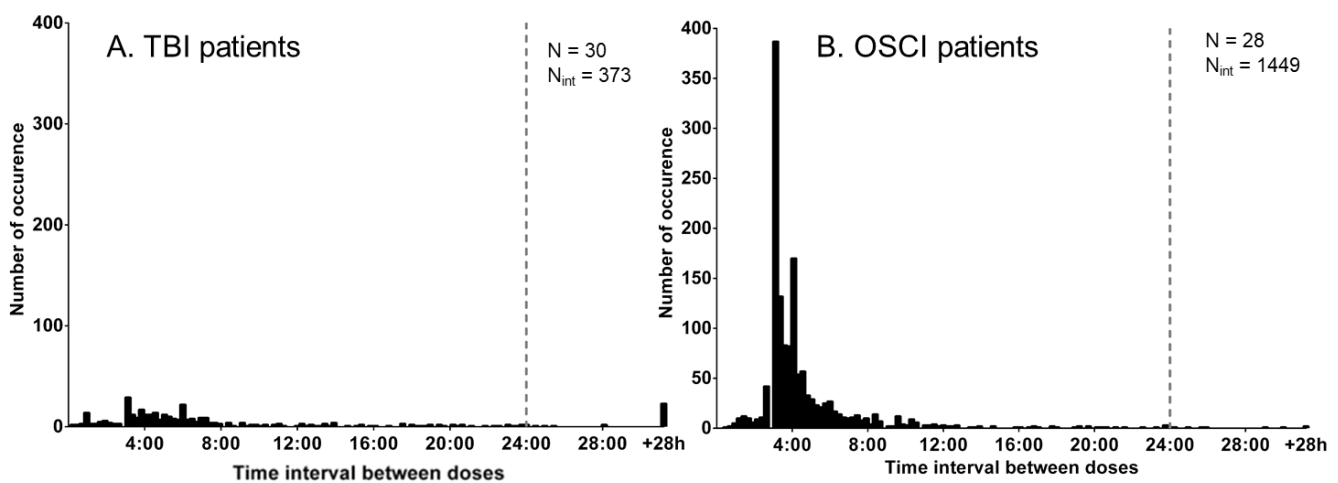


Figure 5. Distribution of time intervals between psychoactive agent administrations and nurse interventions during actigraphic recording in TBI patients. Time intervals are presented on x axes and number of administrations/interventions are presented on y axes. The most common agent classes are presented: dopamine antagonists (a), dopamine agonists (b), anticholinergics / antihistamines (c) and GABA agonists (d). Nurse interventions are presented on panel e. The dotted line highlights the 24 h. N = number of patients using these medications more than once and included in the figure, N_{int} = total number of intervals included.

For opioids, however, the most frequent time interval was 3.25 h and 50% of intervals were of 5.5 h or less in TBI patients (Figure 6a). Only 12.1% of doses were administered every 20 h or more. Considering the time intervals between opioid doses were similar to the ultradian rhythm found in TBI patients, we compared opioid administration time intervals for TBI patients to that of OSCI patients (Figure 6b). OSCI patients received more opioids than TBI patients (see Table 1), and the time intervals between administrations of each dose were similar between TBI and OSCI groups. We then compared TBI patients with a significant ultradian rhythm in the first 72-h to those without an ultradian rhythm on: 1) the daily opioid doses and 2) the time intervals between doses using the Mann-Whitney test. There were no significant differences (daily doses: $U = 203.0$, $p = 0.904$; time intervals: $U = 85.5$, $p = 0.543$). Therefore, patients with ultradian rhythms did not differ from patients without ultradian rhythms on doses or schedules of opioid



administration.

Figure 6. Distribution of time intervals between opioid administrations in TBI and OSCI patients during actigraphy recording. Distribution of time intervals between opioid doses are presented in TBI (a) and OSCI patients (b). In both groups, opioids were generally administered at a 1 to 8 h interval. The dotted line highlights the 24 h. N = number of patients using these medications more than once and included in the figure, N_{int} = total number of intervals included.

DISCUSSION

The main objective of the study was to test the hypothesis that ultradian rest-activity rhythms can be observed when the circadian rest-activity rhythm is weak or absent after a TBI, and that ultradian rhythms become weaker or undetectable when the circadian rest-activity rhythm gains in strength. Many TBI patients had no significant circadian rest-activity rhythm in the early phase of recovery, and our results confirmed that these patients were more likely to present significant ultradian rest-activity rhythms. The circadian rest-activity rhythm progressively gained in strength over time and, as expected, the ultradian rhythms observed in the first days were no longer detectable in the last days for most patients. These results provide support for the existence of ultradian rhythms organizing rest-activity behaviors in humans. These rhythms are either more easily detected or only exist when the circadian rhythm is severely disrupted, as in hospitalized TBI patients.

In the present study, the absence of a significant circadian rest-activity rhythm in many TBI patients in the first days of activity recording does not necessarily reflect the absence of an endogenous circadian signal. As previously reported (Duclos et al., 2020), these patients still present a circadian rhythm of melatonin production with normal timing and amplitude, indicating that the SCN signal associated with melatonin production is preserved. Therefore, the dissociation between behavior and the circadian signal of melatonin must be explained either by a failure in the pathway that permits the synchronization between the circadian clock and cerebral regions involved in behavioral rhythm or by mechanisms outside the endogenous circadian clock that influences sleep-wake regulation.

Alternatively, the weak circadian rest-activity rhythm and the presence of ultradian rhythms in TBI patients could reflect a difficulty maintaining wakefulness over a long period of time due to increased sleep needs. Augmented sleep time (Chiu et al., 2014; Wiseman-Hakes et al., 2016) and elevated slow-wave activity (Sanchez et al., 2022) were previously reported in the acute phase of TBI, and pointed to an increased sleep need in these patients. Difficulties in maintaining wakefulness could be caused by a deficiency in orexin (hypocretin), a neurotransmitter linked to the maintenance of arousal, that is known to be reduced in the acute phase of TBI, sometimes to undetectable levels (Baumann et al., 2005). Both increased sleep needs and orexin deficiency could reduce the duration of wake episodes, thereby decreasing the

expression of the circadian rest-activity rhythm and, in turn, producing an ultradian rhythm. However, if the observed ultradian rest-activity rhythms were a consequence of an inability to maintain wakefulness in the early stages of TBI recovery, one might expect that the duration of arousal episodes, and thus the period of the rest-activity cycles, would gradually lengthen during recovery, until a regular circadian rhythm is restored. Yet, the range of ultradian periods detected in this study was mostly 3–8 h and rarely exceeded 8 h. Moreover, in many patients, ultradian rhythms coexisted with the circadian rhythm, as also reported in newborns (Löhr et Siegmund, 1999). Therefore, ultradian rest-activity rhythms do not seem to be a transitional stage towards the expression of a consolidated circadian rhythm but may rather represent a distinct phenomenon organizing locomotor behavior that is most often masked by a strong circadian rhythm.

The finding of ultradian rest-activity rhythms raises the question as to why they are so rarely reported in humans. The main reason is likely to be that, except for a few studies on newborns, they are simply not looked for. In analyses of rest-activity rhythms, priority is usually given to circadian rhythms, considered as a useful proxy for the assessment of the strength of the endogenous circadian signal (Ancoli-Israel et al., 2003) and associated with better health outcomes in many medical conditions (Abbott et al., 2020; Baron et Reid, 2014). Therefore, analytic techniques used to detect significant rhythms, such as cosinor (Ayalon et al., 2007; Cruse et al., 2013) or non-parametric approaches (Van Someren et al., 1999; van Someren et al., 1996), specifically look for periods in the circadian range and do not assess the presence of significant faster frequencies. The autocorrelation analysis used in the present study had the advantage of assessing simultaneously multiple frequencies, and the R coefficient allowed for an estimation of the relative strength of the periods detected. A second reason for the scarcity of observations of ultradian rhythms in humans is that ultradian components are easily masked by the presence of a strong circadian rhythm. Ultradian rhythm contribution to the organization of rest-activity cycles is more apparent when circadian rest-activity rhythms are weaker, such as during development in infants or when they are severely disrupted, such as in TBI patients.

Animal studies provide indications that ultradian rhythms could be endogenous (Gerkema, 2002; Prendergast et Zucker, 2016; van Oort et al., 2007). Contrary to circadian rhythms, whose main pacemaker has been located in the hypothalamic SCN, the location of a potential ultradian pacemaker in humans has yet to be identified. An emergent animal model of a

dopamine-dependant ultradian oscillator (DUO) regulating behavioral arousal may provide a potential mechanism (Blum et al., 2014; Bourguignon et Storch, 2017), but has not yet been demonstrated in humans.

Hospital units present regular events that could create regular changes in patients' activity levels. To determine whether ultradian rest-activity rhythms observed in TBI patients were exclusively a consequence of the environment, we compared their results to those of a control group of OSCI patients and found that TBI patients had more days with ultradian rhythms than OSCI patients. We also documented the timing of psychoactive agent administration and of nursing interventions, and found that except for the opioids administered every 3-6 hours, they were not administered on a time schedule similar to the ultradian rest-activity rhythms detected. OSCI patients, who had fewer ultradian rhythms than TBI patients, received more opioids than TBI patients but followed a similar schedule. Finally, TBI patients with ultradian rhythms were comparable to TBI patients without ultradian rhythms in terms of opioid doses and administration time interval. Taken together, these observations suggest that the hospital environment was not the main source of ultradian rhythms in the TBI group.

Actigraphy devices used in the present study allowed to characterise the ultradian and circadian rest-activity rhythm. However, it could have been interesting to assess sleep and wakefulness cycles more directly. Polysomnography is the gold standard to measure sleep, but it would have been impossible to perform polysomnographic recordings over more than 24 h, particularly in hospitalized TBI patients who are frequently confused and agitated. Previous validation of actigraphy with polysomnography in hospitalized trauma patients revealed an epoch-by-epoch concordance similar to what was reported in healthy controls (Lauzier Bigué et al., 2020). Nonetheless, we avoided referring directly to the sleep-wake cycle in the present study.

This ecological study carried out in a hospital setting and has the inherent limitations of this type of study design. Other clinical interventions that were not measured could have affected the rest-activity rhythm, including meals and visits from health professionals other than nurses or from relatives. Longer ICU stay (an environment with bright light and noise) before the start of activity recording, under-treated pain, as well as the residual effects of sedatives administered in the ICU could also contribute to a more disrupted rest-activity rhythm in TBI patients. In

addition, TBI patients are a very heterogeneous population, and variability in type and site of injury, as well as in treatment, could not be rigorously controlled for. This type of research is nevertheless essential because it allows observing a rare, typically masked phenomena, that is the ultradian rhythm.

This study revealed the presence of ultradian rest-activity rhythms in adults, similar to those reported in infants and older adults suffering from neurodegenerative diseases. Those ultradian rhythms are stronger and more easily detected when the circadian rest-activity rhythm is weakened, as in TBI patients in the early phase of recovery. However, ultradian components, weaker but still significant, could also be detected simultaneously with circadian rhythms. Future studies should favor the use of analytical techniques that are not limited to the study of 24-h rhythms, but rather allow shorter rhythms to be observed. Better knowledge of ultradian regulation mechanisms could lead to applications aiming at improving the consolidation of sleep-wake cycles in infants, in the elderly with neurodegenerative diseases and with severely brain-injured patients, and possibly in psychiatric populations also affected by circadian disruption.

Acknowledgements

We wish to thank the patients and their families for their collaboration, as well as the nursing staff of the Intensive Care Unit and Neurological Ward for their help in monitoring patients during actigraphy recordings. This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (MOP115172 and FDN154291) and by the Fonds de la recherche du Québec (Consortium pour le développement de la recherche en traumatologie #22662). Solenne van der Maren is supported by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and by the Fonds de la recherche du Québec en santé (FRQ-S). Catherine Duclos was supported by the Canadian Institutes of Health Research, the University of Montreal, the Fondation Neurotrauma Marie-Robert, and the J.A De Sève Foundation of the Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord de l'Île-de-Montréal. David Williamson is supported by an FRQ-S clinical research scholar grant. Nadia Gosselin holds a Canada Research Chair in sleep disorders and brain health.

REFERENCES

- Abbott, S. M., Malkani, R. G. et Zee, P. C. (2020). Circadian disruption and human health: A bidirectional relationship. *European Journal of Neuroscience*, 51(1), 567-583.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14298>
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W. et Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 26(3), 342-392.
- Ayalon, L., Borodkin, K., Dishon, L., Kanety, H. et Dagan, Y. (2007). Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*, 68(14), 1136-1140.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258672.52836.30>
- Bakdash, J. Z. et Marusich, L. R. (2017). Repeated Measures Correlation. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00456>
- Baker, F. C., Angara, C., Szymusiak, R. et McGinty, D. (2005). Persistence of sleep-temperature coupling after suprachiasmatic nuclei lesions in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(3), R827-R838.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00093.2005>
- Baker, S. P. et O'Neill, B. (1976). The Injury Severity Score: An Update. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 16(11), 882-885.
- Baron, K. G. et Reid, K. J. (2014). Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*, 26(2), 139-154. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>
- Baumann, C. R., Stocker, R., Imhof, H.-G., Trentz, O., Hersberger, M., Mignot, E. et Bassetti, C. L. (2005). Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 65(1), 147-149.
- Blum, I. D., Zhu, L., Moquin, L., Kokoeva, M. V., Gratton, A., Giros, B. et Storch, K.-F. (2014). A highly tunable dopaminergic oscillator generates ultradian rhythms of behavioral arousal. *ELife*, 3. <https://doi.org/10.7554/eLife.05105>
- Bourguignon, C. et Storch, K.-F. (2017). Control of Rest:Activity by a Dopaminergic Ultradian Oscillator and the Circadian Clock. *Frontiers in Neurology*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00614>
- Chiu, H.-Y., Lo, W.-C., Chiang, Y.-H. et Tsai, P.-S. (2014). The effects of sleep on the relationship between brain injury severity and recovery of cognitive function: A

- prospective study. *International Journal of Nursing Studies*, 51(6), 892-899.
<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.10.020>
- Cruse, D., Thibaut, A., Demertzi, A., Nantes, J. C., Bruno, M.-A., Gosseries, O., Vanhaudenhuyse, A., Bekinschtein, T. A., Owen, A. M. et Laureys, S. (2013). Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-18>
- Dowse, H. B. et Ringo, J. M. (1989). The search for hidden periodicities in biological time series revisited. *Journal of Theoretical Biology*, 139(4), 487-515. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(89\)80067-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(89)80067-0)
- Dowse, H., Umemori, J. et Koide, T. (2010). Ultradian components in the locomotor activity rhythms of the genetically normal mouse, *Mus musculus*. *Journal of Experimental Biology*, 213(10), 1788-1795. <https://doi.org/10.1242/jeb.038877>
- Duclos, C., Dumont, M., Arbour, C., Paquet, J., Blais, H., Menon, D. K., De Beaumont, L., Bernard, F. et Gosselin, N. (2017). Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 88(3), 268-275.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003508>
- Duclos, C., Dumont, M., Blais, H., Paquet, J., Laflamme, E., de Beaumont, L., Wiseman-Hakes, C., Menon, D. K., Bernard, F. et Gosselin, N. (2013). Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair*, 1545968313517756.
- Duclos, C., Dumont, M., Paquet, J., Blais, H., Van der Maren, S., Menon, D. K., Bernard, F. et Gosselin, N. (2020). Sleep-wake disturbances in hospitalized patients with traumatic brain injury: association with brain trauma but not with an abnormal melatonin circadian rhythm. *Sleep*, 43(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz191>
- Eastman, C. I., Mistlberger, R. E. et Rechtschaffen, A. (1984). Suprachiasmatic nuclei lesions eliminate circadian temperature and sleep rhythms in the rat. *Physiology & Behavior*, 32(3), 357-368. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90248-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90248-8)
- Edgar, D. M., Dement, W. C. et Fuller, C. A. (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 1065-1079. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-03-01065.1993>

- Gerkema, M. P. (2002). Ultradian Rhythms. Dans V. Kumar (dir.), *Biological Rhythms* (p. 207-215). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-06085-8_17
- Gerkema, M. P., Box, P. O. et Haren, A. (1991). Ongoing ultradian activity rhythms in the common vole, *Microtus arvalis*, during deprivations of food, water and rest. *Journal of Comparative Physiology A*, (168).
- Hagen, C., Malkmus, D. et Durham, P. (1972). Levels of cognitive functioning. *Ranchos Los Amigos Hospital*, 6.
- Harper, D. G., Volicer, L., Stopa, E. G., McKee, A. C., Nitta, M. et Satlin, A. (2005). Disturbance of Endogenous Circadian Rhythm in Aging and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(5), 359-368. <https://doi.org/10.1097/00019442-200505000-00004>
- Hastings, M. H., Maywood, E. S. et Brancaccio, M. (2018). Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 453-469. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0026-z>
- Hatfield, C. F., Herbert, J., van Someren, E. J. W., Hodges, J. R. et Hastings, M. H. (2004). Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain*, 127(5), 1061-1074. <https://doi.org/10.1093/brain/awh129>
- Ibuka, N., Inouye, S. T. et Kawamura, H. (1977). Analysis of sleep-wakefulness rhythms in male rats after suprachiasmatic nucleus lesions and ocular enucleation. *Brain Research*, 122(1), 33-47. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90660-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90660-6)
- Lauzier Bigué, Duclos, C., Dumont, M., Paquet, Blais, H., Menon, D., Bernard, F. et Gosselin, N. (2020). Validity of actigraphy for nighttime sleep monitoring in hospitalized patients with traumatic injuries. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(2), 185-192. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8162>
- Löhr, B. et Siegmund, R. (1999). Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behavior during early infancy. *Chronobiology International*, 16(2), 129-148. <https://doi.org/10.3109/07420529909019081>
- Lopp, S., Navidi, W., Achermann, P., LeBourgeois, M. et Behn, C. D. (2017). Developmental Changes in Ultradian Sleep Cycles across Early Childhood: Preliminary Insights. *Journal of Biological Rhythms*. <https://doi.org/10.1177/0748730416685451>

- Makley, M. J., Johnson-Greene, L., Tarwater, P. M., Kreuz, A. J., Spiro, J., Rao, V. et Celnik, P. A. (2009). Return of Memory and Sleep Efficiency Following Moderate to Severe Closed Head Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(4), 320-326.
<https://doi.org/10.1177/1545968308325268>
- Menna-Barreto, L., Benedito-Silva, A. A., Marques, N., de Andrade, M. M. M. et Louzada, F. (1993). Ultradian Components of the Sleep-Wake Cycle in Babies. *Chronobiology International*, 10(2), 103-108. <https://doi.org/10.3109/07420529309059698>
- Mistlberger, R. E. (2005). Circadian regulation of sleep in mammals: Role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Research Reviews*, 49(3), 429-454.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.01.005>
- Motohashi, Y., Maeda, A., Wakamatsu, H., Higuchi, S. et Yuasa, T. (2000). Circadian Rhythm Abnormalities of Wrist Activity of Institutionalized Dependent Elderly Persons With Dementia. *The Journals of Gerontology: Series A*, 55(12), M740-M743.
<https://doi.org/10.1093/gerona/55.12.M740>
- Prendergast, B. J. et Zucker, I. (2016). Ultradian rhythms in mammalian physiology and behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, 40, 150-154.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.07.011>
- Rivkees, S. A. (2003). Developing Circadian Rhythmicity in Infants. *Pediatrics*, 112(2), 373-381.
<https://doi.org/10.1542/peds.112.2.373>
- Rodgers, J. L. (1999). The Bootstrap, the Jackknife, and the Randomization Test: A Sampling Taxonomy. *Multivariate Behavioral Research*, 34(4), 441-456.
https://doi.org/10.1207/S15327906MBR3404_2
- Sanchez, E., Blais, H., Duclos, C., Arbour, C., Van der Maren, S., El-Khatib, H., Baril, A.-A., Menon, D. K., Bernard, F., Carrier, J. et Gosselin, N. (2022). Sleep from acute hospitalization to chronic stage of traumatic brain injury and cognitive outcomes. *In revision*.
- Savitzky, Abraham. et Golay, M. J. E. (1964). Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Analytical Chemistry*, 36(8), 1627-1639.
<https://doi.org/10.1021/ac60214a047>
- Van Someren, E. J. W., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V. et Rosenquist, P. B. (1999). Bright Light Therapy: Improved Sensitivity to Its Effects on Rest-Activity

- Rhythms in Alzheimer Patients by Application of Nonparametric Methods. *Chronobiology International*, 16(4), 505-518.
<https://doi.org/10.3109/07420529908998724>
- van Oort, B. E. H., Tyler, N. J. C., Gerkema, M. P., Folkow, L., Blix, A. S. et Stokkan, K.-A. (2005). Circadian organization in reindeer. *Nature*, 438(7071), 1095-1096.
<https://doi.org/10.1038/4381095a>
- van Oort, B. E. H., Tyler, N. J. C., Gerkema, M. P., Folkow, L. et Stokkan, K.-A. (2007). Where clocks are redundant: weak circadian mechanisms in reindeer living under polar photic conditions. *Die Naturwissenschaften*, 94(3), 183-194. <https://doi.org/10.1007/s00114-006-0174-2>
- van Someren, E. J. W., Hagebeuk, E. E. O., Lijzenga, C., Scheltens, P., de Rooij, S. E. J. A., Jonker, C., Pot, A.-M., Mirmiran, M. et Swaab, D. F. (1996). Circadian rest—activity rhythm disturbances in alzheimer’s disease. *Biological Psychiatry*, 40(4), 259-270.
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00370-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00370-3)
- Vitaterna, M. H., King, D. P., Chang, A.-M., Kornhauser, J. M., Lowrey, P. L., McDonald, J. D., Dove, W. F., Pinto, L. H., Turek, F. W. et Takahashi, J. S. (1994). Mutagenesis and Mapping of a Mouse Gene, Clock, Essential for Circadian Behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5159), 719-725.
- Walker, W. H., Walton, J. C., DeVries, A. C. et Nelson, R. J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational Psychiatry*, 10(1), 1-13.
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0694-0>
- Wiseman-Hakes, Duclos, C., Blais, H., Dumont, M., Bernard, F., Desautels, A., Menon, D. K., Gilbert, D., Carrier, J. et Gosselin, N. (2016). Sleep in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: A Snapshot of Polysomnography. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(8), 713-721. <https://doi.org/10.1177/1545968315619697>
- Witting, W., Kwa, I. H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M. et Swaab, D. F. (1990). Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer’s disease. *Biological Psychiatry*, 27(6), 563-572. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90523-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90523-5)
- Zee, P. C. et Vitiello, M. V. (2009). Circadian Rhythm Sleep Disorder: Irregular Sleep Wake Rhythm. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), 213-218.
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.01.009>

Zheng, B., Larkin, D. W., Albrecht, U., Sun, Z. S., Sage, M., Eichele, G., Lee, C. C. et Bradley, A. (1999). The mPer2 gene encodes a functional component of the mammalian circadian clock, *400*, 5.

Supplementary figures

Table S.1. Classification of psychoactive medication by mechanism of action

Sedatives, hypnotics and other medications causing sleepiness		Stimulants and other medications that increase alertness	
1	Dopamine and serotonin antagonists	1	Dopamine, serotonin and norepinephrine agonists
	Haloperidol Quetiapine Risperidone Olanzapine Levomepromazine Mirtazapine Trazodone		Amantadine Bromocriptine Methylphenidate Lisdexamfetamine Citalopram
2	Opioids	2	Glucocorticoids
	Fentanyl Morphine Hydromorphone Oxycodone Codeine		Prednisone Methylprednisolone Hydrocortisone Budesonide Dexamethasone
3	GABA agonists		
	Zopiclone Propofol Clonazepam Lorazepam Midazolam Oxaxepam Gabapentin Pregabalin Baclofen Phenytoin Valporic Acid Carbamazepine Levetiracetam		
4	NMDA antagonists		
	Ketamine		
5	Anticholinergic / Antihistaminergic agents		
	Cyclobenzaprine Methoclopramide Dimenhydrinate Desipramine		
6	α_2 adrenergic agonists		
	Dexmedetomidine		

Table S.2. Number and percentage of TBI and OSCI participants receiving different types of psychoactive medication during the actimetry recording

Type of medication	TBI	OSCI	<i>p</i> -values
Dopamine and serotonin antagonists	21 (50%)	2 (6.7%)	<0.001
Opioids	30 (71.4%)	28 (93.3%)	0.02
GABA agonists	22 (52.4%)	18 (60%)	0.52
NMDA antagonists	0 (0%)	1 (3.3%)	0.23
Anticholinergics	7 (16.7%)	5 (16.7%)	0.62
Alpha-2 adrenergic agonists	2 (4.8%)	0 (0%)	0.23
Dopamine and serotonin agonists	15 (35.7%)	2 (6.7%)	0.004
Glucocorticoids	1 (2.4%)	2 (6.7%)	0.37

Chapitre 3 – Discussion

1. Résumé des résultats principaux

L'objectif général de cette thèse était de caractériser à l'aide de mesures ambulatoires, plusieurs déterminants environnementaux et comportementaux de deux types de troubles du rythme circadien veille-sommeil, afin de contribuer aux connaissances entourant leur étiologie. Le premier article de cette thèse a permis de soutenir l'hypothèse selon laquelle les individus avec un horaire de sommeil très tardif et une plainte par rapport à celui-ci sont exposés à la lumière selon un horaire et des intensités différents par rapport aux individus qui ne présentent pas ce problème. En effet, les participants avec un horaire tardif étaient exposés à moins de lumière bleue au cours de la journée et présentaient une diminution de l'amplitude du contraste jour-nuit, ce qui pourrait contribuer à un horaire de sommeil mal entraîné. De plus, l'analyse des profils relatifs, transposés en fonction de la phase circadienne plutôt que de l'heure civile, a montré que les individus tardifs étaient plus exposés à la lumière bleue et blanche dans les heures immédiatement après le DLMO, c'est-à-dire dans la portion délai de la courbe de réponse de phase. Une exposition lumineuse à ce moment pourrait contribuer à maintenir le délai de l'horaire de sommeil. Bien qu'il ne soit pas possible dans le cadre de cette étude de déterminer si l'exposition lumineuse est une cause ou une conséquence de l'horaire de sommeil atypique, une meilleure connaissance de ce facteur modifiable appuie le développement d'intervention de luminothérapie. Celle-ci viserait à modifier l'exposition lumineuse globale, soit en diminuant l'exposition aux moments créant un délai ou en augmentant l'exposition lors des moments favorisant une avance de phase. Un des objectifs secondaires de cette étude était de documenter l'utilisation d'appareils électroniques avec écran lumineux en soirée. Le projet a permis de montrer que les participants ayant un horaire de sommeil tardif passent plus de temps à utiliser ce type d'appareil électronique dans les heures précédant le coucher.

Le deuxième article de la thèse avait pour objectif de décrire le rythme activité-repos chez des patients qui présentent une perturbation importante du rythme circadien, s'apparentant au trouble du rythme veille-sommeil irrégulier après un TCC modéré à grave. Notre recherche a permis d'observer que les épisodes d'activité et de repos n'étaient pas distribués de façon arithmique à travers la journée, mais plutôt suivant un rythme ultradien, avec des périodes entre

3 et 8h. Les rythmes ultradiens étaient plus souvent détectés au début de la récupération, alors que la force des rythmes circadiens, faibles ou absents au départ, augmentait graduellement dans le temps. Les rythmes ultradiens sont moins souvent détectés dans un groupe contrôle partageant des conditions d'hospitalisation similaires. Cela suggèrerait que l'hospitalisation en soi ne serait pas responsable des rythmes ultradiens observés, mais que ceux-ci seraient spécifiques à l'atteinte cérébrale. Notre étude suggère aussi que les rythmes ultradiens observés ne correspondent pas à l'horaire d'administration de la plupart des médicaments, à l'exception des opioïdes. Ceux-ci étaient toutefois plus souvent administrés aux patients contrôles et ce, à des doses supérieures, ce qui laisse croire que ces médicaments n'expliquent pas non plus les rythmes ultradiens observés après un TCC.

2. Lacunes dans les connaissances sur les troubles du rythme circadien veille-sommeil

Un rapport récent du groupe de travail sur les troubles du rythme circadien veille-sommeil, co-commandité par la *Sleep Research Society* et la *Society for Research on Biological Rhythms* a identifié cinq grandes lacunes dans les connaissances actuelles sur le diagnostic et traitement de ceux-ci (Duffy et al., 2021). La présente thèse s'inscrit dans le cadre de la recherche entourant, de près ou de loin, trois de ces aires de développement des connaissances. Tout d'abord, le groupe de travail identifie le manque général d'information concernant les causes, la prévalence, l'évolution et les comorbidités des troubles circadiens veille-sommeil (Duffy et al., 2021). En effet, bien que de multiples étiologies possibles aient été proposées afin d'expliquer chacun de ces troubles, les données empiriques restent contradictoires et incomplètes. En conséquence, le groupe souligne comme deuxième problématique l'apriori qu'un défaut du système circadien est la cause sous-jacente des troubles circadiens, et cela sans que l'évaluation de l'intégrité du rythme circadien soit nécessaire au diagnostic et traitement. Il semble toutefois de plus en plus clair que plusieurs patients présentant ces diagnostics ont un rythme circadien préservé au plan physiologique (Mongrain et al., 2004; Murray et al., 2017), suggérant que les hypothèses concernant les bases pathophysiologiques de ces troubles sont incomplètes, au moins pour une proportion non négligeable de patients. De même, une autre lacune identifiée par le groupe d'intérêt concerne le manque de traitements avec une efficacité démontrée (ainsi que le manque de lignes directrices concernant leur application et de professionnels formés) pour ces

troubles. En effet, les traitements actuels présentent des taux d'échec élevés (ex. : Gomes et al., 2021). Pour paraphraser le rapport, on peut dire que les traitements existants actuellement ne peuvent pas être adaptés à l'étiologie du trouble lorsque celle-ci demeure en majeure partie inconnue (Duffy et al., 2021). Au cœur du problème demeure donc l'urgence d'identifier les facteurs qui contribuent à l'émergence et au maintien des troubles circadiens du rythme veille-sommeil, afin de pouvoir mieux évaluer et traiter ces patients.

La présente thèse contribue donc à la recherche tentant de répondre à ces lacunes, en particulier en identifiant et documentant plusieurs facteurs contributifs à l'étiologie des troubles du rythme circadien veille-sommeil. Spécifiquement, cette thèse s'est concentrée sur les facteurs qui ne sont pas directement reliés à un dysfonctionnement de l'horloge circadienne. Dans les prochaines sections, nous reprendrons les principaux facteurs non liés à l'intégrité de l'horloge circadienne et leur rôle dans les troubles du rythme veille-sommeil.

3. Causes non liées à l'intégrité de l'horloge circadienne

3.1. Exposition lumineuse

Le premier article de cette thèse a montré qu'un horaire de sommeil tardif et qui est insatisfaisant pour l'individu est lié à une exposition lumineuse particulière, qui va au-delà des écarts attendus par des différences d'horaire de sommeil. En effet, en tenant compte de la phase circadienne, notre étude a permis de documenter que les participants tardifs sont plus exposés à la lumière bleue peu après le DLMO, soit un moment circadien où une exposition à la lumière causerait théoriquement un délai maximal de la phase circadienne. Nous avons également observé plus d'exposition lumineuse relative dans les heures qui devraient mener à une avance de phase dans ce groupe. Néanmoins, il est probable que les participants dormaient à ce moment. Il est aussi possible que cette exposition, si elle atteint la rétine et rejoint le NSC, contribue à stabiliser en partie la phase circadienne et empêche les individus avec un horaire tardif de dériver vers un horaire de sommeil « en libre-cours », comme dans le trouble du rythme différent de 24 h (aussi appelé hypernycthémeral).

Depuis la parution du premier article de cette thèse en 2018, au moins deux autres articles ont rapporté des résultats similaires ou complémentaires concernant les profils d'exposition lumineuse associés à un horaire de sommeil tardif. L'équipe de Wilson et collaborateurs (2018) a publié une étude comparant les profils d'exposition lumineuse de 12 individus avec un syndrome

de retard de phase du sommeil à 12 participants contrôle en fonction de leur phase circadienne respective. Leur mesure de la phase circadienne reposait sur le début de la sécrétion de mélatonine telle que déterminée par le niveau de mélatonine plasmatique. Analysant uniquement l'illumination photopique (lumière blanche), ils ont observé que les participants étaient exposés à moins de lumière durant une partie de la journée qui provoque une avance de phase. En effet, après avoir rééchantillonné les données d'exposition lumineuse en relation avec le moment du DLMO comme dans notre étude, ils ont divisé l'horaire en fonction des moments qui aurait un effet de délai (2h avant le DLMO jusqu'à 7h après) et d'avance de phase (de 7 à 22h après le DLMO). Ils ont trouvé moins d'exposition à la lumière blanche dans le dernier segment causant une avance de phase (environ 7 à 2h avant le DLMO) et une tendance vers plus d'expositions de ce même groupe pendant la portion induisant un délai (2h avant jusqu'à 7h après le DLMO). Ainsi, ils montrent que les participants tardifs sont exposés à moins de lumière à un moment de la journée qui cause une avance de phase, ce qui peut contribuer à leur horaire de sommeil tardif. Dans notre étude, nous avons également vu des différences dans l'exposition lumineuse environ 5h avant le DLMO, les participants tardifs étant moins exposés à ce moment, comme dans l'étude de Wilson. Toutefois, nous n'avons pas interprété ces résultats de la même façon. En effet, alors qu'il est vrai que théoriquement une exposition lumineuse à ces heures pourrait induire une avance de phase, cette exposition survient relativement loin du moment qui cause une avance de phase maximale, soit juste après le minimum de température. Ainsi, la taille de l'effet potentiel d'une exposition à ce moment demeure controversée. Selon nous, l'effet à cette heure est possiblement minimal et ne suffirait probablement pas à expliquer des différences persistantes de l'horaire de sommeil. Ils trouvent également plus d'expositions dans la période induisant un délai maximal de l'horloge, similairement à notre étude, bien que ce résultat dans l'étude de Wilson n'atteignait pas la limite de la significativité. Ils n'ont également pas reproduit nos résultats montrant que le groupe tardif était exposé à plus de lumière au moment de la fin de leur nuit biologique, un autre moment qui peut causer une avance de phase. Étant donné que leur collecte de données précédait la nôtre de plusieurs années, les appareils d'actigraphie utilisés à ce moment mesuraient l'éclairement photopique, plutôt que l'irradiance spectrale en plusieurs longueurs d'onde. Nos résultats concernant la lumière bleue sont particulièrement importants puisqu'ils appuient l'idée que l'exposition lumineuse due à la lumière bleue est différente dans les heures

précédant le coucher, à un moment qui peut induire un retard de phase même lorsque la lumière est de faible intensité.

Plus récemment, Gasparelli et collaborateurs (2021) ont analysé l'exposition à la lumière (photopique) de 99 adolescents (10 à 18 ans) montrant tous un chronotype tardif. Une faible intensité lumineuse moyenne à travers 24h ainsi que le moment de la dernière exposition à plus de 10 lux étaient tous les deux corrélés à une heure de coucher plus tardive dans cet échantillon. Plus d'expositions lumineuses tôt le matin (4 à 9h AM) étaient associées à un horaire de coucher plus hâtif. Toutefois, il semble probable que certaines de ces différences soient dues au fait que les participants étaient éveillés à différents moments de la journée. Bien que le DLMO ait été mesuré dans cette étude, les auteurs n'ont pas contrôlé pour les différences de phase dans leur échantillon. Or, il est connu que même dans un groupe de participants présentant un horaire de sommeil tardif, la phase circadienne mesurée par le DLMO est très variable (Murray et al., 2017). Il est donc probable que l'exposition lumineuse supérieure en fin de journée chez les participants les plus tardifs survient au même moment de la phase circadienne que l'exposition lumineuse plus précoce des participants qui se couchent plus tôt.

À notre connaissance, notre étude demeure donc la seule à avoir évalué l'exposition à la lumière bleue en fonction de la phase circadienne chez des patients avec un horaire tardif. De plus, notre étude a montré que l'amplitude du cycle lumière-obscurité à l'intérieur de 24 h est une variable d'intérêt afin de comprendre l'association entre l'exposition à la lumière et l'horaire de sommeil. La mesure de l'amplitude permet de documenter avec simplicité qu'à la fois l'intensité lumineuse maximale, mais également les périodes d'obscurité totale, qui sont tous les deux essentiels au bon entrainement de l'horloge (Takasu et al., 2006; Wright et al., 2013), sont moindres dans cette population.

Bien évidemment, l'exposition à la lumière pourrait également jouer un rôle dans le trouble du rythme veille-sommeil irrégulier. Dans le contexte du deuxième article, l'exposition lumineuse n'a pas été analysée. En effet, bien que les participants portaient le même type d'appareil de mesure, ce dernier était situé au poignet afin de mesurer l'activité. Les données de lumière ne représentaient donc pas l'exposition au niveau du visage, contrairement à l'article 1. Cependant, comme tous les patients se trouvaient dans l'environnement hautement standardisé des unités hospitalières, il semble improbable que l'exposition lumineuse ait différé substantiellement entre les deux groupes de patients et puisse expliquer l'atteinte du rythme

circadien. Néanmoins, comme plusieurs études randomisées contrôlées ont montré des résultats positifs, bien que modestes, de la luminothérapie sur les symptômes de somnolence et de fatigue et sur l'horaire de sommeil après un TCC léger (Killgore et al., 2020; Sinclair et al., 2014), il est possible que cette intervention puisse également avoir des bénéfices auprès de populations qui présentent une atteinte plus sévère afin de favoriser le rétablissement du rythme veille-sommeil. En plus de l'effet de la lumière sur l'horaire de sommeil, la luminothérapie pourrait également bénéficier à cette clientèle par son effet stimulant et antidépresseur (Li et Li, 2018; Vandewalle, 2014; Vandewalle et al., 2009).

3.2. Utilisation d'appareils électroniques en soirée

Au cours des dernières années, dans le contexte de la généralisation de l'usage d'appareils électroniques tels que les téléphones intelligents et les tablettes, l'impact de l'irradiance lumineuse dégagée par ces outils technologiques est devenu un sujet de préoccupations, autant pour les experts que pour le grand public (Touitou et al., 2016). L'utilisation généralisée de ces appareils pendant la période auparavant dédiée au sommeil, y compris au lit (Bhat et al., 2018; Lastella et al., 2020) force une réévaluation des pratiques en médecine du sommeil, en particulier en ce qui a trait aux recommandations sur l'hygiène du sommeil (Exelmans et Van den Bulck, 2015). Une recension systématique des écrits portant sur la période de 2009 à 2019 trouve 109 articles s'intéressant à l'impact de l'utilisation de médias électroniques sur le sommeil des enfants et adolescents en occident, et conclut que l'utilisation de ceux-ci est associée à une diminution de la durée de sommeil et possiblement à un coucher plus tardif, des difficultés d'endormissement et une mauvaise qualité de sommeil (Lund et al., 2021). Des études plus récentes indiquent que le temps passé devant les écrans (ex : ordinateurs, tablettes, jeux vidéos, téléphones intelligents) est associé à un moins bon sommeil, un plus grand délai d'endormissement, et au jet lag social chez les adolescents en général (Hamre et al., 2022; Hena et Garmy, 2020; Hisler et al., 2020). Une étude portant sur les adolescents avec un chronotype tardif montre que le temps passé devant un écran en soirée est lié à une plus grande latence d'endormissement, mais pas avec l'heure du coucher en soi (Gumport et al., 2021).

Alors que la vaste majorité des études se concentrent sur l'utilisation par les enfants et adolescents, les jeunes adultes rapportent également un grand usage de ces appareils. Par exemple, deux études récentes effectuées sur des groupes d'étudiants universitaires au Vietnam (Pham et al., 2021) et en Chine (Mao et al., 2022) montrent que l'utilisation d'appareils

électroniques en soirée est extrêmement prévalente. Pham et collaborateurs (2021) décrivent que 98.1 % des étudiants rapportaient utiliser au moins un appareil électronique tous les jours dans les deux heures précédant le coucher. Dans les deux études, l'utilisation de ces appareils était associée à une qualité de sommeil moindre, même en contrôlant plusieurs facteurs confondants. Une enquête nationale sur tous les campus universitaires en Norvège (Hjetland et al., 2021) appuie ces conclusions et montre que le temps passé devant un écran en soirée est lié au temps de sommeil, à la latence d'endormissement et aux symptômes d'insomnie. La principale limite de ces études est le recours à des questions évaluant de façon rétrospective le temps d'utilisation d'écran, qui est parfois difficile à évaluer avec justesse par les participants.

Alors qu'il est possible que l'association largement retrouvée entre le temps de sommeil et l'utilisation d'appareils électroniques soit causée par le fait que les individus qui ne parviennent pas à s'endormir aient recours plus souvent à leurs appareils électroniques pour se distraire, il est aussi clair que ces appareils peuvent avoir un impact direct sur le sommeil et le rythme circadien. Outre l'effet stimulant des activités effectuées sur ces appareils, la lumière bleue produite par les écrans rétroéclairés avec des DEL a un impact sur la phase circadienne. Par exemple, une étude comparant l'utilisation d'un téléphone intelligent conventionnel à celui dont la lumière bleue est supprimée, pendant deux heures trente en soirée, suggère que l'écran contenant plus de lumière bleue diminue la somnolence, et tend à retarder le moment du DLMO (Heo et al., 2017). De même, une étude comparant les écrans d'ordinateur au DEL avec une technologie antérieure (illumination par cathode froide fluorescente) indique que la technologie plus récente induit une suppression de la mélatonine pendant un usage prolongé en soirée et diminue la somnolence et augmente l'attention (Cajochen et al., 2011). Une étude expérimentale randomisée a également montré que l'utilisation d'une liseuse électronique rétroéclairée avant l'heure du coucher induit non seulement une suppression de la mélatonine et une augmentation de la vigilance le soir même, mais également un délai de l'horloge circadienne après plusieurs jours d'utilisation, en comparaison avec un livre imprimé (Chang et al., 2015). En somme, l'utilisation généralisée d'un appareil électronique émettant de la lumière bleue peut contribuer à perturber le sommeil en retardant l'horloge circadienne. Notre étude complète la littérature existante par le recours à des agendas quotidiens, ce qui implique un biais de rappel moins important et estime possiblement de façon plus exacte l'utilisation par les participants. De plus, il

s'agit, à notre connaissance, de la première étude à comparer directement l'utilisation entre deux groupes de participants présentant un horaire de sommeil tardif versus adapté.

3.3. Processus cognitifs et comportements de maintien similaires à l'insomnie

Alors que le syndrome de retard de phase du sommeil a surtout été conceptualisé comme une anomalie du système circadien, donc essentiellement d'origine physiologique, on assiste en ce moment à une reconnaissance de la contribution des aspects cognitifs et comportementaux dans ce trouble. Similairement à l'insomnie, une conception psychophysiologique émerge où l'interaction de facteurs psychologiques et physiologiques est reconnue. Les personnes qui présentent un retard de phase de sommeil auront souvent comme premier symptôme une difficulté d'endormissement lorsqu'ils tentent de se coucher à une heure socialement acceptable. Pour cette raison, plusieurs patients reçoivent un diagnostic d'insomnie. De plus, comme dans l'insomnie, la chronicité des difficultés d'endormissement peut mener ces individus à adopter des cognitions et comportements adaptatifs inadéquats qui, ultimement, exacerbent les difficultés de sommeil (Gradisar et Crowley, 2013; Jansson-Fröjmark et al., 2016). Plusieurs parallèles peuvent donc être faits entre l'insomnie et le retard de phase.

Le modèle psychophysiologique de l'insomnie de Harvey (2002a, 2002b) suggère que cinq processus cognitifs contribuent à maintenir l'insomnie : 1) l'activation (*arousal*) cognitive et physiologique 2) l'attention sélective aux stimuli liés au sommeil 3) une mauvaise perception de son sommeil et des impacts diurnes, 4) des croyances erronées sur le sommeil et finalement 5) des comportements de recherche de sécurité (*safety-seeking behavior*). Des études ont montré que non seulement les patients avec un diagnostic de syndrome de retard de phase du sommeil présentent une plus grande activation physiologique et cognitive avant le coucher (Richardson et al., 2016), mais qu'ils présenteraient également un biais attentionnel pour les informations liées au sommeil, par exemple en surveillant le cadran de l'horloge (Marchetti et al., 2006). Bien que peu d'études existent concernant les cognitions entretenues par ces patients au niveau du sommeil, des données émergent concernant l'efficacité d'interventions cognitives comportementales (en adjuvant à la luminothérapie), telles que celles utilisées pour l'insomnie, qui ciblent ces cognitions (Danielsson et al., 2016; Gradisar et al., 2011; Jansson-Fröjmark et al., 2016). Finalement, les comportements de recherche de sécurité, tels que décrits dans le contexte

de l'insomnie, mais également dans d'autres troubles de santé mentale ayant une composante anxieuse, constituent des comportements, manifestes ou implicites, visant à éviter une situation redoutée (par exemple passer du temps au lit sans dormir). Ces comportements d'évitement empêchent à la fois la personne de réaliser que ces situations ne sont pas aussi anxiogènes qu'elle pourrait l'anticiper, mais peuvent également contribuer au maintien de la problématique en soi. C'est le cas notamment de l'automédication, par exemple avec l'alcool. En effet, il est bien établi dans la littérature scientifique qu'un chronotype tardif chez les jeunes adultes est lié à une plus grande consommation d'alcool (Hasler et Pedersen, 2020). Des études longitudinales ont également montré que la présence d'un trouble de sommeil prédit le développement d'un trouble d'usage de l'alcool (Goodhines et al., 2019). Jusqu'à 30 % des adultes aux États-Unis auraient déjà utilisé l'alcool comme aide au sommeil (Ancoli-Israel et Roth, 1999), et en 2009, le coût estimé de l'utilisation de l'alcool pour gérer les symptômes d'insomnie, uniquement au Québec, s'élevait à 339.8 millions de dollars annuellement (Daley et al., 2009). Alors que l'utilisation de l'alcool par les individus avec un horaire de sommeil tardif peut initialement faciliter l'endormissement, le sommeil subséquent est fragilisé, ce qui entraîne de la fatigue. Par ailleurs le patient peut développer l'idée que la consommation d'alcool est nécessaire à l'endormissement. Parmi les autres comportements mésadaptés, on retrouve l'utilisation excessive de caféine afin de maintenir l'éveil malgré la fatigue, ce qui a pour effet de retarder le sommeil subséquent. Les siestes diurnes ainsi que l'évitement des activités sociales et professionnelles en début de journée constituent d'autres exemples pertinents.

En somme, bien que le syndrome de retard de phase du sommeil continue d'être vu comme un phénomène essentiellement physiologique, l'idée que des facteurs psychologiques y contribuent fait jour dans la littérature scientifique. Reflétant ce changement de perspective, la révision la plus récente de la classification internationale des troubles du sommeil suggère maintenant la présence d'un sous-type du syndrome : « *motivated delayed sleep-wake phase disorder* » (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Ce groupe de patients présenterait une plus grande fréquence de trouble de l'humeur, de symptômes médicaux inexplicables ou exagérés et serait plus résistant à suivre les recommandations de traitements. Ces patients seraient, consciemment ou non, motivés à éviter de retrouver le rythme des activités régulières (en particulier sur le plan académique). L'impact des croyances erronées liées au sommeil et des comportements de coping mésadaptés dans le maintien d'un horaire de sommeil tardif constitue

certainement un champ de recherche prioritaire afin de favoriser notre compréhension de ce trouble.

3.4. Facteurs liés à la condition médicale

Le milieu hospitalier

Le milieu hospitalier, en particulier dans les unités de soins intensifs, est reconnu comme un endroit hostile au sommeil de bonne qualité. Par conséquent, les perturbations du sommeil sont souvent vues comme une conséquence malheureuse, mais inévitable d'un séjour à l'hôpital (Farshidpanah et al., 2017; Ye et al., 2013). Plus précisément, les études révèlent une privation de sommeil importante, avec une augmentation du stade N1 de sommeil et une diminution des autres stades, une diminution du temps total et de l'efficacité de sommeil, une augmentation des éveils et des siestes diurnes (Medrzycka-Dabrowska et al., 2018; Redeker, 2000). La plupart des études se concentrent sur le sommeil lors de l'hospitalisation aux soins intensifs, puisque les perturbations y sont les plus sévères, mais le sommeil est également affecté lors de l'hospitalisation sur les unités régulières.

Plusieurs facteurs liés à l'environnement hospitalier peuvent nuire au sommeil, tels que le bruit ambiant et la lumière. Le bruit ambiant peut provenir de l'équipement, des alarmes, des autres patients qui partagent la chambre, des conversations du personnel et du téléphone (Naik et al., 2018; Park et al., 2014). La lumière excessive durant la nuit est un autre facteur potentiel de perturbation du sommeil, mais le manque d'exposition à la lumière durant la journée peut également affecter l'entraînement du rythme circadien. Dans une étude en milieu hospitalier, le manque d'exposition à la lumière était associé à la fatigue et à des perturbations de l'humeur dans un échantillon qui présentait une fragmentation importante du sommeil (Bernhofer et al., 2014). Bien que le milieu hospitalier respecte un horaire d'illumination circadien, le contraste d'intensité entre le jour et la nuit peut s'avérer insuffisant pour entraîner l'horloge circadienne.

Les interventions médicales

Les interventions du personnel infirmier telles que la prise de signes vitaux et neurologiques, les changements de pansements, l'administration de médicaments, le repositionnement des patients et bien d'autres peuvent également nuire au sommeil. Certaines de ces interventions sont faites à intervalles réguliers pendant le jour et, bien qu'il y ait un effort pour consolider les soins

durant la nuit pour favoriser la continuité du sommeil, une étude de 2004 a montré qu'en contexte de soins intensifs, les patients recevaient en moyenne 42 interactions de soins par nuit (Tamburri et al., 2004). Les soins sont certainement moins fréquents dans les unités de soins régulières où le ratio de patients par infirmière est plus élevé, mais il reste que les périodes de repos ininterrompues sont rares (Ritmala-Castren et al., 2022; Salzmann-Erikson et al., 2016). Dans le second article de cette thèse, nous avons tenté de documenter la fréquence des interventions de soins en calculant l'intervalle de temps entre toutes les interventions des infirmiers et infirmières, pour chaque patient pendant la période de l'étude. Un total de 4783 interventions a été dénombré pour l'ensemble des 42 patients TCC inclus dans l'étude. La plupart des interventions étaient très rapprochées dans le temps, avec 50 % des interventions espacées d'une heure ou moins et 78 % de 3 h ou moins. Il est clair que les interventions du personnel infirmier peuvent contribuer à fragmenter le sommeil, mais notre question était plutôt de savoir si ces interventions auraient pu agir à titre de synchroniseurs et entraîner le rythme activité-repos des patients en fonction de leur intervalle. Alors qu'il est difficile d'écarter complètement cette hypothèse, les rythmes de 3 à 8 h documentés dans notre échantillon ne semblent pas correspondre au rythme d'intervention des infirmières, qui est plus rapproché.

La douleur

La douleur et l'inconfort sont deux facteurs rapportés par les patients hospitalisés comme obstacles au sommeil. Non seulement la douleur est fréquemment associée à des perturbations du sommeil, mais la privation de sommeil peut également entraîner une augmentation de la perception de douleur, créant un cercle vicieux (Redeker, 2000). De plus, une étude évaluant spécifiquement les rythmes circadiens chez des patients hospitalisés en clinique d'oncologie à l'aide de l'actigraphie trouve que la robustesse du rythme est négativement corrélée avec la présence de douleur (Ma et al., 2014). Dans notre étude, les deux groupes de patients étaient susceptibles de vivre de la douleur et de l'inconfort, n'expliquant pas les atteintes disproportionnées des rythmes circadiens du groupe TCC.

La médication

La régulation de l'éveil et du sommeil fait appel à des circuits cérébraux complexes et modulés par de nombreux neurotransmetteurs. Il n'est donc pas surprenant que de multiples voies d'actions pharmacologiques puissent soit perturber ou promouvoir le sommeil (Foral et al.,

2011). Les médicaments ayant un effet sédatif peuvent soit intervenir sur les systèmes favorisant le sommeil, tel que le système GABAergique (ex. : benzodiazépine), ou en inhibant les systèmes liés à l'éveil, tels que les systèmes histaminergiques, adénoenergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques (Schweitzer et Randazzo, 2017). Au contraire, les médicaments qui ont un effet stimulant sont principalement ceux qui augmentent la concentration extracellulaire de norépinéphrine, sérotonine et dopamine (Nishino et Mignot, 2017). Par ailleurs, les effets pharmacologiques des différents agents varient en fonction de la dose administrée.

Un grand nombre de médicaments sont administrés aux patients ayant survécu à un TCC afin de gérer l'agitation, malgré des évidences limitées de leur efficacité (Williamson et al., 2019). Une étude montre que les benzodiazépines sont les plus souvent prescrits pour la gestion de l'agitation (30 % des patients agités), suivis par les antipsychotiques (17 %), et les antidépresseurs, anticonvulsivants, bêtabloqueurs et antiparkinsoniens (respectivement 4 %, 3 %, 1 % et 1 % (McNett et al., 2012). D'autres médicaments sont également administrés afin de gérer la douleur (comme les opioïdes) et les complications médicales, ou encore pour stimuler le fonctionnement cognitif afin de favoriser le retour de la conscience (Hammond et al., 2015). En effet, comme la récupération précoce de l'état de conscience est un facteur déterminant du pronostic à long terme, l'administration d'agents stimulants, tels que l'amantadine, le modafinil et la bromocriptine, vise à accélérer la récupération cognitive dans l'objectif d'aider la récupération fonctionnelle à long terme (Barra et al., 2020; Celik et al., 2015). Finalement, des antiépileptiques tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le lévétiracétam et d'autres sont fréquemment prescrits comme thérapie prophylactique afin de diminuer le risque de crises convulsives post-traumatiques (Bhullar et al., 2014; Pingue et al., 2021; Sundararajan et al., 2015). Comme la majorité de ces médicaments peuvent avoir un effet sur le sommeil ou la vigilance, les prochaines sections s'attarderont spécifiquement à l'impact potentiel de deux catégories de médicaments fréquemment prescrits. Nous nous pencherons sur l'impact sur le sommeil et les rythmes circadiens des opioïdes et des médicaments ayant un effet sur la dopamine, soit en la supprimant, causant un effet sédatif, soit en augmentant sa circulation, amenant un effet stimulant.

Opioides

Afin de contrôler la douleur, les opioïdes sont souvent une classe de médicaments administrés en première ligne pour les patients hospitalisés avec des blessures traumatiques graves. L'administration d'opioïdes est suivie d'une diminution de la vigilance et de l'éveil et favorise l'initiation du sommeil (Tripathi et al., 2020). Lors d'administration aiguë chez des patients en santé, on observe des perturbations de l'architecture du sommeil, en particulier une diminution du sommeil paradoxal et de l'activité à ondes lentes durant la nuit (Cutrufello et al., 2020). Des effets similaires, mais de moins grande amplitude sont observés après une utilisation chronique (Tripathi et al., 2020). De plus, les opioïdes ralentissent le rythme respiratoire et augmentent ainsi le risque d'apnée du sommeil, une autre cause de perturbation de la qualité du sommeil (Panagiotou et Mystakidou, 2012; Zutler et Holty, 2011). Les études portant sur des patients chez qui les opioïdes sont administrés pour gérer la douleur présentent des difficultés méthodologiques afin d'isoler l'effet spécifique des opioïdes. Une étude chez des patients en phase postopératoire montre que le fentanyl, en comparaison avec un analgésique local non opioïde qui montrait la même efficacité dans le contrôle de la douleur, était lié à une diminution du sommeil à ondes lentes (Cronin et al., 2001). Chez des patients hospitalisés à la suite de brûlures sévères, la quantité d'opioïdes administrés était corrélée avec un sommeil plus fragmenté et plus d'éveils nocturnes mesurés en actigraphie (Raymond et al., 2004). Il faut également noter que plusieurs patients hospitalisés font l'expérience de la diminution des doses d'opioïdes au fur et à mesure que leur condition se stabilise. Ils peuvent vivre des symptômes de retrait et cette phase aiguë est également associée à des perturbations du sommeil importantes, telles de l'insomnie, une diminution du temps total de sommeil et du sommeil paradoxal (Eacret et al., 2020; Mehtry et al., 2014).

L'effet des opioïdes sur le rythme circadien est moins clair, surtout chez l'humain. Néanmoins, des études chez l'animal suggèrent que certains récepteurs aux opioïdes se retrouvent dans des régions clés pour le contrôle du rythme veille-sommeil, notamment le NSC (Vansteensel et al., 2005). L'administration d'opioïdes induirait une avance de phase lorsqu'administré pendant le jour subjectif chez le hamster et le rat (Gillman et al., 2009; Pačesová et al., 2015). Alors qu'une partie de l'effet de décalage de phase de certains opioïdes peut être expliqué par l'effet aigu de ceux-ci sur le comportement, le fentanyl induirait une avance de phase indépendamment de l'effet comportemental (Vansteensel et al., 2005). De plus, une étude a

montré que l'administration quotidienne de fentanyl peut agir à titre de synchronisateur du système circadien en induisant des comportements pré et post administration qui subsistent avec une période de 24h pendant plusieurs jours après la cessation (Gillman et al., 2009). Il semble toutefois que la capacité des opioïdes à entrainer un rythme se limite à un rythme circadien, puisque l'administration à un rythme de 31h plutôt que 24h n'entraîne pas d'activation préadministration, mais plutôt une activation 23 à 26h après la dernière dose (Gillman et al., 2009, 2019). En revanche, à notre connaissance, l'efficacité des opioïdes à entrainer le rythme comportemental selon un rythme ultradien n'a jamais été évaluée.

Dans l'étude 2, la plupart des patients dans les deux groupes s'étaient vus prescrire des opioïdes en raison de leurs blessures traumatiques. Par contre, dans notre échantillon, tel que rapporté dans une étude précédente sur cette cohorte (Duclos et al., 2020), les patients avec des blessures orthopédiques ou spinales recevaient des doses supérieures de ces médicaments. Notre étude montre que l'intervalle typique de prise des opioïdes dans les deux groupes se situe autour de 3h, ce qui est similaire à la période du rythme ultradien activité-repos détectée par l'autocorrélation. Le nombre d'épisodes d'administration enregistré dans le groupe BOG semble supérieur à celui du groupe TCC, ce qui suggère non seulement que les doses totales, mais aussi la durée totale d'utilisation pendant l'hospitalisation, est supérieure dans ce groupe. De plus, des analyses exploratoires confirment que la dose d'opioïdes et le temps entre les doses ne diffèrent pas entre les patients TCC qui présentent des rythmes ultradiens au début de l'enregistrement et ceux qui n'en présentent pas. Ainsi, bien que la littérature limitée chez l'animal propose que ces médicaments puissent agir comme synchroniseurs, il semble improbable qu'ils soient à l'origine de l'entraînement d'un rythme ultradien de 3 à 8h spécifiquement chez nos patients TCC.

Médication dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur connu pour ses multiples rôles dans le comportement et l'humeur, notamment dans la régulation du mouvement, du circuit de récompense, de l'apprentissage, mais également dans la modulation de l'état d'éveil (Korshunov et al., 2017). La dopamine est impliquée dans plusieurs troubles neuropsychiatriques qui présentent également des symptômes de perturbation du sommeil et des rythmes circadiens, tels que la schizophrénie et la maladie de Parkinson (Ashton et Jagannath, 2020; Fifel et Cooper, 2014).

L'effet de la majorité des médicaments psychostimulants est causé par l'inhibition de la recapture et du transport, ou par une augmentation de libération de la dopamine, menant tous à une disponibilité accrue de ce neurotransmetteur (Dell'Osso et al., 2014; Nishino et Mignot, 2017). Parmi ces médicaments, on retrouve les amphétamines et ses dérivés (ex. : méthylphénidate, lisdexamfetamine) utilisés pour le traitement du trouble du déficit de l'attention, les traitements pour l'hypersomnolence comme le modafinil (Nishino et Mignot, 2017) et certains médicaments pour le Parkinson (ex : amantadine et bromocriptine, Ma et Zafonte, 2020). Certains antidépresseurs ayant un effet principalement sur la sérotonine ou la norépinéphrine présentent également une sélectivité partielle à la dopamine et auront donc également un effet stimulant, tel que le bupropion.

Au contraire, les médicaments qui sont utilisés dans les pathologies associées à un excès de dopamine, comme la schizophrénie, auront pour effet de réduire la disponibilité de ce neurotransmetteur et peuvent avoir comme effet secondaire de la somnolence excessive (Krystal et al., 2008; Roth et Roehrs, 1996). Ainsi, les antipsychotiques, autant de première génération (ex : halopéridol, lévomépromazine) que les plus récents antipsychotiques atypiques (ex. : rispéridone, olanzapine, quétiapine) sont susceptibles d'induire de la somnolence. Finalement, certains antidépresseurs, lorsqu'utilisés à des doses plus faibles que celles pour la dépression, peuvent également avoir un effet sédatif.

Encore une fois, les effets des médications dopaminergiques, et de façon plus large, le rôle de la dopamine dans la régulation des rythmes circadiens, est moins clair que l'impact sur le sommeil. Le noyau suprachiasmatique exprime des récepteurs à la dopamine (Korshunov et al., 2017). De plus, la dopamine produite dans d'autres régions cérébrales pourrait avoir un effet de rétroaction sur le NSC et contribuer à réguler le rythme circadien (Mendoza et Challet, 2014). Les études sur l'effet de la médication dopaminergique chez des patients dont le diagnostic initial les place à risque de trouble de rythme circadien, par exemple le TDAH, la schizophrénie et le Parkinson, indiquent un effet variable sur le rythme circadien en fonction de la molécule utilisée. En effet, les stimulants comme le méthylphénidate pourraient induire un retard de phase, diminuer l'amplitude du rythme d'activité-repos chez l'humain et augmenter l'activité nocturne (Coogan et al., 2016; Ironside et al., 2010). De plus, une méta-analyse suggère que les antipsychotiques typiques perturbent le rythme circadien en fragmentant le sommeil, alors que les

antipsychotiques atypiques vont plutôt le rétablir (Ayalon et al., 2002; Moon et al., 2021; Wirz-Justice et al., 2001).

Dans l'étude 2 de cette thèse, le médicament dopaminergique le plus souvent prescrit était un antagoniste, soit l'halopéridol, un antipsychotique typique utilisé pour contrôler l'agitation. Une étude comparant des patients schizophrènes traités par halopéridol versus rispéridone montre une augmentation de l'activité nocturne et une diminution de l'activité diurne dans le groupe halopéridol par rapport au rispéridone (Apiquian et al., 2008). À notre connaissance, il n'existe pas de donnée sur les rythmes circadiens comparant l'utilisation d'halopéridol à un placebo, à la fois dans des populations cliniques ou chez des personnes en santé. Il est donc difficile de départager la contribution spécifique de l'halopéridol aux troubles du rythme circadien que nous avons observés puisque l'effet de cette médication chez des patients en santé n'est pas clairement établi. De plus, plusieurs autres antipsychotiques prescrits dans notre échantillon étaient des antipsychotiques atypiques qui pourraient théoriquement contribuer à améliorer le rythme activité-repos. L'administration d'agonistes de la dopamine et sérotonine était observée dans environ 35 % des patients TCC. Comme ceux-ci sont principalement associés à un retard de phase ou une augmentation de l'activité nocturne, il apparaît improbable qu'ils soient à l'origine des rythmes ultradiens observés.

La description des médications dopaminergiques administrées aux patients dans l'étude 2 illustre bien la complexité de la prise en compte des médicaments psychotropes dans l'évaluation du rythme circadien et du sommeil dans des populations cliniques complexes. La plupart des études sur le sommeil et les rythmes circadiens en phase aiguë ne rapportent pas de façon extensive les médications psychotropes et n'étudient pas la contribution de celles-ci aux troubles circadiens. Certains chercheurs choisissent de lister les médications administrées pour chaque patient inclus (ex. : Cruse et al., 2013), mais cette méthode ne peut être utilisée dans un vaste échantillon. Notre étude innove en catégorisant les médicaments administrés en fonction de leurs mécanismes d'action et en décrivant l'horaire d'administration afin d'identifier de potentiels synchronisateurs du rythme activité-repos. Les médicaments dopaminergiques (agonistes ou antagonistes) n'étaient pas donnés selon un horaire similaire aux rythmes ultradiens détectés. Étant donné la variété de médicaments, l'effet de la dose et du type d'agent n'a pas été examiné plus en profondeur. Néanmoins, l'effet des médicaments dopaminergiques, en particulier de l'halopéridol, un agent pharmacologique fréquemment prescrit dans notre échantillon et connu

pour fragmenter le rythme circadien, mériterait d'être mieux décrit dans de futures études, en particulier celles portant sur des modèles animaux du TCC où des manipulations expérimentales (ex. : dose, type d'agents) sont envisageables et où la polymédication est évitable.

4. Déterminants intrinsèques des rythmes circadiens : hypothèses concernant la disparition des rythmes circadiens chez les patients TCC

4.1. Homéostasie du sommeil et besoin de sommeil accru chez les TCC

Tel que décrit plus tôt dans cette thèse, la régulation du rythme veille-sommeil dépend de l'horloge circadienne, mais également du processus homéostatique (processus S), qui représente la pression au sommeil. Une des explications potentielles de la disparition du rythme consolidé du cycle veille-sommeil après un TCC serait une pression au sommeil accrue, c'est-à-dire un besoin augmenté de sommeil. En effet, bien que l'insomnie soit souvent décrite comme une conséquence d'un TCC, l'hypersomnie post-traumatique, caractérisée par de la somnolence diurne et un temps de sommeil prolongé, serait présente chez jusqu'à un tiers des patients (Mathias et Alvaro, 2012; Ouellet et al., 2015). En phase aigüe de la récupération du TCC, certaines études d'actigraphie rapportent plus de sommeil diurne (Chiu et al., 2013, 2014). Les études évaluant l'architecture et la microarchitecture du sommeil pendant cette phase sont très rares, mais notre groupe a montré, chez un petit échantillon de patients évalués en polysomnographie, que le temps de sommeil (Wiseman-Hakes et al., 2016) ainsi que le nombre d'ondes lentes en fin de nuit (Sanchez et al., 2022; Van der Maren et al., 2018b) sont supérieurs chez les patients TCC que chez les patients orthopédiques graves sans TCC. Ces résultats laissent croire qu'un besoin accru de sommeil est présent de façon précoce chez les patients TCC. Dans la même veine, des études utilisant l'actigraphie et la polysomnographie 6 mois et 18 mois après un TCC soulignent également la présence de somnolence diurne excessive et d'une durée de sommeil augmentée par rapport aux contrôles (Imbach et al., 2015, 2016). Si la pression de sommeil s'accumule trop rapidement après un TCC, cela pourrait théoriquement mener à de multiples épisodes de sommeil rapprochés dans la phase aigüe, causant ainsi une fragmentation importante du cycle veille-sommeil.

4.2. Déficits en orexine et somnolence diurne incontrôlable

Un déficit en orexine (aussi appelé hypocréatine) est l'un des mécanismes proposés pour expliquer les difficultés à maintenir l'éveil à la suite d'un TCC (Gosselin et Baumann, 2017). L'orexine est un peptide neurotransmetteur produit par un petit nombre de neurones situés dans les régions dorsolatérale et dorsomédiale de l'hypothalamus, et qui projettent vers de multiples régions cérébrales (Fronczek et al., 2021). Deux régions qui présentent une haute concentration de récepteurs à l'orexine sont d'un intérêt particulier, soit le tronc cérébral et le prosencéphale basal, lesquels sont étroitement impliqués dans le système d'éveil (Baumann et Bassetti, 2005). Le niveau d'orexine dans le liquide céphalorachidien varie à travers la journée selon un rythme circadien et serait possiblement sous le contrôle de l'horloge biologique du NSC (Salomon et al., 2003; Zhang et al., 2004). Elle aurait potentiellement comme rôle de maintenir un niveau d'éveil stable et continu et d'éviter les fluctuations de l'état de vigilance (Sakurai et al., 2010).

L'importance de l'orexine dans la régulation du sommeil et de l'éveil est mise en évidence par la recherche sur la narcolepsie de type 1. Ce trouble du sommeil est caractérisé par de la somnolence diurne excessive (parfois décrite comme des attaques de sommeil) et la cataplexie (perte de tonus musculaire lors d'émotions intenses). Les symptômes comprennent également un sommeil fragmenté, des endormissements en sommeil paradoxal, la paralysie du sommeil et des hallucinations (Barateau et Dauvilliers, 2019). Dans les dernières années, la pathophysiologie de la narcolepsie type 1 a été fortement liée à une perte des cellules hypothalamiques à l'orexine (Nishino, 2007) et 90 % des patients atteints de ce trouble présentent des niveaux d'orexine extrêmement bas ou indétectables (Baumann, 2005). Une déficience en orexine pourrait également contribuer aux perturbations du sommeil documentées dans plusieurs troubles neurologiques et maladies neurodégénératives tels que le Parkinson et la maladie d'Alzheimer (Baumann et Bassetti, 2005b; Fronczek et al., 2007; Gao et al., 2021; Thannickal et al., 2007).

Un déficit en orexine a également été détecté chez des patients ayant subi un TCC modéré à grave. L'autopsie de patients décédés après le trauma a montré une réduction des neurones à l'orexine dans l'hypothalamus (Baumann et al., 2009; Kousi et al., 2021). Une autre étude a montré une diminution du niveau d'orexine dans le liquide céphalorachidien dans les jours suivant un TCC, dans un petit échantillon de patients (Baumann et al., 2005). Des études chez

l'animal suggèrent également que la diminution d'orexine observée à la suite d'un TCC est associée à une diminution de la durée des périodes d'activité et à une augmentation de la fragmentation de l'éveil (Skopin et al., 2014). Par ailleurs, la supplémentation en orexine chez ces animaux permet de renverser l'effet, suggérant ainsi de possibles avenues thérapeutiques (Lim et al., 2013). Étant donné les difficultés inhérentes à la mesure de l'orexine chez l'humain, qui doit être fait par ponction lombaire, une intervention non recommandée pour plusieurs patients après un TCC, les études portant sur le lien entre l'orexine et les troubles circadiens et du sommeil post-TCC restent encore peu nombreuses. Aucune étude n'a encore documenté la récupération du rythme circadien de la production d'orexine dans les jours suivants le TCC de façon longitudinale.

4.3. Oscillateur ultradien indépendant (modèle DUO)

Comme décrit plus tôt dans cette thèse, la présence d'un rythme ultradien de la vigilance et du sommeil chez l'humain est proposée et expliquée par plusieurs théories, la plus récente étant celle d'un oscillateur ultradien indépendant contrôlé par la dopamine (Blum et al., 2014). Celui-ci organiserait le comportement locomoteur selon un rythme de 2 à 6h de manière synchronisée au rythme circadien (Prendergast et Zucker, 2016). Lorsque le rythme circadien est compromis chez l'animal par une lésion du NSC ou une délétion des gènes de l'horloge circadienne, le rythme ultradien du comportement deviendrait alors évident (Blum et al., 2014; Bourguignon et Storch, 2017). De manière parallèle, nous proposons que lorsque le rythme circadien est compromis chez l'humain, par exemple dans le cadre d'une maladie neurodégénérative, d'une atteinte neurologique sévère ou même possiblement d'un trouble psychiatrique, un rythme ultradien deviendrait détectable plutôt qu'une arythmie. L'étude 2 a permis d'observer des rythmes ultradiens dans une population clinique chez qui des troubles importants du rythme circadien avaient été précédemment décrits. La période de ces rythmes, qui se situe entre 3 et 8h, est similaire à celle proposée par le modèle DUO.

La localisation de cette possible horloge ultradienne dopaminergique n'a pas été identifiée chez l'humain et les données empiriques sont très limitées. Dans notre étude, l'origine intrinsèque du rythme ultradien et son lien avec une horloge ultradienne indépendante demeurent des hypothèses. En effet, bien que nous ayons tenté de contrôler plusieurs facteurs environnementaux par l'inclusion d'un groupe contrôle, il est possible que des facteurs liés à la

condition médicale (ex. : médicaments) ou d'autres mécanismes physiologiques décrits plus tôt (homéostasie du sommeil, déficit en orexine) puissent expliquer les rythmes ultradiens. Néanmoins, le modèle DUO, issu des données animales, fournit des hypothèses pertinentes sur le rôle de la dopamine dans les troubles du rythme circadien veille-sommeil associés à des conditions neuropsychiatriques et certains médicaments utilisés pour les traiter (Bourguignon et Storch, 2017). En effet, les conditions médicales qui diminuent la circulation de dopamine dans le cerveau, comme la maladie de Parkinson, la schizophrénie et la dépression, présentent des atteintes bien documentées des rythmes circadiens du sommeil (Karatsoreos, 2014; Leng et al., 2019). De même, tel que précédemment discuté, les médicaments affectant le niveau de dopamine, tels que les antipsychotiques, sont également associés à des troubles circadiens (Moon et al., 2021). Dans notre étude, 50 % des patients TCC recevaient au moins une sorte d'antagoniste de la dopamine, principalement pour le contrôle de l'agitation. Le rythme d'administration de ceux-ci n'était pas cohérent avec un effet d'entraînement par le moment de la dose. Toutefois, il est possible que l'administration de cet agent, peu importe l'horaire, ait contribué à rendre évident le rythme ultradien de l'activité. Les participants recevaient une variété d'agents dont la puissance (*potency*) est très variable et le calcul d'équivalence de dosage entre différents antipsychotiques est problématique (Rijcken et al., 2003), ce qui rend très difficile la détection d'un effet dose-dépendant entre l'administration de ces agents pharmacologiques et l'apparition ou même la période d'un rythme ultradien. Ce type d'analyse serait possible dans le contexte d'un essai clinique randomisé contrôlé dans cette population clinique. Il y a encore peu d'études randomisées contrôlées sur l'efficacité de ces médicaments pour traiter l'agitation, le besoin de données probantes pour valider cette pratique clinique est donc évident (Williamson et al., 2019). Une ou plusieurs doses d'un seul ou de quelques antipsychotiques choisis pourraient être aléatoirement administrées et comparées à un placebo, et leurs effets sur les rythmes ultradiens pourraient être évalués comme variable secondaire.

4.4. Récupération du rythme circadien

Il est notable que près de 50% des patients TCC présentaient un rythme circadien dès le début de l'enregistrement en actigraphie, ce qui est plus élevé que l'aurait suggéré les études antérieures de notre laboratoire (ex : Duclos et al. 2013). Notez que le rythme circadien n'était pas directement mesuré dans ces études. Chez plusieurs de ces participants, des rythmes ultradiens étaient toujours détectables, confirmant que leur rythme veille-sommeil n'était pas entièrement

rétabli, puisque chez des adultes en santé, des rythmes ultradiens ne sont pas détectables. La présence de rythme circadien dès le début de l'enregistrement suggère que ces participants soient plus avancés dans la récupération post-traumatique comparativement aux participants qui n'avaient pas ces rythmes. La récupération après un TCC est hautement hétérogène et varie en fonction des caractéristiques du trauma initial (ex : le type de blessure) ainsi que du fonctionnement prémorbide du patient (ex : âge, comorbidité de santé, état cognitif). Ainsi, même si des efforts importants ont été faits pour recruter les participants au même moment de leur récupération, il existe des différences dans la récupération neurologique des patients au début du protocole, qui pourraient expliquer pourquoi certains patients avaient déjà retrouvé un rythme circadien. En effet, les études précédentes de notre laboratoire (Duclos et al. 2013, 2017) suggèrent un lien entre la récupération du traumatisme et la récupération du rythme veille-sommeil. En particulier, les participants qui présentaient une meilleure consolidation du rythme veille-sommeil à la fin de l'enregistrement avaient aussi un meilleur score aux échelles fonctionnelles au congé de l'hôpital.

5. Impacts cliniques et avenues de recherche

5.1. Interventions pour modifier l'horaire de sommeil

Le premier article de cette thèse soutient l'utilité de développer des interventions qui augmentent l'exposition à la lumière le jour, diminuent la lumière le soir et augmentent le contraste lumineux jour-nuit chez les individus qui présentent un horaire de sommeil tardif et qui s'en plaignent. Un deuxième type d'intervention ciblant les habitudes de vie telle que l'utilisation d'appareils électroniques rétroéclairés, mais aussi possiblement les comportements d'évitement et les cognitions problématiques associées au sommeil, serait également une avenue possible.

À ce jour, à la fois la mélatonine et la lumbinothérapie administrées au bon moment de la phase circadienne font partie des traitements recommandés pour le syndrome de retard de phase du sommeil (Morgenthaler et al., 2007; Sack et al., 2007b). Les résultats des études portant sur la mélatonine sont ambigus. En effet, une première méta-analyse portant sur des groupes de patients hétérogènes avec divers problèmes médicaux échouait à rapporter un effet sur l'horaire de sommeil (Buscemi et al., 2006). Par contre, les études plus récentes, portant spécifiquement sur des patients avec un syndrome de retard de phase du sommeil, chez les jeunes et les adultes, sont plus positives et montrent un effet sur le moment du DLMO et le début de l'épisode de sommeil

(Geijlswijk et al., 2010; Mantle et al., 2020). Le moment optimal d'administration ainsi que la dose la plus efficace restent toutefois à déterminer (Sack et al., 2007b).

De même, les résultats des essais de luminothérapie appliquée le matin dans cette population, parfois jumelée à une stratégie de réduction de l'exposition lumineuse en soirée, restent très mitigés. En effet, les études avec des patients en conditions écologiques sont pour la plupart négatives (Gomes et al., 2021), alors que les quelques études effectuées en laboratoire rapportent au contraire d'excellents résultats, avec une avance de la phase circadienne de la mélatonine, de la température corporelle et du sommeil (Figueiro, 2016). Trois raisons peuvent expliquer cet écart d'efficacité. En premier lieu, l'adhérence au traitement est très probablement réduite lorsque les patients doivent se lever par eux-mêmes tôt le matin pour suivre le traitement (Esaki et al., 2016). En deuxième lieu, les études en contexte écologique ne mesurent pas toujours la phase circadienne des participants avant de choisir le moment d'application de la luminothérapie pour chaque individu et un horaire commun pour tous est choisi. Cette approche reflète certainement la pratique clinique réelle, puisque les cliniques de sommeil n'ont pas toujours les ressources nécessaires afin de procéder à l'évaluation de la phase circadienne avec le DLMO ou le minimum de température, une procédure qui n'est pas obligatoire afin de poser un diagnostic (Keijzer et al., 2014). Toutefois, cette approche cause probablement l'application de la stimulation lumineuse à un mauvais moment de la phase circadienne pour une portion des patients inclus, étant donné la variabilité importante dans la phase circadienne de ces patients. Finalement, certains auteurs proposent que la considération de l'exposition lumineuse uniquement au moment qui provoque une avance de phase ne soit pas suffisante afin d'assurer l'efficacité du traitement (Figueiro, 2016). Selon eux, l'exposition lumineuse devrait être monitorée ou contrôlée à travers toute la période d'éveil. Les résultats de cette thèse appuient les deux derniers points puisque nous avons montré que les différences d'expositions lumineuses se retrouvent au niveau des profils de 24 h, avec des différences d'amplitude de l'exposition lumineuse en plus de différences aux moments qui provoquent une avance et un retard de phase. Considérer la phase circadienne de chaque individu inclus dans l'échantillon a été crucial afin de détecter ces différences. En fonction des résultats de notre étude, des interventions de luminothérapie qui cherchent non seulement à augmenter l'exposition matinale, mais également à diminuer l'exposition en soirée et à augmenter le contraste lumineux entre le jour et la nuit (ex. : en favorisant l'exposition à la lumière naturelle à l'extérieur) pourraient être développées. La

combinaison d'interventions de luminothérapie et de mélatonine semble plus efficace que l'une et l'autre thérapie pour avancer l'horloge circadienne (Cheng et al., 2021).

D'autre part, des interventions visant à modifier certaines habitudes de vie, telles que l'utilisation d'appareils électroniques en soirée, pourraient être utiles. Les interventions d'hygiène de sommeil font généralement partie des éléments de base des approches de traitements transdiagnostiques des troubles du sommeil et du rythme circadien (Harvey, 2016; Harvey et Buysse, 2017). Ces nouvelles approches utilisent des interventions qui ciblent les facteurs physiologiques, comportementaux et environnementaux qui sont impliqués dans plusieurs troubles du sommeil et des rythmes circadiens, par exemple en intégrant la luminothérapie, un « couvre-feu électronique », et des interventions cognitives ciblant les croyances inadaptées par rapport au sommeil. Bien que des résultats supportant cette thérapie commencent à émerger, il reste beaucoup de travail afin de démontrer que ces interventions chez les populations à risque permettent de diminuer la prévalence du syndrome de retard de phase du sommeil et d'en mitiger l'impact sur la santé, la performance académique et la vie sociale (Harvey et al., 2016). L'identification de facteurs contributifs autres que ceux liés à une dysfonction de l'horloge circadienne permet d'élargir l'étendue des interventions possibles au-delà des interventions pharmacologiques

5.2. Variation de l'état de vigilance et récupération neurologique après un TCC.

L'observation de rythmes ultradiens d'activité-repos chez les patients TCC dans le deuxième article de cette thèse a permis de mieux décrire le type de perturbation du rythme circadien dans la phase aiguë, ainsi que le processus de récupération. La récupération du rythme circadien pourrait être un marqueur clinique important. En effet, des chercheurs ont suggéré que le rétablissement de celui-ci pourrait jouer un rôle crucial dans la récupération de la conscience, à la fois chez les patients TCC et chez les patients souffrant de troubles chroniques de la conscience (Blume et al., 2017; Duclos et al., 2017). La conscience, dans sa définition la plus simplifiée, peut être conceptualisée comme étant composée de deux éléments : l'activation ou éveil (*arousal*) et la conscience de soi (*awareness*, Pistoia et al., 2010). La capacité à maintenir une période d'éveil prolongée est un prérequis pour la première composante. Un rythme circadien veille-sommeil bien consolidé semble donc essentiel pour maintenir l'activation et permettre une

performance cognitive constante (Cohen et Albers, 1991), et certains rapportent qu'il est corrélé à l'état de conscience (Bekinschtein et al., 2009; Bekinschtein et al., 2009; Blume et al., 2017; Cruse et al., 2013). Étant donné que le NSC a une connexion fonctionnelle avec de multiples régions du cerveau, y compris celles qui favorisent le sommeil ou jouent un rôle important dans la stabilité de l'éveil, une interaction réciproque entre le rythme circadien et le rétablissement de la conscience est possible (Gobert et al., 2019). Le rétablissement du rythme circadien de l'activité est donc une cible thérapeutique potentielle afin d'optimiser la récupération cognitive des patients.

Pour donner suite à l'article 2, approfondir l'implication de la médication sur la récupération des rythmes d'activité-repos chez les TCC semble particulièrement important. En effet, nous avons documenté l'utilisation d'une variété d'agents psychoactifs. Bien qu'aucun d'entre eux ne semble être un synchronisateur du rythme ultradien par son rythme d'administration, des modèles théoriques tels que le DUO suggèrent que la manipulation des médicaments dopaminergiques pourrait avoir un effet sur le rythme activité-repos. Ainsi, le recours aux médicaments antipsychotiques, qui pourrait théoriquement avoir pour effet de raccourcir la période des rythmes ultradiens, serait à éviter. Par contraste, les médicaments agonistes de la dopamine pourraient hypothétiquement renforcer le rythme circadien. Il reste toutefois beaucoup de questions ouvertes sur les mécanismes sous-tendant les rythmes observés dans cette thèse avant de pouvoir proposer des traitements basés sur les données scientifiques pour cette problématique. Par ailleurs, les interventions non pharmacologiques pour renforcer le rythme circadien, par exemple la luminothérapie, pourraient également être considérées.

6. Conclusion

Globalement, cette thèse s'inscrit dans la littérature scientifique cherchant à documenter, par l'utilisation de mesures ambulatoires, l'influence des facteurs environnementaux, comportementaux et des conditions médicales sur les troubles du rythme circadien veille-sommeil, qui ont longtemps été conceptualisés comme uniquement causés par des défauts de l'horloge interne.

En effet, l'utilisation de méthodes ambulatoires telle que l'actigraphie dans cette thèse a permis de documenter les rythmes circadiens dans l'environnement régulier des participants et patients avec un minimum d'inconfort et de coût, une pratique qui commence à être intégrée par

les cliniciens intéressés au sommeil, en combinaison avec des agendas quotidiens de sommeil. La possibilité de décrire des profils individuels et ainsi documenter les facteurs environnementaux et intrinsèques qui interviennent dans la présentation clinique d'un patient pourrait donner la possibilité au clinicien de choisir des interventions personnalisées. Par exemple, l'actigraphie est déjà régulièrement utilisée afin de documenter le rythme veille-sommeil dans l'évaluation du syndrome de retard de phase du sommeil ; l'addition des profils lumineux, notamment de la lumière bleue, pourrait permettre d'ajuster les recommandations concernant la luminothérapie, ainsi que de cibler les interventions d'hygiène de sommeil à ceux qui en ont besoin. D'autre part, l'actigraphie commence à être utilisée de façon clinique dans quelques centres de réadaptation chez des patients ayant subi un TCC. Celle-ci pourrait permettre de monitorer l'efficacité d'intervention pharmacologique et non-pharmacologique pour améliorer le sommeil dans cette population. De plus, elle permet aux intervenants des équipes multidisciplinaires de mieux comprendre le type et la sévérité des troubles du sommeil et du rythme circadien, et par conséquent d'ajuster leurs attentes par rapport à la participation des patients aux activités de réadaptation en conséquence.

En somme, par une vue plus complète de ces troubles qui ont probablement des causes multiples et en interaction les unes avec les autres, s'ouvre la possibilité de décrire des phénotypes plus précis et de développer des traitements adaptés et ultimement plus efficaces.

Références bibliographiques

- Abbott, S. M., Malkani, R. G. et Zee, P. C. (2020). Circadian disruption and human health: A bidirectional relationship. *European Journal of Neuroscience*, 51(1), 567-583.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14298>
- Abbott, S. M., Reid, K. J. et Zee, P. C. (2017). Chapter 40 - Circadian Disorders of the Sleep-Wake Cycle. Dans M. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 414-423.e5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00040-4>
- Abe, T., Inoue, Y., Komada, Y., Nakamura, M., Asaoka, S., Kanno, M., Shibui, K., Hayashida, K., Usui, A. et Takahashi, K. (2011). Relation between morningness–eveningness score and depressive symptoms among patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep Medicine*, 12(7), 680-684. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.017>
- Accardo, J. A. (dir.). (2019). *Sleep in Children with Neurodevelopmental Disabilities: An Evidence-Based Guide*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-98414-8>
- Achermann, P. et Borbély, A. A. (2017). Chapter 36 - Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation. Dans M. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 377-387.e6). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00036-2>
- Acker, J. G., Becker-Carus, C., Büttner-Teleaga, A., Cassel, W., Danker-Hopfe, H., Dück, A., Frohn, C., Hein, H., Penzel, T., Rodenbeck, A., Roenneberg, T., Sauter, C., Weeß, H.-G., Zeitlhofer, J. et Richter, K. (2021). The role of actigraphy in sleep medicine. *Somnologie*, 25(2), 89-98. <https://doi.org/10.1007/s11818-021-00306-8>
- Allen, G., Rappe, J., Earnest, D. J. et Cassone, V. M. (2001). Oscillating on Borrowed Time: Diffusible Signals from Immortalized Suprachiasmatic Nucleus Cells Regulate Circadian Rhythmicity in Cultured Fibroblasts. *Journal of Neuroscience*, 21(20), 7937-7943.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-20-07937.2001>
- American Academy of Sleep Medicine (dir.). (2014). *International classification of sleep disorders* (3. ed). American Acad. of Sleep Medicine.

- Ancoli-Israel, S et Roth, T. (1999). Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. I. *Sleep*, 22 Suppl 2, S347-53.
- Ancoli-Israel, Sonia, Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W. et Pollak, C. P. (2003). The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*, 26(3), 342-392. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>
- Angerer, M., Schabus, M., Raml, M., Pichler, G., Kunz, A. B., Scarpatetti, M., Trinka, E. et Blume, C. (2020). Actigraphy in brain-injured patients – A valid measurement for assessing circadian rhythms? *BioRxiv*, 839472. <https://doi.org/10.1101/839472>
- Aoki, H., Ozeki, Y. et Yamada, N. (2001). Hypersensitivity of Melatonin Suppression in Response to Light in Patients with Delayed Sleep Phase Syndrome*. *Chronobiology International*, 18(2), 263-271. <https://doi.org/10.1081/CBI-100103190>
- Apiquian, R., Fresán, A., Muñoz-Delgado, J., Kiang, M., Ulloa, R. E. et Kapur, S. (2008). Variations of rest – activity rhythm and sleep – wake in schizophrenic patients versus healthy subjects: An actigraphic comparative study. *Biological Rhythm Research*, 39(1), 69-78. <https://doi.org/10.1080/09291010701318253>
- Arendt, J. (2006). Melatonin and Human Rhythms. *Chronobiology International*, 23(1-2), 21-37. <https://doi.org/10.1080/07420520500464361>
- Ashton, A. et Jagannath, A. (2020). Disrupted Sleep and Circadian Rhythms in Schizophrenia and Their Interaction With Dopamine Signaling. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 636. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00636>
- Auger, R. R. (dir.). (2020). *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An Evidence-Based Guide for Clinicians and Investigators*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6>
- Auger, R. R., Burgess, H. J., Dierkhising, R. A., Sharma, R. G. et Slocumb, N. L. (2011). Light Exposure Among Adolescents With Delayed Sleep Phase Disorder: A Prospective Cohort Study. *Chronobiology International*, 28(10), 911-920. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.619906>
- Auger, R. R., Burgess, H. J., Emens, J. S., Deriy, L. V., Thomas, S. M. et Sharkey, K. M. (2015). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and

- Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(10), 1199-1236. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>
- Ayalon, L., Borodkin, K., Dishon, L., Kanety, H. et Dagan, Y. (2007). Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury. *Neurology*, 68(14), 1136-1140. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258672.52836.30>
- Ayalon, Liat, Hermesh, H. et Dagan, Y. (2002). Case Study of Circadian Rhythm Sleep Disorder Following Haloperidol Treatment: Reversal by Risperidone and Melatonin. *Chronobiology International*, 19(5), 947-959. <https://doi.org/10.1081/CBI-120014105>
- Baker, E. K. et Richdale, A. L. (2017). Examining the Behavioural Sleep-Wake Rhythm in Adults with Autism Spectrum Disorder and No Comorbid Intellectual Disability. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(4), 1207-1222. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3042-3>
- Barateau, L. et Dauvilliers, Y. (2019). Narcolepsies. Dans *Les Troubles du Sommeil* (p. 159-174). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74892-9.00012-6>
- Barclay, N. L. et Gregory, A. M. (2013). Quantitative genetic research on sleep: A review of normal sleep, sleep disturbances and associated emotional, behavioural, and health-related difficulties. *Sleep Medicine Reviews*, 17(1), 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2012.01.008>
- Barion, A. et Zee, P. C. (2007). A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Medicine*, 8(6), 566-577. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.017>
- Baron, K. G. et Reid, K. J. (2014). Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*, 26(2), 139-154. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>
- Barra, M. E., Izzy, S., Sarro-Schwartz, A., Hirschberg, R. E., Mazwi, N. et Edlow, B. L. (2020). Stimulant Therapy in Acute Traumatic Brain Injury: Prescribing Patterns and Adverse Event Rates at 2 Level 1 Trauma Centers. *Journal of Intensive Care Medicine*, 35(11), 1196-1202. <https://doi.org/10.1177/0885066619841603>
- Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M. et McCarley, R. W. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in Neurobiology*, 73(6), 379-396. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.06.004>

- Baumann, Bassetti, C. L., Valko, P. O., Haybaeck, J., Keller, M., Clark, E., Stocker, R., Tolnay, M. et Scammell, T. E. (2009). Loss of hypocretin (orexin) neurons with traumatic brain injury. *Annals of Neurology*, 66(4), 555-559. <https://doi.org/10.1002/ana.21836>
- Baumann, C R. (2005). Hypocretin (orexin) deficiency predicts severe objective excessive daytime sleepiness in narcolepsy with cataplexy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(3), 402-404. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.067207>
- Baumann, C. R., Stocker, R., Imhof, H.-G., Trentz, O., Hersberger, M., Mignot, E. et Bassetti, C. L. (2005). Hypocretin-1 (orexin A) deficiency in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 65(1), 147-149.
- Baumann, Christian R. et Bassetti, C. L. (2005a). Hypocretins (orexins) and sleep–wake disorders. *The Lancet Neurology*, 4(10), 673-682.
- Baumann, Christian R. et Bassetti, C. L. (2005b). Hypocretins (orexins) and sleep–wake disorders. *The Lancet Neurology*, 4(10), 673-682.
- Bekinschtein, T. A., Golombek, D. A., Simonetta, S. H., Coleman, M. R. et Manes, F. F. (2009). Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Injury*, 23(11), 915-919. <https://doi.org/10.1080/02699050903283197>
- Bekinschtein, T., Cologan, V., Dahmen, B. et Golombek, D. (2009). You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness. Dans *Progress in Brain Research* (vol. 177, p. 171-189). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17712-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17712-9)
- Berger, A. et Streich, W. J. (2002). Seasonal Variation of Diurnal and Ultradian Rhythms in Red Deer. *Biological Rhythm Research*, 33(3), 237-253.
- Bernhofer, E. I., Higgins, P. A., Daly, B. J., Burant, C. J. et Hornick, T. R. (2014). Hospital lighting and its association with sleep, mood and pain in medical inpatients. *Journal of Advanced Nursing*, 70(5), 1164-1173. <https://doi.org/10.1111/jan.12282>
- Bhat, S., Pinto-Zipp, G., Upadhyay, H. et Polos, P. G. (2018). “To sleep, perchance to tweet”: in-bed electronic social media use and its associations with insomnia, daytime sleepiness, mood, and sleep duration in adults. *Sleep Health*, 4(2), 166-173. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.12.004>
- Bhullar, I. S., Johnson, D., Paul, J. P., Kerwin, A. J., Tepas, J. J. I. et Frykberg, E. R. (2014). More harm than good: Antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not

- decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76(1), 54-61. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182aafd15>
- Blum, I. D., Zhu, L., Moquin, L., Kokoeva, M. V., Gratton, A., Giros, B. et Storch, K.-F. (2014). A highly tunable dopaminergic oscillator generates ultradian rhythms of behavioral arousal. *ELife*, 3. <https://doi.org/10.7554/eLife.05105>
- Blume, C., Lechinger, J., Santhi, N., Giudice, R. del, Gnjezda, M.-T., Pichler, G., Scarpatetti, M., Donis, J., Michitsch, G. et Schabus, M. (2017). Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients: A clue to consciousness? *Neurology*, 88(20), 1933-1941. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003942>
- Boivin, D. B., James, F. O., Santo, J. B., Caliyurt, O. et Chalk, C. (2003). Non-24-hour sleep-wake syndrome following a car accident. *Neurology*, 60(11), 1841-1843. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000061482.24750.7C>
- Borbely. (2001). From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives. *Archives Italiennes De Biologie*, 139(1-2), 53-61.
- Borbely, A. A. (1982). A Two Process Model of Sleep Regulation, 11.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A. et Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131-143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- Bourguignon, C. et Storch, K.-F. (2017). Control of Rest:Activity by a Dopaminergic Ultradian Oscillator and the Circadian Clock. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00614>
- Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Greeson, J. M., Byrne, B., Glickman, G., Gerner, E. et Rollag, M. D. (2001). Action Spectrum for Melatonin Regulation in Humans: Evidence for a Novel Circadian Photoreceptor. *Journal of Neuroscience*, 21(16), 6405-6412.
- Bromundt, V., Köster, M., Georgiev-Kill, A., Opwis, K., Wirz-Justice, A., Stoppe, G. et Cajochen, C. (2011). Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 198(4), 269-276. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078022>
- Bunger, M. K., Wilsbacher, L. D., Moran, S. M., Clendenin, C., Radcliffe, L. A., Hogenesch, J. B., Simon, M. C., Takahashi, J. S. et Bradfield, C. A. (2000). Mop3 Is an Essential Component of the Master Circadian Pacemaker in Mammals. *Cell*, 103(7), 1009-1017. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00205-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00205-1)

- Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., Pandya, R., Tjosvold, L., Hartling, L., Vohra, S., Klassen, T. P. et Baker, G. (2006). Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 332(7538), 385-393.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38731.532766.F6>
- Cajochen, C. (2007). Alerting effects of light. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 453-464.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.009>
- Cajochen, C., Frey, S., Anders, D., Späti, J., Bues, M., Pross, A., Mager, R., Wirz-Justice, A. et Stefani, O. (2011). Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *Journal of Applied Physiology*, 110(5), 1432-1438. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00165.2011>
- Cajochen, Münch, Kobiálka, Kräuchi, Steiner, Oelhafen P, Orgül S, et Wirz-Justice A. (2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(3), 1311-1316. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0957>
- Calogiuri, G., Weydahl, A. et Carandente, F. (2013). Methodological Issues for Studying the Rest-Activity Cycle and Sleep Disturbances: A Chronobiological Approach Using Actigraphy Data. *Biological Research For Nursing*, 15(1), 5-12.
<https://doi.org/10.1177/1099800411416224>
- Campbell, S. S. et Murphy, P. J. (2007). Delayed Sleep Phase Disorder In Temporal Isolation. *Sleep*, 30(9), 1225-1228. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.9.1225>
- Carskadon, M. A. et Dement, W. C. (2017). Chapter 2 - Normal Human Sleep: An Overview. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 15-24.e3). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00002-7>
- Carter, G. S. et Auger, R. R. (2020). Delayed Sleep-Wake Phase Disorder. Dans R. R. Auger (dir.), *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An Evidence-Based Guide for Clinicians and Investigators* (p. 67-90). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6_6
- Celik, J., Duman, A., Arun, O., Onal, I., Ilban, O. et Sonmez, A. (2015). Dopaminergic Challenge With Bromocriptine in Patients With Severe Brain Injury. *Intensive Care Medicine Experimental*, 3(1), A485. <https://doi.org/10.1186/2197-425X-3-S1-A485>

- Chang, A.-M., Aeschbach, D., Duffy, J. F. et Czeisler, C. A. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(4), 1232-1237.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1418490112>
- Chang, A.-M., Reid, K. J., Gourineni, R. et Zee, P. C. (2009). Sleep Timing and Circadian Phase in Delayed Sleep Phase Syndrome. *Journal of Biological Rhythms*, 24(4), 313-321.
<https://doi.org/10.1177/0748730409339611>
- Chang, A.-M., Scheer, F. A. J. L. et Czeisler, C. A. (2011). The human circadian system adapts to prior photic history. *The Journal of Physiology*, 589(5), 1095-1102.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201194>
- Chellappa, Steiner, Blattner, Oelhafen, Götz et Cajochen. (2011). Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert?, Non-Visual Effects of Light on Melatonin, Alertness and Cognitive Performance: Can Blue-Enriched Light Keep Us Alert? *PLoS One*, 6, 6(1, 1), e16429-e16429.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016429>, [10.1371/journal.pone.0016429](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016429)
- Cheng, D. C. Y., Ganner, J. L., Gordon, C. J., Phillips, C. L., Grunstein, R. R. et Comas, M. (2021). The efficacy of combined bright light and melatonin therapies on sleep and circadian outcomes: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 58, 101491.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101491>
- Chiu, H.-Y., Chen, P.-Y., Chen, N.-H., Chuang, L.-P. et Tsai, P.-S. (2013). Trajectories of sleep changes during the acute phase of traumatic brain injury: A 7-day actigraphy study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 112(9), 545-553.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.06.007>
- Chiu, H.-Y., Lo, W.-C., Chiang, Y.-H. et Tsai, P.-S. (2014). The effects of sleep on the relationship between brain injury severity and recovery of cognitive function: A prospective study. *International Journal of Nursing Studies*, 51(6), 892-899.
<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.10.020>
- Claustrat, B., Brun, J. et Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 11-24.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.08.001>

- Cohen, R. A. et Albers, H. E. (1991). Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalamic lesion: A case study. *Neurology*, 41(5), 726-729.
<https://doi.org/10.1212/WNL.41.5.726>
- Cole, W. R. et Bailie, J. M. (2016). Neurocognitive and Psychiatric Symptoms following Mild Traumatic Brain Injury. Dans D. Laskowitz et G. Grant (dir.), *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. CRC Press/Taylor and Francis Group.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326715/>
- Coogan, A. N., Baird, A. L., Popa-Wagner, A. et Thome, J. (2016). Circadian rhythms and attention deficit hyperactivity disorder: The what, the when and the why. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 67, 74-81.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.01.006>
- Cornelissen, G. (2014). Cosinor-based rhythmometry. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>
- Cornelissen, G. (2021). Applications of cosinor rhythmometry in pharmacology. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48(3), 339-359.
<https://doi.org/10.1007/s10928-021-09748-x>
- Cronin, A. J., Keifer, J. C., Davies, M. F., King, T. S. et Bixler, E. O. (2001). Postoperative Sleep Disturbance: Influences of Opioids and Pain in Humans. *Sleep*, 24(1), 39-44.
<https://doi.org/10.1093/sleep/24.1.39>
- Crowley, S. J., Acebo, C. et Carskadon, M. A. (2007). Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Medicine*, 8(6), 602-612.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.12.002>
- Cruse, D., Thibaut, A., Demertzi, A., Nantes, J. C., Bruno, M.-A., Gosseries, O., Vanhaudenhuyse, A., Bekinschtein, T. A., Owen, A. M. et Laureys, S. (2013). Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-18>
- Curtis, B. J., Ashbrook, L. H., Young, T., Finn, L. A., Fu, Y.-H., Ptáček, L. J. et Jones, C. R. (2019). Extreme morning chronotypes are often familial and not exceedingly rare: the estimated prevalence of advanced sleep phase, familial advanced sleep phase, and advanced sleep-wake phase disorder in a sleep clinic population. *Sleep*, 42(10), zsz148.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsz148>

- Cutrufello, N. J., Ianus, V. D. et Rowley, J. A. (2020). Opioids and sleep. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 26(6), 634-641. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000733>
- Czeisler, C. A. et Buxton, O. M. (2017). Chapter 35 - Human Circadian Timing System and Sleep-Wake Regulation. Dans M. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 362-376.e5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00035-0>
- Daan, S. et Aschoff, J. (1981). Short-Term Rhythms in Activity. Dans *Biological Rhythms* (1^{re} éd., vol. 4, p. 491-498). Plenum Press.
- Dagan, Y. (2002). Circadian rhythm sleep disorders (CRSD). *Sleep Medicine Reviews*, 6(1), 45-55. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0190>
- Dagan, Y. et Eisenstein, M. (1999). Circadian Rhythm Sleep Disorders: Toward a More Precise Definition and Diagnosis. *Chronobiology International*, 16(2), 213-222. <https://doi.org/10.3109/07420529909019087>
- Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M., Grégoire, J.-P. et Savard, J. (2009). The Economic Burden of Insomnia: Direct and Indirect Costs for Individuals with Insomnia Syndrome, Insomnia Symptoms, and Good Sleepers, 32(1), 10.
- Danielsson, K., Jansson-Fröjmark, M., Broman, J.-E. et Markström, A. (2016). Cognitive Behavioral Therapy as an Adjunct Treatment to Light Therapy for Delayed Sleep Phase Disorder in Young Adults: A Randomized Controlled Feasibility Study. *Behavioral Sleep Medicine*, 14(2), 212-232. <https://doi.org/10.1080/15402002.2014.981817>
- Darbyshire, J. L., Borthwick, M., Edmonds, P., Vollam, S., Hinton, L. et Young, J. D. (2018). Measuring sleep in the intensive care unit: Electroencephalogram, actigraphy, or questionnaire? *Journal of the Intensive Care Society*, 1751143718816910. <https://doi.org/10.1177/1751143718816910>
- Davis, J. M., Zhao, Z., Stock, H. S., Mehl, K. A., Buggy, J. et Hand, G. A. (2003). Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 284(2), R399-R404. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00386.2002>
- De Koninck, J., Salva, Q. M., Besset, A. et Billiard, M. (1986). Are REM Cycles in Narcoleptic Patients Governed by an Ultradian Rhythm? *Sleep*, 9(1), 162-166. <https://doi.org/10.1093/sleep/9.1.162>

- De Leersnyder, H., Claustrat, B., Munnich, A. et Verloes, A. (2006). Circadian rhythm disorder in a rare disease: Smith–Magenis syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 252(1-2), 88-91. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.03.043>
- Delaney, L. J., Currie, M. J., Huang, H.-C. C., Litton, E., Wibrow, B., Lopez, V. et Haren, F. V. (2018). Investigating the application of motion accelerometers as a sleep monitoring technique and the clinical burden of the intensive care environment on sleep quality: study protocol for a prospective observational study in Australia. *BMJ Open*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019704>
- Dell’Osso, B., Dobreá, C., Cremaschi, L., Arici, C. et Altamura, A. C. (2014). Wake-Promoting Pharmacotherapy for Psychiatric Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 16(12), 524. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0524-2>
- Delorme, T. C., Srivastava, L. K. et Cermakian, N. (2020). Are Circadian Disturbances a Core Pathophysiological Component of Schizophrenia? *Journal of Biological Rhythms*, 35(4), 325-339. <https://doi.org/10.1177/0748730420929448>
- de Souza, L., Benedito-Silva, A. A., Pires, M. L. N., Poyares, D., Tufik, S. et Calil, H. M. (2003). Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep*, 26(1), 81-85. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.1.81>
- Díez-Noguera, A. (2013). Methods for serial analysis of long time series in the study of biological rhythms. *Journal of Circadian Rhythms*, 11(0), 7. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-11-7>
- Dijk, D.-J. (2009). Regulation and Functional Correlates of Slow Wave Sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(2 suppl), S6-S15. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5.2S.S6>
- Dijk, D.-J. et Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neuroscience Letters*, 166(1), 63-68. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(94\)90841-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90841-9)
- Dowling, G. A., Hubbard, E. M., Mastick, J., Luxenberg, J. S., Burr, R. L. et Van Someren, E. J. W. (2005). Effect of morning bright light treatment for rest–activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer’s disease. *International Psychogeriatrics*, 17(2), 221-236. <https://doi.org/10.1017/S1041610205001584>

- Dowse, H. B. et Ringo, J. M. (1989). The search for hidden periodicities in biological time series revisited. *Journal of Theoretical Biology*, 139(4), 487-515. [https://doi.org/10.1016/S0022-5193\(89\)80067-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5193(89)80067-0)
- Dowse, H., Umemori, J. et Koide, T. (2010). Ultradian components in the locomotor activity rhythms of the genetically normal mouse, *Mus musculus*. *Journal of Experimental Biology*, 213(10), 1788-1795. <https://doi.org/10.1242/jeb.038877>
- Duclos, C., Dumont, M., Wiseman-Hakes, C., Arbour, C., Mongrain, V., Gaudreault, P.-O., Khoury, S., Lavigne, G., Desautels, A. et Gosselin, N. (2014). Sleep and wake disturbances following traumatic brain injury. *Pathologie Biologie*, 62(5), 252-261. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.014>
- Duclos, C., Dumont, M., Arbour, C., Paquet, J., Blais, H., Menon, D. K., De Beaumont, L., Bernard, F. et Gosselin, N. (2017). Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 88(3), 268-275. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003508>
- Duclos, C., Dumont, M., Blais, H., Paquet, J., Laflamme, E., de Beaumont, L., Wiseman-Hakes, C., Menon, D. K., Bernard, F. et Gosselin, N. (2013). Rest-activity cycle disturbances in the acute phase of moderate to severe traumatic brain injury. *Neurorehabilitation and neural repair*, 1545968313517756.
- Duclos, C., Dumont, M., Paquet, J., Blais, H., Van der Maren, S., Menon, D. K., Bernard, F. et Gosselin, N. (2020). Sleep-wake disturbances in hospitalized patients with traumatic brain injury: association with brain trauma but not with an abnormal melatonin circadian rhythm. *Sleep*, 43(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz191>
- Duffy, J. F., Cain, S. W., Chang, A.-M., Phillips, A. J. K., Munch, M. Y., Gronfier, C., Wyatt, J. K., Dijk, D.-J., Wright, K. P. et Czeisler, C. A. (2011). Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement_3), 15602-15608. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010666108>
- Duffy, J. F., Abbott, S. M., Burgess, H. J., Crowley, S. J., Emens, J. S., Epstein, L. J., Gamble, K. L., Hasler, B. P., Kristo, D. A., Malkani, R. G., Rahman, S. A., Thomas, S. J., Wyatt, J. K., Zee, P. C. et Klerman, E. B. (2021). Workshop report. Circadian rhythm sleep-wake

- disorders: gaps and opportunities. *Sleep*, 44(5), zsa281.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsa281>
- Duffy, J. F. et Czeisler, C. A. (2009). Effect of Light on Human Circadian Physiology. *Sleep medicine clinics*, 4(2), 165-177. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.01.004>
- Duffy, J. F., Dijk, D.-J., Hall, E. F. et Czeisler, C. A. (1999). Relationship Of Endogenous Circadian Melatonin And Temperature Rhythms To Self-Reported Preference For Morning Or Evening Activity In Young And Older People. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 47(3), 141-150.
- Duffy, J. F. et Wright, K. P. (2005). Entrainment of the Human Circadian System by Light. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 326-338.
<https://doi.org/10.1177/0748730405277983>
- Dumont, M. et Beaulieu, C. (2007). Light exposure in the natural environment: Relevance to mood and sleep disorders. *Sleep Medicine*, 8(6), 557-565.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.008>
- Dumont, M., Benhaberou-Brun, D. et Paquet, J. (2001). Profile of 24-h Light Exposure and Circadian Phase of Melatonin Secretion in Night Workers. *Journal of Biological Rhythms*, 16(5), 502-511. <https://doi.org/10.1177/074873001129002178>
- Eacret, D., Veasey, S. C. et Blendy, J. A. (2020). Bidirectional Relationship between Opioids and Disrupted Sleep: Putative Mechanisms. *Molecular Pharmacology*, 98(4), 445-453.
<https://doi.org/10.1124/mol.119.119107>
- Emens, J. (2020). Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder. Dans R. R. Auger (dir.), *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An Evidence-Based Guide for Clinicians and Investigators* (p. 123-136). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6_9
- Enezi, J. al, Revell, V., Brown, T., Wynne, J., Schlangen, L. et Lucas, R. (2011). A “Melanopic” Spectral Efficiency Function Predicts the Sensitivity of Melanopsin Photoreceptors to Polychromatic Lights. *Journal of Biological Rhythms*, 26(4), 314-323.
<https://doi.org/10.1177/0748730411409719>
- Esaki, Y., Kitajima, T., Ito, Y., Koike, S., Nakao, Y., Tsuchiya, A., Hirose, M. et Iwata, N. (2016). Wearing blue light-blocking glasses in the evening advances circadian rhythms in

- the patients with delayed sleep phase disorder: An open-label trial. *Chronobiology International*, 33(8), 1037-1044. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1194289>
- Exelmans, L. et Van den Bulck, J. (2015). Technology and Sleep: How Electronic Media Exposure Has Impacted Core Concepts of Sleep Medicine. *Behavioral Sleep Medicine*, 13(6), 439-441. <https://doi.org/10.1080/15402002.2015.1083025>
- Farshidpanah, S., Pisani, M. A., Ely, E. W. et Watson, P. L. (2017). Chapter 135 - Sleep in the Critically Ill Patient. Dans M. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 1329-1340.e5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00135-5>
- Fifel, K. et Cooper, H. M. (2014). Loss of dopamine disrupts circadian rhythms in a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 71, 359-369. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.024>
- Figueiro, M. G. (2016). Delayed sleep phase disorder: clinical perspective with a focus on light therapy. *Nature and Science of Sleep*, 8, 91-106. <https://doi.org/10.2147/NSS.S85849>
- Figueiro, M., Hamner, R., Bierman, A. et Rea, M. (2013). Comparisons of three practical field devices used to measure personal light exposures and activity levels. *Lighting Research & Technology*, 45(4), 421-434. <https://doi.org/10.1177/1477153512450453>
- Finger, A.-M. et Kramer, A. (2021). Mammalian circadian systems: Organization and modern life challenges. *Acta Physiologica*, 231(3), e13548. <https://doi.org/10.1111/apha.13548>
- Foral, P., Knezevich, J., Dewan, N. et Malesker, M. (2011). Medication-Induced Sleep Disturbances. *The Consultant Pharmacist*, 26(6), 414-425. <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2011.414>
- Fronczek, R., Overeem, S., Lee, S. Y. Y., Hegeman, Ingrid. M., van Pelt, J., van Duinen, Sjoerd. G., Lammers, G. J. et Swaab, D. F. (2007). Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain*, 130(6), 1577-1585. <https://doi.org/10.1093/brain/awm090>
- Fronczek, R., Schinkelshoek, M., Shan, L. et Lammers, G. J. (2021). Chapter 21 - The orexin/hypocretin system in neuropsychiatric disorders: Relation to signs and symptoms. Dans D. F. Swaab, F. Kreier, P. J. Lucassen, A. Salehi et R. M. Buijs (dir.), *Handbook of Clinical Neurology* (vol. 180, p. 343-358). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00021-5>

- Galasso, L., Montaruli, A., Mulè, A., Castelli, L., Bruno, E., Pasanisi, P., Caumo, A., Esposito, F. et Roveda, E. (2020). Rest-activity rhythm in breast cancer survivors: an update based on non-parametric indices. *Chronobiology International*, 37(6), 946-951.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1756839>
- Gao, F., Liu, T., Tuo, M. et Chi, S. (2021). The role of orexin in Alzheimer disease: From sleep-wake disturbance to therapeutic target. *Neuroscience Letters*, 765, 136247.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136247>
- Garbazza, C., Bromundt, V., Eckert, A., Brunner, D. P., Meier, F., Hackethal, S. et Cajochen, C. (2016). Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder Revisited – A Case Study. *Frontiers in Neurology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00017>
- Gasperetti, C. E., Dolsen, M. R. et Harvey, A. G. (2021). The influence of intensity and timing of daily light exposure on subjective and objective sleep in adolescents with an evening circadian preference. *Sleep Medicine*, 79, 166-174.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.11.014>
- Gehlert, S., Clanton, M. et on behalf of the Shift Work and Breast Cancer Strategic Advisory Group. (2020). Shift Work and Breast Cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 9544. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249544>
- Geijlswijk, V., M, I., Korzilius, H. P. L. M. et Smits, M. G. (2010). The Use of Exogenous Melatonin in Delayed Sleep Phase Disorder: A Meta-analysis. *Sleep*, 33(12), 1605-1614.
<https://doi.org/10.1093/sleep/33.12.1605>
- Gerkema, M. P. (2002). Ultradian Rhythms. Dans V. Kumar (dir.), *Biological Rhythms* (p. 207-215). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-06085-8_17
- Gerkema, M. P., Box, P. O. et Haren, A. (1991). Ongoing ultradian activity rhythms in the common vole, *Microtus arvalis*, during deprivations of food, water and rest. *Journal of Comparative Physiology A*, (168).
- Gerkema, M. P., Daan, S., Wilbrink, M., Hop, M. W. et van der Leest, F. (1993). Phase Control of Ultradian Feeding Rhythms in the Common Vole (*Microtus arvalis*): The Roles of Light and the Circadian System. *Journal of Biological Rhythms*, 8(2), 151-171.
<https://doi.org/10.1177/074873049300800205>
- Gerkema, M. P., Groos, G. A. et Daan, S. (1990). Differential Elimination of Circadian and Ultradian Rhythmicity by Hypothalamic Lesions in the Common Vole, *Microtus arvalis*.

- Journal of Biological Rhythms*, 5(2), 81-95.
<https://doi.org/10.1177/074873049000500201>
- Ghajar, J. (2000). Traumatic brain injury. *The Lancet*, 356(9233), 923-929.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02689-1)
- Gillman, A. G., Leffel, J. K., Kosobud, A. E. K. et Timberlake, W. (2009). Fentanyl, but not haloperidol, entrains persisting circadian activity episodes when administered at 24- and 31-h intervals. *Behavioural Brain Research*, 205(1), 102-114.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.07.002>
- Gillman, A. G., Rebec, G. V., Pecoraro, N. C. et Kosobud, A. E. K. (2019). Circadian entrainment by food and drugs of abuse. *Behavioural Processes*, 165, 23-28.
<https://doi.org/10.1016/j.beproc.2019.05.017>
- Goldfarb, D. et Sharkey, K. M. (2020). Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder. Dans R. R. Auger (dir.), *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An Evidence-Based Guide for Clinicians and Investigators* (p. 137-148). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6_10
- Golombek, D. A. et Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of Circadian Entrainment. *Physiological Reviews*, 90(3), 1063-1102. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009>
- Gomes, J. N., Dias, C., Brito, R. S., Lopes, J. R., Oliveira, I. A., Silva, A. N. et Salles, C. (2021). Light therapy for the treatment of delayed sleep-wake phase disorder in adults: a systematic review. *Sleep Science*, 14(2), 155-163. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200074>
- Goodhines, P. A., Gellis, L. A., Kim, J., Fucito, L. M. et Park, A. (2019). Self-Medication for Sleep in College Students: Concurrent and Prospective Associations With Sleep and Alcohol Behavior. *Behavioral Sleep Medicine*, 17(3), 327-341.
<https://doi.org/10.1080/15402002.2017.1357119>
- Gosselin, N. et Baumann, C. R. (2017). Chapter 25 - Pathophysiology of Sleep-Wake Disturbances After Traumatic Brain Injury. Dans M. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 260-269.e4). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00025-8>

- Goulet, G., Mongrain, V., Desrosiers, C., Paquet, J. et Dumont, M. (2007). Daily Light Exposure in Morning-Type and Evening-Type Individuals. *Journal of Biological Rhythms*, 22(2), 151-158. <https://doi.org/10.1177/0748730406297780>
- Gradisar, M. et Crowley, S. J. (2013). Delayed Sleep Phase Disorder in Youth. *Current opinion in psychiatry*, 26(6), 580-585. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328365a1d4>
- Gradisar, M., Dohnt, H., Gardner, G., Paine, S., Starkey, K., Menne, A., Slater, A., Wright, H., Hudson, J. L., Weaver, E. et Trenowden, S. (2011). A Randomized Controlled Trial of Cognitive-Behavior Therapy Plus Bright Light Therapy for Adolescent Delayed Sleep Phase Disorder. *Sleep*, 34(12), 1671-1680. <https://doi.org/10.5665/sleep.1432>
- Greve, M. W. et Zink, B. J. (2009). Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 76(2), 97-104. <https://doi.org/10.1002/msj.20104>
- Gumport, N. B., Gasperetti, C. E., Silk, J. S. et Harvey, A. G. (2021). The Impact of Television, Electronic Games, and Social Technology Use on Sleep and Health in Adolescents with an Evening Circadian Preference. *Journal of Youth and Adolescence*, 50(12), 2351-2362. <https://doi.org/10.1007/s10964-021-01429-9>
- Hallam, K. T., Begg, D. P., Olver, J. S. et Norman, T. R. (2009). Abnormal dose-response melatonin suppression by light in bipolar type I patients compared with healthy adult subjects. *Acta Neuropsychiatrica*, 21(5), 246-255. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2009.00416.x>
- Hallam, K. T., Olver, J. S. et Norman, T. R. (2005). Effect of Sodium Valproate on Nocturnal Melatonin Sensitivity to Light in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 30(7), 1400-1404. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300739>
- Hammond, F. M., Barrett, R. S., Shea, T., Seel, R. T., McAlister, T. W., Kaelin, D., Ryser, D. K., Corrigan, J. D., Cullen, N. et Horn, S. D. (2015). Psychotropic Medication Use During Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(8, Supplement), S256-S273.e14. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.01.025>
- Hamre, R., Smith, O. R. F., Samdal, O. et Haug, E. (2022). Gaming Behaviors and the Association with Sleep Duration, Social Jetlag, and Difficulties Falling Asleep among

- Norwegian Adolescents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1765. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031765>
- Hankins, M. W., Peirson, S. N. et Foster, R. G. (2008). Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends in Neurosciences*, 31(1), 27-36. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.11.002>
- Hansen, J. (2017). Night Shift Work and Risk of Breast Cancer. *Current Environmental Health Reports*, 4(3), 325-339. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0155-y>
- Hart, T., Novack, T. A., Temkin, N., Barber, J., Dikmen, S. S., Diaz-arrastia, R., Ricker, J., Hesdorffer, D. C., Jallo, J., Hsu, N. H. et Zafonte, R. (2016). Duration of Posttraumatic Amnesia Predicts Neuropsychological and Global Outcome in Complicated Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 31(6). <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000210>
- Harvey. (2002a). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, 40(8), 869-893. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00061-4](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00061-4)
- Harvey. (2002b). Identifying Safety Behaviors in Insomnia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(1), 16-21.
- Harvey. (2016). A Transdiagnostic Intervention for Youth Sleep and Circadian Problems. *Cognitive and Behavioral Practice*, 23(3), 341-355. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2015.06.001>
- Harvey, A. G. et Buysse, D. J. (2017). *Treating Sleep Problems: A Transdiagnostic Approach*. Guilford Publications.
- Harvey, A. G., Hein, K., Dong, L., Smith, F. L., Lisman, M., Yu, S., Rabe-Hesketh, S. et Buysse, D. J. (2016). A transdiagnostic sleep and circadian treatment to improve severe mental illness outcomes in a community setting: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17(1), 606. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1690-9>
- Hasler, B. P. et Pedersen, S. L. (2020). Sleep and circadian risk factors for alcohol problems: A brief overview and proposed mechanisms. *Current opinion in psychology*, 34, 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.09.005>
- Hastings, M. H., Maywood, E. S. et Brancaccio, M. (2018). Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(8), 453-469. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0026-z>

- Hatfield, C. F., Herbert, J., van Someren, E. J. W., Hodges, J. R. et Hastings, M. H. (2004). Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain*, *127*(5), 1061-1074.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh129>
- Haus, E. et Smolensky, M. (2006). Biological Clocks and Shift Work: Circadian Dysregulation and Potential Long-term Effects. *Cancer Causes & Control*, *17*(4), 489-500.
<https://doi.org/10.1007/s10552-005-9015-4>
- Hayakawa, T., Uchiyama, M., Kamei, Y., Shibui, K., Tagaya, H., Asada, T., Okawa, M., Urata, J. et Takahashi, K. (2005). Clinical Analyses of Sighted Patients with Non-24-Hour Sleep-Wake Syndrome: A Study of 57 Consecutively Diagnosed Cases. *Sleep*, *28*(8), 945-952.
<https://doi.org/10.1093/sleep/28.8.945>
- Hébert, M., Martin, S. K., Lee, C. et Eastman, C. I. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *Journal of Pineal Research*, *33*(4), 198-203. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.01885.x>
- Hena, M. et Garmy, P. (2020). Social Jetlag and Its Association With Screen Time and Nighttime Texting Among Adolescents in Sweden: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Neuroscience*, *14*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2020.00122>
- Heo, J.-Y., Kim, K., Fava, M., Mischoulon, D., Papakostas, G. I., Kim, M.-J., Kim, D. J., Chang, K.-A. J., Oh, Y., Yu, B.-H. et Jeon, H. J. (2017). Effects of smartphone use with and without blue light at night in healthy adults: A randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled comparison. *Journal of Psychiatric Research*, *87*, 61-70.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.12.010>
- Higuchi, S., Motohashi, Y., Ishibashi, K. et Maeda, T. (2007). Less Exposure to Daily Ambient Light in Winter Increases Sensitivity of Melatonin to Light Suppression. *Chronobiology International*, *24*(1), 31-43. <https://doi.org/10.1080/07420520601139805>
- Hirshkowitz, M. (2016). Polysomnography Challenges. *Sleep Medicine Clinics*, *11*(4), 403-411.
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.07.002>
- Hirshkowitz, M. (2017). Chapter 160 - Polysomnography and Beyond. Dans M. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 1564-1566.e3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00160-4>

- Hisler, G., Twenge, J. M. et Krizan, Z. (2020). Associations between screen time and short sleep duration among adolescents varies by media type: evidence from a cohort study. *Sleep Medicine*, 66, 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.08.007>
- Hjetland, G. J., Skogen, J. C., Hysing, M. et Sivertsen, B. (2021). The Association Between Self-Reported Screen Time, Social Media Addiction, and Sleep Among Norwegian University Students. *Frontiers in Public Health*, 9, 794307. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.794307>
- Hofman, M. A. et Swaab, D. F. (2006). Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Research Reviews*, 5(1), 33-51. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.07.001>
- Hofstra, W. A. et de Weerd, A. W. (2008). How to assess circadian rhythm in humans: A review of literature. *Epilepsy & Behavior*, 13(3), 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.06.002>
- Honma, S. (2018). The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *The Journal of Physiological Sciences*, 68(3), 207-219. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0597-5>
- Huang, Z.-L., Zhang, Z. et Qu, W.-M. (2014). Chapter Fourteen - Roles of Adenosine and Its Receptors in Sleep–Wake Regulation. Dans A. Mori (dir.), *International Review of Neurobiology* (vol. 119, p. 349-371). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801022-8.00014-3>
- Huiberts, L. M., Smolders, K. C. H. J. et De Kort, Y. A. W. (2017). Seasonal and time-of-day variations in acute non-image forming effects of illuminance level on performance, physiology, and subjective well-being. *Chronobiology International*, 34(7), 827-844. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1324471>
- Hur, Y.-M., Jr, T. J. B. et Lykken, D. T. (1998). Genetic and environmental influence on morningness–eveningness. Part of the material reported here was presented at the 27th annual meeting of the Behavior Genetics Association. *Personality and Individual Differences*, 25(5), 917-925. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00089-0](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00089-0)
- Imbach, L. L., Büchele, F., Valko, P. O., Li, T., Maric, A., Stover, J. F., Bassetti, C. L., Mica, L., Werth, E. et Baumann, C. R. (2016). Sleep-wake disorders persist 18 months after traumatic brain injury but remain underrecognized. *Neurology*, 86(21), 1945-1949. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002697>

- Imbach, L. L., Valko, P. O., Li, T., Maric, A., Symeonidou, E.-R., Stover, J. F., Bassetti, C. L., Mica, L., Werth, E. et Baumann, C. R. (2015). Increased sleep need and daytime sleepiness 6 months after traumatic brain injury: a prospective controlled clinical trial. *Brain*, *138*(3), 726-735. <https://doi.org/10.1093/brain/awu391>
- Institut National de Recherche et de Sécurité. (2019). Eclairage artificiel au poste de travail. Fiche pratique de sécurité. <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%2085>
- Ironside, S., Davidson, F. et Corkum, P. (2010). Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Sleep Research*, *19*(4), 546-551. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00845.x>
- Jansson-Fröjmark, M., Danielsson, K., Markström, A. et Broman, J.-E. (2016). Developing a cognitive behavioral therapy manual for delayed sleep-wake phase disorder. *Cognitive Behaviour Therapy*, *45*(6), 518-532. <https://doi.org/10.1080/16506073.2016.1207096>
- Jasser, S. A., Hanifin, J. P., Rollag, M. D. et Brainard, G. C. (2006). Dim Light Adaptation Attenuates Acute Melatonin Suppression in Humans. *Journal of Biological Rhythms*, *21*(5), 394-404. <https://doi.org/10.1177/0748730406292391>
- Jones, C. R., Campbell, S. S., Zone, S. E., Cooper, F., DeSano, A., Murphy, P. J., Jones, B., Czajkowski, L. et Ptáček, L. J. (1999). Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nature Medicine*, *5*(9), 1062-1065. <https://doi.org/10.1038/12502>
- Joo, E. Y., Abbott, S. M., Reid, K. J., Wu, D., Kang, J., Wilson, J. et Zee, P. C. (2017). Timing of light exposure and activity in adults with delayed sleep-wake phase disorder. *Sleep Medicine*, *32*, 259-265. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.09.009>
- Karatsoreos, I. N. (2014). Links between Circadian Rhythms and Psychiatric Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 162. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00162>
- Kawasaki, A., Wisniewski, S., Healey, B., Pattyn, N., Kunz, D., Basner, M. et Münch, M. (2018). Impact of long-term daylight deprivation on retinal light sensitivity, circadian rhythms and sleep during the Antarctic winter. *Scientific Reports*, *8*. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33450-7>
- Keijzer, H., Smits, M. G., Duffy, J. F. et Curfs, L. M. G. (2014). Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm

- sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*, 18(4), 333-339.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2013.12.001>
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C. et Czeisler, C. A. (2003). A Phase Response Curve to Single Bright Light Pulses in Human Subjects. *The Journal of Physiology*, 549(3), 945-952. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>
- Killgore, W. D. S., Vanuk, J. R., Shane, B. R., Weber, M. et Bajaj, S. (2020). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of blue wavelength light exposure on sleep and recovery of brain structure, function, and cognition following mild traumatic brain injury. *Neurobiology of Disease*, 134, 104679. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104679>
- Kivelä, L., Papadopoulos, M. R. et Antypa, N. (2018). Chronotype and Psychiatric Disorders. *Current Sleep Medicine Reports*, 4(2), 94-103. <https://doi.org/10.1007/s40675-018-0113-8>
- Kjeldsen, S., Nielsen, J. F., Andersen, O. K. et Brunner, I. (2021). Evaluation of rest-activity cycles in patients with severe acquired brain injury: an observational study. *Brain Injury*, 35(9), 1086-1094. <https://doi.org/10.1080/02699052.2021.1959059>
- Kleitman, N. (1970). The Basic Rest — Activity Cycle. Dans N. L. Wulfsohn et A. Sances (dir.), *The Nervous System and Electric Currents: Proceedings of the Third Annual National Conference of the Neuro-Electric Society, held in Las Vegas, Nevada, March 23–25, 1970* (p. 133-133). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-1836-1_21
- Kleitman, N. (1982). Basic Rest-Activity Cycle—22 Years Later. *Sleep*, 5(4), 311-317.
<https://doi.org/10.1093/sleep/5.4.311>
- Klerman, E. B., Gershengorn, H. B., Duffy, J. F. et Kronauer, R. E. (2002). Comparisons of the Variability of Three Markers of the Human Circadian Pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 17(2), 181-193. <https://doi.org/10.1177/074873002129002474>
- Knoblauch, V., Kräuchi, K., Renz, C., Wirz-Justice, A. et Cajochen, C. (2002). Homeostatic Control of Slow-wave and Spindle Frequency Activity during Human Sleep: Effect of Differential Sleep Pressure and Brain Topography. *Cerebral Cortex*, 12(10), 1092-1100.
<https://doi.org/10.1093/cercor/12.10.1092>
- Korshunov, K. S., Blakemore, L. J. et Trombley, P. Q. (2017). Dopamine: A Modulator of Circadian Rhythms in the Central Nervous System. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2017.00091>

- Korte, J., Wulff, K., Oppe, C. et Siegmund, R. (2001). Ultradian And Circadian Activity-Rest Rhythms Of Preterm Neonates Compared To Full-Term Neonates Using Actigraphic Monitoring. *Chronobiology International*, 18(4), 697-708. <https://doi.org/10.1081/CBI-100106082>
- Kousi, C., Lampri, E., Voulgaris, S., Vougiouklakis, T., Galani, V. et Mitselou, A. (2021). Expression of orexin-A (hypocretin-A) in the hypothalamus after traumatic brain injury: A postmortem evaluation. *Forensic Science International*, 327, 110961. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110961>
- Kovács, J., Brodner, W., Kirchlechner, V., Arif, T. et Waldhauser, F. (2000). Measurement of Urinary Melatonin: A Useful Tool for Monitoring Serum Melatonin after Its Oral Administration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), 666-670. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6349>
- Kripke, D. F., Rex, K. M., Ancoli-Israel, S., Nievergelt, C. M., Klimecki, W. et Kelsoe, J. R. (2008). Delayed sleep phase cases and controls. *Journal of Circadian Rhythms*, 6(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-6-6>
- Krystal, A. D., Goforth, H. W. et Roth, T. (2008). Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 23(3), 150-160. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f39703>
- Kudchadkar, S. R., Aljohani, O., Johns, J., Leroux, A., Alsafi, E., Jastaniah, E., Gottschalk, A., Shata, N. J., Al-Harbi, A., Gergen, D., Nadkarni, A. et Crainiceanu, C. (2019). Day-Night Activity in Hospitalized Children after Major Surgery: An Analysis of 2271 Hospital Days. *The Journal of Pediatrics*, 209, 190-197.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.01.054>
- Kume, Y., Sugita, T., Oga, K., Kagami, K. et Igarashi, H. (2015). A pilot study: comparative research of social functioning, circadian rhythm parameters, and cognitive function among institutional inpatients, and outpatients with chronic schizophrenia and healthy elderly people. *International Psychogeriatrics*, 27(1), 135-143. <https://doi.org/10.1017/S1041610214001604>
- Kushida, C. A., Littner, M. R., Morgenthaler, T., Alessi, C. A., Bailey, D., Coleman, J., Friedman, L., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Kramer, M., Lee-Chiong, T., Loubé, D. L., Owens, J., Pancer, J. P. et Wise, M. (2005). Practice Parameters for the Indications for

- Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep*, 28(4), 499-523.
<https://doi.org/10.1093/sleep/28.4.499>
- Lack, L., Bailey, M., Lovato, N. et Wright, H. (2009). Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nature and Science of Sleep*, 1, 1-8.
- Lafortune, M., Gagnon, J.-F., Latreille, V., Vandewalle, G., Martin, N., Filipini, D., Doyon, J. et Carrier, J. (2012). Reduced Slow-Wave Rebound during Daytime Recovery Sleep in Middle-Aged Subjects. *PLOS ONE*, 7(8), e43224.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043224>
- Laje, R., Agostino, P. V. et Golombek, D. A. (2018). The times of our lives: Interaction among different biological periodicities. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00010>
- Landolt, H.-P. (2008). Sleep homeostasis: A role for adenosine in humans? *Biochemical Pharmacology*, 75(11), 2070-2079. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.02.024>
- Lang, C., Richardson, C., Micic, G. et Gradisar, M. (2021, 29 septembre). Understanding sleep-wake behavior in late chronotype adolescents: The role of circadian phase, sleep timing, and evening vigilance. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/npkeu>
- Lastella, M., Rigney, G., Browne, M. et Sargent, C. (2020). Electronic device use in bed reduces sleep duration and quality in adults. *Sleep and Biological Rhythms*, 18(2), 121-129.
<https://doi.org/10.1007/s41105-019-00251-y>
- Lauzier Bigué, Duclos, C., Dumont, M., Paquet, Blais, H., Menon, D., Bernard, F. et Gosselin, N. (2020). Validity of actigraphy for nighttime sleep monitoring in hospitalized patients with traumatic injuries. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(2), 185-192.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.8162>
- Lavie, P. et Scherson, A. (1981). Ultrashort sleep-waking schedule. I. Evidence of ultradian rhythmicity in 'sleepability'. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52(2), 163-174. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(81\)90164-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(81)90164-4)
- Lee, E. K. (2020). Advanced Sleep-Wake Rhythm Disorder. Dans R. R. Auger (dir.), *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An Evidence-Based Guide for Clinicians and Investigators* (p. 109-122). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6_8

- LeGates, T. A., Fernandez, D. C. et Hattar, S. (2014). Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(7), 443-454.
<https://doi.org/10.1038/nrn3743>
- Léger, D., Quera-Salva, M.-A. et Gronfier, C. (2019). Troubles du rythme circadien veille-sommeil. Dans *Les Troubles du Sommeil* (p. 195-210). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74892-9.00015-1>
- Lemmer, B. (2009). Discoveries of Rhythms in Human Biological Functions: A Historical Review. *Chronobiology International*, 26(6), 1019-1068.
<https://doi.org/10.3109/07420520903237984>
- Leng, Y., Musiek, E. S., Hu, K., Cappuccio, F. P. et Yaffe, K. (2019). Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. *The Lancet Neurology*, 18(3), 307-318. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30461-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30461-7)
- Lentz, M. J. (1990). Time-Series Analysis-Cosinor Analysis: A Special Case. *Western Journal of Nursing Research*, 12(3), 408-412. <https://doi.org/10.1177/019394599001200313>
- Lewy, A. J., Emens, J., Jackman, A. et Yuhas, K. (2006). Circadian Uses of Melatonin in Humans. *Chronobiology International*, 23(1-2), 403-412.
<https://doi.org/10.1080/07420520500545862>
- Li, X. et Li, X. (2018). The Antidepressant Effect of Light Therapy from Retinal Projections. *Neuroscience Bulletin*, 34(2), 359-368. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0210-1>
- Lim, M. M., Elkind, J., Xiong, G., Galante, R., Zhu, J., Zhang, L., Lian, J., Rodin, J., Kuzma, N. N., Pack, A. I. et Cohen, A. S. (2013). Dietary Therapy Mitigates Persistent Wake Deficits Caused by Mild Traumatic Brain Injury. *Science Translational Medicine*, 5(215), 215ra173-215ra173. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007092>
- Littner, M., Kushida, C. A., Anderson, W. M., Bailey, D., Berry, R. B., Davila, D. G., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Kramer, M., Loubé, D., Wise, M. et Johnson, S. F. (2003). Practice Parameters for the Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms: An Update for 2002. *Sleep*, 26(3), 337-341.
<https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.337>
- Liu, X., Uchiyama, M., Shibui, K., Kim, K., Kudo, Y., Tagaya, H., Suzuki, H. et Okawa, M. (2000). Diurnal preference, sleep habits, circadian sleep propensity and melatonin rhythm

- in healthy human subjects. *Neuroscience Letters*, 280(3), 199-202.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)00793-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)00793-X)
- Löhr, B. et Siegmund, R. (1999). Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behavior during early infancy. *Chronobiology International*, 16(2), 129-148.
<https://doi.org/10.3109/07420529909019081>
- Lovato, N., Gradisar, M., Short, M., Dohnt, H. et Micic, G. (2013). Delayed Sleep Phase Disorder in an Australian School-Based Sample of Adolescents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 09(09), 939-944. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2998>
- Lucas, R. J., Peirson, S. N., Berson, D. M., Brown, T. M., Cooper, H. M., Czeisler, C. A., Figueiro, M. G., Gamlin, P. D., Lockley, S. W., O'Hagan, J. B., Price, L. L. A., Provencio, I., Skene, D. J. et Brainard, G. C. (2014). Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends in Neurosciences*, 37(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.004>
- Lund, L., Sølvhøj, I. N., Danielsen, D. et Andersen, S. (2021). Electronic media use and sleep in children and adolescents in western countries: a systematic review. *BMC Public Health*, 21(1), 1598. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11640-9>
- Ma, C.-L., Chang, W.-P. et Lin, C.-C. (2014). Rest/activity rhythm is related to the coexistence of pain and sleep disturbance among advanced cancer patients with pain. *Supportive Care in Cancer*, 22(1), 87-94. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1918-0>
- Ma et Zafonte, R. D. (2020). Amantadine and memantine: a comprehensive review for acquired brain injury. *Brain Injury*, 34(3), 299-315.
<https://doi.org/10.1080/02699052.2020.1723697>
- Maas, A. I., Stocchetti, N. et Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology*, 7(8), 728-741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
- Maierova, L., Borisuit, A., Scartezzini, J.-L., Jaeggi, S. M., Schmidt, C. et Münch, M. (2016). Diurnal variations of hormonal secretion, alertness and cognition in extreme chronotypes under different lighting conditions. *Scientific Reports*, 6(1), 33591.
<https://doi.org/10.1038/srep33591>
- Makley, M. J., Johnson-Greene, L., Tarwater, P. M., Kreuz, A. J., Spiro, J., Rao, V. et Celnik, P. A. (2009). Return of Memory and Sleep Efficiency Following Moderate to Severe Closed

- Head Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 23(4), 320-326.
<https://doi.org/10.1177/1545968308325268>
- Mander, B. A., Winer, J. R. et Walker, M. P. (2017). Sleep and Human Aging. *Neuron*, 94(1), 19-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>
- Mantle, D., Smits, M., Boss, M., Miedema, I. et van Geijlswijk, I. (2020). Efficacy and safety of supplemental melatonin for delayed sleep–wake phase disorder in children: an overview. *Sleep Medicine: X*, 2, 100022. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2020.100022>
- Mantua, J., Grillakis, A., Mahfouz, S., Taylor, M., Brager, A., Yarnell, A., Balkin, T., Capaldi, V. et Simonelli, G. (2018). A systematic review and meta-analysis of sleep architecture and chronic traumatic brain injury. *Sleep Medicine Reviews*, 41. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.01.004>
- Mao, Y., Xie, B., Chen, B., Cai, Y., Wu, J., Zhang, J., Shao, R. et Li, Y. (2022). Mediating Effect of Sleep Quality on the Relationship Between Electronic Screen Media Use and Academic Performance Among College Students. *Nature and Science of Sleep*, 14, 323-334. <https://doi.org/10.2147/NSS.S346851>
- Marchetti, L. M., Biello, S. M., Broomfield, N. M., Macmahon, K. M. A. et Espie, C. A. (2006). Who is pre-occupied with sleep? A comparison of attention bias in people with psychophysiological insomnia, delayed sleep phase syndrome and good sleepers using the induced change blindness paradigm. *Journal of Sleep Research*, 15(2), 212-221. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2006.00510.x>
- Marler, M. R., Gehrman, P., Martin, J. L. et Ancoli-Israel, S. (2006). The sigmoidally transformed cosine curve: a mathematical model for circadian rhythms with symmetric non-sinusoidal shapes. *Statistics in Medicine*, 25(22), 3893-3904. <https://doi.org/10.1002/sim.2466>
- Martin, J. L. et Hakim, A. D. (2011). Wrist Actigraphy. *CHEST*, 139(6), 1514-1527. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1872>
- Martinez-Nicolas, A., Madrid, J. A. et Rol, M. A. (2014). Day–night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiology International*, 31(3), 382-393. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.861845>

- Mathias, J. L. et Alvaro, P. K. (2012). Prevalence of sleep disturbances, disorders, and problems following traumatic brain injury: A meta-analysis. *Sleep Medicine*, 13(7), 898-905. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.04.006>
- Maukonen, M., Havulinna, A. S., Männistö, S., Kanerva, N., Salomaa, V. et Partonen, T. (2020). Genetic Associations of Chronotype in the Finnish General Population. *Journal of Biological Rhythms*, 35(5), 501-511. <https://doi.org/10.1177/0748730420935328>
- Medrzycka-Dabrowska, W., Lewandowska, K., Kwiecień-Jaguś, K. et Czyż-Szypenbajl, K. (2018). Sleep deprivation in Intensive Care Unit – systematic review. *Open Medicine*, 13(1), 384-393. <https://doi.org/10.1515/med-2018-0057>
- Mehtry, V., Nizamie, S. H., Parvez, N. et Pradhan, N. (2014). Sleep Profile in Opioid Dependence: A Polysomnographic Case–Control Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 31(6), 517-522. <https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000117>
- Mendoza, J. et Challet, E. (2014). Circadian insights into dopamine mechanisms. *Neuroscience*, 282, 230-242. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.081>
- Menna-Barreto, L., Benedito-Silva, A. A., Marques, N., de Andrade, M. M. M. et Louzada, F. (1993). Ultradian Components of the Sleep-Wake Cycle in Babies. *Chronobiology International*, 10(2), 103-108. <https://doi.org/10.3109/07420529309059698>
- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W. et Maas, A. I. (2010). Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(11), 1637-1640. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.05.017>
- Meythaler, J. M., Peduzzi, J. D., Eleftheriou, E. et Novack, T. A. (2001). Current concepts: Diffuse axonal injury–associated traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(10), 1461-1471. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.25137>
- Micic, G., Bruyn, A. de, Lovato, N., Wright, H., Gradisar, M., Ferguson, S., Burgess, H. J. et Lack, L. (2013). The endogenous circadian temperature period length (tau) in delayed sleep phase disorder compared to good sleepers. *Journal of Sleep Research*, 22(6), 617-624. <https://doi.org/10.1111/jsr.12072>
- Micic, G., Lovato, N., Gradisar, M., Burgess, H. J., Ferguson, S. A. et Lack, L. (2016). Circadian Melatonin and Temperature Taus in Delayed Sleep-wake Phase Disorder and Non-24-hour Sleep-wake Rhythm Disorder Patients: An Ultradian Constant Routine Study.

- Journal of Biological Rhythms*, 31(4), 387-405.
<https://doi.org/10.1177/0748730416650069>
- Micic, G., Lovato, N., Gradisar, M., Ferguson, S. A., Burgess, H. J. et Lack, L. C. (2016). The etiology of delayed sleep phase disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 27, 29-38.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.06.004>
- Minors, D. S., Waterhouse, J. M. et Wirz-Justice, A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neuroscience Letters*, 133(1), 36-40. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(91\)90051-T](https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90051-T)
- Mistlberger, R. E. (2005). Circadian regulation of sleep in mammals: Role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Research Reviews*, 49(3), 429-454.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.01.005>
- Mistlberger, R. E. et Skene, D. J. (2004). Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biological Reviews*, 79(3), 533-556.
<https://doi.org/10.1017/S1464793103006353>
- Miyazaki, K., Wakabayashi, M., Chikahisa, S., Sei, H. et Ishida, N. (2007). PER2 controls circadian periods through nuclear localization in the suprachiasmatic nucleus. *Genes to Cells*, 12(11), 1225-1234. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2007.01129.x>
- Moderie, C., Van der Maren, S. et Dumont, M. (2017). Circadian phase, dynamics of subjective sleepiness and sensitivity to blue light in young adults complaining of a delayed sleep schedule. *Sleep Medicine*, 34(Supplement C), 148-155.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.03.021>
- Mohawk, J. A., Green, C. B. et Takahashi, J. S. (2012). Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1), 445-462.
<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Molina, T. A. et Burgess, H. J. (2011). Calculating the Dim Light Melatonin Onset: The Impact of Threshold and Sampling Rate. *Chronobiology International*, 28(8), 714-718.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2011.597531>
- Mongrain, V., Lavoie, S., Selmaoui, B., Paquet, J. et Dumont, M. (2004). Phase Relationships between Sleep-Wake Cycle and Underlying Circadian Rhythms in Morningness-Eveningness. *Journal of Biological Rhythms*, 19(3), 248-257.
<https://doi.org/10.1177/0748730404264365>

- Moon, E., Lavin, P., Storch, K.-F. et Linnaranta, O. (2021). Effects of antipsychotics on circadian rhythms in humans: a systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 108, 110162.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110162>
- Moore, R. Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep–wake regulation. *Sleep Medicine*, 8, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.003>
- Morgenthaler, T. I., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, R. N., Boehlecke, B., Brown, T., Chesson, A. L., Kapur, V., Maganti, R., Owens, J., Pancer, J., Swick, T. J. et Zak, R. (2007). Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders. *Sleep*, 30(11), 1445-1459.
<https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1445>
- Motohashi, Y., Maeda, A., Wakamatsu, H., Higuchi, S. et Yuasa, T. (2000). Circadian Rhythm Abnormalities of Wrist Activity of Institutionalized Dependent Elderly Persons With Dementia. *The Journals of Gerontology: Series A*, 55(12), M740-M743.
<https://doi.org/10.1093/gerona/55.12.M740>
- Murray, J. M., Sletten, T. L., Magee, M., Gordon, C., Lovato, N., Bartlett, D. J., Kennaway, D. J., Lack, L. C., Grunstein, R. R., Lockley, S. W., Rajaratnam, S. M. W., et Delayed Sleep on Melatonin (DeSoM) Study Group. (2017). Prevalence of Circadian Misalignment and Its Association With Depressive Symptoms in Delayed Sleep Phase Disorder. *Sleep*, 40(1).
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsw002>
- Naik, R. D., Gupta, K., Soneja, M., Elavarasi, A., Sreenivas, V. et Sinha, S. (2018). Sleep Quality and Quantity in Intensive Care Unit Patients: A Cross-sectional Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 22(6), 408-414. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_65_18
- Nathan, P. J., Burrows, G. D. et Norman, T. R. (1999). Melatonin sensitivity to dim white light in different seasons. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 14(1), 53-58.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(199901\)14:1<53::AID-HUP69>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(199901)14:1<53::AID-HUP69>3.0.CO;2-6)
- Nishihara, K., Horiuchi, S., Eto, H. et Uchida, S. (2002). The development of infants' circadian rest–activity rhythm and mothers' rhythm. *Physiology & Behavior*, 77(1), 91-98.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00846-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00846-6)

- Nishino, S. (2007). The hypothalamic peptidergic system, hypocretin/orexin and vigilance control. *Neuropeptides*, 41(3), 117-133. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2007.01.003>
- Nishino, S. et Mignot, E. (2017). Wake-Promoting Medications. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 446-461.e5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00043-X>
- Nobili, L., Ferrillo, F., Besset, A., Rosadini, G., Schiavi, G. et Billiard, M. (1996). Ultradian aspects of sleep in narcolepsy. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 26(1), 51-59. [https://doi.org/10.1016/0987-7053\(96\)81534-6](https://doi.org/10.1016/0987-7053(96)81534-6)
- Nolan, S. (2005). Traumatic brain injury: a review. *Critical care nursing quarterly*, 28(2), 188-194.
- Ohashi, K., Yamamoto, Y. et Natelson, B. H. (2002). Activity rhythm degrades after strenuous exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiology & Behavior*, 77(1), 39-44. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00808-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00808-9)
- Okawa, M. et Uchiyama, M. (2007). Circadian rhythm sleep disorders: Characteristics and entrainment pathology in delayed sleep phase and non-24 sleep-wake syndrome. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 485-496. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.08.001>
- Ouellet, M.-C., Beaulieu-Bonneau, S. et Morin, C. M. (2015). Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 14(7), 746-757. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00068-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00068-X)
- Owen, J. et Arendt, J. (1992). Melatonin suppression in human subjects by bright and dim light in Antarctica: time and season-dependent effects. *Neuroscience Letters*, 137(2), 181-184. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90399-R](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90399-R)
- Pačesová, D., Volfová, B., Červená, K., Hejnová, L., Novotný, J. et Bendová, Z. (2015). Acute morphine affects the rat circadian clock via rhythms of phosphorylated ERK1/2 and GSK3 β kinases and Per1 expression in the rat suprachiasmatic nucleus. *British Journal of Pharmacology*, 172(14), 3638-3649. <https://doi.org/10.1111/bph.13152>
- Padhye, N. S. et Hanneman, S. K. (2007). Cosinor Analysis for Temperature Time Series Data of Long Duration. *Biological Research For Nursing*, 9(1), 30-41. <https://doi.org/10.1177/1099800407303509>

- Panagiotou, I. et Mystakidou, K. (2012). Non-Analgesic Effects of Opioids: Opioids' Effects on Sleep (Including Sleep Apnea). *Current Pharmaceutical Design*, 18(37), 6025-6033.
<https://doi.org/10.2174/138161212803582450>
- Pandi-Perumal, S. R., Smits, M., Spence, W., Srinivasan, V., Cardinali, D. P., Lowe, A. D. et Kayumov, L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO): A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), 1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.020>
- Paquet, J., Kawinska, A. et Carrier, J. (2007). Wake detection capacity of actigraphy during sleep. *SLEEP*, 30(10), 1362.
- Park, M. J., Yoo, J. H., Cho, B. W., Kim, K. T., Jeong, W.-C. et Ha, M. (2014). Noise in hospital rooms and sleep disturbance in hospitalized medical patients. *Environmental Health and Toxicology*, 29, e2014006. <https://doi.org/10.5620/eh.2014.29.e2014006>
- Patton, A. P. et Hastings, M. H. (2018). The suprachiasmatic nucleus. *Current Biology*, 28(15), R816-R822. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.06.052>
- Pham, H. T., Chuang, H.-L., Kuo, C.-P., Yeh, T.-P. et Liao, W.-C. (2021). Electronic Device Use before Bedtime and Sleep Quality among University Students. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(9), 1091. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091091>
- Pingue, V., Mele, C. et Nardone, A. (2021). Post-traumatic seizures and antiepileptic therapy as predictors of the functional outcome in patients with traumatic brain injury. *Scientific Reports*, 11(1), 4708. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84203-y>
- Pistoia, F., Mura, E., Govoni, S., Fini, M. et Sarà, M. (2010). Awakenings and Awareness Recovery in Disorders of Consciousness. *CNS Drugs*, 24(8), 625-638.
<https://doi.org/10.2165/11535940-000000000-00000>
- Pittendrigh, C. S. et Minis, D. H. (1964). The Entrainment of Circadian Oscillations by Light and Their Role as Photoperiodic Clocks. *The American Naturalist*, 98(902), 261-294.
<https://doi.org/10.1086/282327>
- Ponsford, J. L., Parcell, D. L., Sinclair, K. L., Roper, M. et Rajaratnam, S. M. W. (2013). Changes in Sleep Patterns Following Traumatic Brain Injury: A Controlled Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(7), 613-621.
<https://doi.org/10.1177/1545968313481283>

- Prayag, A. S., Najjar, R. P. et Gronfier, C. (2019). Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. *Journal of Pineal Research*, 66(4), e12562. <https://doi.org/10.1111/jpi.12562>
- Prendergast, B. J. et Zucker, I. (2016). Ultradian rhythms in mammalian physiology and behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, 40, 150-154. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.07.011>
- Price, L., Khazova, M. et O'Hagan, J. (2012). Performance assessment of commercial circadian personal exposure devices. *Lighting Research & Technology*, 44(1), 17-26. <https://doi.org/10.1177/1477153511433171>
- Rahman, S. A., Kayumov, L., Tchmoutina, E. A. et Shapiro, C. M. (2009). Clinical efficacy of dim light melatonin onset testing in diagnosing delayed sleep phase syndrome. *Sleep Medicine*, 10(5), 549-555. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.03.020>
- Randler, C., Faßl, C. et Kalb, N. (2017). From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Scientific Reports*, 7(1), 45874. <https://doi.org/10.1038/srep45874>
- Raymond, I., Ancoli-Israel, S. et Choinière, M. (2004). Sleep disturbances, pain and analgesia in adults hospitalized for burn injuries. *Sleep Medicine*, 5(6), 551-559. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.07.007>
- Redeker, N. S. (2000). Sleep in Acute Care Settings: An Integrative Review. *Journal of Nursing Scholarship*, 32(1), 31-38. <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2000.00031.x>
- Refinetti, R., Cornélissen, G. et Halberg, F. (2007). Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biological Rhythm Research*, 38(4), 275-325. <https://doi.org/10.1080/09291010600903692>
- Richardson, C. E., Gradisar, M. et Barbero, S. C. (2016). Are cognitive “insomnia” processes involved in the development and maintenance of delayed sleep wake phase disorder? *Sleep Medicine Reviews*, 26, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2015.05.001>
- Richdale, A. L. et Baker, E. K. (2019). Circadian Rhythm Sleep Disorders. Dans J. A. Accardo (dir.), *Sleep in Children with Neurodevelopmental Disabilities: An Evidence-Based Guide* (p. 111-122). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-98414-8_9

- Riggio, S. (2011). Traumatic Brain Injury and Its Neurobehavioral Sequelae. *Neurologic Clinics*, 29(1), 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.10.008>
- Rijcken, C. A. W., Monster, T. B. M., Brouwers, J. R. B. J. et de Jong-van den Berg, L. T. W. (2003). Chlorpromazine Equivalents Versus Defined Daily Doses: How to Compare Antipsychotic Drug Doses? *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(6), 657-659. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000096247.29231.3a>
- Ritmala-Castren, M., Salanterä, S., Holm, A., Heino, M., Lundgrén-Laine, H. et Koivunen, M. (2022). Sleep improvement intervention and its effect on patients' sleep on the ward. *Journal of Clinical Nursing*, 31(1-2), 275-282. <https://doi.org/10.1111/jocn.15906>
- Rivkees, S. A. (2003). Developing Circadian Rhythmicity in Infants. *Pediatrics*, 112(2), 373-381. <https://doi.org/10.1542/peds.112.2.373>
- Rivkees, S. A. (2007). The Development of Circadian Rhythms: From Animals to Humans. *Sleep Medicine Clinics*, 2(3), 331-341. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2007.05.010>
- Robillard, R., Massicotte-Marquez, J., Kawinska, A., Paquet, J., Frenette, S. et Carrier, J. (2010). Topography of homeostatic sleep pressure dissipation across the night in young and middle-aged men and women. *Journal of Sleep Research*, 19(3), 455-465. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00820.x>
- Robillard, R., Oxley, C., Hermens, D. F., White, D., Wallis, R., Naismith, S. L., Whitwell, B., Southan, J., Scott, E. M. et Hickie, I. B. (2016). The relative contributions of psychiatric symptoms and psychotropic medications on the sleep-wake profile of young persons with anxiety, depression and bipolar disorders. *Psychiatry Research*, 243, 403-406. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.025>
- Roenneberg, T., Daan, S. et Mellow, M. (2003). The Art of Entrainment. *Journal of Biological Rhythms*, 18(3), 183-194. <https://doi.org/chrono>
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M. et Mellow, M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 429-438. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.005>
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A. et Mellow, M. (2003). Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 18(1), 80-90. <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>

- Roth, T. et Roehrs, T. A. (1996). Etiologies and sequelae of excessive daytime sleepiness. *Clinical Therapeutics*, 18(4), 562-576. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(96\)80207-4](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(96)80207-4)
- Rufiange, M., Beaulieu, C., Lachapelle, P. et Dumont, M. (2007). Circadian Light Sensitivity and Rate of Retinal Dark Adaptation in Indoor and Outdoor Workers. *Journal of Biological Rhythms*, 22(5), 454-457. <https://doi.org/10.1177/0748730407305375>
- Sack, R. L., Auckley, D., Auger, R. R., Carskadon, M. A., Wright, K. P., Jr, Vitiello, M. V. et Zhdanova, I. V. (2007a). Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. *Sleep*, 30(11), 1460-1483. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1460>
- Sack, R. L., Auckley, D., Auger, R. R., Carskadon, M. A., Wright, K. P., Vitiello, M. V. et Zhdanova, I. V. (2007b). Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part II, Advanced Sleep Phase Disorder, Delayed Sleep Phase Disorder, Free-Running Disorder, and Irregular Sleep-Wake Rhythm. *Sleep*, 30(11), 1484-1501. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1484>
- Sadeh, A. (2011). The role and validity of actigraphy in sleep medicine: An update. *Sleep Medicine Reviews*, 15(4), 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.10.001>
- Sakurai, T., Mieda, M. et Tsujino, N. (2010). The orexin system: roles in sleep/wake regulation: Orexin and sleep/wake state. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1200(1), 149-161. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05513.x>
- Salomon, R. M., Ripley, B., Kennedy, J. S., Johnson, B., Schmidt, D., Zeitzer, J. M., Nishino, S. et Mignot, E. (2003). Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects. *Biological Psychiatry*, 54(2), 96-104. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01740-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01740-7)
- Salvatore, P., Ghidini, S., Zita, G., Panfilis, C. D., Lambertino, S., Maggini, C. et Baldessarini, R. J. (2008). Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disorders*, 10(2), 256-265. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00505.x>
- Salzmann-Erikson, M., Lagerqvist, L. et Pousette, S. (2016). Keep calm and have a good night: nurses' strategies to promote inpatients' sleep in the hospital environment. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 30(2), 356-364. <https://doi.org/10.1111/scs.12255>
- Sanchez, E., Blais, H., Duclos, C., Arbour, C., Van der Maren, S., El-Khatib, H., Baril, A.-A., Menon, D. K., Bernard, F., Carrier, J. et Gosselin, N. (2022). Sleep from acute

- hospitalization to chronic stage of traumatic brain injury and cognitive outcomes. *In revision.*
- Saper, C. B., Scammell, T. E. et Lu, J. (2005). *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms* [special features]. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, *146*(5), 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Saxvig, I. W., Pallesen, S., Wilhelmsen-Langeland, A., Molde, H. et Bjorvatn, B. (2012). Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Medicine*, *13*(2), 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.024>
- Saxvig, I. W., Wilhelmsen-Langeland, A., Pallesen, S., Vedaa, Ø., Nordhus, I. H., Sørensen, E. et Bjorvatn, B. (2013). Objective measures of sleep and dim light melatonin onset in adolescents and young adults with delayed sleep phase disorder compared to healthy controls. *Journal of Sleep Research*, *22*(4), 365-372. <https://doi.org/10.1111/jsr.12030>
- Schweitzer, P. K. et Randazzo, A. C. (2017). Drugs that Disturb Sleep and Wakefulness. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 480-498.e8). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00045-3>
- Shekleton, J. A., Rajaratnam, S. M. W., Gooley, J. J., Van Reen, E., Czeisler, C. A. et Lockley, S. W. (2013). Improved Neurobehavioral Performance during the Wake Maintenance Zone. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *09*(04), 353-362. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2588>
- Sherer, M., Struchen, M. A., Yablon, S. A., Wang, Y. et Nick, T. G. (2008). Comparison of indices of traumatic brain injury severity: Glasgow Coma Scale, length of coma and post-traumatic amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(6), 678-685. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.111187>
- Silver, J. M., McAllister, T. W. et Yudofsky, S. C. (2011). *Textbook of Traumatic Brain Injury*. American Psychiatric Pub.
- Silver, R. et Kriegsfeld, L. J. (2014). Circadian rhythms have broad implications for understanding brain and behavior. *European Journal of Neuroscience*, *39*(11), 1866-1880. <https://doi.org/10.1111/ejn.12593>
- Sinclair, K. L., Ponsford, J. L., Taffe, J., Lockley, S. W. et Rajaratnam, S. M. W. (2014). Randomized Controlled Trial of Light Therapy for Fatigue Following Traumatic Brain

- Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(4), 303-313.
<https://doi.org/10.1177/1545968313508472>
- Singleton, R. A. et Wolfson, A. R. (2009). Alcohol Consumption, Sleep, and Academic Performance Among College Students. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 70(3), 355-363. <https://doi.org/10.15288/jsad.2009.70.355>
- Sivertsen, B., Glozier, N., Harvey, A. G. et Hysing, M. (2015). Academic performance in adolescents with delayed sleep phase. *Sleep Medicine*, 16(9), 1084-1090.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.011>
- Sivertsen, B., Harvey, A. G., Pallesen, S. et Hysing, M. (2015). Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway. *Journal of Sleep Research*, 24(1), 11-18. <https://doi.org/10.1111/jsr.12254>
- Sivertsen, B., Pallesen, S., Stormark, K. M., Bøe, T., Lundervold, A. J. et Hysing, M. (2013). Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study. *BMC Public Health*, 13(1), 1163. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1163>
- Skene, D. J. et Arendt, J. (2007). Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin. *Sleep Medicine*, 8(6), 651-655.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.11.013>
- Skopin, M. D., Kabadi, S. V., Viechweg, S. S., Mong, J. A. et Faden, A. I. (2014). Chronic Decrease in Wakefulness and Disruption of Sleep-Wake Behavior after Experimental Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 32(5), 289-296.
<https://doi.org/10.1089/neu.2014.3664>
- Sletten, T., Vincenzi, S., Redman, J., Lockley, S. et Rajaratnam, S. (2010). Timing of Sleep and Its Relationship with the Endogenous Melatonin Rhythm. *Frontiers in Neurology*, 1.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2010.00137>
- Smagula, S. F., Gujral, S., Capps, C. S. et Krafty, R. T. (2019). A Systematic Review of Evidence for a Role of Rest-Activity Rhythms in Dementia. *Frontiers in Psychiatry*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00778>
- Smith, K. A., Schoen, M. W. et Czeisler, C. A. (2004). Adaptation of Human Pineal Melatonin Suppression by Recent Photic History. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), 3610-3614. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032100>

- Spitschan, M., Stefani, O., Blattner, P., Gronfier, C., Lockley, S. W. et Lucas, R. J. (2019). How to Report Light Exposure in Human Chronobiology and Sleep Research Experiments. *Clocks & Sleep*, 1(3), 280-289. <https://doi.org/10.3390/clockssleep1030024>
- Steele, A. D. et Mistlberger, R. E. (2015). Activity is a slave to many masters. *eLife*, 4, e06351. <https://doi.org/10.7554/eLife.06351>
- Steele, T. A., St Louis, E. K., Videnovic, A. et Auger, R. R. (2021). Circadian Rhythm Sleep–Wake Disorders: a Contemporary Review of Neurobiology, Treatment, and Dysregulation in Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics*, 18(1), 53-74. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01031-8>
- Stone, K. L. et Ancoli-Israel, S. (2017). Chapter 171 - Actigraphy. Dans M. Kryger, T. Roth et W. C. Dement (dir.), *Principles and Practice of Sleep Medicine (Sixth Edition)* (p. 1671-1678.e4). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00171-9>
- Sundararajan, K., Milne, D., Edwards, S., Chapman, M. J. et Shakib, S. (2015). Anti-Seizure Prophylaxis in Critically Ill Patients with Traumatic Brain Injury in an Intensive Care Unit. *Anaesthesia and Intensive Care*, 43(5), 646-651. <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300515>
- Tabata, M., Takeshima, T., Burioka, N., Nomura, T., Ishizaki, K., Mori, N., Kowa, H. et Nakashima, K. (2000). Cosinor Analysis of Heart Rate Variability in Ambulatory Migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 40(6), 457-463. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00068.x>
- Takaesu, Y., Komada, Y. et Inoue, Y. (2012). Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Medicine*, 13(9), 1164-1170. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.015>
- Takasu, N. N., Hashimoto, S., Yamanaka, Y., Tanahashi, Y., Yamazaki, A., Honma, S. et Honma, K. (2006). Repeated exposures to daytime bright light increase nocturnal melatonin rise and maintain circadian phase in young subjects under fixed sleep schedule. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291(6), R1799-1807. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00211.2006>
- Tamburri, L. M., DiBrienza, R., Zozula, R. et Redeker, N. S. (2004). Nocturnal Care Interactions with Patients in Critical Care Units. *American Journal of Critical Care*, 13(2), 102-113. <https://doi.org/10.4037/ajcc2004.13.2.102>

- Teasdale, G. et Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84.
- Terman, M. et Terman, J. S. (2005). Light therapy. Dans *Principles and practice of sleep medicine* (vol. 4, p. 1424-1442). Elsevier Saunders. <https://ci.nii.ac.jp/naid/10025579346/>
- Thannickal, T. C., Lai, Y.-Y. et Siegel, J. M. (2007). Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*, 130(6), 1586-1595. <https://doi.org/10.1093/brain/awm097>
- Thapan, K., Arendt, J. et Skene, D. J. (2001). An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *The Journal of Physiology*, 535(1), 261-267. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00261.x>
- Thomas, K. A., Burr, R. L. et Spieker, S. (2015). Maternal and infant activity: Analytic approaches for the study of circadian rhythm. *Infant Behavior and Development*, 41, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2015.08.002>
- Tilmanne, J., Urbain, J., Kothare, M. V., Wouwer, A. V. et Kothare, S. V. (2009). Algorithms for sleep-wake identification using actigraphy: a comparative study and new results. *Journal of Sleep Research*, 18(1), 85-98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00706.x>
- Touitou, Y., Touitou, D. et Reinberg, A. (2016). Disruption of adolescents' circadian clock: The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. *Journal of Physiology-Paris*, 110(4, Part B), 467-479. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2017.05.001>
- Tranah, G. J., Blackwell, T., Stone, K. L., Ancoli-Israel, S., Paudel, M. L., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Redline, S., Hillier, T. A., Cummings, S. R., Yaffe, K. et Group, for the S. R. (2011). Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Annals of Neurology*, 70(5), 722-732. <https://doi.org/10.1002/ana.22468>
- Tripathi, R., Rao, R., Dhawan, A., Jain, R. et Sinha, S. (2020). Opioids and sleep – a review of literature. *Sleep Medicine*, 67, 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.06.012>
- Uchiyama, M., Okawa, M., Shibui, K., Liu, X., Hayakawa, T., Kamei, Y. et Takahashi, K. (2000). Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*, 23(4), 553-558.
- Uomoto, J. M. et McLean, A. (1989). Care continuum in traumatic brain injury rehabilitation. *Rehabilitation Psychology*, 34(2), 71-79. <https://doi.org/10.1037/h0091718>

- Van Cauter, E. et Huyberegts, S. (1973). Problems in the statistical analysis of biological time series: The Cosinor test and the periodogram. *Journal of Interdisciplinary Cycle Research*, 4(1), 41-57. <https://doi.org/10.1080/09291017309359366>
- Van De Water, A. T. M., Holmes, A. et Hurley, D. A. (2011). Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography – a systematic review. *Journal of Sleep Research*, 20(1pt2), 183-200. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00814.x>
- Van der Maren, Duclos, C., Dumont, M., Blais, H., Paquet, J., Daout, J., Lina, J.-M., Bernard, F., Williamson, D., Menon, D. K., Carrier, J. et Gosselin, N. (En préparation). Weak circadian rhythms reveal ultradian rest-activity cycles in patients with acute traumatic brain injury.
- Van der Maren, S., Duclos, C., Arbour, C., Blais, H., El-Khatib, H., Sanchez, E., Bernard, F. et Gosselin, N. (2018, 25 septembre). *Sleep slow waves and spindles in the acute stage of a moderate to severe traumatic brain injury*. Congress of the European Sleep Research Society, Basel, Switzerland (vol. 27, p. 189).
- Van der Maren, Solenne, Moderie, C., Duclos, C., Paquet, J., Daneault, V. et Dumont, M. (2018). Daily Profiles of Light Exposure and Evening Use of Light-emitting Devices in Young Adults Complaining of a Delayed Sleep Schedule. *Journal of Biological Rhythms*, 0748730418757007. <https://doi.org/10.1177/0748730418757007>
- van der Meijden, W. P., Van Someren, J. L., Te Lindert, B. H. W., Bruijtel, J., van Oosterhout, F., Coppens, J. E., Kalsbeek, A., Cajochen, C., Bourgin, P. et Van Someren, E. J. W. (2016). Individual Differences in Sleep Timing Relate to Melanopsin-Based Phototransduction in Healthy Adolescents and Young Adults. *Sleep*, 39(6), 1305-1310. <https://doi.org/10.5665/sleep.5858>
- Van Someren, E. J. W. (2007). Improving actigraphic sleep estimates in insomnia and dementia: how many nights? *Journal of Sleep Research*, 16(3), 269-275. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00592.x>
- Van Someren, E. J. W., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V. et Rosenquist, P. B. (1999). Bright Light Therapy: Improved Sensitivity to Its Effects on Rest-Activity Rhythms in Alzheimer Patients by Application of Nonparametric Methods.

- Chronobiology International*, 16(4), 505-518.
<https://doi.org/10.3109/07420529908998724>
- Vandewalle, G. (2014). La lumière comme stimulant de l'activité cognitive cérébrale. *médecine/sciences*, 30(10), 902-909. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143010018>
- Vandewalle, G., Maquet, P. et Dijk, D.-J. (2009). Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(10), 429-438.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.07.004>
- van Oort, B. E. H., Tyler, N. J. C., Gerkema, M. P., Folkow, L., Blix, A. S. et Stokkan, K.-A. (2005). Circadian organization in reindeer. *Nature*, 438(7071), 1095-1096.
<https://doi.org/10.1038/4381095a>
- van Oort, B. E. H., Tyler, N. J. C., Gerkema, M. P., Folkow, L. et Stokkan, K.-A. (2007). Where clocks are redundant: weak circadian mechanisms in reindeer living under polar photic conditions. *Die Naturwissenschaften*, 94(3), 183-194. <https://doi.org/10.1007/s00114-006-0174-2>
- Vansteensel, M. J., Magnone, M. C., Van Oosterhout, F., Baeriswyl, S., Albrecht, U., Albus, H., Dahan, A. et Meijer, J. H. (2005). The opioid fentanyl affects light input, electrical activity and Per gene expression in the hamster suprachiasmatic nuclei. *European Journal of Neuroscience*, 21(11), 2958-2966. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04131.x>
- Vecchierini, M.-F. et Launois-Rollinat, S. (2019). Exploration du sommeil : la polysomnographie. Dans *Les Troubles du Sommeil* (p. 69-90). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74892-9.00006-0>
- Vetter, C. (2019). Circadian disruption: What do we actually mean? *European Journal of Neuroscience*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/ejn.14255>
- Vieira, R. de C. A., Paiva, W. S., de Oliveira, D. V., Teixeira, M. J., de Andrade, A. F. et Sousa, R. M. C. de. (2016). Diffuse Axonal Injury: Epidemiology, Outcome and Associated Risk Factors. *Frontiers in Neurology*, 7.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2016.00178>
- Vink, J. M., Vink, J. M., Groot, A. S., Kerkhof, G. A. et Boomsma, D. I. (2001). Genetic Analysis of Morningness and Eveningness. *Chronobiology International*, 18(5), 809-822.
<https://doi.org/10.1081/CBI-100107516>

- Vitiello, M. V., Smallwood, R. G., Avery, D. H., Pascualy, R. A., Martin, D. C. et Prinz, P. N. (1986). Circadian temperature rhythms in young adult and aged men. *Neurobiology of Aging*, 7(2), 97-100. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(86\)90146-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(86)90146-6)
- Voultios, A., Kennaway, D. J. et Dawson, D. (1997). Salivary Melatonin as a Circadian Phase Marker: Validation and Comparison to Plasma Melatonin. *Journal of Biological Rhythms*, 12(5), 457-466. <https://doi.org/10.1177/074873049701200507>
- Watson, P. L. (2007). Measuring sleep in critically ill patients: beware the pitfalls. *Critical Care (London, England)*, 11(4), 159. <https://doi.org/10.1186/cc6094>
- Wehr, T. A., Aeschbach, D. et Duncan, W. C. (2001). Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *The Journal of Physiology*, 535(Pt 3), 937-951. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00937.x>
- Werner, C. et Engelhard, K. (2007). Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*, 99(1), 4-9. <https://doi.org/10.1093/bja/aem131>
- Wilhelmsen-Langeland, A. (2012). Psychosocial Challenges Related to Delayed Sleep Phase Disorder. *The Open Sleep Journal*, 5(1), 51-58. <https://doi.org/10.2174/1874620901205010051>
- Williamson, D., Frenette, A. J., Burry, L. D., Perreault, M., Charbonney, E., Lamontagne, F., Potvin, M.-J., Giguère, J.-F., Mehta, S. et Bernard, F. (2019). Pharmacological interventions for agitated behaviours in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *BMJ Open*, 9(7), e029604. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029604>
- Wilson, J., Reid, K. J., Braun, R. I., Abbott, S. M. et Zee, P. C. (2018). Habitual light exposure relative to circadian timing in delayed sleep-wake phase disorder. *Sleep*, 41(11). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy166>
- Wirz-Justice, A., Haug, H.-J. et Cajochen, C. (2001). Disturbed Circadian Rest-Activity Cycles in Schizophrenia Patients: An Effect of Drugs? *Schizophrenia Bulletin*, 27(3), 497-502. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006890>
- Wiseman-Hakes, Duclos, C., Blais, H., Dumont, M., Bernard, F., Desautels, A., Menon, D. K., Gilbert, D., Carrier, J. et Gosselin, N. (2016). Sleep in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: A Snapshot of Polysomnography. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(8), 713-721. <https://doi.org/10.1177/1545968315619697>

- Wong, K. Y., Dunn, F. A. et Berson, D. M. (2005). Photoreceptor Adaptation in Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Neuron*, 48(6), 1001-1010.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.11.016>
- Wright, K. P., McHill, A. W., Birks, B. R., Griffin, B. R., Rusterholz, T. et Chinoy, E. D. (2013). Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Current Biology: CB*, 23(16), 1554-1558. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.039>
- Ye, L., Keane, K., Johnson, S. H. et Dykes, P. C. (2013). How Do Clinicians Assess, Communicate About, and Manage Patient Sleep in the Hospital? *The Journal of Nursing Administration*, 43(6), 342-347.
- Zee, P. C., Attarian, H. et Videnovic, A. (2013). Circadian Rhythm Abnormalities, 16.
- Zee, P. C. et Vitiello, M. V. (2009). Circadian Rhythm Sleep Disorder: Irregular Sleep Wake Rhythm. *Sleep Medicine Clinics*, 4(2), 213-218.
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.01.009>
- Zeitzer, J. M., Dijk, D.-J., Kronauer, R. E., Brown, E. N. et Czeisler, C. A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *The Journal of Physiology*, 526(3), 695-702. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x>
- Zhang, S., Zeitzer, J. M., Yoshida, Y., Wisor, J. P., Nishino, S., Edgar, D. M. et Mignot, E. (2004). Lesions of the Suprachiasmatic Nucleus Eliminate the Daily Rhythm of Hypocretin-1 Release. *Sleep*, 27(4), 619-627. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.619>
- Zheng, B., Larkin, D. W., Albrecht, U., Sun, Z. S., Sage, M., Eichele, G., Lee, C. C. et Bradley, A. (1999). The mPer2 gene encodes a functional component of the mammalian circadian clock, 400, 5.
- Zollman, F. S., Cyborski, C. et Duraski, S. A. (2010). Actigraphy for assessment of sleep in traumatic brain injury: Case series, review of the literature and proposed criteria for use. *Brain Injury*, 24(5), 748-754. <https://doi.org/10.3109/02699051003692167>
- Zutler, M. et C. Holty, J.-E. (2011). Opioids, Sleep, and Sleep-Disordered Breathing. *Current Pharmaceutical Design*, 17(15), 1443-1449.
<https://doi.org/10.2174/138161211796197070>

