

Université de Montréal

Effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité rétinienne et circadienne à la lumière

par
Catherine Beaulieu

Département de psychiatrie
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D.
en sciences biomédicales

mai, 2009

©, Catherine Beaulieu, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :
Effet de l’histoire lumineuse sur la sensibilité rétinienne et circadienne à la lumière

présentée par
Catherine Beaulieu

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Julie Carrier
président-rapporteur

Marie Dumont
directrice de recherche

Pierre Lachapelle
codirecteur

Dave Saint-Amour
membre du jury

Marc Hébert
examineur externe

Jacques-Yves Montplaisir
représentant de doyen de la FES

Résumé

Effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité rétinienne et circadienne à la lumière

L'objectif de ce projet de recherche était de vérifier la présence de changements de sensibilité de la rétine et du système circadien suite à deux semaines d'exposition à un milieu faiblement ou fortement éclairé, dans des conditions contrôlées en laboratoire. De plus, comme un changement de sensibilité peut modifier l'ajustement du système circadien au cycle jour-nuit extérieur, nous voulions également vérifier si la phase circadienne serait modifiée par le traitement et si la vigilance et l'humeur seraient affectées.

Dix sujets ont été exposés à de la lumière tamisée (70 lux [LT]) et 10 ont été exposés à de la lumière vive (3000 lux [LV]) pendant 12 jours consécutifs en laboratoire de 8h45 à 19h00 tous les jours. L'exposition à la lumière a été mesurée 5 jours avant l'entrée au laboratoire dans l'habitat naturel du sujet et pendant la période en laboratoire à l'aide de l'Actiwatch-L®. La sensibilité rétinienne a été mesurée avant et après le traitement lumineux, par un électrorétinogramme (ERG) et la sensibilité circadienne, par le test de suppression de mélatonine salivaire. Tout au long du protocole, la vigilance, la somnolence et l'humeur ont été évaluées à plusieurs moments de la journée à intervalles prédéterminés.

Après 12 jours d'exposition en lumière contrôlée, l'amplitude de l'onde-a au V_{\max} à l'ERG photopique a diminué en LV alors qu'elle a augmenté en LT. À l'ERG scotopique, une différence de sensibilité rétinienne ($\log K$) entre les groupes avant le traitement expérimental s'est amenuisée à la fin du traitement ($p=.053$). La

suppression de mélatonine après 90 minutes d'exposition au test de suppression a diminué en LV alors qu'il n'y a pas eu de modification en LT, cependant cette interaction n'était pas significative ($p=.16$). La phase circadienne des sujets exposés à LV a été devancée de 58 minutes ($p=.04$) alors qu'elle a été retardée de 26 minutes en LT ($p=.32$). Les mesures de vigilance subjective (EVA) ont indiqué que les sujets LV se considéraient plus éveillés que les sujets LT après le traitement ($p=.02$). Par contre, aucune différence n'est apparue quant aux mesures de performance psychomotrice ni de l'humeur.

L'histoire lumineuse n'a pas modifié la sensibilité rétinienne dans le sens prévu par les hypothèses alors qu'il y a eu une tendance vers une augmentation de la sensibilité circadienne en condition de lumière tamisée. L'amélioration de la vigilance subjective après l'exposition en LV n'a pas été soutenue par les résultats de la performance psychomotrice. L'histoire lumineuse n'a eu aucun effet sur l'humeur des sujets. Cette étude souligne l'importance d'utiliser des mesures permettant de départager les effets immédiats d'un traitement lumineux des effets à long terme autant sur le plan rétinien que circadien. Il reste également complexe d'étudier en laboratoire des changements adaptatifs qui se produisent dans le milieu naturel en raison du confinement et des modifications physiologiques et psychologiques pouvant y être associées.

Mots clés : électrorétinographie, mélatonine, phase circadienne, lumière, vigilance, temps de réaction, cortisol, humeur

Abstract

Effect of light history on retinal and circadian sensitivity to light

The purpose of this study was to evaluate the impact of two weeks exposure in a dim or bright light environment on retinal and circadian sensitivity to light in a controlled laboratory setting. Given that a change in sensitivity to light could modify the circadian adjustment to the external light-dark cycle, it was expected that the circadian phase would be modified with the light treatment and have an effect on alertness and mood.

Ten participants were exposed to a dim light (DL) environment (70 lux) and 10 participants to a bright light (BL) environment (3000 lux) 10 hours per day for 12 consecutive days. Light exposure was measured 5 days prior to the onset of the experiment in the subject's natural environment and during the entire laboratory experiment with an Actiwatch-L®. Retinal function was assessed with the electroretinogram (ERG). Circadian light sensitivity was evaluated with a salivary melatonin suppression test. Retinal and circadian sensitivity measures were taken before and after the experimental condition. Alertness, sleepiness and mood were measured several times per day at fixed intervals.

After 12 days of controlled light exposure, the amplitude of a_{\max} of the photopic ERG was decreased in BL whereas it was increased in DL. In scotopic ERG, there was a difference in the retinal sensitivity (log K) between the two groups before light treatment that disappeared at the end of light exposure ($p=.053$). The percentage of melatonin suppression after 90 minutes exposure to the melatonin suppression test was decreased in BL while it did not change in DL condition. This

interaction, however, did not reach significance ($p=.16$). We measured a 58 minutes phase advance in the BL condition ($p=.04$) and a 26 minutes phase delay in DL ($p=.32$). Measures of subjective vigilance (EVA) suggested that BL subjects were more alert after the light treatment than DL subject ($p=.02$). However, there was no difference in the psychomotor vigilance task or mood.

Light history did not modify the retinal sensitivity as predicted by the hypotheses. However, there was a trend toward an increased circadian sensitivity in the dim light condition. The improvement of subjective vigilance in the BL condition was not supported by the results at the psychomotor vigilance task. Light history had no effect on the mood of the subjects. Long-term effects of a light treatment are difficult to isolate from shorter direct effects of light. Moreover, the study of adaptative environmental changes that spontaneously appeared in the field are possibly masked in a laboratory setting where confinement could induce physiological and psychological changes.

Keywords: electroretinography, melatonin, circadian phase, light, vigilance, reaction time, cortisol, mood

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Liste des tableaux	xvii
Liste des figures	xix
Liste des sigles et des abréviations	xxiv
Les remerciements	xxvii
L'INTRODUCTION	1
I. LE CONTEXTE THÉORIQUE	3
<u>1. Les systèmes de photoperception</u>	3
1.1. La photoperception visuelle.....	3
1.1.1. La neuroanatomie de la rétine.....	3
1.1.2. La description et le fonctionnement des photorécepteurs visuels.....	4
Les bâtonnets	5
Les cônes	8
1.1.3. La transmission du signal vers le cortex visuel	11
1.1.4. L'électrorétinographie	12
La description des ondes obtenues par électrorétinographie..	13
Les mesures d'amplitude et du temps de culmination	13
La spécification des ondes et leur provenance (scotopique / photopique / mixte)	14
L'onde-a	16

L'onde-b	17
Les potentiels oscillatoires (OPs)	19
L'onde-i	19
1.2. La photoperception circadienne	19
1.2.1. L'oscillateur circadien	19
1.2.2. La transmission du signal lumineux à l'oscillateur circadien	23
La voie rétinohypothalamique	23
Les cellules ganglionnaires photosensibles	23
La voie géniculohypothalamique	24
1.2.3. L'entraînement circadien et les paramètres d'exposition à la lumière.....	25
Le moment de l'exposition	25
L'intensité du stimulus	26
Le contraste d'intensité	26
1.2.4. Les effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine	27
La synthèse de mélatonine	28
Le circuit de mélatonine	29
Le contrôle de la synthèse de mélatonine	30
1.2.5. Les effets stimulants de la lumière sur le système nerveux et la vigilance	34
Les effets de la lumière vive administrée la nuit	35
Les effets de la lumière vive administrée le jour	38
1.2.6. Les effets de la lumière sur l'humeur	42

1.3. Les relations entre le système visuel et le système circadien	43
La contribution des cônes et des bâtonnets au mécanisme d'entraînement	45
<u>2. La sensibilité à la lumière</u>	47
2.1. La sensibilité rétinienne	47
2.1.1. La mesure de sensibilité rétinienne	47
2.1.2 Les facteurs pouvant influencer la sensibilité rétinienne	48
2.2. La sensibilité circadienne	50
2.2.1. La mesure de sensibilité circadienne	50
La modification de la phase circadienne	51
Le test de suppression de mélatonine	52
2.2.2. Les facteurs pouvant influencer la sensibilité circadienne	54
<u>3. Les effets de l'histoire lumineuse sur la sensibilité à la lumière</u>	56
3.1 L'histoire lumineuse	56
3.2. Les effets de l'histoire lumineuse sur la fonction rétinienne	58
3.2.1. L'histoire lumineuse et la sensibilité rétinienne chez l'animal	58
Les effets immédiats (minutes et heures) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'animal	58
Les effets à long-terme (jours) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'animal	59
Les modifications structurelles et fonctionnelles	60

Les mécanismes sous-jacents aux changements structurels et fonctionnels de la rétine	66
3.2.2. L'histoire lumineuse et la sensibilité rétinienne chez l'humain	67
Les effets immédiats (minutes et heures) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'humain	67
Les effets à long-terme (jours) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'humain	68
3.3. Les effets de l'histoire lumineuse sur la sensibilité circadienne	69
3.3.1. L'histoire lumineuse et la sensibilité circadienne chez l'animal	69
3.3.2. L'histoire lumineuse et la sensibilité circadienne chez l'humain	72
Les effets immédiats (minutes et heures) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité circadienne chez l'humain	72
Les effets à long-terme (jours) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité circadienne chez l'humain	72
<u>4. La problématique et les hypothèses</u>	78
4.1. La problématique	78
4.2. Les hypothèses de recherche	82
II. LA MÉTHODOLOGIE	86
<u>1. La sélection des candidats</u>	86
1.1. Les critères d'inclusion et d'exclusion	86
1.2. Le recrutement et le dépistage	86
1.2.1. Le mode de recrutement	86

1.2.2. L'entrevue téléphonique	86
1.2.3. L'entrevue au laboratoire	87
1.2.4. L'examen visuel et rétinien	90
1.2.5. Les agendas de sommeil	90
1.3. La description des sujets	91
<u>2. Le protocole expérimental</u>	93
2.1. Le déroulement de l'étude	93
2.2. Le traitement expérimental	95
2.2.1. La description de l'environnement physique	95
2.2.2. L'exposition contrôlée à la lumière	96
<u>3. Les mesures</u>	98
3.1. Les mesures ambulatoires	98
3.1.1. L'exposition à la lumière et l'actigraphie	98
3.1.2. Le cycle éveil-sommeil	98
3.2. La mesure de la sensibilité rétinienne par électrorétinographie	99
3.2.1. La préparation du sujet	99
3.2.2. L'équipement	100
3.2.3. Le déroulement	101
Le test d'adaptation à l'obscurité	101
L'électrorétinographie en condition scotopique	102
Le test d'adaptation à la lumière	102
L'électrorétinographie en condition photopique	103

3.2.4. La détermination des paramètres d'analyse de la sensibilité	
rétinienne	103
L'analyse du test d'adaptation à l'obscurité	103
L'analyse de l'ERG en condition scotopique	104
L'analyse du test d'adaptation à la lumière	106
L'analyse de l'ERG en condition photopique	108
3.3. La mesure de la phase et de la sensibilité circadienne	110
3.3.1. La mesure de la mélatonine salivaire	110
3.3.2. L'estimation de la phase circadienne	112
3.3.3. L'estimation de la sensibilité circadienne	113
La méthode de calcul de la suppression brute	114
La méthode de calcul de la suppression	
"control-adjusted"	115
La méthode de calcul de l'aire sous la courbe	116
3.4. Les mesures de vigilance, de performance et d'activation physiologique..	117
3.4.1. Les mesures de la vigilance subjective	117
3.4.2. La mesure de la performance psychomotrice	119
3.4.3. La mesure de la sécrétion de cortisol	119
3.5. La mesure de l'humeur	120
3.6. Les autres instruments de mesure utilisés	120
3.6.1. L'environnement lumineux préféré	120
3.6.2. L'évaluation du séjour au laboratoire	121

III. LES RÉSULTATS	122
<u>1. L'exposition à la lumière</u>	122
1.1. La validation des données d'exposition à la lumière	122
1.2. Les paramètres d'analyse utilisés	123
1.3. L'exposition à la lumière en pré-traitement	124
1.4. L'exposition à la lumière durant le traitement	126
1.5. Les différences d'exposition entre le pré-traitement et le traitement	129
<u>2. La sensibilité rétinienne</u>	130
2.1. Les analyses statistiques des données de l'électrorétinographie	130
2.2. L'adaptation à l'obscurité	132
Les résultats de la modélisation mathématique	132
Les corrélations avec les paramètres de lumière	136
2.3. L'électrorétinographie scotopique	137
Les résultats de la modélisation mathématique	137
Les corrélations avec les paramètres de lumière	140
2.4. L'adaptation à la lumière	142
La comparaison de l'amplitude et du <i>peak time</i> au début (T0) et après 15 minutes (T15) d'adaptation à la lumière	142
Les résultats de la modélisation mathématique	144
Les corrélations avec les paramètres de lumière	146
2.5. L'électrorétinographie photopique	148
Les résultats de la modélisation point à point	148
Les résultats de la modélisation gaussienne	153

Les corrélations avec les paramètres de lumière	153
<u>3. La sensibilité circadienne</u>	160
3.1. Les analyses statistiques de données de suppression de mélatonine	160
3.2. La suppression de mélatonine - méthode « brute »	161
3.3. La suppression de mélatonine - méthode « <i>control-adjusted</i> »	161
3.4. La suppression de mélatonine – aire sous la courbe	164
3.5. L'effet à court terme de l'exposition à la lumière sur la suppression de mélatonine	166
<u>4. La phase circadienne</u>	168
4.1. L'analyse statistique des données de sécrétion de mélatonine	168
4.2. Les résultats de la phase circadienne	168
<u>5. Le cycle éveil-sommeil</u>	171
5.1. L'analyse statistique des données des agendas de sommeil	171
5.2. Les heures de coucher	171
5.3. Les heures de lever	171
5.4. La durée du sommeil	172
5.5. La qualité du sommeil	172
5.6. La latence au sommeil	172
<u>6. Les mesures de vigilance</u>	174
6.1. Les mesures de vigilance subjective	174
6.1.1. EVA – l'échelle visuelle analogue	174
6.1.2. KSS – le Karolinska Sleep Scale	177

6.2. La mesure de performance psychomotrice	180
6.2.1. PVT – « <i>psychomotor vigilance task</i> »	180
6.3. La mesure de la sécrétion de cortisol	184
<u>7. L'humeur</u>	186
IV LA DISCUSSION	190
<u>1. L'électrorétinographie et la sensibilité rétinienne</u>	191
1.1 L'adaptation à l'obscurité et l'ERG scotopique	191
1.2. L'ERG photopique et l'adaptation à la lumière	196
1.2.1. L'ERG photopique	196
1.2.2. Le test d'adaptation à la lumière	199
1.3. La conclusion de l'effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité rétinienne	200
<u>2. La sensibilité circadienne</u>	203
2.1. La suppression de mélatonine et la sensibilité circadienne	203
La durée de l'exposition	204
Le type d'éclairage	205
Le test de suppression à un moment non optimal du cycle circadien	206
2.2. L'irrégularité des profils de sécrétion de mélatonine	207
La variabilité des profils de sécrétion	207
La variabilité des échantillons consécutifs	209

2.3. La conclusion de l'effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité circadienne	210
<u>3. Les mesures de vigilance</u>	211
3.1. Les mesures de vigilance subjective	211
3.2. La mesure de performance psychomotrice	213
3.3. Les autres facteurs pouvant altérer la vigilance	217
<u>4. Les mesures de l'humeur</u>	218
<u>5. En conclusion</u>	221
V. LES RÉFÉRENCES	227
VI. L'ANNEXE 1 – Formulaire de consentement	xxx

Liste des tableaux

Tableau I	Paramètres descriptifs des sujets dans chacune des conditions lumineuses (LV ou LT) ainsi que la comparaison de moyennes.....	92
Tableau II	Nombre de minutes en moyenne par jour (moyenne de J2 à J5; en pré-traitement) par catégories d'intensité de lumière en période d'éveil [moyenne \pm écart type].....	125
Tableau III	Intensité moyenne de lumière (log lux) par jour (J2-J5 en pré-traitement) (moyenne \pm écart type).....	126
Tableau IV	Nombre de minutes en moyenne par jour (moyenne de J16 à J19; pendant le traitement) par catégories d'intensité de lumière en période d'éveil [moyenne \pm écart type].....	127
Tableau V	Résultats au test d'adaptation à l'obscurité (moyennes \pm écarts type).....	155
Tableau VI	Résultats de l'ERG en condition scotopique (moyennes \pm écarts type).....	156
Tableau VII	Résultats au test d'adaptation à la lumière (moyennes \pm écarts type).....	157

Tableau VIII	Corrélation entre l'intensité moyenne de lumière reçue au cours des 3 heures précédant l'ERG et 3 paramètres d'adaptation à la lumière mesurés en post-traitement (n=15).....	146
Tableau IX	Résultats de l'ERG en condition photopique (moyennes \pm écarts type).....	158
Tableau X	Résultats de la modélisation gaussienne de l'ERG photopique (moyennes \pm écarts type).....	159
Tableau XI	Résultats des analyses de suppression de mélatonine (moyenne \pm écart type).....	167
Tableau XII	Moyennes et écarts type des paramètres de sommeil (moyennes de 5 jours de la semaine ambulatoire, du début et de la fin de l'exposition en laboratoire).....	173
Tableau XIII	Moyennes et écarts type des paramètres du PVT (moyenne des données brutes de 10h10, 14h10 et 18h10).....	185

Liste des figures

Figure 1. Organisation laminaire de la rétine.....	5
Figure 2. Le courant d'obscurité du bâtonnet.....	7
Figure 3. Courbes de sensibilité des bâtonnets et des cônes S, M et L aux longueurs d'onde de la lumière.....	9
Figure 4. Les ondes caractéristiques de l'ERG scotopique mixte.....	13
Figure 5. Les ondes caractéristiques de l'ERG photopique.....	15
Figure 6. Illustrations de rythmes circadiens.....	20
Figure 7. Schéma de la synthèse de mélatonine.....	29
Figure 8. Schéma du circuit neuronal des NSCs à la glande pinéale.....	31
Figure 9. Les effets de la lumière vive administrée la nuit.....	36
Figure 10. ERG photopique après 15 minutes d'adaptation à la lumière chez le rat albinos.....	65
Figure 11. Protocole expérimental : horaire détaillé pour un sujet en LT.....	94
Figure 12. Composition spectrale des sources lumineuses utilisées dans les deux conditions expérimentales.....	97
Figure 13. Courbe temps-réponse au test d'adaptation à l'obscurité avec modélisation sinusoïdale Boltzmann et indication des paramètres d'analyse de la courbe (V_{\max} , T_{\max} et T_{50}).....	104
Figure 14. Courbe luminance-réponse à l'ERG scotopique avec modélisation sinusoïdale « <i>sigmoidal dose-response</i> » et identification des paramètres d'analyse de la courbe (V_{\max} , I_{\max} et $\log K$).....	106

Figure 15. Courbe d'adaptation à la lumière avec modélisation polynomiale et identification des paramètres d'analyse de la courbe (V_{\max} , T_{\max} , a_{\max}).....	107
Figure 16. Courbe luminance-réponse en condition photopique avec modélisation « <i>point to point</i> » et identification des paramètres d'analyse de la courbe (V_{\max} , I_{\max} , k_a , k_d et a_{\max}).....	109
Figure 17. Modélisation gaussienne de la courbe luminance-réponse en condition photopique et identification des paramètres d'analyse (A , b , c , R et S).....	110
Figure 18. Courbe de sécrétion de mélatonine pour un sujet LT.....	113
Figure 19. Représentation du calcul de l'aire sous la courbe (concentration de mélatonine entre 00h30 et 02h00) les soirs de suppression pour un sujet LT.....	117
Figure 20. Nombre de minutes (moyenne +écart type) d'exposition à la lumière par jour (moyenne de 4 jours avant l'ERG), par catégories d'intensité lumineuse.....	128
Figure 21. Variation de l'intensité moyenne de lumière (moyenne de 4 jours avant l'ERG) par sujets entre la semaine ambulatoire (pré-traitement) et la semaine en laboratoire (post-traitement).....	129
Figure 22. Amplitude du V_{\max} avant et après traitement au test d'adaptation à l'obscurité chez les sujets en lumière tamisée (cercles pleins : n=8) et les sujets en lumière vive (cercles vides, n=8).....	134
Figure 23. Courbe temps-réponse au test d'adaptation à l'obscurité.....	135

Figure 24. Intensité du log K pré- et post-traitement à l'ERG scotopique chez les sujets en lumière tamisée (cercles pleins : n=9) et les sujets en lumière vive (cercles vides : n=10).....	138
Figure 25. En haut : ondes enregistrées à l'ERG scotopique pour un sujet en lumière tamisée et un sujet en lumière vive. En bas : Courbes luminance-réponse scotopiques.....	139
Figure 26. Corrélation de la variation de la lumière moyenne reçue le jour du ERG avant et après traitement avec la variation de la valeur de log K avant et après traitement.....	141
Figure 27. En haut : Ondes enregistrées au test d'adaptation à la lumière pour un sujet en lumière tamisée et un sujet en lumière vive. En bas : Courbes temps-réponse au test d'adaptation à la lumière.....	143
Figure 28. À gauche : amplitude de a_{max} pré- et post-traitement. À droite : Ratio de l'amplitude de l'onde-a sur l'amplitude de l'onde-b au V_{max} durant l'adaptation à la lumière pré- et post-traitement.....	145
Figure 29. Ondes enregistrées à l'ERG photopique pour un sujet en lumière tamisée et un sujet en lumière vive.....	149
Figure 30A. Courbes luminance-réponse photopique.....	150
Figure 30B. Modélisation gaussienne des courbes luminance-réponse photopique.....	151
Figure 31. En haut : amplitude de a_{max} pré- et post-traitement à l'ERG photopique. En bas : Ratio de l'amplitude de l'onde-a sur l'amplitude de l'onde-b au V_{max} en photopique pré- et post-traitement.....	152

Figure 32. Courbes de suppression de mélatonine selon la méthode de calcul « brute ».....	162
Figure 33. Courbes de suppression de mélatonine selon la méthode de calcul « control-adjusted ».....	163
Figure 34. Moyenne (\pm écart type) de l'aire sous la courbe (concentration de mélatonine entre 00h30 et 02h00) les soirs de baseline et les soirs de suppression pour chaque groupe.....	165
Figure 35. Moyenne des courbes de sécrétion de mélatonine pré- et post-traitement lumineux.....	169
Figure 36. Moyenne et écart type des DLMOs (heure) pré- et post-traitement pour le groupe LT (cercles pleins, écart type vers le haut) et le groupe LV (cercles vides, écart type vers le bas).....	170
Figure 37. Moyennes (\pm écarts type) par jour des scores bruts de 10h à 16h à l'ÉVA pour les 15 jours au laboratoire.....	175
Figure 38. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h à 16h à l'ÉVA en pré- traitement (J6) et à la fin du traitement (J20).....	176
Figure 39. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h et 14h au KSS pour les 15 jours passés au laboratoire.....	178
Figure 40. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h et 14h au KSS en pré- traitement (J6) et à la fin du traitement (J20).....	179

- Figure 41. Moyennes (\pm écarts type) des scores moyens par jour obtenus au PVT aux jours J6, J13 et J20 pour les groupes LT et LV. En A : moyennes des temps de réaction médians par jour et par groupe. En B : moyenne des temps de réaction les plus rapides (les 10%), par jour et par groupe. En C : moyennes des temps de réaction les plus lents (les 10%) par jour et par groupe.....182
- Figure 42. Moyennes (\pm écarts type) de la concentration de cortisol par période de 3 heures en pré-traitement et lors du 11^e jour d'exposition au traitement lumineux (J18).....184
- Figure 43. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h et 14h pour les 15 jours passés au laboratoire à l'échelle des affects positifs et négatifs (PANAS).188
- Figure 44. Moyennes (\pm écart type) des scores bruts de 10h et 14h par jour en pré-traitement (J6) et à la fin du traitement (J20) à l'échelle des affects positifs et négatifs (PANAS).....189
- Figure 45. A) La moyenne (\pm écarts type) des temps de réaction médian et B) La moyenne (\pm écart type) des temps de réaction les 10% les plus rapides à 18h aux Jour 6 (les deux groupes étaient exposés <15 lux), au jour 13 (LT à 70 lux et LV à 3000 lux) et au jour 20 (les deux groupes étaient exposés <15 lux).....215
- Figure 46. Scores bruts obtenus au PANAS à 10h, 14h et 18h au jour J10 pour un sujet. (PA : affects positifs; NA : affects négatifs).....219

Liste des sigles et des abréviations

ASTA : State and Trait Anxiety Inventory (Questionnaire d'anxiété de situation et de trait)

BDI : Inventaire de dépression de Beck

BL : Bright Light

BMI : Body Mass Index (Indice de masse corporelle)

CCT : Correlated Color Temperature (la température de couleur de la lumière)

DL : Dim Light

DLMO : Dim Light Melatonin Onset

ERG : Électrorétinogramme

EVA: Échelle visuelle analogue de vigilance

G : Cellules ganglionnaires

GHT : La voie géniculohypothalamique

HSCM : Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

IGL : Feuillet intergénéculé (Intergeniculate leaflet)

INL : Inner nuclear layer (couche nucléaire interne de la rétine)

ipRGCs : Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (cellules ganglionnaires photosensibles)

ISCEV : International Society for Clinical Electrophysiology of Vision

J1: 1^{er} jour du protocole expérimental – mesures ambulatoires

J2: 2^e jour du protocole expérimental – mesures ambulatoires

J3: 3^e jour du protocole expérimental – mesures ambulatoires

J4: 4^e jour du protocole expérimental – mesures ambulatoires

J5: 5^e jour du protocole expérimental – mesures ambulatoires

J6 : 6^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J7: 7^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J8: 8^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J9: 9^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J10 : 10^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J11 : 11^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J12 : 12^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J13 : 13^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J14 : 14^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J15 : 15^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J16 : 16^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J17 : 17^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J18 : 18^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J19 : 19^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J20 : 20^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

J21 : 21^e jour du protocole expérimental – en laboratoire

KDT : Karolinska Drowsiness Test

KSS : Karolinska Sleep Scale

LT : Lumière tamisée

LV : Lumière vive

MEQ : Morningness-Eveningness Questionnaire (Questionnaire de matinalité-
vespéralité)

NA: affect négatif

NE : Couche nucléaire externe de la rétine

NI : Couche nucléaire interne de la rétine

NSCs: noyaux suprachiasmatiques

ONL : Outer nuclear layer (couche nucléaire externe de la rétine)

Opn4-/- : inactivation du gène de mélanopsine

PA: affect positif

PANAS : Positive And Negative Affect Schedule

PE : Couche plexiforme externe de la rétine

PI: Couche plexiforme interne de la rétine

PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index (Index de qualité du sommeil de Pittsburgh)

PVT : Psychomotor Vigilance Task

RGC : Retinal ganglion cell (cellule ganglionnaire)

RHT : La voie rétinohypothalamique

SE : Segment externe des photorécepteurs

SI : Segment interne des photorécepteurs

SPAQ : Seasonal Pattern Assessment questionnaire (Questionnaire de saisonnalité)

Les remerciements

Les études doctorales et l'écriture de la thèse sont de longs processus, ardu, parfois thérapeutiques où l'on prend conscience de ses limites, de ses faiblesses et surtout de son ignorance... Il en ressort l'humilité, la reconnaissance et surtout le respect de tous ceux qui ont parcouru le même chemin. Chapeau! C'est la communion de plusieurs esprits et le travail d'équipe exceptionnel qui font de cette expérience une aventure captivante.

Je voudrais particulièrement remercier mes deux directeurs, Marie Dumont et Pierre Lachapelle, sans qui cet ambitieux projet n'aurait jamais existé. D'abord Marie, je veux t'exprimer ma reconnaissance pour tout le travail que tu as accompli jusqu'à maintenant et les connaissances que tu m'as transmises au cours de ces six années. En particulier ta rigueur scientifique, la justesse et la précision de tes propos, ton sens aigu de l'organisation et du travail bien fait. J'ai appris comment faire de la recherche et comme tu le dis « de la bonne recherche » Tu m'as transmis l'importance de la probité intellectuelle et d'innombrables connaissances. Ensuite, Pierre, toi qui connaît tout... des phéromones au fox trot en passant par l'œnologie. J'admire ta façon de diriger les étudiants, en bon père de famille qui veille, qui tient toujours la corde et qui sait à quel moment il faut laisser du lousse. J'ai beaucoup apprécié les possibilités que tu m'as offertes d'explorer, d'essayer de nouvelles techniques, de proposer des projets et d'avoir l'opportunité de les mettre en œuvre. La « fishing expedition » comme tu dis qui a permis de m'accomplir et de développer ma créativité scientifique. Je suis toujours en admiration devant l'étendue des connaissances et des talents que tu possèdes. Marie et toi faites une équipe du

tonnerre. Merci à vous deux d'avoir refusé mon souhait d'abandonner la thèse, et même s'il est parfois difficile de trouver sa place entre deux directeurs, si j'avais à recommencer, sincèrement, je vous choiserais encore tous les deux.

Un merci tout particulier à Hélène Blais, mon anthropologue préférée et assistante de recherche. J'ai eu beaucoup de chance de te trouver sur mon passage, tu es une fille formidable, intelligente et compétente. J'ai toujours su que je pouvais te faire confiance à 100%. Je n'ai que des louanges à te faire. Merci à Jean Paquet pour son aide précieuse dans les analyses de lumière et en statistiques.

Merci beaucoup à tous les étudiants et stagiaires qui m'ont assisté sur le protocole de recherche : Marianne Rufiange, Valérie Mongrain, Geneviève Goulet, Catherine Desrosiers, Geneviève Picard, Anna Kawinska, Sonia Frenette, et les autres Isabelle, Joëlle, Maxime, Johannie, etc.

Merci à tous les étudiants du laboratoire de Pierre Lachapelle qui m'ont toujours aidée et soutenue et avec qui j'ai passé des moments inoubliables à l'ARVO : Julie Racine, Allison Dorfman, Julie Lachapelle, Sandrine Joly, Stéphanie Côté, Marie-Lou Garon, Hadi Chakor, Anna Polosa, Ewelina Zimak, Zora, Sylvia, Loreline, Marie-Maxime, Colin, Julia, Malgosia et Wenwen.

Merci à tous les étudiantes du J-5055 à l'Hôpital Sacré-Cœur pour votre soutien, vos encouragements, votre écoute et les réponses à mes nombreuses questions théoriques et statistiques: Nadia Gosselin, Mélanie Vendette, Jessica Massicotte-Marquez, Isabelle Hamel-Hébert, Rébecca Robillard, Anna Kawinska, Caroline Drapeau, Valérie D'Ostie. Et l'inoubliable, Marta Fernandez-Bolanos, qui carbure à l'émotion et à la tendresse, une amie et confidente exceptionnelle.

Finally, a huge thank you to my family and to my in-laws for supporting me during these six years. You have always been there for me, through the good times and the bad, the joys and the disappointments, from the enthusiasm to the despair, from the commitment to the abandonment to the recommitment... wow, it's over for you too! Bravo!

L'INTRODUCTION

Le spectre de la lumière visible est composé d'ondes électromagnétiques dont les longueurs d'onde se situent entre 380nm et 770nm (Ryer, 1997). Chez les mammifères, la rétine de l'œil a la capacité de capter les ondes lumineuses pour les transformer en influx nerveux qui sera décodé par le cerveau.

D'une part, la lumière est associée aux fonctions visuelles. Elle permet la connaissance du monde physique par la formation d'images et sert à l'orientation dans l'espace. D'autre part, la lumière est associée aux fonctions circadiennes. Elle permet l'ajustement de l'horloge biologique en fonction du cycle lumière-obscurité présent dans l'environnement et sert à l'orientation dans le temps. Les fonctions circadiennes utilisent certaines voies de transmission visuelle tout en ayant également des voies de transmission spécifiques. L'exposition à la lumière est également reconnue pour avoir des effets sur la vigilance, l'humeur et la performance via l'activation du système nerveux central et périphérique.

L'objectif de ce projet de recherche est de mesurer l'effet d'une exposition chronique (12 jours consécutifs) à deux environnements lumineux différents sur la sensibilité à la lumière de la rétine et du système circadien, de même que sur la vigilance, l'humeur et la performance. Dans cette introduction, nous reverrons tout d'abord les particularités des systèmes de photoperception visuelle et circadienne ainsi que leurs interrelations. Une seconde section portera sur les méthodes utilisées pour mesurer la sensibilité rétinienne et circadienne à la lumière. La dernière section portera spécifiquement sur les effets de l'histoire lumineuse sur la sensibilité à la

lumière ce qui nous amènera à définir les objectifs spécifiques et à formuler les hypothèses du présent projet de recherche.

I. LE CONTEXTE THÉORIQUE

1. LES SYSTÈMES DE PHOTOPERCEPTION

1.1. La photoperception visuelle

1.1.1. La neuroanatomie de la rétine

La rétine est une couche de tissu qui tapisse le fond de l'œil, d'une épaisseur d'environ 0,4 mm chez l'humain (Ikeda, 1993). Elle se compose de cinq types de cellules : les photorécepteurs (cônes et bâtonnets) enchâssés dans l'épithélium pigmentaire, les cellules horizontales, les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires. Ces cellules sont organisées de façon laminaire (cf Figure 1). De la sclère au vitré, on retrouve d'abord l'épithélium pigmentaire, ensuite les photorécepteurs (segments externes (SE) puis segments internes (SI)). Le tissu se poursuit avec la couche nucléaire externe (NE ou ONL : *outer nuclear layer*) qui est constituée des noyaux des photorécepteurs; la couche plexiforme externe (PE) qui est constituée de l'ensemble des connexions neuronales entre les photorécepteurs, les cellules horizontales et les cellules bipolaires; la couche nucléaire interne (NI ou INL : *inner nuclear layer*) qui est constituée des cellules bipolaires et des noyaux des cellules horizontales (vers la sclère) et amacrines (vers le vitré); la couche plexiforme interne (PI) qui représente la jonction entre les cellules bipolaires, les cellules amacrines et les cellules ganglionnaires. Finalement la rétine se termine par la couche des cellules ganglionnaires (G ou RGC : *retinal ganglion cells*) dont les axones formeront le nerf optique (Bear et coll., 2002). Cette structure est maintenue à l'aide des cellules de Müller (cellules gliales). Le nombre de photorécepteurs est estimé à un peu plus de 100 millions. On dénombre environ 10 millions de cellules

bipolaires et entre 1 et 1,5 millions de cellules ganglionnaires dont la moitié se trouve dans la rétine centrale à l'intérieur de 30° (Curcio et coll., 1990; Curcio et coll., 1991; Pugh et coll., 1998; Sterling et Demb, 2003). Pour atteindre les photorécepteurs, la lumière doit traverser l'ensemble de la rétine soit la couche de cellules ganglionnaires, des cellules amacrines, des cellules bipolaires puis des cellules horizontales. La voie de transmission la plus directe de la lumière au cortex cérébral passe des photorécepteurs aux cellules bipolaires puis, aux cellules ganglionnaires qui, elles, envoient un influx nerveux via le nerf optique. À chaque relais synaptique, les réponses sont modifiées par l'activation de connexions latérales soit par les cellules horizontales ou les cellules amacrines.

1.1.2. La description et le fonctionnement des photorécepteurs visuels

Les photorécepteurs ont la propriété de capter les ondes lumineuses et de les transformer en signal électrique. Dans la rétine, il y a deux types de photorécepteurs dédiés à la vision : les bâtonnets et les cônes. Chez l'humain, on y dénombre environ 92 millions de bâtonnets et 5 millions de cônes (Curcio et coll., 1990; 1991). La fovéa se compose de cônes seulement. Chaque cône de cette région est lié à une seule cellule bipolaire ce qui présente l'avantage d'une très grande résolution spatiale. C'est la région où l'acuité visuelle est la meilleure. Environ 0,3% (150 000) du total des cônes se trouvent dans la fovéa (Curcio et coll., 1990 ; 1991; Ikeda, 1993). La macula, une partie de la rétine centrale d'environ 5mm de diamètre qui entoure la fovéa, se compose principalement de cônes (environ 650 000). Environ 50% des fibres du nerf optique proviennent des cônes maculaires. La rétine

périphérique se compose en majorité de bâtonnets dans un ratio de 75000 bâtonnets pour 5000 cônes par mm^2 (Sterling et Demb, 2003).

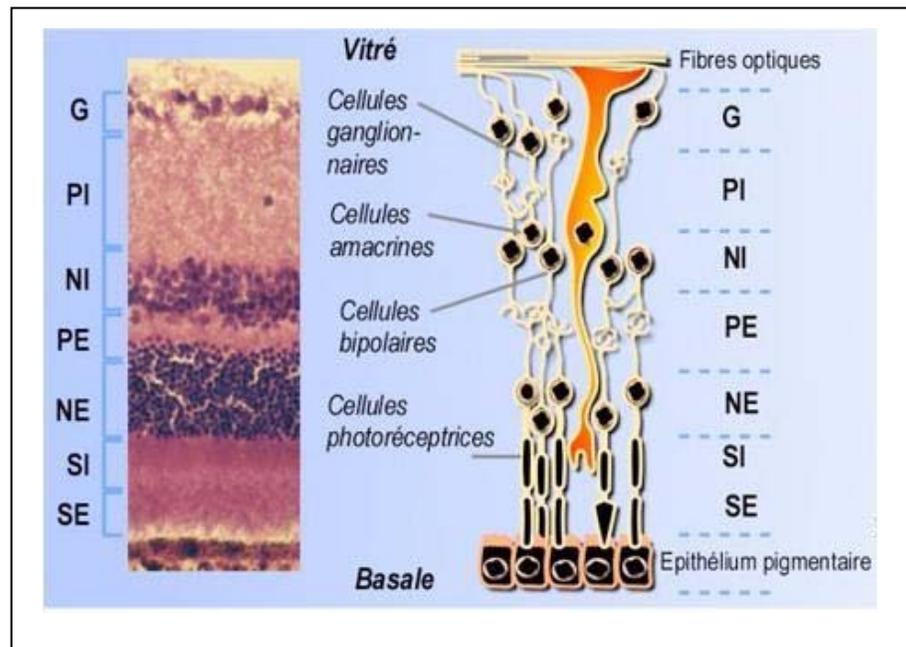


Figure 1. Organisation laminaire de la rétine. Coupe histologique de la rétine (à gauche) et schéma de l'organisation cellulaire (à droite) permettant d'identifier la structure laminaire de la rétine. G : cellules ganglionnaires, PI : couche plexiforme interne, NI : couche nucléaire interne, PE : couche plexiforme externe, NE : couche nucléaire externe, SI : segment interne des photorécepteurs, SE : segment externe des photorécepteurs. Tiré de <http://www.123bio.net/revues/jchabry/f12.jpg>

Les bâtonnets

Le pigment spécifique aux bâtonnets est la rhodopsine dont le maximum de sensibilité se situe à 500nm (cf Figure 3) (Bear et coll., 2002). En obscurité, les bâtonnets génèrent un courant électrique dipôle passant du segment interne vers le segment externe. Un bâtonnet au repos est mû par un courant d'environ $-40 \mu\text{V}$ (Hagins et coll., 1970; Sterling et Demb, 2003). La cellule maintient cette charge

négative en raison de l'entrée constante de Na^+ par les canaux ioniques situés dans le segment externe à l'aide de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui est continuellement produite par la cellule par l'enzyme guanylate cyclase. Il y a un déplacement de la charge positive à travers la membrane. L'entrée de Na^+ est équilibrée par la sortie de K^+ au niveau du segment interne, ce qui crée le courant d'obscurité (cf Figure 2). Ce courant est proportionnel à la longueur du segment externe (Pugh et coll., 1998). Les bâtonnets sont connectés aux cellules bipolaires de type ON. En obscurité, les bâtonnets sont dépolarisés et ils libèrent au niveau de la couche plexiforme externe du glutamate vers les cellules bipolaires, celles-ci vont réagir à l'obscurité par une hyperpolarisation (Sterling et Demb, 2003).

La capture d'un photon cause la suppression locale du courant d'obscurité dans le segment externe par la fermeture des canaux ioniques. Les photons sont captés par la rhodopsine, une structure composée d'une opsine et de rétinène, un dérivé de la vitamine A (*11-cis retinal*). L'absorption de la lumière modifie la structure atomique du rétinène de sorte qu'il active l'opsine par photoisomérisation (*11-cis retinal* devient *all-trans retinol*). La rhodopsine activée stimule plusieurs centaines de molécules de transducine (protéine G), des protéines de la membrane du disque qui activent à leur tour des centaines de molécules de phosphodiesterase (PDE) une enzyme effectrice qui inactive le GMPc provoquant la fermeture des canaux sodiques. La fermeture de ces canaux empêche l'entrée de Na^+ dans la cellule et a pour conséquence une hyperpolarisation du photorécepteur et une diminution de la libération de glutamate. La diminution du glutamate provoque alors une dépolarisation des cellules bipolaires-ON et des cellules ganglionnaires-ON. Il y

aura un influx nerveux. Un seul photon a la capacité de provoquer l'isomérisation d'une molécule de rhodopsine qui entraîne une suppression d'environ 4% du courant d'obscurité. L'arrêt de la phototransduction se fait par la phosphorylation de la rhodopsine par la rhodopsine kinase qui va se lier à l'arrestine et provoquer l'arrêt des mécanismes en cours favorisant la production de GMPc et ainsi réouvrir les canaux ioniques (Burns et Lamb, 2004; Sterling et Demb, 2003).

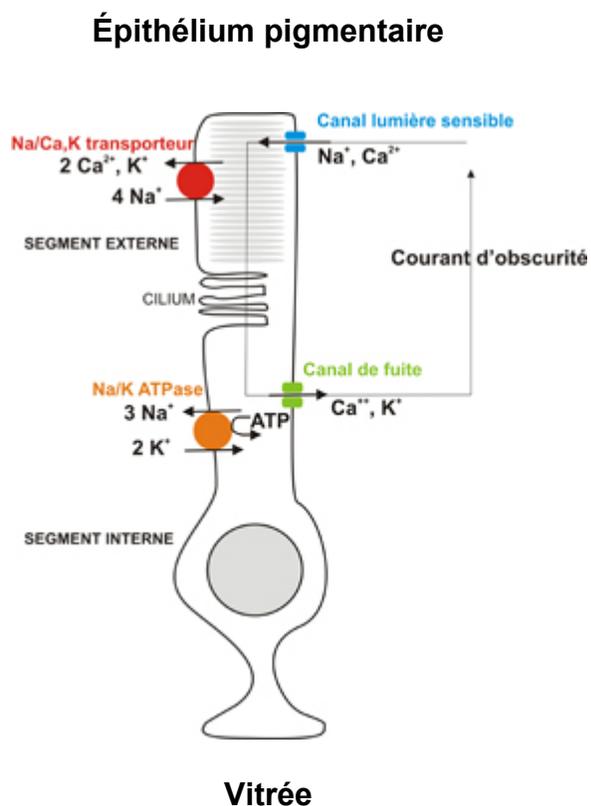


Figure 2. Le courant d'obscurité. Représentation schématisée du courant d'obscurité dans un bâtonnet au repos. Tiré de : <http://www.cellbiol.net/layout/images/MR03a.jpg>

L'adaptation à l'obscurité nécessite environ 20 à 25 minutes (Bear et coll., 2002, p.312) et est réalisée à l'aide de divers mécanismes: la dilatation de la pupille, la régénération de la rhodopsine et un ajustement fonctionnel de la rétine permettant aux cellules ganglionnaires d'utiliser l'information recueillie par le plus de bâtonnets possibles via les cellules bipolaires-ON.

Les cônes

Il existe trois types de cônes, les cônes S (*short wavelength*, 10% de tous les cônes) dont la sensibilité maximale se situe à 430nm (cyanopsine; bleu), les cônes M (*medium wavelength*) se situant à 530nm (chloropsine; vert) et les cônes L (*long wavelength*) à 560 nm (érythroopsine; rouge). La sensibilité des cônes aux différentes longueurs d'onde de la lumière est présentée à la Figure 3. Le segment externe des cônes est plus court que celui des bâtonnets mais le diamètre est beaucoup plus grand. Les disques du SE sont issus du prolongement de la membrane cytoplasmique. Les cônes sont environ 100 fois moins sensibles à la lumière que les bâtonnets mais leur réponse est beaucoup plus rapide (Kefalov et coll., 2003).

Tout comme les bâtonnets, les cônes, en obscurité, génèrent un courant électrique dipôle passant du segment interne vers le segment externe et présentent un courant d'environ $-40\mu\text{V}$. Les cônes sont donc dépolarisés en obscurité en fonction de l'entrée de Na^+ par les canaux ioniques des segments externes (Yau, 1994) et sécrètent du glutamate vers les cellules bipolaires. À chaque cône sont associées deux cellules bipolaires, une ON et une OFF. Les cellules bipolaires-ON fonctionnent de la même façon avec les cônes qu'avec les bâtonnets : elles sont

hyperpolarisées en présence de glutamate, soit en obscurité. Les cellules bipolaires-OFF vont dépotariser en obscurité en présence de glutamate; signalant ainsi l'absence de lumière.

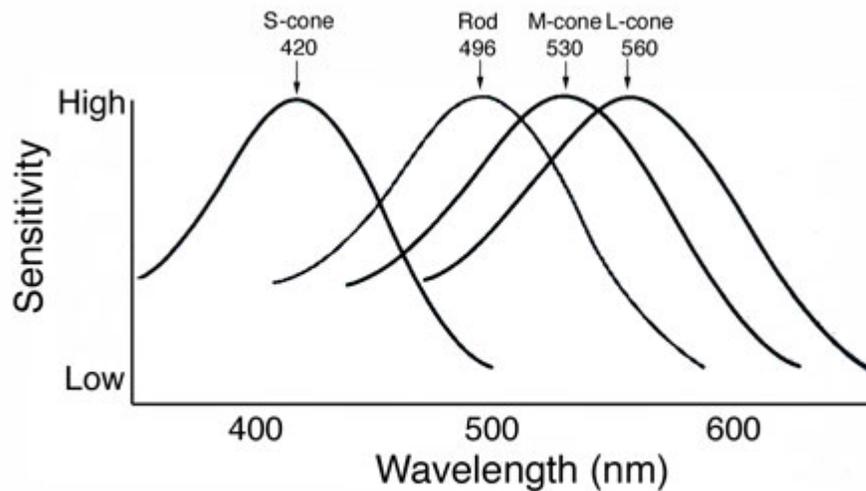


Figure 3. Courbe de sensibilité des bâtonnets et des cônes S, M, et L aux longueurs d'onde de la lumière. Tiré de <http://www.skidmore.edu/~hfoley/images/Photoreceptor.sensitivity.jpg>

L'exposition à la lumière après une adaptation complète à l'obscurité, entraîne une saturation temporaire des cônes. Cinq à 10 minutes sont nécessaires pour une adaptation complète à la lumière. En condition photopique, l'illumination prolongée fait chuter les taux de GMPc dans les bâtonnets jusqu'à un point de saturation alors que les cônes vont continuer à réagir en fonction de l'intensité du stimulus lumineux. Si on délivre un stimulus lumineux d'intensité supérieure à

l'intensité ambiante, les bâtonnets ne peuvent pas s'hyperpolariser davantage puisqu'ils fonctionnent en mode saturé, en revanche, les cônes présentent un supplément d'hyperpolarisation car ils ne sont pas saturés (Rigaudière et Le Gargasson, 2007). On croit que le mécanisme de phototransduction du cône est très similaire à celui des bâtonnets où l'opsine est activée par la lumière et entraîne une fermeture des canaux sodiques à l'aide de la GMPc (Burns et Lamb, 2004; Kefalov et coll., 2003; Yau, 1994). On estime que malgré la plus grande surface du segment externe du cône comparativement aux bâtonnets, le nombre de canaux ioniques est très similaire entre les deux. L'activation d'une seule opsine par un photon entraînera une suppression d'environ 0,06% du courant d'obscurité, insuffisant pour détecter la lumière. Pour que le cône signale la présence de lumière, il faut qu'il y ait au minimum 100 opsines activées au même moment ce qui entraîne la suppression du courant d'obscurité d'environ 4%. Le déclenchement de la réponse se fait à la même vitesse que le bâtonnet cependant l'arrêt de la réponse (OFF) est beaucoup plus rapide, ce qui permet aux cônes de ne jamais être saturés en lumière constante. La fermeture des canaux ioniques causera une hyperpolarisation des cônes et une diminution de la sécrétion de glutamate. Les bipolaires-ON vont réagir à la réduction de glutamate par une dépolarisation et communiquer avec les ganglionnaires-ON causant une augmentation de la fréquence du potentiel d'action et donc un influx nerveux. Les bipolaires-OFF vont hyperpolariser en présence de lumière suite à la diminution de glutamate et communiquer avec les cellules ganglionnaires-OFF entraînant une diminution de la fréquence du potentiel d'action et restreindre la

réponse. Ces cellules ganglionnaires-ON et -OFF constituent environ 80% du nerf optique.

1.1.3. La transmission du signal vers le cortex visuel

Les axones des cellules ganglionnaires forment le nerf optique. L'influx nerveux se propage au-delà du chiasma optique (voie ipsilatérale et controlatérale) par le tractus optique jusqu'aux corps genouillés latéraux. La section supérieure sert à la voie parvocellulaire (P, plus lente), la couche inférieure sert à la voie magnocellulaire (M, plus rapide) et la couche intermédiaire sert à la voie K (coniocellulaire). Par la suite, l'influx nerveux suivra les radiations optiques pour rejoindre le cortex occipital où sera décodé le signal lumineux.

Les cônes L (rouge) et M (vert) sont liés à deux voies de transmission corticales : la voie P et la voie M. Les cônes S (bleu) sont liés à la voie K. La voie P reçoit les informations des cônes L et des cônes M sans mélange de leurs signaux, fait relais aux couches supérieures des corps géniculés latéraux et sert principalement à la détection des formes et des couleurs. Les bâtonnets qui convergent vers les cellules bipolaires-ON, transmettent leur signal à la voie P à l'aide des cellules amacrines et des cellules ganglionnaires ON et OFF de type P. La voie M recueille l'information conjointe des cônes L et M. Ces cônes sont liés à des cellules bipolaires-ON et -OFF qui convergent vers les cellules ganglionnaires parasols -ON et -OFF (environ 20% du nerf optique). La voie M fait relais aux couches inférieures des corps géniculés latéraux et sert principalement à la détection du mouvement. La voie K traite les signaux des cônes S par des cellules bipolaires-ON qui leur sont

propres et passent par les cellules bipolaires-OFF des cônes L et M. Cette voie fait relais aux couches interlaminaires des corps genouillés latéraux et semble être impliquée dans la détection des couleurs (Bear et coll., 2002).

1.1.4. L'électrorétinographie

L'activation des photorécepteurs visuels et la transmission neuronale des signaux visuels se traduisent par des modifications du potentiel électrique de la rétine. L'électrorétinogramme (ERG) est une mesure de la modification du potentiel électrique de la rétine à la suite d'un stimulus lumineux. Cette mesure est enregistrée sur la cornée en référence à une électrode neutre posée sur les tempes. L'ERG représente la moyenne des réponses de toutes les cellules de la rétine stimulées par le flash lumineux (Hébert et Lachapelle, 2003).

L'ERG de type *full-field* permet d'enregistrer la variation du potentiel électrique de la rétine soit en condition scotopique, c'est-à-dire résultant de l'activité des bâtonnets en vision nocturne, soit en condition photopique c'est-à-dire résultant de l'activité des cônes en vision diurne et ce, en réponse à diverses intensités de stimulus lumineux. Les stimuli lumineux sont transmis à l'aide d'un diffuseur (Ganzfeld) pour assurer une répartition égale de la lumière. L'ERG scotopique mixte est une mesure de l'activité de la rétine en vision nocturne où les cônes contribuent à la réponse en raison de l'intensité plus élevée du stimulus lumineux. L'ERG permet d'enregistrer principalement le traitement du signal lumineux provenant des photorécepteurs, des cellules bipolaires ainsi que des cellules de Müller de la rétine.

La description des ondes obtenues par électrorétinographie

L'ERG se compose principalement de deux ondes qui sont clairement présentées à la Figure 4. D'abord, une déflexion négative qui survient après la stimulation lumineuse, l'onde-a, qui est suivi d'une déflexion positive, l'onde-b. La bande passante sélectionnée pour l'enregistrement des ondes-a et -b est de 1Hz à 500Hz. De plus, il est possible d'enregistrer des potentiels oscillatoires (OP), soit des ondes de plus grandes fréquences (>100 Hz), qui caractérisent la pente ascendante de l'onde-b. Enfin, une légère déflexion positive apparaît en condition photopique à environ 50 ms, appelée l'onde i (cf Figure 5).

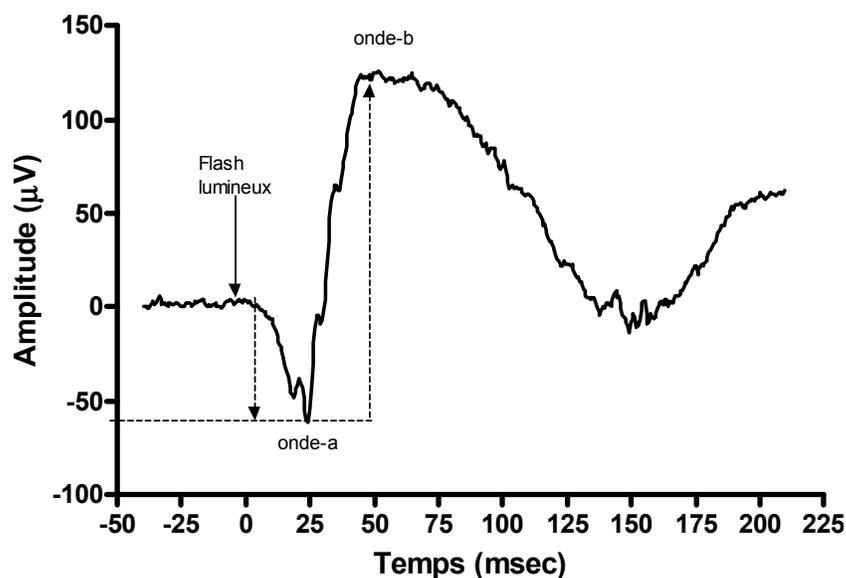


Figure 4. Les ondes caractéristiques de l'ERG scotopique mixte. Variation du potentiel électrique de la rétine enregistré à une intensité de $-0.96 \log \text{cd.s.m}^{-2}$ en condition scotopique.

Les mesures d'amplitude et du temps de culmination

Afin de caractériser les ondes obtenues, il est d'usage d'en mesurer l'amplitude et le temps nécessaire à l'atteinte de l'amplitude maximale (temps de

culmination). L'amplitude de l'onde-a se mesure à partir de l'amplitude enregistrée précédant la stimulation lumineuse (amplitude = 0 sur le schéma) jusqu'au point le plus négatif. L'amplitude de l'onde-b se mesure du creux de l'onde-a jusqu'au point le plus élevé. L'amplitude de chaque OP se mesure du creux précédant jusqu'au point maximal de la déflexion positive qui suit, sauf pour le OP2, qui se mesure à partir du niveau de base jusqu'au point maximal (cf Figure 5). L'onde-i se mesure à partir du creux suivant l'onde-b jusqu'au maximum de la déflexion positive. Le temps de culmination est la durée en millisecondes entre l'apparition du flash lumineux et l'amplitude maximale de la réponse.

La spécification des ondes et leur provenance (scotopique / photopique / mixte)

En condition scotopique pure, la réponse est générée uniquement par les bâtonnets et seule l'onde-b est enregistrable. L'augmentation de l'intensité du flash lumineux augmente l'amplitude de l'onde-b jusqu'à l'atteinte d'un plateau.

En condition scotopique mixte, la réponse est générée à la fois par les cônes et les bâtonnets. Les ondes -a et -b sont clairement visibles sur le tracé.

L'augmentation de l'intensité des flashes entraîne un accroissement de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b.

En condition photopique, des flashes lumineux sont transmis contre un fond lumineux permettant de saturer les bâtonnets. La réponse obtenue est une réponse de cônes et les ondes -a et -b sont visibles sur le tracé de l'électrorétinogramme.

L'augmentation de l'intensité du stimulus entraîne une élévation progressive de l'amplitude de l'onde-a. Cependant, pour l'onde-b, il y a augmentation de

l'amplitude jusqu'à l'atteinte d'un maximum qui est ensuite suivi d'une diminution progressive de l'amplitude. Cette particularité de l'onde-b est nommée le *photopic hill* (Wali et Leguire, 1992).

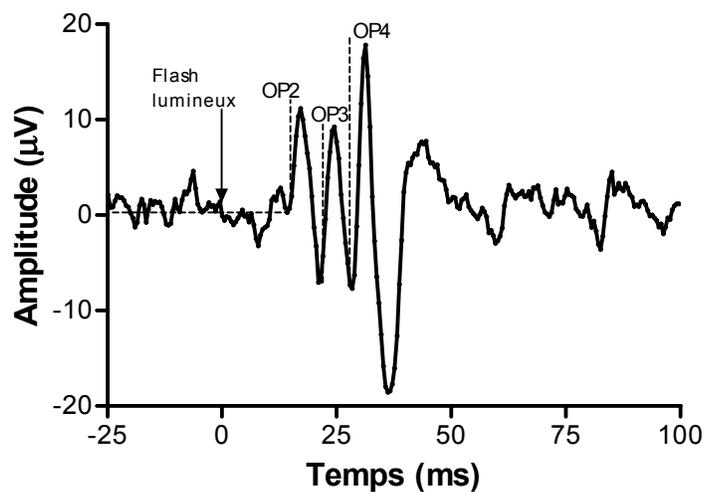
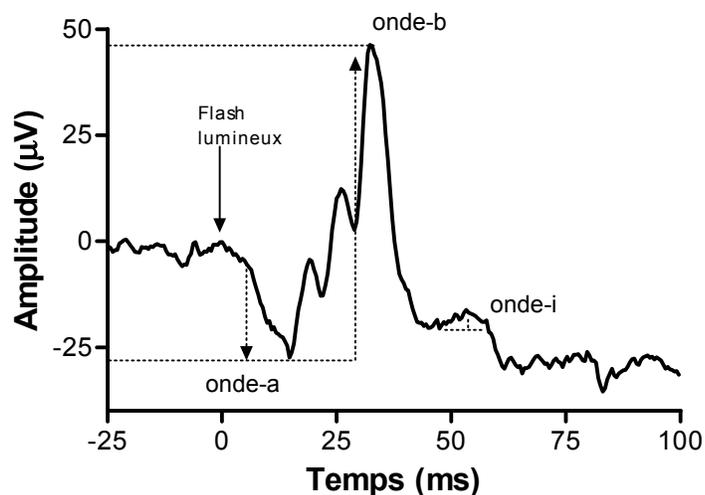


Figure 5. Les ondes caractéristiques de l'ERG photopique. En haut : variation du potentiel électrique de la rétine enregistré à une intensité de $0,64 \log \text{cd.s.m}^{-2}$ où sont identifiées l'onde-a, l'onde-b et l'onde-i. En bas : potentiels oscillatoires en condition photopique.

L'onde-a

L'onde-a provient de l'activation des photorécepteurs. Cette onde est générée par les cônes seuls, ou par un couplage de cônes et de bâtonnets (Robson et coll., 2003). L'ERG ne permet pas de mesurer l'activation spécifique des bâtonnets en condition scotopique (faible amplitude et distance). L'activation des photorécepteurs par un stimulus lumineux cause une hyperpolarisation de ces cellules dû à la fermeture des canaux sodiques ce qui explique la déflexion négative de l'onde-a (Barraco et coll., 2006). L'onde-a en condition photopique correspond à l'hyperpolarisation des trois types de cônes, S, M et L mais aussi de l'hyperpolarisation des cellules bipolaires-OFF des cônes L et M ; elle inclut donc des composantes post-réceptorales (Rigaudière et Le Gargasson, 2007). L'onde-a en condition scotopique mixte provient de la somme des hyperpolarisations des cônes et des bâtonnets. Le temps de culmination de l'onde-a diminue avec l'intensité des flashes.

Selon Pugh et coll. (1998), l'amplitude maximale de l'onde-a (a_{\max}) est proportionnelle au courant d'obscurité. En utilisant une lumière vive suffisante pour arrêter le courant d'obscurité, on obtient une saturation de l'onde-a pour un flash donné. De plus, a_{\max} est proportionnelle au courant d'obscurité résiduel si le background est ouvert. On peut faire varier la magnitude du courant d'obscurité et voir l'effet sur l'onde-a. Plus la lumière de fond est intense, moins le courant est grand et moins l'onde-a est grande. Inversement, en diminuant l'intensité de la lumière de fond, on augmente l'intensité du courant et du même coup l'amplitude de

l'onde-a. Si on bloque les transmissions synaptiques des photorécepteurs aux cellules bipolaires, l'ERG n'a plus d'onde-b mais deux composantes distinctes de l'onde-a, la composante rapide (*fast PIII*) qui dépend de l'intensité du flash mais qui sature rapidement et une composante lente (*slow PIII*) qui semble indépendante de l'intensité de flash (sauf à faible intensité) et qui prend plus de temps à saturer.

L'onde-b

Bien que les cellules bipolaires semblent être directement responsables de l'onde-b (Stockton et Slaughter, 1989), certains auteurs croient que les cellules de Müller peuvent être impliquées (Newman et Frishman, 1991) dans la mesure où elles reflètent les courants extracellulaires dus au changement de potassium causé par l'activité de dépolarisation des cellules bipolaires et sont impliquées dans la synthèse du glutamate.

En condition scotopique, l'hyperpolarisation des bâtonnets entraîne une dépolarisation des cellules bipolaires-ON associées aux bâtonnets ce qui explique la présence de l'onde-b positive. La suppression de seulement 3% du courant d'obscurité (onde-a) peut causer une activation complète des cellules bipolaires en raison de l'activité des cellules horizontales qui multiplient le champ récepteur (Pugh et coll, 1998). La diminution du glutamate sécrété par le bâtonnet en réponse à la lumière cause l'ouverture des canaux ioniques de la cellule bipolaire-ON. On estime qu'en moyenne, 15 bâtonnets ou plus convergent vers chaque cellule bipolaire-ON (Sterling et Demb, 2003). L'amplitude de l'onde-b semble directement

proportionnelle à la régulation du glutamate induit par la lumière qui modifie le courant dipôle des cellules bipolaires (Pugh et coll., 1998).

En condition scotopique mixte, l'hyperpolarisation des bâtonnets est plus grande que celle des cônes parce qu'ils sont plus nombreux (Rigaudière et Le Gargasson, 2007). La dépolarisation combinée des cellules bipolaires-ON associées aux bâtonnets et aux cônes va générer l'onde-b. De plus, une rétroaction des cellules amacrines pourrait également contribuer à cette onde (Dong et Hare, 2002). Les cellules de Müller ne contribueraient peu à l'onde-b en condition scotopique mixte car les besoins en glutamate et les changements en potassium des cellules bipolaires sont restreints.

En condition photopique, l'onde-b résulte de l'action synchronisée de la dépolarisation des cellules bipolaires-ON (des trois types de cônes) et de l'hyperpolarisation des cellules bipolaires-OFF des cônes L et M (Sieving et coll., 1994; Rigaudière et Le Gargasson, 2007). Les cellules de type-ON fourniraient la poussée pour augmenter l'amplitude de l'onde-b tandis que les cellules de type-OFF limiteraient l'amplitude de la réponse en ramenant le potentiel électrique au niveau de base (hypothèse *push-pull*, Sieving et coll., 1994). Les cellules de Müller sont également impliquées dans la genèse de cette onde car elles servent de réservoir d'ions durant l'hyperpolarisation des photorécepteurs et reflètent les changements de concentration de K^+ lors de la dépolarisation des cellules bipolaires.

Les potentiels oscillatoires (OPs)

Pour la genèse des OPs, presque toutes les cellules dont les cellules amacrines, la couche plexiforme interne ou même le nerf optique, sont considérées comme contribuant à l'exception des photorécepteurs et des cellules de Müller (Watchmeister, 1998). Certaines études semblent même démontrer que chaque OP serait généré par une composante rétinienne différente et indépendante ou du moins que les OPs scotopique et photopique émergeraient de différents circuits (Hébert et Lachapelle, 2003; Lachapelle, 1990).

L'onde-i

L'origine de l'onde-i présente en condition photopique, est encore discutable. Les cellules ganglionnaires et le nerf optique pourraient être impliqués mais cela reste à démontrer plus spécifiquement (Rosolen et coll., 2004 ; Rousseau et coll., 1996).

1.2. La photoperception circadienne

1.2.1. L'oscillateur circadien

Le système circadien a pour fonction de réguler et synchroniser les fonctions biologiques et psychologiques sur des rythmes de 24 heures en vue d'optimiser l'efficacité du métabolisme (Antle et Silver, 2005). Les fonctions coordonnées par le système circadien sont de nature physiologique, dont la sécrétion d'hormones (mélatonine, cortisol, prolactine, gonadotropine, etc.), la température corporelle, la pression artérielle, le niveau d'électrolytes dans le sang, etc. (Figure 6). Elles sont

également de nature comportementale et psychologique comme le cycle éveil-sommeil ou les variations diurnes du niveau de vigilance (Carrier et Monk, 2000; Shanahan et Czeisler, 2000; Waterhouse et DeCoursey, 2004). Ce système est mû par une horloge biologique centrale appelée oscillateur circadien. Chez les mammifères, l'oscillateur circadien principal se trouve dans les noyaux suprachiasmatiques (NSCs) de l'hypothalamus, situés de chaque côté du 3^{ème} ventricule, au-dessus du chiasma optique (Bear et coll. 2002).

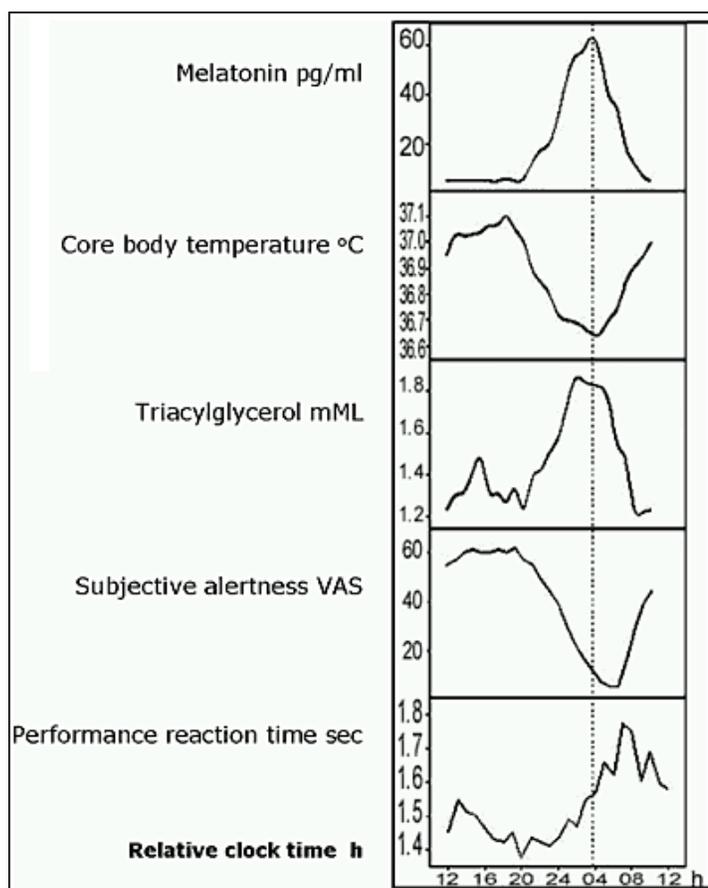


Figure 6. Illustration de rythmes circadiens. Variation de fonctions physiologiques (sécrétion de mélatonine, température corporelle, triacylglycerol) et de fonctions psychologiques (vigilance subjective et temps de réaction) sur une période de 24 heures. Tiré de <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo15/neuroendo15.htm>

L'oscillateur circadien génère une périodicité endogène d'environ 24 heures. Les études réalisées en isolation temporelle et en laboratoire chez l'humain permettent d'estimer que la périodicité endogène de l'oscillateur central se situe en moyenne autour de 24,2 h (Aschoff, 1981; Czeisler et coll., 1999)¹. Cela signifie qu'en l'absence de signaux environnementaux externes, l'oscillateur envoie une impulsion périodique à divers organes et structures cérébrales pour en synchroniser les activités à un rythme habituellement un peu plus long que 24 h. L'oscillateur circadien a la propriété d'entraîner son propre cycle sur la base de signaux externes nommés *zeitgebers* (Roenneberg et coll., 2003). Plusieurs de ces marqueurs de temps ont été identifiés dont le pattern d'activités physiques, l'heure des repas, les heures de lever et de coucher ou encore les activités sociales (Burgess et Eastman, 2004b; Mislberger et Skene, 2005). C'est cependant, le cycle lumière-obscurité de l'environnement qui est le *zeitgeber* le plus puissant et qui permet de fixer la périodicité des fonctions biologiques et psychologiques en synchronie avec le cycle jour-nuit extérieur d'exactly 24 heures.

La majorité des neurones des NSCs pris individuellement présentent un rythme d'activité endogène. Cependant, ces cellules expriment des phases différentes et des périodes endogènes différentes (Welsh et coll., 1995). Le signal effecteur global provenant des NSCs s'effectue par la synchronisation de l'activité de ces neurones (Yamaguchi et coll., 2003). Les NSCs se divisent en deux parties, une enveloppe dorso-médiane et un centre ventrolatéral (Moore et coll., 2000).

¹ Il existe cependant des variations interindividuelles. Il n'est pas rare de trouver des individus dont le cycle est inférieur à 24h (Duffy et Wright, 2005).

L'enveloppe extérieure est caractérisée par la présence de vasopressine alors que dans la partie interne, on retrouve un peptide vasoactif intestinal et un peptide libérant de la gastrine. Les neurones des NSCs qui ont un rythme endogène sont localisés dans l'enveloppe externe (*shell*), plus spécifiquement dans le secteur des cellules où il y a de la vasopressine. Ces cellules reçoivent peu d'input lumineux. Les cellules du centre (*core*) reçoivent l'input de la rétine et expriment les gènes *c-fos*, *Per1* et *Per2* en réponse à la lumière. Plusieurs cellules du *core* n'ont aucune rythmicité endogène mais sont activées par l'output global des NSCs et par l'exposition à la lumière. On croit que ces cellules auraient une fonction de "*reset*" qui permettrait d'ajuster la phase des différents oscillateurs cellulaires, de les synchroniser, et de permettre aux NSCs de produire un output rythmique. D'ailleurs, une lésion de ces cellules produit un animal arythmique, même si les cellules rythmiques ne sont pas touchées (Indic et coll., 2007; Lee et coll., 2003).

Les neurones rythmiques des NSCs ont un taux de décharge plus élevé pendant le jour et moins élevé pendant la nuit. Chez l'individu placé en isolation temporelle, la phase du cycle circadien durant laquelle le taux de décharge des neurones des NSCs est élevé, définit le "jour biologique" (appelé aussi "jour subjectif"), alors que la phase durant laquelle le taux d'activité neuronale spontanée est faible correspond à la nuit biologique (ou "nuit subjective") (Wehr, 2001). C'est pendant la nuit biologique, qui correspond à la période de noirceur chez l'individu entraîné au cycle lumière-obscurité, que la lumière produit le plus d'effet sur l'activité des neurones des NSCs et est la plus efficace pour modifier la phase circadienne (Morin, 1994).

1.2.2. La transmission du signal lumineux à l'oscillateur circadien

La voie rétinohypothalamique

Le signal lumineux est transmis à l'oscillateur circadien par une voie directe et par des voies indirectes. La voie directe est spécifique aux fonctions non-visuelles de la lumière qui, en plus de l'entraînement circadien, inclut le réflexe pupillaire, l'inhibition comportementale chez les animaux nocturnes, et possiblement les effets stimulants directs de la lumière sur l'activité cérébrale (Hattar et coll, 2002; Perrin et coll., 2004; Vandewalle et coll., 2007a, 2007b). Cette voie monosynaptique se nomme voie rétino-hypothalamique (RHT) et relie la rétine directement aux neurones des NSCs. Il a été découvert récemment que l'origine de cette voie ne provenait pas des photorécepteurs visuels (cônes et bâtonnets), mais bien d'une population spécifique de cellules ganglionnaires photosensibles (*ipRGCs pour intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*).

Les cellules ganglionnaires photosensibles

Environ 1 à 3% des cellules ganglionnaires sont photosensibles et projettent directement aux NSCs (Hattar et coll., 2002; Panda et coll., 2005). Le photopigment caractéristique des ipRGCs est également différent de celui que l'on trouve dans les cônes et les bâtonnets. Il s'agit de la mélanopsine² qui a été localisée dans le corps cellulaire, l'axone et les dendrites de ces cellules, ce qui rend l'ensemble de la cellule photosensible (Berson et coll., 2002; Hankins et coll., 2007; Melyan et coll., 2005; Panda et coll., 2005; Provencio et coll., 2000; Qiu et coll., 2005). Ces cellules

² La découverte de la mélanopsine est attribuée à Provencio et coll. (2000).

répondent très lentement à la lumière avec un temps de latence qui peut même atteindre une minute avec un stimulus de faible intensité (Berson et coll., 2002). Les ipRGCs sont situées dans la couche des cellules ganglionnaires mais leurs arborisations dendritiques s'étendent à travers la couche plexiforme interne. L'arborisation est très large se situant autour de 500 μm (couvrant environ 15°) comparativement aux cellules ganglionnaires de type parasols (voie M) dont le diamètre se situe autour de 100 μm . Les ipRGCs sont réparties à travers la rétine avec une concentration légèrement plus élevée dans la rétine supérieure (Berson, 2003). L'ensemble des caractéristiques morphologiques et la distribution à travers la rétine en font des cellules idéales pour l'intégration spatiale des signaux lumineux. Moins sensibles à la lumière que les photorécepteurs classiques, leur fonction est de repérer les changements globaux de luminance dans l'environnement et d'intégrer les changements de luminosité sur une longue période de temps (de 15 à 120 minutes) (Do et coll., 2009; Hankins et Lucas, 2002). Leur sensibilité spectrale est également différente de celle des cônes et des bâtonnets, avec un maximum de sensibilité situé autour de 480nm, entre celui des cônes S et celui des bâtonnets (Berson et coll., 2002 (chez les rats), Dacey et coll., 2005 (chez les primates)).

La voie géniculohypothalamique

La seconde voie de transmission du signal lumineux aux NSCs est la voie géniculohypothalamique (GHT) en provenance du corps genouillé latéral du thalamus et en particulier du feuillet intergéniculé (IGL) (Moore, 1996; Morin et Allen, 2006). Il s'agit en premier lieu d'un relais de transmission pour les neurones

qui transportent l'information des photorécepteurs classiques au cortex visuel (Groos et Meijer 1985). La projection du feuillet intergénéculé vers les NSCs permet la transmission indirecte à l'oscillateur circadien de l'information lumineuse provenant des cônes et des bâtonnets (Morin et Allen, 2006). Bien que des lésions au niveau du IGL ou un blocage des transmissions synaptiques modifient la capacité d'entraînement de l'oscillateur circadien par la lumière, ils ne l'empêchent pas totalement. Cette structure n'est donc pas essentielle à l'entraînement ni au maintien du rythme circadien mais peut servir à moduler ou à ajuster l'information reçue par les ipRGCs³. Le feuillet intergénéculé semble être un centre d'intégration pour l'ensemble des inputs environnementaux et comportementaux pour les NSCs, incluant ceux transmis par les projections sérotoninergiques des noyaux du raphé (Morin et Allen, 2006; Muscat et Morin, 2006).

1.2.3. L'entraînement circadien et les paramètres d'exposition à la lumière

Le moment de l'exposition

Les effets de la lumière sur l'oscillateur circadien dépendent de plusieurs paramètres dont le plus important est le moment d'exposition. En effet, la propriété fondamentale d'un *zeitgeber* est de produire un effet différent selon la phase circadienne à laquelle il est perçu (Roenneberg et coll., 2003). La courbe de réponse de phase à la lumière est la représentation graphique de cette relation (Roenneberg et coll., 2003). Cette courbe illustre le fait que l'exposition à la lumière a un effet

³ Chez les primates, les IpRGCs projettent également vers le feuillet intergénéculé (Dacey et coll., 2005).

beaucoup plus important durant la nuit biologique que durant le jour biologique, et que l'exposition à la lumière produit un délai de la phase de l'oscillateur circadien lorsqu'elle se produit au début de la nuit biologique et une avance de phase lorsqu'elle se produit vers la fin de la nuit biologique (Jewett et coll., 1997; Khalsa et coll., 2003; Minors et coll., 1991).

L'intensité du stimulus

La réponse de l'oscillateur circadien dépend également de l'intensité du stimulus lumineux. Chez l'humain, un stimulus d'une intensité de 180 lux est suffisant pour produire un changement de phase (Boivin et coll., 1996), alors qu'un changement de phase semble impossible à effectuer si le stimulus lumineux est inférieur à 15 lux (Zeitler et coll., 2000). Plus l'intensité du stimulus est élevée, plus le changement de phase sera important (Boivin et coll., 1996) jusqu'à l'atteinte d'un point de saturation estimé à 550 lux (Zeitler et coll., 2000, p.699).

Le contraste d'intensité

Le contraste d'intensité entre la période de clarté et la période d'obscurité a également un effet sur la capacité d'entraînement à la lumière. Le système circadien compare l'intensité du stimulus lumineux servant à effectuer le changement de phase à l'intensité moyenne de la lumière reçue pendant la journée. Ainsi, un même stimulus lumineux sera interprété différemment par le système circadien selon l'intensité lumineuse perçue durant le reste de la journée (Beersma et coll., 1999; Lynch et coll., 1981; Meyer et coll., 1988; Smith et coll., 2004). Le système de

photoperception circadienne semble avoir la propriété de comptabiliser physiologiquement les photons sur un long intervalle de temps pour produire un signal adapté aux changements environnementaux. Le seuil de sensibilité de ce système est beaucoup plus élevé que celui du système visuel (Hankins et coll., 2007).

De plus, le système circadien semble être plus sensible à certaines longueurs d'onde de la lumière. Chez le hamster, la phase circadienne est particulièrement sensible à la longueur d'onde de 500 nm (Morin, 1994; Meijer et coll., 1986). Chez l'humain, le système circadien est plus sensible aux courtes longueurs d'onde (460 à 509nm) qu'aux longues (rouge) (Brainard et coll., 1988; Duffy et Wright, 2005; Zaidi et coll., 2007a). Cette observation est compatible avec le pic de sensibilité des cellules ganglionnaires à mélanopsine mentionné précédemment. Ainsi, il a été démontré qu'une lumière de 480nm induit un changement de phase deux fois plus grand qu'une lumière de 555nm, pour un stimulus de même durée et de même densité photonique (Lockley et coll., 2003).

1.2.4. Les effets de la lumière sur la sécrétion de mélatonine

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone sécrétée par les pinéaloctes de la glande pinéale selon un rythme circadien (Lerner et coll., 1958; Macchi et Bruce, 2004). Pour un individu dont l'horaire habituel de sommeil a lieu entre 00h00 et 08h00, la sécrétion de mélatonine débute environ 2 heures avant l'heure habituelle du coucher (vers 22h00), atteint son maximum environ 3h après l'heure habituelle du coucher (3h00) et ensuite diminue graduellement pour être presque indétectable pendant la journée (Shanahan et Czeisler, 2000). Chez un

individu dont l'horloge biologique est bien synchronisée à l'environnement, la sécrétion de mélatonine a donc lieu essentiellement durant la nuit. Chez les animaux diurnes, incluant l'humain, la mélatonine a des propriétés soporifiques et est associée au sommeil ou du moins à la préparation au sommeil et à la diminution de la vigilance (Arendt, 2006; Cajochen et coll, 2003, Shanahan et Czeisler, 2000). Par contre, il serait faux de l'associer spécifiquement au sommeil car chez les animaux nocturnes, la mélatonine également sécrétée en obscurité est alors associée à la période d'activité. Il serait plus juste de dire que la mélatonine renforce les fonctions physiologiques exprimées durant la nuit biologique (Arendt, 2006).

La synthèse de mélatonine

La synthèse de mélatonine est complexe et se produit en quatre étapes (Arendt, 1995). La première est l'ingestion de tryptophane (un acide-aminé) par l'alimentation. Ensuite, le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par une enzyme le tryptophan-5-hydroxylase. Le 5-HTP est ensuite décarboxylé en sérotonine (5-HT) par une enzyme cytoplasmique, le 5-HTP-décarboxylase. L'étape suivante est une transformation de la sérotonine par la 5HT-N-acétyltransférase (NAT) en N-Acétyl-sérotonine. La dernière étape est une O-méthylation de N-Acétyl-sérotonine par un hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOTM) qui transfère un groupe méthyle de S-Adénosyl Méthionine (SAM) pour former le N-acétyl-5-méthoxytryptamine (la mélatonine) (cf Figure 7).

Le circuit de mélatonine

La communication entre les NSCs et la glande pinéale s'effectue en traversant plusieurs structures cervicales (cf Figure 8). Les projections des NSCs

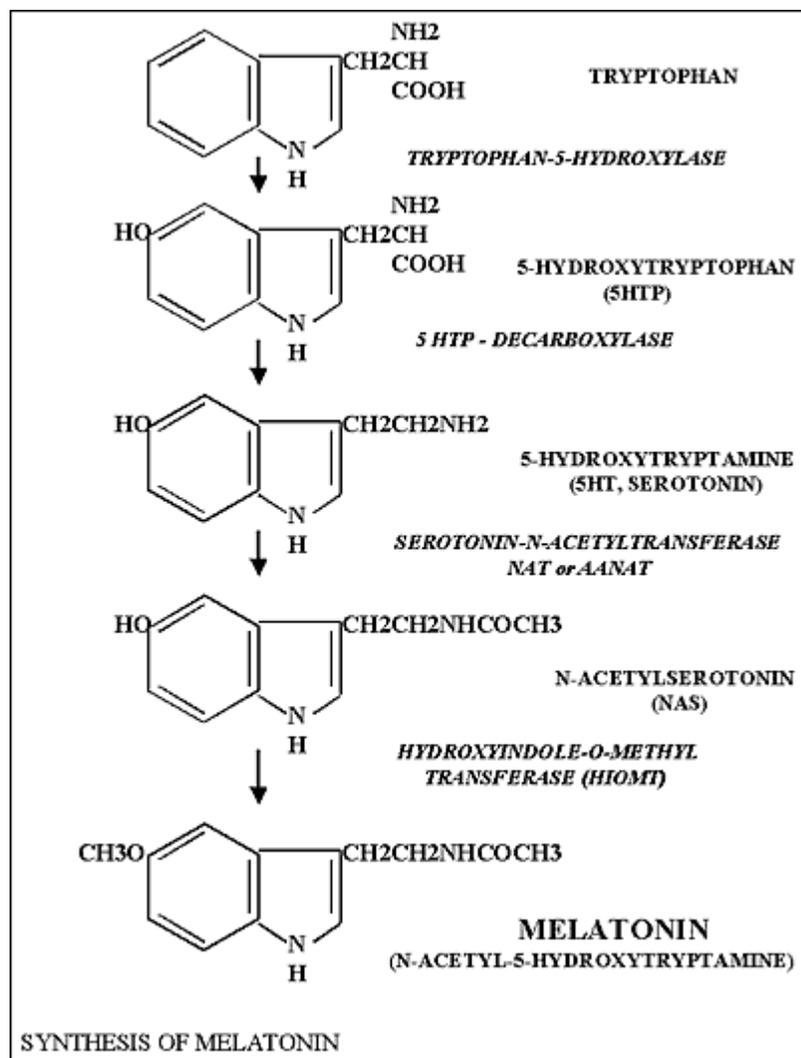


Figure 7. Schéma de la synthèse de mélatonine. Tiré de : <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo15/neuroendo15.htm> (Josephine Arendt, mai 2008).

connectent avec les neurones des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus. Ensuite une seconde synapse a lieu entre ces neurones et les neurones sympathiques pré-granglionnaires au niveau de la moelle épinière dans les cellules de la colonne intermédiolatérale. Une 3^e synapse a lieu avec les neurones sympathiques par la chaîne des ganglions cervicaux supérieurs puis une autre connection aux neurones sympathiques post-ganglionnaires (nervi conarii) pour enfin rejoindre la glande pinéale (Arendt, 1995). La mélatonine est une hormone qui sera diffusée via les vaisseaux sanguins⁴.

En raison de son lien étroit avec l'output rythmique des NSCs, le rythme de la sécrétion de la mélatonine est couramment utilisé comme marqueur de la phase de l'oscillateur circadien, le début et la fin de l'épisode de sécrétion correspondant au début et à la fin de la nuit biologique (Takahashi et Zatz, 1982). Le moment de l'épisode de sécrétion (i.e. la phase) et l'amplitude de la sécrétion de la mélatonine sont reconnus comme étant très stables d'un jour à l'autre pour un individu (Arendt, 2006; Benloucif et coll., 2008; Klerman et coll., 2002).

Le contrôle de la synthèse de mélatonine

Le contrôle principal de la synthèse de mélatonine est exercé par les fibres des neurones sympathiques post-ganglionnaires. Une lésion de ces neurones abolit le rythme de sécrétion de la mélatonine et le cycle lumière-obscurité de sa production (Arendt, 1995, p.50). Les neurones sympathiques post-ganglionnaires (nervi conarii) sécrètent de la noradrénaline. La glande pinéale contient des récepteurs à

⁴ Le métabolisme de la mélatonine se fait principalement dans le foie et en 2^e lieu dans les reins. La demi-vie est d'environ 45 minutes (Arendt, 1995 provient des travaux de Bojkowski, 1988)

noradrénaline qui contrôle l'activité de 5-HT-N-Acétyltransférase (NAT) impliquée avec le HIOMT dans la synthèse de mélatonine. Une lésion de la voie RHT abolit le rythme d'activité de NAT dans les pinéaloctes ce qui suggère que la lumière est médiatrice de la synchronisation de l'activité de NAT (Moore et Klein, 1974). Même si HIOMT est l'enzyme qui permettra la synthèse finale de la mélatonine, le NAT a une importance plus grande en raison de sa sensibilité aux changements de lumière. Le NAT diminue substantiellement lors de l'administration de lumière vive au cours d'une période d'obscurité (Arendt, 1986) alors que HIOMT change peu avec les variations de lumière (Wiechmann, 1986).

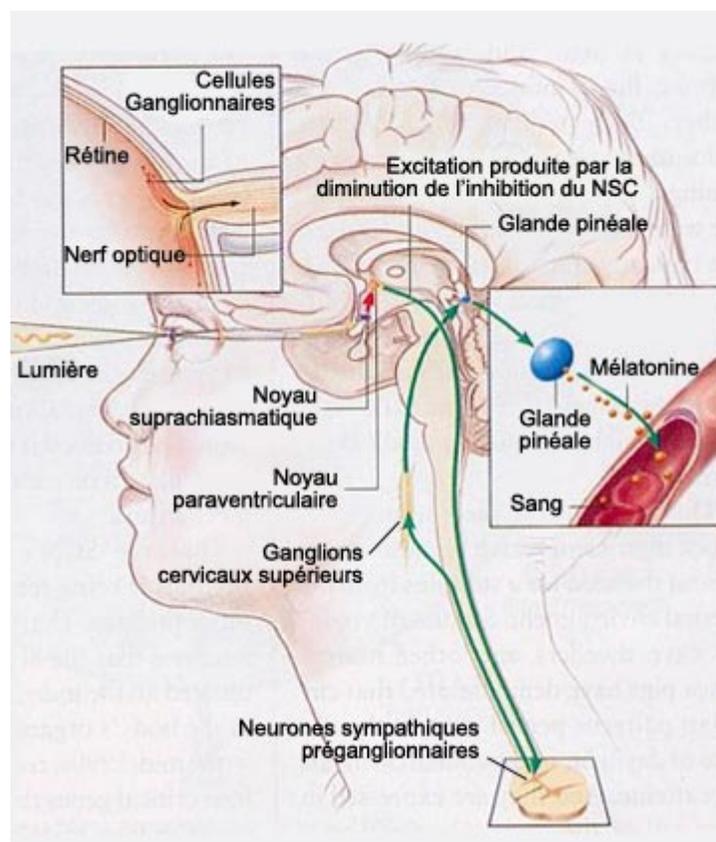


Figure 8. Schéma du circuit neuronal des NSCs à la glande pinéale. Tiré de: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_11/a_11_cr/a_11_cr_hor/a_11_cr_hor.html

La sécrétion de la mélatonine a la propriété d'être supprimée par l'exposition rétinienne à la lumière chez l'humain (Lewy et coll, 1980). Une lumière blanche d'une intensité de 200 ou 300 lux (Bojkowski et coll., 1987; Nathan et coll., 1999a) et même une intensité aussi faible que 17 lux de lumière bleu-vert (509nm) est suffisante pour induire une suppression significative de la sécrétion (Brainard et coll., 1988). De façon à mieux comprendre l'effet de l'intensité de la lumière sur la suppression de mélatonine, Zeitzer et coll. (2000) ont réalisé une étude où ils ont mesuré la suppression induite par des stimuli de différentes intensités mais de même durée. Ils ont réussi à modéliser la courbe intensité-réponse de la lumière sur la suppression à l'aide d'une fonction logistique sigmoïdale (de type Naka Rushton). Ils en concluent qu'il y a un seuil d'intensité lumineuse en-deçà duquel la suppression ne peut se produire (estimé à 80 lux), une intensité lumineuse où la sensibilité est plus élevée (entre 80 et 160 lux) et un point de saturation (estimé à 200 lux). Au-delà d'un seuil de réactivité minimal, il y a une relation directe entre l'intensité du stimulus et la suppression (McIntyre et coll., 1989; Thapan et coll., 2001; Zeitzer et coll., 2000⁵) jusqu'à l'atteinte d'un plateau. Une courbe très similaire a été obtenue pour le changement de phase avec un seuil minimal de réactivité et un point de

⁵ Zeitzer et coll. (2000) ont testé l'effet d'un stimulus lumineux de différentes intensités (entre 3 lux et 9100 lux) à la fois sur la phase circadienne et la suppression de mélatonine. Ils ont réussi à modéliser la courbe intensité-réponse de la lumière sur la phase et la suppression à l'aide d'une fonction logistique sigmoïdale (de type Naka Rushton) à partir de laquelle ils ont isolé 3 paramètres soit le seuil minimal de réactivité (estimé à 80 lux pour la suppression et à 15 lux pour le changement de phase), l'intensité à laquelle apparaît la saturation de la réponse (200 lux pour la suppression et 550 lux pour la phase) ainsi qu'un paramètre de sensibilité correspondant à l'intensité lumineuse nécessaire pour produire 50% de la réponse maximale qui se situe entre 80 et 160 lux. Ce qui signifie qu'une intensité lumineuse d'environ 100 lux est suffisante pour induire 50% de la suppression de mélatonine qui est obtenue à 9100 lux. Ces résultats ont été obtenus à la suite d'une exposition de 6,5h centrée 3,5 heures avant le Tmin, période où la sensibilité du système circadien est maximale. L'intensité lumineuse dans la salle d'expérimentation à l'extérieur des périodes d'exposition au stimulus lumineux était inférieure à 10 lux.

saturation à des intensités très similaires. L'équipe de Zeitzer et coll. (2000) est une des seules à avoir tenté un parallèle entre l'effet de la lumière sur la phase circadienne et la suppression de mélatonine.

La suppression de la sécrétion de mélatonine par la lumière est quantifiable après 10-15 minutes d'exposition au stimulus (Leproult et coll., 2001; Lewy et coll., 1980) et plusieurs études ont montré que la suppression maximale est obtenue après une heure d'exposition au stimulus lumineux (Bojkowski et coll., 1987; McIntyre et coll., 1989; Nathan et coll., 1997).

Les études récentes ont également montré que le degré de suppression de la sécrétion de mélatonine est modulé par la longueur d'onde du stimulus lumineux. À nombre égal de photons, la lumière bleue de 480nm entraînera un niveau de suppression deux fois plus grand qu'une lumière de 555nm, qui correspond à la sensibilité maximale en vision photopique (Cajochen et coll., 2005; Lockley et coll., 2003).

En résumé, la photoréception circadienne est liée à un système de détection de la lumière provenant des cellules ganglionnaires à mélanopsine via la voie RHT particulièrement sensible à une lumière bleue de 480nm. L'entraînement circadien basé sur le cycle lumière-obscurité dépend essentiellement de cette voie de transmission qui achemine l'information aux NSCs et éventuellement à la glande pinéale. Le rythme de sécrétion de la glande pinéale est étroitement lié à la perception de cette information lumineuse, car la présence de lumière inhibe via l'activité de NAT, la production de mélatonine. Il a d'ailleurs récemment été démontré chez des patients aveugles, dont les photorécepteurs classiques ne sont pas

fonctionnels, que la lumière bleue permet d'entraîner le rythme circadien et de supprimer la mélatonine (Czeisler et coll., 1995; Lockley et coll., 1997; Zaidi et coll., 2007a). Faisant ici la preuve que la photoperception circadienne est distincte de la photoperception visuelle, mais aussi qu'il y a un lien étroit entre l'entraînement circadien et la sécrétion de mélatonine. La lumière permettant la modification de la phase circadienne permet également de supprimer la mélatonine, il est fort possible que le mécanisme d'ajustement de la sécrétion de mélatonine par la lumière soit impliqué dans le processus d'ajustement circadien. Les modélisations de Zeitzer et coll. (2000) semblent effectivement démontrer qu'il s'agit d'un seul et même système. Ainsi, le changement de sensibilité du système circadien ayant un effet sur la phase peut être directement mesuré par le changement de suppression de mélatonine induit par un stimulus lumineux.

1.2.5. Les effets stimulants de la lumière sur le système nerveux et la vigilance

Parmi les autres fonctions non visuelles de la lumière, il y a les effets stimulants induits par la lumière. Ces effets se manifestent sur les fonctions physiologiques (température corporelle, rythme cardiaque, etc) et sur des aspects liés à la vigilance et à la performance.

On a d'abord cherché à démontrer la présence de l'effet stimulant par la lumière et ensuite d'en expliquer le mécanisme d'action. Afin d'identifier la présence d'un tel effet, les chercheurs ont voulu vérifier les effets de l'administration de lumière vive lorsque le niveau de vigilance est à son minimum. Le meilleur moment se présente lorsque la propension au sommeil est la plus élevée c'est-à-dire

après au moins 16 heures d'éveil ou encore lorsque la propension circadienne au sommeil est la plus élevée c'est-à-dire lorsque la température corporelle est au minimum et que la sécrétion de mélatonine est au maximum donc durant la nuit. Le mécanisme d'action sous-jacent aux effets stimulants de la lumière est que celle-ci supprime la sécrétion de mélatonine permettant de contrer les propriétés soporifiques qui lui sont reconnues. Donc, en diminuant la fatigue causée par la mélatonine, on recouvrerait un niveau d'activation physiologique et de vigilance plus élevé.

Les effets de la lumière vive administrée la nuit

Lorsque la lumière vive est administrée la nuit, elle exerce un effet immédiat (< 15 minutes) sur les fonctions physiologiques. En plus de supprimer la mélatonine, la lumière active le système nerveux autonome, augmente la température corporelle ainsi que le rythme cardiaque et diminue la puissance spectrale des ondes corticales associées au sommeil et à la perte de vigilance mesurées par un EEG d'éveil (cf Figure 9) (Badia et coll., 1991; Cajochen et coll., 2000; Daurat et coll., 1996; French et coll., 1990; Lavoie et coll., 2003; Myers et Badia, 1993; Rüger et coll., 2006).

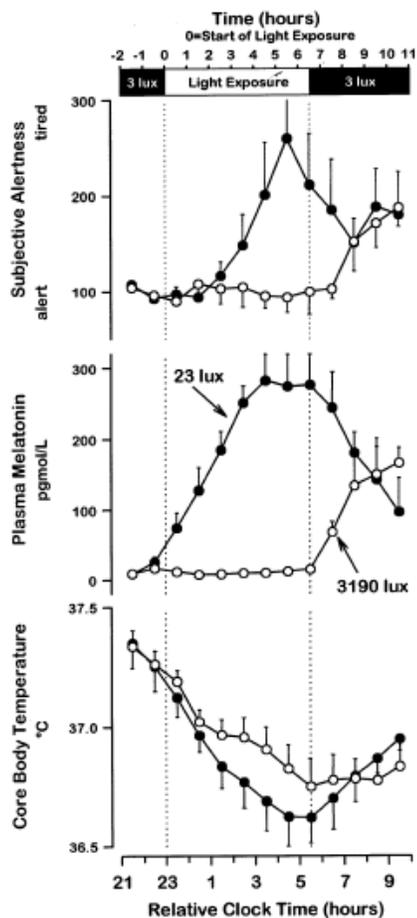


Figure 9. Les effets de la lumière vive administrée la nuit. Représentation d'une exposition de 6.5h de lumière vive (3000 lux) pendant la nuit sur la vigilance subjective, la sécrétion de mélatonine et la température corporelle. Tiré de Cajochen et coll., 2000.

Les effets de la lumière vive sur des mesures de vigilance et de performance sont moins nets. En ce qui a trait aux évaluations subjectives de la vigilance, mesurées à l'aide d'échelles visuelles analogues ou du Karolinska Sleep Scale (KSS), les sujets notent généralement une amélioration de la vigilance (Badia et coll., 1991; Cajochen et coll., 2000; Campbell et Dawson, 1990; Daurat et coll., 1996; Lockley et coll., 2006; Myers et Badia, 1993; Rüger et coll., 2006) lorsque

l'on compare une condition de lumière vive à une condition de lumière tamisée. Cependant, Lavoie et coll. (2003), n'ont obtenu aucune différence entre une condition expérimentale et une condition contrôle où ils ont utilisé une lumière rouge de faible intensité suggérant la possibilité d'un effet placebo. Quant aux mesures de performance, des tâches diverses ont été utilisées, certaines impliquant des temps de réaction simples ou complexes (avec traitement cognitif), d'autres nécessitant un travail cognitif de réflexion (arithmétique, mémorisation, correction de texte). Dans certains cas, il n'y a aucun effet de la condition lumineuse, dans d'autres, on note la présence d'un effet mais celui-ci n'est pas soutenu tout au long de la période d'exposition à la lumière (Campbell et Dawson, 1990; Daurat et coll., 1993; Daurat et coll., 1996; French et coll., 1990; Lavoie et coll., 2003).

Malgré la diversité des études en termes de durée et de moment d'exposition au stimulus, la lumière administrée pendant la nuit semble efficace pour contrecarrer les effets de la fatigue en stimulant le système nerveux autonome et en améliorant la vigilance subjective et la performance à des tâches cognitives. Par contre, il est à noter que la performance est améliorée lorsque la lumière est présentée en début de nuit (correspondant à la suppression du *Onset* de mélatonine) alors que la lumière en milieu de nuit a peu d'effet sur la performance même si la mélatonine est supprimée et que l'activation biologique persiste (Lavoie et coll., 2003). Ces particularités suggèrent que les effets stimulants de la lumière sont reliés à d'autres mécanismes d'action que celui de la sécrétion de mélatonine et que la lumière vive ne peut contrer efficacement une pression homéostatique au sommeil élevée.

Les effets de la lumière vive administrée le jour

Les effets spécifiques de la lumière vive administrée pendant la journée sont encore plus difficiles à circonscrire que lorsque la lumière est administrée la nuit en raison de la disparité des protocoles de recherche qui ont étudié ce phénomène. Parmi les effets sur le SNA, l'administration de lumière vive en début de journée (entre 5:00 et 8:00) a pour conséquence de supprimer la mélatonine et d'augmenter la concentration de cortisol (Leproult et coll., 2001). Les effets de la lumière vive administrée en après-midi sont mitigés. La majorité des chercheurs n'ont pas identifié d'effet sur le SNA (rythme cardiaque, température corporelle, cortisol, mélatonine) (Badia et coll., 1991; Leproult et coll., 2001; Rüger et coll., 2006). Seuls Grünberger et coll. (1993) ont observé des effets sur des mesures de contraction pupillaire et sur la conductibilité électrodermale après 3 heures d'exposition à 2500 lux de façon intermittente, répartie entre 9h30 et 16h. Par contre, des études ont montré que la lumière vive en après-midi a un effet stimulant sur l'activité corticale (bandes de fréquences alpha et theta) et sur la réduction des mouvements oculaires lents (Kaida et coll., 2006; Phipps-Nelson et coll., 2003). Une étude effectuée à l'aide de la résonance magnétique montre un effet direct de la lumière administrée pendant la journée (soit 5 heures après le réveil) sur le thalamus postérieur et sur des structures corticales impliquées dans les processus attentionnels comme l'hippocampe, le précuneus, le sillon intrapariétal, le gyrus cingulaire antérieur et le gyrus temporal supérieur droit (Vandewalle et coll., 2006).

La lumière vive administrée de façon continue (4 heures et plus) pendant la journée améliore la vigilance subjective mesurée à l'aide de l'EVA ou du KSS (Phipps-Nelson et coll., 2003; Rüger et coll., 2006). Il est à noter que Lafrance et coll. (1998) n'obtiennent aucune différence à l'EVA en administrant une lumière de 10 000 lux ou une lumière rouge (100 lux) entre 9h et 13h30 après une légère privation de sommeil, ni d'effets significatifs sur un test de latence au sommeil diurne. Parmi les études qui ont administré la lumière de façon intermittente, une exposition de 30 minutes améliore la vigilance (Grünberger et coll., 1993; Kaida et coll., 2006) mais 15 minutes semblent insuffisantes puisque l'amélioration n'est pas significative (Iskra-Golec et Smith, 2008).

Plusieurs études ont mesuré les effets de la lumière sur la performance à l'aide de tests de temps de réaction. La durée de l'exposition au stimulus lumineux a une importance sur les effets directs de la lumière. Une durée minimale d'une heure d'exposition est nécessaire pour améliorer le temps de réaction et diminuer le nombre d'erreurs (Grünberger et coll., 1993; Leproult et coll., 2001 (en avant-midi seulement après une privation de sommeil); Phipps-Nelson et coll., 2003). Toutefois l'étude de Lafrance et coll. (1998) malgré une amélioration du temps de réaction, comporte aussi une augmentation du nombre d'erreurs ce qui diminue la performance. Les expositions de 30 minutes et moins n'ont pas d'effet sur le temps de réaction (Grünberger et coll., 1993; Iskra-Golec et Smith, 2008; Kaida et coll., 2006). Parmi les rares études sur les effets de l'intensité lumineuse sur des tâches cognitives nécessitant un traitement complexe de l'information, Grünberger et coll (1993) obtiennent un effet significatif après au moins deux heures d'exposition

intermittente à 2500 lux alors que Iskra-Golec et Smith (2008) n'obtiennent pas de différence à une intensité de 4000 lux mais présentée en 6 blocs de 15 minutes entre 11h et 16h.

Les études récentes sur la lumière et la vigilance montrent une sensibilité particulière du système circadien à la longueur d'onde de 480nm. Indépendamment de l'intensité, la présence de courtes longueurs d'onde améliore la vigilance et la performance. Lorsque la lumière est administrée la nuit en situation de privation de sommeil, Lockley et coll. (2006) notent une amélioration de la vigilance (KSS, KDT) et de la performance (PVT) due à la lumière bleue (460nm) comparativement à une lumière de 555nm. De même, une étude réalisée sur le terrain modifiant l'éclairage d'une entreprise de service par l'utilisation de néons diffusant dans les courtes longueurs d'onde a permis de démontrer des effets bénéfiques de la lumière bleutée administrée pendant la journée sur un ensemble de mesures subjectives de vigilance soit KSS, concentration, fatigue, vitalité, activité et énergie en plus d'une moins grande fatigue oculaire (Viola et coll., 2008)⁶.

L'effet immédiat de l'intensité lumineuse sur le niveau d'activation a été démontré à plusieurs reprises et semble lié à une amélioration de la vigilance subjective. Cependant, les effets sur la performance nécessitent une durée d'exposition plus longue. Un des problèmes majeurs dans l'administration d'un traitement lumineux est la difficulté de créer une condition placebo qui pourra équilibrer les attentes du sujet. À cet égard, l'étude de Lafrance et coll. (1998) est particulièrement bien réalisée dans la mesure où l'on a neutralisé l'effet de la faible

⁶ Hedge (2000) rapporte une étude où l'utilisation de la lumière naturelle dans les salles de classe augmente la performance d'environ 20% en français et en mathématique comparativement à un groupe contrôle (possibilité d'un effet combiné de l'intensité et de la longueur d'onde de la lumière).

intensité par l'utilisation d'une lumière rouge. D'ailleurs, c'est la seule étude où l'on ne trouve pas d'effet entre la condition expérimentale et la condition placebo sur une mesure de latence au sommeil et l'EVA lorsque la lumière est administrée le matin après une privation de sommeil. Par contre, il s'agit également de la seule étude utilisant une intensité aussi élevée de lumière vive (10 000 lux). Il est possible que cette forte intensité soit difficile à supporter et entraîne des effets pervers. Notons qu'une intensité de 4000 lux est perçue négativement par les sujets et cause de l'inconfort et de la fatigue visuelle (Iskra-Golec et Smith, 2008). L'étude des effets de l'intensité lumineuse nécessite de considérer les effets négatifs d'une intensité trop élevée, ce qui rejoint les conclusions de Knez et Enmarker (1998) spécifiant que l'appréciation subjective de l'environnement lumineux a plus d'importance que l'intensité réelle sur des évaluations subjectives de l'humeur ou de la vigilance.

La seule étude qui porte sur les effets à long terme de la lumière sur la performance en tenant compte de l'effet placebo est l'étude de Viola et coll. (2008), où l'on a mesuré l'humeur et la vigilance subjective après 4 semaines d'exposition à la condition lumineuse mais de faible intensité (environ 300 lux). Par ailleurs, dans l'étude de Grünberger et coll. (1993), les effets de la lumière sur la performance commencent à se manifester en fin de journée; il est donc possible que les effets de lumière soient cumulatifs. Les effets de l'intensité lumineuse échelonnée sur plusieurs jours d'exposition n'ont, à notre connaissance, jamais été étudiés sur la performance.

1.2.6. Les effets de la lumière sur l'humeur

La lumière est probablement impliquée dans les centres de régulation de l'humeur. D'ailleurs la dépression saisonnière est une pathologie où la restriction de lumière dans l'environnement est associée à de la fatigue intense, à une diminution de la vigilance et à une humeur négative. La luminothérapie chez ces patients permet de prévenir l'apparition des symptômes ou de restaurer l'humeur et les symptômes de fatigue (Burgess et coll., 2004a; Glickman et coll., 2006; Golden et coll., 2005). L'efficacité de la luminothérapie a également été démontrée chez certains patients dépressifs et chez des personnes souffrant de variations saisonnières légères du niveau de vigilance.

Les effets de l'administration de lumière vive pendant la journée sur l'humeur des sujets normaux semblent également dépendre de la durée d'exposition au stimulus lumineux. L'exposition à la lumière vive pour une courte durée allant jusqu'à 90 minutes n'est pas associée à des changements d'humeur (Iskra-Golec et Smith, 2008; Veitch, 1997). Cependant, dans les études où l'on a mesuré les effets à long-terme des variations de lumière dans l'environnement (plusieurs mois), l'humeur devient plus négative lorsqu'il y a une diminution de l'exposition à la lumière naturelle due aux variations de la photopériode (ann het Rot et coll., 2008; Einon, 1997; Küller et coll., 2006; Park et coll., 2007). De même, l'étude de Partonen et Lönnqvist (2000) consistait à administrer un traitement lumineux à l'aide de panneaux lumineux pendant plusieurs semaines auprès des employés d'une entreprise. L'exposition à une lumière de forte intensité a entraîné une humeur plus positive. Du reste, plusieurs travailleurs souffrent de symptômes dont la fatigue et

l'irritabilité qui pourraient en partie être liés au manque de lumière dans l'environnement de travail (Begemann et coll., 1997; Crompton, 1995; Gervais 1993; Gervais et coll., 2006).

Tout comme dans l'étude des effets de la lumière sur la vigilance, il est difficile de départager l'effet réel de la lumière d'un effet placebo dû aux attentes des sujets (Partonen et Lönnqvist, 2000; Veitch 1997). Par exemple, dans l'étude de Partonen et Lönnqvist (2000) les attentes des participants n'ont pas été contrôlées.

Le confort subjectif lié à l'appréciation de l'environnement lumineux semble avoir plus d'effet sur l'humeur que l'intensité objective de lumière. D'ailleurs, selon l'étude de Küller et coll. (2006), la préférence personnelle des sujets quant au niveau d'éclairage semble être déterminante de l'humeur et de la satisfaction.

1.3. Les relations entre le système visuel et le système circadien

Plusieurs études ont tenté d'identifier les liens entre les photorécepteurs classiques et la photoperception non-visuelle, chaque type de photorécepteur comportant un pigment qui lui est spécifique. À l'aide de manipulations génétiques chez l'animal, il a été possible d'isoler chacun des photorécepteurs et d'identifier leur contribution spécifique sur l'entraînement circadien.

De façon à évaluer si la mélanopsine est totalement responsable de l'entraînement circadien, des chercheurs ont mesuré la capacité de changement de phase circadienne à la suite d'un stimulus lumineux chez des souris dont le gène de mélanopsine a été inactivé (*Opn4 -/-*). Ces souris présentent un rythme endogène normal en obscurité constante et la capacité d'entraînement dans un cycle lumière-

obscurité. Toutefois l'amplitude du changement de phase est réduite (He et coll., 2003; Lucas et coll., 2003; Panda et coll., 2002, 2003; Ruby et coll., 2002). Quant aux souris sans cône et sans bâtonnet (rdta cl, rd/rd cl, Rho-/- Cnga3 -/-) mais avec mélanopsine, elles montrent une bonne réponse à un stimulus lumineux (509 nm) permettant un changement de phase circadienne (Barnard et coll., 2004; Freedman et coll., 1999; Hattar et coll., 2003) et une suppression normale de mélatonine (Lucas et coll., 1999). Ce qui suggère que la mélanopsine n'est pas absolument requise dans la génération d'un rythme circadien mais qu'à elle-seule, elle est suffisante pour réaliser l'entraînement. Les études chez les humains avec perte partielle ou complète de la vision montrent que la suppression de mélatonine par la lumière continue à être normale ainsi que la capacité d'entraînement en autant que la voie RHT soit fonctionnelle (Czeisler et coll., 1995; Lockley et coll., 1997; Zaidi et coll., 2007a). Les souris ayant subi un triple *knock-out* soit une inactivation du gène de mélanopsine et l'inactivation de la cascade de phototransduction des cônes et des bâtonnets (Opn4 -/- Gnat -/- Cnga3 -/-) malgré l'apparence d'une rétine normale démontré par une histologie, ne présentent plus aucune réceptivité à la lumière, aucune vision, ni d'entraînement circadien, de réflexe pupillaire et de réponse de masquage à la lumière (Hattar et coll., 2003). Le système des cônes et des bâtonnets ainsi que les cellules ganglionnaires photosensibles sont donc complètement responsables de l'information lumineuse transmise aux NSCs.

La contribution des cônes et des bâtonnets au mécanisme d'entraînement

Aggelopoulos et Meissl (2000) ont établi que les cellules des NSCs du rat répondent à des stimulations lumineuses provenant des bâtonnets et des cônes alors que Belenky et coll. (2003) ont identifié que 30% des cellules ganglionnaires à mélanopsine reçoivent un input des cônes et des bâtonnets via les cellules bipolaires et amacrines. Les photorécepteurs classiques contribuent donc aux fonctions non-visuelles via les cellules ganglionnaires et également via la voie GHT (Güler et coll., 2008).

Chez les souris sans cônes (cl, *coneless*), la capacité de changement de phase n'est pas altéré (Freedman et coll., 1999; Lucas et coll., 2001a). Chez les souris où il n'y a que les cônes (Opn4 *-/- rd/rd*), le rythme endogène est normal en obscurité mais la souris est incapable de s'entraîner dans un environnement cyclique lumière-obscurité (Panda et coll., 2003). Les cônes seraient donc peu impliqués dans l'entraînement circadien chez les rongeurs. Cependant, les études de Dacey et coll. (2005) chez les primates montrent que les cônes envoient un signal aux ipRGCs et que l'effet varie en fonction de la longueur d'onde de la lumière notamment par l'activation des cônes S, donc par la voie coniocellulaire. Ces cellules projettent vers les noyaux géniculés latéraux et innervent les NSCs par la voie géniculohypothalamique.

Chez les souris sans bâtonnets (*rd/rd* et *rdta*), l'entraînement circadien est semblable à celui des souris sauvages (wild-type : WT) (Lucas et coll., 2001; Panda et coll., 2003, Provencio et coll., 1994). Cependant, lorsque le changement de phase est effectué avec un stimulus lumineux de très faible intensité (<2 lux) la majorité

des souris rd/rd sont incapables de s'entraîner alors que les WT en sont encore capables (Mrosovsky, 2003). Les ipRGCs sont moins sensibles à la lumière que les bâtonnets et en situation de pénombre, les bâtonnets semblent prendre le relais pour signaler les variations de lumière aux ipRGCs.

Ces études suggèrent que les bâtonnets ainsi que les cellules ganglionnaires photosensibles sont les cellules visuelles responsables de l'entraînement circadien. Cependant, la majorité des études sont faites auprès de rongeurs qui sont nocturnes et qui présentent une proportion moindre de cônes que l'humain. Il est possible que la contribution des cônes à l'entraînement circadien soit plus importante chez l'humain tel que nous le laisse présager l'étude de Dacey et coll. (2005).

2. LA SENSIBILITÉ À LA LUMIÈRE

2.1. La sensibilité rétinienne

2.1.1. La mesure de sensibilité rétinienne

La sensibilité de la rétine à la lumière dépend de la quantité de pigment disponible pour capter les photons. Pour évaluer la sensibilité en vision scotopique, une période d'adaptation à l'obscurité de 30 minutes est nécessaire avant le test de façon à ce que la rhodopsine soit presque entièrement régénérée (Pearlman, 1978). En vision photopique, une lumière ambiante de faible intensité (15 à 30 cd.m⁻²) permet de saturer les bâtonnets et d'isoler les cônes.

L'électrorétinogramme offre une mesure très précise du fonctionnement de la rétine en décortiquant la réponse provenant des cônes, des bâtonnets et des potentiels de deuxième ordre. La mesure de l'amplitude et du temps de culmination des ondes à diverses intensités de flash permet de déterminer si la rétine est fonctionnelle mais aussi d'évaluer plus précisément les modifications de la rétine dans le temps. Cette mesure est principalement utilisée en milieux cliniques en vue de quantifier la perte de vision associée à diverses pathologies visuelles (rétinite pigmentaire, héméralopie, etc.) ou de déficits fonctionnels résultants d'une autre pathologie (ex. diabète). Un protocole standard a été suggéré par l'ISCEV (Marmor et coll., 2004) pour l'utilisation de l'ERG en clinique. Cependant, ce protocole recommande de n'utiliser que trois intensités de flash en condition scotopique (scotopique pure, scotopique mixte et scotopique mixte élevée) et une seule intensité en photopique, ce qui est peu propice à évaluer des modifications subtiles de sensibilité de la rétine c'est-à-dire un même type de réponse apparaissant à une intensité de stimulation légèrement

inférieure ou supérieure car les écarts entre les intensités sont trop grands et provoquent des réponses différentes.

L'utilisation de l'ERG auprès d'une population non atteinte de déficits visuels a permis de perfectionner la technique par l'élaboration de courbes de luminance-réponse où l'on évalue l'amplitude maximale des ondes en fonction de différentes intensités lumineuses. De ces courbes, des paramètres de sensibilité ont été définis dont le $\log K^7$, soit l'intensité nécessaire pour atteindre 50% du V_{\max} , qui représente plus spécifiquement la sensibilité, et le V_{\max} qui est le plateau de la courbe et représente la saturation de la réponse à de fortes intensités. D'autres paramètres sont également utilisés pour mieux qualifier les variations de sensibilité. Par exemple, la comparaison des temps de culmination, pourrait être un indicateur de sensibilité. L'amplitude de l'onde-a au V_{\max} et l'intensité à laquelle est obtenue le V_{\max} peuvent également être interprétés pour évaluer la sensibilité (Beaulieu et coll., 2009). Les courbes de luminance-réponse ont permis de mettre en évidence que les dépressifs saisonniers sont moins sensibles à la lumière en condition scotopique que des sujets normaux (Hébert et coll., 2002a, 2004; Lavoie et coll., 2009).

2.1.2. Les facteurs pouvant influencer la sensibilité rétinienne

Peu d'études ont réussi à démontrer directement une différence de sensibilité rétinienne à la lumière alors que plusieurs études ont révélé que la valeur du V_{\max} fluctue dans le temps et selon les individus. Entre autres, une forte pigmentation de l'œil est associée à une moins grande amplitude de l'onde-b (Wali et Leguire, 1992). Bien que l'amplitude de l'onde-b serait plus grande chez les femmes que chez les

⁷ Les différents paramètres sont décrits dans la section Méthodologie.

hommes, aucune différence de sensibilité n'a clairement été démontrée (Brûlé et coll., 2007; Jäggle et coll., 2006). Toutefois, chez la femme en âge de procréer, le V_{\max} est plus élevé au cours de la phase folliculaire que lors de la phase lutéale du cycle menstruel ce qui pourrait indiquer indirectement une augmentation de la sensibilité lors de la phase folliculaire (Brûlé et coll., 2007). Il existe également des différences circadiennes de sensibilité à la lumière; la nuit, l'amplitude de l'onde-b et la valeur du $\log K$ sont réduites alors que le temps de culmination est plus long comparativement au jour (Hankins et coll., 1998, 2001; Rufiange et coll., 2002b). De plus, on a mis en relation la sécrétion de mélatonine avec les mesures obtenues à l'ERG; il en ressort qu'en condition photopique, l'amplitude de l'onde-b est réduite lorsque la concentration salivaire de mélatonine est élevée (Rufiange et coll., 2002b).

La variation de la sensibilité à la lumière, comme on le retrouve dans les variations circadiennes de la réponse de la rétine, est sous le contrôle principal de deux neurotransmetteurs, la dopamine et la mélatonine.

La dopamine est sécrétée par les cellules amacrines. Toutes les cellules de la rétine, incluant les cellules de Müller et l'épithélium pigmentaire, ont des récepteurs de dopamine. La sécrétion de dopamine est élevée le jour et stimulée par la lumière. Elle a pour rôle de faciliter le signal provenant des cônes et de réduire le signal provenant des bâtonnets en diminuant l'intensité du courant d'obscurité des bâtonnets et en favorisant le couplage cône-bâtonnet permettant au signal des cônes de passer par le circuit des bâtonnets (Krizaj et coll., 1998). Les neurones dopaminergiques signalent le début de la période de lumière et l'augmentation de la sensibilité à la lumière (Marc, 2004; Witkovsky, 2004).

La mélatonine, à l'opposée de la dopamine, signale l'obscurité. L'origine de la sécrétion et les mécanismes d'action sont moins connus que ceux de la dopamine. La mélatonine serait sécrétée par les photorécepteurs (Doyle et coll., 2002) et les récepteurs de mélatonine sont répartis dans la rétine (Vanecek, 1988). Il s'agit d'un système en interaction où, la nuit, la mélatonine supprime la dopamine, alors que le jour, la dopamine inhibe la mélatonine, produisant ainsi un rythme en contre phase. D'ailleurs, le prolongement de la lumière pendant la période habituelle d'obscurité entraîne une réponse à l'ERG dont l'amplitude et le temps de culmination est semblable à un enregistrement diurne bloquant ainsi l'apparition de mélatonine et l'inverse, le prolongement de la période d'obscurité pendant le jour, entraîne une réponse typique d'obscurité (Marc, 2004; Witkovsky, 2004). La mélatonine a pour effet de freiner l'action de la dopamine. Les rythmes circadiens dans la rétine permettraient d'anticiper les changements d'illumination entre le jour et la nuit et ces neurotransmetteurs seraient donc impliqués dans l'adaptation à la lumière et à l'obscurité (Green et Behar, 2004).

2.2. La sensibilité circadienne

2.2.1. La mesure de sensibilité circadienne

La lumière perçue par la rétine est acheminée aux NSCs dont les cellules réagiront par l'activation de certains gènes (c-fos, PER1, PER2, etc). De cette activation, un signal de synchronisation sera émis qui influencera la sécrétion d'hormones qui aura une incidence sur plusieurs fonctions biologiques et un effet de rétroaction direct sur les NSCs. Il a été démontré que les NSCs présentent des

propriétés de sommation spatiale de la lumière c'est-à-dire que la lumière a des propriétés additives sur l'activité des NSCs : par exemple, l'exposition des deux yeux à une source lumineuse est plus efficace que l'exposition d'un seul œil (Brainard et coll., 1997; Muscat et Morin, 2005). On peut en déduire que la quantité de lumière intégrée par les NSCs varie en fonction de la quantité de lumière présente dans l'environnement. Plus le signal lumineux reçu par les NSCs est net et important, meilleur sera le signal donné aux structures qui en dépendent. L'ajustement de sensibilité du système circadien pourrait se faire par divers mécanismes adaptatifs dont une adaptation des photorécepteurs rétiniens, par un changement de sensibilité des neurones du NSC par l'action des neurotransmetteurs, par le système de rétroaction de la glande pinéale vers les NSCs ou au niveau périphérique par l'ajustement des systèmes de sécrétion hormonale. Peu importe l'origine de la modification de sensibilité du système circadien, il en résultera une modification sur les marqueurs de phase qui s'ajusteront au signal reçu. Il est donc possible de mesurer la sensibilité du système circadien à un stimulus lumineux donné par les effets du stimulus sur la phase circadienne (Morin, 1994) ou par un test de suppression de mélatonine par la lumière (Brainard et coll., 1988).

La modification de la phase circadienne

Une méthode fréquemment utilisée pour mesurer la sensibilité circadienne est la modification de la phase circadienne par la lumière. Chez l'animal, principalement les rongeurs, on utilise le rythme activité-repos par période de 24 heures pour évaluer le rythme circadien (De Coursey, 1960; Wollnik et Turek, 1989). L'administration

de lumière au début de la nuit subjective aura pour effet de décaler la phase circadienne à une phase plus tardive. Ainsi, il sera possible d'évaluer la sensibilité du système en mesurant le nombre de minutes de décalage induit par le stimulus lumineux. Si, pour un même stimulus lumineux administré au même moment de la phase circadienne, le changement de phase est plus prononcé chez un animal que chez un autre, on pourra en déduire que cet animal est plus sensible à la lumière que l'autre. Chez l'humain, les variations de phase circadienne sont généralement mesurées par la phase de la température corporelle ou la phase de sécrétion de mélatonine. Comme chez l'animal, l'administration de lumière en début de soirée a pour effet de décaler la phase à une phase plus tardive, alors que l'administration de lumière en fin de nuit produit une avance de phase (Khalsa et coll., 2003; Minors et coll., 1991). Ainsi, en s'assurant d'administrer le stimulus lumineux toujours à un moment précis du cycle, il devient possible d'inférer la sensibilité du système circadien en fonction de l'ampleur du changement de phase obtenu. Bien que cette méthode soit beaucoup utilisée chez l'animal, elle est moins en usage chez l'humain parce qu'elle nécessite un contrôle important du moment de l'administration d'un stimulus lumineux et nécessite la mesure des rythmes circadiens durant plusieurs jours.

Le test de suppression de mélatonine

L'autre méthode fréquemment utilisée est la technique de suppression de la sécrétion de mélatonine par la lumière. Il a été démontré que la lumière supprime la sécrétion et cette suppression dépend de l'intensité du stimulus lumineux (Aoki et

coll., 1998; Brainard et coll., 1988; McIntyre et coll., 1989; Zeitzer et coll., 2000).

Un stimulus de faible intensité entraînera une faible suppression alors qu'un stimulus de très forte intensité pourra entraîner une suppression complète. De plus, il semble que la durée d'administration ait un effet. Il existe un effet de compensation de l'intensité par la durée d'exposition tel qu'un stimulus de faible intensité administré sur une plus longue durée aura le même effet qu'un stimulus plus court de forte intensité (Aoki et coll., 1998). Pour mesurer la sensibilité circadienne, il est préférable d'utiliser un stimulus dont l'intensité produira environ 50% de suppression. Ainsi, il devient possible de mesurer des variations de la suppression sans effet de plancher ou de plafond. Une suppression élevée sera un indice d'une plus grande sensibilité à la lumière et on inférera une sensibilité accrue du système circadien.

L'administration du stimulus lumineux, particulièrement de faible intensité, en début de nuit aura un effet plus important sur la suppression de mélatonine que la lumière administrée en fin de nuit (Trinder et coll., 1996). De plus comme l'effet de la lumière est très rapide sur la suppression, cela permet d'obtenir une mesure immédiate de l'effet de la lumière sur le système circadien. Pour quantifier les variations de sensibilité à l'aide du test de suppression, il est d'usage de calculer le pourcentage de suppression obtenu après une période définie de temps (30 – 60 – 90 minutes) d'exposition au stimulus relativement à la concentration de mélatonine immédiatement avant l'exposition à la lumière.

Zeitzer et coll. (2000) ont montré de bonnes corrélations entre le changement de phase et le pourcentage de suppression ce qui signifie que la mesure de sensibilité peut s'effectuer autant avec une méthode qu'avec l'autre.

2.2.2. Les facteurs pouvant influencer la sensibilité circadienne

La sensibilité du système circadien peut varier d'un individu à l'autre en fonction de la capacité à détecter la lumière dans l'environnement. Bien que la concentration de mélatonine soit en moyenne plus élevée chez les femmes que chez les hommes, il n'y a aucune différence de suppression entre les sexes (Nathan et coll., 2000). Nathan et coll. (1999) ont noté une diminution de la concentration de mélatonine dans le sang avec l'âge, cependant, il n'y a aucune différence quant au pourcentage de suppression par groupe d'âge. Il a été démontré qu'à nombre égal de photons, une lumière bleue est plus efficace qu'une lumière blanche pour supprimer la mélatonine (Brainard et coll., 1988, 2008; Revell et Skene, 2007; Thapan et coll., 2001). Bien que l'âge ne semble pas affecter directement la capacité de suppression de la mélatonine, le vieillissement entraîne un jaunissement du cristallin qui filtre la lumière bleue, ainsi la lumière efficace à l'entraînement circadien, particulièrement autour de 480 nm, sera moins bien perçue (Brainard et coll., 1993; Herljevik et coll., 2005).

La dilatation artificielle de la pupille est associée à une suppression plus élevée de mélatonine (Gaddy et coll., 1993). Cependant, en absence de dilatation artificielle, la différence de constriction pupillaire entre les participants est marginale sur la suppression (Higushi et coll., 2007a). Le plissement des yeux dû à

l'éblouissement peut également réduire la suppression (Figueiro et coll., 2005; Sliney, 2001). Enfin, les participants aux yeux foncés seraient moins sensibles à la lumière et supprimeraient moins la mélatonine (Higushi et coll., 2007a).

D'autres facteurs viendraient modifier la sécrétion de mélatonine et pourraient influencer la suppression dont la prise de caféine qui inhibe la sécrétion de mélatonine et l'activité physique dans les heures précédant la collecte qui en augmente la sécrétion (Buxton et coll., 2003). Les variations de la posture (assis – debout – couché) viennent modifier la répartition des liquides dans le corps et exercent une influence sur la concentration de mélatonine des échantillons salivaires (Shanahan et Czeisler, 2000).

3. LES EFFETS DE L'HISTOIRE LUMINEUSE SUR LA SENSIBILITÉ À LA LUMIÈRE

3.1. L'histoire lumineuse

L'histoire lumineuse d'un individu correspond à la durée et à l'intensité de lumière naturelle et artificielle, à laquelle une personne est habituellement exposée dans son environnement naturel.

La lumière naturelle provenant du soleil présente un grand éventail d'intensité en fonction de l'heure de la journée et des conditions climatiques. Lors d'une journée ensoleillée, l'intensité lumineuse à l'extérieur peut atteindre 100 000 lux et cette lumière est diffusée dans l'ensemble des longueurs d'onde du spectre visuel. L'éclairage artificiel dans les résidences est surtout composé d'ampoules incandescentes au tungstène ou de tubes fluorescents au néon. Les ampoules incandescentes diffusent une lumière se situant principalement dans les longueurs les plus longues du spectre alors que les tubes fluorescents diffusent une lumière dans les longueurs d'ondes moyennes. Le soir, dans les résidences, l'intensité de l'éclairage se situe en général à moins de 100 lux alors que le jour, l'intensité variera entre 100 et 1000 lux en fonction de la présence de fenêtres qui laissent entrer la lumière naturelle. Dans la littérature, l'intensité lumineuse est souvent classée en trois catégories soit moins de 100 lux représentative d'un environnement qualifié de sombre, entre 100 et 1000 lux et plus de 1000 lux représentant la lumière reçue à l'extérieur exclusivement (Guillemette et coll., 1998; Hébert et coll., 1998).

La variation de l'histoire lumineuse d'un individu peut dépendre du type d'éclairage (naturel et artificiel) présent dans son environnement mais aussi de son mode de vie et des variations de la photopériode dans les latitudes non-équatoriales. Certaines personnes seront soumises à de plus grandes intensités de lumière naturelle parce qu'elles font davantage d'activités à l'extérieur que ce soit pour le loisir (Graw et coll., 1999; Hébert et coll., 1998; Jean-Louis et coll., 2000) ou pour le travail (Rufiance et coll., 2007). De plus, les variations de la durée du jour au cours d'une année limitent la possibilité d'exposition à la lumière naturelle. Par exemple, à Montréal, située à 45° de latitude Nord, il y a 7 heures de différence dans la photopériode entre le solstice d'été et le solstice d'hiver.

Les études portant sur le patron d'exposition à la lumière utilisent des instruments de grande précision (Actiwatch-L) permettant de connaître l'intensité maximale de lumière à laquelle une personne est exposée à chaque minute. Ces études ont mis en évidence que dans une population active, plus de 50% du temps éveillé se passe à une intensité de moins de 100 lux (Cole et coll., 1995; Espiritu et coll., 1994; Hébert et coll., 1998) et que les gens passent en moyenne une heure par jour à l'extérieur soit à une intensité de plus de 1000 lux (Campbell et coll., 1988; Okudaira et coll., 1983, Savides et coll., 1986). Aucune différence saisonnière d'exposition à la lumière n'avait été mise en évidence dans le sud de la Californie (Espiritu et coll., 1994), cependant dans les zones climatiques plus au nord, la population est beaucoup moins exposée à la lumière naturelle en hiver (moins de 30 minutes/jour) qu'en été (moyenne de 2,5 heures/jour) (Cole et coll., 1995; Graw et coll., 1999; Guillemette et coll., 1998, Hébert et coll., 1998). La majorité du temps

pendant la période diurne, les gens sont au travail alors l'environnement de travail est souvent déterminant de l'histoire lumineuse individuelle (Begemann, 1997; Heil et Mathis, 2002).

3.2. Les effets de l'histoire lumineuse sur la fonction rétinienne

3.2.1. L'histoire lumineuse et la sensibilité rétinienne chez l'animal

Les effets immédiats (minutes et heures) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'animal

Chez les rongeurs, la fonction rétinienne photopique présente des variations circadiennes de l'onde-b telles que l'amplitude est réduite et le temps de culmination augmenté la nuit comparativement au jour (Cameron et coll., 2008). Cependant, il a été démontré que l'histoire lumineuse récente peut modifier ces propriétés. Après exposition en obscurité constante, l'amplitude de l'onde-b à l'ERG photopique mesuré en période diurne est diminuée mais le temps de culmination est plus court que lorsque le même type d'enregistrement est effectué pendant la nuit. À l'opposé, après exposition en lumière constante, le temps de culmination de l'onde-b à l'ERG photopique enregistré en période nocturne est similaire à ce qui est obtenu lors d'un enregistrement diurne alors que l'amplitude est réduite à 50% de ce qui est obtenu normalement le jour. L'environnement lumineux précédant un enregistrement peut modifier l'onde-b en condition photopique mais ne permet pas d'en contrer totalement les variations circadiennes (Barnard et coll., 2006).

Les effets à long-terme (jours) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'animal

Dans une rétine normale, le segment externe des photorécepteurs se régénère constamment. Chez l'animal, le processus de renouvellement complet de l'ensemble des disques du SE d'un bâtonnet nécessite une dizaine de jours (Young, 1967). Le renouvellement s'initie à partir du segment interne du photorécepteur où les nouveaux disques sont générés. Ces disques poussent les disques plus anciens vers l'extrémité du bâtonnet. Rendus à la fin du bâtonnet, ceux-ci tombent par grappes, puis sont ingérés et dégradés par les enzymes des phagosomes de l'épithélium pigmentaire. La dégradation du SE suit un rythme circadien où un pic de dégradation a lieu 1 à 2 heures après le début de la période de lumière (Goldman et coll., 1980; LaVail 1980; Remé et coll., 1998; Teirstein et coll., 1980). Le processus de renouvellement des cônes a été démontré chez plusieurs espèces animales (Anderson et coll., 1978, 1980; Tabor et coll., 1980). La dégradation des disques se produit lors de la période d'obscurité⁸.

Cette propriété des photorécepteurs leur permet de s'adapter à l'environnement lumineux (Williams, 1984). D'ailleurs, lorsque l'on a comparé les caractéristiques des bâtonnets des rats albinos élevés en obscurité constante en comparaison à ceux élevés en environnement lumineux cyclique, il en ressort que les segments externes étaient 25% plus long et la concentration de rhodopsine 50% plus élevée et chez les animaux élevés en obscurité constante (Battelle et LaVail, 1978).

⁸ Chez les singes rhésus, ce processus commence environ 5 heures après le OFFset de lumière alors que chez les écureuils, le processus de dégradation des cônes n'est pas aussi circonscrit dans le temps (Tabor et coll., 1980).

Une modification de la capacité d'absorption de la lumière peut servir à prévenir les dommages occasionnés par une lumière trop intense (phototoxicité) mais aussi de permettre au système visuel de fonctionner de façon optimale dans divers environnements.

Il a été démontré chez le rat albinos que la rétine absorbe un nombre constant de photons par jour indépendamment de l'environnement lumineux, pour une moyenne de 10^{16} photons/oeil/jour (Penn et Williams, 1986; Williams, 1998). Le terme « photostasie » signifie la propriété de modification de la structure des photorécepteurs afin de s'adapter à divers environnement lumineux pour assurer la capture d'un nombre constant de photons par jour. Chez le rat, une simple variation de la durée du jour (photopériode de 8h, 12h ou 16h à 200 lux) est suffisante pour modifier la quantité de rhodopsine et la longueur des segments externes des bâtonnets, tout en gardant constant la quantité de photons absorbés par jour (Williams, 1998).

Les modifications structurelles et fonctionnelles

L'exposition de rongeurs à des environnements lumineux cycliques de différentes intensités entraîne des modifications structurelles où la morphologie et les caractéristiques des photorécepteurs sont changées et des modifications fonctionnelles où la sensibilité du photorécepteur à la lumière est changée.

La concentration de rhodopsine sur le segment externe des bâtonnets diminue avec l'augmentation de l'intensité de la lumière dans l'histoire lumineuse de l'animal. Cette modification du niveau de rhodopsine a été quantifiée après une

adaptation complète à l'obscurité et également dans le taux de régénération de la rhodopsine en présence de lumière (Batelle et LaVail, 1978; Daly et coll., 2004; Organisciak et Noell, 1977; Penn, 1998; Penn et Williams, 1986; Reiser, 1996). Les variations obtenues dépendent de l'intensité de lumière à laquelle les animaux étaient exposés. Par exemple, Schremser-Berlin (1998) a noté une diminution de 48% du niveau de rhodopsine chez des rats élevés en environnement cyclique de 200 lux comparativement à ceux élevés à 3 lux. Schremser-Berlin (1998) a également démontré que la concentration de rhodopsine était différente entre la base et l'extrémité des bâtonnets après 5 jours d'exposition au nouvel environnement lumineux confirmant que le processus de renouvellement des segments externes est un mécanisme par lequel se produit la photostasie.

L'augmentation de l'intensité lumineuse dans l'environnement de l'animal cause une diminution de la longueur des segments externes des bâtonnets (Daly et coll., 2004; Penn et coll., 1992, Penn, 1998). Une forte corrélation négative caractérise le lien entre l'intensité lumineuse dans l'environnement et la longueur des segments externes (-0.994) (Penn et Williams, 1986). Une diminution de 78% de la longueur des segments externes a été observée après une exposition à un environnement cyclique de 400 lux comparativement à 3 lux (Penn et Williams, 1986), alors qu'une diminution de 30% fut notée après une exposition à 200 lux comparativement à 3 lux (Schremser et Williams, 1995).

Chez le rat, la maturation entraîne une perte normale de photorécepteurs d'environ 3,5 photorécepteurs/ μm^2 /semaine au cours de 8 premières semaines de vie (Penn et coll., 1992). En plus de la diminution attribuée à la maturation, l'épaisseur

de la couche nucléaire externe diminue également avec l'exposition à de fortes intensités lumineuses (400 lux et 800 lux). Cependant, aucune différence n'a été notée à une intensité inférieure à 200 lux (Daly et coll., 2004; Penn et coll., 1992; Penn et Williams 1996; Reiser et coll., 1996; Schremser-Berlin, 1998). Cette diminution est principalement visible dans la partie centrale de la rétine. La couche nucléaire externe comporte les corps cellulaires des photorécepteurs. Ces résultats indiquent qu'une exposition à une lumière intense entraîne une diminution du nombre de photorécepteurs, et cette perte se localise principalement dans la moitié inférieure de la rétine (Penn et Williams, 1986) comparativement à des lésions toxiques causées par la lumière où c'est la partie supérieure qui est atteinte (Rapp et Williams, 1980). Penn et Williams (1986) ont noté une perte d'environ 50% des photorécepteurs à la suite d'une exposition à un environnement cyclique de 400 lux comparativement à 3 lux chez des rats albinos. La perte de photorécepteurs résultant de la photostasie est un processus dégénératif à long-terme contrairement à une lésion causée par la lumière où la modification se fait dans les heures suivant l'exposition (Remé et coll., 1998).

Des différences quant au diamètre des photorécepteurs n'ont pas été observées systématiquement mais il semble que le diamètre des SE seraient plus grands seulement après avoir eu une diminution de la couche nucléaire externe suivant l'exposition à une très forte intensité lumineuse (Battelle et LaVail, 1978; Penn, 1998; Schremser-Berlin, 1998).

Chez le rat albinos, l'adaptation au nouvel environnement lumineux peut prendre jusqu'à 28 jours (Organisciak et coll., 1991; Schremser-Berlin, 1998).

Lorsqu'un animal passe d'un environnement de lumière tamisée à la lumière vive, on note une légère diminution de la longueur des segments externes des bâtonnets au cours des 3 premiers jours, suivi d'une diminution importante de la longueur des SE et de la concentration de rhodopsine au cours des 7 jours suivant et le processus se stabilise au bout de 21 jours. Lorsqu'un animal passe d'un environnement de lumière vive à la lumière tamisée, on note également au départ une diminution des segments externes des bâtonnets au cours des 3 premiers jours sans changement au niveau de la concentration de rhodopsine. Ensuite, au cours des 7 jours suivant, il y aura un effet inverse soit une augmentation de la longueur des SE et une augmentation de la concentration en rhodopsine où l'atteinte d'un plateau se fera après 28 jours.

L'épaisseur de la couche nucléaire externe est significativement différente après 9 semaines d'exposition au nouvel environnement lumineux chez des rats albinos, caractérisé par une diminution de 6,5 photorécepteurs/ μm^2 /semaine chez les rats exposés à un environnement cyclique de 800 lux comparativement à 5 lux (Penn, 1998). L'effet de l'adaptation à l'environnement lumineux est quantifiable après une dizaine de jours dans le nouvel environnement (Battelle et LaVail, 1978; Organisciak et coll., 1991; Schremser-Berlin, 1995)

Quelques études ont tenté de faire un parallèle entre les modifications structurelles de la rétine et les modifications fonctionnelles liées à la photostasie à l'aide de l'ERG. Reiser et coll. (1996) ont mesuré la réponse rapide PIII (*fast PIII response*) en condition scotopique sur des rétines isolées d'animaux exposés à un environnement lumineux cyclique de 3 lux (n=4) ou 200 lux (n=3) pendant 12 semaines. Parallèlement à la diminution de la longueur des SE et de la concentration

de rhodopsine, l'amplitude maximale de la réponse PIII est réduite de 56% chez les animaux exposés à 200 lux comparativement à ceux exposés à 3 lux et cette différence est attribuée à la réduction du courant d'obscurité des bâtonnets à la suite de l'adaptation au nouvel environnement. Penn (1998) a comparé à l'aide de l'ERG, des rétines de rats albinos exposés à 800 lux pendant 9 semaines suivi de 5 lux pendant 3 semaines. Il y a eu une augmentation de 60% de l'amplitude maximale de l'onde-b et une augmentation de 157% de l'amplitude maximale de l'onde-a alors que l'augmentation de la longueur des segments externes dans la rétine périphérique a été estimée à 55%. Li et coll. (2001, 2003) montrent une réduction similaire de l'amplitude de l'onde-b sur une courbe de luminance-réponse après une adaptation à un environnement cyclique de 400 et de 800 lux. Cependant, la réduction de la fonction rétinienne est associée à une diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe par rapport à un groupe contrôle. Côté et coll. (2005) ont noté une diminution significative de 36% de l'amplitude maximale de l'onde-b en condition scotopique (rod V_{max}) auprès de rats albinos exposé à un environnement cyclique de 300 lux pendant deux semaines comparativement à 1 lux et une diminution de a_{max} de 53% alors que l'augmentation de la valeur du log K n'était pas significative. La seule étude ayant comparé des modifications de sensibilité photopique chez le rat à l'aide de l'ERG (Côté et coll., 2005) a montré que l'amplitude de l'onde-b fut réduite de 34% après deux semaines d'exposition à un environnement cyclique de 300 lux comparativement à 1 lux, et que le retour à l'environnement initial a ramené l'amplitude de l'onde-b au niveau initial (cf Figure 10).

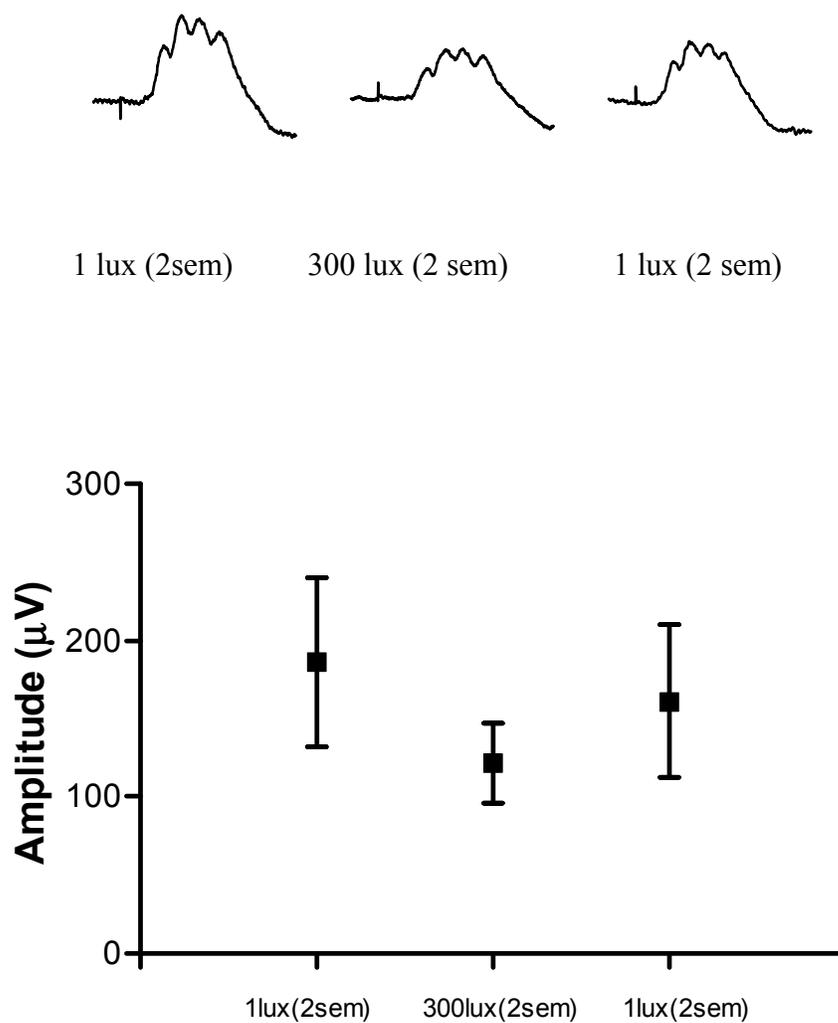


Figure 10. ERG photopique après 15 minutes d'adaptation à la lumière chez le rat albinos. En haut : ondes individuelles; en bas : amplitude maximale (moyenne \pm écart-type) de l'onde-b (n=5 au départ). Intensité du flash lumineux : $0.9 \log \text{ cd.s.m}^{-2}$. – © Stéphanie Côté, 2005.

Les mécanismes sous-jacents aux changements structurels et fonctionnels de la rétine

Le ratio de phospholipides / rhodopsine est plus élevé chez les rats albinos en environnement cyclique comparativement à ceux élevés en obscurité (Organisciak et Noell, 1977; Organisciak et coll., 1991) ce qui peut signifier la présence de modifications au niveau de la membrane cellulaire. De plus, certaines molécules nécessaires à la phototransduction subissent des modifications à la suite de l'exposition à divers environnements lumineux. Un changement d'environnement de l'obscurité constante à un environnement cyclique a entraîné une diminution de la α -transducine, une augmentation de S-antigen (Organisciak et coll., 1991) et une augmentation de l'arrestine (Song et coll., 2005) qui sont associés à une diminution de la rhodopsine et de la longueur des SE. Farber et coll., (1991) ont démontré que ces changements relevaient d'une modification de l'expression des gènes dont l'opsine mRNA dû à des changements à long-terme, donc progressif dans l'environnement. La modification de ces gènes implique des modifications dans le processus de transcription génétique de la rhodopsine.

En conclusion, la fonction rétinienne peut être sensible à l'histoire lumineuse immédiate et nécessite un temps d'adaptation. Cependant, ces effets se distinguent de la photostasie qui sont des mécanismes adaptatifs à long terme. La photostasie s'accompagne d'une modification de la longueur des segments externes des photorécepteurs, d'une modification de la concentration en rhodopsine ainsi que d'une modification de la fonction rétinienne. Le changement de sensibilité des

photorécepteurs n'est pas exclusivement imputable à la variation de la longueur des SE puisque la variation de la concentration de rhodopsine est toujours supérieure à la modification de la longueur des segments externes pour un même environnement. La diminution de l'épaisseur de la couche nucléaire externe est inévitablement associée à une diminution de la sensibilité rétinienne. Cependant, des modifications de la fonction rétinienne ont été documentées en l'absence de variation de la couche nucléaire externe. Les études sur la photostasie ont montré que la rétine est capable de plasticité et que le retour à l'environnement lumineux d'origine restaure les propriétés initiales. Ces études ont été majoritairement réalisées sur des rats albinos et les données ne portent essentiellement que sur les bâtonnets. La modification de la structure des cônes liée à la photostasie n'a jamais été clairement démontrée. Les coupes histologiques chez l'animal permettent de voir exactement la modification de structure et l'utilisation de courbe luminance-réponse à l'ERG permet de constater la manière dont l'animal est affecté par ces modifications. Bien que le processus complet de photostasie puisse s'étendre sur plusieurs semaines, les effets sont clairement visibles après 10 jours d'exposition dans le nouvel environnement.

3.2.2. L'histoire lumineuse et la sensibilité rétinienne chez l'humain

Les effets immédiats (minutes et heures) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'humain

Chez l'humain, il a été démontré qu'un stimulus lumineux d'une durée variant entre 15 à 120 minutes, administré la nuit, réduit le temps de culmination de l'onde-b en condition photopique pendant plus de quatre heures. Comme l'effet

persiste sur plusieurs heures, et qu'il est particulièrement sensible à 470 nm, les cellules ipRGCs à mélanopsine semblent être également impliquées dans cette réponse (Hankins et Lucas, 2002) puisque l'administration de lumière la nuit a un effet qui persiste au-delà des mécanismes d'adaptation bien connu des cônes et des bâtonnets.

Chez l'humain, l'exposition d'une heure à une lumière de forte intensité (10 000 lux) immédiatement avant l'ERG entraîne une réduction de l'amplitude maximale de l'onde-b (V_{max}) et une diminution de la sensibilité rétinienne ($\log K$) en condition scotopique. Cependant, aucun effet immédiat n'a été démontré à l'ERG photopique (Gagné et coll., 2007).

Les effets à long-terme (jours) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité rétinienne chez l'humain

Peu d'études ont cherché à mettre en évidence un ajustement de la sensibilité rétinienne en relation avec l'histoire lumineuse évaluée auprès d'une population normale. Une étude effectuée à notre laboratoire auprès de travailleurs oeuvrant soit en milieu sombre ou en milieu fortement éclairé a montré une sensibilité accrue de la réponse rétinienne générée par les bâtonnets en condition scotopique et un temps d'adaptation en obscurité plus court chez les individus travaillant dans des environnements sombres sans accès à la lumière naturelle comparativement à des individus travaillant à l'extérieur (Beaulieu et coll., 2009; Rufiange et coll., 2007). Ces travailleurs en milieu sombre ont également présenté une sensibilité photopique moins élevée que les autres travailleurs, démontré sur l'onde-b seulement. Ces

résultats suggèrent une réponse adaptative de la rétine en fonction de l'exposition chronique à un environnement lumineux. Par contre, cette étude consistait à comparer la sensibilité rétinienne des travailleurs après un minimum de 6 semaines dans un environnement lumineux particulier et ne comportait pas de mesures pré-exposition. Il était donc impossible de conclure à une modification de la sensibilité de la rétine. Il est à noter qu'aucune différence saisonnière de sensibilité scotopique et photopique n'a été démontrée auprès d'une population normale où l'on ne tenait pas compte l'histoire lumineuse comparativement à des personnes présentant des symptômes de dépression saisonnière (Hébert et coll., 2002a; Terman et Terman, 1999).

3.3. Les effets de l'histoire lumineuse sur la sensibilité circadienne

3.3.1. L'histoire lumineuse et la sensibilité circadienne chez l'animal

Il est reconnu que la mélatonine est sécrétée principalement en période d'obscurité. Il a été mis en évidence que la mélatonine n'est pas seulement sécrétée en obscurité mais plutôt lors de la période la plus sombre du cycle (Lynch et coll., 1981; Meyer et coll., 1988). Lynch et coll. (1981) ont exposé des groupes de rats à deux conditions lumineuses cycliques de 12 heures soit LT:LV ou LT:obscurité. Ils ont constaté que dans la condition LT:obscurité, la mélatonine est sécrétée durant la période d'obscurité alors que dans la condition LT:LV, la mélatonine est sécrétée en LT. La lumière tamisée est donc perçue différemment selon l'environnement lumineux global. Il semble donc que l'intensité relative soit plus importante que l'intensité absolue sur l'expression des rythmes circadiens puisque la même

condition lumineuse est perçue comme étant de l'obscurité dans une condition et comme de la clarté dans l'autre (Meyer et Millam, 1991). Ces études suggèrent également que la sensibilité du système circadien à la lumière peut varier pour s'adapter aux différents environnements lumineux. Les différences de sensibilité du système circadien ont été identifiées par Reiter et coll. (1983) qui ont découvert qu'une même source lumineuse, dans ce cas $400 \mu\text{W}/\text{cm}^2$, a la propriété de supprimer complètement la mélatonine chez des écureuils élevés dans l'environnement de lumière tamisée du laboratoire alors qu'elle n'a aucun effet chez des écureuils élevés en milieu naturel.

Les effets de la modification de l'histoire lumineuse sur la sensibilité circadienne mesurée sur la phase circadienne sont similaires à ce qui avait été obtenu avec les mesures de suppression. Refinetti (2007) a démontré que l'exposition à l'obscurité constante pendant 3 ou 4 semaines a pour effet d'accroître la sensibilité du système circadien à un stimulus lumineux pour induire un délai de phase chez les rongeurs (hamsters, souris, rats). Par contre, il suffit de quelques expositions ponctuelles pendant la journée à de la lumière vive pour stabiliser la phase circadienne. La simple variation de la photopériode pendant 30 jours a pour effet de modifier la sensibilité circadienne de telle sorte qu'un délai de phase induit par un stimulus lumineux est supérieur lorsque l'animal avait été exposé moins longtemps à la période de clarté (Evans et coll., 2004; Nelson et Takahashi, 1991).

Lynch et coll. (1985) ont repris l'étude de la lumière ambiante chez les rats en tentant de recréer un habitat naturel en laboratoire. Ils ont construit des cages avec des tunnels qui offrent la possibilité aux rats de se protéger de la lumière pendant le

jour. Ils ont noté que même si les rats se cachent de la lumière le jour, la mélatonine reste cependant sécrétée la nuit même si l'intensité lumineuse est inférieure dans les tunnels. Par contre, les rats sortent de leurs tunnels entre 2 et 6 fois par jour lors de la période diurne et sont ainsi exposés pendant quelques minutes à de fortes intensités lumineuses ce qui peut contribuer au fait que la sécrétion de mélatonine reste synchronisée dans la plus longue période d'obscurité constante. Sachant qu'une impulsion lumineuse d'une minute peut avoir pour effet de causer un délai de phase circadienne (Dunlap et coll., 2004, p.134), ces petites excursions dans la cage sont probablement suffisantes pour contrer l'effet d'obscurité des tunnels.

Chez les mammifères, la durée de la sécrétion de mélatonine varie et est proportionnelle à la durée de la période d'obscurité (Dunlap et coll., 2004, p.135-136; Matthews et coll., 1992). Cependant, l'interprétation même de la photopériode dépend de la périodicité précédente. Prendergast et coll. (2000) ont rapporté qu'un cycle lumière-obscurité de 13,5h:10,5h est perçu, chez les hamsters, soit comme une courte photopériode soit comme une longue photopériode en fonction de la durée de la photopériode précédente soit 15L:9D ou 10L:14D.

L'adaptation au nouvel environnement lumineux ayant pour effet de modifier la sensibilité du système circadien nécessite moins de 15 jours chez l'animal. Une étude chez les hamsters montre qu'une exposition de deux semaines au nouvel environnement lumineux est nécessaire pour s'adapter à la nouvelle histoire lumineuse, alors qu'une semaine n'a aucun effet et que plus de deux semaines n'apporte pas plus d'informations (Prendergast et coll., 2000).

3.3.2. L'histoire lumineuse et la sensibilité circadienne chez l'humain

Les premières études visant à évaluer les effets de la lumière sur la suppression de mélatonine montraient que certains individus semblaient plus sensibles au stimulus lumineux que d'autres. Un des facteurs invoqués pour expliquer cette situation était lié à l'histoire lumineuse individuelle (Brainard et coll., 1988).

Les effets immédiats (minutes et heures) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité circadienne chez l'humain.

Il y a un effet immédiat de l'exposition à la lumière sur la suppression de mélatonine. Une pré-exposition de 2 heures à des conditions de lumières différentes (obscurité ou 18 lux) avant un test de suppression de mélatonine a modifié la sensibilité du système circadien à la lumière de telle sorte que les sujets exposés à 18 lux étaient 20% moins sensibles à la lumière que les sujets placés en obscurité (Jasser et coll., 2006).

Les effets à long terme (jours) de l'exposition à la lumière sur la sensibilité circadienne chez l'humain

Chez l'humain, relativement peu d'études ont porté sur le lien entre l'histoire lumineuse à long terme et la sensibilité circadienne.

À notre connaissance, la première étude portant sur ce sujet a été réalisée en milieu naturel par Hébert et coll (2002b). Cette étude, à mesures répétées, visait à contrôler l'exposition à la lumière pendant une semaine et vérifier si cette condition

expérimentale permettait d'induire une modification de la sensibilité du système circadien à la lumière. Les sujets devaient passer une semaine en lumière de forte intensité en s'exposant pendant au moins 4 heures par jour à de la lumière naturelle à l'extérieur ou en utilisant un panneau lumineux qui éclairait à une intensité variant entre 5000 et 7000 lux. L'autre condition expérimentale était d'exposer les sujets à un environnement plus sombre soit inférieur à 200 lux en contrôlant la quantité de lumière dans le domicile et en obligeant les sujets à porter des verres fumés lorsqu'ils devaient sortir pendant la journée. En seulement 5 jours d'histoire lumineuse contrôlée, la suppression de mélatonine a été, en moyenne, 23% plus grande dans la condition de lumière tamisée comparativement à la lumière vive. Cependant, les résultats n'ont été concluants que pour 7 sujets sur les 12 sujets testés. Parmi les 5 sujets restants, certains n'ont présenté aucune variation alors que pour d'autres, le profil de sécrétion de mélatonine était irrégulier. La corrélation entre la lumière reçue (mesurée à partir des agendas) et le pourcentage de suppression de mélatonine indiquait que plus les sujets étaient exposés à de la lumière vive pendant la semaine BL, plus la suppression était grande lors de la semaine en lumière tamisée ($r=.70$, $p=.012$) reflétant un effet de contraste⁹. Afin d'expliquer l'absence d'effet de la condition lumineuse chez certains sujets, les auteurs ont invoqués les 3 raisons suivantes : l'administration du test de suppression à un moment non-optimal de la phase circadienne, la durée trop courte de l'exposition en lumière contrôlée ou encore un problème d'intensité lumineuse soit pas suffisamment élevée en LV soit trop élevée en LT. En fait, il a été impossible de savoir avec exactitude l'intensité

⁹ Ils ont également trouvé une corrélation négative ($r=-0.51$, $p=.09$) entre le temps passé à l'extérieur et la suppression de mélatonine.

réelle de lumière à laquelle les sujets étaient exposés, l'information ayant été estimée à partir des agendas. Un meilleur contrôle de l'environnement lumineux permettrait de mieux mettre en évidence les effets recherchés.

L'étude de Smith et coll. (2004) a été effectuée de façon beaucoup plus stricte à l'aide de protocoles de routines constantes dans des environnements lumineux très contrôlés en laboratoire. Chacun des sujets complétait les deux phases du protocole où l'histoire lumineuse contrôlée de chaque phase durait 3 jours soit à 200 lux soit à 0,05 lux. La suppression de mélatonine a été de 15% supérieure après l'exposition à 0,05 lux comparativement à 200 lux. Dans cette étude, les niveaux d'intensité lumineuse ne sont pas représentatifs d'un environnement naturel. De plus, de grandes variations individuelles caractérisent l'effet de suppression obtenu lors de la routine constante réalisée à une intensité de 200 lux. La mélatonine est complètement supprimée chez certains sujets alors que chez d'autres, il semble y avoir un délai de phase mais pas de suppression. De plus, comme la lumière est administrée immédiatement avant le test de suppression, il est impossible de distinguer une modification de sensibilité à long terme provenant des 3 jours précédents d'une modification à court terme provenant de l'exposition immédiate telle que démontrée par Jasser et coll. (2006).

L'étude de Rufiange et coll. (2007) réalisée auprès de travailleurs, a permis de montrer l'effet de deux environnements lumineux contrastés sur une période de plusieurs semaines sur la sensibilité circadienne. La suppression de mélatonine induite par un stimulus lumineux de 500 lux était 15% supérieure chez les travailleurs en milieu sombre mais non significative. Toutefois, il y a eu une

corrélation négative significative de -0.50 ($p=.025$) entre l'exposition à la lumière entre 9h et 16h et le pourcentage de suppression. Plus le sujet était exposé à la lumière vive, moins la suppression était importante. Cette étude a l'avantage de présenter des profils d'exposition à la lumière très distincts entre les groupes de travailleurs. Cependant, encore ici, il y a beaucoup de variabilité interindividuelle de suppression de mélatonine. Les sujets ont été testés après plusieurs semaines dans le même type d'environnement lumineux sans qu'il y ait eu de mesures pré-exposition ainsi il est impossible de conclure à des différences de sensibilité circadienne induites par les variations de l'histoire lumineuse. Une étude plus rigoureuse en laboratoire avec mesures répétées s'avère la seule façon de contrôler la variabilité individuelle et de vraiment mettre en évidence l'effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité du système circadien.

Une analyse *a posteriori* des données de Rufiange et coll. (2007) en tenant compte de la photopériode, ne montrait aucune différence de sensibilité circadienne entre les groupes de travailleurs testés en été mais une nette différence entre les groupes l'hiver, période de l'année où la différence d'exposition à la lumière entre les groupes était maximale. Les travailleurs à l'intérieur recevaient beaucoup moins de lumière en hiver comparativement aux travailleurs à l'extérieur alors qu'en été, l'exposition à la lumière était plus semblable probablement dû au fait que les travailleurs d'intérieur passaient plus de temps libre à l'extérieur en été (Beaulieu et coll. 2005; Rufiange et coll., 2007). Les effets des variations de la photopériode ont également été démontrés par Higushi et coll. (2007b) où le pourcentage de

suppression de mélatonine passait de 66,6% en hiver à 37,2% en été auprès de sujets testés au Japon¹⁰.

Chez l'humain, l'administration de lumière a toujours un effet sur la phase circadienne. Il ne semble pas exister de point mort à l'entraînement circadien (Jewett et coll., 1997; Khalsa et coll, 2003). Par exemple, le fait d'être maintenu en condition lumineuse de 200 lux en routine constante, a entraîné un délai du DLMO et une avance du DLMO_{off} et indique donc que la période de sécrétion de mélatonine est réduite lorsque le sujet est exposé à un environnement lumineux constant de 200 lux comparativement à 0.05 lux (Smith et coll., 2004). Alors que les études en laboratoire ont montré que la période de sécrétion de mélatonine s'ajuste à la période d'obscurité (Buresova et coll., 1992; Wehr, 1997), les études sur le terrain n'ont pas été concluantes (Illnerova et coll., 1985; Kennaway et Royles, 1986; Nathan et coll., 1999a; Stokkan et Reiter, 1994; Wehr, 1995). L'administration de lumière vive pendant la journée peut également causer des variations de la phase circadienne.

Le système circadien semble particulièrement sensible à la lumière récente soit à l'environnement lumineux au cours des heures précédant le test de suppression de mélatonine (Smith et coll., 2004). Il semble également sensible aux périodes d'exposition à la lumière vive au cours des journées précédant le test (Hébert et coll., 2002b). Pour évaluer des variations de sensibilité et contrôler la variabilité

¹⁰ Higushi et coll. (2007b) ont comparé la suppression de mélatonine salivaire (stimulus de 1000 lux pendant 2 heures) de 10 sujets testés en été puis en hiver. Il en est ressorti que la luminosité moyenne par jour est deux fois plus grande en été qu'en hiver (mesuré avec Actiwatch) et la suppression de mélatonine est plus grande en hiver ($66.6\% \pm 18.4\%$) comparativement à l'été ($37.2\% \pm 33.2\%$) signifiant une augmentation de la sensibilité à la lumière en hiver. À noter qu'il y a beaucoup plus de variabilité individuelle en été qu'en hiver. L'analyse par corrélation indique que ceux qui ont été exposés à beaucoup de lumière sont ceux qui suppriment le moins la mélatonine.

interindividuelle, il serait préférable que les sujets demeurent dans un environnement lumineux représentatif de leur histoire lumineuse quelques jours avant le test de suppression.

4. LA PROBLÉMATIQUE ET LES HYPOTHÈSES

4.1. La problématique

L'objectif principal de ce projet de recherche est de démontrer chez l'humain, que la variation de l'histoire lumineuse modifie la sensibilité rétinienne et circadienne à la lumière. Le second objectif visé par cette étude est de démontrer que l'histoire lumineuse d'un individu modifie la phase circadienne, la vigilance et la performance diurne ainsi que l'humeur.

L'histoire lumineuse correspond à la quantité de lumière à laquelle une personne est exposée dans son habitat naturel. Celle-ci peut varier en fonction des variations de la photopériode et également du mode de vie des individus. Il est possible de modifier l'histoire lumineuse des individus par une étude contrôlée en laboratoire où les participants seraient exposés à une intensité constante de lumière pendant la majeure partie de la période d'éveil et ce, sur plusieurs jours consécutifs.

Chez l'animal, la variation de l'histoire lumineuse est associée à des modifications de sensibilité du système visuel. À la suite de la modification de l'environnement lumineux pendant une dizaine de jours, il a été possible de quantifier des modifications structurelles et fonctionnelles de la rétine qui modifient la sensibilité à la lumière. Il a été démontré que la rétine d'un rongeur exposé à un environnement lumineux cyclique sombre devient plus sensible à la lumière que celle d'un rongeur exposé à de la lumière vive par le mécanisme de photostasie. Toutefois, à l'exception de l'étude de Côté et coll. (2005) aucune étude animale n'a vérifié spécifiquement la photostasie des cônes. La seule étude qui a clairement montré une différence de sensibilité rétinienne à la lumière chez l'humain en

fonction de l'histoire lumineuse chronique est l'étude de Rufiange et coll. (2007) réalisée auprès de groupes de travailleurs présentant des histoires lumineuses contrastées sur une période d'au moins six semaines. La sensibilité rétinienne scotopique était plus élevée chez les travailleurs en milieu sombre que chez les travailleurs exposés à la lumière naturelle, résultats similaires à ce qui avait été obtenu chez l'animal. Par contre, en condition photopique, la sensibilité rétinienne était plus élevée chez les travailleurs en lumière naturelle. Dans ce protocole de recherche, la sensibilité rétinienne était mesurée après plusieurs semaines d'exposition à une histoire lumineuse particulière ce qui ne permettait pas d'établir un lien de cause à effet entre l'histoire lumineuse et la sensibilité rétinienne.

La variation de l'histoire lumineuse est également associée à des modifications de sensibilité du système circadien. Chez l'animal, l'ajustement circadien à l'environnement lumineux nécessite environ une semaine. L'exposition à un environnement lumineux cyclique de faible intensité augmente la sensibilité circadienne à la lumière tel que mesuré par l'amplitude des délais de phase circadienne et la suppression accrue de mélatonine par la lumière. Les effets de l'histoire lumineuse sur la sensibilité circadienne chez l'humain sont moins nets. La suppression moyenne de mélatonine était de 15% à 20% plus élevée chez les sujets dont l'histoire lumineuse était sombre comparativement aux sujets exposés à un environnement comportant de la lumière vive. Cependant la présence de grandes variations individuelles probablement liée aux variations mêmes de l'histoire lumineuse individuelle (les études étant réalisées en milieu naturel) limitent la portée de ces résultats.

En somme, il devenait tout à fait pertinent de réaliser un projet de recherche ou l'on serait en mesure d'évaluer les effets de deux histoires lumineuses contrastées, dans des conditions bien contrôlées en laboratoire, sur la sensibilité rétinienne et la sensibilité circadienne. Après consultation de la littérature sur le temps nécessaire pour induire des changements de sensibilité, nous avons convenu que 12 jours consécutifs d'exposition seraient suffisants pour induire une adaptation des systèmes visuel et circadien. Cette recherche permet de pallier aux lacunes présentées précédemment en instaurant un contrôle rigoureux des conditions lumineuses par l'utilisation d'une chambre lumineuse en laboratoire, par l'utilisation d'intensités de lumière suffisamment contrastées mais représentatives de l'habitat naturel et en contrôlant l'effet non-désiré de la variation de la photopériode; l'étude fut réalisée en courte photopériode seulement. Afin d'évaluer le lien de cause à effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité à la lumière, le protocole expérimental comportera des mesures de sensibilité pré et post traitement lumineux. Enfin, pour bien caractériser l'histoire lumineuse des sujets, des enregistrements de l'intensité lumineuse sont prévus dans l'habitat naturel du sujet avant les mesures de sensibilité pré-traitement et pendant toute la durée du traitement lumineux.

Comme l'étude de Rufiange et coll. (2007) est la seule étude ayant fait un parallèle entre la sensibilité rétinienne et circadienne et l'histoire lumineuse, il était opportun de se baser sur les résultats obtenus pour formuler les hypothèses et déterminer les mesures à utiliser. Constatant le lien entre le temps d'adaptation à l'obscurité et la sensibilité scotopique (Rufiange et coll., 2007; Beaulieu et coll., 2009), il était à propos de vérifier si la variation de la sensibilité photopique était

associée à une modification du temps d'adaptation à la lumière. C'est pourquoi nous avons inclus dans ce projet une mesure du temps d'adaptation à la lumière qui nous permettrait de mieux comprendre la réponse adaptative des cônes. Le fait de contrôler l'histoire lumineuse permettra de limiter les variations individuelles d'exposition à la lumière et d'établir clairement un lien entre l'intensité lumineuse et la sensibilité à la lumière.

L'augmentation de la sensibilité circadienne induite par l'exposition à un environnement sombre peut également réduire la vigilance diurne en raison du décalage attendu de la phase circadienne. Le signal lumineux en milieu sombre n'étant plus suffisamment important pour synchroniser le rythme circadien au cycle lumière-obscurité extérieur, le rythme endogène, généralement supérieur à 24h, imposera donc le rythme. Ainsi les sujets exposés à un environnement lumineux tamisé subiront un délai progressif de la phase circadienne qui se traduira par un délai de la période de sécrétion de mélatonine ainsi que des heures de lever et de coucher plus tardives. La propension circadienne à la vigilance sera progressivement décalée au cours de la journée, entraînant une détérioration de la vigilance principalement en début de journée.

De plus, il a été démontré à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle que la lumière vive administrée pendant le jour a un effet immédiat sur certaines structures cérébrales liées à la vigilance (Vandewalle et coll., 2006). Dans la littérature portant sur la santé au travail, plusieurs travailleurs rapportent des plaintes de fatigue, de somnolence et des troubles de vigilance au travail qui pourraient en partie être liées à un éclairage insuffisant dans l'environnement de

travail impliquant une sous-activation des structures cérébrales liées à la vigilance (Begemann et coll., 1997).

Les effets de l'intensité lumineuse sur l'humeur demeurent obscurs. La majorité des études qui ont tenté d'établir un lien entre l'humeur et la lumière n'ont pas montré de variations de l'humeur à la suite d'une seule exposition de quelques heures consécutives à un environnement fortement ou faiblement éclairé. Par contre, on note la présence d'une humeur plus positive en présence de lumière naturelle notamment dans les études où l'on a évalué les effets de la variation de la photopériode sur l'humeur. Il est donc possible que ce soit les effets cumulatifs à long terme de la lumière qui soient déterminants de l'humeur. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué les variations quotidiennes de l'humeur sur plusieurs jours consécutifs en fonction de l'intensité du stimulus lumineux.

Nous avons donc intégré à ce protocole de recherche des mesures des habitudes de sommeil, de vigilance et de performance psychomotrice ainsi que de l'humeur tout au long des 12 jours d'exposition en lumière contrôlée. L'avantage de ce projet était de mettre en évidence à la fois des modifications physiologiques et des modifications psychologiques et comportementales permettant d'évaluer globalement l'effet de l'histoire lumineuse à long terme sur un individu.

4.2. Les hypothèses de recherche

La modification de l'histoire lumineuse induite par 12 jours consécutifs d'exposition en lumière contrôlée soit de faible intensité ou de forte intensité auprès de 2 groupes de sujets indépendants aura les effets suivants :

1. La modification de la sensibilité rétinienne

Il est attendu que les sujets exposés à l'environnement lumineux de faible intensité :

a) présenteront une augmentation de la sensibilité rétinienne en condition scotopique telle que mise en évidence par une réduction du paramètre $\log K$, une augmentation de l'amplitude maximale de l'onde-b (V_{\max}) et une réduction de l'intensité à laquelle est obtenue le V_{\max} soit la valeur I_{\max} .

b) présenteront une diminution du temps nécessaire à l'adaptation à l'obscurité de l'ordre de 2 à 5 minutes.

c) présenteront une diminution de la sensibilité rétinienne en condition photopique spécifiquement mise en évidence par une augmentation des paramètres de sensibilité du « photopique hill » (K_a et K_d), une diminution de l'amplitude maximale de l'onde-b et une augmentation de l'intensité à laquelle est obtenue l'amplitude maximale de l'onde-b (I_{\max}).

d) présenteront une augmentation du temps nécessaire à l'adaptation à la lumière de l'ordre de 1 à 3 minutes.

Il est attendu que les sujets exposés à l'environnement lumineux de forte intensité présentent les variations opposées soit une diminution de la sensibilité en condition scotopique, une augmentation du temps nécessaire à l'adaptation à l'obscurité, une augmentation de la sensibilité photopique ainsi qu'une diminution du temps nécessaire à l'adaptation à la lumière.

2. La modification de la sensibilité circadienne

Il est attendu que les sujets exposés à l'environnement lumineux de faible intensité présenteront une augmentation de la sensibilité du système circadien mise en évidence par une augmentation de 15% à 20% de la suppression de mélatonine induite par un stimulus lumineux.

Il est attendu que les sujets exposés à l'environnement lumineux de forte intensité présentent une diminution de la sensibilité circadienne mesurée par une diminution de la suppression de mélatonine induite par un stimulus lumineux.

3. La modification de la phase circadienne

Il est attendu que les sujets exposés à l'environnement lumineux de faible intensité présenteront un délai de phase circadienne mis en évidence par le DLMO et un délai progressif des heures de coucher et de lever. Au contraire, les sujets exposés à l'environnement lumineux de forte intensité présenteront une avance de phase circadienne à laquelle sera associée des heures de lever et de coucher plus précoces.

4. La modification de la vigilance et de la performance

Il est attendu que les sujets exposés à l'environnement lumineux de faible intensité présenteront une diminution progressive de la vigilance subjective et de la performance à une tâche psychomotrice au cours des 12 jours d'exposition à la lumière. Une augmentation de la vigilance et de la performance est attendue dès le début du traitement lumineux chez les sujets en condition lumineuse de forte intensité et cet effet persistera tout au long des 12 jours d'exposition à la lumière.

5. La variation de l'humeur

Il est attendu que les sujets exposés à l'environnement lumineux de faible intensité présentent une détérioration progressive de l'humeur mise en évidence par l'augmentation des composantes négatives de l'humeur comme l'irritabilité, la colère et la tristesse ainsi que la diminution des composantes positives comme l'enthousiasme, l'intérêt et le niveau d'activité alors que l'humeur devrait rester stable chez les sujets exposés à la lumière de forte intensité.

II. LA MÉTHODOLOGIE

1. LA SÉLECTION DES CANDIDATS

1.1. Les critères d'inclusion et d'exclusion

Deux groupes de 10 sujets appariés selon l'âge et le sexe ont constitué l'échantillon. Les sujets recherchés devaient être âgés entre 20 et 45 ans, présenter un horaire de sommeil régulier et dormir entre 7h et 9h par nuit, ne présenter aucune plainte de sommeil ni de vigilance et être en bonne santé physique et psychologique. De plus, les candidats ne devaient pas avoir occupé un travail de nuit de façon régulière au cours des deux années précédant le début de l'étude et ne devaient pas avoir fait un voyage transméridien au cours des 2 mois précédant l'étude. Enfin les candidats recherchés devaient être non fumeurs et ne pas faire usage de médicaments (sauf anovulants chez les femmes) ni de drogues.

1.2. Le recrutement et le dépistage

1.2.1. Le mode de recrutement

Les sujets ont été recrutés à la suite d'affiches posées sur les babillards de l'Université de Montréal ainsi que de publicités dans les journaux et le recours à de petites annonces dans les journaux universitaires.

1.2.2. L'entrevue téléphonique

L'entrevue téléphonique d'une dizaine de minutes visait à expliquer de façon détaillée la nature du projet aux volontaires pour vérifier leur intérêt et leur disponibilité. Au cours de cet entretien, nous avons également vérifié si les

volontaires correspondaient aux principaux critères d'inclusion. En fonction de l'admissibilité des candidats à l'étude et de leur disponibilité, les candidats potentiels étaient conviés au Laboratoire de Chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (HSCM) afin de visiter les installations et poursuivre le dépistage.

1.2.3. L'entrevue au laboratoire

Lors de la première visite au Laboratoire, le candidat visitait la salle de contrôle et la chambre d'expérimentation. Un assistant de recherche lui montrait les instruments de mesure utilisés dans le protocole. L'objectif de cette visite était de fournir des informations plus précises sur le projet et de permettre au candidat de prendre une décision éclairée. Si la personne était toujours intéressée à participer, elle était invitée à lire et à signer le formulaire de consentement approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'HSCM (cf Annexe I). Les candidats devaient ensuite compléter huit questionnaires pour vérifier spécifiquement la conformité aux critères d'inclusion et d'exclusion.

1. Questionnaire général sur la santé et le sommeil: Ce questionnaire maison permettait d'obtenir des informations sur la qualité du sommeil (régularité, durée, horaires, troubles de sommeil), l'état actuel de santé du sujet et son histoire médicale, l'histoire familiale de maladie neurologique et psychiatrique, des informations concernant la consommation de médicaments, de vitamines, de suppléments alimentaires, d'alcool et de drogues ainsi que des informations relatives au travail de nuit et aux voyages transmériidiens. Ce questionnaire permettait

d'exclure les candidats ayant des horaires de sommeil trop variables, ayant eu divers troubles neurologiques ou psychiatriques ou ayant des prédispositions familiales à un trouble psychiatrique ainsi que les personnes faisant usage de médicaments, drogues ou vitamines pouvant influencer la vigilance ou la sécrétion de mélatonine.

2. Index de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) (Blais et coll., 1997) : Ce questionnaire validé évalue 7 composantes du sommeil (qualité, latence, durée, efficacité, perturbations, dysfonctions diurnes et usage de médication facilitant le sommeil). Le score peut varier de 0 à un maximum de 21; plus le score est élevé plus la présence de troubles de sommeil est grande. Le score obtenu à cet index devait être inférieur ou égal à 5 ce qui correspond à l'absence de trouble de sommeil.

3. Inventaire de Dépression de Beck (BDI) (Beck et Beck, 1972) : Ce questionnaire validé permet de déceler la présence d'une humeur dépressive chez le sujet. La forme abrégée comporte 13 questions. Le score global devait être inférieur ou égal à 4 indiquant l'absence de symptômes dépressifs.

4. Questionnaire d'anxiété de situation et de trait (State and Trait Anxiety Inventory (ASTA)) (Spielberger, 1970): Ce questionnaire de 40 énoncés permet d'évaluer l'anxiété situationnelle et un état d'anxiété plus permanent. Le score obtenu à ce questionnaire devait situer le candidat dans la catégorie faible ou très faible (score < 35) pour les deux dimensions mesurées de l'anxiété.

5. Liste de symptômes-90-R (SCL-90-R) (Derogatis et coll., 1973) : Ce questionnaire de 90 énoncés était administré en vue d'évaluer les traits de personnalité des candidats. Le score obtenu à chacune des 9 échelles de même que les trois indices globaux (Indice de sévérité globale, Total des symptômes et Indice de détresse) devaient se situer à l'intérieur de deux écarts-types de la moyenne normalisée. De plus, le candidat devait avoir un score de zéro sur l'échelle d'hostilité (questions 24, 63, 67 et 81). Ce questionnaire avait pour objectif d'identifier les individus susceptibles de présenter des problèmes de comportement et de les exclure du projet de recherche.

6. Questionnaire de matinalité-vespéralité (Morningness-Eveningness Questionnaire; MEQ) : Adaptation française du questionnaire de Horne et Östberg (1976) permettant d'évaluer la préférence diurne d'un individu à l'aide de 19 questions.

7. Questionnaire de saisonnalité (SPAQ Seasonal Pattern Assessment Questionnaire) (Rosenthal et coll., 1984) : Ce questionnaire de 9 questions a servi à évaluer les variations saisonnières de l'humeur et du comportement. Dans le projet de recherche, les candidats présentant des variations saisonnières trop marquées (score > 9 à la question 1 ou une réponse autre que « léger » à la question 9) étaient exclus du projet.

8. Régularité des cycles menstruels : Questionnaire-maison de quatre questions visant à évaluer la régularité des cycles menstruels ainsi que la présence et l'intensité des changements d'humeur et de comportements y étant associés.

1.2.4. L'examen visuel et rétinien

Les candidats potentiels répondant aux critères de sélection devaient ensuite aller passer un examen visuel et rétinien par un optométriste pour s'assurer d'une bonne santé oculaire. Cet examen permettait d'évaluer l'acuité visuelle, la pression intraoculaire et la perception des couleurs ainsi qu'un examen du fond d'œil avec dilatation complète de la pupille. Cet examen permettait également de vérifier s'il y avait une réaction anormale à la Tropicamide, utilisée pour dilater les pupilles dans le protocole expérimental. Tous les sujets ayant participé à l'étude présentaient une acuité visuelle de 20/20 ou mieux, une erreur de réfraction inférieure à ± 5 dioptries, aucune réaction anormale à la Tropicamide et aucune maladie ou anomalie rétinienne incluant le daltonisme (Ruberg et coll., 1996).

1.2.5. Les agendas de sommeil

Afin de vérifier la régularité du cycle éveil-sommeil, les sujets devaient compléter des agendas de sommeil pendant 7 jours suivant la visite au laboratoire. Ces agendas comportaient l'heure de lever, l'heure de coucher, la qualité du sommeil, le temps d'endormissement en plus d'un estimé des périodes passées à l'extérieur et la consommation de médicaments, d'alcool, de drogues ou de caféine. Le soin mis à remplir les agendas permettait également d'évaluer la fiabilité du sujet.

Ces agendas permettaient d'obtenir des mesures plus précises de la régularité des horaires de sommeil et de la durée du sommeil. Les candidats recherchés devaient se coucher habituellement entre 22h00 et 24h00 et se lever entre 6h00 et 8h00 pour une durée moyenne de sommeil entre 7 et 9 heures. Les candidats choisis étaient avisés par téléphone et l'on convenait d'une date pour commencer l'expérimentation en fonction de leur disponibilité.

1.3. La description des sujets

L'étude incluait 10 sujets en condition de lumière vive (LV) et 10 sujets en condition de lumière tamisée (LT). Chaque groupe était composé de 5 hommes et 5 femmes, âgés entre 21 et 43 ans. L'âge moyen était similaire dans les deux groupes. Les informations détaillées sur chacun des groupes sont présentées au tableau I. Le chronotype était plus matinal dans le groupe de sujets en lumière vive que dans celui en lumière tamisée mais l'horaire de sommeil habituel était similaire. Le BMI moyen était plus élevé dans le groupe LT. Les autres caractéristiques individuelles étaient très similaires dans les deux groupes. L'échantillon comportait deux sujets d'origine africaine (LV : n=1 et LT : n=1), quatre d'origine latino-américaine (LV : n=2 et LT : n=2) et 14 sujets d'origine caucasienne (LV : n=7 et LT : n=7). Neuf sujets avaient les yeux bleus, vert ou pers (LV: n=5 et LT: n=4); neuf sujets avaient les yeux bruns (LV: n=4 et LT: n=5) et deux avaient les yeux noirs (LV: n=1 et LT: n=1). Sur les 10 femmes de l'échantillon, cinq (3 en LV et 2 en LT) prenaient un anovulant. Les sujets qui ont complété l'expérimentation ont reçu une compensation financière de 1040\$.

Tableau I. Paramètres descriptifs des sujets dans chacune des conditions lumineuses (LV ou LT) ainsi que la comparaison de moyennes. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-type [étendue].

	Lumière vive (n=10)	Lumière Tamisée (n=10)	Comparaison de moyennes (Test-t)
Sexe	5H et 5F	5H et 5F	-
Âge	27.8 \pm 4.7 [21-34]	29.3 \pm 6.8 [23-43]	n.s.
Indice de Masse corporelle (BMI)	20.8 \pm 2.9 [17.3-27.0]	24.6 \pm 2.7 [20.2-30.2]	p=.007
Chronotype (MEQ)	61.5 \pm 6.2 [54-76]	53.8 \pm 6.3 [46-65]	p=.01
Heure de coucher lors du dépistage (n = 9 en LT)	23:46 \pm 0:25 [23:12-24:29]	23:50 \pm 0:43 [23:00 – 24:49]	n.s.
Heure de lever lors du dépistage (n = 9 en LT)	8:25 \pm 0:50 [6:42-9:24]	8:33 \pm 0:48 [7:21-8:55]	n.s.
Durée du sommeil lors du dépistage (n = 9 en LT)	8:39 \pm 0:49 [7:30-9:57]	8:20 \pm 0:41 [7:14-9:15]	n.s.
Index de sommeil de Pittsburgh (PSQI)	2.40 \pm 0.97 [1-4]	2.80 \pm 0.92 [1-4]	n.s.
Inventaire de dépression de Beck (BDI)	0.60 \pm 0.97 [0-3]	0.80 \pm 1.14 [0-3]	n.s.
ASTA – État	25.6 \pm 2.32 [23-30]	25.3 \pm 3.65 [21-34]	n.s.
ASTA – Trait	31.5 \pm 4.58 [24-39]	29.9 \pm 5.04 [22-36]	n.s.
Questionnaire de saisonnalité (SPAQ)	5.2 \pm 2.94 [0-9]	5.9 \pm 2.23 [2-8]	n.s.
Dioptrie [étendue]	[-2.25 - +1.00]	[-2.00 - +1.25]	-

n.s. = non significatif

2. LE PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Le protocole expérimental consistait à comparer deux groupes de sujets: un groupe exposé à de la lumière vive durant 12 jours (groupe LV) et un groupe exposé à de la lumière tamisée pour la même période de temps (groupe LT).

2.1. Le déroulement de l'étude

Sauf pour l'intensité lumineuse durant les journées d'exposition contrôlée à la lumière, le déroulement expérimental était identique pour les sujets des deux groupes. Chaque sujet était étudié sur une période de 21 jours consécutifs: 5 jours d'enregistrement ambulatoire de l'exposition à la lumière et de l'activité et 16 journées passées au laboratoire. À l'exception de quatre jours, les sujets arrivaient au laboratoire à 9 heures le matin et retournaient à leur domicile à 19 heures. Une mesure des fonctions rétiniennes a été effectuée au 5^{ème} jour, et une mesure de phase et de sensibilité circadiennes a été effectuée aux jours 6 et 7. Le jour 6, tous les sujets étaient exposés à une intensité lumineuse d'au maximum 70 lux de 9h à 16h alors qu'au jour 7, les sujets devaient entrer au laboratoire à 16h. Ensuite commençait l'exposition en lumière contrôlée pour 13 jours soit du 8^e au 20^e jour du protocole. Un second examen des fonctions rétiniennes avait lieu le 19^e jour. Finalement une dernière mesure de phase et de sensibilité circadiennes avait lieu lors du 20^e et 21^e jour. Le jour 21, tous les sujets étaient exposés à une intensité de lumière d'au maximum 70 lux entre 9h et 16h. L'expérimentation prenait fin le 22^e jour à 2 heures du matin. Un schéma détaillé du protocole est présenté à la Figure 11.

<i>Jour</i>	Date	Heure	Protocole	Lieu
J1	Lun 14 fév.	Mesures ambulatoires seulement Agendas à remplir et horaire de sommeil régulier (23h00 à 07h00 ± 1h)		
J2	Mar 15 fév.			
J3	Mer 16 fév.			
J4	Jeu 17 fév.			
J5	Ven 18 fév.	18h00 – 20h00	ERG	Hôp. Montr. Enf.
SVP, n'oubliez pas de porter des verres fumés à tous les jours pour vous rendre au laboratoire.				
Merci!				
J6	Sam 19 fév.	08h45 – 16h00	Tests de vigilance (70 lux) Échantillons d'urine	Labo (Ch.3)
		16h00 – 02h00	Mélatonine salivaire #1 (<15 lux) (Retour à la maison)	Labo (Ch.3)
J7	Dim 20 fév.	16h00 – 02h00	Mélatonine salivaire #2 (<15 lux) (Coucher au laboratoire)	Labo (Ch.3)
J8	Lun 21 fév.	08h45 – 19h00	Lever, toilette, déjeuner et "travail" en lumière contrôlée	Labo (Ch.3)
J9	Mar 22 fév.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J10	Mer 23 fév.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J11	Jeu 24 fév.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J12	Ven 25 fév.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J13	Sam 26 fév.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J14	Dim 27 fév.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J15	Lun 28 fév.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J16	Mar 1er mars.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J17	Mer 2 mars.	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
J18	Jeu 3 mars	08h45 – 19h00	“Travail en lumière contrôlée” Échantillons d'urine	Labo (Ch.3)
J19	Ven 4 mars	08h45 – 17h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
		18h00 – 20h00	ERG	Hôp. Montr. Enf.
J20	Sam 5 mars	08h45 – 16h00	“Travail en lumière contrôlée”	Labo (Ch.3)
		16h00 – 02h00	Mélatonine salivaire #1 (<15 lux) (Coucher au laboratoire)	Labo (Ch.3)
J21	Dim 6 mars	08h45 – 16h00	Lever, toilette, déjeuner et "travail" en lumière tamisée (70 lux)	Labo (Ch.3)
J22		16h00 – 02h00	Mélatonine salivaire #2 (<15 lux)	Labo (Ch.3)

Figure 11. Protocole expérimental : horaire détaillé pour un sujet en LT.

Cette étude a été réalisée en courte photopériode (de la mi-septembre à la fin mars) de façon à ce que les sujets ne soient pas exposés à la lumière du soleil à leur sortie du laboratoire le soir. Le projet fut réalisé sur 3 années consécutives (2003 à 2006). La durée moyenne de la photopériode (moyenne de la photopériode de la première (J6) et de la dernière (J21) journée passée au laboratoire) est de 10.31h \pm 1.06 [étendue: 9.05h – 12.07h] pour le groupe en lumière vive et de 10.22h \pm 1.32 [étendue: 8.78h – 12.13h] pour le groupe en lumière tamisée (p=0.86).

2.2. Le traitement expérimental

2.2.1. La description de l'environnement physique

La salle d'expérimentation, située au laboratoire de chronobiologie du centre d'étude du sommeil de l'Hôpital Sacré-Cœur de Montréal, permet d'accueillir un sujet à la fois. Elle consiste en une chambre insonorisée d'environ 9m² incluant une salle de bain privée. Les murs et le plancher sont blancs et la température et le niveau d'humidité sont contrôlés. La chambre ainsi que la salle de bain sont dotées d'un plafond lumineux composé de 196 néons (type 32T8, 32 watts) munis de filtres pour limiter l'émission de rayons ultraviolets et contrôlés par un système programmable (Lutron Graphic Eye Liaison program). De plus, la chambre est nantie de 7 spots au tungstène de 50 Watts chacun, dirigeables, et munis d'un gradateur pour ajuster la luminosité.

La pièce est meublée d'un lit, d'une table, d'une chaise, d'un fauteuil, d'un ordinateur sur un bureau avec un accès à Internet, d'une petite bibliothèque, d'un

téléviseur avec magnétoscope, d'un radio avec lecteur de cd et d'un téléphone. Une caméra de surveillance est installée en permanence dans la chambre. Une fois entré dans la salle d'expérimentation à 9h00 lors d'une journée d'exposition contrôlée à la lumière, le sujet ne pouvait plus en sortir avant 19h00. Tous les repas lui étaient servis dans la chambre. Pendant la journée, entre les différents tests, le sujet pouvait utiliser l'ordinateur, la connexion Internet, écouter des films ou la télévision, lire, écouter de la musique ou faire des exercices légers d'étirement ou de musculation dans la chambre. Par contre, il lui était interdit de se coucher ou de s'allonger sur le lit, ou de fermer les yeux pour une période prolongée.

2.2.2. L'exposition contrôlée à la lumière

En condition de lumière vive, l'éclairage était fourni par les néons au plafond avec une intensité de 3000 lux en direction horizontale [Illuminance : $971.3 \mu\text{W}/\text{cm}^2$; CCT : 3057K; λ dominante : 610nm]. En condition de lumière tamisée, seuls les spots au tungstène étaient allumés et l'intensité de l'éclairage était limitée à 70 lux en direction horizontale [Illuminance : $26.6 \mu\text{W}/\text{cm}^2$; CCT : 1996K; λ dominante : 750nm]. La Figure 12 représente graphiquement le détail de la composition spectrale de chacune des sources lumineuses. À chaque heure, l'intensité de la lumière reçue par le sujet dans l'angle du regard était mesurée (en lux) à l'aide d'un photomètre (International Light, IL 1400), et des ajustements ponctuels étaient apportés au besoin pour s'assurer que le sujet reçoive exactement l'intensité de lumière prescrite par le protocole expérimental.

Les sujets exposés à la lumière tamisée devaient obligatoirement porter des verres fumés lors de leurs déplacements pour se rendre au laboratoire le matin, afin de limiter l'exposition à la lumière vive naturelle. De plus, les sujets exposés à la lumière vive devaient indiquer dans leurs agendas de sommeil les moments où ils avaient porté des verres fumés de façon à estimer l'intensité réelle de lumière reçue à chaque période de 24 heures.

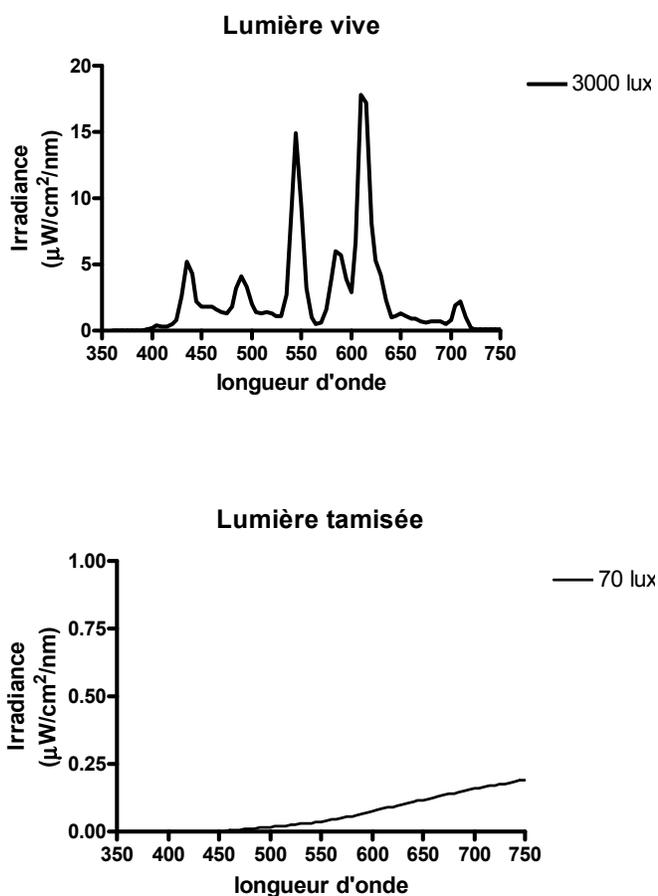


Figure 12. Composition spectrale des sources lumineuses utilisées dans les deux conditions expérimentales [LIGHTSPEX Spectroradiometer, Gretag Macbeth™, New Windsor, NY; logiciel LIGHTsoft graphics software version 3 release 3, McMahan research laboratory Inc.]. En haut : LV fluorescent; en bas : LT spots au tungstène.

3. LES MESURES

3.1. Les mesures ambulatoires

3.1.1. L'exposition à la lumière et l'actigraphie

La lumière et les mesures d'activité ont été effectuées à l'aide de l'Actiwatch-L (Mini-Mitter Co / Respironics Inc, Bend, OR). Les sujets portaient le moniteur au poignet du bras non dominant 24h/24h pendant les 21 jours d'expérimentation. Ils avaient la consigne de placer le moniteur par-dessus leurs vêtements et sur la manche de leur manteau lorsqu'ils étaient à l'extérieur. Les seuls moments où ils devaient enlever la montre étaient lors d'activités où l'Actiwatch risquait d'être endommagé comme lors de la douche ou de sports de contact. L'Actiwatch-L mesure l'intensité lumineuse maximale en lux à chaque minute et offre un indice d'activité (une mesure d'accélération) représenté en nombre de mouvements par minute.

3.1.2. Le cycle éveil-sommeil

Pendant toute la durée de l'étude, les sujets avaient la consigne de dormir un minimum de huit heures par nuit et de maintenir un horaire de sommeil stable. L'heure de coucher devait se situer entre 22h30 et 00h30 et l'heure de lever entre 6h30 et 8h30. Matin et soir, les sujets devaient compléter des agendas de sommeil. Ces agendas ont permis d'obtenir des données sur l'heure de coucher, de réveil et de lever, le temps estimé d'endormissement, la qualité perçue du sommeil et la nature et durée des interruptions de sommeil pendant la nuit. De plus, une section de l'agenda permettait au sujet de préciser les moments où il était à l'extérieur, de fournir des données sur le port de verres fumés et d'indiquer les moments précis où il retirait le

moniteur. Une autre section de l'agenda permettait au sujet d'inscrire s'il avait consommé de l'alcool ou de la caféine (café, thé, chocolat, etc) au cours de la journée. Ces agendas ont permis de valider les heures de coucher et de lever mesurées par actigraphie.

3.2. La mesure de la sensibilité rétinienne par électrorétinographie

Les mesures de sensibilité rétinienne ont eu lieu au Laboratoire d'électrophysiologie visuelle du centre de recherche de l'Université McGill à l'Hôpital de Montréal pour enfants. Ces mesures ont été effectuées à l'aide d'un électrorétinogramme (ERG). Cette mesure consiste à capter à l'aide d'électrodes, les variations de potentiel électrique de la rétine à la suite d'un stimulus lumineux. Les mesures de sensibilité rétinienne ont été effectuées avant l'exposition en lumière contrôlée (J5) afin d'établir un niveau de base et après 12 jours d'exposition en lumière contrôlée (J19) pour mesurer l'effet de traitement. Les deux ERGs (pré-traitement et post-traitement) étaient effectués entre 18h00 et 20h00 dans le but d'éviter des variations circadiennes de la mesure (Birch et coll., 1984; Hankins et coll., 1998).

3.2.1. La préparation du sujet

Le sujet était assis sur une chaise ajustable munie d'un appuie-tête pendant toute la durée du test. Avant de procéder à l'installation des électrodes, une à deux gouttes de Tropicamide 1% étaient instillées dans chaque œil du sujet pour dilater la pupille. L'effet de la dilatation persistait tout au long du test. La seconde étape

consistait à coller les électrodes actives et de référence (*Grass gold cup electrode*). La peau du front et des tempes était nettoyée à l'aide d'un tampon d'alcool et d'un désincrustant. L'électrode de référence était remplie de crème conductrice (*Grass EC2 electrode cream*) et appliquée sur le front du participant. Cette électrode était ensuite recouverte d'une pièce de bandage de coton puis solidement fixée au front à l'aide d'un ruban adhésif. La même procédure était suivie pour appliquer les électrodes actives aux canthi externes gauche et droit. Ensuite, un fil de DTL (nylon imprégné d'argent, 27/7 X-Static[®]; Sauquoit Industries, Scranton, PA, USA) a été délicatement déposé sur la membrane conjonctive et allait se loger dans le sac conjonctival inférieur. Le fil était fixé à l'aide d'un ruban adhésif sur l'arête du nez au niveau du canthus interne alors qu'au canthus externe, le fil était enroulé sur une petite électrode qui était fixée par ruban adhésif sur l'électrode active. La procédure respecte les standards de l'ISCEV pour le « *Full Field Flash ERG* » (Marmor et coll., 2004). Le participant était ensuite positionné, le dos droit et la tête maintenue à l'aide de l'appuie-tête, devant un Ganzfeld de 30 cm de diamètre. Tout au long du test, le sujet avait la consigne de fixer le point rouge au fond du Ganzfeld et de bouger le moins possible.

3.2.2. L'équipement

Les stimuli lumineux étaient administrés à l'aide du système LKC UTAS-E-3000, utilisant des ampoules au Xénon (CCT : 5000K). Les enregistrements étaient amplifiés de 10 000x pour l'ERG scotopique et le test d'adaptation à l'obscurité et de

20 000x pour l'ERG photopique et le test d'adaptation à la lumière. La bande passante sélectionnée était de 0.3 à 500 Hz.

3.2.3. Le déroulement

Quatre tests ont servi à l'évaluation de la sensibilité rétinienne soit dans l'ordre, le test d'adaptation à l'obscurité, le test de sensibilité scotopique, le test d'adaptation à la lumière et le test de sensibilité photopique. Les quatre tests étaient administrés de façon successive et l'ensemble de la session s'étendait sur une durée d'environ 90 minutes. Pour tous les tests, la réponse des 2 yeux était enregistrée puis moyennée. Les réponses comportant des artéfacts tels que des contractions musculaires ou des clignements d'œil ont été exclues de la moyenne.

Le test d'adaptation à l'obscurité

Le test d'adaptation à l'obscurité durait 30 minutes. Avant le début du test, le sujet était exposé à une lumière blanche d'environ 400 cd/m^2 pendant 10 minutes de façon à dégrader de façon uniforme la rhodopsine des bâtonnets de la rétine. Le sujet était ensuite placé en obscurité. Le test d'adaptation à l'obscurité mesure la période de temps nécessaire pour obtenir une réponse complète des bâtonnets en obscurité. Cette durée est équivalente au temps nécessaire à la régénération de la rhodopsine. Durant le test, des flashes lumineux bleus (GamColor filter 850, $\lambda_{\text{max}}=410\text{nm}$) d'intensité fixe ($-3.06 \log \text{ cd.s.m}^{-2}$) et d'une durée de 2 ms étaient présentés à intervalle de 3 minutes. L'enregistrement à toutes les 3 minutes consistait en une moyenne de la réponse à 5 flashes présentés à intervalle de 10 secondes. Les 11

enregistrements obtenus durant le test de 30 minutes ont permis de tracer une courbe temps-réponse afin d'estimer le temps nécessaire à l'adaptation à l'obscurité.

L'électrorétinographie en condition scotopique

L'ERG scotopique d'une durée de 15 à 20 minutes commençait après les 30 minutes d'adaptation à l'obscurité. La réponse des bâtonnets était mesurée à l'aide de 11 intensités de flashes bleus (GamColor filter 850, $\lambda_{\max}=410\text{nm}$) allant de -5.11 à $-0.86 \log \text{cd.s.m}^{-2}$. Une moyenne de 5 bonnes réponses a été utilisée à chaque intensité de flash. Les flashes d'une durée de 2 ms étaient présentés à intervalle de 10 secondes. Ce test a permis de composer une courbe de luminance-réponse en représentant graphiquement l'amplitude obtenue à chacune des intensités du stimulus lumineux.

Le test d'adaptation à la lumière

L'adaptation à la lumière d'une durée de 15 minutes avait lieu immédiatement après l'ERG scotopique. Le participant était exposé à une lumière blanche d'environ 30cd.m^{-2} diffusée dans le Ganzfeld pendant toute la durée du test. À chaque 5 minutes, une série de 10 flashes (intensité: $+0.64 \log \text{cd.s.m}^{-2}$) séparés d'un intervalle de 2 secondes était présentée au participant. Le test d'adaptation à la lumière mesure la récupération des cônes à la suite d'une période d'adaptation à l'obscurité (Lachapelle, 1987). Ce test a permis d'estimer à partir d'une modélisation mathématique, le temps nécessaire pour obtenir une réponse maximale des cônes.

L'électrorétinographie en condition photopique

Le test en condition photopique commençait après les 15 minutes d'adaptation à la lumière. Ce test mesure la réponse des cônes à des stimuli lumineux de 15 intensités différentes allant de -0.80 à $+2.84 \log \text{ cd.s.m}^{-2}$. Chaque enregistrement consistait en une moyenne de 10 flashes présentés à intervalle de 2 secondes. Un total de 15 enregistrements a permis de représenter graphiquement une courbe de luminance-réponse en condition photopique.

3.2.4. La détermination des paramètres d'analyse de la sensibilité rétinienne

L'analyse du test d'adaptation à l'obscurité

Afin de procéder à l'analyse des résultats obtenus au cours des 30 minutes d'adaptation à l'obscurité, nous avons effectué une modélisation sinusoïdale [Boltzmann Sigmoidal : $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + \exp((V_{50} - X) / \text{Slope}))$] (logiciel Prism) des réponses enregistrées de façon à les présenter sous forme de courbe temps-réponse. De cette modélisation, trois paramètres ont été retenus (cf Figure 13) : l'amplitude maximale de l'onde-b (V_{\max}), le temps nécessaire pour atteindre l'amplitude maximale (T_{\max}) et le temps nécessaire pour atteindre 50% de l'amplitude maximale (T_{50}) ce qui offre un indice de la rapidité d'adaptation de la rétine à l'obscurité. La valeur de V_{\max} correspond à la 1^{ère} amplitude qui reste stable pour une durée de 1 minute telle que déterminée par la modélisation. Le T_{\max} correspond à la minute à laquelle apparaît l'amplitude maximale (V_{\max}) et le T_{50} est calculé sur la base de la moitié de l'amplitude maximum réelle atteinte dont on localise la valeur sur la courbe modélisée à laquelle correspond un temps en minutes.

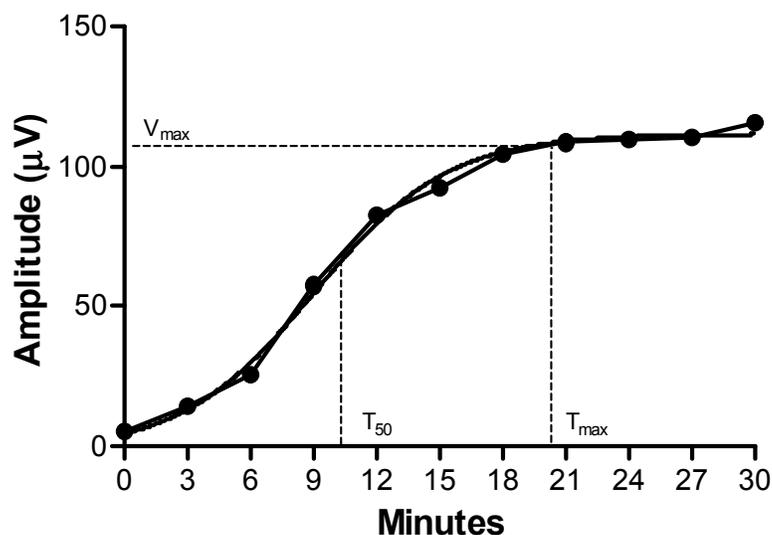


Figure 13. Courbe temps-réponse au test d'adaptation à l'obscurité avec modélisation sinusoïdale Boltzmann et indication des paramètres d'analyse de la courbe (V_{max} , T_{max} et T_{50}).

L'analyse de l'ERG en condition scotopique

La réponse à des flashes présentés en ordre d'intensité croissante [-5.11 à $-0.86 \log \text{cd.s.m}^{-2}$] a été enregistrée en vue d'évaluer la fonction rétinienne en condition scotopique. Une modélisation sinusoïdale de type Naka Rushton (Naka et Rushton, 1966) [Sigmoidal Dose-Response : $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X)})$] (logiciel Prism) a été utilisée en vue de représenter les données sous la forme d'une courbe luminance-réponse (cf Figure 14). Cette courbe correspond à l'amplitude de l'onde-b obtenue à chacune des intensités du stimulus lumineux. Les données utilisées pour former la courbe scotopique

consistaient en l'ensemble des amplitudes maximales de l'onde-b obtenues avant l'apparition de l'onde-a qui est définie par une déflexion négative d'amplitude supérieure ou égale à 2x le bruit de fond. Un des paramètres de comparaison retenu est l'amplitude maximale de l'onde-b obtenu sur par la modélisation (V_{\max}). L'autre paramètre est l'intensité à laquelle est atteinte le V_{\max} , nommé I_{\max} . Il s'agit d'une valeur discrète qui correspond à l'intensité de flash précédant l'apparition de l'onde-a. Et finalement, le log K, un paramètre désigné pour évaluer la sensibilité rétinienne, correspond à l'intensité de flash à laquelle est associée la moitié de l'amplitude maximale de l'onde-b. La valeur de log K est calculée à partir du 50% de l'amplitude maximale réelle atteinte de l'onde-b avant l'apparition de l'onde-a dont on localise l'intensité correspondante sur la courbe modélisée. Le temps de culmination de l'onde-b à $-3.01 \log \text{cd.s.m}^{-2}$ a également été utilisé pour comparer les deux groupes.

En condition scotopique mixte, le ratio de l'amplitude de l'onde-a sur l'amplitude de l'onde-b et le temps de culmination de l'onde-b à la plus forte intensité ($-0.96 \log \text{cd.s.m}^{-2}$) ont été retenus pour caractériser la différence entre les deux groupes.

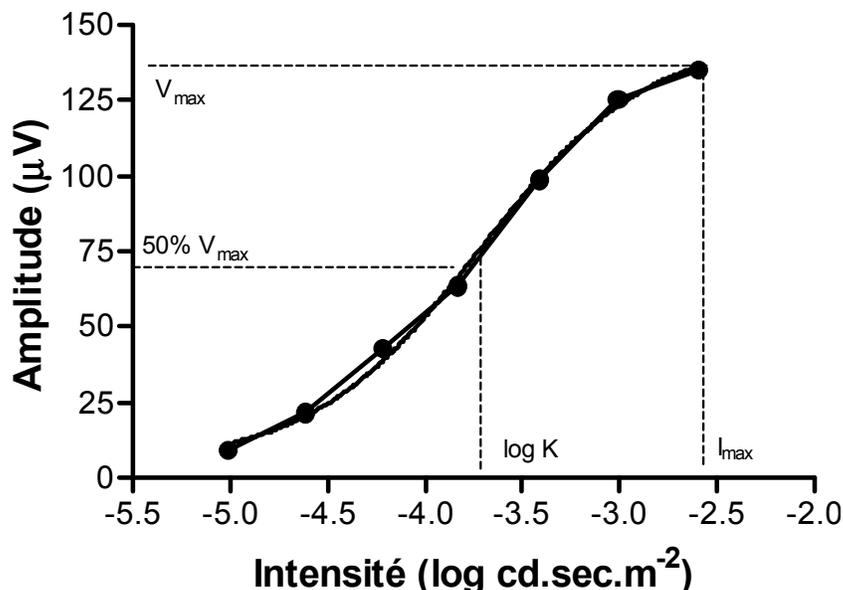


Figure 14. Courbe luminance-réponse à l'ERG scotopique avec modélisation sinusoïdale « *sigmoidal dose-response* » et identification des paramètres d'analyse de la courbe (V_{\max} , I_{\max} et $\log K$).

L'analyse du test d'adaptation à la lumière

Deux types d'analyses ont été effectués pour comparer les mesures d'adaptation à la lumière. Le premier type a comparé les amplitudes réelles et le temps de culmination de l'onde-a et de l'onde-b obtenus au début du test (T0) et après 15 minutes (T15) d'adaptation à la lumière. Le second type d'analyse proposait une modélisation mathématique des données afin d'obtenir des paramètres d'évaluation plus stables pour comparer les sujets en minimisant écarts intra-individuels. En 15 minutes, il y a eu une augmentation graduelle de l'amplitude de l'onde-a et de l'onde-b qui se présentaient sous la forme d'un segment d'une courbe parabolique. Nous avons donc utilisé 5 mesures d'amplitude en condition photopique (intensité du flash: $+0.64 \log \text{cd.s.m}^{-2}$, background: 30cd/m^2) soit après 0, 5, 10, 15 et

20 minutes dans une modélisation polynomiale de 2^e degré [Polynomial: Second Order ($Y=A + B*X + C*X^2$)] (logiciel Prism) pour en faire une interpolation parabolique (cf Figure 15). De ce modèle, nous avons utilisé quatre paramètres : la valeur de l'amplitude maximale (V_{max}) telle que calculée par la modélisation, ici déterminée par l'atteinte du plateau soit une amplitude constante pendant 60 secondes, le moment auquel apparaît ce plateau soit le temps en minutes associé au V_{max} (T_{max}), la valeur de l'amplitude de l'onde-a correspondant au V_{max} de l'onde-b soit le a_{max} et finalement le ratio de l'amplitude de l'onde-a sur l'amplitude de l'onde-b au V_{max} .

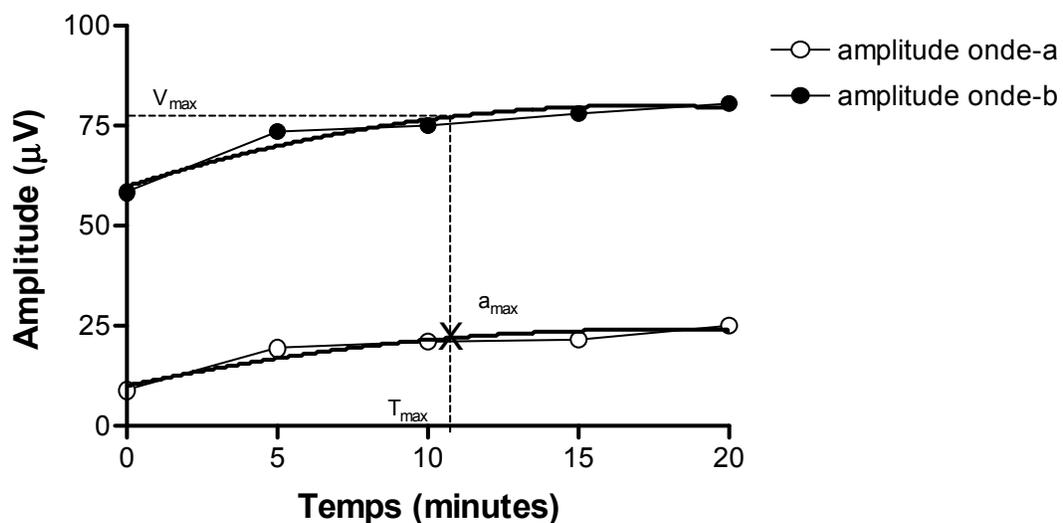


Figure 15. Courbe d'adaptation à la lumière avec modélisation polynomiale et identification des paramètres d'analyse de la courbe (V_{max} , T_{max} , a_{max}).

L'analyse de l'ERG en condition photopique

Une courbe de type luminance-réponse en condition photopique (*photopic hill*) est représentée à la Figure 16. Deux types d'analyse ont été effectués sur les données obtenues en condition photopique. D'abord, nous avons effectué une interpolation linéaire du *photopic hill* de type point à point (Point to Point curve, Prism) divisée en 300 segments. De ce modèle, huit paramètres ont été retenus. Le V_{\max} correspond à l'amplitude maximale de l'onde-b sur la courbe, le I_{\max} correspond à l'intensité associée à la valeur du V_{\max} dans la modélisation, le K_a représente l'intensité correspondant à 50% du V_{\max} sur la pente ascendante, (calculé à partir du 50% de la valeur maximale réelle de l'onde-b à laquelle on associe l'intensité correspondante sur la courbe modélisée) et le K_d représente l'intensité correspondant à 50% du V_{\max} sur la pente descendante de la courbe (calculée à partir du 50% de la valeur maximale réelle de l'onde-b à laquelle on associe l'intensité correspondante sur la courbe modélisée). Le a_{\max} est une mesure d'amplitude de l'onde-a lorsque l'onde-b atteint le V_{\max} . L'amplitude choisie correspond à la valeur de l'onde-a associée au I_{\max} selon la modélisation. Le ratio de l'amplitude des ondes a/b offrent un indice de l'importance de l'onde-a par rapport à l'onde-b au V_{\max} . Finalement, le temps de culmination de l'onde-a et de l'onde-b au V_{\max} ont été comparés.

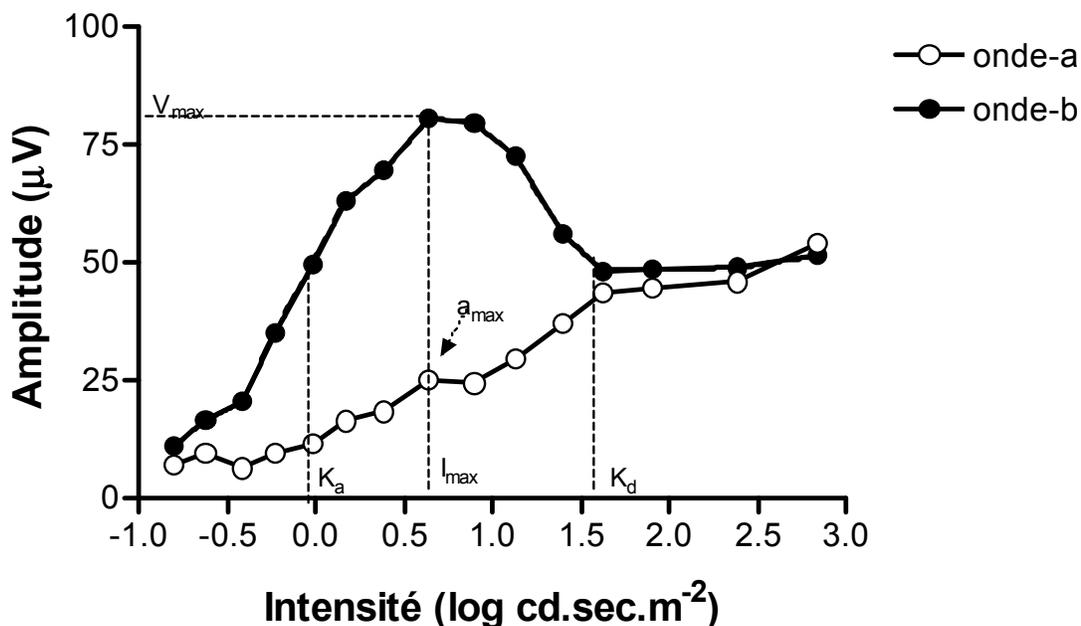


Figure 16. Courbe luminance-réponse en condition photopique avec modélisation « point to point » et identification des paramètres d'analyse de la courbe (V_{max} , I_{max} , K_a , K_d et a_{max}).

Un second type d'analyse a consisté en une modélisation gaussienne des données (Hamilton et coll., 2007; cf. Figure 17). Cette modélisation $[Y=a*(x/R)^{(\ln(R/x)/b^2)+c*x/(s+x)}]$ (logiciel Prism) comportait 5 paramètres soit l'amplitude maximale de l'onde-b (A), l'intensité à laquelle apparaît l'amplitude maximale de l'onde-b (R), la largeur de la courbe à 50% de l'amplitude maximale

(b), l'amplitude maximale de la courbe logistique représentant la seconde section de la courbe (c) et l'intensité à laquelle apparaît le paramètre c (S).

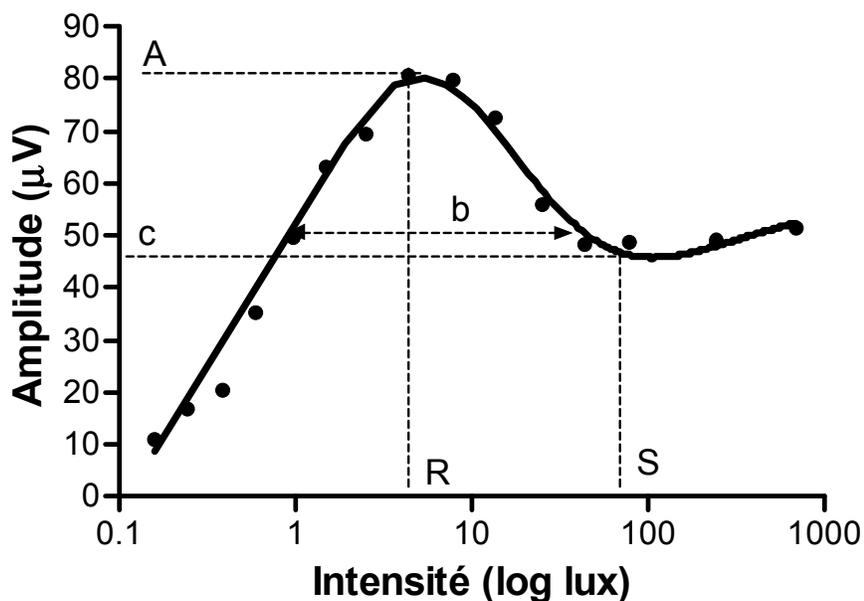


Figure 17. Modélisation gaussienne de la courbe luminance-réponse en condition photopique et identification des paramètres d'analyse (A, b, c, R et S).

3.3. La mesure de la phase et de la sensibilité circadienne

3.3.1. La mesure de la mélatonine salivaire

La production de mélatonine a été mesurée à partir d'échantillons de salive. La salive a été collectée à l'aide de salivettes (Sarstedt Inc., Newton, NC), soit un petit cylindre de coton placé dans la bouche du sujet pour une durée de 3 à 4 minutes. Le sujet remettait la salivette dans une petite éprouvette en plastique sans la

toucher avec ses doigts. L'échantillon était ensuite centrifugé à 3000 rpm pendant 2 minutes et immédiatement congelé.

Les prélèvements de salive ont été faits aux jours J6 et J7 et aux jours J20 et J21, soit avant et après la condition lumineuse expérimentale (cf Figure 11). Les prélèvements effectués aux jours J6 et J20 ont servi à établir un profil de base de sécrétion de mélatonine (*baseline*). Des échantillons étaient collectés à toutes les 30 minutes de 16h30 à 02h00 pour un total de 20 échantillons par soirée. Dès 16h00, la luminosité de la pièce était réduite à moins de 15 lux et les sujets recevaient l'instruction de rester assis dans un fauteuil et de faire le moins de déplacements et de mouvements possible. Cinq minutes avant chacun des prélèvements, le sujet devait se rincer la bouche avec de l'eau. Il devait ensuite rester assis dans le fauteuil et ne rien boire ni manger jusqu'à ce que l'expérimentateur lui apporte la salivette. Le temps de collecte était surveillé par l'expérimentateur pour s'assurer que l'échantillon restait un maximum de 4 minutes dans la bouche du sujet. Durant les 25 minutes suivantes, le sujet pouvait manger et faire des activités impliquant peu de mouvements. Certaines interdictions alimentaires étaient imposées aux sujets en raison de leur impact possible sur la sécrétion ou le dosage de la mélatonine (banane, jus de fruits rouges, noix, maïs soufflé, gomme à mâcher, chocolat, caféine. etc). De plus, il était interdit de se brosser les dents pour éviter que les échantillons soient contaminés avec du sang provenant de micro-blessures des gencives. Le test de suppression de mélatonine par la lumière avait lieu aux jours J7 et J21. Le protocole de collecte d'échantillons de salive les soirs de suppression était le même que le jour précédent; la seule différence était qu'au lieu de rester dans un environnement de

lumière tamisée à 15 lux pendant toute la durée de l'échantillonnage, le sujet était exposé à une intensité lumineuse de 500 lux en direction horizontale durant la dernière heure et demi (de 00h30 à 2h00) dans le but de causer une suppression de la sécrétion de mélatonine. La lumière a été administrée par les 196 néons du plafond lumineux [illuminance 169.9 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, CCT : 3211K, λ dominante : 610 nm] (cf Figure 12). Lors de l'exposition à 500 lux, tous les sujets avaient la consigne de regarder un film de leur choix. Ainsi, ils étaient tous positionnés de la même façon et leur regard était dirigé dans la même direction.

Le dosage de la mélatonine a été effectué avec la technique ELISA (ALPCO Diagnostics, avec des agents réactifs provenant de Bühlmann Laboratories, Suisse). Chaque échantillon a été dosé en duplicat. Les %CV intra était de 6,5% à 3.1 pg/ml et inter à 7,5% à 3.0 pg/ml.

3.3.2. L'estimation de la phase circadienne

La phase circadienne a été estimée par l'heure du début de la sécrétion de mélatonine en lumière tamisée (*Dim Light Melatonin Onset* ou DLMO, Lewy et Sack, 1989). Le critère utilisé a été l'heure du premier échantillon de salive dont la concentration était plus grande ou égale à deux fois le seuil de détection (i.e. $\geq 1,33$ pg/ml) et qui était suivi de deux échantillons qui rencontraient le même critère (Deacon et Arendt, 1994) (cf Figure 18). Pour quatre sujets (1 en LV et 3 en LT) le seuil utilisé a été de 2.66 pg/ml, soit 4x le seuil minimal de détection, et pour un sujet LT, un seuil de 5,32 pg/ml fut utilisé, soit 8x le seuil minimal de détection. La détermination de l'heure du DLMO a été estimée par interpolation entre deux points

soit entre le point correspondant aux critères de début de sécrétion et le point précédant ne rencontrant pas ces critères. La phase circadienne a été évaluée à deux reprises soit aux jours J6 et J20 du protocole.

Courbe de sécrétion de mélatonine

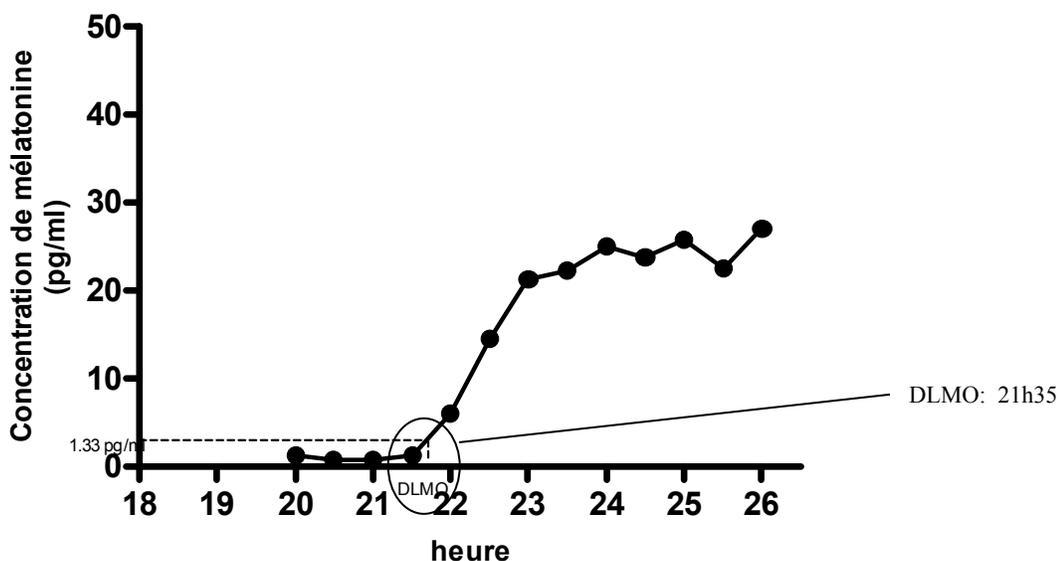


Figure 18. Courbe de sécrétion de mélatonine pour un sujet LT. Chaque point représente la concentration de mélatonine à chaque 30 minutes entre 20h00 et 2h00 un soir de baseline. Le DLMO a été calculé à l'aide d'un seuil minimal de 1,33 pg/ml par interpolation entre la concentration obtenue entre 21h30 et 22h00.

3.3.3. L'estimation de la sensibilité circadienne

La sensibilité du système circadien à la lumière a été évaluée à l'aide du test de suppression de mélatonine où les sujets ont été exposés à un stimulus lumineux de 500 lux pendant 90 minutes. Le pourcentage de suppression de mélatonine obtenu à 30, 60 et 90 minutes a été évalué de deux façons soit par la méthode de suppression « brute » et par la méthode de suppression « control-adjusted ». De plus, le calcul de

l'aire sous la courbe a permis d'évaluer la concentration de mélatonine sur la période totale de 90 minutes. Chacune des méthodes est présentée ci-après.

La méthode de calcul de la suppression « brute »

La méthode d'analyse « brute » consiste à calculer le pourcentage de suppression de mélatonine obtenue après 30, 60 et 90 minutes d'exposition à la lumière de 500 lux en fonction de la concentration présente avant la présentation du stimulus lumineux (Figueiro et coll., 2006; Revell et Skene, 2007). Cette méthode ne tient pas compte de l'augmentation attendue de la sécrétion telle que mesurée lors de la soirée de baseline.

Exemple du calcul du pourcentage de suppression brute en pré-traitement :

$$\frac{(\text{Concentration à } 1\text{h}00 \text{ J7} - \text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7})}{\text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7}} \times 100 = \% \text{ de suppression à } 30 \text{ minutes}$$

$$\frac{(\text{Concentration à } 1\text{h}30 \text{ J7} - \text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7})}{\text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7}} \times 100 = \% \text{ de suppression à } 60 \text{ minutes}$$

$$\frac{(\text{Concentration à } 2\text{h}00 \text{ J7} - \text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7})}{\text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7}} \times 100 = \% \text{ de suppression à } 90 \text{ minutes}$$

La méthode de calcul de la suppression “control-adjusted”

La méthode d’analyse « *control-adjusted* » consiste à calculer le pourcentage de suppression de mélatonine obtenue après 30, 60 et 90 minutes d’exposition à la lumière en tenant compte de l’augmentation attendue de la sécrétion mesurée à la même période lors de la soirée précédente en lumière tamisée (baseline) (Gaddy et coll., 1993; Jasser et coll., 2006). Le calcul se fait en 3 étapes :

1. Calcul du % de variation de la sécrétion obtenue à 1h00, 1h30 et 2h00 en fonction de la concentration obtenue à 00h30 lors de la soirée de baseline.
2. Calcul du % de suppression de la sécrétion obtenue après 30, 60 et 90 minutes d’exposition au test de suppression en fonction de la concentration de mélatonine obtenue à 00h30 lors de la soirée de suppression.
3. Calcul de la différence entre le pourcentage de suppression et le pourcentage de variation le soir de baseline.

Exemple du calcul du pourcentage de suppression « control-adjusted » à 30 minutes en pré-traitement :

$$1. \frac{(\text{Concentration à } 1\text{h}00 \text{ J6} - \text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J6})}{\text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J6}} \times 100 = \% \text{ de variation de la sécrétion entre } 00\text{h}30 \text{ et } 1\text{h}00 \text{ J6}$$

$$2. \frac{(\text{Concentration à } 1\text{h}00 \text{ J7} - \text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7})}{\text{Concentration à } 00\text{h}30 \text{ J7}} \times 100 = \% \text{ de suppression de la sécrétion entre } 00\text{h}30 \text{ et } 1\text{h}00 \text{ J7}$$

$$3. \% \text{ de suppression J7} - \% \text{ de variation J6} = \% \text{ de suppression à } 30 \text{ minutes}$$

Chacune de ces 3 étapes a été effectuée pour obtenir le calcul du pourcentage de suppression à 30, 60 et 90 minutes en pré-traitement et en post-traitement.

La méthode de calcul de l'aire sous la courbe

Le calcul de l'aire sous la courbe, méthode trapézoïdale, a permis d'évaluer les variations de concentration de mélatonine sur la période totale de 90 minutes avant et après le traitement lumineux (cf Figure 19) (Nathan et coll., 1999b; Zeitzer et coll., 2000). La méthode trapézoïdale est une façon pratique de calculer l'intégrale de la courbe. Ainsi, pour chaque période de 30 minutes, nous avons calculé la concentration moyenne entre le début et la fin de la période. Ce qui nous donne une concentration moyenne entre 00h30 et 1h00, une concentration moyenne entre 1h00 et 1h30, et une concentration moyenne entre 1h30 et 2h00. Ces 3 moyennes sont additionnées afin de donner un score global représentant la concentration totale sur une période de 90 minutes. Le calcul a été effectué pour les soirs de suppression. Cette méthode, bien que moins précise que les méthodes de suppression « brute » et « *control-adjusted* », ne repose pas sur la concentration obtenue à un moment précis mais sur une concentration normalisée basée sur le calcul des moyennes. Elle permet de contrer la perte de données et de limiter l'influence de grandes variations de concentration d'un échantillon à l'autre. Une diminution de l'aire sous la courbe en post-traitement serait associée à une augmentation de la sensibilité circadienne.

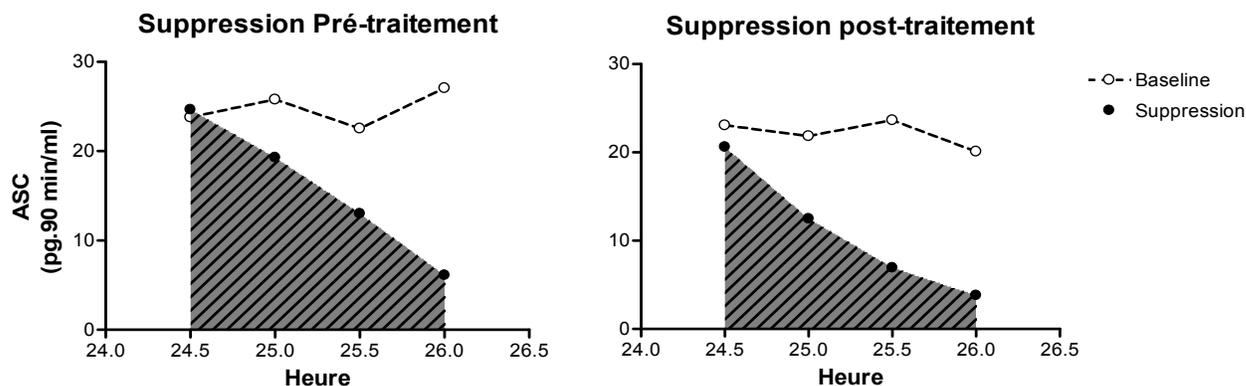


Figure 19. Représentation graphique du calcul de l'aire sous la courbe (concentration de mélatonine entre 00h30 et 02h00) les soirs de suppression pour un sujet LT. La comparaison de l'aire sous la courbe pré- et post-traitement montre une diminution de 33,7% de la concentration après le traitement lumineux ce qui signifie une augmentation de la sensibilité circadienne pour ce sujet.

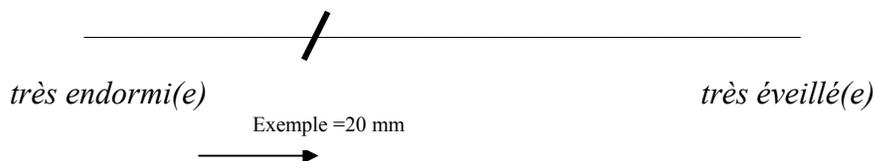
3.4. Les mesures de vigilance, de performance et d'activation physiologique

3.4.1. Les mesures de la vigilance subjective

EVA – Échelle visuelle analogue de vigilance (McCormack et coll., 1988)

Cette échelle permet d'évaluer l'état subjectif de vigilance ressentie au cours des 15 dernières minutes sur un continuum allant de « très endormi » à « très éveillé ». Le sujet recevait la consigne de faire un petit trait sur la ligne à l'endroit correspondant le mieux à son état.

Ex.



La ligne mesure 100 millimètres au total. On mesure la distance en millimètre entre le début de la ligne et le trait tracé par le sujet. Cette échelle a été administrée à toutes les heures de 10h00 à 18h00 tous les jours pendant le traitement expérimental [J8 à J18], de 10h00 à 17h00 le jour J19, et jusqu'à 02h00 lorsqu'il y avait des prélèvements d'échantillons de salive.

KSS - Karolinska Sleep Scale (Akerstedt et Gillberg, 1990)

Ce questionnaire sert à évaluer la somnolence subjective. Le sujet doit choisir un énoncé parmi les 9 présentés, qui correspond le mieux à son état de somnolence au cours des 15 minutes précédant le test. Les énoncés varient de « 1 = Extrêmement alerte et éveillé(e) » jusqu'à « 9 = Extrêmement somnolent(e); combat le sommeil ; difficulté à rester éveillé(e) ». Ce test était administré 3 fois par jour soit à 10h, 14h et 18h lors des 16 jours passés au laboratoire [J6 à J21, sauf J7].

3.4.2. La mesure de la performance psychomotrice

PVT - *Psychomotor Vigilance Task* (Dinge et Powell, 1985)

Le PVT est un test qui permet de mesurer le temps de réaction à un stimulus lumineux. Le test a été administré à trois moments de la journée soit à 10h10, 14h10

et 18h10 lors de 3 jours différents : le jour J6 du protocole avant l'exposition en lumière contrôlée, le jour J13 au milieu de la période d'exposition à la lumière et le jour J20 soit le dernier jour d'exposition en lumière contrôlée. Ce test dure 10 minutes et les intervalles de temps entre les stimuli sont aléatoires variant entre 2 et 10 secondes. Le sujet recevait la consigne d'arrêter un compteur lumineux en pesant sur un bouton le plus rapidement possible et en faisant le moins d'erreurs possible. Après chaque réponse, l'appareil affichait le résultat du sujet en millisecondes. Un test de pratique avait lieu à 9h00 à chacune des 3 journées où le PVT était administré.

Le logiciel d'analyse fourni avec le PVT permet d'obtenir les statistiques suivantes sur la performance des participants : le temps de réaction moyen, le temps de réaction médian, la moyenne des 10% les plus rapides, la moyenne des 10% les plus lents, le nombre d'essais où le temps de réaction est supérieur à 500ms (lapses), le nombre de réponses où il y a des erreurs (mauvaise clé, réponse anticipée, etc.) et un indice du pourcentage de variation au cours de l'essai.

3.4.3. La mesure de la sécrétion de cortisol

Des échantillons d'urine ont été recueillis sur deux jours spécifiques, l'un avant l'exposition en lumière contrôlée lors du premier jour en laboratoire (J6) et l'autre lors du 13^e jour en laboratoire (J18) en vue de mesurer le taux de cortisol. Lors des jours de collecte d'urine, le sujet devait vider sa vessie à son arrivée au laboratoire à 9h00. Toute l'urine de la journée était ensuite collectée en 3 périodes, soit de 9h00 à 12h00, de 12h00 à 15h00 et de 15h00 à 18h00. À chaque collecte, la

quantité totale d'urine était notée (en ml) et 3 éprouvettes d'urine étaient gardées et congelées sur le champ. Le dosage de cortisol a été effectué par radioimmunologie (RIA) à l'aide d'une trousse commerciale (« Coat-A-Count », Inter Medico, Markham, Ontario).

3.5. La mesure de l'humeur

L'humeur des sujets a été mesurée 3 fois par jour (10h00, 14h00 et 18h00) pendant les 16 jours au laboratoire (sauf le jour J7 où il n'y a pas eu de mesures de l'humeur) à l'aide du questionnaire *Positive and Negative Affect Scale* (PANAS; Watson et coll., 1988). Ce test compte 10 adjectifs pour l'échelle positive et 10 adjectifs pour l'échelle négative. Le sujet devait évaluer sur une échelle de 1 (très peu) à 5 (extrêmement) dans quelle mesure ces adjectifs qualifiaient bien son état émotif des 15 dernières minutes. L'analyse du test offre deux scores, un d'humeur positive et l'autre, d'humeur négative.

3.6. Les autres instruments de mesure utilisés

3.6.1. L'environnement lumineux préféré

Pour avoir une idée du type d'environnement lumineux préféré par les sujets, un questionnaire maison a été développé portant sur les préférences lumineuses. Ce questionnaire d'une dizaine de questions, complété lors de la rencontre de dépistage, permettait d'évaluer les conduites du sujet par rapport à l'ambiance lumineuse dans divers environnements comme la salle de séjour, la cuisine, la chambre à coucher. Ce

questionnaire n'avait aucune influence sur l'attribution du sujet à l'une ou l'autre des conditions expérimentales.

3.6.2. L'évaluation du séjour au laboratoire

Un questionnaire maison portant sur les attentes du participant avant de débiter la recherche, l'appréciation du séjour et l'évaluation des difficultés rencontrées était complété par les sujets lors de la dernière soirée au laboratoire, soit le 21^e jour d'expérimentation.

Pour l'appréciation de l'expérience, le sujet devait choisir entre quatre énoncés : 1= extrêmement pénible, 2=plutôt difficile, 3=plutôt agréable et 4= très agréable. Pour l'évaluation des exigences, le sujet devait choisir entre 5 possibilités soit 1= aucun problème, 2= plus facile que je pensais, 3= à peu près aussi difficile que je pensais, 4= plus difficile que je pensais et 5 = si j'avais su, je ne serais pas venu.

III. LES RÉSULTATS

1. L'EXPOSITION À LA LUMIÈRE

1.1. La validation des données d'exposition à la lumière

L'Actiwatch-L a permis de recueillir des données d'exposition à la lumière à chaque minute pendant les 21 jours du protocole. Avant de procéder aux analyses statistiques, les données enregistrées pour chacun des sujets ont été vérifiées visuellement pour en assurer la validité. Les données de lumière enregistrées lorsqu'il y avait 30 minutes consécutives ou plus d'inactivité ("*activity counts*" = 0) ont été exclues des analyses car il n'était pas possible de savoir avec exactitude si le sujet portait ou non le moniteur à ces moments. Les données enregistrées lorsque le sujet rapportait avoir ôté son moniteur ont également été enlevées du fichier d'analyse. Les données enregistrées durant les siestes de la semaine ambulatoire en pré-traitement ont été conservées dans les analyses. Trois moniteurs¹¹ ont été utilisés pour cette étude. Avant l'expérimentation, chaque moniteur a été validé en fonction d'un photomètre de recherche calibré (International Light, IL-1400). Avant de procéder aux analyses statistiques, les données de chaque moniteur ont été pondérées en fonction de cette validation (Goulet, et coll., 2007).

Les analyses ont porté uniquement sur les données enregistrées durant les périodes de veille. Pour chacun des jours enregistrés, la période de veille a été déterminée par les heures de lever et de coucher inscrites aux agendas de sommeil, validées à l'aide des données de lumière et d'activité recueillies avec l'Actiwatch-

¹¹ Moniteurs #630 179 (10 sujets), #630 233 (6 sujets) et #630 328 (4 sujets)

L.¹² Pour qu'une journée (période entre le lever et le coucher) soit considérée valide, il fallait qu'il y ait un maximum de 10% de données manquantes et un maximum de 15% de données de lumière se situant entre 0 et 0.1 lux (faible niveau d'intensité lumineuse pouvant indiquer que le moniteur était recouvert par un vêtement). Les données ont également été ajustées en fonction du port de verres fumés. Durant les périodes où les participants disaient avoir porté leurs verres fumés, une atténuation de 80% a été appliquée aux données de lumière (Dumont et coll., 2001). Trois sujets ont été exclus des analyses de lumière en raison d'un pourcentage trop élevé de données manquantes ou de données se situant entre 0 et 0.1 lux pendant la période éveillée (LV : n=1; LT : n=2). Enfin, un sujet LV fut exclu en raison d'une défectuosité d'un moniteur (aucun enregistrement pendant les 5 jours de mesures ambulatoires). En somme, les données de 16 sujets (LT : n=8 et LV : n=8) ont été utilisées pour les analyses de lumière. Il n'y a eu aucune différence significative entre les groupes pour ce qui est du pourcentage de données manquantes ($p=0.35$) ou de données entre 0 et 0.1 lux ($p=0.42$) (cf Figure 20).

1.2. Les paramètres d'analyse utilisés

Deux types d'analyse des données ont été effectués : le nombre de minutes par catégories d'intensité lumineuse et l'intensité moyenne de lumière par jour. Pour la première série d'analyses, nous avons moyenné le nombre de minutes par jour

¹² Règle générale, les heures de lever et de coucher inscrites à l'agenda de sommeil ont été utilisées. Dans les cas où il y avait des divergences entre les heures inscrites à l'agenda et les informations recueillies par le moniteur, nous avons vérifié si ces divergences s'expliquaient par la période de latence au sommeil ou de la qualité de sommeil. Si ces facteurs permettaient d'expliquer la différence, l'heure de l'agenda était utilisée. Dans l'impossibilité de valider les heures de sommeil à partir des critères précédents, l'heure correspondant à une diminution importante de lumière et de mouvement à l'Actiwatch-L était choisie.

durant lesquelles le participant était exposé à différentes catégories d'intensité lumineuse. Quatre catégories ont été choisies, sur la base de l'étude de Hébert et coll. (1998) : 1) moins de 0.1 lux, 2) 0.1 à 100 lux, 3) 100 à 1000 lux, 4) 1000 lux ou plus. Pour le calcul de l'intensité moyenne par jour, les données d'intensité lumineuse en lux ont d'abord été transformées en log afin de réduire la distorsion dans la distribution causée par l'exposition à la lumière extérieure de très forte intensité (l'exposition au soleil peut être supérieure à 100 000 lux). Pour qu'un jour soit considéré valide, un minimum de 30 minutes d'enregistrement valide par heure était nécessaire.

1.3. L'exposition à la lumière en pré-traitement

Nous avons vérifié si l'exposition à la lumière pendant la semaine de mesures ambulatoires était similaire entre les deux groupes de sujets pour s'assurer de l'équivalence des deux groupes avant le traitement. Pour ce faire, nous avons comparé le nombre de minutes par jour en moyenne par catégorie d'intensité lumineuse et l'intensité moyenne par jour pour quatre jours de la semaine ambulatoire (J2 à J5). Les moyennes et les écarts type pour chaque catégorie d'intensité analysée sont présentés au tableau II. Les comparaisons effectuées à l'aide de test t pour groupes indépendants n'ont montré aucune différence significative entre les groupes (cf Figure 20). Le calcul de l'intensité moyenne a été fait pour le jour où a eu lieu l'ERG (J5), pour les 2 jours avant l'ERG (J4 - J5), les 3 jours avant l'ERG (J3 à J5) et les 4 jours avant l'ERG (J2 à J5). Les moyennes et écarts type sont présentés au tableau III. Pour quatre sujets en lumière vive, seulement 3 jours sur 4

ont servi à calculer la moyenne des jours ambulatoires. Lors de la semaine ambulatoire (J2-J5), l'intensité moyenne de lumière était de 1.60 ± 0.16 log lux pour les sujets qui seront en LV et de 1.54 ± 0.24 log lux pour les sujets qui iront en LT (T-test, $p=.57$).

Tableau II. Nombre de minutes en moyenne par jour (moyenne de J2 à J5; en pré-traitement) par catégories d'intensité de lumière en période d'éveil [moyenne \pm écart type].

Catégories d'intensité de lumière	Lumière vive (n=8)	Lumière tamisée (n=8)	Test-t
0 - 0.1 lux (min)	58.95 \pm 19.87	49.34 \pm 17.96	$p=.33$
0.1 – 100 lux (min)	560.06 \pm 109.42	610.47 \pm 93.29	$p=.34$
100 – 1000 lux (min)	230.21 \pm 78.53	224.13 \pm 89.42	$p=.89$
≥ 1000 lux (min)	51.91 \pm 24.73	50.31 \pm 38.12	$p=.92$
Données manquantes (min)	18.69 \pm 15.89	9.66 \pm 8.27	$p=.18$

Tableau III. Intensité moyenne de lumière (log lux) par jour (J2-J5 en pré-traitement) (moyenne \pm écart type).

Périodes	Lumière vive (n=8)	Lumière tamisée (n=8)	Test-T
Jour de l'ERG (J5)	1.53 \pm 0.15	1.49 \pm 0.17	p=.62
Moy des 2 jours avant l'ERG* (J4 à J5)	1.57 \pm 0.19 (n=6)	1.49 \pm 0.21	p=.44
Moy des 3 jours avant l'ERG** (J3 à J5)	1.58 \pm 0.18 (n=4)	1.52 \pm 0.26	p=.67
Moy des 4 jours avant l'ERG*** (J2 à J5)	1.57 \pm 0.16 (n=4)	1.54 \pm 0.24	p=.85

* en ne comptabilisant que les sujets qui ont 2 jours de données valides

** en ne comptabilisant que les sujets qui ont 3 jours de données valides

*** en ne comptabilisant que les sujets qui ont 4 jours de données valides

1.4. L'exposition à la lumière durant le traitement

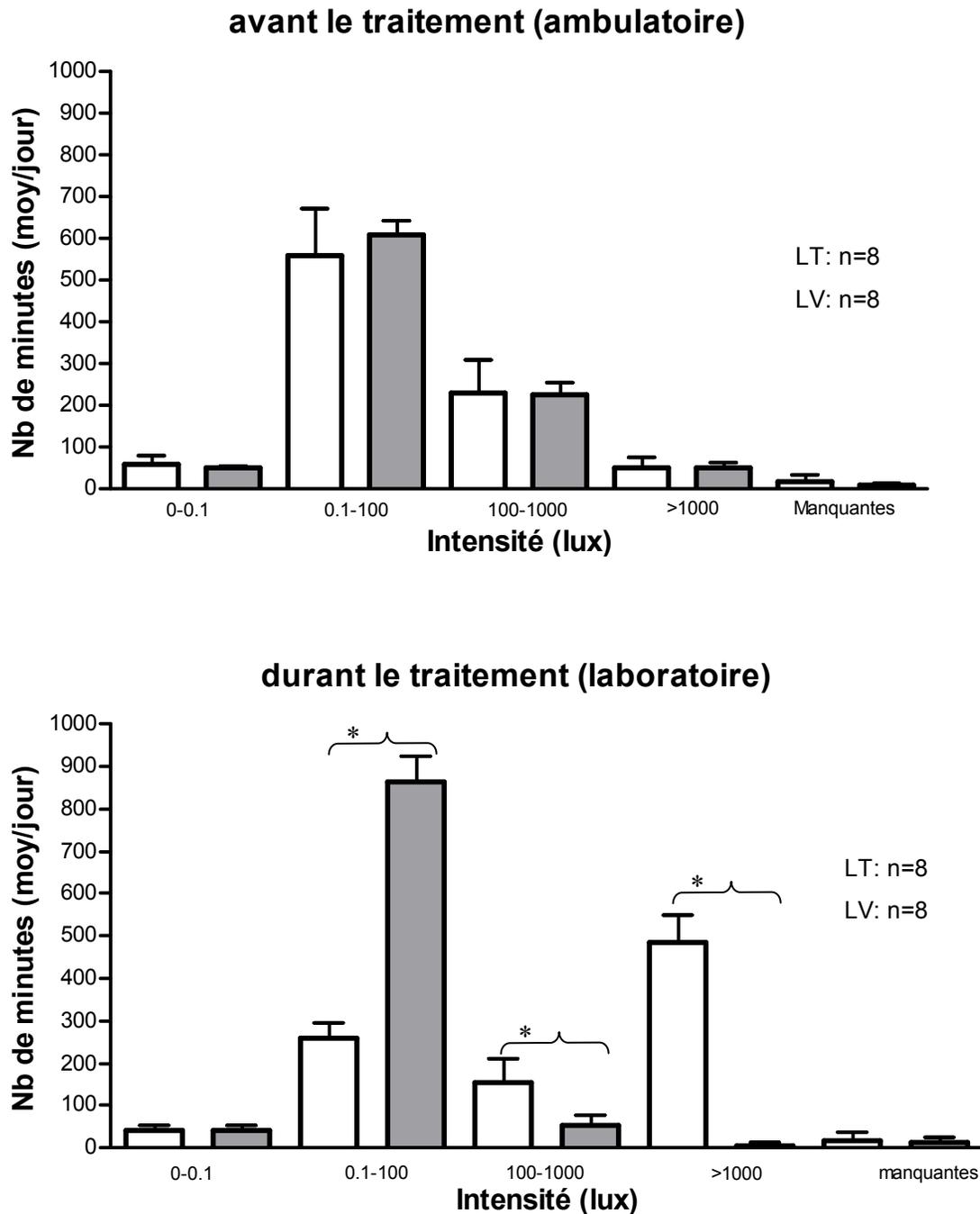
Les sujets étant en laboratoire de 9h à 19h tous les jours, il y a eu peu de variabilité des mesures de lumière entre les jours du traitement lumineux. Afin de caractériser l'intensité de lumière reçue pendant le traitement, nous avons utilisé les enregistrements des quatre derniers jours d'exposition en laboratoire (J16 à J19). Ces derniers jours étant représentatifs de l'ensemble du traitement¹³. Les *tests-t* confirment que les sujets en LT ont passé significativement plus de temps à une intensité entre 0.1 et 100 lux comparativement aux sujets LV et inversement, les sujets LV ont passé significativement plus de temps que les sujets LT à une intensité

¹³ Exceptionnellement, les sujets quittaient le laboratoire à 17h00 au jour J19. Ils avaient une heure de déplacement à faire pour se rendre au laboratoire d'électrophysiologie ce qui pourrait occasionner de petites variations d'intensités lumineuse. Cependant, l'étude à été faite en courte photopériode ce qui a limité l'exposition à la lumière naturelle. De 18h00 à 20h00, tous les sujets étaient dans la même condition lumineuse soit celle du laboratoire d'électrophysiologie.

supérieure à 1000 lux (cf Figure 20 et tableau IV). L'intensité moyenne de lumière de J16 à J19 était de 2.48 ± 0.14 log lux pour les sujets LV et de 1.28 ± 0.15 log lux pour les sujets LT (Test-T, $p < .0001$).

Tableau IV. Nombre de minutes en moyenne par jour (moyenne de J16 à J19; pendant le traitement) par catégories d'intensité de lumière en période d'éveil [moyenne \pm écart type].

Catégories d'intensité de lumière	Lumière vive (n=8)	Lumière tamisée (n=8)	Test-t
0 - 0.1 lux (min)	41.66 \pm 12.08	39.03 \pm 13.17	p=.68
0.1 – 100 lux (min)	258.47 \pm 37.59	862.72 \pm 62.78	p<.001
100 – 1000 lux (min)	155.00 \pm 56.85	51.13 \pm 27.13	p<.001
\geq 1000 lux (min)	483.28 \pm 66.76	5.91 \pm 6.65	p<.001
Données manquantes (min)	16.56 \pm 21.78	13.44 \pm 10.62	p=.72



* $p < 0.001$

Figure 20. Nombre de minutes (moyenne +écart type) d'exposition à la lumière par jour, en moyenne (moyenne de 4 jours avant l'ERG), par catégories d'intensité lumineuse. [LT : colonnes grises; LV : colonnes blanches]. En haut : semaine ambulatoire (J2-J5); en bas : semaine en laboratoire (J16-J19).

1.5. Les différences d'exposition entre le pré-traitement et le traitement

La Figure 21 représentant les variations pré- et post-traitement de lumière montre que les variations de lumière dues au traitement étaient beaucoup plus importantes chez les sujets LV comparativement aux sujets LT.

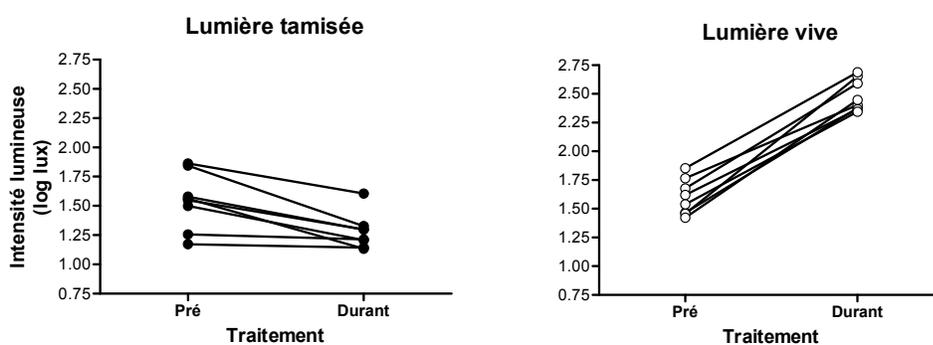


Figure 21. Variation de l'intensité moyenne de lumière (moyenne de 4 jours avant l'ERG) par sujets entre la semaine ambulatoire (pré-traitement) et la semaine en laboratoire (durant le traitement). [LT : cercles pleins; LV : cercles vides].

2. LA SENSIBILITÉ RÉTINIENNE

2.1. Les analyses statistiques des données de l'électrorétinographie

Les données d'un sujet en lumière tamisée furent exclues en raison de problèmes techniques (interférence et clignements des yeux incontrôlables) lors des enregistrements. Pour effectuer les analyses statistiques, la moyenne des deux yeux a été utilisée sauf pour quatre sujets en raison d'un pourcentage de variation d'amplitude interoculaire supérieur à 15%¹⁴ (Rotenstreich et coll., 2003). La différence d'amplitude interoculaire a été calculée pour chacun des quatre tests de l'ERG : 1) après 27 minutes d'adaptation à l'obscurité, 2) à une intensité de $-2.60 \log \text{cd.s.m}^{-2}$ en scotopique, 3) après 15 minutes d'adaptation à la lumière et 4) à une intensité de $+0.64 \log \text{cd.s.m}^{-2}$ en photopique. Donc, pour chacun des sujets, quatre pourcentages de variation interoculaire ont été obtenus. Lorsque la différence d'amplitude entre les deux yeux était supérieure à 15%, l'œil dont les réponses excédaient ± 2 écarts type de la moyenne du groupe a été exclu pour ce test. Si ce critère ne permettait pas d'exclure un œil, celui dont l'amplitude se situait le plus près de la moyenne du groupe en pré-traitement était choisi. En somme, pour deux participants, seul l'œil droit a été utilisé aux fins d'analyse. Pour un 3^e participant, seul l'œil gauche a été utilisé aux tests scotopique, photopique et en adaptation à la lumière et pour un 4^e sujet, seul l'œil gauche a été utilisé en photopique et en adaptation à la lumière. Au total, l'échantillon soumis aux analyses se composait de 10 participants pour le groupe exposé à la lumière vive et de 9 participants pour le

¹⁴ Selon Rotenstreich et coll., (2003), la différence moyenne d'amplitude interoculaire à l'onde-b se situe à 13% (SD 10%) en photopique et à 11% (SD 9%) en scotopique mixte chez des sujets (n=79) normaux. J'ai choisi arbitrairement un critère de 15% basé sur ces résultats afin d'éviter les variations interindividuelles qui auraient pu masquer l'effet attendu par la lumière et aussi contrer l'effet dû à des erreurs lors de l'enregistrement (pose d'électrodes inadéquate, interférence, etc).

groupe exposé à la lumière tamisée. L'hypothèse principale à l'origine du projet était qu'une exposition prolongée à une lumière de forte ou de faible intensité pouvait modifier la sensibilité à la lumière. Les analyses principales consistaient donc à comparer les différences de sensibilité avant et après traitement, entre les deux groupes de sujets. Lorsque les données étaient distribuées normalement et les variances homogènes, les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide d'un test ANOVA 2x2 (groupe x moment) avec mesures répétées sur le moment pré-post traitement; dans le cas contraire, le test non-paramétrique Wilcoxon a été utilisé pour les comparaisons à mesures répétées (pré vs post) et le test Mann-Whitney pour les comparaisons intergroupes (LV vs LT).

Pour évaluer plus en détails le lien entre la lumière et la sensibilité rétinienne, nous avons également calculé les corrélations entre la lumière reçue et la valeur des paramètres obtenus à l'aide des modélisations mathématiques.

Pour évaluer l'effet immédiat de la lumière sur l'ERG, nous avons calculé l'intensité moyenne de la lumière reçue une heure, deux heures et trois heures précédant le test en pré-traitement (J5) et en post-traitement (J19).

Pour évaluer l'effet à long terme de la lumière, nous avons calculé l'intensité moyenne par jour de lumière reçue entre le lever et le coucher pour une journée, deux jours, trois jours et 4 jours précédant le test. En pré-traitement, nous avons l'intensité moyenne de lumière au jour J5, la moyenne par jour de J4 et J5, la moyenne par jour de J3 à J5 et la moyenne par jour de J2 à J5. En post-traitement, nous avons l'intensité moyenne de lumière au jour J19, la moyenne par jour de J18 et J19, la moyenne par jour de J17 à J19 et la moyenne par jour de J16 à J19.

Enfin, comme l'étude visait à comparer deux catégories d'intensité différentes (LT et LV), nous avons calculé des corrélations entre le nombre de minutes par jour (moyenne de 4 jours) à une intensité se situant entre 0.1 et 100 lux (LT), et à une intensité de plus de 1000 lux (LV) avec les paramètres de l'ERG. En pré-traitement, nous avons le nombre de minutes en moyenne par jours pour les jours J2 à J5 et en post-traitement, nous avons le nombre de minutes en moyenne par jour pour les jours J16 à J19.

Nous avons également établi des corrélations entre la différence d'intensité lumineuse moyenne entre le pré-traitement et le traitement lumineux et la variation des paramètres mesurés à l'ERG. Plus spécifiquement, nous avons calculé la différence entre l'intensité moyenne de lumière reçue le jour du test (J19-J5) et la différence entre l'intensité moyenne de lumière reçue au cours des quatre jours précédant le test (Moy de J2 à J5 – Moy de J16 à J19).

2.2. L'adaptation à l'obscurité

Les résultats de la modélisation mathématique

Les résultats obtenus au test d'adaptation à l'obscurité sont présentés au tableau V. L'analyse de variance (ANOVA 2x2) a révélé un effet de groupe significatif pour le paramètre V_{\max} ($F(1,16)=8.41$, $p=0.01$) avec une amplitude maximale supérieure pour le groupe LT comparativement au groupe LV (cf Figure 22). Aucune différence significative n'est apparue entre les conditions pré et post traitement ($F(1,16)=0.34$, $p=0.57$). Afin de contrer l'effet de la différence initiale d'amplitude de l'onde-b entre les deux groupes de participants, les données ont par la

suite été analysées en fonction du pourcentage de l'amplitude maximale. Ainsi pour tous les sujets, le V_{max} correspondait à une amplitude de 100% et l'amplitude à chaque 3 minutes a été exprimée en pourcentage de ce maximum. Ensuite, on a localisé sur la courbe modélisée le temps correspondant à 50% de l'amplitude maximale représenté par T_{50N} . Bien qu'une augmentation de l'amplitude moyenne de l'onde-b était présente dans les deux groupes et que l'on notait une diminution de T_{max} en LV et une augmentation de T_{max} en LT, aucune différence significative n'a pu être identifiée entre les deux groupes après douze jours d'exposition en lumière contrôlée (voir tableau V). La Figure 23 représente les moyennes normalisées des sujets en LT et en LV en post-traitement et la moyenne des 18 sujets en pré-traitement. Un sujet en lumière tamisée fut exclu de la moyenne en raison d'un problème technique lors de l'enregistrement (les flashes à une intensité de $-3.41 \log \text{cd.s.m}^{-2}$ ont cessé de fonctionner durant le test).

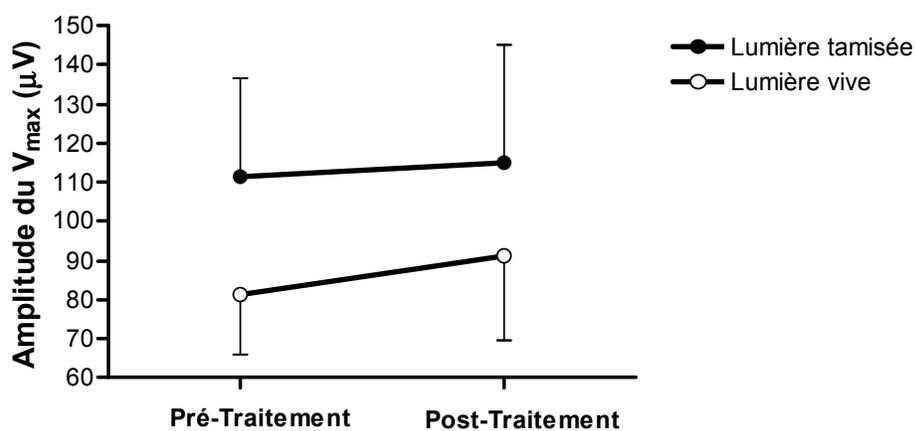


Figure 22. Amplitude du V_{\max} avant et après traitement au test d'adaptation à l'obscurité chez les sujets en lumière tamisée (cercles pleins : $n=8$) et les sujets en lumière vive (cercles vides, $n=8$). Chaque point représente l'amplitude moyenne par groupe et l'écart type (LT au-dessus de la courbe; LV sous la courbe). [ANOVA 2x2 : effet de groupe ($F(1,16)=8.41$, $p=0.01$)].

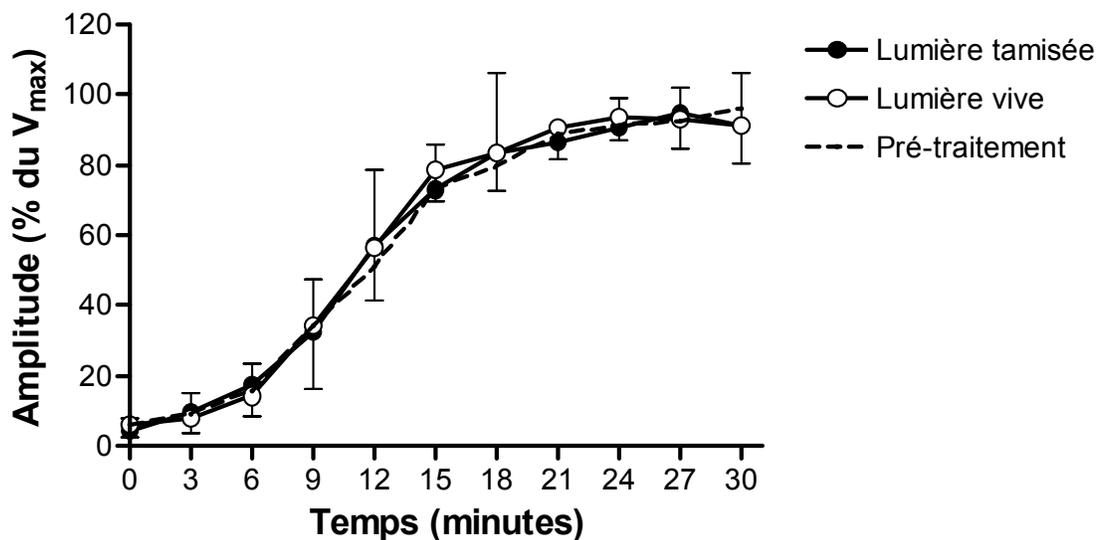


Figure 23. Courbes temps-réponse au test d'adaptation à l'obscurité. L'amplitude de l'onde-b présentée en pourcentage du V_{max} est rapportée à toutes les 3 minutes pour les 30 minutes d'adaptation à l'obscurité. Chaque point représente la moyenne du groupe et l'écart type en post-traitement (cercles pleins : lumière tamisée, $n=8$, écart type au-dessus de la courbe; cercles vides : lumière vive, $n=10$, écart type sous la courbe). La ligne pointillée représente la moyenne des 18 sujets en pré-traitement.

Les corrélations avec les paramètres de lumière

Une corrélation négative significative a été trouvée entre l'amplitude de la valeur du V_{\max} et la lumière reçue une heure avant le test ($r = -0.57$, $p = .03$, $n = 14$) en condition pré-traitement, et la lumière reçue au cours des trois heures précédant le test ($r = -0.53$, $p = .051$, $n = 14$) en condition post-traitement. Il n'y a eu aucune autre corrélation significative entre les indices utilisés pour mesurer la lumière et les paramètres d'adaptation à l'obscurité, incluant les différences pré-post traitement.

2.3. L'électrorétinographie scotopique

Les résultats de la modélisation mathématique

Les résultats obtenus à l'ERG scotopique sont présentés au tableau VI. L'ANOVA 2x2 a révélé une interaction groupe x moment presque significative ($F(1,17)=4.33$, $p=.053$) pour le paramètre de sensibilité rétinienne ($\log K$). La décomposition de cette interaction a mis en évidence une différence entre les groupes (LV et LT) en condition pré-traitement ($p=.04$) (cf. Figure 24). Toutefois, l'augmentation moyenne de la sensibilité pour le groupe en LV (de $0.11 \log \text{cd.s.m}^{-2}$) et la diminution moyenne de sensibilité pour le groupe LT (de $0.06 \log \text{cd.s.m}^{-2}$) n'étaient pas significatives (LV: $p=.073$; LT: $p=.31$). Aucune différence significative n'a été notée sur les autres paramètres mesurés. La Figure 25 illustre un exemple des ondes individuelles enregistrées en scotopique d'un sujet LV et d'un sujet LT ainsi que les courbes de luminance-réponse pour chaque groupe.

Dans le cas de l'ERG scotopique mixte, il n'y a pas eu de différence pour le ratio de l'amplitude de l'onde-a sur l'amplitude de l'onde-b à l'intensité maximale utilisée, ni pour le temps de culmination de l'onde-b à l'intensité maximale signifiant que les réponses étaient similaires entre les deux groupes.

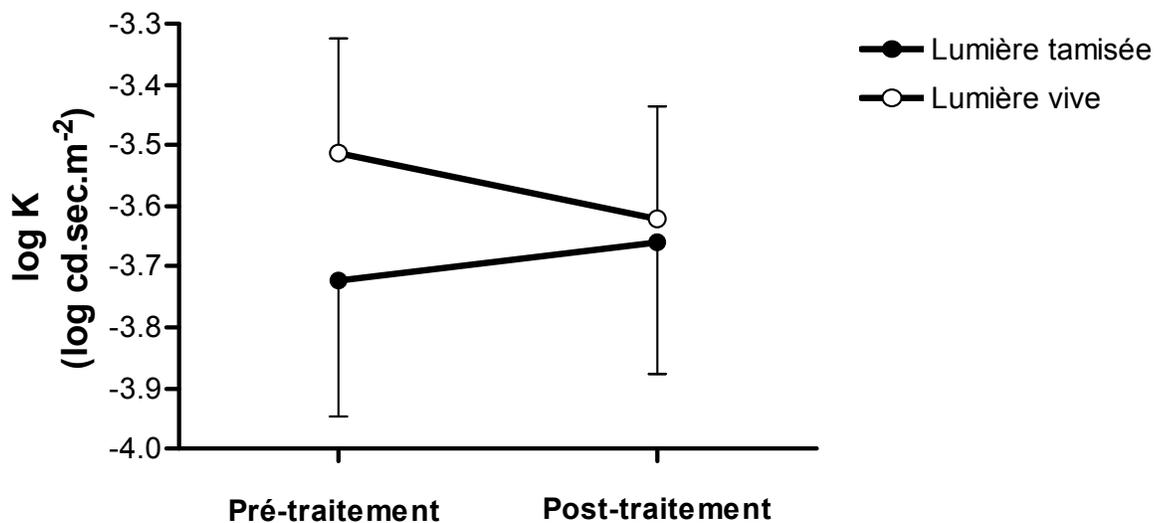


Figure 24. Intensité du log K pré- et post-traitement à l'ERG scotopique chez les sujets en lumière tamisée (cercles pleins : n=9) et les sujets en lumière vive (cercles vides : n=10). Chaque point représente la moyenne et l'écart type (LT écart type vers le bas; LV écart type vers le haut). [ANOVA 2x2 : Interaction (F(1,17)=4.33, p=0.053)].

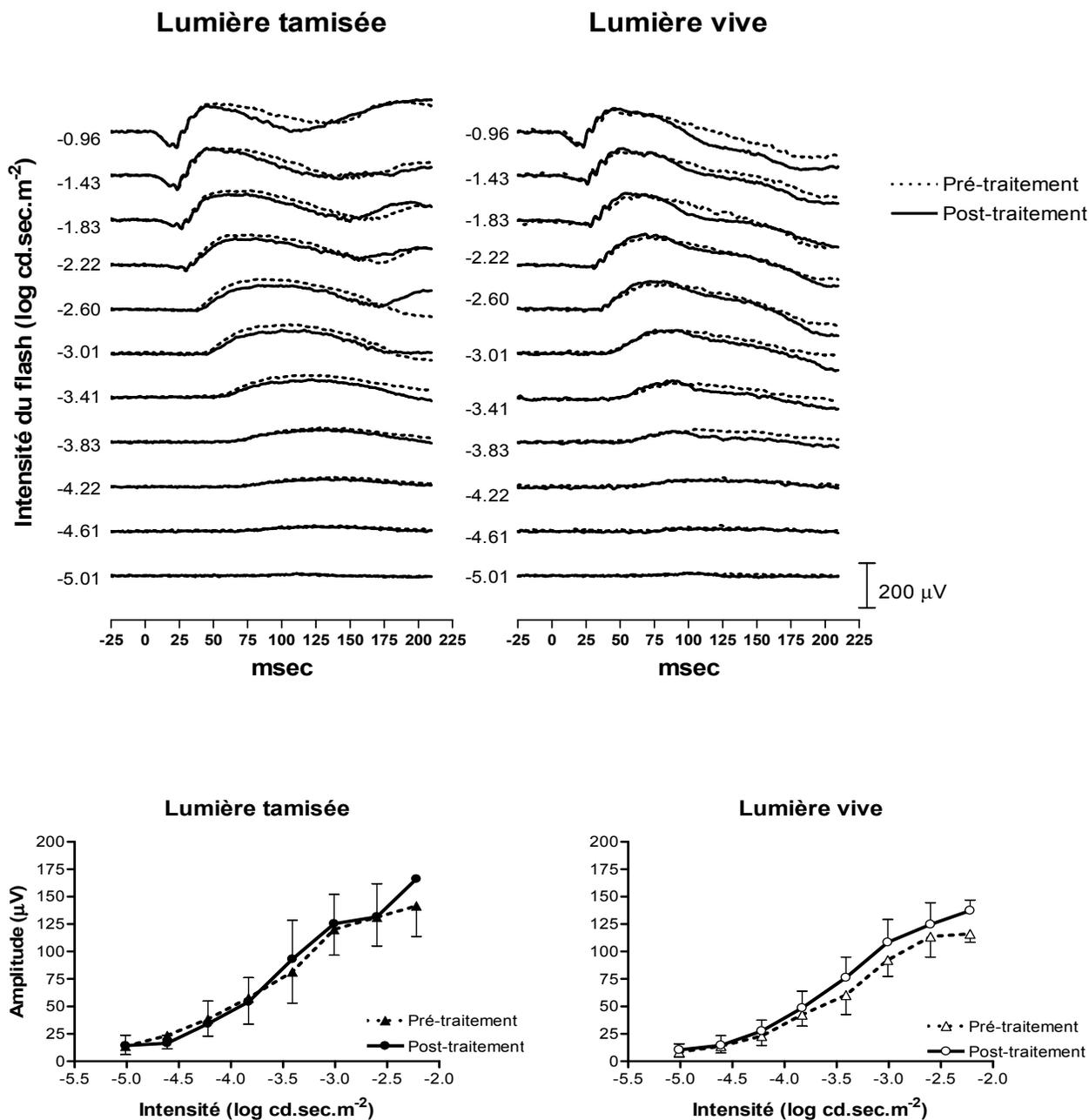


Figure 25. En haut : ondes enregistrées à l'ERG scotopique pour un sujet en lumière tamisée et un sujet en lumière vive. En bas : Courbes luminance-réponse scotopiques. Chaque point représente la moyenne de l'amplitude maximale de l'onde-b obtenue pour 8 intensités de flash. À gauche : LT (n=9), à droite : LV (n=10). Les lignes pointillées réfèrent au pré-traitement (écarts type vers le bas) et les lignes pleines réfèrent au post-traitement (écarts type vers le haut).

Les corrélations avec les paramètres de lumière

Comme pour les résultats obtenus dans le test d'adaptation à l'obscurité, des corrélations négatives significatives ont été obtenues entre la valeur du V_{\max} et l'intensité moyenne de lumière reçue une heure avant l'ERG ($r = -0.59$, $p < .05$, $n = 15$) en pré-traitement, ainsi que 2 heures et 3 heures précédant l'ERG ($r = -0.59$, $p = .02$; $r = -0.50$, $p = .057$; $n = 15$) en post-traitement.

Aucune corrélation significative n'est ressortie entre l'intensité moyenne de lumière par jour, ni avec le nombre de minutes par catégorie d'intensité lumineuse en relation avec les paramètres de l'ERG.

Les corrélations entre les différences de lumière pré et post expérimentation et les variations des paramètres de l'ERG scotopique ont indiqué que la variation de $\log K$ était significativement corrélée avec la différence de lumière moyenne reçue au cours des 4 jours précédant le test ($r = -0.56$, $p = .031$, $n = 15$), et avec la différence de lumière moyenne du jour où a eu lieu le test ($r = -0.67$, $p = .006$, $n = 15$, cf Figure 26). Ces corrélations négatives indiquent qu'une plus grande augmentation de lumière reçue était associée à une plus grande augmentation de sensibilité rétinienne scotopique (plus grande diminution de la valeur de $\log K$).

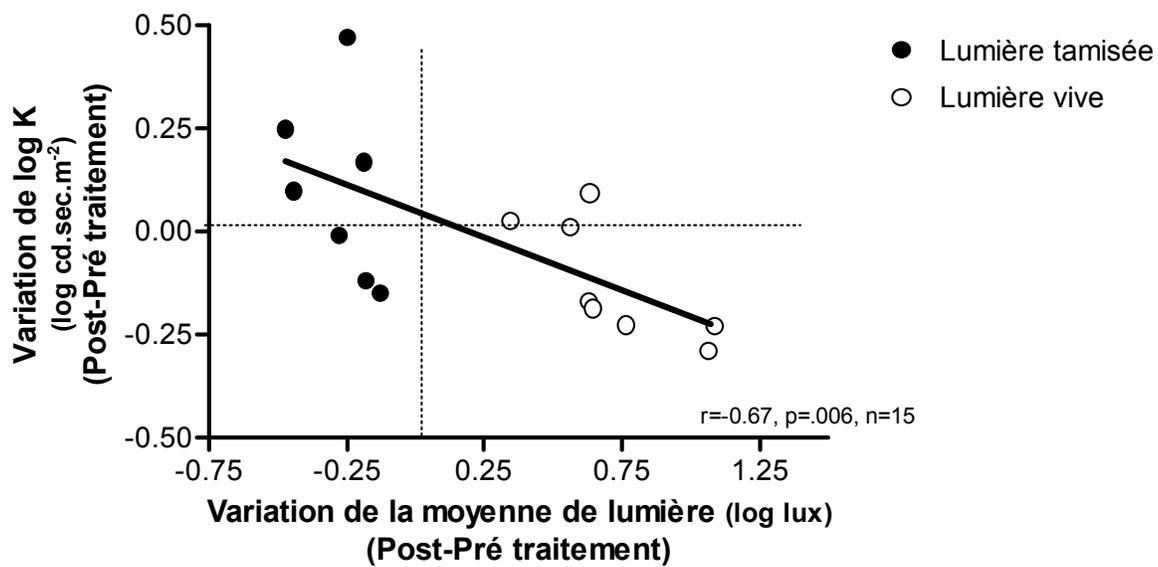


Figure 26. Corrélation de la variation de la lumière moyenne reçue le jour du ERG avant et après traitement avec la variation de la valeur de log K avant et après traitement. (Lumière tamisée : n=7; Lumière vive : n=8)

2.4. L'adaptation à la lumière

La comparaison de l'amplitude et du peak time au début (T0) et après 15 minutes (T15) d'adaptation à la lumière

Les résultats obtenus au test d'adaptation à la lumière sont présentés au tableau VII. Un exemple représentatif des ondes obtenues pour un sujet en lumière vive et un sujet en lumière tamisée, en plus de la courbe temps-réponse pour chacun des groupes se retrouvent à la Figure 27. En comparant les réponses avant et après exposition en lumière contrôlée, l'ANOVA n'a révélé aucune différence significative entre les conditions pré et post-traitement pour la variation d'amplitude brute de l'onde-a, ni de l'onde-b, au début de l'adaptation à la lumière (à 0 minute), de même qu'à la fin de la période d'adaptation à la lumière (à 15 minutes). La normalisation de l'amplitude de l'onde-a au début de l'adaptation, par le calcul du pourcentage de l'amplitude maximale, n'a révélé aucune différence entre les groupes en post-traitement.

Un effet principal de moment a caractérisé le temps de culmination de l'onde-a à T0 ($F(1,17)=7.63$, $p=.01$) celui-ci étant plus long en post-traitement dans les deux groupes. En outre, un effet principal de groupe a caractérisé le temps de culmination de l'onde-a après 15 minutes d'adaptation à la lumière, celui-ci étant plus court dans le groupe de lumière tamisée ($F(1,17)=4.56$, $p=.05$). Aucune interaction significative groupe par moment n'a été détectée.

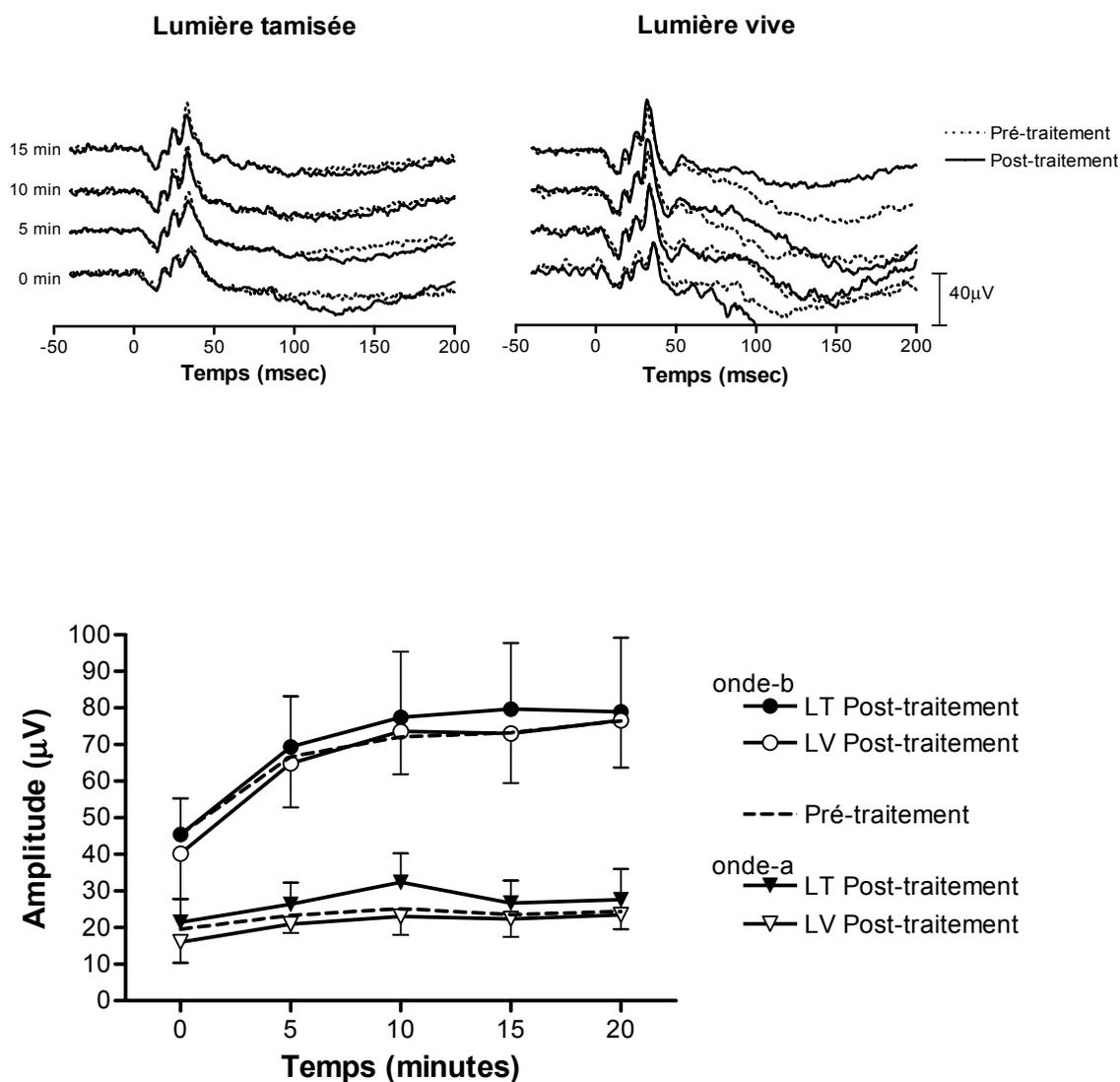


Figure 27. En haut : Ondes enregistrées au test d'adaptation à la lumière pour un sujet en lumière tamisée et un sujet en lumière vive. En bas : Courbes temps-réponse au test d'adaptation à la lumière. L'amplitude de l'onde-b (cercle) et de l'onde-a (triangle) est rapportée à toutes les 5 minutes pour les 20 minutes d'adaptation à la lumière. Chaque point représente la moyenne du groupe et l'écart type en post-traitement (symboles pleins : lumière tamisée, n=9, écart type vers le haut; symboles vides : lumière vive, n=10, écart type vers le bas). Les lignes pointillées représentent la moyenne des 19 sujets en pré-traitement pour l'onde-b et l'onde-a.

Les résultats de la modélisation mathématique

Un sujet fut exclu des analyses par modélisation en raison de l'impossibilité de modéliser ses données (les réponses ne correspondaient pas à une courbe de 2^e ordre). Pour les paramètres issus de la modélisation polynomiale, un effet principal de groupe a été identifié pour le a_{\max} ($F(1,16)=7.56$, $p=.01$; Figure 28 gauche) indiquant qu'en moyenne l'amplitude de l'onde-a au V_{\max} était supérieure chez les sujets du groupe LT. Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes en comparant les résultats obtenus avant et après exposition en lumière contrôlée sur le V_{\max} et le T_{\max} . Une interaction presque significative ($F(1,16)=4.15$, $p=.06$; Figure 28 droite) a été identifiée pour le ratio onde a/b au V_{\max} ; la décomposition de cette interaction a indiqué que le ratio était supérieur dans le groupe LT en post-traitement ($p=.055$). Ce ratio tendait à diminuer en lumière vive alors qu'il tendait à augmenter en lumière tamisée.

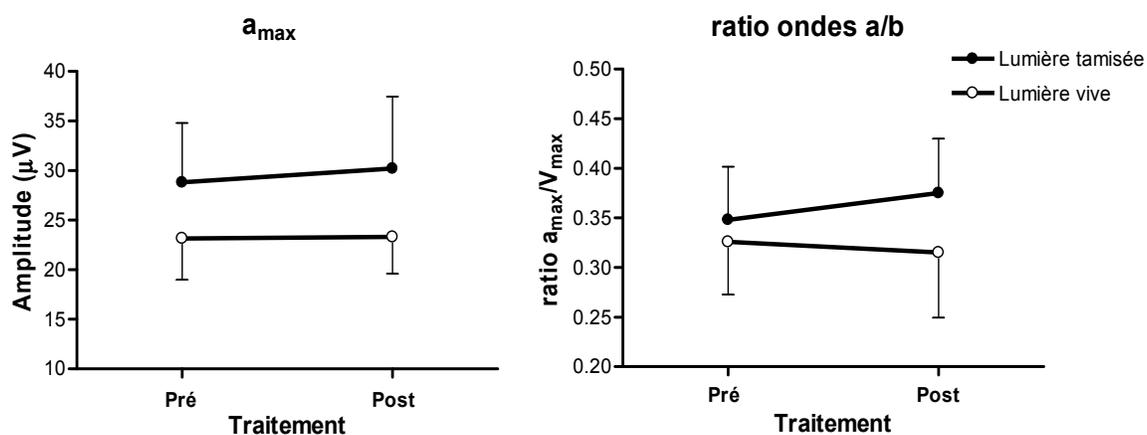


Figure 28. À gauche : amplitude de a_{\max} pré- et post-traitement. À droite : Ratio de l'amplitude de l'onde-a sur l'amplitude de l'onde-b au V_{\max} durant l'adaptation à la lumière pré- et post-traitement. Chaque point représente la moyenne du groupe (LT : cercles pleins, écarts type vers le haut (n=8); LV : cercles vides, écarts type vers le bas (n=10)).

Les corrélations avec les paramètres de lumière

Corrélations entre la lumière moyenne reçue de 1 à 3 heures avant l'ERG :

Les paramètres étant le plus affectés par l'intensité de lumière reçue au cours des 3 heures précédant l'ERG en post-traitement étaient le a_{\max} , l'amplitude de l'onde-a après 15 minutes d'adaptation à la lumière et le temps de culmination de l'onde-b après 15 minutes d'adaptation. Le détail des corrélations est présenté au tableau VIII.

Tableau VIII. Corrélations entre l'intensité moyenne de lumière reçue au cours des 3 heures précédant l'ERG et 3 paramètres d'adaptation à la lumière mesurés en post-traitement (n=15).

	1 heure avant l'ERG	2 heures avant l'ERG	3 heures avant l'ERG
a_{\max} (n=14)	r=-0.55, p=.043	r=-0.68, p=.008	r=-0.80, p=.001
Amplitude de l'onde-a après 15 minutes d'adaptation à la lumière*	ns	r=-0.60, p<.05	r=-0.60, p<.05
Temps de culmination de l'onde-b après 15 minutes d'adaptation à la lumière*	ns	r=-0.53, p<.05	r=-0.59, p<.05

* corrélations non-paramétriques de Spearman

Ces corrélations indiquent que plus l'intensité lumineuse moyenne était élevée au cours des heures précédant le test, plus l'amplitude de l'onde-a était faible. De plus, le temps de culmination de l'onde-b pleinement adapté à la lumière était

plus court lorsque l'intensité lumineuse moyenne était plus élevée au cours des 3 heures précédant l'ERG.

Corrélation en fonction de l'intensité moyenne par jour :

Le paramètre a_{\max} en post-traitement était fortement corrélé avec l'intensité moyenne de lumière par jour calculée de 1 à 4 jours avant le test (n=14).

Moyenne le jour du test : $r=-0.70$, $p=.006$

Moyenne des 2 jours précédant le test : $r=-0.67$, $p=.009$

Moyenne des 3 jours précédant le test : $r=-0.64$, $p=.013$

Moyenne des 4 jours précédant le test : $r=-0.64$, $p=.014$

Ces corrélations négatives signifient que plus l'intensité lumineuse était élevée, plus l'amplitude de l'onde-a au V_{\max} était faible.

Corrélation en fonction du nombre de minutes par catégorie d'intensité lumineuse :

En continuité avec les corrélations rapportées précédemment, on a noté une corrélation positive entre le nombre de minutes passées en deçà de 100 lux et l'amplitude de l'onde-a au V_{\max} (a_{\max}) en post-traitement ($r=0.63$, $p=.017$, $n=14$).

Ainsi, plus un sujet a passé de minutes entre 0.1 et 100 lux au cours des quatre jours précédant l'ERG, plus l'amplitude de l'onde-a était élevée. De même, une corrélation négative entre le nombre de minutes passées au-delà de 1000 lux et le paramètre a_{\max} ($r=-0.68$, $p=.036$, $n=14$) indiquait que plus un sujet a été exposé à de la lumière vive au cours des 4 jours précédant l'ERG, moins l'amplitude de l'onde-a était élevée.

Enfin, aucune corrélation significative n'est ressortie entre la variation de la lumière moyenne par jour et la variation des paramètres d'adaptation à la lumière entre les conditions pré et post-traitement.

2.5. L'électrorétinographie photopique

Les résultats obtenus à l'ERG photopique sont présentés au tableau IX. Un exemple représentatif des ondes obtenues pour un sujet en lumière vive et un sujet en lumière tamisée, en plus de la courbe luminance-réponse pour chacun des groupes se retrouvent aux Figures 29 et 30A, respectivement.

Les résultats de la modélisation point à point

Aucune différence significative n'a pu être démontrée pour les paramètres liés exclusivement à l'onde-b soit le V_{\max} , I_{\max} , le K_a et le K_d et le temps de culmination. L'ANOVA 2x2 (groupe x moment) a signalé une interaction significative ($F(1,17)=6.12$, $p=.02$) pour l'amplitude de l'onde-a au V_{\max} (a_{\max}) (cf Figure 31 haut). L'analyse post hoc n'a mis en évidence aucune différence significative spécifique. L'interaction est due au fait que l'amplitude de a_{\max} augmentait chez les groupe en lumière tamisée ($p=.14$) alors qu'elle diminuait chez le groupe en lumière vive ($p=.07$). La différence obtenue ente les deux groupes après l'exposition contrôlée à la lumière n'a pas atteint un seuil significatif (post hoc, $p=.14$). De même, il y a eu une interaction significative pour le ratio onde a/b au V_{\max} ($F(1,17)=9.44$, $p=.007$). Cette interaction s'expliquait par une diminution du

ratio en LV ($p=.04$) et d'une augmentation du ratio en LT ($p=.053$) (cf Figure 31 bas).

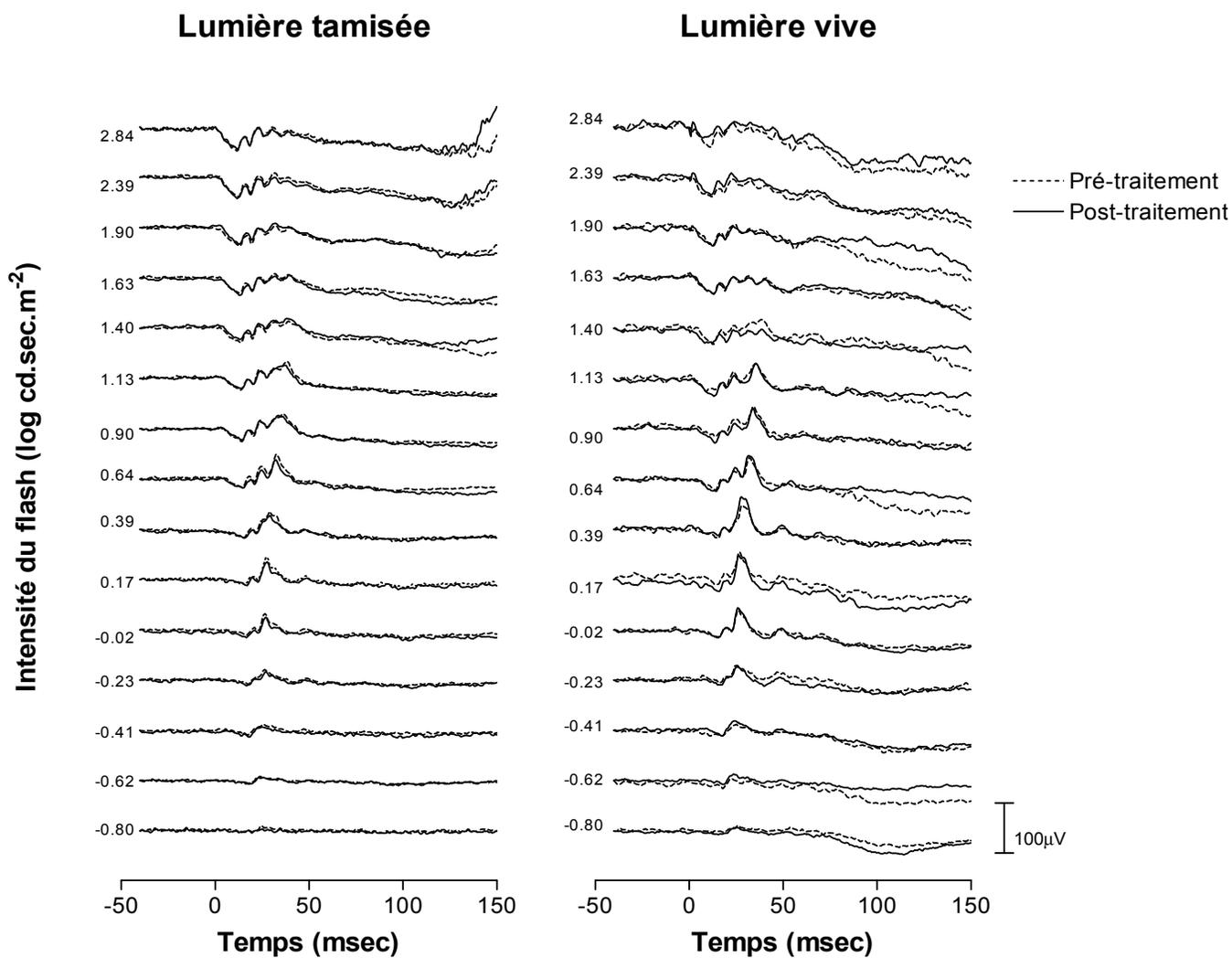


Figure 29. Ondes enregistrées à l'ERG photopique pour un sujet en lumière tamisée et un sujet en lumière vive.

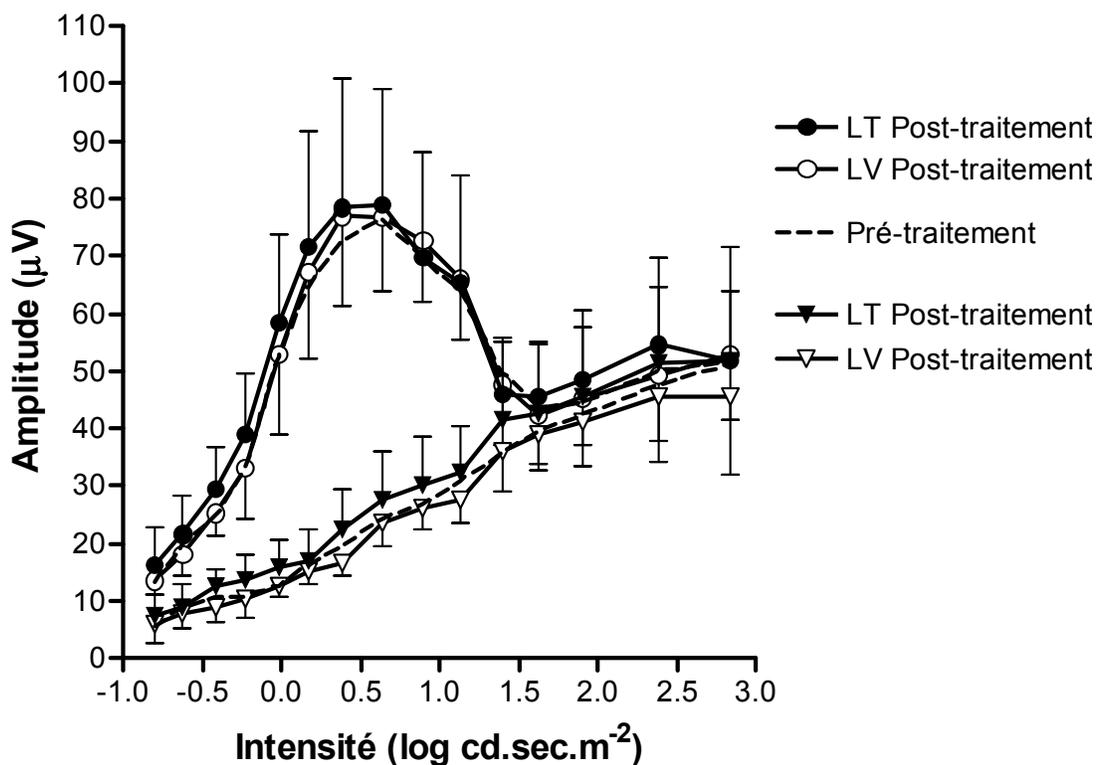


Figure 30A. Courbes luminance-réponse photopique. Chaque courbe représente la modélisation point-to-point de l'amplitude maximale de l'onde-b (cercles) et de l'onde-a (triangles) à chaque intensité de flash utilisée. Les symboles pleins réfèrent à la moyenne de groupe en lumière tamisée (LT, n=9). Les symboles vides réfèrent à la moyenne de groupe en lumière vive (LV, n=10). Les lignes pointillées réfèrent à la moyenne des 19 sujets en pré-traitement. Les lignes pleines réfèrent au post-traitement. Les écarts type sont représentés sur les courbes post-traitements seulement (LT : vers le haut; LV : vers le bas).

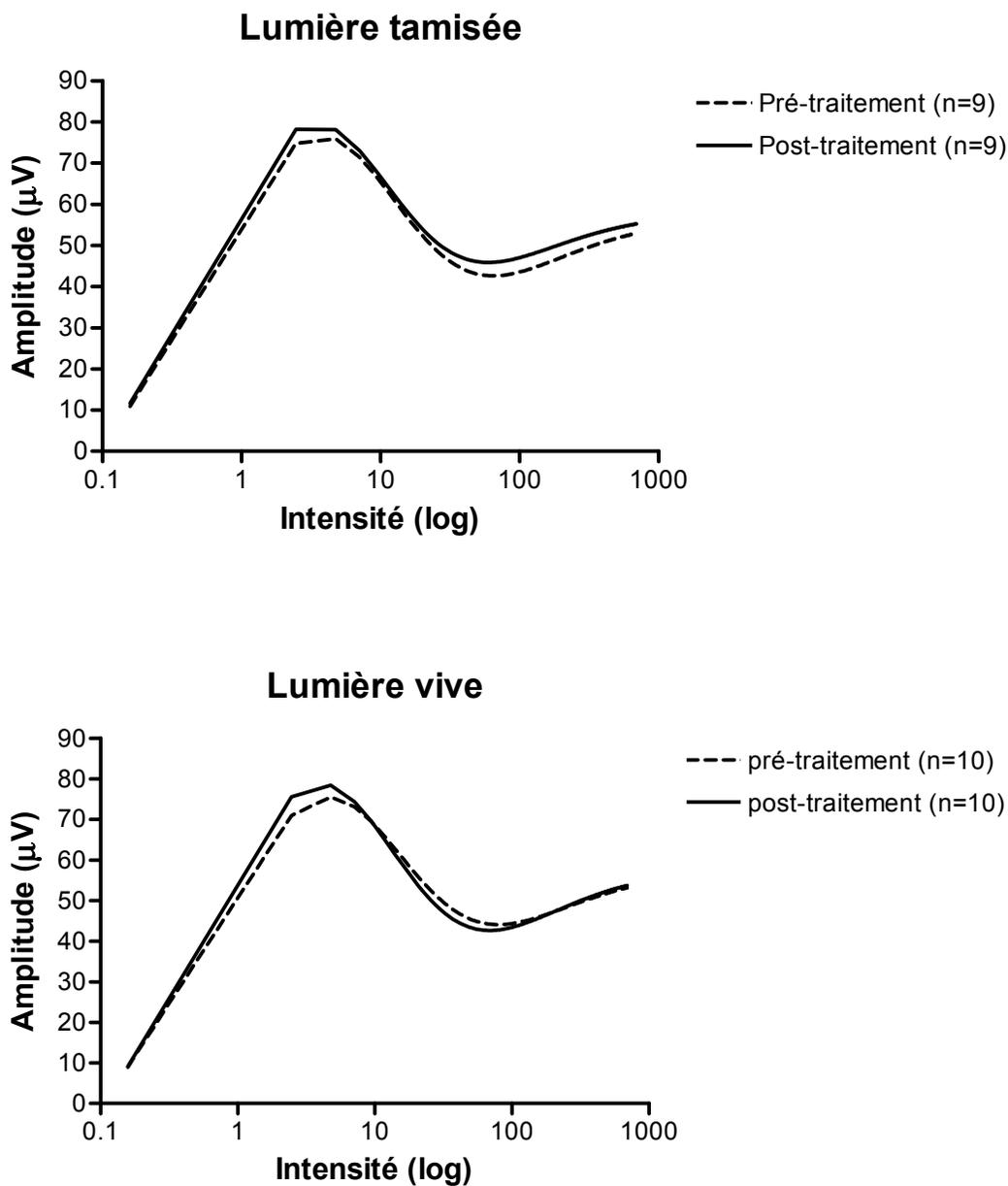


Figure 30B. Modélisation gaussienne des courbes luminance-réponse Photopique avant et après le traitement lumineux. Les lignes pointillées réfèrent à la moyenne des sujets en pré-traitement. Les lignes pleines réfèrent à la moyenne post-traitement.

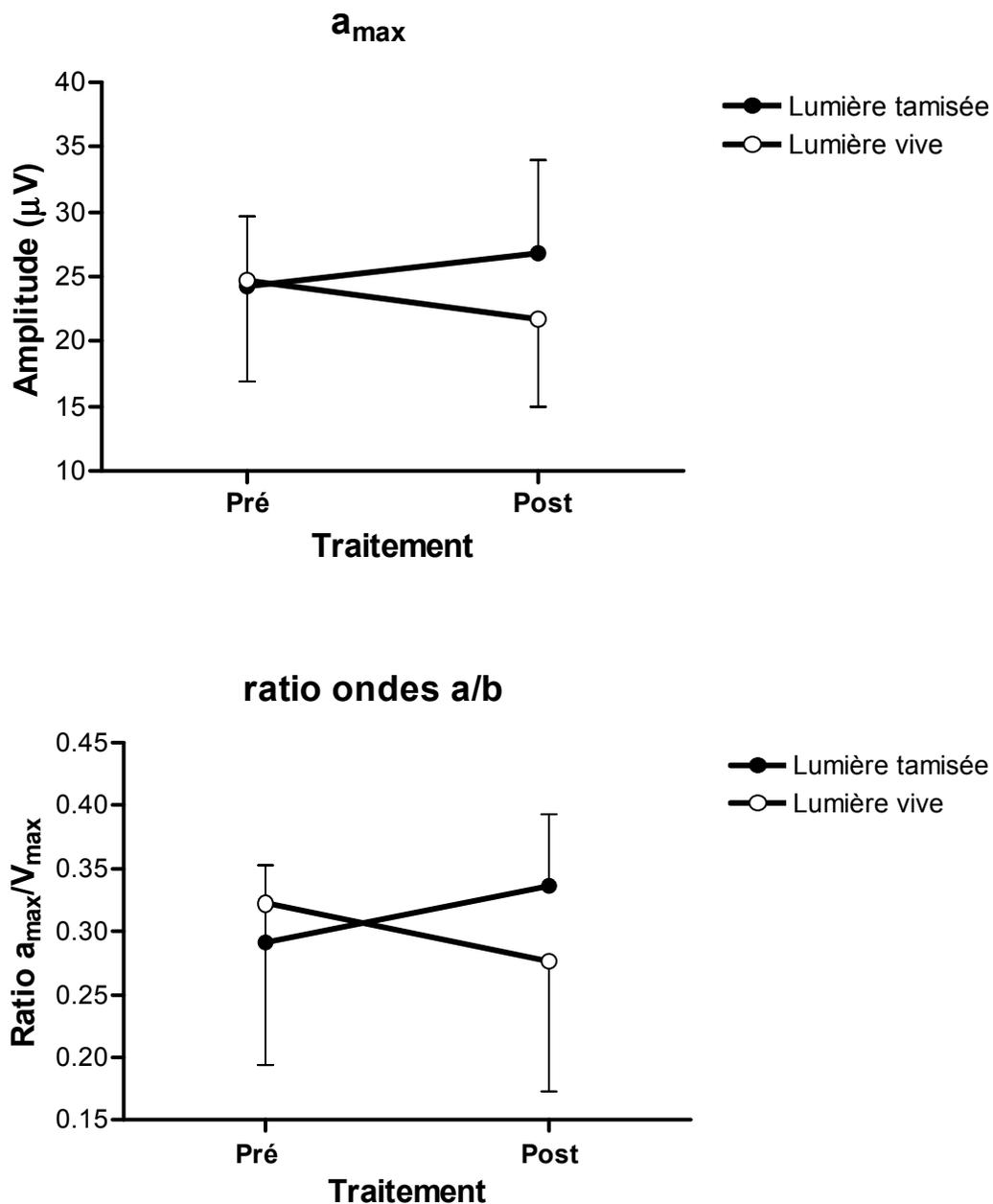


Figure 31. En haut : amplitude de a_{max} pré- et post-traitement à l'ERG photopique. En bas : Ratio de l'amplitude de l'onde-a sur l'amplitude de l'onde-b au V_{max} en photopique pré- et post-traitement. Chaque point représente la moyenne du groupe (LT : cercles pleins, écarts type vers le haut (n=9); LV : cercles vides, écarts type vers le bas (n=10)).

Les résultats de la modélisation gaussienne

Les résultats de la modélisation gaussienne de l'ERG photopique se retrouvent au tableau X et sont représentés à la Figure 30B. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les paramètres utilisés dans l'équation gaussienne qui modélise spécifiquement l'onde-b à l'ERG photopique. Le paramètre R, représentant l'intensité lumineuse nécessaire pour atteindre le V_{max} , a montré un effet principal de groupe presque significatif ($p=.06$) plus élevé chez les sujets du groupe LV que chez ceux du groupe LT.

Les corrélations avec les paramètres de lumière

Corrélation en fonction de l'intensité moyenne de 1 à 3 heures avant le test :

L'amplitude de l'onde-a s'est montrée particulièrement sensible à l'intensité lumineuse moyenne reçue au cours des 2-3 heures précédant l'ERG en post-traitement comme en témoignent les corrélations suivantes : $r=-0.52$, $p<.05$ (2 heures avant) et $r=-0.58$, $p<.05$ (3 heures avant). Le Ka était corrélé positivement ($r=0.62$, $p<.05$) avec la lumière reçue au cours des 2 heures précédant le test en pré-traitement, mais cette corrélation n'était plus significative en post-traitement.

Corrélation en fonction de l'intensité moyenne par jour :

Deux variables étaient corrélées avec l'intensité moyenne de lumière par jour. Il s'agit du temps de culmination de l'onde-a en pré-traitement qui était corrélé avec la moyenne de lumière reçue au cours des 2 jours et des 4 jours avant l'ERG ($r=-0.58$, $p=.036$ et $r=-0.63$, $p=.038$). Cependant, la corrélation avec la moyenne de

l'intensité lumineuse des 3 jours avant le test n'atteignait pas le critère de signification statistique ($r=-0.59$, $p=.055$). Le temps de culmination de l'onde-b en pré-traitement était corrélé avec la lumière moyenne reçue au cours des 2 jours précédant l'ERG ($r=-0.56$, $p<.05$).

Corrélation en fonction du nombre de minutes par intensité :

Aucune corrélation significative n'est apparue entre le nombre de minutes d'exposition à la lumière vive (> 1000 lux) (au cours des quatre jours précédant l'ERG) et les paramètres de l'ERG photopique. De plus, seul le ratio des ondes a/b en post-traitement était corrélé avec la lumière de faible intensité (entre 0.1 et 100 lux) ($r=0.51$, $p=.054$, $n=15$).

Corrélation entre la différence pré et post-traitement de lumière moyenne par jour et la variation des paramètres pré et post-traitement:

La variation du paramètre a_{max} était corrélée ($r=-0.55$, $p=.035$) avec la différence de lumière moyenne reçue le jour où a eu lieu l'ERG. Toutefois ce paramètre n'était pas corrélé avec la différence de lumière moyenne des 4 jours précédant l'ERG.

Tableau V. Résultats au test d'adaptation à l'obscurité (moyennes \pm écarts type).

Test	Paramètres	Lumière vive (n=10)		Lumière tamisée (n=9)		ANOVA 2x2
		Avant exposition	Après exposition	Avant exposition	Après exposition	
Adaptation à l'obscurité						
	V_{\max} (μ V) ¹⁵ (LT n=8)	81.13 \pm 15.36	91.22 \pm 21.60	111.53 \pm 24.98	115.16 \pm 29.79	Effet de groupe : F(1,16)=8.41, p=0.01 LT>LV
	T_{\max} (min) (LT n=8)	22.51 \pm 4.38	20.54 \pm 3.60	20.02 \pm 2.14	21.48 \pm 3.93	ns
	T_{50} (min) (LT n=8)	11.73 \pm 2.46	11.15 \pm 1.69	11.92 \pm 2.27	11.40 \pm 2.74	ns
	T_{50N} (min) (LT n=8)	11.70 \pm 2.47	11.16 \pm 1.75	11.92 \pm 2.31	11.39 \pm 2.76	ns

¹⁵ Test-t sur le gain d'amplitude Pré et Post-traitement entre LV(10.09 \pm 24.69) et LT (3.63 \pm 21.86): ns (p=0.57)
ns = non significatif

Tableau VI. Résultats de l'ERG en condition scotopique (moyennes \pm écarts type).

Test	Paramètres	Lumière vive (n=10)		Lumière tamisée (n=9)		ANOVA 2x2
		Avant exposition	Après exposition	Avant exposition	Après exposition	
ERG scotopique						
	V_{\max} (μ V) ¹⁶	136.71 \pm 40.19	141.96 \pm 22.81	151.62 \pm 15.06	153.11 \pm 27.24	ns
	I_{\max} (log cd.s.m ⁻²)	-2.45 \pm 0.20	-2.45 \pm 0.20	-2.48 \pm 0.28	-2.60 \pm 0.20	ns ¹⁷
	Log K (log cd.s.m ⁻²)	-3.51 \pm 0.19	-3.62 \pm 0.19	-3.72 \pm 0.22	-3.66 \pm 0.22	Interaction : F(1,17)=4.33, p=.053 Avant l'exposition, LV>LT p=.04
	Peak Time onde-b à -3.01 log cd.s.m ⁻² (ms)	95.73 \pm 10.38	95.05 \pm 13.33	98.71 \pm 9.89	94.18 \pm 8.22	ns
ERG scotopique mixte						
	Ratio ondes a/b à -0.96 log cd.s.m ⁻²	0.40 \pm 0.09	0.41 \pm 0.06	0.41 \pm 0.06	0.43 \pm 0.04	ns
	Peak Time au à -0.96 log cd.s.m ⁻² (ms)	50.58 \pm 11.48	46.81 \pm 4.58	44.93 \pm 1.36	46.08 \pm 1.85	ns

¹⁶ Test-t sur le gain d'amplitude Pré et Post-traitement entre LV (5.25 \pm 35.94) et LT (1.49 \pm 20.06): ns (p=0.79)

¹⁷ Test non paramétriques : Mann Whitney (différences entre les groupes); Wilcoxon (mesures répétées avant-après exposition)

ns = non significatif

Tableau VII. Résultats au test d'adaptation à la lumière (moyennes \pm écarts type).

Test	Paramètres	Lumière vive (n=10)		Lumière tamisée (n=9)		ANOVA 2x2
		Avant exposition	Après exposition	Avant exposition	Après exposition	
Adaptation à la lumière						
Données brutes	Amplitude onde-a à T0 (μ V)	18.39 \pm 5.98	16.07 \pm 5.71	21.07 \pm 4.22	21.56 \pm 6.44	ns
	Amplitude onde-a à T15 (μ V)	22.68 \pm 5.13	22.34 \pm 4.87	25.58 \pm 7.97	27.23 \pm 6.68	ns
	Amplitude onde-b à T0 (μ V)	47.48 \pm 11.79	40.18 \pm 12.37	45.47 \pm 7.98	45.11 \pm 9.76	ns
	Amplitude onde-b à T15 (μ V)	72.37 \pm 15.91	73.06 \pm 13.63	78.65 \pm 16.77	78.66 \pm 16.13	ns
	Amplitude onde-a (% du max à T0)	75.94 \pm 20.00	64.55 \pm 16.40	65.50 \pm 19.00	70.20 \pm 14.95	ns
	Peak Time onde-a à T0 (ms)	13.74 \pm 1.16	14.58 \pm 1.10	13.21 \pm 1.38	13.73 \pm 0.58	Effet de moment F(1,17)=7.63, p=.01 Après>Avant
	Peak Time onde-a à T15 (ms)	14.43 \pm 0.49	14.30 \pm 0.77	13.97 \pm 0.71	13.79 \pm 0.52	Effet de groupe F(1,17)=4.56, p=.05 LV>LT
	Peak Time onde-b à T0 (ms) Peak Time onde-b à T15 (ms)	35.04 \pm 2.47 31.73 \pm 1.92	33.90 \pm 2.92 31.47 \pm 1.78	35.80 \pm 1.04 32.37 \pm 1.43	35.53 \pm 0.70 32.53 \pm 1.16	ns ns
Modélisation	V _{max} (μ V) (LT n=8)	72.93 \pm 17.05	75.83 \pm 14.23	83.14 \pm 16.94	80.79 \pm 18.07	ns
	T _{max} (min) (LT n=8)	11.84 \pm 2.82	11.98 \pm 1.06	11.37 \pm 0.90	11.48 \pm 1.21	ns
	a _{max} (μ V) onde-a au V _{max} (LT n=8)	23.17 \pm 4.17	23.31 \pm 3.72	28.82 \pm 6.00	30.20 \pm 7.25	Effet de groupe F(1,16)=7.56, p=.01 LT>LV
	Ratio ondes a/b au V _{max} (LT n=8)	0.33 \pm 0.05	0.32 \pm 0.07	0.35 \pm 0.05	0.38 \pm 0.05	Interaction F(1,16)=4.15, p=.06 Après exposition LT>LV (p=.06)

ns = non significatif

Tableau IX. Résultats de l'ERG en condition photopique (moyennes \pm écarts type).

Test	Paramètres	Lumière vive (n=10)		Lumière tamisée (n=9)		ANOVA 2x2
		Avant exposition	Après exposition	Avant exposition	Après exposition	
ERG photopique						
	V_{\max} (μ V)	79.73 \pm 16.49	80.78 \pm 13.23	84.88 \pm 17.75	79.58 \pm 15.60	ns
	I_{\max} (log cd.s.m ⁻²)	0.69 \pm 0.36	0.60 \pm 0.28	0.53 \pm 0.13	0.56 \pm 0.13	ns ¹⁸
	K_a (log cd.s.m ⁻²)	-0.10 \pm 0.16	-0.15 \pm 0.05	-0.18 \pm 0.04	-0.21 \pm 0.07	ns <i>Effet de groupe (p=.06)</i>
	K_d (log cd.s.m ⁻²) (LT n=3)	1.51 \pm 0.09 (n=5)	1.51 \pm 0.20 (n=7)	1.35 \pm 0.09	1.53 \pm 0.30	ns
	Amplitude onde-a au V_{\max} (μ V)	24.76 \pm 7.88	21.79 \pm 6.79	24.30 \pm 5.38	26.81 \pm 7.19	Interaction F(1,17)=6.12, p=.02 <i>En LV, diminution de l'amplitude (p=.07); en LT, augmentation de l'amplitude (p=.14)</i>
	Ratio ondes a/b au V_{\max}	0.32 \pm 0.13	0.28 \pm 0.10	0.29 \pm 0.06	0.34 \pm 0.06	Interaction F(1,17)=9.44, p=.007 <i>En LV, le ratio diminue (p=.04) et en LT, le ratio augmente (p=.053)</i>
	Peak time onde-a au V_{\max} (ms)	13.94 \pm 0.90	14.20 \pm 0.90	14.45 \pm 1.15	14.21 \pm 0.96	ns
	Peak time onde-b au V_{\max} (ms)	31.89 \pm 4.15	30.29 \pm 2.86	30.38 \pm 2.94	30.79 \pm 2.69	ns

¹⁸ Test non paramétriques : Mann Whitney (différences entre les groupes); Wilcoxon (mesures répétées avant-après exposition)
ns = non significatif

Tableau X. Résultats de la modélisation gaussienne de l'ERG photopique (moyennes \pm écarts type)

Test	Paramètres	Lumière vive (n=10)		Lumière tamisée (n=9)		ANOVA 2x2
		Avant exposition	Après exposition	Avant exposition	Après exposition	
ERG photopique : paramètres gaussiens						
	A (gaussien) Amplitude	70.23 \pm 17.37 (n=9)	73.54 \pm 18.18	76.45 \pm 22.58	73.65 \pm 19.97 (n=8)	ns
	R (gaussien) Intensité au Vmax	3.82 \pm 0.84 (n=9)	3.79 \pm 0.80	3.83 \pm 1.69	3.00 \pm 0.45 (n=8)	ns Effet de groupe p=.06
	b (gaussien) Largeur à ½ Vmax	2.09 \pm 0.28 (n=9)	2.11 \pm 0.26	2.18 \pm 0.42	2.10 \pm 0.30 (n=8)	ns
	c (gaussien) Amplitude courbe logistique	52.57 \pm 19.58 (n=9)	60.27 \pm 16.60	70.82 \pm 23.44	62.17 \pm 19.78 (n=8)	ns
	S (gaussien) Intensité courbe logistique	47.98 \pm 32.96 (n=9)	66.80 \pm 44.56	121.92 \pm 174.51	57.53 \pm 46.91 (n=8)	ns

ns = non significatif

3. LA SENSIBILITE CIRCADIENNE

3.1. Les analyses statistiques des données de suppression de mélatonine

Pour les analyses de suppression « brute », trois sujets LV ont été exclus des analyses en raison d'une trop grande variabilité des concentrations de mélatonine d'un échantillon à l'autre. Pour les analyses de suppression « *control-adjusted* », cinq sujets LV ont dû être exclus des analyses en raison de courbes de sécrétion trop différentes entre le soir de baseline et le soir de suppression. De plus, un sujet LV additionnel a été exclu des analyses après 90 minutes d'exposition au test de suppression en raison d'une quantité insuffisante de salive dans l'échantillon. Un sujet LT a été exclu des analyses à 30 minutes d'exposition au test de suppression en post-traitement en raison d'une concentration exceptionnellement élevée de mélatonine reflétant une contamination de l'échantillon.

Pour les analyses de l'aire sous la courbe, trois sujets LV ont été exclus en pré-traitement en raison de la variabilité des concentrations alors que tous les sujets en LT ont été inclus dans les analyses.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'une ANOVA (groupe x moment). Dans le cas d'hétérogénéité des variances, les tests non paramétriques Mann-Whitney (différences LV vs LT) et Wilcoxon (différences pré-post traitement) ont été utilisés. De plus, des *tests-t de Student* ont été effectués pour comparer les groupes en post-traitement.

3.2. La suppression de mélatonine - méthode « brute »

Les pourcentages de suppression après 30, 60 et 90 minutes d'exposition au stimulus lumineux sont présentés au tableau XI. Bien que la suppression ait été moins grande en post-traitement pour le groupe en lumière vive (cf Figure 32), la différence pré-post traitement n'était pas significative. La condition de lumière tamisée a eu peu d'effet sur la suppression de mélatonine. L'analyse de variance n'a révélé aucune interaction significative (à 30 min, $p=.61$, à 60 min, $p=.12$ et à 90 min, $p=.16$).

Enfin, aucune différence significative n'a été détectée à l'aide du *test-t* entre les groupes LV et LT en post-traitement après 30 minutes du test de suppression ($p=.54$), après 60 minutes ($p=.18$), ni après 90 minutes ($p=.25$).

3.3. La suppression de mélatonine - méthode « *control-adjusted* »

Les pourcentages de suppression « *control-adjusted* » sont présentés au tableau XI et les courbes à la Figure 33. Les analyses non paramétriques n'ont révélé aucune différence entre les groupes après 30 et 90 minutes d'exposition au test de suppression. Après 60 minutes d'exposition au stimulus, l'analyse Mann-Whitney a indiqué un pourcentage de suppression supérieur en LT comparativement à LV en post-traitement ($p<.05$) et l'analyse Wilcoxon a montré une augmentation de la suppression après le traitement lumineux pour le groupe LT ($p<.007$).

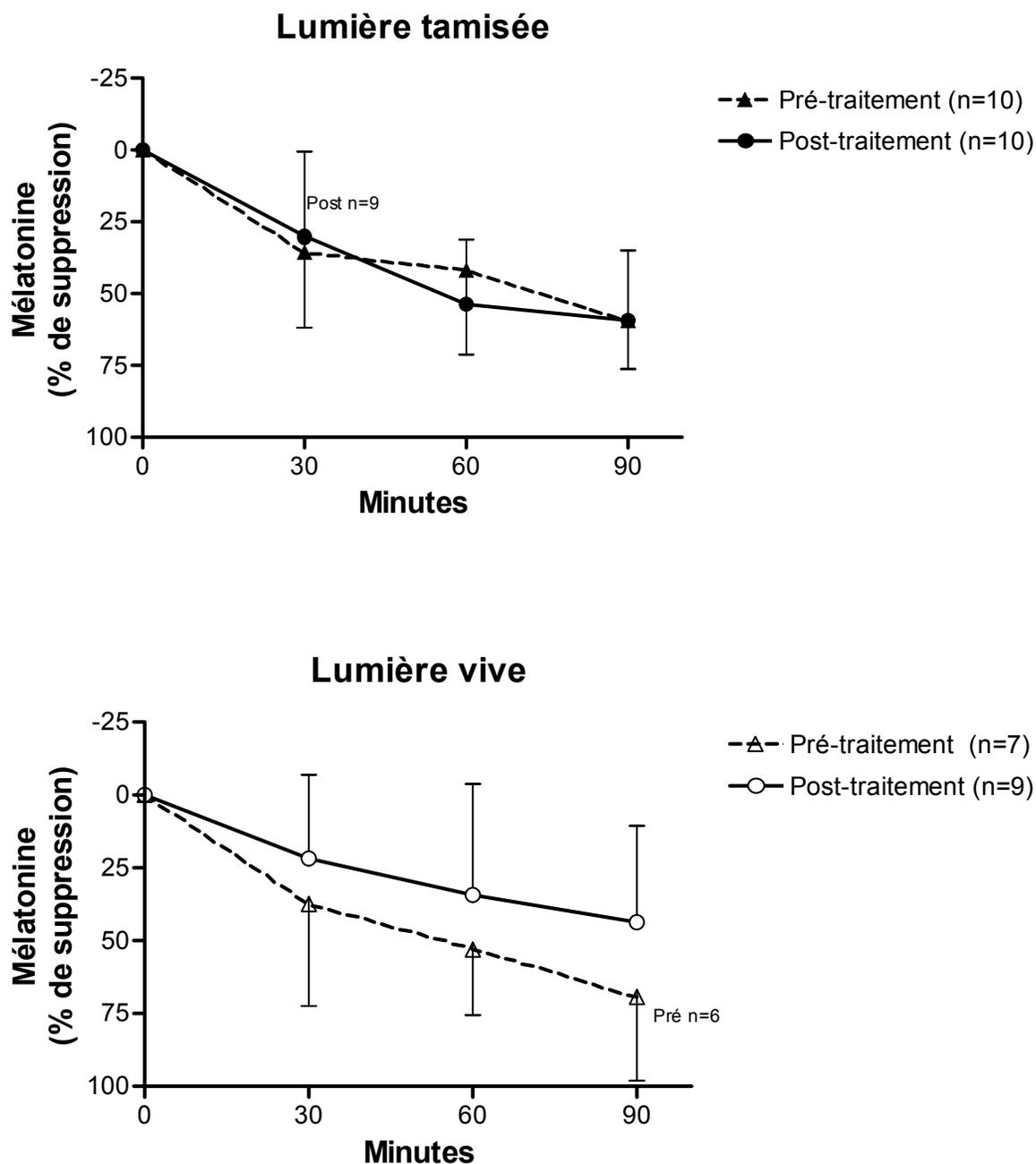


Figure 32. Courbes de suppression de mélatonine selon la méthode de calcul « brute ». Chaque point représente la moyenne (\pm écart type) du pourcentage de suppression pour chaque sujet obtenu après 30, 60 et 90 minutes d'exposition à 500 lux par rapport à la concentration au début du test. En haut : groupe LT, en bas : groupe LV. Les lignes pointillées réfèrent au pré-traitement (écart type vers le bas) et les lignes pleines réfèrent au post-traitement (écart type vers le haut).

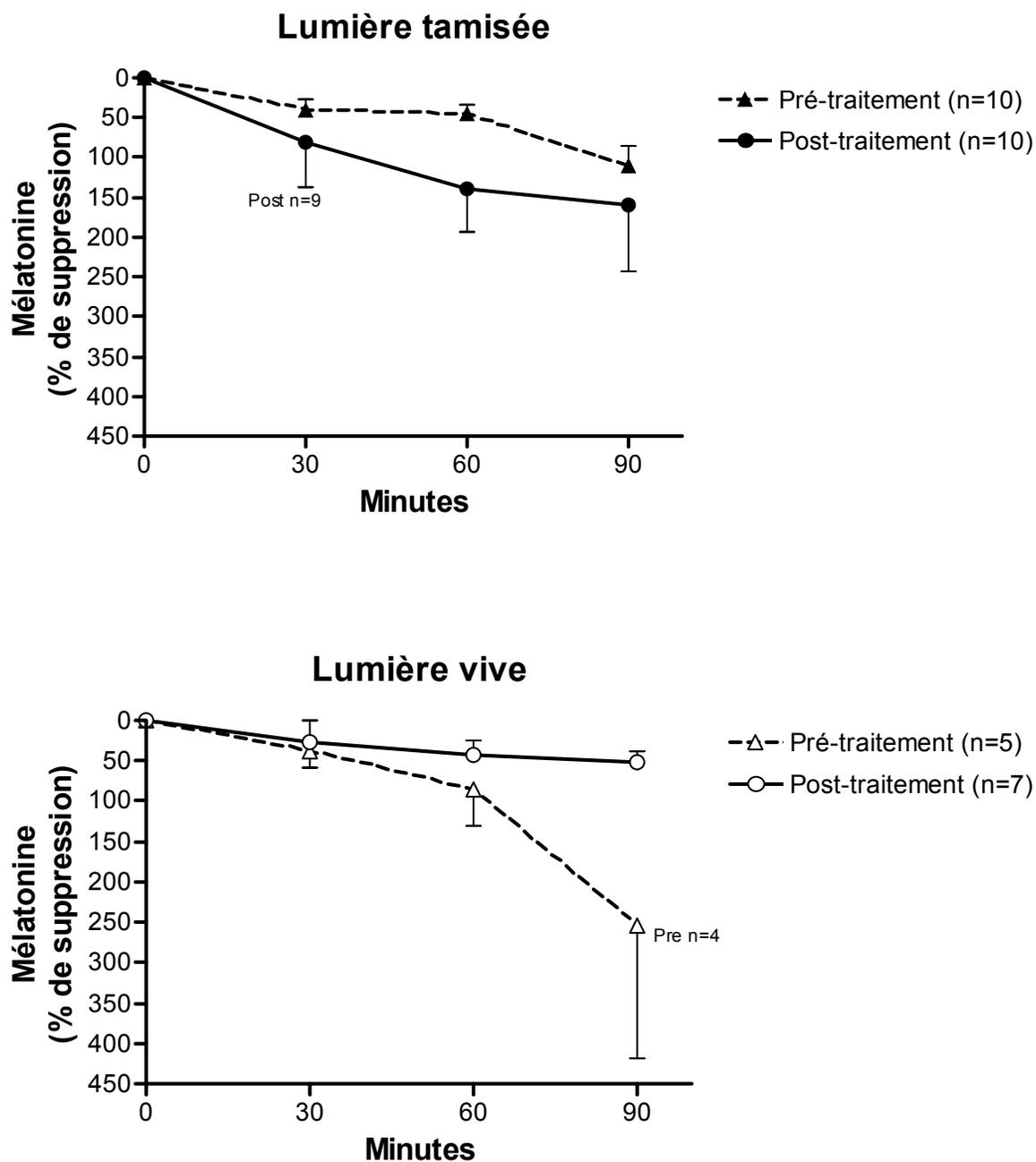


Figure 33. Courbes de suppression de mélatonine (méthode *control-adjusted*). Chaque point représente la moyenne (\pm écart type) du pourcentage de suppression obtenu après 30, 60 et 90 minutes d'exposition à 500 lux par rapport à la concentration obtenue le soir de baseline. En haut : groupe LT, en bas : groupe LV. Les lignes pointillées réfèrent au pré-traitement et les lignes pleines réfèrent au post-traitement.

3.4. La suppression de mélatonine – aire sous la courbe

Les moyennes et écarts type de l'aire sous la courbe sont présentés au tableau XI. La concentration de mélatonine pendant les 90 minutes d'exposition au test de suppression avant et après le traitement augmente de 69% pour le groupe LV alors qu'elle diminue de 1,5% pour le groupe LT cependant l'ANOVA ne détecte aucune différence significative (Interaction : $p=.16$) (Figure 34). La comparaison des aires sous la courbe entre les groupes en post-traitement n'a pas atteint un seuil de différence significatif (ASC concentration post-traitement, $p=.75$).

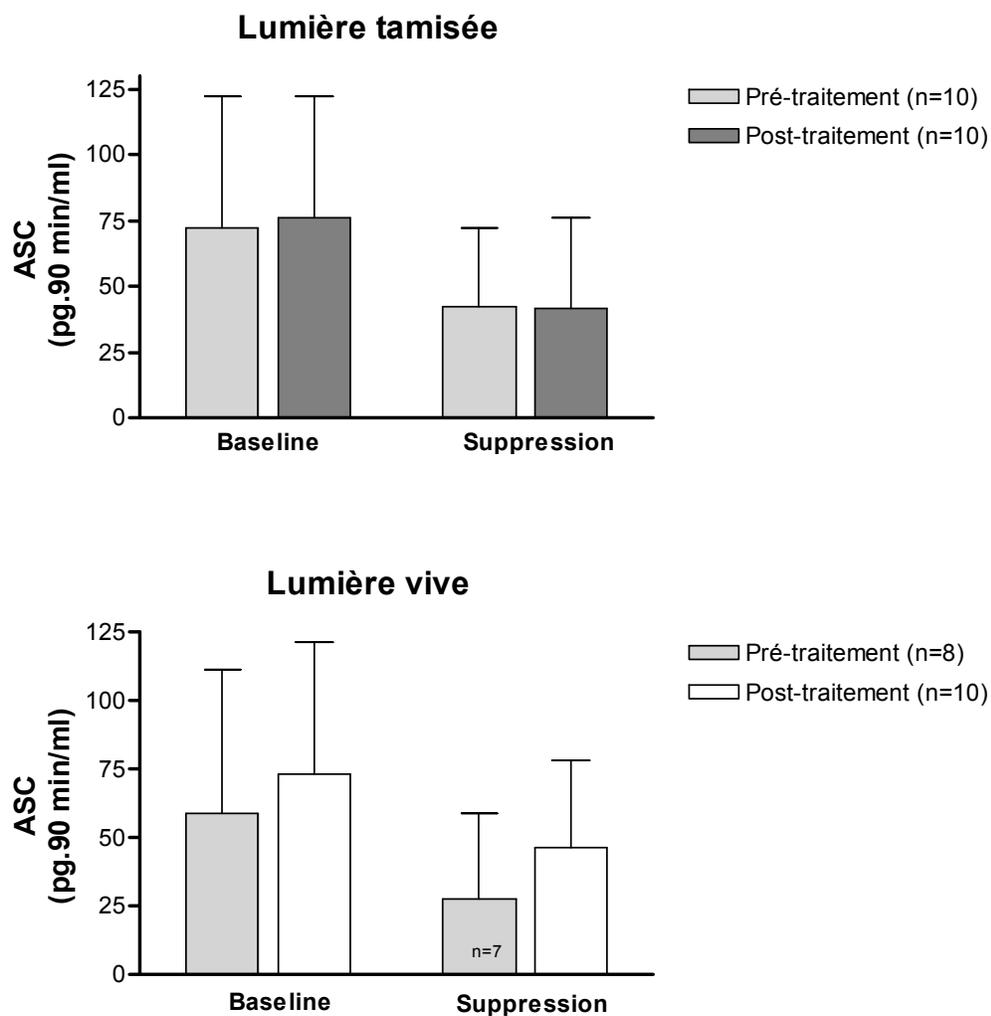


Figure 34. Moyenne (\pm écart type) de l'aire sous la courbe (concentration de mélatonine entre 00h30 et 02h00) les soirs de baseline et les soirs de suppression pour chaque groupe. En haut: groupe LT, en bas : groupe LV. Figures Gris clair : pré-traitement, Figures gris foncé : post-traitement en LT, Figures blanches : post-traitement LV.

3.5. L'effet à court terme de l'exposition à la lumière sur la suppression de mélatonine

Afin d'évaluer l'effet de la lumière reçue dans la journée précédant le test de suppression de mélatonine, nous avons calculé des corrélations entre l'intensité moyenne de lumière (log lux) reçue entre le lever et l'entrée au laboratoire au jour J7 et la suppression de mélatonine (méthodes « brute » et *control-adjusted*) obtenue au jour J7. Aucune de ces corrélations n'était significative. Nous avons identifié une corrélation positive entre le nombre de minutes d'exposition à la lumière entre 100 et 1000 lux et la suppression obtenue après 60 minutes d'exposition au stimulus lumineux (méthode « brute » : $r=0.65$, $p=.01$, $n=14$; méthode *control-adjusted* : $r=0.66$, $p<.05$, $n=12$). Cette corrélation signifie que plus la personne a été exposée à une intensité se situant entre 100 et 1000 lux, ce qui correspond à la lumière reçue à l'intérieur d'un bâtiment, plus la suppression de mélatonine est élevée.

Tableau XI. Résultats des analyses de suppression de mélatonine (moyenne \pm écart type).

	Lumière vive (n=10)		Lumière tamisée (n=10)		ANOVA 2x2
	Avant exposition	Après exposition	Avant exposition	Après exposition	
Suppression de mélatonine – méthode brute					
Après 30 minutes (%)	37.68 \pm 34.96 (n=7)	21.70 \pm 28.64 (n=9)	35.86 \pm 26.09	30.27 \pm 29.69 (n=9)	ns
Après 60 minutes (%)	52.83 \pm 22.62 (n=7)	34.27 \pm 37.84 (n=9)	41.91 \pm 29.51	53.80 \pm 22.42	ns
Après 90 minutes (%)	69.52 \pm 28.60 (n=6)	43.76 \pm 33.34 (n=9)	59.59 \pm 16.86	59.54 \pm 24.31	ns
Suppression de mélatonine – méthode control-adjusted					
Après 30 minutes (%)	37.20 \pm 48.68 (n=5)	26.65 \pm 67.53 (n=7)	39.64 \pm 36.47	80.64 \pm 172.09 (n=9)	ns*
Après 60 minutes (%)	85.15 \pm 101.39 (n=5)	42.03 \pm 47.98 (n=7)	45.10 \pm 37.44	139.87 \pm 166.80	Post : LV<LT (p=.05)* LT : Pré<Post (p=.007)*
Après 90 minutes (%)	253.21 \pm 332.42 (n=4)	52.34 \pm 34.49 (n=7)	110.66 \pm 80.37	160.06 \pm 264.73	ns*
Suppression de mélatonine – aire sous la courbe					
Concentration intégrée sur 90 minutes (pg.90 min/ml)	27.57 \pm 31.03 (n=7)	46.67 \pm 31.41	42.56 \pm 29.42	41.92 \pm 34.35	ns

ns : non significatif

* Analyse non paramétrique

4. LA PHASE CIRCADIENNE

4.1. L'analyse statistique des données de sécrétion de mélatonine

Deux sujets ont été exclus des analyses de phase circadienne (un en LV) en raison de concentration trop faible de mélatonine en pré-traitement et un en LT en raison de concentration trop faible en pré-traitement et d'une trop grande variabilité dans la concentration entre échantillons successifs en post-traitement. Dans l'ensemble, les analyses comprennent neuf sujets en LV et neuf en LT. Les différences entre les groupes ont été évaluées par une analyse de variance (groupe x moment) à mesures répétées sur le moment.

4.2. Les résultats de la phase circadienne

Les courbes de sécrétion de mélatonine pour chacun des groupes sont présentées à la Figure 35. Les heures estimées du DLMO du groupe LT étaient de 21h04 \pm 1h53 en pré-traitement et de 21h30 \pm 1h50 en post-traitement. Pour le groupe LV, le DLMO en pré-traitement est estimé à 21h16 \pm 2h06 et en post-traitement à 20h18 \pm 0h55. L'augmentation apparente de la concentration pour le groupe LV (cf Figure 35) n'est pas significative ($p=.60$). L'analyse de variance a révélé une interaction significative pour le DLMO ($F(1,16)=5.43$, $p=.033$) avec une avance de phase significative de 58 minutes après l'exposition en lumière vive ($p=.04$), et un délai de phase non-significatif de 26 minutes pour le groupe exposé à la lumière tamisée ($p=.32$). Ces données sont illustrées à la Figure 36.

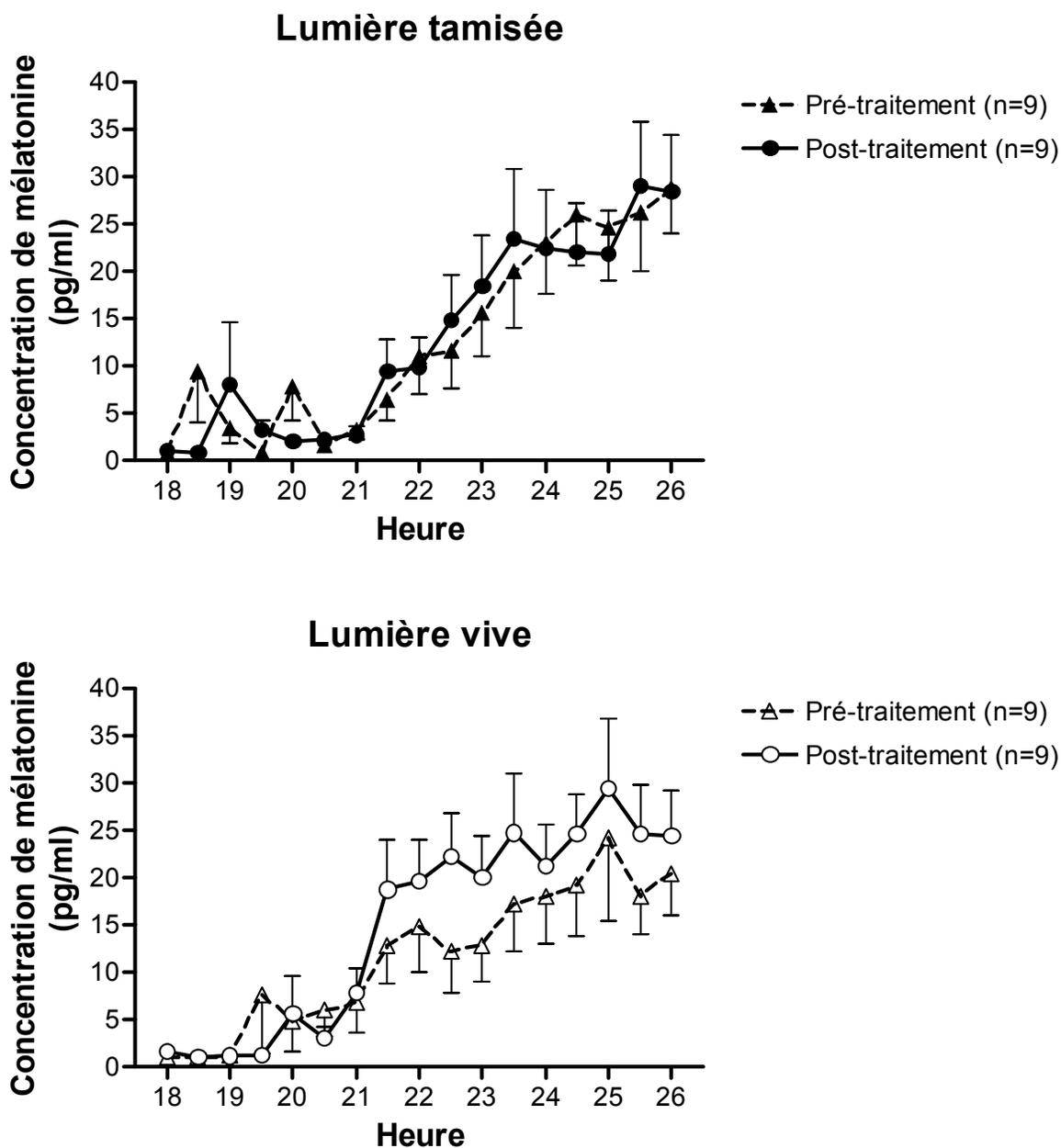


Figure 35. Moyennes des courbes de sécrétion de mélatonine pré- et post-traitement lumineux. Chaque point représente la concentration de mélatonine (pg/ml; moyenne \pm sem) à chaque 30 minutes entre 18h00 et 02h00. En haut : groupe LT (n=9), en bas : groupe LV (n=9). Les lignes pointillées réfèrent au pré-traitement (sem vers le bas) et les lignes pleines réfèrent au post-traitement (sem vers le haut).

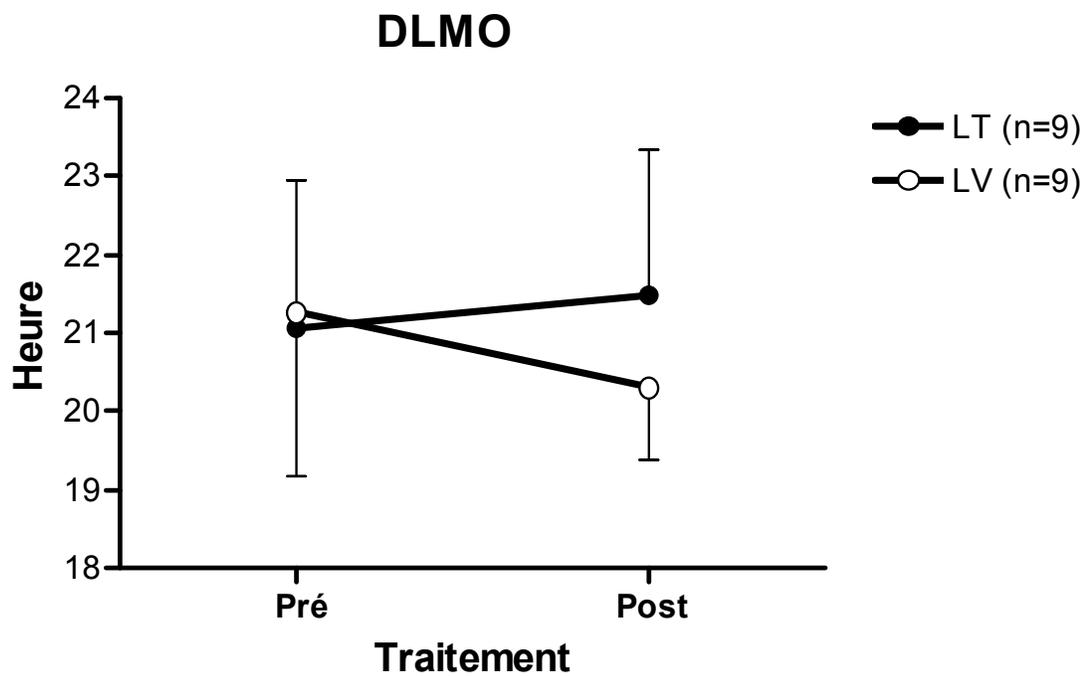


Figure 36. Moyennes et écarts type des DLMOs (heure) pré- et post-traitement pour le groupe LT (cercles pleins, écart type vers le haut) et le groupe LV (cercles vides, écart type vers le bas).

5. LE CYCLE ÉVEIL-SOMMEIL

5.1. L'analyse statistique des données des agendas de sommeil

Afin d'évaluer les effets potentiels des traitements de lumière sur l'horaire et la qualité du sommeil, les données recueillies avec les agendas de sommeil ont été regroupées sur trois intervalles de temps : les 5 jours ambulatoires en pré-traitement (J1 à J5), les 5 premiers jours de traitement (J8 à J12) et les 5 derniers jours de traitement (J15 à J19). Tous les sujets ont été inclus dans les analyses des habitudes de sommeil ($n=10$ dans chaque groupe). Les comparaisons des groupes pré- et post-traitement ont été effectuées à l'aide d'ANOVA 2 x 3 (groupe x moment : début, milieu et fin) avec mesures répétées sur le moment. Dans le cas de données discontinues et catégoriques (qualité du sommeil et latence au sommeil) des analyses non paramétriques (Mann-Whitney et Wilcoxon) ont été utilisées. Les moyennes et les écarts type par groupe sont présentés au tableau XII.

5.2. Les heures de coucher

L'ANOVA a révélé un effet de moment ($F(2,36)=6.02$, $p=.006$) où l'heure de coucher était significativement plus précoce pendant le séjour en laboratoire ($23h23 \pm 00h42$) que durant la semaine ambulatoire ($23h43 \pm 00h41$) ($p<.004$). Il n'y a eu aucune différence entre les groupes, ni d'effet d'interaction groupe par moment.

5.3. Les heures de lever

Comme pour les heures de coucher, l'ANOVA a montré un effet de moment ($F(2,36)=23.68$, $p=.001$) où l'heure de lever était significativement plus précoce

pendant le séjour en laboratoire (07h03 \pm 00h24) que durant la semaine ambulatoire (07h52 \pm 00h39) ($p < .001$).

5.4. La durée du sommeil

L'ANOVA a montré un effet de moment ($F(2,36)=7.34$, $p=.002$) où la durée du sommeil a été significativement plus courte pendant le séjour en laboratoire (7h39 \pm 0h44) que durant la semaine ambulatoire (8h09 \pm 0h42) ($p < .006$). Il n'y a eu aucune différence entre les groupes, ni d'effet d'interaction.

5.5. La qualité du sommeil

La qualité du sommeil était évaluée sur une échelle de 1 à 5 où 1 référait à « Très mal dormi » et 5 à « Très bien dormi ». Les comparaisons non paramétrique de moyennes n'ont révélé aucune différence entre les groupes ni aucune différence entre les moments.

5.6. La latence au sommeil

La latence au sommeil a été évaluée à partir de 4 catégories soit moins de 15 minutes [15], de 15 à 30 minutes [30], de 30 à 60 minutes [60] et de 1 heure ou plus [90]. Le calcul de la moyenne a été réalisé en faisant la moyenne de données catégoriques soit 15, 30, 60 ou 90 qui représentent la durée approximative de la latence au sommeil. Les comparaisons non paramétriques de moyennes n'ont révélé aucune différence entre les groupes ni aucune différence entre les moments.

Tableau XII. Moyennes et écarts type des paramètres de sommeil (moyennes de 5 jours de la semaine ambulatoire, du début et de la fin de l'exposition en laboratoire).

Paramètres	Lumière vive (n=10)			Lumière tamisée (n=10)			ANOVA
	Semaine ambulatoire (J1-J5)	Début de l'exposition (J8-J12)	Fin de l'exposition (J15-J19)	Semaine ambulatoire (J1-J5)	Début de l'exposition (J8-J12)	Fin de l'exposition (J15-J19)	
Heure de coucher	23.70 ±0.42	23.28 ±0.70	23.37 ±0.50	23.74 ±0.91	23.52 ±0.82	23.40 ±0.79	Effet de Moment F(2,36)=6.02, p=.006 Amb > Exposition (p<.004)
Heure de lever	7.90 ±0.69	6.96 ±0.31	7.08 ±0.31	7.83 ±0.63	7.07 ±0.48	7.11 ±0.52	Effet de Moment F(2,36)=23.68, p<.001 Amb > Exposition (p<.001)
Durée du sommeil (heures)	8.21 ±0.68	7.67 ±0.78	7.71 ±0.61	8.09 ±0.76	7.54 ±0.82	7.71 ±0.82	Effet de Moment F(2,36)=7.34, p<.002 Amb > Exposition (p<.006)
Qualité du sommeil	4.20 ±0.71	4.20 ±0.50	4.11 ±0.66	4.17 ±0.46	4.18 ±0.56	4.20 ±0.33	ns *
Latence au sommeil	30.0 ±14.07	29.4 ±13.10	27.3 ±17.35	29.1 ±12.57	27.6 ±12.87	27.0 ±13.42	ns *

ns : non significatif

* : analyses non paramétriques

6. LES MESURES DE VIGILANCE

6.1. Les mesures de vigilance subjective

6.1.1. EVA – l'échelle visuelle analogue

Pour chacun des sujets, nous avons calculé la moyenne par jour des scores obtenus de 10h00 à 16h00 pour les 15 jours passés en laboratoire¹⁹. Comme il n'y avait aucune différence entre les groupes en pré-traitement (J6) (LT : 79.56 ± 14.24 ; LV : 73.81 ± 17.40 , $p=.43$), les données brutes ont servi aux analyses statistiques subséquentes. La comparaison entre les groupes aux cours des 12 jours en lumière contrôlée a été effectuée à l'aide d'une ANOVA 2 x 12 (groupe x jour) à mesures répétées sur la variable « jour ». La comparaison pré-post traitement a été effectuée avec une ANOVA 2 x 2 (groupe x moment J6 et J20) à mesures répétées sur la variable « moment ».

Les moyennes par jour pour chacun des groupes sont illustrées à la Figure 37. Bien qu'à partir du 5^e jour de traitement lumineux (J12), les sujets LV se décrivaient la plupart du temps comme étant plus éveillés que les sujets LT, cette différence n'était pas significative ($p=.31$). Par la suite, nous avons comparé la vigilance subjective pré- et post-traitement en faisant la comparaison de la moyenne par jour de J6 (pré-traitement) et de J20 (fin-traitement) tel qu'illustré à la Figure 38. L'interaction groupe x moment est significative ($F(1,18)=6.51$, $p=.02$). La décomposition de l'interaction indique que l'augmentation de la vigilance en LV (en pré-traitement : 73.81 ± 17.40 ; en post-traitement : 82.41 ± 11.69) et que la diminution de la vigilance en LT (en pré-traitement : 79.56 ± 14.24 ; en post-

¹⁹ Les données du J7 n'ont pas été comptabilisées car le sujet entrainé au laboratoire à 16h00.

traitement : 72.70 ± 12.86) n'atteignent pas un seuil de différence significatif (LV : pré vs post, $p=.06$; LT : pré vs post, $p=.13$).

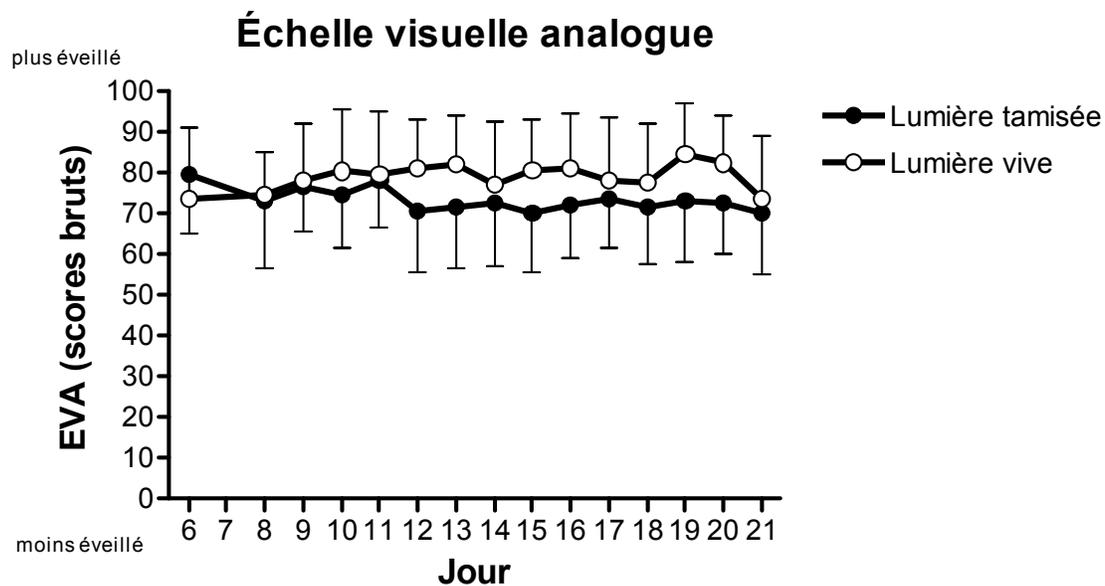


Figure 37. Moyennes (\pm écarts type) par jour des scores bruts de 10h à 16h à l'ÉVA pour les 15 jours au laboratoire. LT (cercles pleins, écart type vers le bas, $n=10$); LV (cercles vides, écart type vers le haut, $n=10$).

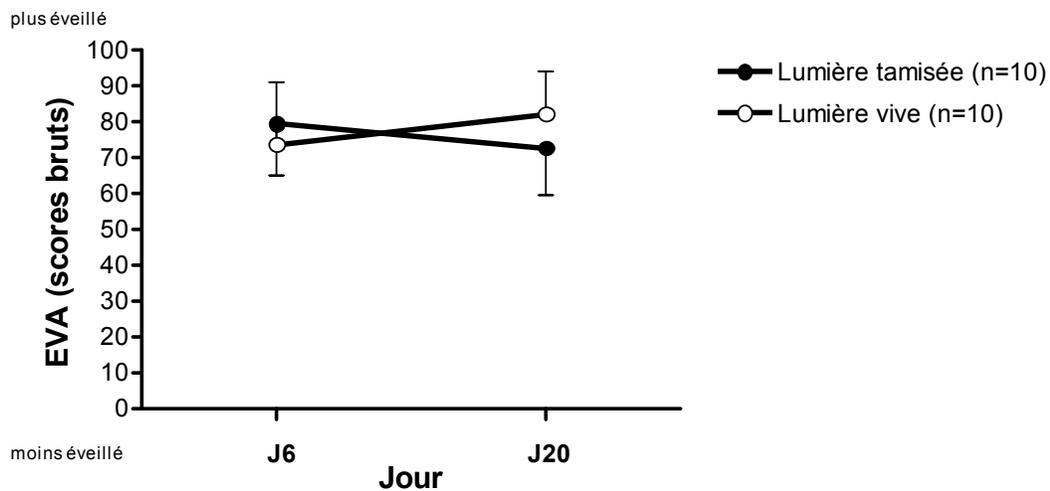


Figure 38. Moyenne (\pm écarts type) des scores bruts de 10h à 16h à l'ÉVA en pré-traitement (J6) et à la fin du traitement (J20). (LT : cercles pleins; LV : cercles vides).

6.1.2. KSS – le Karolinska Sleep Scale

Les données ont été regroupées par jour. Nous avons calculé la moyenne par jour des scores bruts de 10h et 14h pour chaque sujet pour les 15 jours passés au laboratoire. Un ANOVA (2 x 12) à mesures répétées sur les journées a permis de comparer les résultats des 12 jours en lumière contrôlée, et un ANOVA 2x2 à mesures répétées sur le moment (pré-post traitement) a permis de comparer les scores obtenus avant et à la fin du traitement.

Les scores moyens par jour pour chacun des groupes sont illustrés à la Figure 39. L'analyse de variance révèle une interaction significative ($F(1,11)=2.56$, $p=.005$). La décomposition de l'interaction indique trois moments où la vigilance est significativement plus élevée chez les sujets en LV soit le jour J13 ($p=.02$), le jour J15 ($p=.02$) et le jour J19 ($p=.02$). Lorsque l'on compare le niveau de vigilance avant le traitement et à la fin du traitement (cf Figure 40), aucune différence entre les groupes n'a été mise en évidence ($p=.15$). Par contre, l'ANOVA a révélé un effet de moment où les sujets des deux groupes semblent légèrement plus alertes à la fin du traitement qu'avant le traitement ($p=.04$).

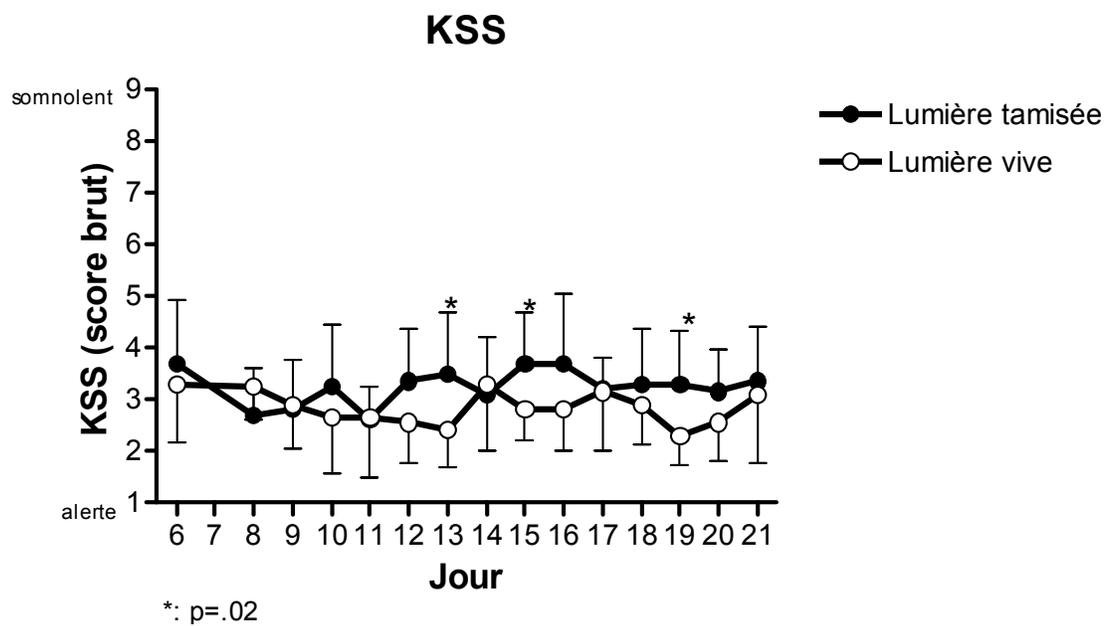


Figure 39. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h et 14h au KSS pour les 15 jours passés au laboratoire. LT (cercles pleins, écart type vers le haut, n=10); LV (cercles vides, écart type vers le bas, n=10).

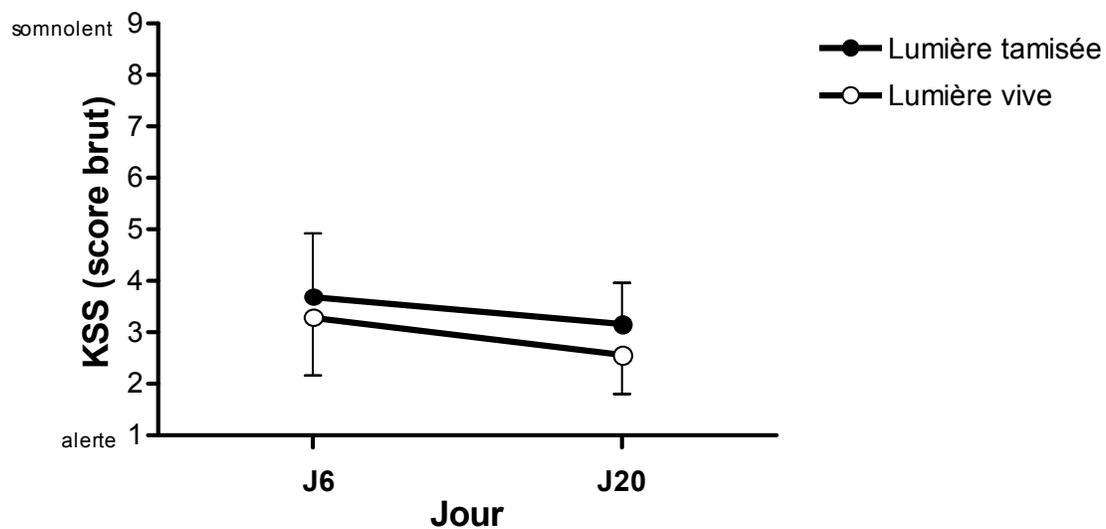


Figure 40. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h et 14h au KSS en pré-traitement (J6) et à la fin du traitement (J20). LT (cercles pleins, J6 : 3,70 \pm 1,23 et J20 : 3,15 \pm 0,82); LV (cercles vides, J6 : 3,30 \pm 1,14 et J20 : 2,55 \pm 0,76).

6.2. La mesure de performance psychomotrice

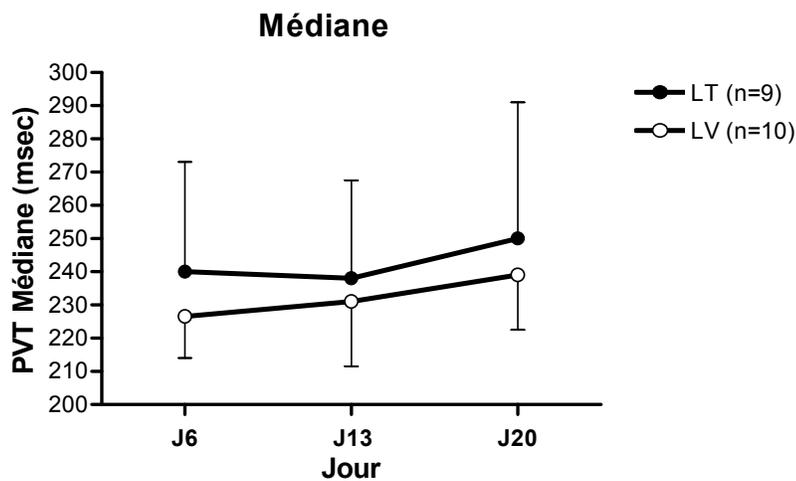
6.2.1. PVT – *psychomotor vigilance task*

Trois statistiques ont été retenues, soit le temps de réaction médian, les temps de réaction les 10% les plus rapides et les temps de réaction les 10% les plus lents. Comme la distribution des temps de réaction les plus lents ne suit pas une courbe normale, il est d'usage de transformer les données par le score inversé ($1/TR$ les plus lents) avant de procéder aux analyses statistiques. Les scores obtenus à 10h10, 14h10 et 18h10 ont été moyennés par jour pour les jours J6, J13 et J20. Comme il n'y avait pas de différence significative entre les groupes à J6 sur aucune des mesures retenues ($p > .21$), les données brutes ont été utilisées pour effectuer les analyses statistiques. Un sujet LT a été exclu des analyses de variance en raison de données manquantes au jour J13. De plus, un sujet LT a été exclu des analyses des TR les 10% les plus lents en raison de scores extrêmes. Les comparaisons intergroupes ont été faites à l'aide d'un ANOVA 2x3 (groupe x jour) à mesures répétées sur les jours. Les analyses non paramétriques Mann-Whitney et Wilcoxon ont été utilisées lorsque les données n'étaient pas distribuées selon une courbe normale.

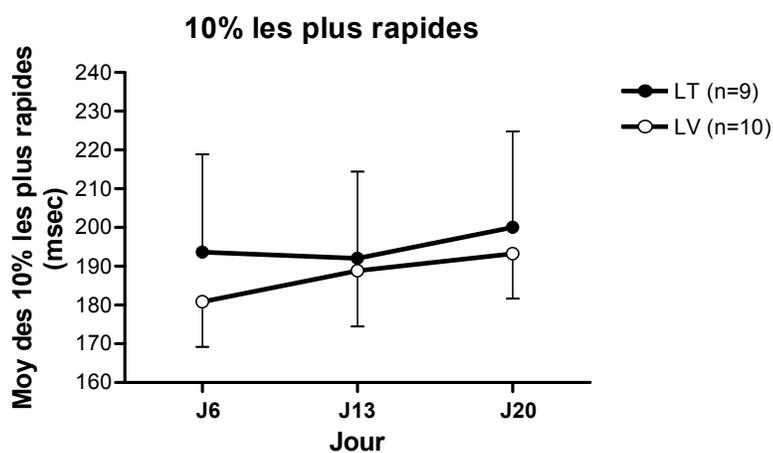
Les moyennes et les écarts type pour tous les paramètres mesurés avec le PVT sont présentés au tableau XIII. Les moyennes des temps de réaction médian avant et pendant le traitement sont représentées à la Figure 41A. L'ANOVA 2x3 révèle un effet de moment significatif où le temps de réaction à J20 est en moyenne plus lent qu'aux jours J6 et J13 et ce, pour tous les sujets ($F(2,34)=4.64, p=.02$). Les moyennes des 10% des temps de réactions les plus rapides sont présentées à la Figure 41B. L'ANOVA 2x3 révèle un effet de moment significatif ($F(2,34)=5.25,$

$p=.01$) où les temps de réaction sont significativement moins rapides à J20 comparativement à J6 et à J13 et ce, pour tous les sujets. Les moyennes des 10% des temps de réaction les plus lents se retrouvent à la Figure 41C. L'ANOVA sur les temps de réaction les plus lents transformés ($1/TR$) n'a indiqué aucune différence significative entre les groupes.

A.



B.



C.

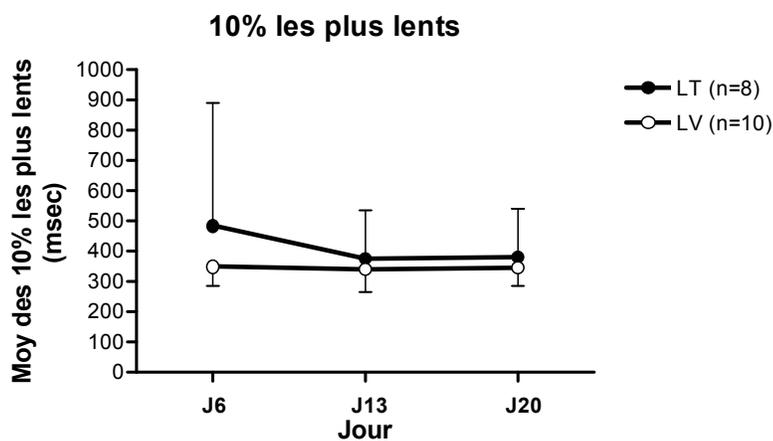


Figure 41. Moyennes (\pm écarts type) des scores moyens par jour obtenus au PVT aux jours J6, J13 et J20 pour les groupes LT et LV. En A : moyennes des temps de réaction médians par jour et par groupe. En B : moyenne des temps de réaction les plus rapides (les 10%), par jour et par groupe. En C : moyennes des temps de réaction les plus lents (les 10%) par jour et par groupe. LT (cercles pleins, écart type vers le haut); LV (cercles vides, écart type vers le bas).

6.3. La mesure de la sécrétion de cortisol

La concentration de cortisol (ng/L) est présentée en fonction de la quantité de créatinine (mg/L) dans l'urine. Les échantillons d'urine en vue de procéder aux analyses de cortisol ont été prélevés chez 18 sujets (LV : 9, et LT : 9). De ces 18 sujets, deux sujets LV ont été exclus des analyses en pré-traitement en raison de données manquantes. L'ANOVA 2x2x3 (groupe x jour x heure) ne compte que 7 sujets en LV et 9 sujets en LT.

Tel qu'attendue, la concentration de cortisol diminue au cours de la journée (Effet de moment : $F(5, 70)=6.53, p<.0001$). Alors que les concentrations de cortisol sont plus élevées chez les sujets en LV pendant le traitement à 12h00 et 15h00 (à 12h : LT = 74.22 ± 53.60 ; LV = 100.64 ± 72.82 et à 15h : LT = 42.53 ± 18.55 ; LV = 66.94 ± 40.99), principalement dû à une diminution de la quantité sécrétée en LT (cf Figure 42), les différences intergroupes ne sont pas significatives (à 12h, $p=0.33$, à 15h, $p=0.41$).

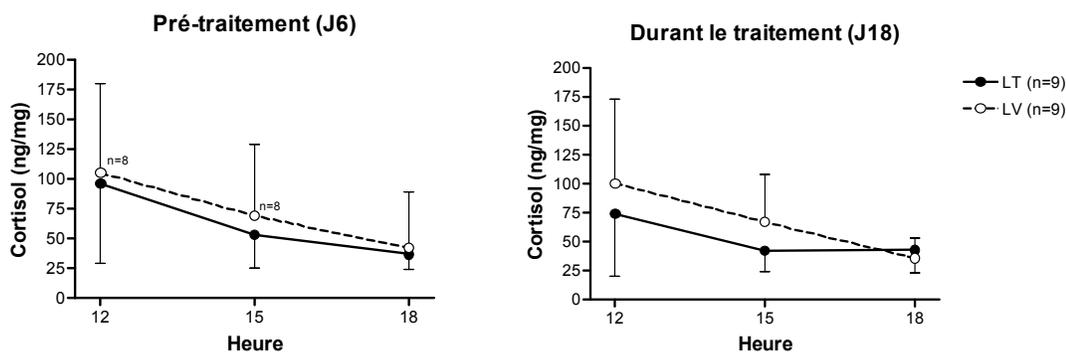


Figure 42. Moyennes (\pm écarts type) de la concentration de cortisol par période de 3 heures en pré-traitement et lors du 11^e jour d'exposition au traitement lumineux (J18). LT (cercles pleins, écart type vers le bas); LV (cercles vides, écart type vers le haut).

Tableau XIII. Moyennes et écarts type des paramètres d'analyse du PVT (moyenne des données brutes de 10h10, 14h10 et 18h10).

Paramètres	Lumière vive (n=10)			Lumière tamisée (n=10)			ANOVA
	Pré- traitement (J6)	Mi-exposition (J13)	Fin de l'exposition (J20)	Pré- traitement (J6)	Mi-exposition (n=9) (J13)	Fin de l'exposition (J20)	
Temps de réaction moyen (ms)	238.16 ±18.08	240.17 ±23.10	248.24 ±20.64	259.20 ±58.93	258.73 ±50.29	273.73 ±85.13	ns
Temps de réaction médian (ms)	226.75 ±12.78	231.17 ±19.33	239.25 ±16.52	236.90 ±32.87	238.11 ±29.69	245.37 ±41.59	Effet de jour F(2,34)=4.64, p=.02 J20 > J6 et J13 (p<.02)
Temps de réaction les 10% les plus rapides (ms)	180.89 ±11.65	188.81 ±14.26	193.32 ±11.70	192.07 ±24.41	191.96 ±22.63	197.24 ±25.20	Effet de jour F(2,34)=5.25, p=.01 J20 > J6 et J13 (p<.04)
Temps de réaction les 10% les plus lents (ms)	348.46 ±65.11	341.35 ±76.35	346.91 ±59.47	463.75 ±386.51 (n=9)	376.19 ±159.95 (n=8)	369.76 ±151.89 (n=9)	ns*
Temps de réaction les 10% les plus lents (1/TR)	3.03 ±0.44	3.17 ±0.44	3.01 ±0.39	2.98 ±0.78 (n=9)	3.09 ±0.55 (n=8)	3.07 ±0.66 (n=9)	ns
Nombre de Lapse (TR >500 ms)	0.60 ±0.86	0.33 ±0.74	0.33 ±0.85	1.37 ±2.12	0.93 ±1.89	1.73 ±3.09	ns*
Nombre d'erreurs	1.80 ±1.27	1.63 ±0.94	1.87 ±1.42	2.50 ±3.04	4.67 ±6.86	5.07 ±9.16	ns*
Nombre de faux départs	1.73 ±1.25	1.63 ±0.94	1.70 ±1.28	1.43 ±1.49	2.78 ±5.38	3.70 ±8.41	ns*
% de variation au cours du test	12.56 ±9.97	11.52 ±8.21	11.27 ±7.69	11.21 ±10.56	18.94 ±15.45	15.70 ±25.23	ns

ns : non significatif
analyses non paramétriques

7. L'HUMEUR

L'étendu des scores au PANAS varie entre 10 et 50 pour l'échelle d'affect positif (PA, 10 = peu positif et 50 = très positif) et entre 10 et 50 pour l'échelle d'affect négatif (NA, 10 = peu négatif et 50 = très négatif).

Deux analyses ont été effectuées :

1. Analyse des scores bruts par jour (J6 à J21 sauf J7). Chaque jour se compose de la moyenne du score obtenu à 10h et à 14h pour les 15 jours en laboratoire où ces mesures ont été obtenues.
2. Analyse des scores bruts avant et à la fin du traitement lumineux (J6 et J20). La moyenne des scores bruts de 10h et 14h au jour J6 (pré-traitement) a été comparée à la moyenne des scores bruts de 10h et 14h au jour J20 (post-traitement).

Des ANOVAs (groupe x jour) à mesures répétées sur la variable « jour » et (groupe x moment pré- et post-traitement) ont permis de comparer les résultats à l'échelle PA entre les groupes selon le traitement lumineux subi. Comme les données de l'échelle NA ne sont pas distribuées normalement, les analyses non paramétriques Mann-Withney (comparaisons intergroupes) et Wilcoxon (comparaison à mesures répétées pré-post) ont été utilisées.

Les moyennes par jour pour l'échelle d'affect positif et l'échelle d'affect négatif sont représentées à la Figure 43. Il n'y a aucune différence significative entre les groupes ni d'interaction sur aucune des deux échelles (PA : $p=.72$, et NA : $p>.05$). Il y a eu une légère détérioration de l'humeur positive (PA) pour les deux

groupes à la fin du traitement lumineux (cf Figure 44) mais cette différence n'a pas atteint un seuil significatif (Effet de moment : $F(1,18)=3.98$, $p=.06$) [LV : Pré = 30.40 ± 4.75 , Post = 26.85 ± 7.62 ; LT : Pré = 33.65 ± 9.50 , Post = 31.15 ± 11.79]. Il n'y a pas eu de changement de l'humeur négative (NA) avec le traitement lumineux (LV : Wilcoxon $p=.35$ et LT : Wilcoxon, $p=.14$) [LV : Pré = 10.55 ± 0.90 , Post = 11.50 ± 2.36 ; LT : Pré = 11.20 ± 1.64 , Post = 10.50 ± 0.82].

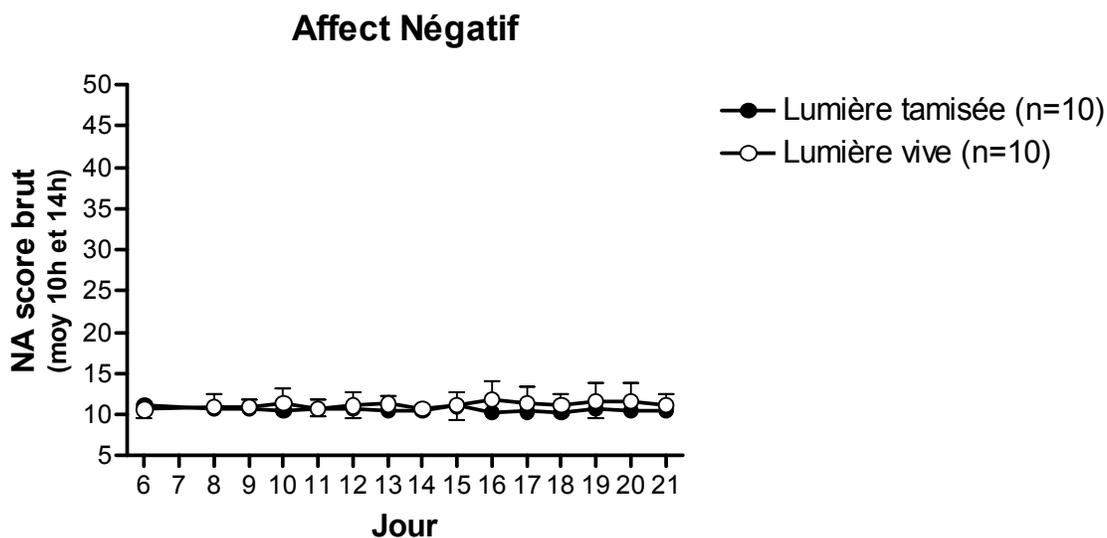
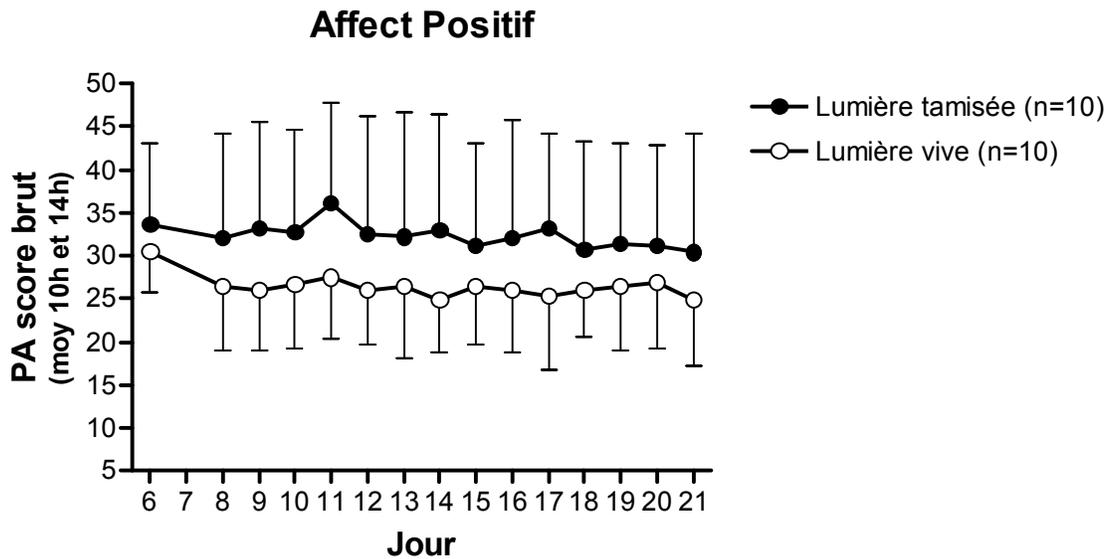


Figure 43. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h et 14h pour les 15 jours passés au laboratoire à l'échelle des affects positifs et négatifs (PANAS). Les jours 8 à 19 représentent les 12 jours de traitement lumineux. En haut : échelle d'affect positif. En bas : échelle d'affect négatif. Cercles pleins : groupe LT; cercles vides : groupe LV.

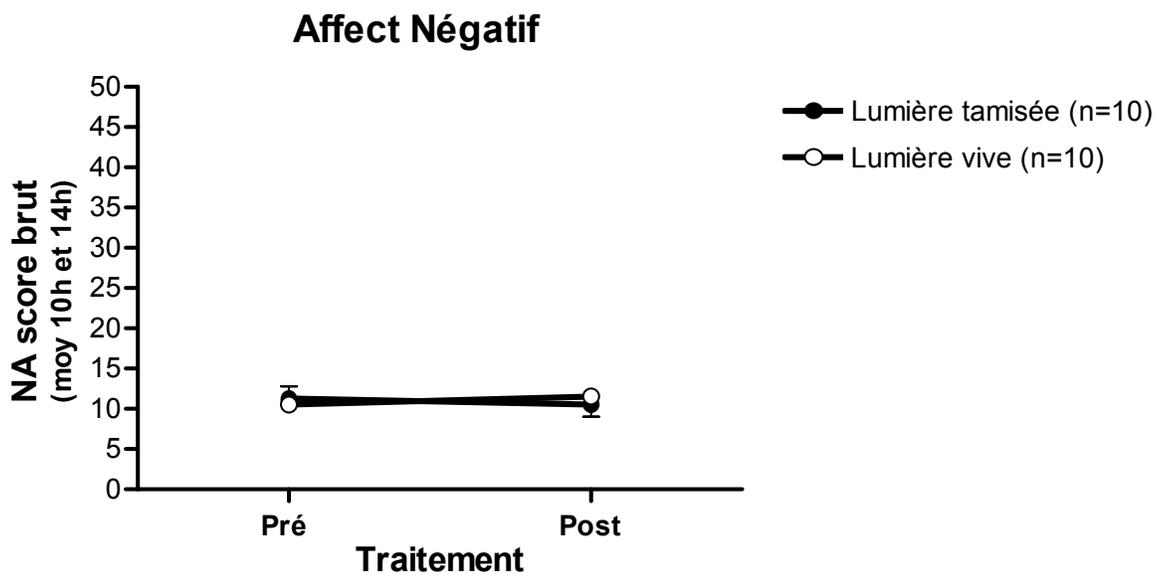
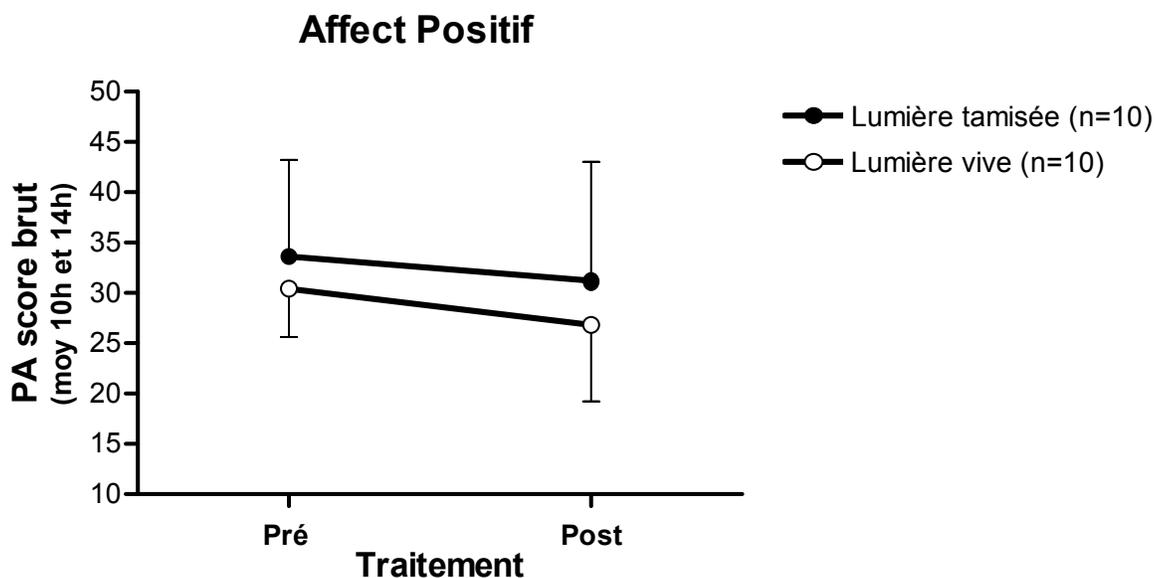


Figure 44. Moyennes (\pm écarts type) des scores bruts de 10h et 14h par jour en pré-traitement (J6) et à la fin du traitement (J20) à l'échelle des affects positifs et négatifs (PANAS). En haut : échelle d'affect positif. En bas : échelle d'affect négatif. (LT : cercles pleins, écarts type vers le haut; LV : cercles vides, écarts type vers le bas).

IV. LA DISCUSSION

L'objectif principal de ce projet de recherche était de vérifier à l'aide d'une étude expérimentale contrôlée en laboratoire s'il y avait un lien de causalité entre l'histoire lumineuse et la sensibilité rétinienne et circadienne chez l'humain. Lors d'une étude précédente effectuée à notre laboratoire, la sensibilité rétinienne différait entre deux groupes de travailleurs fortement ou faiblement exposés à la lumière naturelle. De même, nous avons identifié une corrélation entre l'histoire lumineuse et la suppression de mélatonine suggérant une plus grande sensibilité circadienne chez les sujets moins exposés à la lumière naturelle. Cette étude réalisée en milieu naturel était limitée du fait que les comparaisons de sensibilité étaient effectuées après l'exposition à des histoires lumineuses différentes sans avoir de mesures pré-exposition. Il était donc impossible de savoir si les différences obtenues provenaient réellement de la différence d'histoire lumineuse. Dans le présent projet de recherche, nous avons établi un protocole expérimental permettant de comparer l'effet de deux histoires lumineuses différentes sur la sensibilité rétinienne et circadienne à partir de mesures de base.

L'objectif secondaire de ce projet était de vérifier que le niveau d'éclairage dans l'environnement exerçait un effet sur la vigilance et sur l'humeur. Aucune étude contrôlée en laboratoire effectuée sur plusieurs jours n'avait encore évalué l'effet de l'intensité lumineuse sur la vigilance, la performance et l'humeur.

Douze jours d'exposition en lumière contrôlée (70 ou 3000 lux) à raison de 10h par jour, ont mis en évidence une différence de sensibilité rétinienne scotopique entre les groupes avant l'exposition en lumière contrôlée qui s'est amenuisée avec le

traitement. Les variations de l'histoire lumineuse furent insuffisantes pour modifier la sensibilité rétinienne photopique et circadienne. L'exposition à la lumière vive a causé une avance de phase circadienne et a été associée à une amélioration de la vigilance subjective alors que l'exposition à la lumière tamisée a été associée à un léger délai de phase ainsi qu'à une détérioration de la vigilance subjective. L'histoire lumineuse n'a eu aucun effet sur la performance motrice ni sur l'humeur.

1. L'ÉLECTRORÉTINOGRAPHIE ET LA SENSIBILITÉ RÉTINIENNE

La modification de l'histoire lumineuse a eu peu d'effet sur la sensibilité rétinienne contrairement aux hypothèses émises. Il n'y a eu aucune différence significative quant aux tests d'adaptation à l'obscurité et d'adaptation à la lumière. La seule différence obtenue à l'ERG scotopique a été une plus grande sensibilité rétinienne ($\log K$) lors de la mesure du niveau de base dans le groupe de sujets qui ont été assignés à la condition LT. À l'ERG photopique, l'amplitude de l'onde-a au V_{\max} a diminué en LV alors qu'elle a augmenté en LT sans qu'il n'y ait aucune différence significative des paramètres liés à l'onde-b.

1.1. L'adaptation à l'obscurité et l'ERG scotopique

L'analyse des résultats obtenus au test d'adaptation à l'obscurité et à l'ERG scotopique n'a révélé aucune différence significative entre les groupes. Toutefois, le paramètre de sensibilité rétinienne scotopique, $\log K$, approche une interaction significative où l'intensité de flash nécessaire pour atteindre 50% du V_{\max} serait plus élevée chez les sujets du groupe LV en pré-traitement. Ce qui signifie qu'en pré-

traitement, les sujets LV seraient moins sensibles à la lumière que les sujets LT, et qu'après le traitement, la sensibilité rétinienne scotopique serait similaire entre les deux groupes suite à une augmentation de la sensibilité chez les sujets LV. Ces résultats sont contraires aux hypothèses voulant que la lumière tamisée soit associée à une augmentation de la sensibilité de la rétine. De plus, il était prévu que tous les sujets seraient égaux au départ alors qu'ici il y a une différence entre les groupes avant le traitement lumineux. Cette différence intergroupe en pré-traitement n'est pas imputable à une différence dans les habitudes d'exposition à la lumière, du moins mesurées au cours des 4 jours avant l'ERG. Il reste possible que ces 4 jours ne soient pas représentatifs de l'habitat naturel des sujets.

Dans l'étude de Rufiange et al. (2007) menée auprès de travailleurs en milieu naturel, la différence entre les travailleurs en milieu sombre et en milieu éclairé ne portait que sur la valeur de I_{max} et non sur le paramètre $\log K$. Il y avait également une différence de temps nécessaire à l'adaptation à l'obscurité où l'adaptation rétinienne des travailleurs en milieu sombre s'effectuait en moyenne 3 minutes plus tôt que celle des travailleurs en milieu éclairé. Nos résultats en laboratoire ne permettent pas de corroborer ces observations. Chez l'animal, l'exposition en milieu sombre entraîne une augmentation de l'amplitude de l'onde-b (Li et coll., 2003; Penn, 1998) et la lumière de forte intensité produit l'effet contraire. De plus, chez l'animal en milieu sombre, il y a une augmentation de la concentration de rhodopsine ce qui favorise une sensibilité à la lumière accrue et une adaptation plus rapide à l'obscurité. Encore ici nos résultats ne sont pas congruents aux données obtenues chez l'animal.

L'absence de changements d'amplitude de l'onde-b peut révéler qu'il n'y a pas eu d'ajustements structurels des photorécepteurs. Sur la base de l'expérimentation animale, la photostasie (Penn et Williams, 1986) est le mécanisme explicatif de la variation de réactivité à la lumière et la modification de la structure des bâtonnets est associée à une modification fonctionnelle de la rétine. Dans notre étude, la photostasie ne semble pas s'avérer le mécanisme explicatif des résultats obtenus. Cependant, la lumière reçue immédiatement avant l'ERG peut expliquer en partie nos résultats.

En effet, il est possible d'identifier un effet de masquage de la lumière reçue immédiatement avant l'ERG. Autant lors du test d'adaptation à l'obscurité que de l'ERG scotopique, nous avons observé une corrélation négative entre l'intensité de lumière reçue de 1 à 3 heures avant le test et la valeur du V_{\max} ($-0.50 \leq r \leq -0.59$). Plus la lumière était intense, plus l'amplitude de l'onde-b était réduite. Ces résultats sont convergents avec ceux obtenus par Gagné et coll. (2007) où une exposition à une source lumineuse ≥ 100 lux une heure avant l'ERG, entraînait une diminution de l'amplitude du V_{\max} et une diminution de la sensibilité rétinienne (à 10 000 lux seulement) comparativement à une exposition à 5 lux. Les corrélations que nous avons obtenues montrent également une diminution de la sensibilité rétinienne avec l'augmentation de l'intensité lumineuse, principalement avec la lumière reçue dans l'heure précédant l'ERG (pré-traitement : $r=0.32$; post-traitement : $r=0.02$), toutefois, elles ne sont pas statistiquement significatives.

Les corrélations entre les variations pré-post traitement de la valeur de $\log K$ et les variations de lumière pré- et pendant le traitement montrent que $\log K$ est

sensible à la lumière reçue au cours des jours précédant l'ERG, particulièrement durant la journée à laquelle a eu lieu l'ERG ($r = -0.67$). Par contre, ces corrélations montrent qu'une augmentation importante de la lumière dans l'environnement est associée à une augmentation de la sensibilité rétinienne, soit à l'opposé de ce qui était attendu. Ces résultats peuvent être mis en parallèle à ceux obtenus par Danilenko et coll. (2009) où après 4 jours d'exposition en obscurité, la sensibilité scotopique diminue. La réduction de l'amplitude du V_{\max} en condition scotopique avec l'augmentation de la lumière dans l'environnement a été notée à plusieurs reprises dans la littérature, autant pour les effets de l'exposition à court qu'à long terme de la lumière. Par contre, il reste difficile d'expliquer les effets opposés obtenus sur le paramètre de sensibilité. Dans notre étude, il semble y avoir une tendance à ce que la LV reçue immédiatement avant l'ERG soit associée à une augmentation de sensibilité mais on dénote également une tendance à moyen terme (4 jours précédents). Une des explications possibles de ce phénomène pourrait être l'augmentation de la concentration de certains neurotransmetteurs, en particulier la dopamine, dans la rétine due à l'exposition à la lumière.

L'augmentation de la sensibilité scotopique pour les sujets LV, dans la mesure où elle refléterait une différence réelle entre les groupes, reste difficile à expliquer. Cette modification va à l'encontre du mécanisme de photostasie. Toutefois, elle peut refléter un ajustement adaptatif de la neurotransmission cellulaire. La dopamine est sécrétée par les cellules amacrines et module la réponse des photorécepteurs dans la vision diurne. La sécrétion de dopamine est élevée le jour et est stimulée par la lumière. L'activité diurne-nocturne de la rétine est régie par

l'action en boucle de la dopamine et de la mélatonine celle-ci inhibant la sécrétion de dopamine la nuit. Les sujets LV étant soumis à une augmentation de l'intensité lumineuse dans leur environnement peuvent voir leur niveau de dopamine rétinienne augmenter. La dopamine a pour fonction de faciliter la vision diurne en favorisant l'activité des cônes et en réduisant l'activité des bâtonnets. La dopamine inhibe la communication cellulaire entre les cellules horizontales favorisant une plus grande précision de la réponse photopique mais aussi une inhibition des *gap junctions* de cellules amacrines de type AII freinant la réponse scotopique. D'ailleurs, l'administration de dopamine intravitréale chez le lapin cause une diminution de l'amplitude de l'onde-b en condition scotopique et photopique mais n'a montré aucun effet sur l'amplitude de l'onde-a ni sur le temps de culmination des ondes-a et -b (Huppé-Gourgues et coll., 2005). Par contre, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson présentant une carence en dopamine, l'amplitude des ondes-a et -b est réduite à l'électrorétinographie mais restaurée avec l'administration de dopamine (Jaffe et coll., 1987; Langheinrich et coll., 2000). De même, une étude de Li et Dowling (2000) chez le poisson montre que le blocage de l'action de la dopamine inhibe la réponse des bâtonnets mais n'a aucun impact sur la réponse des cônes. La dopamine semble freiner l'action de la mélatonine et potentialiser la réponse rétinienne même en condition scotopique. L'explication la plus plausible serait que l'exposition en LV désensibilise les récepteurs à dopamine permettant un ajustement rétinien au nouvel environnement lumineux, notamment les récepteurs inhibiteurs au niveau des photorécepteurs ce qui aurait pour effet d'augmenter temporairement la sensibilité rétinienne scotopique. En effet, il a été démontré que

l'exposition de rétine en lumière constante pendant une semaine inhibait la production des ligands aux récepteurs D2 des photorécepteurs causant une inhibition de l'action inhibitrice de la dopamine sur les photorécepteurs ce qui aurait pour conséquence une sensibilité accrue pendant la période d'ajustement (Dubocovich et coll., 1985).

1.2. L'ERG photopique et l'adaptation à la lumière

1.2.1. L'ERG photopique

Le seul paramètre de l'ERG photopique qui a varié avec le traitement lumineux est l'amplitude de a_{\max} qui a diminué de 12% chez les sujets en condition LV alors qu'elle a augmenté de 10% chez les sujets en LT. Aucune différence n'a été identifiée sur les paramètres caractérisant l'onde-b. L'analyse des corrélations entre la lumière et les paramètres photopiques post-traitement montre également que la valeur de a_{\max} est liée à la variation de lumière dans l'environnement; plus la lumière était intense moins l'amplitude était grande. Quant aux autres paramètres photopiques mesurés après le traitement lumineux, aucun d'entre eux n'a varié en fonction de l'intensité lumineuse présente dans l'environnement.

Nos résultats sont à l'opposé de ceux obtenus chez les travailleurs (Beaulieu et coll., 2009) où il n'y avait aucune différence à l'onde-a et plusieurs différences significatives sur les paramètres de l'onde-b pouvant être interprétées comme une augmentation de sensibilité photopique à la lumière chez les sujets travaillant à l'extérieur. Nous n'avons pas obtenu de différence de sensibilité entre nos deux groupes de sujets. Chez l'animal, il n'y a pas d'étude mesurant les effets de la

photostasie à l'ERG photopique. Cependant, une étude préliminaire de Côté et coll. (2005) chez le rat a montré une diminution de l'amplitude de l'onde-b en condition photopique à la suite d'une exposition de deux semaines à 300 lux comparativement à 1 lux²⁰. Alors que la variation de lumière dans l'environnement semble induire une réponse typique de photostasie chez le rat, ce n'est pas le cas dans notre étude.

La lumière reçue immédiatement avant l'ERG semble modifier l'ERG photopique. Alors que Gagné et coll. (2007) ont montré qu'une exposition d'une heure à forte intensité immédiatement avant l'ERG n'avait aucun impact sur le test en condition photopique comparativement à une intensité de 5 lux. En revanche, dans notre étude, a_{\max} est fortement corrélée avec la lumière reçue deux à trois heures avant l'ERG. Il est difficile d'interpréter les variations de a_{\max} , la différence pouvant résulter soit d'une variation directe de l'amplitude de l'onde-a ou encore d'une variation de la valeur de I_{\max} . L'augmentation de l'amplitude de a_{\max} pourrait révéler un ajustement rétinien résultant de la photostasie (plus grande amplitude en LT) alors que l'augmentation du I_{\max} serait un indicateur d'une moins grande sensibilité en LT, effet contraire à la photostasie (il faudrait plus de lumière pour obtenir une réponse). L'amplitude moyenne de a_{\max} a diminué de 1,5% en LV et a augmenté de 6,5% en LT. Quant à la variation de a_{\max} liée à une variation de I_{\max} , il n'y a pas eu d'effet de traitement sur ce dernier paramètre. Par contre, la valeur de I_{\max} a diminué de 13% en LV et a augmenté de 5,6% en LT ce qui est supérieur aux variations d'amplitude de a_{\max} . À titre comparatif, chez les travailleurs, la différence entre les groupes au I_{\max} était de 31% (Beaulieu et coll., 2009). Il peut s'agir ici d'un effet combiné des deux paramètres mais léger.

²⁰ Il n'y a pas d'onde-a à l'ERG photopique chez le rat.

Selon l'hypothèse initiale de la photostasie, s'il y a une modification structurelle des cônes et des bâtonnets, ces différences devraient être visibles sur l'onde-a et sur l'onde-b. Nos résultats ne permettent pas de soutenir cette hypothèse. S'il y avait une différence d'amplitude de l'onde-a en condition photopique due à une modification structurelle, on devrait trouver la même chose à l'ERG scotopique mixte où il y a une contribution de l'onde-a. Nous n'avons pas trouvé de différence dans le ratio de l'amplitude des ondes a/b à l'ERG scotopique mixte.

S'il y avait un effet dynamisant de la dopamine sur la sensibilité scotopique, on pourrait se demander pourquoi cet effet n'est plus présent en condition photopique. Hankins et coll. (1998) ont montré un ralentissement du *processing* des cônes la nuit, comparativement au jour. En présence de mélatonine, le temps de culmination de l'onde-b des cônes est allongé alors qu'en présence de dopamine, le jour, la réponse est plus rapide. S'il y avait une différence de concentration de dopamine entre nos deux groupes, nous aurions peut-être pu la détecter par la mesure du temps de culmination de l'onde-b. Cependant, nous n'avons trouvé aucune différence dans les mesures de temps de culmination. Wikovtsky (2004) et Marc (2004) indiquent que la dopamine a pour effet de favoriser la réponse des cônes en vision diurne en inhibant la réponse des bâtonnets. Nos résultats rappellent davantage l'étude de Li et Dowling (2000) où en vision diurne, l'absence de dopamine exerce peu d'effet sur la réponse des cônes mais diminue considérablement la réponse des bâtonnets. L'onde-b à l'ERG scotopique est attribuée aux cellules bipolaires alors qu'en condition photopique, on l'attribue également aux cellules de Müller (Hébert et Lachapelle, 2003 ; Rigaudière et Le

Gargasson, 2007). Il est possible que la sensibilité à divers neurotransmetteurs de ces cellules soit différente expliquant les réponses différentes obtenues à l'onde-b.

1.2.2. Le test d'adaptation à la lumière

Le test d'adaptation à la lumière visait à évaluer le temps nécessaire au fonctionnement maximal des cônes suivant une période passée en obscurité (dans notre étude environ 50 minutes). Le temps d'adaptation a été en moyenne de 11,69 \pm 3,9 minutes et l'amplitude maximale des ondes-a et -b n'a pas été modifiée par le traitement lumineux. Les différences observées, un effet de groupe, portaient sur l'amplitude de a_{\max} qui était supérieure (29%) chez les sujets LT et sur le temps de culmination de l'onde-a après 15 minutes d'adaptation qui était plus court (3,5%) dans le groupe LT. La différence de groupe pour l'amplitude de a_{\max} issue de la modélisation n'est pas réitérée dans l'analyse des résultats bruts. Même si l'amplitude de l'onde-a demeure plus élevée en LT, la différence n'est pas significative.

Il est possible que la modélisation utilisée ne soit pas appropriée aux données. Cependant, les valeurs de R^2 pour les courbes de modélisation polynomiale étaient supérieures à 85% [de .85 à .93] ce qui est généralement accepté dans la littérature (Rufiange et coll., 2007). La modélisation a l'avantage d'éliminer les écarts inhérents à chacun des enregistrements. Tout comme pour le test d'adaptation à l'obscurité, il semble y avoir eu une différence entre les groupes avant même de procéder au traitement expérimental. En somme, le traitement ne semble pas avoir eu d'effet sur

la vitesse d'adaptation à la lumière, ni sur l'amplitude de l'onde-b tout comme au test d'adaptation à l'obscurité.

Même s'il n'y avait aucune interaction significative lors des comparaisons intergroupes, a_{\max} était fortement corrélée avec les mesures d'exposition précédente à la lumière (nb de min<100 lux, nb de min>1000 lux, intensité moyenne de lumière par jour de 1 à 4 jours avant l'ERG et de 1 à 3 heures avant l'ERG). Tout comme à l'ERG photopique, la présence de lumière de plus forte intensité était associée à une moins grande amplitude pour l'onde-a. Ces corrélations montrent un lien entre l'histoire lumineuse et la réponse des cônes. Les variations de l'onde-a pourraient révéler une amorce d'adaptation à l'environnement lumineux par un mécanisme de photostasie soit la variation de la quantité de pigments disponibles pour capter la lumière.

1.3. La conclusion de l'effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité rétinienne

Étant donné le nombre restreint de sujets par groupe et la quantité de variables à l'étude, les quelques résultats significatifs obtenus ne permettent pas de conclure à des différences de sensibilité rétinienne mesurables à l'ERG.

La durée de l'exposition à l'environnement lumineux a été établie à partir des études animales où une modification structurelle de la rétine était observable après 10 jours d'exposition²¹. La durée de l'exposition prévue dans ce protocole de recherche s'est peut être avérée insuffisante pour produire une adaptation de sensibilité chez l'humain. Dans l'étude de Rufiange et coll. (2007), les travailleurs

²¹ Chez l'animal, peu d'études ont montré spécifiquement un changement de sensibilité. On note une diminution ou une augmentation de l'amplitude des ondes-a et -b qui est liée à la photostasie, du moins aux changements structurels, et surtout à l'ERG scotopique.

avaient été exposés au moins 6 semaines au même environnement lumineux. Chez l'animal albinos, les changements rétiens sont identifiables après un seul jour d'exposition au nouvel environnement et nécessitent trois semaines avant de se stabiliser (Schremser-Berlin, 1998). Le processus d'adaptation chez l'humain est probablement plus long, d'ailleurs une étude récente de Lavoie et coll. (2009) auprès de patients souffrant de dépression saisonnière, montre qu'un changement de sensibilité rétinienne fut observable après 4 semaines d'exposition quotidienne à un stimulus lumineux de forte intensité.

Il est à noter que la majorité des études animales portent sur des rats albinos qui sont plus sensibles à la lumière que les rats pigmentés. Par exemple, l'étude de Daly et coll. (2004) sur l'adaptation rétinienne des souris à l'environnement lumineux montre qu'il y a une différence d'intensité lumineuse de 7 unités logarithmiques pour obtenir un effet similaire entre les souris albinos et les souris pigmentées. Donc, la pigmentation de l'iris des sujets pourrait avoir modulé la capacité d'adaptation à la lumière, certains sujets étant plus susceptibles de s'ajuster que d'autres. Toutefois, la répartition des sujets sur le critère de la pigmentation de l'iris était similaire dans les deux groupes (cf Introduction, section 1.3 La description des sujets). De plus, il n'y a eu aucune corrélation significative²² entre la couleur des yeux (codifié selon l'intensité de la pigmentation, bleu=1, pers=2, brun=3, noir=4) et les mesures de sensibilité (T_{50} , $\log K$ et K_a).

Le choix des intensités lumineuses s'est imposé à partir des caractéristiques des milieux de travail que l'on a voulu reproduire, soit un environnement sombre sans accès à la lumière extérieure (<70 lux) et un environnement pouvant

²² Corrélation non-paramétrique de Spearman, données non présentées.

correspondre à une intensité reçue exclusivement à l'extérieur (3000 lux). Dans la condition LV, la lumière provenant du plafond se reflétait sur les murs et le plancher blancs, causant l'éblouissement. La contraction pupillaire et le plissement des yeux font en sorte que la lumière reçue au niveau de la rétine est inférieure à ce qui est objectivement diffusé dans la pièce. La dilatation moyenne de la pupille était de 2,78mm ($\pm 0,69$) en LV et de 4,92mm ($\pm 0,68$) en LT. La quantité de lumière a été estimée à 6705 trolands en LV comparativement à 104 trolands pour les sujets en LT²³. À titre de comparaison, la mesure à l'extérieur lors d'une journée nuageuse est estimée à 4500 trolands à la rétine alors qu'un coucher de soleil est estimé à 150 trolands. La différence d'illumination au niveau de la rétine reste conforme aux environnements que l'on a voulu reproduire, et semble suffisante pour induire une modification structurelle de la rétine chez l'humain.

Les résultats de cette étude ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur les propriétés d'ajustement de la rétine humaine en fonction de l'histoire lumineuse. Les conditions pour produire un effet de photostasie n'ont pas encore été démontrées explicitement. L'adaptation à l'environnement lumineux semble être plus rapide pour les cônes considérant les variations du paramètre a_{\max} . L'exposition à la lumière peut avoir d'autres effets que la photostasie dont la

²³ Calcul des Trolands à la rétine (Rodieck, 2003, p.477)

$$I \text{ (trolands)} = R \times \text{aire de la pupille (mm}^2\text{)} \times \text{luminance de la scène (cd/m}^2\text{)}$$

R : est une variable qui tient compte de l'effet Stiles-Crawford et est défini par l'équation suivante :

$$R = 1 - 0.0106d^2 + 0.0000416d^4 \text{ où } d = \text{le diamètre de la pupille en millimètres.}$$

Aire de la pupille est calculée à partir de la formule πr^2 où r est le rayon ($d/2$)

Luminance de la scène a été mesurée à l'aide d'un photomètre (IL-1700 SED033 International Light Technologies Inc., Peabody, MA)

modification de la sécrétion de neurotransmetteurs dans la rétine qui aura un impact sur la fonction visuelle. Il est difficile de départager l'effet immédiat de l'effet chronique de l'environnement lumineux. Pour mieux comprendre l'évolution de la réponse fonctionnelle dans le temps et identifier la période de temps nécessaire aux ajustements, les mesures d'ERG devraient s'effectuer à intervalle plus rapproché de 2 ou 3 jours. De plus, une mesure spécifique de l'activité des cônes, tel qu'un ERG multifocal, serait un ajout judicieux à ce genre de protocole. Enfin, un contrôle de l'exposition lumineuse dans les heures précédant l'ERG serait souhaitable pour diminuer la variabilité, ce qui était impossible à faire dans notre projet en raison de contraintes logistiques.

2. LA SENSIBILITÉ CIRCADIENNE

L'histoire lumineuse sur une période d'exposition de 12 jours n'a pas modifié la sensibilité circadienne chez nos deux groupes de sujets. Cependant, il semble y avoir eu une tendance à une réduction de la sensibilité chez les sujets en LV.

2.1. La suppression de mélatonine et la sensibilité circadienne

En comparant les données obtenues les soirs de suppression de mélatonine (cf. méthode brute), on note que la suppression a été moins grande chez les sujets en LV alors qu'il n'y a eu aucune différence chez les sujets en LT. Cette différence n'était toutefois pas significative. En comparant les résultats de suppression obtenus en tenant compte de l'augmentation de la sécrétion au même moment le soir de

niveau de base (méthode *control-adjusted*), la suppression de mélatonine a diminué en LV alors qu'elle a augmenté en LT. Ces résultats sont significatifs seulement après 60 minutes d'exposition au test de suppression. Les analyses effectuées à l'aide de la méthode *control-adjusted* sont limitées du fait qu'il ne reste que 5 sujets sur 10 dans l'analyse de la condition LV. Ces résultats sont similaires à ce qui a été obtenu dans la littérature où l'on avait noté une tendance vers une plus grande sensibilité circadienne en milieu sombre (Hébert et coll., 2002b; Rufiange et coll., 2007).

Le protocole de recherche que nous avons conçu visait à contrôler de façon très rigoureuse l'environnement lumineux pour mettre en évidence les différences de sensibilité circadienne qu'on ne parvenait pas à établir clairement auparavant dans la littérature. Les résultats que nous avons obtenus nous confrontent aux mêmes difficultés que les études précédentes. Il semble donc que certains facteurs clé reliés à la sensibilité n'aient pas été identifiés et contrôlés adéquatement. La comparaison avec les autres études font ressortir trois éléments explicatifs potentiels soit la durée de l'exposition, le type d'éclairage utilisé et le moment du cycle circadien où a été administré le test de suppression de mélatonine.

La durée de l'exposition

Dans l'étude de Rufiange et coll. (2007) chez les travailleurs, l'exposition avait duré au minimum 6 semaines avec beaucoup ou peu d'exposition à la lumière naturelle. Dans l'étude de Hébert et coll. (2002b), l'exposition avait duré 5 jours et les intensités étaient de moins de 200 lux ou un minimum de 4h par jour à au moins 5000 lux (éclairage artificiel et/ou naturel). Dans notre étude, la durée de l'exposition

était de 10h par jour pendant 12 jours et la lumière utilisée était de type artificiel seulement. La durée de l'exposition était probablement suffisante pour induire un changement de sensibilité puisque des résultats significatifs ont pu être obtenus en cinq jours dans une étude précédente. Le type d'éclairage pourrait expliquer en partie les résultats différents obtenus dans notre étude.

Le type d'éclairage

Il a récemment été démontré que le système circadien est particulièrement sensible à la lumière bleue (480nm) qui correspond au maximum de sensibilité des cellules ganglionnaires photosensibles. D'ailleurs, Zaïdi et coll. (2008a et b) ont montré qu'il est possible d'induire une suppression de mélatonine par la lumière chez des patients aveugles mais dont les cellules à mélanopsine sont fonctionnelles. Notre étude ne comportait que de l'éclairage artificiel où le spectre de diffusion dans les longueurs d'ondes bleues était limité, quoique plus importantes en LV. On ne sait pas encore si les cellules ganglionnaires ont la propriété de modifier leur sensibilité à la lumière à la suite de variations de l'histoire lumineuse. Cependant, l'étude de Wong et coll. (2005) a mis en évidence que les cellules ganglionnaires intègrent la luminosité reçue sur plusieurs heures. En ce sens, l'effet cumulé de la lumière reçue le jour du test de suppression pourrait induire une sensibilité différente entre les groupes. La difficulté à mettre en évidence une différence peut résulter du fait que l'éclairage utilisé ne comportait pas suffisamment de lumière bleutée pour venir modifier la sensibilité circadienne par une réactivité accrue des cellules

ganglionnaires. Par contre, on ne connaît pas encore les effets à long terme de la lumière sur les cellules ganglionnaires photosensibles.

Le test de suppression à un moment non optimal du cycle circadien

La modification de la phase circadienne par le traitement lumineux a pu modifier l'ampleur de la suppression de mélatonine. Le système circadien est particulièrement sensible à la lumière reçue au début de la période de sécrétion de mélatonine (Trinder et coll, 1996). Conformément à ce que l'on retrouve dans la littérature (Hashimoto et coll., 1997; Higushi et coll., 2007b; Takasu et coll., 2006), l'administration de LV pendant la journée a entraîné une avance de phase de 58 minutes. Inversement, la phase circadienne a été décalée de 26 minutes en moyenne en LT. La présence de lumière tamisée pendant la journée diminue le contraste lumière-obscurité typique du contraste jour-nuit. Cette baisse de contraste diminue l'efficacité de la lumière à entraîner la période circadienne endogène (Roenneberg et coll., 2003). Comme la période endogène est généralement supérieure à 24h (Czeisler et coll., 1999), la baisse de l'efficacité de l'entraînement circadien cause un délai de phase relativement au cycle extérieur jour-nuit de 24 heures (Roenneberg et coll., 2003). L'effet plus prononcé de LV sur la phase peut résulter du fait que l'environnement LV en laboratoire était significativement différent de l'environnement pré-traitement pour tous les sujets, contrairement à l'environnement LT qui était très semblable à l'habitat naturel chez plusieurs sujets de ce groupe. Il est à noter que les changements de phase ne sont pas reliés à des modifications des

heures de lever et de coucher en partie parce que les sujets devaient maintenir un horaire de sommeil régulier (23h30 à 7h30 \pm 1h00).

Comme il y a eu une avance de phase de 58 minutes en LV, le test de suppression a été fait environ une heure « circadienne » plus tard en post-traitement comparativement au pré-traitement soit à un moment où l'organisme pourrait être moins sensible à la lumière. Par contre, en LT, s'il y a effectivement un délai de phase, le test de suppression a été fait relativement plus tôt à un moment où l'organisme aurait pu être plus sensible à la lumière. L'effet des changements de phase aurait été d'amplifier l'effet recherché sur la sensibilité, ce qui suggère que les variations de sensibilité sont marginales dans notre étude. Il est impossible de conclure à un changement de sensibilité circadienne avec les résultats obtenus.

2.2. L'irrégularité des profils de sécrétion de mélatonine

La variabilité des profils de sécrétion

L'interprétation des résultats concernant la sensibilité circadienne doit tenir compte de l'irrégularité des profils de sécrétion de mélatonine. Plusieurs données ont été rejetées en raison d'une trop grande différence entre les concentrations obtenues lors de deux soirs consécutifs de prélèvement. Dans le pire des cas, 6 sujets sur 10 en LV ont dû être exclus des analyses du test de suppression de mélatonine en utilisant la méthode *control-adjusted* après 90 minutes. Pourtant, le profil de sécrétion de mélatonine est reconnu pour être particulièrement stable d'un jour à l'autre chez un individu (Benloucif et coll., 2008). Rappelons que cette irrégularité était également présente dans l'étude de Hébert et coll. (2002b) où 5 sujets/12 ont présenté des

profils irréguliers difficiles à interpréter, de même que dans l'étude de Herljevic et coll. (2005) où 15 des 32 sujets ont présenté des profils irréguliers limitant l'utilisation de la méthode *control-adjusted* dans le calcul de la suppression.

L'explication de ces irrégularités peut résider dans le fait d'avoir reçu des intensités différentes de lumière lors des deux journées consécutives où les prélèvements ont été faits. En pré-traitement, il y a eu effectivement une différence dans la lumière moyenne reçue entre le jour où ont eu lieu les mesures de base et le jour où a eu lieu la suppression de la sécrétion de mélatonine. La luminosité moyenne du jour J6 était restreinte à moins de 70 lux (1,85 log lux) pour tous les sujets alors qu'au jour J7, les sujets étaient à l'extérieur du laboratoire jusqu'à 16h. En conséquence, il y a eu de grandes variations individuelles du profil lumineux (Intensité moyenne de lumière entre 9h et 16h au jour J7 : $1,96 \pm 0,39$ log lux). De même, en post-traitement, la moyenne de lumière reçue a varié entre le jour J20 et le jour J21 puisqu'au jour J20, les sujets étaient encore soumis au traitement expérimental (70 ou 3000 lux) alors qu'au jour J21, tous les sujets étaient dans un environnement lumineux restreint à 70 lux. Il y a donc eu pour les sujets en LV des différences de luminosité entre les mesures de base et le test de suppression. Il est donc possible que la lumière reçue durant la journée du test ait modulé le profil de sécrétion entraînant des profils différents d'un jour à l'autre. Une analyse *a posteriori* des données obtenues dans l'étude auprès des travailleurs nous avait permis de mettre en évidence des corrélations négatives significatives entre le taux de suppression de mélatonine et la lumière moyenne reçue par jour. Il y avait une sensibilité particulière à la lumière au cours des 3 jours précédant la mesure de

suppression. Au-delà de 3 jours, l'effet était considérablement diminué. Bien que la lumière récente ait pu avoir un effet sur les profils de sécrétion, il est à noter que cet effet n'est pas présent chez tous les sujets. Cette explication demeure partielle et sous-entend l'importance d'autres facteurs comme le métabolisme, les variations du système endocrinien, l'alimentation ou encore l'activité physique. Plusieurs facteurs restent à identifier pour comprendre la sensibilité du système circadien à la lumière.

La variabilité des échantillons consécutifs

Pour plusieurs sujets, nous avons également identifié une grande variabilité des concentrations de mélatonine entre les échantillons consécutifs lors d'un même soir de prélèvement. La collecte des échantillons fut très rigoureuse : on a limité les déplacements du sujet, fait rincer la bouche 5 minutes avant chaque échantillon, contrôlé l'ingestion d'aliments pouvant altérer la sécrétion de mélatonine et empêché le brossage de dents. Malgré tout, il reste des variations importantes. Ces écarts peuvent être attribuables au dosage lui-même mais aussi à la quantité de salive recueillie. Dans plusieurs cas, il a été impossible de faire le dosage en duplicata dû à la faible quantité de salive. De plus, nous avons recueilli 20 échantillons par nuit, comparativement à d'autres études qui n'utilisent que 4 ou 5 échantillons par nuit soit avant et après l'exposition à la lumière (Brainard et coll., 2008; Higushi et coll., 2007; Jasser et coll., 2006). Le fait d'avoir plus de mesures implique également la possibilité de trouver plus de variabilité. La fréquence des mesures peut également avoir affecté la concentration salivaire. La mélatonine plasmatique, bien que plus complexe à prélever, semble plus stable que la mélatonine salivaire en partie parce

que la concentration de mélatonine y est beaucoup plus élevée (Klerman et coll., 2002; Voultsios et coll., 1997). Comme la concentration est plus élevée, l'effet des contaminants y est peut être réduit. En résumé, les mesures salivaires apparaissent peu fiables pour évaluer la sensibilité, il serait nécessaire de poursuivre les développements méthodologiques pour améliorer la validité de cette technique.

2.3. La conclusion de l'effet de l'histoire lumineuse sur la sensibilité circadienne

La manipulation expérimentale de l'histoire lumineuse n'a pas permis de modifier distinctement la sensibilité circadienne chez nos sujets. Il semble y avoir un effet prépondérant de la lumière reçue au cours des jours précédant la collecte de mélatonine mais il reste impossible de mettre en évidence un effet d'adaptation à long terme du système circadien. Bien que le système circadien puisse présenter un mécanisme d'ajustement ponctuel, il est possible qu'il y ait un ajustement de type saisonnier qui s'effectue à plus long terme mais qu'il a été impossible de mettre en évidence. Avoir maintenu des individus dans un environnement lumineux constant 10 heures par jour pendant 12 jours est une grande force de cette étude, mais le fait que les sujets aient été exposés à de la lumière naturelle en début de journée, durant le trajet maison-laboratoire, pourrait avoir corrompu l'effet du traitement. On ne connaît pas encore le temps minimum nécessaire d'exposition quotidienne à la lumière vive pour que le système circadien fonctionne de façon optimale. La variabilité individuelle semble être très importante et il sera essentiel de mieux comprendre la source de cette variabilité avant de poursuivre des études de groupes sur la sensibilité circadienne.

3. LES MESURES DE VIGILANCE

3.1. Les mesures de vigilance subjective

Les résultats portant sur les mesures de vigilance subjective sont conformes à ce qui est généralement décrit dans la littérature, à savoir que la lumière vive administrée pendant la journée est associée à une vigilance plus élevée (Phipps-Nelson et coll., 2003; Rüger et coll., 2006). Ces résultats sont aussi conformes aux attentes de la plupart des gens, selon lesquelles la lumière vive augmenterait le niveau de vigilance. Nous avons fait l'hypothèse qu'une augmentation de sensibilité circadienne s'accompagnerait d'un délai de phase chez les sujets LT. Un délai de phase de l'augmentation de la propension circadienne à l'éveil augmente la somnolence particulièrement en matinée (Dumont et Carrier, 1997). Or, il n'y a eu ni augmentation de sensibilité circadienne ni délai de phase significatif dans notre groupe LT. Dans la littérature, peu d'études ont mesuré les effets d'une exposition chronique à la lumière sur la vigilance subjective des sujets plusieurs fois par jour. Une exception est l'étude de 4 semaines de Viola et coll. (2008) où les traitements lumineux différaient par leur longueur d'onde et non par l'intensité de la lumière.

Avec les mesures de vigilance que nous avons recueillies, il est impossible de départager l'effet résultant du traitement lumineux de celui induit par l'exposition immédiate à la lumière. En effet, si au jour J6 tous les sujets étaient en condition LT, au jour J20, les sujets étaient en condition lumineuse contrôlée de 70 ou 3000 lux entre 9h à 16h. L'augmentation de la vigilance à l'EVA pour les sujets en LV au jour

J20 comparativement au jour J6, peut donc signaler un effet immédiat de la lumière vive sur les individus et non un effet de leur histoire lumineuse.

Pendant le traitement lumineux, les résultats au KSS étaient similaires à ceux obtenus à l'EVA à savoir que la lumière vive était associée à un état de vigilance plus élevé que la lumière tamisée. Toutefois, à la fin de l'expérimentation (J20) lorsque l'on a comparé les données à celles obtenues en pré-traitement (J6), les scores à l'EVA et au KSS étaient contradictoires. À l'EVA, on a obtenu une augmentation de la sensation de vigilance en LV et une diminution en LT, alors qu'avec le KSS, les deux groupes se sont décrits comme étant moins somnolents à la fin du traitement. L'EVA et le KSS ne mesurent pas exactement la même chose. À l'EVA, le sujet n'a aucun repère de comparaison objectif. Il doit évaluer son état de vigilance ponctuel en fonction de son minimum et maximum personnels. L'EVA serait plus fiable pour décoder les variations subtiles de la vigilance. Par contre, comme il n'a pas de mesure de comparaison fixe, l'étalon de comparaison peut être modifié à tous les jours. Le KSS fonctionnant par catégories, un changement relativement important doit être perçu pour passer d'une catégorie à l'autre. Cet instrument a l'avantage d'offrir des repères fixes dans le temps. Pour une étude se déroulant sur plusieurs jours, le KSS serait plus fiable car il offre l'assurance de comparer exactement la même chose d'un jour à l'autre alors que l'EVA serait plus efficace pour mesurer les variations à l'intérieur d'une même journée. En comparant visuellement les données, d'un jour à l'autre, la lumière vive est la plupart des jours associée à une vigilance plus élevée que la lumière tamisée. Le fait que tous les sujets, indépendamment du traitement lumineux, se soient décrits moins somnolents

à la fin du traitement reste ambigu. Il est possible que la fin prochaine de l'étude et donc de la fin du confinement, de la fatigue et de l'ennui résultant des contraintes imposées par ce protocole, ait pu influencer positivement l'évaluation subjective de la vigilance des sujets.

3.2. La mesure de performance psychomotrice

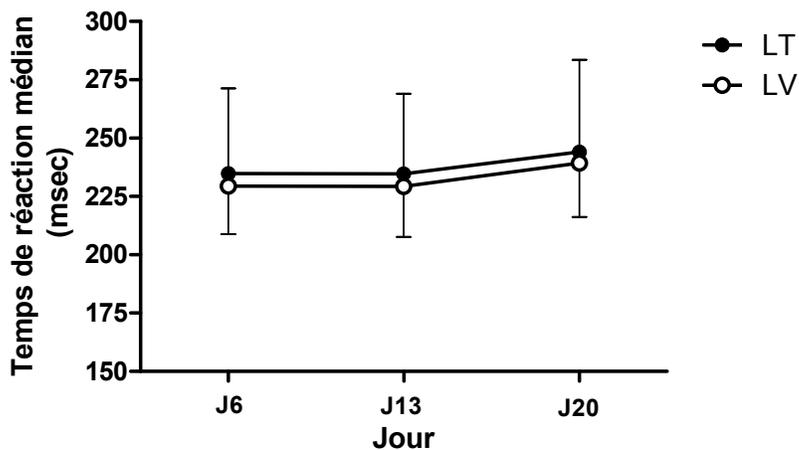
Sur le plan comportemental, l'analyse des temps de réaction obtenus au PVT ne permet pas de conclure à une variation de la vigilance en fonction de l'histoire lumineuse. Dans les deux conditions expérimentales, les temps de réaction sont allongés à la fin du traitement. Ces différences pourraient être liées à un ralentissement du métabolisme dû à une diminution de l'activité physique pendant les 12 derniers jours. Une étude a montré qu'indépendamment de l'âge et des facteurs socio-économiques, la performance à un test de temps de réaction simple était moins bonne lorsque les sujets faisaient moins d'activités physiques (Lupinacci et coll., 1993). Enfin, notons que la tâche à effectuer au PVT étant ennuyeuse (la simple détection d'un stimulus lumineux), il est fort possible que la motivation des sujets au 15^e jour du séjour en laboratoire ait été considérablement réduite comparativement au premier jour.

Dans le cadre d'une étude sur les effets de l'exposition à la lumière, il aurait été préférable d'utiliser un stimulus auditif à un stimulus visuel pour évaluer le temps de réaction. La détection du stimulus visuel aurait pu être altérée avec la photostasie, entraînant une diminution de la sensibilité rétinienne en LV et ainsi causer une détérioration de la performance des sujets. Ensuite, comme le test était fait sous un

éclairage de 3000 lux pour les sujets LV, le fait d'avoir un background très éclairé pouvait également réduire la capacité de percevoir le stimulus lumineux donc compromettre l'amélioration attendue de la performance des sujets en LV (Walkey et coll., 2006). Dans notre protocole, l'intensité lumineuse dans la chambre lors des tests effectués à 18h était inférieure à 15 lux aux jours J6 et J20 pour les deux groupes, alors qu'elle différait entre les deux groupes au jour J13. Nous avons donc comparé les résultats obtenus à 18h aux jours J6, J13 et J20 pour évaluer l'effet du background lumineux très intense (cf Figure 45 A et B). En moyenne, les sujets LV ont été plus rapides que les sujets LT même avant le début du traitement lumineux mais la différence n'était pas significative. Pour le temps de réaction médian, les scores obtenus à J13 ne permettent pas d'illustrer un effet du background. En ce qui a trait aux temps les plus rapides, il y a eu une légère détérioration du groupe LV au jour J13 qui peut laisser présager le problème de l'intensité lumineuse dans la pièce, mais cet effet est mineur et non significatif. Il est intéressant de noter la divergence des résultats entre la baisse de la somnolence dans les deux groupes évaluée à l'aide du KSS et la détérioration de la performance dans les deux groupes à la fin du traitement suggérant également une baisse de motivation. Le PVT semble peu efficace pour mesurer des variations légères de la vigilance.

Il est possible qu'un test de temps de réaction d'une durée totale de 10 minutes ne permette pas d'évaluer les différences de vigilance dues à l'histoire lumineuse. Le PVT mesure la capacité de soutenir l'attention pendant une courte période de temps et non la capacité de faire du traitement complexe d'information pendant plusieurs heures ou de faire du *multi-tasking*. Pour la réalisation d'une tâche

A)



B)

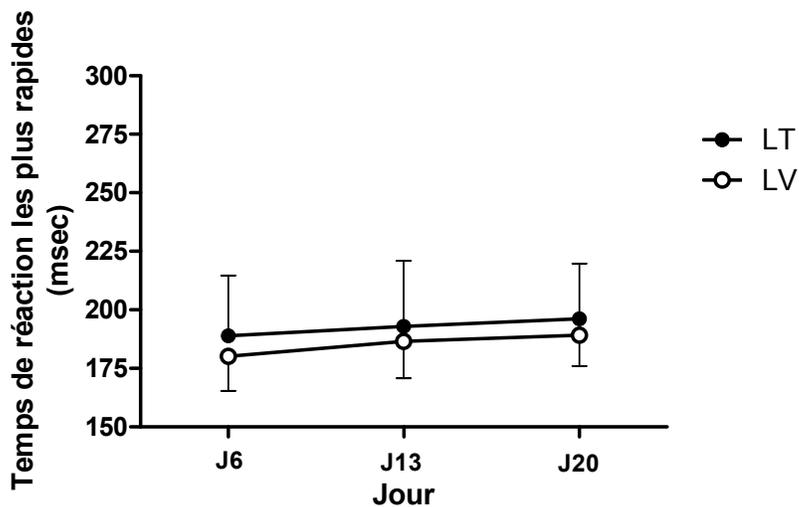


Figure 45. A) La moyenne (\pm écart type) des temps de réaction médian, B) la moyenne (\pm écart type) des temps de réaction les 10% les plus rapides à 18h aux Jour 6 (les deux groupes étaient exposés <15 lux), au jour 13 (LT à 70 lux et LV à 3000 lux) et au jour 20 (les deux groupes étaient exposés <15 lux). [LT : cercles pleins, écart type vers le haut; LV : cercles vides, écart type vers le bas].

simple, uniforme et de courte durée, l'histoire lumineuse telle que définie dans notre protocole n'a pas modifié la performance. À ma connaissance, une seule étude a montré une amélioration du temps de réaction moyen en LV à l'aide du PVT, mais cet effet s'est produit après une restriction partielle de sommeil (Phipps-Nelson et coll., 2003). Kaida et coll. (2006) ont utilisé également le PVT afin de comparer une brève exposition à la lumière naturelle en mi-journée (30 minutes) à une lumière de faible intensité (100 lux), et ils n'ont pas trouvé de différence. Par ailleurs à l'aide d'un autre instrument de mesure du temps de réaction, Grünberger et coll. (1993) ont montré une diminution du nombre d'erreurs dans le groupe LV mais seulement après 4h et 6h d'exposition, aucune différence n'ayant été mise en évidence en comparant la performance au début et à la fin de la période d'exposition à la lumière dans ce protocole sans restriction de sommeil. Il est difficile de colliger l'information présentée dans la littérature puisque même si l'on utilise des tâches de performance psychomotrice, il y a plusieurs façons d'analyser les résultats (temps de réaction moyen, nombre d'erreurs, lapses, etc.). De plus, les études sur les effets de l'intensité lumineuse sont difficilement comparables en tenant compte de la privation de sommeil, de la durée de l'exposition, du type d'exposition (continu ou intermittent), de l'intensité lumineuse utilisée et de l'instrument de mesure choisi pour la performance. Un test de temps de réaction est un bon indicateur d'activation et de vigilance mais une durée de 10 minutes me paraît insuffisante pour démontrer des différences lorsque l'individu a un niveau de vigilance normal. D'ailleurs, une étude sur la fragmentation du sommeil a montré une baisse de vigilance sur plusieurs

paramètres (EVA, EEG) sans obtenir de différence au PVT (Mongrain et coll., 2008).

Le PVT a l'avantage d'être un test standardisé, simple à administrer et sans possibilité d'apprentissage. Il mesure la capacité de maintenir l'attention pendant plusieurs minutes ce qui est pertinent dans les études sur la privation de sommeil. Par contre, dans les études où la vigilance est normale, la durée de ce test devrait être plus longue. Considérant qu'en moyenne un cycle de vigilance dure 90 minutes, la vigilance pourrait être évaluée sur une période de 30 à 45 minutes. Pour mesurer les effets à long terme de l'histoire lumineuse, il serait pertinent d'intégrer des tests qui requièrent davantage de traitement d'information et de concentration sur de longues périodes.

3.3. Les autres facteurs pouvant altérer la vigilance

Les études récentes montrent qu'un déterminant des effets de la lumière sur la vigilance pourrait être la longueur d'onde utilisée. L'utilisation d'une lumière bleutée semble avoir un effet non équivoque sur la vigilance des individus, même avec une luminosité moyenne de 2.4 à 6.42 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (Mills et coll., 2007; Viola et coll., 2008). La lumière bleutée est associée à une meilleure concentration, moins de fatigue, plus de vigilance, moins de somnolence diurne et une meilleure performance (par le Columbia Jet Lag Scale), ainsi qu'à un meilleur indice de vitalité et de santé mentale selon questionnaire SF-36. Par contre, ces deux études utilisaient uniquement des mesures subjectives de la vigilance. L'amélioration concrète de la performance dans le milieu de travail en présence de lumière bleutée a été évaluée à moins de 1%

(Mills et coll., 2007). L'étude de Vandewalle et coll (2007b) montre à l'aide d'une technique d'imagerie fonctionnelle, l'activation de zones cérébrales liées à la vigilance à la suite de l'exposition en lumière bleue qui n'est pas présente après exposition en lumière verte.

L'étude de Parsons (2000) met en garde contre les effets d'une intensité lumineuse trop élevée. Une trop grande intensité peut causer des effets négatifs au plan visuel comme de l'irritation des yeux ou de l'inconfort dû aux reflets qui peuvent par la suite causer des maux de tête, des nausées et des étourdissements. D'ailleurs, quelques-uns de nos sujets en LV ont rapporté avoir eu des maux de tête. L'évaluation de la qualité de l'éclairage doit être faite en fonction de l'environnement physique (grandeur de la pièce, matériaux utilisés, présence de fenêtres, couleur des murs) et du type d'activité en cours. De plus, l'évaluation de la performance doit tenir compte du contraste entre l'objet à voir et son background, de la grosseur de l'objet, de sa luminance et de la durée de la tâche. Il faudrait repenser les tâches de performance pour que celles-ci soient davantage représentatives des tâches à effectuer dans les divers milieux de travail et qui souvent impliquent l'utilisation d'un ordinateur.

4. LES MESURES DE L'HUMEUR

L'histoire lumineuse n'a pas eu d'effet sur l'humeur des sujets. La présence d'affect négatif est négligeable au cours du traitement. Quant aux affects positifs, la variabilité est légèrement supérieure pour le groupe de sujets en LT, cependant il n'y a aucune différence significative entre les groupes. Dans la littérature, on note une

variation diurne des affects positifs selon une courbe sinusoïdale qui suit le rythme circadien de température corporelle, les affects positifs étant plus élevés le jour que la nuit (Wood et Magnello, 1992). Les affects négatifs semblent être liés de façon linéaire à la propension au sommeil ceux-ci étant plus élevés en fin de journée qu'au réveil (Murray et coll., 2002). En comparant les mesures des affects positifs (PA) et négatifs (NA) à 10h, 14h et 18h, nous obtenons une variation circadienne de type sinusoïdale de PA alors que NA est constant (cf Figure 46). Même si les sujets en LT se décrivent comme moins alertes (EVA) à la fin du protocole, ceci ne semble pas avoir un impact sur l'humeur négative. En résumé, l'humeur demeure stable au cours des 19 jours en laboratoire.

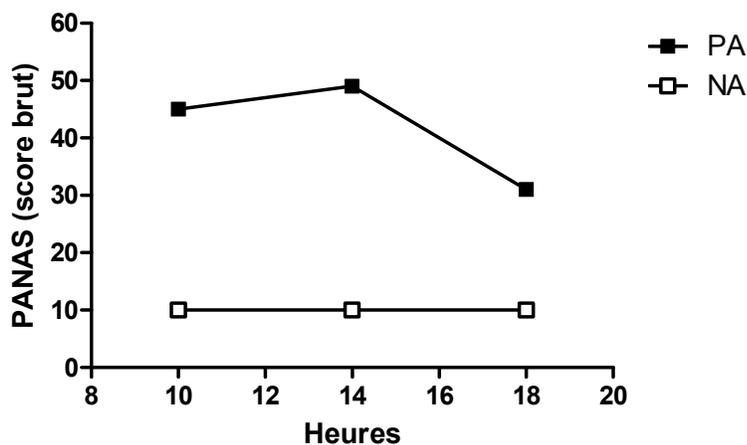


Figure 46. Scores bruts obtenus au PANAS à 10h, 14h et 18h au jour J10 pour un sujet (PA : affects positifs; NA : affects négatifs).

Les études réalisées en isolement-confinement montrent qu'en général l'humeur des sujets demeure assez stable au cours de la période d'isolement et que la variation est plutôt liée à des événements négatifs isolés qu'aux conditions d'isolement comme telles (Steel, 2001; Steel et Suedfeld, 1992). L'humeur des sujets a tendance à se dégrader légèrement à la mi-temps du projet (*third quarter phenomenon*) est redevient positive vers la fin du séjour ce qui est attribué à l'attente positive de la fin du projet et du retour à la maison (Steel, 2001). Le *third quarter phenomenon* pourrait rendre compte des résultats de vigilance (KSS) mais cet effet ne semble pas présent sur l'humeur. Il est à noter que les études d'isolement-confinement sont effectuées sur plusieurs mois et en général, on ne prend qu'une seule mesure de l'humeur par mois. Notre protocole de recherche implique un confinement partiel sur une période de 16 jours où l'humeur a été mesurée plusieurs fois par jour. En dépit des mesures répétitives, on y trouve peu de variations de l'humeur. Une variable confondante relativement à l'humeur est le fait que les sujets ont bénéficié d'un soutien des assistants de laboratoire tout au long du protocole. Ceux-ci avaient la consigne d'aller prodiguer des encouragements aux sujets lorsqu'ils notaient des dégradations de l'humeur. Des activités (conversation, jeux de société, films) pouvaient également être proposées. Il est possible que les interventions faites par les assistants aient neutralisé les variations négatives attendues.

Plusieurs sujets ont mentionné que la forte luminosité avait un effet positif sur leur humeur, ce qui n'est pas appuyé par les mesures précises et répétées de l'humeur au cours du protocole. Partonen et Lönnqvist (2000), qui ont montré que l'augmentation de l'intensité de la lumière en milieu de travail avait pour effet de réduire l'humeur dépressive même chez des sujets normaux, soulignent que les attentes des sujets à l'égard du traitement n'ayant pas été mesurées, leurs résultats pourraient s'expliquer par un effet placebo. Tout comme les effets sur la vigilance, une des possibilités est que l'on accorde généralement des propriétés positives à la lumière. Il peut s'agir d'impressions qui font que la personne oriente son attention vers les périodes d'humeur négative dans les périodes sombres et vers les périodes d'humeur positive dans les périodes claires. On serait donc en présence d'un biais de sélection dans l'information mémorisée qui confirme les attentes mais qui n'est pas vérifié sur le plan comportemental chez des sujets normaux.

5. EN CONCLUSION

Chez l'humain, les effets de l'histoire lumineuse sur la sensibilité rétinienne et circadienne semblent difficiles à démontrer. Contrairement aux hypothèses émises, l'environnement de lumière tamisée n'a pas entraîné une augmentation de la sensibilité rétinienne en condition scotopique ni une diminution du temps d'adaptation à l'obscurité. De plus, l'environnement de lumière vive n'a pas causé une augmentation de la sensibilité rétinienne en condition photopique. Conformément aux hypothèses, nous avons obtenu une tendance vers une augmentation de la sensibilité circadienne en environnement de lumière tamisée ainsi

qu'une tendance vers un délai de phase circadienne en LT mais ces deux mesures n'atteignent pas un seuil de différence statistiquement significatif. La lumière vive est associée à une augmentation de la vigilance subjective et la lumière tamisée à une diminution. Cependant, contrairement aux hypothèses, la somnolence a diminué chez les deux groupes à la fin du traitement. Finalement, le traitement lumineux n'a pas exercé d'effet sur la performance psychomotrice ni sur l'humeur.

Ce protocole de recherche avait l'avantage d'étudier de façon très contrôlée, en laboratoire, deux environnements lumineux très distincts. D'une part, la durée de l'exposition quotidienne au traitement lumineux (10h/j) était supérieure à ce qui avait été réalisé auparavant sur les expositions prolongées à la lumière. D'autre part, la lumière a été mesurée à l'aide d'un photomètre portatif 24h/jour pendant les 21 jours du protocole incluant 5 jours de mesures de lumière avant l'entrée au laboratoire de façon à connaître l'histoire lumineuse des sujets dans leur habitat naturel. Lors du séjour en laboratoire, la lumière était contrôlée à toutes les heures et ajustée, s'il y avait lieu, pour s'assurer de la conformité au traitement. Cette étude avait l'avantage de comporter des mesures pré et post-traitement lumineux autant sur la sensibilité circadienne que la sensibilité rétinienne. Il s'agit de la première étude qui a mesuré les effets d'une variation de l'histoire lumineuse contrôlée sur la sensibilité rétinienne avec des mesures pré et post-traitement. De plus, il s'agit de la première étude ayant combiné des mesures de sensibilité avec des mesures de vigilance, de performance et d'humeur.

Par contre, la composition spectrale de la lumière n'était pas la même entre les deux sources lumineuses que nous avons utilisées (cf Figure 12). À ma

connaissance, aucune étude effectuée en laboratoire n'a porté sur les effets différentiels de la longueur d'onde de la lumière sur la photostasie. Il faut retenir que l'étude de Rufiange et coll. (2007) a permis de comparer les effets de la lumière naturelle dont la composition spectrale est très large à de l'éclairage artificiel dont le spectre de diffusion est restreint. Les longueurs d'onde utilisées peuvent limiter la portée des résultats que nous avons obtenus en particulier pour la sensibilité circadienne et les mesures de vigilance.

L'analyse des données de lumière pré et post-traitement permet de constater une modification importante de l'éclairage pour les sujets du groupe LV. Les changements semblent moins marqués, et même parfois absents, dans le groupe LT. Alors que nous cherchions à identifier l'effet d'un éclairage de faible intensité sur la sensibilité, le protocole ne nous permet pas de tirer des conclusions très claires sur l'environnement tamisé. Les effets causés par la lumière vive sont mieux circonscrits. Notons que l'utilisation de moniteurs au poignet a pu avoir pour conséquence de sous-estimer l'intensité de lumière réellement reçue au niveau du regard.

Les sujets devaient passer minimalement 10 heures par jour, parfois plus, confiné à un espace d'environ 9m². La mobilité des sujets était considérablement réduite et non représentative du niveau d'activité normal d'une population active. De plus, il y avait peu de stimulation et de variété dans l'environnement. Il aurait été pertinent d'utiliser une mesure de l'activation physiologique pré et post-traitement pour vérifier si la condition expérimentale a induit un changement du métabolisme. Indépendamment de l'histoire lumineuse, l'étude des effets du confinement sur le

système endocrinien a montré entre autres, une diminution de la sécrétion de cortisol, une augmentation de la concentration de catécholamines dont la dopamine et une activation de la réponse immunitaire (Chouker et coll., 2002; Farrace et coll., 2003) chez les sujets en confinement. Quant à la performance, elle tend à demeurer stable au cours de la période d'isolement-confinement mis à part quelques détériorations sporadiques (Sauer et coll., 1999a; Sauer et coll., 1999b). Il est donc possible que l'exiguïté de la salle d'expérimentation ait induit des modifications du métabolisme en raison d'un stress adaptatif qui pourraient influencer nos mesures par un ralentissement des mécanismes de neurotransmission.

Une des contributions majeures de cette recherche est de mettre en évidence l'effet paradoxal de la durée du traitement, autant sur la sensibilité rétinienne que circadienne. D'un côté, considérant l'intensité et la longueur d'onde de la lumière utilisées, il est possible que la durée de l'exposition ait été insuffisante pour induire un effet notamment au plan rétinien. D'un autre côté, il est également probable que la durée d'exposition ait été trop longue, que les effets se soient produits à plus court terme et que la différence entre les deux groupes se soit amenuisée avec le temps en raison d'une habitude, notamment au plan circadien. Il est difficile de dégager les effets chroniques des effets immédiats de la lumière. Les résultats de cette étude montrent un ajustement très rapide des systèmes rétiniens et circadiens à la lumière reçue dans la journée. Ce qui ne signifie pas qu'il n'y a pas d'ajustements à long terme mais qu'il est plus difficile de les mesurer. Nous n'avons pas encore d'idée précise du temps nécessaire pour produire ces ajustements. À l'ERG, il serait pertinent d'effectuer les mesures plus régulièrement, à tous les deux jours pour

évaluer la variation de la fonction rétinienne dans le temps et de contrôler la lumière reçue au cours des heures précédant le test. Du côté circadien, la lumière reçue au cours des trois jours précédant le test semble avoir un effet et en ce cas, le test de suppression en soi vient peut-être modifier l'histoire lumineuse, parce qu'il exige lors de la mesure de *baseline* 10 heures en lumière tamisée. Les prochaines études sur les effets de l'exposition chronique à un environnement lumineux sur le système circadien devraient comporter des mesures de sensibilité à intervalles plus rapprochés et préférentiellement des mesures n'impliquant pas de restriction de sommeil.

L'autre élément mis en évidence est l'importance des variations individuelles. À l'ERG, il y a eu des différences de groupe présentes avant le traitement lumineux. Au test de suppression de mélatonine, on a dû rejeter plusieurs sujets en raison de la variabilité des profils de sécrétion d'un jour à l'autre. Pour certains sujets, la variabilité s'est produite dans le sens prévu par les hypothèses, alors que pour d'autres sujets soumis aux mêmes conditions expérimentales, les changements se sont effectués dans le sens opposé. Il m'apparaît essentiel de poursuivre les études sur les facteurs explicatifs de la variabilité individuelle avant de poursuivre les études sur l'adaptation et la sensibilité aux changements environnementaux. L'adaptation à l'environnement est complexe et la mesure de ces changements dépend de la précision des systèmes de mesure à notre disposition. De plus, les changements adaptatifs sont subtils et nécessitent des recherches auprès d'un grand bassin de population pour en déceler les effets.

En l'absence de données confirmant l'ajustement de sensibilité rétinienne et circadienne à la lumière, il demeure toutefois impossible d'affirmer qu'il n'y a pas d'ajustement de sensibilité chez l'humain. Il faudrait d'abord approfondir les connaissances sur les différences individuelles de façon à mieux comprendre les effets et à mieux les prévoir. Les processus adaptatifs à long terme chez l'humain sont rarement étudiés de façon expérimentale en laboratoire. Les résultats de cette étude mettent bien en évidence la difficulté de cerner les effets à long-terme de l'histoire lumineuse. D'une part, le fait de confiner les participants dans une chambre expérimentale induit probablement des modifications physiologiques et du métabolisme impossibles à contrôler qui peuvent moduler les effets strictement induits par le traitement lumineux. Deuxièmement, autant à l'égard des mesures comportementales que physiologiques, il faudra nécessairement prendre en compte l'effet immédiat d'un traitement (heures minutes), l'effet à court-terme (jours) et l'effet à long-terme (semaines). Nous avons identifié des effets différents en modifiant les perspectives de temps des analyses. Il est très difficile de garder suffisamment longtemps les individus en laboratoire pour évaluer les effets chroniques d'un traitement lumineux cependant l'étude en milieu naturel comporte beaucoup d'impondérables ne permettant pas d'établir des liens de causalité. Ultimement, on doit se questionner sur la validité des études en laboratoire pour mesurer des changements adaptatifs qui se produisent dans le milieu naturel.

V. LES RÉFÉRENCES

- aan het Rot, M., Moskowitz, D.S., Young, S.N. (2008). Exposure to bright light is associated with positive social interaction and good mood over short time periods: a naturalistic study in mildly seasonal people. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 311-319.
- Aggelopoulos, N.C. et Meissl, H. (2000). Responses of neurones of the rat suprachiasmatic nucleus to retinal illumination under photopic and scotopic conditions. *Journal of Physiology*, 523.1, 211-222.
- Akerstedt, T. et Gillberg, M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *International Journal of Neuroscience*, 52, 29-37.
- Anderson, D.H., Fisher, S.K., Steinberg, R.H. (1978). Mammalian cones: disc shedding, phagocytosis, and renewal. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 17, 117-133.
- Anderson, D.H., Fisher, S.K., Erickson, P.A., Tabor, G.A. (1980). Rod and cone disk shedding in the rhesus monkey retina: a quantitative study. *Experimental Eye Research*, 30, 559-574.
- Antle, M.C. et Silver, R. (2005). Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends in Neurosciences*, 28, 145-151.
- Aoki, H., Yamada, N., Ozeki, Y., Yamane, H., Kato, N. (1998). Minimum light intensity required to suppress nocturnal melatonin concentration in human saliva. *Neuroscience Letters*, 252, 91-94.
- Arendt, J. (1986). Assay of melatonin and its metabolites: Results in normal and unusual environments. *Journal of Neural Transmission, Suppl*, 11-32.

- Arendt, J. (1995). *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. London: Chapman & Hall.
- Arendt, J. (2006). Melatonin and human rhythms. *Chronobiology International*, 23(1-2), 21-37.
- Aschoff, J. (1981). Free-running and entrained circadian rhythms . In J. Aschoff (ed). *Handbook of Behavioral Neurobiology: Biological Rhythms*, vol. 4, (pp. 81-94). New York: Plenum Press.
- Badia, P., Myers, B., Culpepper, J. (1991). Bright light effects on body temperature, alertness, EEG, and behaviour. *Physiology and Behavior*, 50, 583-588.
- Barnard, A.R., Appleford, J.M., Sekaran, S., Chinthapalli, K., Jenkins, A., Seeliger, M., Biel, M., Humphries, P., Douglas, R.H., Wenzel, A., Foster, R.G., Hankins, M.W., Lucas, R.J. (2004). Residual photosensitivity in mice lacking both rod opsin and cone photoreceptor cyclic nucleotide gated channel 3 α subunit. *Visual Neuroscience*, 21, 675-683.
- Barnard, A.R., Hattar, S., Hankins, M.W., Lucas, R.J. (2006). Melanopsin regulates visual processing in the mouse retina. *Current Biology*, 16, 389-395.
- Barraco, R., Bellomonte, L., Brai, M., Anastasi, M. (2006). Analysis of the human a-wave ERG component. *Physiological Measurement*, 27, 881-899.
- Battelle, B.A. et LaVail, M.M. (1978). Rhodopsin content and rod outer segment length in albino rat eyes: modification by dark adaptation. *Experimental Eye Research*, 26, 487-497.
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A. (2002). *Neurosciences: à la Découverte du Cerveau*. (trad. et adapt. A. Nieoullon). Malmaison, France : Pradel.

- Beaulieu, C., Rufiange, M., Dumont, M., Lachapelle, P. (2009). Modulation of ERG retinal sensitivity with light environment and photoperiod. *Documenta Ophthalmologica*, 118, 89-99.
- Beaulieu, C.M., Côté, S., Rufiange, M., Dumont, M., Lachapelle, P. (2005). Modulating retinal and circadian sensitivities with light history and seasons. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46: E-Abstract 5662.
- Beck, A.T. et Beck, R.W. (1972). Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgraduate Medicine*, 52, 81-85.
- Beersma, D.G., Daan, S., Hut, R.A. (1999). Accuracy of circadian entrainment under fluctuating light conditions: contributions of phase and period responses. *Journal of Biological Rhythms*, 14, 320-329.
- Begemann, S.H.A., van den Beld, G.J., Tenner, A.D. (1997). Daylight, artificial light and people in an office environment, overview of visual and biological responses. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 20, 231-239.
- Belenky, M.A., Smeraski, C.A., Provencio, I., Sollars, P.J., Pickard, G.E. (2003). Melanopsin retinal ganglion cells receive bipolar and amacrine cell synapses. *Journal of Comparative Neurology*, 460, 380-393.
- Benloucif, S., Burgess, H.J., Klerman, E.B., Lewy, A.J., Middleton, B., Murphy, P.J., Parry, B.L., Revell, V.L. (2008). Measuring melatonin in humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4, 66-69.
- Berson, D.M. (2003). Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences*, 26, 314-320.

- Berson, D.M., Dunn, F.A., Takao, M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295, 1070-1073.
- Birch, D.G., Berson, E.L., Sanberg, M.A. (1984). Diurnal rhythm in the human rod ERG. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 25, 236-238.
- Blais, F.C., Gendron, L., Mimeault, V., Morin, C.M. (1997). Évaluation de l'insomnie : validation de trois questionnaires. *Encéphale*, 23, 447-453.
- Boivin, D.B., Duffy, J.F., Kronauer, R.E., Czeisler, C.A. (1996). Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature*, 379, 540-542.
- Bojkowski, C.J., Aldhous, M.E., English, J., Franey, C., Poulton, A.L., Skene, D.J., Arendt, J. (1987). Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Hormone and Metabolic Research*, 19, 437-440.
- Brainard, G.C., Lewy, A.J., Menaker, M., Fredrickson, R.H., Miller, L.S., Weleber, R.G., Cassone, V., Hudson, D. (1988). Dose-response relationship between light irradiance and the suppression of plasma melatonin in human volunteers. *Brain Research*, 454, 212-218.
- Brainard, G.C., Gaddy, J.R., Barker, F.M., Hanifin, J.P., Rollag, M.D. (1993). Mechanisms in the eye that Mediate the Biological and Therapeutic Effects of light in Humans. In L. Wetterberg (ed). *Light and Biological Rhythms in Man*, (pp. 29-53). Oxford: Pergamon Press.

- Brainard, G.C., Rollag, M.D., Hanifin, J.P. (1997). Photic regulation of melatonin in humans: Ocular and neural signal transduction. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 537-546.
- Brainard, G.C., Sliney, D., Hanifin, J.P., Glickman, G., Byrne, B., Greeson, J.M., Jasser, S., Gerner, E., Rollag, M.D. (2008). Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light. *Journal of Biological Rhythms*, 23, 379-386.
- Brûlé, J., Lavoie, M.P., Casanova, C., Lachapelle, P., Hébert, M. (2007). Evidence of a possible impact of the menstrual cycle on the reproducibility of scotopic ERGs in women. *Documenta Ophthalmologica*, 114, 125-134.
- Buresova, M., Dvorakova, M., Zvolsky, P., Illnerova, H. (1992). Human circadian rhythm in serum melatonin in short winter days and in simulated artificial long days. *Neuroscience Letters*, 136, 173-176.
- Burgess, H.J., Fogg, L.F., Young, M.A., Eastman, C.I. (2004a). Bright light therapy for winter depression – is phase advancing beneficial? *Chronobiology International*, 21, 759-775.
- Burgess, H.J. et Eastman, C.I. (2004b). Early versus late bedtimes phase shift the human dim light melatonin rhythm despite a fixed morning lights on time. *Neuroscience Letters*, 356, 115-118.
- Burns, M.E. et Lamb, T.D. (2004). Visual transduction by rod and cone photoreceptors. In L.M. Chalupa and J.S. Werner (eds). *The Visual Neurosciences*, vol. 1, (pp. 215-233). Cambridge, MA: MIT Press.

- Buxton, O.M., Lee, C.W., L'Hermite-Balériaux, M., Turek, F.W., Van Cauter, E. (2003). Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 284, R714-R724.
- Cajochen, C. Zeitzer, J.M., Czeisler, C.A., Dijk, D.J. (2000). Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behavioural Brain Research*, 115, 75-83.
- Cajochen C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A. (2003). Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 432-437.
- Cajochen, C., Münch, M., Kobińska, S., Kräuchi, K., Steiner, R., Oelhafen, P., Orgül, S., 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, 1311-1316.
- Cameron, M.A., Barnard, A.R., Hut, R.A., Bonnefont, X., van der Horst, G.T., Hankins, M.W., Lucas, R.J. (2008). Electroretinography of wild-type and Cry mutant mice reveals circadian tuning in photopic and mesopic retinal responses. *Journal of Biological Rhythms*, 23, 489-501.
- Campbell, S.S., Kripke, D.F., Gillin, J.C., Hrubovcak, J.C. (1988). Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiology and Behavior*, 42, 141-144.

- Campbell, S.S. et Dawson, D. (1990). Enhancement of nighttime alertness and performance with bright ambient light. *Physiology and Behavior*, 48, 317-320.
- Carrier, J. et Monk, T.H. (2000). Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiology International*, 17, 719-732.
- Chouker, A., Smith, L., Christ, F., Larina, I., Nichiporuk, I., Baranov, V., Bobrovnik, E., Pastushkova, L., Messmer, K., Peter, K., Thiel, M. (2002). Effects of confinement (110 and 240 days) on neuroendocrine stress response and changes of immune cells in men. *Journal of Applied Physiology*, 92, 1619-1627.
- Cole, R.J., Kripke, D.F., Wisbey, J., Mason, W.J., Gruen, W., Hauri, P.J., Juarez, S. (1995). Seasonal variation in human illumination exposure at two different latitudes. *Journal of Biological Rhythms*, 10, 324-334.
- Comas, M., Beersma, D.G., Spoelstra, K., Daan, S. (2006). Phase and period responses of the circadian system of mice (*Mus musculus*) to light stimuli of different duration. *Journal of Biological Rhythms*, 21, 362-372.
- Côté, S., Beaulieu, C., Dumont, M., Lachapelle, P. (2005). Photostasis modifies cone and rod responses in rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46: E-Abstract 5694.
- Crompton, S. (1995). Les travailleurs fatigués. *Perspective (Statistique Canada)*, 75-001F, 32-36.
- Curcio, C.A., Sloan, K.R., Kalina, R.E., Hendrickson, A.E. (1990). Human photoreceptor topography. *Journal of Comparative Neurology*, 292, 497-523.

- Curcio, C.A., Allen, K.A., Sloan, K.R., Lerea, C.L., Hurley, J.B., Klock, I.B., Milam, A.H. (1991). Distribution and morphology of human cone photoreceptors stained with anti-blue opsin. *Journal of Comparative Neurology*, 312, 610-624.
- Czeisler, C.A., Shanahan, T.L., Klerman, E.B., Martens, H., Brotman, D.J., Emens, J.S., Klein, T., Rizzo, J.F. (1995). Suppression of melatonin in some blind patients by exposure to bright light. *New England Journal of Medicine*, 332, 6-11.
- Czeisler, C.A., Duffy, J.F., Shanahan, T.L., Brown, E.N., Mitchell, J.F., Rimmer, D.W., Ronda, J.M., Silva, E.J., Allan, J.S., Emens, J.S., Dijk, D.J., Kronauer, R.E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284, 2177-2181.
- Dacey, D.M., Liao, H.W., Peterson, B.B., Robinson, F.R., Smith, V.C., Pokorny, J., Yau, K.W., Gamlin, P.D. (2005). Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal color and irradiance and project to the LGN. *Nature*, 433, 749-754.
- Daly, G.H., Dileonardo, J.M., Balkema, N.R., Balkema, G.W. (2004). The relationship between ambient lighting conditions, absolute dark-adapted thresholds, and rhodopsin in black and hypopigmented mice. *Visual Neuroscience*, 21, 925-934.
- Danilenko, K.V., Plisov, I.L., Hébert, M., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A. (2008). Influence of timed nutrient diet on depression and light sensitivity in seasonal affective disorder. *Chronobiology International*, 25, 51-64.

- Danilenko, K.V., Plisov, I.L., Wirz-Justice, A., Hebert, M. (2009). Human retinal light sensitivity and melatonin rhythms following four days in near darkness. *Chronobiology International*, 26, 93-107.
- Daurat, A., Aguirre, A., Foret, J., Gonnet, P., Keromes, A., Benoit, O. (1993). Bright light affects alertness and performance rhythms during a 24-h constant routine. *Physiology and Behavior*, 53, 929-936.
- Daurat, A., Foret, J., Touitou, Y., Benoit, O. (1996). Detrimental influence of bright light exposure on alertness, performance, and mood in the early morning. *Neurophysiologie Clinique*, 26, 8-14.
- De Coursey, P.J. (1960). Daily light sensitivity rhythm in a rodent. *Science*, 131, 33-35.
- Deacon, S.J. et Arendt, J. (1994). Phase-shifts in melatonin, 6-sulphatoxymelatonin and alertness rhythms after treatment with moderately bright light at night. *Clinical Endocrinology*, 40, 413-420.
- Derogatis, L.R., Lipman, R.S., Covi, L. (1973). SCL-90 : an outpatient psychiatric rating scale – Preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9, 13-28.
- Dinges, D.F. et Powell, J.W. (1985). Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 17, 652-655.
- Do, M.T.H., Kang, S.H., Xue, T., Zhong, H., Liao, H.W., Bergles, D.E., Yau, K.W. (2009). Photon capture and signalling by melanopsin retinal ganglion cells. *Nature*, 457, 281-288.

- Dong, C. et Hare, W. (2002). GABA_A feedback pathway modulates the amplitude and kinetics of ERG b-wave in a mammalian retina in vivo. *Vision Research*, 42, 1081-1087.
- Doyle, S.E., McIvor, W.E., Menaker, M. (2002). Circadian rhythmicity in dopamine content of mammalian retina: role of the photoreceptors. *Journal of Neurochemistry*, 83, 211-219.
- Dubocovich, M.L., Lucas, R.C., Takahashi, J.S. (1985). Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retina. *Brain Research*, 335, 321-325.
- Duffy, J.F. et Wright, K.P. Jr. (2005). Entrainment of the human circadian system by light. *Journal of Biological Rhythms*, 20, 326-338.
- Dumont, M., Benhaberou-Brun, D., Paquet, J. (2001). Profile of 24-h light exposure and circadian phase of melatonin secretion in night workers. *Journal of Biological Rhythms*, 16, 502-511.
- Dumont, M. et Carrier, J. (1997). Daytime sleep propensity after moderate circadian phase shifts induced with bright light exposure. *Sleep*, 20, 11-17.
- Dunlap, J.C., Loros, J.J., DeCoursey, P.J. (Eds). (2004). *Chronobiology: Biological Timekeeping*. Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc. Publishers.
- Einon, D. (1997). The influence of ambient light and menstrual status on the moods of a nonclinical population of young women. *Psychosomatic Medicine*, 59, 616-619.
- Espiritu, R.C., Kripke, D.F., Ancoli-Israel, S., Mowen, M.A., Mason, W.J., Fell, R.L., Klauber, M.R., Kaplan, O.J. (1994). Low illumination experienced by

San Diego adults: association with atypical depressive symptoms. *Biological Psychiatry*, 35, 403-407.

Evans, J.A., Elliott, J.A., Gorman, M.R. (2004). Photoperiod differentially modulates photic and nonphotic phase response curves of hamsters. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286, R539-R546.

Farber, D.B., Seager-Danciger, J., Organisciak, D.T. (1991). Levels of mRNA encoding proteins of the cGMP cascade as a function of light environment. *Experimental Eye Research*, 53, 781-786.

Farrace, S., Ferrara, M., De Angelis, C., Trezza, R., Cenni, P., Peri, A., Casagrande, M., De Gennaro, L. (2003). Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic. *International Journal of Psychophysiology*, 49, 17-27.

Figueiro, M.G., Bullough, J.D., Parsons, R.H., Rea, M.S. (2005). Preliminary evidence for a change in spectral sensitivity of the circadian system at night. *Journal of Circadian Rhythms*, 3, 1-9.

Figueiro, M.G., Rea, M.S., Bullough, J.D. (2006). Circadian effectiveness of two polychromatic lights in suppressing human nocturnal melatonin. *Neuroscience Letters*, 406, 293-297.

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

- French, J., Hannon, P., Brainard, G.C. (1990). Effects of bright illuminance on body temperature and human performance. *Annual Review of Chronopharmacology*, 7, 37-40.
- Gaddy, J.R., Rollag, M.D., Brainard, G.C. (1993). Pupil size regulation of threshold of light-induced melatonin suppression. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 77, 1398-1401.
- Gagné, A.M., Gagné, P., Hébert, M. (2007). Impact of light therapy on rod and cone functions in healthy subjects. *Psychiatry Research*, 151, 259-263.
- Gervais, M. (1993). Bilan de santé des travailleurs québécois : Études et recherches. Rapport R-078. Montréal : IRSST.
- Gervais, M., Massicotte, P., Champoux, D. (2006). Conditions de travail, de santé et de sécurité des travailleurs du Québec : Études et recherches. Rapport R-449, Montréal : IRSST.
- Glickman, G., Byrne, B., Pineda, C., Hauck, W.W., Brainard, G.C. (2006). Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biological Psychiatry*, 59, 502-507.
- Golden, R.N., Gaynes, B.N., Ekstrom, R.D., Hamer, R.M., Jacobsen, F.M., Suppes, T., Wisner, K.L., Nemeroff, C.B. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *American Journal of Psychiatry*, 162, 656-662.
- Goldman, A.I., Teirstein, P.S., O'Brien, P.J. (1980). The role of ambient lighting in circadian disc shedding in the rod outer segment of the rat retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 19, 1257-1267.

- Goulet, G., Mongrain, V., Desrosiers, C., Paquet, J., Dumont, M. (2007). Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *Journal of Biological Rhythms*, 22, 151-158.
- Graw, P., Recker, S., Sand, L., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A. (1999). Winter and summer outdoor light exposure in women with and without seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 56, 163-169.
- Green, C.B. et Besharse, J.C. (2004). Retinal circadian clocks and control of retinal physiology, *Journal of Biological Rhythms*, 19, 91-102.
- Gronfier, C., Wright, K.P. Jr., Kronauer, R.E., Jewett, M.E., Czeisler, C.A. (2004). Efficacy of a single sequence of intermittent bright light pulses for delaying circadian phase in humans. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 287, E174-E181.
- Groos, G.A. et Meijer, J.H. (1985). Effects of illumination on suprachiasmatic nucleus electrical discharge. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 453, 134-146.
- Grünberger, J., Linzmayer, L., Dietzel, M., Saletu, B. (1993). The effect of biologically-active light on the noo- and thymopsyche and on psychophysiological variables in healthy volunteers. *International Journal of Psychophysiology*, 15, 27-37.
- Guillemette, J., Hébert, M., Paquet, J., Dumont, M. (1998). Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biological Psychiatry*, 44, 622-628.

- Güler, A.D., Ecker, J.L., Lall, G.S., Haq, S., Altimus, C.M., Liao, H.W., Barbard, A.R., Cahill, H., Badea, T.C., Zhao, H., Hankins, M.W., Berson, D.M., Lucas, R.J., Yau, K.W., Hattar, S. (2008). Melanopsin cells are the principal conduits for rod-cone input to non-image-forming vision. *Nature*, 453, 102-106.
- Hagins, W.A., Penn, R.D., Yoshikami, S. (1970). Dark current and photocurrent in retinal rods. *Biophysical Journal*, 10, 380-412.
- Hamilton, R., Bees, M.A., Chaplin, C.A., McCulloch, D.L. (2007). The luminance-response function of the human photopic electroretinogram : a mathematical model. *Vision Research*, 47, 2968-2972.
- Hankins, M.W., Jones, R.J.M., Ruddock, K.H. (1998). Diurnal variation in the b-wave implicit time of the human electroretinogram. *Visual Neuroscience*, 15, 55-67.
- Hankins, M.W., Jones, S.R., Jenkins, A., Morland, A.B. (2001). Diurnal daylight phase affects the temporal properties of both the b-wave and d-wave of the human electroretinogram. *Brain Research*, 889, 339-343.
- Hankins, M.W. et Lucas, R.J. (2002). The primary visual pathway in humans is regulated according to long-term light exposure through the action of a nonclassical photopigment. *Current Biology*, 12, 191-198.
- Hankins, M.W., Peirson, S.N., Foster, R.G. (2007). Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends in Neurosciences*, 31, 27-36.

- Hashimoto, S., Kohsaka, M., Nakamura, K., Honma, H., Honma, S., Honma, K. (1997). Midday exposure to bright light changes the circadian organization of plasma melatonin rhythm in humans. *Neuroscience Letters*, 221, 89-92.
- Hattar, S., Liao, H.W., Takao, M., Berson, D.M., Yau, K.W. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 295, 1065-1070.
- Hattar, S., Lucas, R.J., Mrosovsky, N., Thompson, S., Douglas, R.H., Hankins, M.W., Lem, J., Hofmann, F., Foster, R.G., Yau, K.W. (2003). Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 424, 76-81.
- He, S., Dong, W., Deng, Q., Weng, S., Sun, W. (2003). Seeing more clearly: recent advances in understanding retinal circuitry. *Science*, 302, 408-411.
- Hébert, M., Dumont, M., Paquet, J. (1998). Seasonal and diurnal patterns of human illumination in natural conditions. *Chronobiology International*, 15, 59-70.
- Hébert, M., Dumont, M., Lachapelle, P. (2002a). Electrophysiological evidence suggesting a seasonal modulation of retinal sensitivity in subsyndromal winter depression. *Journal of Affective Disorders*, 68, 191-202.
- Hébert, M., Martin, S.K., Lee, C., Eastman, C.I. (2002b). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *Journal of Pineal Research*, 33, 198-203.
- Hébert, M. et Lachapelle, P. (2003). Evaluation of Retinal Function : Electoretinography. In L.A. Levin et A. DiPolo (eds). *Ocular Neuroprotection*, chap. 15, (pp. 249-272). New York: Marcel Dekker.

- Hébert, M., Beattie, C.W., Tam, E.M., Yatham, L.N., Lam, R.W. (2004).
Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder.
Psychiatry Research, 127, 27-34.
- Hedge, A. (2000). Where are we in understanding the effects of where we are?
Ergonomics, 43, 1019-1029.
- Heil, D.P. et Mathis, S. R. (2002). Characterizing free-living light exposure using a
wrist-worn light monitor. *Applied Ergonomics*, 33, 357-363.
- Herljevic, M., Middleton, B., Thapan, K., Skene, D. (2005). Light-induced
melatonin suppression: age-related reduction in response to short wavelength
light. *Experimental Gerontology*, 40, 237-242.
- Higushi, S., Motohashi, Y., Ishibashi, K., Maeda, T. (2007a). Influence of eye colors
of Caucasians and Asians on suppression of melatonin by light. *American
Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*,
292, R2352-R2356.
- Higushi, S., Motohashi, Y., Ishibashi, K., Maeda, T. (2007b). Less exposure to daily
light in winter increases sensitivity of melatonin to light suppression.
Chronobiology International, 24, 31-43.
- Horne, J.A. et Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine
morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal
of Chronobiology*, 4, 97-110.
- Huppé-Gourgues, F., Coudé, G., Lachapelle, P., Casanova, C. (2005). Effects of the
intravitreal administration of dopaminergic ligands on the b-wave amplitude
of the rabbit electroretinogram. *Vision Research*, 45, 137-145.

- Ikeda, H. (1993). Clinical electroretinography. In A.M. Halliday (ed). *Evoked Potentials in Clinical Testing*, (pp. 115-139). New York: Churhill Livingstone.
- Illnerova, H., Zvolsky, P., Vanecek, J. (1985). The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time. *Brain Research*, 328, 186-189.
- Indic, P., Schwartz, W.J., Herzog, E.D., Foley, N.C., Antle, M.C. (2007). Modeling the behaviour of coupled cellular circadian oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *Journal of Biological Rhythms*, 22, 211-219.
- Iskra-Golec, I. et Smith, L. (2008). Daytime intermittent bright light effects on processing of laterally exposed stimuli, mood and light perception. *Chronobiology International*, 25, 471-479.
- Jaffe, M.J., Bruno, G., Campbell, G., Lavine, R.A., Karson, C.N., Weinberger, D.R. (1987). Ganzfeld electroretinographic findings in Parkinsonism: untreated patients and the effect of levodopa intravenous infusion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50, 847-852.
- Jägle, H., Heine, J., Kurtenbach, A. (2006). L:M-cone ratio estimates of the outer and inner retina and its impact on sex differences in ERG amplitude. *Documenta Ophthalmologica*, 113, 105-113.
- Jasser, S.A., Hanifin, J.P., Rollag, M.D., Brainard, G.C. (2006). Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans. *Journal of Biological Rhythms*, 21, 394-404.

- Jean-Louis, G., Kripke, D.F., Ancoli-Israel, S., Klauber, M.R., Sepulveda, R.S. (2000). Sleep duration, illumination, and activity patterns in a population sample: effects of gender and ethnicity. *Biological Psychiatry*, 47, 921-927.
- Jewett, M.E., Rimmer, D.W., Duffy, J.F., Klerman, E.B., Kronauer, R.E., Czeisler, C.A. (1997). Human circadian pacemaker is sensitive to light throughout subjective day without evidence of transients. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 273, R1800-R1809.
- Kaida, K., Takahashi, M., Haratani, T., Otsuka, Y., Fukasawa, K., Nakata, A. (2006). Indoor exposure to natural bright light prevents afternoon sleepiness. *Sleep*, 29, 462-469.
- Kefalov, V., Fu, Y., Marsh-Armstrong, N., Yau, KW. (2003). Role of visual pigment properties in rod and cone phototransduction. *Nature*, 425, 526-531.
- Kennaway, D.J. et Royles, P. (1986). Circadian rhythms of 6-sulphatoxy melatonin, cortisol and electrolyte excretion at the summer and winter solstices in normal men and women. *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 113, 450-456.
- Khalsa, S.B., Jewett, M.E., Cajochen, C., Czeisler, C.A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *Journal of Physiology*, 549.3, 945-952.
- Klerman, E.B., Gershengorn, H.B., Duffy, J.F., Kronauer, R.E. (2002). Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 17, 181-193.

- Knapp, A.G. et Dowling, J.E. (1987). Dopamine enhances excitatory amino-acid-gated conductance in cultured retinal horizontal cells. *Nature*, 325, 437-439.
- Knez, I. et Enmarker, I. (1998). Effects of office lighting on mood and cognitive performance and a gender effect in work-related judgment. *Environment and Behavior*, 30, 553-567.
- Krizaj, D., Gabriel, R., Owen, W.G., Witkovsky, P. (1998). Dopamine D2 receptor-mediated modulation of rod-cone coupling in the *Xenopus* retina. *Journal of Comparative Neurology*, 398, 529-538.
- Küller, R., Ballal, S., Laike, T., Mikellides, B., Tonello, G. (2006). The impact of light and colour on psychological mood: a cross-cultural study of indoor work environments. *Ergonomics*, 49, 1496-1507.
- Lachapelle, P. (1987). Analysis of the photopic electroretinogram recorded before and after dark adaptation. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 22, 354-361.
- Lachapelle, P. (1990). A possible contribution of the optic nerve to the photopic oscillatory potentials. *Clinical Vision Science*, 5, 421-426.
- Lafrance, C., Dumont, M., Lespérance, P., Lambert, C. (1998). Daytime vigilance after morning bright light exposure in volunteers subjected to sleep restriction. *Physiology and Behavior*, 63, 803-810.
- Langheinrich, T., Tebartz van Elst, L., Lagrèze, W.A., Bach, M., Lücking, C.H., Greenlee, M.W. (2000). Visual contrast response functions in Parkinson's disease: evidence from electroretinograms, visually evoked potentials and psychophysics. *Clinical Neurophysiology*, 111, 66-74.

- LaVail, M.M. (1980). Circadian nature of rod outer segment disc shedding in the rat. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 19, 407-411.
- Lavoie, M.P., Lam, R.W., Bouchard, G., Sasseville, A., Charron, M.C., Gagné, A.M., Tremblay, P., Filteau, M.J., Hébert, M. (2009). Evidence of a biological effect of light therapy on the retina of patients with seasonal affective disorder. *Biological Psychiatry*, E-pub (7 janv. 2009).
- Lavoie, S., Paquet, J., Selmaoui, B., Rufiange, M., Dumont, M. (2003). Vigilance levels during and after bright light exposure in the first half of the night. *Chronobiology International*, 20, 1019-1038.
- Lee, H.S., Billings, H.J., Lehman, M.N. (2003). The suprachiasmatic nucleus: a clock of multiple components. *Journal of Biological Rhythms*, 18, 435-449.
- Leproult, R., Colecchia, E.F., L'Hermite-Balériaux, M., Van Cauter, E. (2001). Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 151-157.
- Lerner, A.B., Case, J.D., Takahashi, Y., Lee, T.H., Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*, 80, 2587.
- Lewy, A.J., Goodwin, F.K., Newsome, D.A., Markey, S.P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210, 1267-1269.
- Lewy, A.J. et Sack, R.L. (1989). The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. *Chronobiology International*, 6, 93-102.

- Li, F., Cao, W., Anderson, R.E. (2001). Protection of photoreceptor cells in adult rats from light-induced degeneration by adaptation to bright cyclic light. *Experimental Eye Research*, 73, 569-577.
- Li, F., Cao, W., Anderson, R.E. (2003). Alleviation of constant-light-induced photoreceptor degeneration by adaptation of adult albino rat to bright cyclic light. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44, 4968-4975.
- Li, L. et Dowling, J.E. (2000). Effects of dopamine depletion on visual sensitivity of zebrafish. *Journal of Neuroscience*, 20, 1893-1903.
- Lockley, S.W., Skene, D.J., Arendt, J., Tabandeh, H., Bird, A.C., DeFrance, R. (1997). Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82, 3763-3770.
- Lockley, T.W., Brainard, G.C., Czeisler, C.A. (2003). High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88, 4502-4505.
- Lockley, S.W., Evans, E.E., Scheer, F.A.J.L., Brainard, G.C., Czeisler, C.A., Aeschbach, D. (2006). Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep*, 29, 161-168.
- Lucas, R.J., Freedman, M.S., Munoz, M., Garcia-Fernandez, J.M., Foster, R.G. (1999). Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science*, 284, 505-507.
- Lucas, R.J., Freedman, M.S., Lupi, D., Munoz, M., David-Gray, Z.K., Foster, R.G. (2001). Identifying the photoreceptive inputs to the mammalian circadian

system using transgenic and retinally degenerate mice. *Behavior and Brain Research*, 125, 97-102.

Lucas, R.J., Hattar, S., Takao, M., Berson, D.M., Foster, R.G., Yau, K.W. (2003). Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*, 299, 245-247.

Lupinacci, N.S., Rikli, R.E., Jones, C.J., Ross, D. (1993). Age and physical activity effects on reaction time and digit symbol substitution performance in cognitively active adults. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 64, 144-150.

Lynch, H.J., Rivest, R.W., Ronsheim, P.M., Wurtman, R.J. (1981). Light intensity and the control of melatonin secretion in rats. *Neuroendocrinology*, 33, 181-185.

Lynch, H.J., Deng, M.H., Wurtman, R.J. (1985). Indirect effects of light: Ecological and ethological considerations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 453, 231-241.

Macchi, M.M. et Bruce, J.N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 25, 177-195.

Marc, R.E. (2004). Retinal Neurotransmitters. In L.M. Chalupa et J.S. Werner (eds). *The Visual Neurosciences*, chap 20, (pp. 304-319). Cambridge, MA: MIT Press.

Marmor, M.F., Holder, G.E., Seeliger, M.W., Yamamoto, S. (2004). Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Documenta Ophthalmologica*, 108, 107-114.

- Matthews, C.D., Seamark, R.F., Guerin, M.V. (1992). Plasma melatonin profiles of Romney Marsh sheep in natural photoperiod and in acutely extended darkness. *Journal of Reproduction and Fertility*, 95, 869-875.
- McCormack, H.M., Horne, D.J., Sheather, S. (1988). Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychological Medicine*, 18, 1007-1019.
- McIntyre, I.M., Norman, T.R., Burrows, G.D., Armstrong, S.M. (1989). Quantal melatonin suppression by exposure to low intensity light in man. *Life Sciences*, 45, 327-332.
- Meijer, J.H., Groos, G.A., Rusak, B. (1986). Luminance coding in a circadian pacemaker: the suprachiasmatic nucleus of the rat and the hamster. *Brain Research*, 382, 109-118.
- Melyan, Z., Tarttelin, E.E., Bellingham, J., Lucas, R.J., Hankins, M.W., Foster, R.G. (2005). Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoresponsive. *Nature*, 433, 698-699.
- Meyer, W.E., Millam, J.R., Bradley, F.A. (1988). Photostimulation of Japanese quail by dim light depends upon photophase contrast, not light intensity. *Biology of Reproduction*, 38, 536-543.
- Meyer, W.E. et Millam, J.R. (1991). Plasma melatonin levels in Japanese quail exposed to dim light are determined by subjective interpretation of day and night, not light intensity. *General and Comparative Endocrinology*, 82, 377-385.

- Mills, P.R., Tomkins, S.C., Schlangen, L.J.M. (2007). The effect of high correlated colour temperature office lighting on employee wellbeing and work performance. *Journal of Circadian Rhythms*, 5, 1-9.
- Minors, D.S., Waterhouse, J.M., Wirz-Justice, A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neuroscience Letters*, 133, 36-40.
- Mistlberger, R.E. et Skene, D.J. (2005). Nonphotic entrainment in humans? *Journal of Biological Rhythms*, 20, 339-352.
- Mongrain, V., Noujaim, J., Blais, H., Dumont, M. (2008). Daytime vigilance in chronotypes : diurnal variations and effects of behavioral sleep fragmentation. *Behavioural Brain Research*, 190, 105-111.
- Moore, R.Y. (1996). Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *Progress in Brain Research*, 111, 103-119.
- Moore, R.Y. et Klein, D.C. (1974). Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase, *Brain Research*, 71, 17-33.
- Moore, R.Y., Speh, J.C., Leak, R.K. (2000). Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and Tissue Research*, 309, 89-98.
- Morin, L.P. (1994). The circadian visual system: Full-length review. *Brain Research Review*, 19, 102-127.
- Morin, L.P. et Allen, C.N. (2006). The circadian visual system, 2005. *Brain Research Reviews*, 51, 1-60.

- Mrosovsky, N. (2003). Contribution of classic photoreceptors to entrainment. *Journal of Comparative Physiology [A] Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*, 189, 69-73.
- Murray, G., Allen, N.B., Trinder, J. (2002). Mood and the circadian system: investigation of a circadian component in positive affect. *Chronobiology International*, 19, 1151-1169.
- Muscat, L. et Morin, L.P. (2005). Binocular contributions to the responsiveness and integrative capacity of the circadian rhythm system to light. *Journal of Biological Rhythms*, 20, 513-525.
- Muscat, L. et Morin, L.P. (2006). Intergeniculate leaflet: contributions to photic and non-photic responsiveness of the hamster circadian system. *Neuroscience*, 140, 305-320.
- Myers, B.L. et Badia, P. (1993). Immediate effects of different light intensities on body temperature and alertness. *Physiology and Behavior*, 54, 199-202.
- Naka, K.I. et Rushton, A.H. (1966). S-potentials from colour units in the retina of fish (Cyprinidae). *Journal of Physiology*, 185, 536-555.
- Nathan, P.J., Burrows, G.D., Norman, T.R. (1997). The effect of dim light on suppression of nocturnal melatonin in healthy women and men. *Journal of Neural Transmission*, 104, 643-648.
- Nathan, P.J., Burrows, G.D., Norman, T.R. (1999a). Melatonin sensitivity to dim white light in different seasons. *Human Psychopharmacology, Clinical and Experimental*, 14, 53-58.

- Nathan, P.J., Burrows, G.D., Norman, T.R. (1999b). The effect of age and pre-light melatonin concentration on the melatonin sensitivity to dim light. *International Clinical Psychopharmacology*, 14, 189-192.
- Nathan, P.J., Wyndham, E.L., Burrows, G.D., Norman, T.R. (2000). The effect of gender on the melatonin suppression by light: a dose response relationship. *Journal of Neural Transmission*, 107, 271-279.
- Nelson, D.E. et Takahashi, J.S. (1991). Comparison of visual sensitivity for suppression of pineal melatonin and circadian phase-shifting in the golden hamster. *Brain Research*, 554, 272-277.
- Newman, E.A. et Frishman, L.J. (1991). The b-wave. In J.R. Heckenlively et G.B. Arden (eds). *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*, (pp. 101-111). St-Louis, Mo: Mosby Year Book.
- Okudaira, N., Kripke, D.F., Webster, J.B. (1983). Naturalistic studies of human light exposure. *American Journal of Physiology*, 245, R613-R615.
- Organisciak, D.T. et Noell, W.K. (1977). The rod outer segment phospholipid/opsin ratio of rats maintained in darkness or cyclic light. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 16, 188-190.
- Organisciak, D.T., Xie, A., Wang, H.M., Jiang, Y.L., Darrow, R.M., Donoso, L.A. (1991). Adaptive changes in visual cell transduction protein levels : effect of light. *Experimental Eye Research*, 53, 773-779.
- Panda, S., Sato, T.K., Castrucci, A.M., Rollag, M.D., DeGrip, W.J., Hogenesch, J.B., Provencio, I., Kay, S.A. (2002). Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*, 298, 2213-2216.

- Panda, S., Provencio, I., Tu, D.C., Pires, S.S., Rollag, M.D., Castrucci, A.M., Pletcher, M.T., Sato, T.K., Wiltshire, T., Andahazy, M., Kay, S.A., Van Gelder, R.N., Hogenesch, J.B. (2003). Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science*, 301, 525-527.
- Panda, S., Nayak, S.K., Campo, B., Walker, J.R., Hogenesch, J.B., Jegla, T. (2005). Illumination of the melanopsin signaling pathway. *Science*, 307, 600-604.
- Park, D.H., Kripke, D.F., Cole, R.J. (2007). More prominent reactivity in mood than activity and sleep induced by differential light exposure due to seasonal and local differences. *Chronobiology International*, 24, 905-920.
- Parsons, K.C. (2000). Environmental ergonomics : a review of principles, methods and models. *Applied Ergonomics*, 31, 581-594.
- Partonen, T. et Lönnqvist, J. (2000). Bright light improves vitality and alleviates distress in healthy people. *Journal of Affective Disorders*, 57, 55-61.
- Penn, J.S. (1998). Early studies of the photostasis phenomenon: Retinal adaptation to the light environment. In T.P. Williams et A.B. Thistle (eds). *Photostasis and Related Phenomena*, (pp. 1-16). New York: Plenum Press.
- Penn, J.S., Tolman, B.L., Thum, L.A., Koutz, C.A. (1992). Effect of light history on the rat retina: timecourse of morphological adaptation and readaptation. *Neurochemical Research*, 17, 91-99.
- Penn, J.S. et Williams, T.P. (1986). Photostasis: regulation of daily photon-catch by rat retinas in response to various cyclic illuminances. *Experimental Eye Research*, 43, 915-928.

- Perlman, I. (1978). Kinetics of bleaching and regeneration of rhodopsin in abnormal (RCS) and normal albino rats in vivo. *Journal of Physiology*, 278, 141-159.
- Perrin, F., Peigneux, P., Fuchs, S., Verhaeghe, S., Laureys, S., Middleton, B., Degueldre, C., Del Fiore, G., Vandewalle, G., Balteau, E., Poirrier, R., Moreau, V., Luxen, A., Maquet, P., Dijk, D.J. (2004). Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Current Biology*, 14, 1842-1846.
- Phipps-Nelson, J., Redman, J.R., Dijk, D.J., Rajaratnam, S.M.W. (2003). Daytime exposure to bright light, as compared to dim light, decreases sleepiness and improves psychomotor vigilance performance. *Sleep*, 26, 695-700.
- Prendergast, B.J., Gorman, M.R., Zucker, I. (2000). Establishment and persistence of photoperiodic memory in hamsters. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 5586-5591.
- Provencio, I., Wong, S., Lederman, A.B., Argamaso, S.M., Foster, R.G. (1994). Visual and circadian responses to light in aged retinally degenerate mice. *Vision Research*, 34, 1799-1806.
- Provencio, I., Rodriguez, I.R., Jiang, G., Hayes, W.P., Moreira, E.F., Rollag, M.D. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *Journal of Neuroscience*, 20, 600-605.
- Pugh, E.N., Falsini, B., Lyubarsky, A.L. (1998). The origin of the major rod- and cone-driven components of the rodent electroretinogram and the effect of age and light-rearing history on the magnitude of these components. In T.P.

- Williams et A.B. Thistle (eds). *Photostasis and Related Phenomena*, (pp 93-128). New York: Plenum Press.
- Qiu, X., Kumbalasisri, T., Carlson, S.M., Wong, K.Y., Krishna, V., Provencio, I., Berson, D.M. (2005). Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. *Nature*, 433, 745-749.
- Rapp, L.M. et Williams, T.P. (1980). A parametric study of retinal light damage in albino and pigmented rats. In TP Williams et BN Baker (eds). *Effects of Constant Light on Visual Processes* (pp. 135-159). New York: Plenum Press.
- Refinetti, R. (2007). Enhanced circadian photoresponsiveness after prolonged dark adaptation in seven species of diurnal and nocturnal rodents. *Physiology and Behavior*, 90, 431-437.
- Reiser, M.A., Williams, T.P., Pugh, E.N.Jr. (1996). The effect of light history on the aspartate-isolated fast-PIII responses of the albino rat retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 37, 221-229.
- Reiter, R.J., Steinlechner, S., Richardson, B.A., King, T.S. (1983). Differential response of pineal melatonin levels to light at night in Laboratory-raised and wild-captured 13-lined ground squirrels (*Spermophilus Tridecemlineatus*). *Life Sciences*, 32, 2625-2629.
- Remé, C.E., Bush, R., Hafezi, F., Wenzel, A., Grimm, C. (1998). *Photostasis and Beyond: Where Adaptation Ends*. In T.P. Williams et A.B. Thistle (eds). *Photostasis and Related Phenomena*, (pp. 199-206). New York: Plenum Press.

- Revell, V.L. et Skene, D.J. (2007). Light-induced melatonin suppression in humans with polychromatic and monochromatic light. *Chronobiology International*, 24, 1125-1137.
- Rigaudière, F. et Le Gargasson, J.-F. (2007). Explorations électrophysiologiques sensorielles : électrorétinogramme, électro-oculogramme, potentiels évoqués visuels. Paris: Elsevier Masson SAS, Ophtalmologie, 21-046-A-10.
- Robson, J.G., Saszik, S.M., Ahmed, J., Frishman, L.J. (2003). Rod and cone contributions to the a-wave of the electroretinogram of the macaque. *Journal of Physiology*, 547.2, 509-530.
- Rodieck, R.W. (2003). *La Vision*. Bruxelles: de boeck.
- Roenneberg, T., Daan, S., Mellow, M. (2003). The art of entrainment. *Journal of Biological Rhythms*, 18, 183-194.
- Rosenthal, N.E., Bradt, G.H., Wehr, T.A. (1984). *Seasonal Pattern Assessment Questionnaire*. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health.
- Rosolen, S.G., Rigaudière, F., LeGargasson, J.F., Chalier, C., Rufiange, M., Racine, J., Joly, S., Lachapelle, P. (2004). Comparing the photopic ERG i-wave in different species. *Veterinary Ophthalmology*, 7, 189-192.
- Rousseau, S., McKerral, M., Lachapelle, P. (1996). The i-wave : bridging flash and pattern electroretinography. *Functional Neuroscience*, 46(suppl), 165-171.
- Rotenstreich, Y., Fishman, G.A., Anderson, R.J., Birch, D.G. (2003). Interocular amplitude differences of the full field electroretinogram in normal subjects. *British Journal of Ophthalmology*, 87, 1268-1271.

- Ruberg, F.L., Skene, D.L., Hanifin, J.P., Rollag, M.D., English, J., Arendt, J., Brainard, G.C. (1996). Melatonin regulation in humans with color vision deficiencies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81, 2980-2985.
- Ruby, N.F., Brennan, T. J., Xie, X., Cao, V., Franken, P., Heller, H.C., O'Hara, B.F. (2002). Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science*, 298, 2211-2213.
- Rufiange, M., Rousseau, S., Dembinska, O., Lachapelle, P. (2002a). Cone-dominated ERG luminance-response function : the Photopic Hill revisited. *Documenta Ophthalmologica*, 104, 231-248.
- Rufiange, M., Dumont, M., Lachapelle, P. (2002b). Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 43, 2491-2499.
- Rufiange, M., Dassa, J., Dembinska, O., Koenekoop, R.K., Little, J.M., Polomeno, R.C., Dumont, M., Chemtob, S., Lachapelle, P. (2003). The photopic ERG luminance-response function (photopic hill): method of analysis and clinical application. *Vision Research*, 43, 1405-1412.
- Rufiange, M., Beaulieu, C., Lachapelle, P., Dumont, M. (2007). Circadian light sensitivity and rate of retinal dark adaptation in indoor and outdoor workers. *Journal of Biological Rhythms*, 22, 454-457.
- Rüger, M., Gordijn, M.C., Beersma, D.G., de Vries, B., Daan, S. (2006). Time-of-day-dependent effects of bright light exposure on human psychophysiology: comparison of daytime and nighttime exposure. *American Journal of*

Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 290, 1413-1420.

Ryer, A. (1997). *Light Measurement Handbook*. Newburyport, MA: International Light.

Sauer, J., Hockey, G.R.J., Wastell, D.G. (1999a). Maintenance of complex performance during a 135-day spaceflight simulation. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 70, 236-244.

Sauer, J., Hockey, G.R.J., Wastell, D.G. (1999b). Performance evaluation in analogue space environments: adaptation during an 8-month Antarctic wintering-over expedition. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 70, 230-235.

Savides, T.J., Messin, S., Senger, C., Kripke, D.F. (1986). Natural light exposure of young adults. *Physiology and Behavior*, 38, 571-574.

Schremser, J.L. et Williams, T.P. (1995). Rod outer segment (ROS) renewal as a mechanism for adaptation to a new intensity environment: I. Rhodopsin levels and ROS length. *Experimental Eye Research*, 61, 17-24.

Schremser-Berlin, J-L. (1998). Rod Outer Segment (ROS) Renewal: an Underlying Mechanism for Maintaining Photostasis. In T.P. Williams et A.B. Thistle (eds). *Photostasis and Related Phenomena*, (pp. 63-77). New York: Plenum Press

Shanahan, T.L. et Czeisler, C.A. (2000). Physiological effects of light on the human circadian pacemaker. *Seminars in Perinatology*, 24, 299-320.

- Sieving, P.A., Murayama, K., Naarendorp, F. (1994). Push-pull model of the primate electroretinogram : a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Visual Neurosciences*, 11, 519-532.
- Slaughter, M.M. (2004). Inhibition in the retina. In L.M. Chalupa et J.S. Werner (eds). *The Visual Neurosciences*, (pp. 355-368). Cambridge, MA: MIT Press.
- Sliney, D.H. (2001). Photoprotection of the eye : UV radiation and sunglasses. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 64, 166-175.
- Smith, K.A., Schoen, M.W., Czeisler, C.A. (2004). Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 3610-3614.
- Song, Y., Zhao, L., Liu, Y., Li, Y., Laties, A.M., Wen, R. (2005). Negative regulation of phototransduction machinery by CNTF is likely through the photostasis mechanism. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46: E-Abstract 163.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. (1970). *STAI Manual*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press Inc.
- Steel, G.D. et Suedfeld, P. (1992). Temporal patterns of affect in an isolated group. *Environment and Behavior*, 23, 749-765.
- Steel, G.D. (2001). Polar moods: third-quarter phenomena in the Antarctic. *Environment and Behavior*, 33, 126-133.
- Sterling, P., Demb, J.B. (2003). Retina. In G.M. Shepherd (ed). *The Synaptic Organization of the Brain*, chap. 6, (pp.217-269). Oxford: Oxford University Press.

- Stockton, R.A. et Slaughter, M.M. (1989). B-wave of the electroretinogram: A reflection of ON bipolar cell activity. *Journal of General Physiology*, 93, 101-122.
- Stokkan, K.A. et Reiter, R.J. (1994). Melatonin rhythms in Arctic urban residents. *Journal of Pineal Research*, 16, 33-36.
- Tabor, G.A., Fisher, S.K., Anderson, D.H. (1980). Rod and cone disk shedding in light-entrained tree squirrels. *Experimental Eye Research*, 30, 545-557.
- Takahashi, J.S. et Zatz, M. (1982). Regulation of circadian rhythmicity. *Science*, 217, 1104-1111.
- Takasu, N.N., Hashimoto, S., Yamanaka, Y., Tanahashi, Y., Yamazaki, A., Honma, S., Honma, K. (2006). Repeated exposures to daytime bright light increase nocturnal melatonin rise and keep the circadian phase in young subjects under fixed sleep schedule. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291, R1799-R1807.
- Teirstein, P.S., Goldman, A.I., O'Brien, P.J. (1980). Evidence for both local and central regulation of rat rod outer segment disc shedding. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 19, 1268-1273.
- Terman, J.S. et Terman, M. (1999). Photopic and scotopic light detection in patients with seasonal affective disorder and control subjects. *Biological Psychiatry*, 46, 1642-1648.
- Thapan, K., Arendt, J., Skene, D.J. (2001). An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *Journal of Physiology*, 535.1, 261-267.

- Trinder, J., Armstrong, S.M., O'Brien, C., Luke, D., Martin, M.J. (1996). Inhibition of melatonin secretion onset by low levels of illumination. *Journal of Sleep Research*, 5, 77-82.
- Vandewalle, G., Balteau, E., Phillips, C., Degueldre, C., Moreau, V., Sterpenich, V., Albouy, G., Darsaud, A., Desseilles, M., Dang-Vu, T.T., Peigneux, P., Luxen, A., Dijk, D.J., Maquet, P. (2006). Daytime light exposure dynamically enhances brain responses. *Current Biology*, 16, 1616-1621.
- Vandewalle, G., Gais, S., Schabus, M., Balteau, E., Carrier, J., Darsaud, A., Sterpenich, V., Albouy, G., Dijk, D.J., Maquet, P. (2007a). Wavelength-dependent modulation of brain responses to a working memory task by daytime light exposure. *Cerebral Cortex*, 17, 2788-2795.
- Vandewalle, G., Schmidt, C., Albouy, G., Sterpenich, V., Darsaud, A., Rauchs, G., Berken, P.Y., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Maquet, P., Dijk, D.J. (2007b). Brain responses to violet, blue and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and brainstem. *PloS ONE*, 11, e-1247, 1-10.
- Vanecek, J. (1988). Melatonin binding sites. *Journal of Neurochemistry*, 51, 1436-1440.
- Veitch, J.A. (1997). Revisiting the performance and mood effects of information about lighting and fluorescent lamp type. *Journal of Environmental Psychology*, 17, 253-262.
- Viola, A.U., James, L.M., Schlangen, L. JM., Dijk, D.J. (2008). Blue-enriched white light in the workplace improves self-reported alertness, performance and

sleep quality. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 34, 297-306.

Voultsios, A., Kennaway, D.J., Dawson, D. (1997). Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 457-466.

Wali, N. et Leguire, L.E. (1992). Fundus pigmentation and the dark-adapted electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*, 80, 1-11.

Walkey, H.C., Harlow, J.A., Barbur, J.L. (2006). Changes in reaction time and search time with background luminance in the mesopic range. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 26, 288-299.

Watchmeister, L.L. (1998). Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Progress in Retinal and Eye Research*, 17, 485-521.

Waterhouse, J. et DeCoursey, P. (2004). Human circadian organization. In J.C. Dunlap, J.J. Loros et P.J. DeCoursey (eds). *Chronobiology: Biological Timekeeping*, (pp. 291-323). Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc. Publishers.

Watson, D.W., Clark, L.A., Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1063-1070.

Wehr, T.A. (1995). Response of human melatonin secretion to changes in nightlength (scotoperiod): Implications for seasonal affective disorder and other psychiatric illnesses. *Acta Neuropsychiatrica*, 7, 35-37.

- Wehr, T.A. (1997). Melatonin and seasonal rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 518-527.
- Wehr, T.A. (2001). Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. *Journal of Physiology*, 535.3, 937-951.
- Welsh, D.K., Logothetis, D.E., Meister, M., Reppert, S.M. (1995). Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron*, 14, 697-706.
- Wiechmann, A.F. (1986). Melatonin: Parallels in pineal gland and retina. *Experimental Eye Research*, 42, 507-527.
- Williams, T.P. (1984). Some properties of old and new rhodopsin in single Bufo rods. *Journal of General Physiology*, 83, 841-852.
- Williams, T.P. (1998). Light history and Photostasis: What is a “normal” rat retina? In T.P. Williams et A.B. Thistle (eds). *Photostasis and Related Phenomena*, (pp. 17-32). New York: Plenum Press.
- Witkovsky, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Documenta Ophthalmologica*, 108, 17-40.
- Wollnik, F. et Turek, F.W. (1989). SCN lesions abolish ultradian and circadian components of activity rhythms in LEW/Ztm rats. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 256, R1027-R1039.
- Wong, K.Y., Dunn, F.A., Berson, D.M. (2005). Photoreceptor adaptation in intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuron*, 48, 1001-1010.

- Wood, C. et Magnello, M.E. (1992). Diurnal changes in perceptions of energy and mood. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85, 191-194.
- Yamaguchi, S., Isejima, H., Matsuo, T., Okura, R., Yagita, K., Kobayashi, M., Okamura, H. (2003). Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science*, 302, 1408-1412.
- Yau, K.W. (1994). Phototransduction mechanism in retinal rods and cones: the Friedenwald lecture. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 35, 9-32.
- Young, R.W. (1967). The renewal of photoreceptor cell outer segments. *Journal of Cell Biology*, 33, 61-72.
- Zaidi, F.H., Hull, J.T., Peirson, S.N., Wulff, K., Aeschbach, D., Gooley, J.J., Brainard, G.C., Gregory-Evans, K., Rizzo III, J.F., Czeisler, C.A., Foster, R.G., Moseley, M.J., Lockley, S.W. (2007a). Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Current Biology*, 17, 2122-2128.
- Zaidi, F.H., Hull, J.T., Peirson, S.N., Wulff, K., Aeschbach, D., Gooley, J.J., Brainard, G.C., Gregory-Evans, K., Rizzo III, J.F., Czeisler, C.A., Foster, R.G., Moseley, M.J., Lockley, S.W. (2007b). Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Current Biology*, 17 supplemental data, S1-S3.
- Zeitzer, J.M., Dijk, D.J., Kronauer, R.E., Brown, E.N., Czeisler, C.A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *Journal of Physiology*, 526.3, 695-702.

ANNEXE 1

Formulaire de consentement

**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT
(VERSION DU 6 FÉVRIER 2004)**

Titre de la recherche:

Effets de l'histoire lumineuse sur la sensibilité rétinienne et circadienne à la lumière.

Chercheurs:

Marie Dumont, Ph.D. (Sc. Neurologiques)
Professeure agrégée en psychiatrie
Université de Montréal
Directrice,
Laboratoire de chronobiologie
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
(514) 338-2222 poste 2246

Pierre Lachapelle, Ph.D. (Biologie)
Professeur titulaire en ophtalmologie
Université McGill
Directeur,
Laboratoire d'électrophysiologie visuelle
Hôpital de Montréal pour enfants
(514) 412-4400 poste 23890

Organismes subventionnaires:

Conseil de recherche en sciences naturelles et génie (CRSNG) et Université de Montréal.

-INFORMATION-

NATURE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE:

Cette étude a pour but de vérifier l'hypothèse selon laquelle la rétine et l'horloge biologique adaptent leur sensibilité à la lumière selon l'intensité lumineuse reçue habituellement. Dans ce projet, nous mesurons la sensibilité à la lumière de 24 personnes exposées en laboratoire à des intensités lumineuses similaires à celles mesurées chez des travailleurs en milieu sombre ou très éclairé. Les résultats de cette étude pourront permettre de mieux comprendre les effets de la lumière sur l'organisme humain. La durée de l'expérimentation individuelle est de 3 semaines et la durée totale de l'étude sera d'environ 3 ans.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE:

Avant de débiter l'étude, vous aurez 2 rencontres de dépistage pour s'assurer que vous remplissez toutes les conditions nécessaires à votre participation. L'étude comme telle se déroulera sur une période de 21 jours consécutifs. On vous assignera au hasard l'une des deux conditions expérimentales, soit un niveau d'éclairage faible ou un niveau d'éclairage élevé durant les journées passées au laboratoire. Le niveau d'éclairage faible sera similaire à celui qui a été mesuré chez les travailleurs en milieu sombre, sans fenêtre. Le niveau d'éclairage élevé correspond au niveau mesuré chez les travailleurs oeuvrant principalement dehors, à la lumière naturelle.

Dépistage et examen des yeux:

La première rencontre de dépistage aura lieu au laboratoire de chronobiologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. En plus de visiter le laboratoire, vous complèterez 7 questionnaires servant à vérifier que vous remplissez toutes les conditions pour participer à l'étude. Cette rencontre devrait durer environ trois heures. La deuxième rencontre de dépistage aura lieu au bureau d'un(e) optométriste que nous vous indiquerons, pour un examen de vos yeux. Lors de cet examen, les pupilles de vos yeux seront dilatées avec un médicament (*Tropicamide 1%*) afin d'examiner votre fond d'oeil et votre pression intra-oculaire sera mesurée (dépistage du glaucome). Si le (la) spécialiste décèle une anomalie, vous ne pourrez pas participer à l'étude et nous vous offrirons une référence médicale appropriée, s'il y a lieu. Cette rencontre devrait durer de 1 à 2 heures. Comme votre vision sera légèrement embrouillée, vous ne pourrez pas conduire durant les 2 heures (environ) suivant votre examen.

Description de l'étude:

Durant les 3 semaines de l'expérimentation, vous devrez porter 24 heures par jour un moniteur ambulateur qui sert à mesurer vos mouvements et la lumière à laquelle vous êtes exposé(e). Ce moniteur se porte au poignet comme une montre. Vous devrez également compléter soir et matin un agenda d'éveil-sommeil. Durant toute la durée de l'expérimentation, nous vous demanderons de maintenir un horaire de sommeil régulier (23h00 à 07h00 ± 1 heure).

Pour faciliter la description de son déroulement, l'étude est décrite ici comme si elle débutait un lundi. L'étude pourra débuter une autre journée de la semaine, selon vos disponibilités et celles du laboratoire.

Semaine 1:

Du lundi matin au vendredi soir, vous aurez uniquement les mesures ambulatoires avec le moniteur ainsi que les agendas d'éveil-sommeil. Vous pourrez vaquer à vos occupations habituelles, avec la seule restriction de maintenir votre horaire de sommeil régulier.

Le vendredi soir de cette première semaine, de 18h00 à 20h00, vous devrez vous rendre à l'Hôpital de Montréal pour enfants (local D-164) pour une mesure d'électrorétinogramme (ou ERG). Un ERG ressemble à un électrocardiogramme (pour le coeur) ou un électroencéphalo-gramme (pour le cerveau). Il mesure l'activité électrique de la rétine qui est le tissu sensible à la lumière qui tapisse le fond de l'oeil. Chaque fois que la rétine voit de la lumière, elle émet un signal électrique que l'on nomme électrorétinogramme. La mesure de l'ERG nous permet d'obtenir des indications sur le degré de sensibilité de la rétine à la lumière.

Afin de capter l'ERG, on place un fil conducteur (fibre électrode DTL: nylon recouvert d'argent) très fin directement en contact avec le blanc de l'oeil, sous la paupière inférieure de chaque oeil. La présence de ce fil n'est ni irritante ni douloureuse. Le fil est maintenu en place par du ruban adhésif hypo-allergène de chaque côté des yeux. Vous aurez aussi trois électrodes (petits disques en métal) collées sur le front et du côté externe de chaque oeil. Avant de mesurer l'ERG, les pupilles de vos yeux seront dilatées à l'aide d'une goutte de *Tropicamide 1%* dans chaque oeil. Afin de stimuler la rétine, on utilise des éclairs de lumière de différentes intensités, dont la plus forte est environ équivalente à un flash de caméra. Le test comme tel durera environ 1h30. Une partie se déroulera à l'obscurité et une autre partie à la clarté. Au total, en incluant les 15 minutes de pose d'électrodes et de directives, cette partie de l'expérience ne devrait donc pas vous demander plus de 2 heures.

Le samedi vous devrez vous présenter au Laboratoire de chronobiologie pour 08h45 et vous y resterez jusqu'à 2h00 am. Durant la journée, votre niveau de vigilance sera

mesuré à quelques reprises par des questionnaires et des tests de performance. Trois échantillons d'urines seront également collectés au cours de la journée. Entre les tests, vous pourrez vous adonner aux activités de votre choix (lecture, télévision, ordinateur, etc). À partir de 16h30 et jusqu'à 02h00, nous vous demanderons de petits échantillons de salive à toutes les 30 minutes (total de 20 échantillons) afin de mesurer votre sécrétion d'hormone mélatonine. Vous retournerez ensuite chez vous. Le lendemain, dimanche, nous vous demanderons de vous lever au plus tard à 09h00 et de vous présenter au Laboratoire pour 16h00. Nous vous demanderons encore des petits échantillons de salive comme la veille, sauf que vous serez exposé(e) à une lumière d'intensité moyenne (500 lux) durant les dernières 90 minutes d'échantillonnage. Cette lumière sert à inhiber de façon temporaire votre sécrétion de mélatonine. Durant ces 90 minutes, nous vous demanderons de regarder un film sur vidéocassette afin de pouvoir bien contrôler la dose de lumière que vous recevrez. À la fin de la période d'échantillonnage, vous coucherez au Laboratoire afin d'être sur place pour votre première journée de "travail" en lumière contrôlée. Durant toutes les périodes de collecte d'échantillons de salive, nous vous demanderons de limiter vos déplacements et de demeurer autant que possible en position assise. Vous n'aurez également pas accès à l'ordinateur pendant ces périodes (de 16h00 à 02h00).

Semaine 2:

Le lundi matin, vous pourrez dormir jusqu'à 8h45, moment où votre exposition à la lumière contrôlée débutera. Du lundi au dimanche inclusivement, vous devrez rester dans la chambre à luminosité contrôlée de 09h00 à 19h00. À l'occasion, de courts questionnaires et tests de performance vous seront administrés. Vos repas du midi et du soir seront fournis (repas standard de l'hôpital) et vous pourrez vous adonner à l'activité de votre choix (lecture, visionnement de vidéos, travail à l'ordinateur, etc). Toutefois, il ne vous sera pas permis de faire de sieste ni de vous allonger. Il est possible qu'un(e) autre volontaire partage la pièce avec vous durant les heures de "travail". Dans ce cas, il pourra être nécessaire de consentir à des compromis avec cette personne afin d'éviter les activités incompatibles. À 19h00, vous quitterez le Laboratoire pour y revenir le lendemain pour 08h45.

Semaine 3:

Du lundi au vendredi, les journées de "travail" se dérouleront de la même façon que la semaine précédente. Au cours de la journée de jeudi, nous collecterons également trois échantillons d'urine. Le vendredi vous terminerez plus tôt, à 17h00, afin de vous rendre à l'Hôpital de Montréal pour enfants (local D-164) pour une mesure d'électrorétinogramme (ERG) identique à celle du vendredi de la semaine 1, de 18h00 à 20h00.

Le samedi vous serez au laboratoire à partir de 8h45 pour une journée normale de travail mais vous resterez au laboratoire jusqu'à 02h00. De 16h30 à 02h00 aura lieu la prise d'échantillons de salive pour mesurer votre sécrétion d'hormone mélatonine comme vous l'aurez fait lors du samedi de la première semaine. À la fin de la période d'échantillonnage, vous coucherez au laboratoire afin d'être sur place pour votre dernière journée de travail en lumière contrôlée.

Le dimanche matin, vous pourrez dormir jusqu'à 8h45. À partir de 16h30 et jusqu'à 02h00 reprendront les échantillons de salive aux 30 minutes. Tout comme le dimanche de la première semaine, vous serez exposé(e) à une lumière d'intensité moyenne durant les 90 dernières minutes d'échantillonnage pendant lesquelles nous vous demanderons d'écouter un film. À nouveau, nous vous demanderons de limiter vos déplacements et de demeurer autant que possible en position assise durant les périodes de cueillette d'échantillons de salive. Vous n'aurez également pas accès à

l'ordinateur pendant ces périodes (de 16h00 à 02h00). L'expérimentation se terminera à la fin de la période d'échantillonnage et vous pourrez retourner chez vous.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS:

Les techniques utilisées ne présentent aucun risque de douleur ou de blessure. Toutefois, elles vont vous demander certains efforts et peuvent vous causer des moments d'inconfort. Comme nous devons nous assurer que vous demeurez éveillé(e) avec les yeux ouverts, vous serez sous surveillance audio-visuelle constante (sauf à la salle de bain) durant vos journées de "travail" au Laboratoire.

L'ERG est une procédure standard souvent utilisée en clinique pour le diagnostic de maladies rétinienne. A l'Hôpital de Montréal pour enfants, l'ERG est régulièrement utilisé depuis plus de 20 ans chez des patients et des sujets normaux d'âges variés (nouveau-nés à 90 ans). Les seuls effets secondaires négatifs possibles peuvent résulter de l'effet du médicament utilisé pour dilater vos pupilles (*Tropicamide 1%*) si vous souffrez de glaucome, auquel cas vous ne pouvez participer à cette expérience. Afin de minimiser les risques possibles, vous recevrez un examen des yeux par une personne qualifiée avant de passer l'ERG. La Tropicamide peut piquer un peu les yeux lors de l'administration, mais cette sensation est de courte durée.

Lors des cueillettes d'échantillons de salive pour la mesure de la mélatonine, vous devrez vous coucher environ 3 heures plus tard que d'habitude. Vous pourrez donc ressentir de la fatigue durant cette partie de l'expérience ainsi que le lendemain. Toutefois ces inconconvénients ne seront ni sévères, ni durables et n'auront pas d'effet sur votre santé. Il ne vous sera pas permis de faire des siestes ni de vous allonger durant l'expérimentation au Laboratoire. Nous vous demanderons de ne pas consommer de caféine (incluant boissons gazeuses et chocolat) durant votre séjour au laboratoire, ni durant les 5 heures précédant votre admission pour les mesures d'ERG ou de mélatonine salivaire car la caféine peut affecter nos mesures. Vous devrez consulter un des responsables de l'étude avant d'utiliser un médicament, incluant les produits naturels, certains produits pouvant fausser nos mesures.

BÉNÉFICES:

Il est peu probable que vous retiriez des bénéfices physiques de votre participation à cette étude. Toutefois, si les examens révèlent un problème qui nécessite un traitement, vous en serez avisé(e) et nous vous offrirons une référence médicale appropriée.

COMPENSATION FINANCIÈRE:

La compensation financière pour la participation à cette étude se détaille comme suit: un montant de 10\$ par journée d'enregistrement ambulatoire (total de 21 jours), un montant de 40\$ par examen ERG (total de 2 ERGs), 50\$ par soirée d'échantillons salivaires (total de 4 soirées), 30\$ par journée (08h45 à 19h00) de semaine de tests de vigilance, d'échantillons d'urine ou de "travail" (total de 10 journées) et 50\$ par journée de fin de semaine de test de vigilance ou de travail (total de 5 jours). Ceci fait un total de 1040\$ pour l'étude complète. Si vous ne terminez pas l'étude, vous recevrez la compensation financière correspondant à la partie que vous aurez complétée. Comme l'Hôpital du Sacré-Cœur considère que ce montant est imposable, vous recevrez des relevés pour fins fiscales ("T4").

Lors des 2 nuits où vous devrez quitter le laboratoire à 2 heures du matin, nous vous rembourserons les frais de stationnement à l'Hôpital ou les frais de taxi entre le laboratoire

et votre domicile. S'il y a lieu, nous vous rembourserons également les frais de stationnement pour les nuits où vous coucherez au laboratoire. Si vous désirez manger d'autres mets que ceux fournis par l'hôpital, vous devrez en déboursier vous-même les coûts.

CONFIDENTIALITE:

Tous les renseignements recueillis à votre sujet au cours de l'étude demeureront strictement confidentiels et vos résultats ne seront identifiés que par vos initiales et un numéro de code. Aucune publication résultant de cette étude ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier. Cependant, à des fins de contrôle, votre dossier pourra être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur ainsi que par des représentants des organismes subventionnaires (CRSNG et Université de Montréal). Ces organismes adhèrent à une politique de stricte confidentialité.

ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES:

Les échantillons de salive et d'urine que vous fournirez dans le cadre de ce projet de recherche seront congelés immédiatement et conservés sous clé dans un congélateur du Centre d'étude du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur. Ils seront conservés pour une période maximale de 3 ans, jusqu'au moment des dosages biochimiques. Ils seront détruits par la suite.

INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE:

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite de l'administration d'un médicament ou de toute autre procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou les institutions impliquées de leurs responsabilités légales et professionnelles.

PARTICIPATION VOLONTAIRE ET DROIT DE RETRAIT:

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous êtes libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à n'importe quel moment en faisant connaître votre décision au chercheur ou à l'un des membres de l'équipe de recherche. De même, les chercheurs se réservent le droit de mettre fin à votre participation à n'importe quel moment, s'ils le jugent nécessaire.

PERSONNES À CONTACTER:

Si vous avez des questions à poser au sujet de cette étude, s'il survient un incident quelconque ou si vous désirez vous retirer de l'étude, vous pouvez contacter les chercheurs, Marie Dumont ou Pierre Lachapelle, dont les noms et coordonnées apparaissent à la première page de ce document.

Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que sujet de recherche, ou si vous avez des plaintes ou commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec la direction générale de l'Hôpital, au (514) 338-2222, poste 3581.

-CONSENTEMENT-

La nature de l'étude, les procédés à utiliser, les risques et les bénéfices que comporte ma participation à cette étude ainsi que le caractère confidentiel des informations qui seront recueillies au cours de l'étude m'ont été expliqués.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et on y a répondu à ma satisfaction. On m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision.

J'accepte volontairement de participer à cette étude. Je peux me retirer en tout temps sans préjudice d'aucune sorte.

Je recevrai une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement.

Signature du sujet

Nom du sujet (lettres moulées)

Date

Signature du chercheur
(ou de son représentant)

Nom du chercheur
(ou de son représentant)

Date

Signature du témoin

Nom du témoin

Date