

Université de Montréal

**Le lien entre les patrons d'exposition à la lumière bleue et
l'avancement du cycle éveil-sommeil au cours du
vieillessement**

par Benjamin Gaudet-Fex

Faculté des Arts et des Sciences,
Département de psychologie

Projet d'essai doctoral
en vue de l'obtention du Doctorat
en Psychologie clinique
option Neuropsychologie (D.Psy)

Août 2019

© Benjamin Gaudet-Fex, 2019

Résumé

Le vieillissement s'accompagne d'une avance de phase des rythmes circadiens, incluant le cycle éveil-sommeil. La lumière, particulièrement la lumière bleue, est le principal agent d'entraînement des rythmes circadiens. Il est possible que des modifications dans les patrons d'exposition à la lumière puissent sous-tendre l'avance de phase de l'horloge biologique au cours du vieillissement. Aucune étude n'a évalué si les patrons d'exposition à la lumière bleue changent en fonction de l'âge. Le but de cette étude est de comparer les patrons d'exposition à la lumière blanche et bleue auxquels s'exposent les jeunes et les personnes âgées et d'évaluer si ces différences peuvent être associées à l'avance du cycle éveil-sommeil avec l'âge. Quinze jeunes (20-30 ans) et 13 participants âgés (60-80 ans) ont porté un photomètre ambulateur pendant une semaine pour capter la lumière. Comparativement aux jeunes, les personnes âgées se couchaient et se levaient plus tôt. Il y avait une plus grande exposition à la lumière relative bleue en avant midi et une plus basse exposition en fin de soirée chez les sujets âgés lorsque comparés aux jeunes. Des résultats similaires ont été obtenus avec les patrons d'exposition à la lumière blanche. Aucune différence dans l'exposition lumineuse n'a été observée entre les deux groupes lorsque les patrons d'exposition à la lumière blanche et bleue ont été comparés en fonction de l'horaire de sommeil. Ces résultats suggèrent que les changements dans le cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement ne sont pas expliqués par les patrons d'exposition à différentes longueurs d'onde.

Mots-clés : Vieillissement, sommeil, lumière bleue, système circadien, exposition lumineuse, neuropsychologie clinique

Abstract

Aging is associated with phase advance of circadian rhythms including the sleep-wake cycle. Light, especially blue light, is the main environmental time cue of the circadian timing system. Is it therefore possible that change in light exposure patterns to light may underlie the phase advance of the circadian clock in aging. No studies have evaluated blue light exposure patterns in aging. The main objective of this study is to compare white and blue light exposure patterns in young and older individuals. Fifteen young (20-30 years old) and 13 older participants (60-80 years old) wore an ambulatory photometer for one week to measure light exposure. Older participants, compared to the younger one, went to bed and woke up earlier. Our results showed higher relative blue light exposure in the morning hours and lower relative blue light exposure in the evening in older individuals compared to the younger participants. Similar results were obtained for absolute and relative white light exposure. Young and older participants did not differ in absolute and relative white and blue light exposure when adjusted for wake up time and bed time, which suggest that age-related changes in the sleep-wake cycle is not explained by habitual patterns of light exposure.

Keywords : Aging, sleep, blue light, circadian rhythms, daily light exposure, clinical neuropsychology

Table des matières

RÉSUMÉ	1
ABSTRACT	2
TABLE DES MATIÈRES	3
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES SIGLES	8
REMERCIEMENTS	10
INTRODUCTION	10
1. LE SYSTÈME CIRCADIEN	13
1.1 DÉFINITION DES RYTHMES.....	13
1.1.1 <i>Entrainement circadien</i>	13
1.2 L'HORLOGE BIOLOGIQUE	13
2. LUMIÈRE ET SYSTÈME CIRCADIEN	14
2.1. EFFETS NON-VISUELS DE LA LUMIÈRE.....	14
2.2. DE L'ŒIL JUSQU'AU CERVEAU	14
2.2.1. <i>Un nouveau photorécepteur : études chez des personnes non voyantes</i>	14
2.2.2. <i>Les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles</i>	15
2.3. CARACTÉRISTIQUES DE LA LUMIÈRE.....	16
2.3.1. <i>Courbe de réponse de phase à la lumière</i>	16
2.3.2. <i>Intensité et durée d'exposition à la lumière</i>	16
2.3.3. <i>Longueur d'onde</i>	17
2.3.3.1. <i>L'effet de la lumière bleue sur la phase du système circadien</i>	17
3. CYCLE ÉVEIL-SOMMEIL ET VIEILLISSEMENT	18
3.1 RÉGULATION DU CYCLE ÉVEIL SOMMEIL	18
3.2. <i>Les changements dans le sommeil et les rythmes circadiens au cours du vieillissement</i>	19
3.2.1. <i>Avance de phase du système circadien chez les personnes âgées</i>	19
3.2.2. <i>Diminution de l'amplitude des rythmes circadiens au cours du vieillissement</i>	20
3.2.3. <i>Différence dans l'angle de phase entre le cycle éveil-sommeil et les rythmes circadiens chez la population vieillissante</i>	20

4. HYPOTHÈSES EXPLICATIVES SUR LES CHANGEMENTS DES CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME CIRCADIEN	
OBSERVÉS AU COURS DU VIEILLISSEMENT	21
4.1. RACCOURCISSEMENT DE LA PÉRIODE AVEC L'ÂGE	21
4.2. DIFFÉRENCES PHYSIOLOGIQUES DANS LE SYSTÈME CIRCADIEN	21
4.3. CHANGEMENT DE SENSIBILITÉ AUX EFFETS DE LA LUMIÈRE	22
4.3.1. <i>Sensibilité à la lumière blanche et vieillissement normal</i>	22
4.3.2. <i>Sensibilité à la lumière bleue et vieillissement normal</i>	23
4.4. PATRONS D'EXPOSITION À LA LUMIÈRE BLANCHE	24
OBJECTIF ET HYPOTHÈSES.....	25
ARTICLE SCIENTIFIQUE.....	26
1 INTRODUCTION	27
2 METHOD.....	30
2.1 PARTICIPANTS.....	30
2.2 AMBULATORY LIGHT RECORDINGS	31
2.3 ASSESSMENT OF THE SLEEP-WAKE CYCLE	32
2.4 LIGHT DATA ANALYSES	32
2.5 STATISTICAL ANALYSES	33
3 RESULTS	33
3.1 CHARACTERISTICS OF YOUNG AND OLDER PARTICIPANTS AND SLEEP-WAKE CYCLE PARAMETERS	33
3.2 ABSOLUTE LIGHT DATA	33
3.2.1 <i>Clock time profiles of absolute white and adjusted blue light</i>	33
3.2.2 <i>Absolute white and blue light exposure six hours prior after wake time and six hours prior to bedtime</i>	34
3.3 RELATIVE LIGHT DATA.....	34
3.3.1 <i>Clock time profiles of relative white and adjusted blue light levels</i>	34
3.3.2 <i>Relative white and blue adjusted for the six hours after wake time and the six hours prior bedtime</i> 34	
4 DISCUSSION.....	35
5 CONCLUSIONS	38
DISCUSSION.....	52
1. AVANCEMENT DU CYCLE ÉVEIL SOMMEIL AVEC L'ÂGE.....	52

2. PATRONS D'EXPOSITION À LA LUMIÈRE BLANCHE ET BLEUE.....	53
2.1. PATRONS D'EXPOSITION ABSOLUS À LA LUMIÈRE BLANCHE ET BLEUE.....	53
2.2 PATRONS D'EXPOSITION RELATIF À LA LUMIÈRE BLANCHE ET BLEUE	53
2.3 PATRONS D'EXPOSITION RELATIF ET ABSOLU À LA LUMIÈRE SIX HEURES APRÈS LE LEVER ET SIX HEURES AVANT LE COUCHER.....	54
3. DIFFÉRENCES SAISONNIÈRES	54
4. DIFFÉRENCES COMPORTEMENTALES ET ENVIRONNEMENT LUMINEUX.....	55
4.1 L'EFFET DES ÉCRANS SUR LE SOMMEIL ET LES RYTHMES CIRCADIENS.....	55
4.2 L'UTILISATION ET LES EFFETS DES APPAREILS ELECTRONIQUES : DIFFERENCES LIEES A L'AGE ?.....	56
5. SAINES HABITUDES D'EXPOSITION LUMINEUSE AU COURS DU VIEILLISSEMENT	57
5.1 L'EFFET DE L'EXPOSITION JOURNALIÈRE À LA LUMIÈRE BLEUE AU COURS DU VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE.	57
6. LIMITES DE LA PRÉSENTE ÉTUDE	58
CONCLUSION	60
RÉFÉRENCES	I

Liste des tableaux

Table I.	Population characteristics and sleep diary data (mean \pm SD).....	38
----------	--	----

Liste des figures

- Figure 1. Double plot of habitual light exposure pattern in absolute value (mean + SEM) for young (▪ ; n = 15) and older (○ ; n = 13) participants for (A) white light (in log lux) and (B) blue adjusted light (in log $\mu\text{w}/\text{cm}^2$)..... 39
- Figure 2. Double plot light exposure pattern in relative value (mean + SEM) for young (▪ ; n = 15) and older (○ ; n = 13) participants for (A) white light and (B) blue adjusted light.... 40
- Figure 3. Habitual white and blue-adjusted light exposure patterns in relative values (mean + SEM) adjusted for the six hours after wake time and the six hours prior to bedtime for young (▪; n = 15) and elderly (○; n = 13) participants. 41

Liste des sigles

CGRIPs : Cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles

CRP : Courbe de réponse de phase

CTS : Circadian timing system

DEL : Diode électroluminescente

LED : Light emitting diode

LIO : Lentille intraoculaire

MEQ : Morningness-eveningness questionnaire

NAV : Neurone arginine vassopressine

NSC : Noyaux suprachiasmatiques

PSQI : Pittsburg sleep quality index

VHRT : Voie rétino-hypothalamique

Y.O : Years old

À la mémoire de mes grands-parents maternels et à ma grand-mère paternelle, qui ont su me transmettre avec humilité les valeurs de partage, d'acceptation et d'ouverture à l'autre.

Remerciements

Le doctorat est une aventure parsemée de haut et de bas, qui est beaucoup plus agréable lorsque nous sommes bien accompagnés. Je remercie donc en premier mes ami.e.s de ma cohorte : Andréanne, Audrey, Camille, Caroline, Catherine D., Catherine L., Diana, Fanny, Inès, Justine, Lysanne, Marie-Michelle, Sébastien, qui chacun à leur manière, ont su apporter de l'espoir, du soulagement, du support dans les moments plus difficiles de mon parcours. En effet, que ce soit à travers les bubble teas, les jeux de société, les périodes de rédaction, les soupers ou les jeux d'évasion, votre présence a su ajouter une étincelle de folie et beaucoup de bienveillance à ma périπέtie doctorale.

Je remercie également ma directrice de recherche qui a su me servir de guide, d'inspiration et qui est un exemple de rigueur exemplaire. Merci aussi pour ton côté humain, ta compréhension et ta compassion, des qualités qui font de toi une chercheuse avec un grand cœur. Merci également à Véronique D, qui est comme une seconde mentore pour moi et une source d'inspiration dans le domaine de la recherche. J'admire l'enthousiasme et la rigueur que tu as su apporté à mon projet. Sans toi, ce dernier n'aurait pas la forme qu'il a présentement ! Je tiens également à remercier Éaine De Guise, qui a su manœuvrer le programme de manière exemplaire. Merci d'avoir été d'un support inconditionnel lors de mon parcours et de m'avoir supporté dans les moments plus difficiles. Merci aussi à Véronique L., qui dès mon entrée dans le laboratoire a cru en mes capacités et m'a fait sentir comme chez moi. Un merci spécial à Tomy, qui a mis beaucoup d'effort afin que je puisse bien nettoyer mes données !! Ta patience et ton dévouement m'ont permis de terminer mon projet à temps. Merci aussi à Solène qui m'a montré comment réaliser mes analyses. Ton esprit vif, ton sens critique et ton écoute m'ont beaucoup apporté. Un gros merci aussi à Thaina, qui dès le honors, s'est révélé être une amie incroyable ! Que ce soit pour discuter de nos vies personnelles ou bien de recherche, je suis très reconnaissant d'avoir pu avoir avec des toi des échanges enrichissants, qui m'ont toujours apporté des moments de paix durant mon parcours. J'ai bien hâte de voir la professionnelle que tu feras ! Merci également à mes autres collègues de laboratoire (Jonathan, Maude, Pierre-Olivier, Alexandre), qui a un moment ou à un autre, ont su nourrir ma réflexion ou ont été simplement présent pour m'écouter.

Mon parcours exigeant n'aurait pas été possible sans le support inconditionnel de ma famille et mes ami.e.s proches. Un gros gros merci à mes parents, qui ont toujours cru en mes capacités et qui se sont assuré que je ne manque de rien durant mon doctorat. Je vous dois une grosse partie de la personne que je suis devenue et je suis fier de voir le fruit de l'éducation que vous m'avez fourni. Merci à mon frère et à sa conjointe (Phet) qui rendent mon quotidien vraiment plus facile. J'apprécie énormément les moments que nous passons en famille ! Merci aussi à mes cousin.e.s (et leur conjoint.e respectif.ve!) : Josiane (Benny), Maxime (Power), Thierry (Karo) et mes autres cousin.e.s pour m'avoir changé les idées lorsque j'étais dépassé ou bien qui m'ont aidé à me gérer lorsque je me sentais débordé. Sincèrement, Josiane et Benny, merci de me faire sentir comme à la maison lorsque je suis chez vous !! Les nombreux soupers, discussions et jeux avec vous (et les enfants!) sont des moments super importants pour moi qui resteront gravés à ma mémoire. Merci aussi à mes oncles et mes tantes qui m'encouragent à poursuivre mon cheminement, même lorsque je trouve cela plus difficile. Je suis également conscient de la chance que j'ai d'avoir des ami.e.s qui sont toujours présent.e.s pour moi, peu importe le moment ou bien la distance qui nous sépare! Mikael, tu es une source inépuisable d'inspiration pour moi. Lorsque j'ai besoin de courage et de persévérance, c'est à toi que je pense à premier pour m'encourager. Jessica G, tu comptes parmi mes amies les plus fidèles. Je suis vraiment impressionné par ton leadership, ton grand cœur et ta persévérance. Nos sorties au zoofest, nos « binge watching » de netflix ou bien nos sortis dans des cafés de jeux sont des moments très importants pour moi. Merci pour ta présence !! Jessica M, bien que nous nous voyons sporadiquement (nos fameux horaires incompatibles!), j'apprécie beaucoup nos rencontres autour d'un café. Ton énergie et ta bonne humeur sont contagieuses! Caroline, merci d'être ma partenaire lors des gros partys et des soirées jeux de société. Ton écoute, ton support et ta générosité m'ont été d'une grande aide pendant mon parcours. Finalement, merci à Guillaume C, qui par son sens de l'humour déroutant et sa vision de la vie différente, mais ô combien intéressante, a toujours été présent pour me supporter. Autant nos séances de jeux vidéo que nos marches sous la pluie (évidemment, sans parapluie!) m'ont permis de décrocher (et de finalement terminer mon essai!!).

Introduction

Des changements dans les mécanismes de régulation du système circadien accompagnent le vieillissement. On note, par exemple, une avance de phase des rythmes de la sécrétion de la mélatonine et du rythme circadien de la température corporelle (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Carrier, Monk, Reynolds, Buysse, & Kupfer, 1999; Carrier, Paquet, Morettini, & Touchette, 2002; Kawinska, Dumont, Selmaoui, Paquet, & Carrier, 2005). Ces modifications sont associées à des heures de lever et de coucher plus tôt chez les personnes plus âgées comparativement aux sujets jeunes. Les mécanismes qui sous-tendent les changements circadiens reliés à l'âge sont encore incertains. Le cycle lumière-obscurité est le principal agent d'entraînement du système circadien (Duffy & Wright, 2005). Certaines études ont proposé que des modifications dans les patrons d'exposition à la lumière puissent sous-tendre les changements de l'horloge biologique au cours du vieillissement, mais les résultats ne sont pas concordants (Kawinska et al., 2005; Scheuermaier, Laffan, & Duffy, 2010). Des études récentes indiquent que le système circadien est plus sensible à la lumière bleue qu'à la lumière de longueurs d'onde plus longues comme la lumière rouge ou verte (Berson, 2003; Cajochen et al., 2005; Herljevic, Middleton, Thapan, & Skene, 2005; Lockley, Brainard, & Czeisler, 2003; Sletten, Revell, Middleton, Lederle, & Skene, 2009). Or aucune étude n'a évalué si les patrons d'exposition à la lumière de différentes longueurs d'onde différaient en fonction de l'âge. Le but de cette étude est donc de comparer les patrons d'exposition à différentes longueurs d'onde de lumière (lumière blanche et bleue) auxquels s'exposent les jeunes et les personnes âgées dans leur environnement habituel et d'évaluer si ces différences peuvent expliquer l'avance du cycle éveil-sommeil avec l'âge.

1.Le système circadien

1.1 Définition des rythmes

Un rythme se définit par la répétition d'une chaîne d'événements qui se produit dans le même ordre et dans le même intervalle au cours du temps (Minors & Watherhouse, 1981). Le temps que prend un rythme pour effectuer un cycle complet se nomme la période. Les rythmes circadiens réfèrent aux fonctions physiologiques qui oscillent selon une période d'environ 24h. Par exemple, la température corporelle est à son maximum en soirée et diminue au cours de la nuit pour atteindre un point minimal quelques heures avant le lever. Pour sa part, la sécrétion de mélatonine débute en soirée, atteint un maximum en milieu de nuit et diminue jusqu'en matinée. La phase réfère en général au moment d'un événement précis du rythme (par exemple, l'heure d'occurrence du minimum de la température corporelle ou du début de la sécrétion de mélatonine) alors que l'amplitude se définit par la moitié de la différence entre le minimum et le maximum d'un rythme. L'angle de phase, pour sa part, fait référence à la relation temporelle entre deux rythmes (par exemple, l'heure du coucher survient deux heures après le début de la sécrétion de mélatonine).

1.1.1 Entrainement circadien. Lorsque l'on mesure la période des rythmes circadiens en absence d'indices temporels environnementaux (comme le cycle lumière-obscurité), la période endogène des rythmes circadiens chez l'humain est un peu plus longue que 24h, soit environ 24.2h (Czeisler et al., 1999; Duffy et al., 2011). Les indices temporels environnementaux (appelé aussi zeitgebers) permettent aux rythmes circadiens d'adopter une période de 24 heures en situation habituelle. Le principal agent d'entraînement du système circadien est le cycle lumière-obscurité (Duffy & Wright, 2005).

1.2 L'horloge biologique

L'horloge biologique principalement responsable de la génération des rythmes circadiens chez les mammifères se situe dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus (Gooley, Lu, Chou, Scammell et Saper, 2001; Moore, 2007). Plusieurs études montrent les propriétés rythmiques des cellules des NSC et l'importance de ces derniers dans la régulation des rythmes circadiens chez les mammifères. Par exemple, suite à des lésions

dans les NSC chez les rongeurs, on note une perte de rythmicité circadienne de l'éveil et du sommeil, de l'activité motrice et des fluctuations hormonales (Rusak & Zucher, 1979). Une autre étude chez les rongeurs a isolé les NSC de l'hypothalamus de manière chirurgicale en coupant les afférences de ce dernier avec les autres structures cérébrales. Leurs résultats montrent une perte de rythmicité circadienne dans l'ensemble du cerveau sauf dans les tissus hypothalamiques contenant les NSC (Inouye & Kawamura, 1979). Également, il a été montré que la transplantation de NSC rétablissait la rythmicité chez des rongeurs arythmiques ayant leurs NSC lésés et que la période des rythmes rétablis était la même que celle du donneur (Ralph, Foster et Davis, 1990).

2. Lumière et système circadien

2.1. Effets non-visuels de la lumière

Les effets de la lumière qui ne sont pas liés à la perception visuelle sont appelés fonctions non-visuelles de la lumière. Ainsi, en plus d'agir sur l'entraînement circadien, la lumière produit d'autres effets physiologiques et psychologiques. Par exemple, l'exposition à la lumière supprime la sécrétion de la mélatonine, augmente la température corporelle et le rythme cardiaque, améliore les performances cognitives et la vigilance, et diminue la somnolence ainsi que la taille pupillaire (Cajochen et al., 2005; Fisk, Tam, Brown, Vyazovskiy, & Peirson, 2018; Lockley et al., 2006; Nathan, Burrows, 1997; Chellappa, Marijke & Gordijn, 2011; Schmidt et al., 2011; Souman, Tinga, Vlaskamp, Pas, & Ee, 2018; Vandewalle, Maquet, & Dijk, 2009).

2.2. De l'œil jusqu'au cerveau

2.2.1. Un nouveau photorécepteur : études chez des personnes non voyantes. Les études réalisées chez les sujets aveugles qui ne possèdent ni cônes et bâtonnets, les principaux photorécepteurs du système visuel, montrent que chez certains d'entre eux, il est possible d'observer des effets non-visuel de la lumière malgré l'absence de la perception consciente de la lumière. Par exemple, la suppression de la mélatonine suite à une exposition lumineuse est encore possible chez certains de ces sujets (Czeisler et al., 1995). Une autre étude montre que la lumière produit un changement de phase chez certains sujets aveugles comparable à celui

produit chez des sujets voyants (Klerman et al., 2002). L'ensemble de ces résultats montre que malgré un système visuel non-fonctionnel, les réponses non-visuelles à la lumière peuvent être préservées chez certains sujets aveugles, suggérant ainsi que des photorécepteurs **autres** que les cônes et les bâtonnets permettent le relais d'information photique de la rétine jusqu'aux NSC.

2.2.2. Les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles. En plus des photorécepteurs classiques du système visuel, une nouvelle classe de photorécepteurs présente dans la rétine contribuerait aux fonctions non-visuelles de la lumière chez les mammifères (Gooley et al., 2010; Lucas et al., 2014). Cette classe de photorécepteurs est constituée de cellules ganglionnaires possédant un photopigment nommé la mélanopsine (Berson, 2003; Provencio et al., 2000). Contrairement aux photorécepteurs du système visuel classique, les cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles (CGRIPs) ont une moins bonne résolution spatiale et temporelle, mais elles sont capables d'intégrer pendant une plus longue période de temps l'irradiance et le niveau d'illumination de l'environnement (Berson, 2003; Schmidt, Chen et Hattar., 2011). Les études animales montrent que seule la présence d'une des classes de photorécepteurs est nécessaire pour observer un changement de phase circadien suite à l'exposition lumineuse (Freedman et al., 1999; Ruby et al., 2002). Chez les souris sans les photorécepteurs classiques, le changement de phase de l'activité motrice induit par la lumière est toujours présent et il est de même magnitude que chez les souris possédant tous leurs photorécepteurs (Freedman et al., 1999), alors qu'en l'absence des CGRIPs, le changement de phase de l'activité locomotrice induit par la lumière chez les souris est toujours présent, mais il est de moins grande magnitude comparativement aux souris possédant tous leurs photorécepteurs (Ruby et al., 2002). Ainsi, les CGRIPs contribueraient plus significativement aux effets non-visuels de la lumière (Berson, 2003; Hattar, Liao, Takao, Berson et Yau, 2002). Ces dernières établissent des connexions synaptiques directement avec les NSC de l'hypothalamus via la voie rétino-hypothalamique (VRHT) (Dai, Vliet, Swaab, et Buijs, 1998; Gooley et al., 2001; Hofman, 2000; Moore, 2007; Sadun, Schaechter, et Smith, 1984). Bien que la VRHT soit la voie la plus directe entre la rétine et les NSC, la voie rétino-géniculohypothalamique semble également contribuer à la transmission d'informations photiques jusqu'aux NSC, en ayant comme relais le feuillet intergénéculé du thalamus (Moore,

1996). La découverte du photopigment de la mélanopsine dans la rétine humaine suggère fortement que ce sont aussi les CGRIPs qui permettent le relais d'information lumineuse de la rétine jusqu'au NSC chez l'humain (Berson, 2003; Provencio et al., 2000).

2.3. Caractéristiques de la lumière

2.3.1. Courbe de réponse de phase à la lumière. L'effet de la lumière sur la phase des rythmes circadiens est décrit par la courbe de réponse de phase (CRP) et dépend du moment d'exposition à la lumière (Czeisler et al., 1989). Ainsi, une exposition lumineuse en fin de nuit chez l'être humain (après le minimum de la température corporelle) induit une avance de phase circadienne (par exemple, le minimum de la température corporelle ou le début de la sécrétion de mélatonine se produiront plus tôt). Une exposition lumineuse en début de nuit (avant le minimum de la température corporelle) entraîne un délai de phase circadienne (par exemple le minimum de la température corporelle ou le début de la sécrétion de mélatonine se produiront plus tard). Plus l'exposition lumineuse est près du minimum de température corporelle, plus la magnitude du changement de phase des rythmes circadiens est grande (Czeisler et al., 1989; Khalsa et al., 2003; Minors, Waterhouse et Wirz-Justice, 1991).

2.3.2. Intensité et durée d'exposition à la lumière. Les changements de phase à la suite d'exposition lumineuse dépendent aussi des caractéristiques de la lumière, telles que l'intensité et la durée d'exposition lumineuses. Il a été montré qu'une faible intensité lumineuse (~100 lux) ainsi que l'intensité de la lumière domestique (~ 180 lux) sont suffisantes pour observer un changement de phase dans les rythmes circadiens (Boivin & Czeisler, 1998; Boivin, Duffy, Kronauer, & Czeisler, 1996; Zeitzer, Dijk, Kronauer, Brown, & Czeisler, 2000). La relation entre l'intensité lumineuse et le changement de phase est de type dose-réponse. Ainsi, plus l'intensité lumineuse augmente, plus la magnitude du changement de phase est grande (Boivin, Duffy, Kronauer, & Czeisler, 1996; Boivin & Czeisler, 1998). En plus de l'intensité, la durée de l'exposition lumineuse peut moduler la réponse des marqueurs circadiens suite à l'exposition à cette dernière. Une étude a montré qu'une augmentation dans la durée d'exposition de la lumière était plus efficace qu'un changement dans l'intensité lumineuse pour produire un changement de phase du système circadien (Dewan, Benloucif, Reid, Wolfe et Zee, 2011). Le groupe de Chang et al. (2012) ont mesuré l'impact qu'une

exposition lumineuse de différentes durées (12 minutes, 1h, 2h30 ou 4h) pouvait avoir sur le changement de phase du système circadien et sur la sécrétion de la mélatonine. Leurs résultats montrent que la réponse du système circadien à la durée de la lumière est, tout comme pour l'intensité lumineuse, de type dose-réponse et que la saturation du système circadien à la lumière se produit entre 4-6.5h d'exposition lumineuse. Leurs résultats montrent également qu'une exposition lumineuse aussi courte que 12 minutes est suffisante pour produire un changement de phase de l'horloge circadienne (Chang et al., 2012). Ainsi, il est important de prendre en considération que les réponses du système circadien à la lumière sont considérablement influencées par l'intégration de l'information photique sur une période de 24h et même des journées précédentes (Chang et al., 2011; Hébert, Martin, Lee, & Eastman, 2002; Jewett et al., 1997) plutôt qu'influencées uniquement par l'exposition absolue à la lumière.

2.3.3. Longueur d'onde. La mélanopsine contenue dans les CGRIPs est plus sensible aux longueurs d'onde courtes (la lumière bleue) qu'aux longueurs d'onde plus longues (lumière rouge) (Berson, 2003). Plusieurs évidences chez l'humain montrent que la lumière monochromatique bleue affecte davantage le système circadien que la lumière monochromatique verte ou rouge. Par exemple, des études évaluant l'impact des différentes longueurs d'onde (de ~420 nm à ~ 600 nm) sur la suppression nocturne de la mélatonine ont montré que la lumière bleue monochromatique (~460 nm) produit une plus grande suppression de mélatonine comparativement aux autres lumières monochromatiques (Brainard et al., 2001; Najjar et al., 2014; Thapan, Arendt et Skene, 2001). Une autre étude comparant uniquement l'effet de la lumière monochromatique bleue et verte sur la suppression de la mélatonine montre des résultats similaires (Herljevic, Middleton, Thapan et Skene, 2005).

2.3.3.1. L'effet de la lumière bleue sur la phase du système circadien. Les effets de la lumière bleue sur la phase des rythmes circadiens ont également été observés. Une exposition à la lumière monochromatique bleue (~470 nm) le matin produit une plus grande avance de phase de la sécrétion de la mélatonine comparativement aux longueurs d'onde plus courtes (420 et 440 nm) et plus longues (> 500 nm) ou à la lumière polychromatique blanche (Cajochen et al., 2005; Revell, Arendt, Terman, & Skene, 2005; Sletten et al., 2009; Warman, Dijk, Warman, Arendt, & Skene, 2003; Wright, Lack, & Kennaway, 2004). L'étude de

Warman et collaborateurs (2003) a montré qu'aussi peu que l'équivalent de 8 lux de lumière contenant des longueurs d'onde courtes produit une avance de phase de la mélatonine similaire à l'exposition à de la lumière blanche de haute intensité (12 000 lux). De plus grands délais de phase de la mélatonine sont aussi observés suite à l'exposition en soirée à de la lumière monochromatique bleue comparativement à de la lumière monochromatique verte (Gooley et al., 2010; Lockley et al., 2003) ou de longueurs d'onde plus longues (> 500 nm : Wright & Lack, 2001; Wright, Lack, & Partridge, 2001). Ainsi, plusieurs évidences montrent que le système non-visuel est plus sensible à la lumière monochromatique bleue qu'à la lumière monochromatique verte ou de longueurs d'onde plus élevées (> 500 nm).

3. Cycle éveil-sommeil et vieillissement

3.1 Régulation du cycle éveil sommeil

Le cycle éveil-sommeil est régulé par l'interaction entre le processus homéostatique et le processus circadien (Borbely, 1982). La pression homéostatique au sommeil augmente avec l'accumulation du nombre d'heures d'éveil et elle se dissipe au cours du sommeil (Achermann, Dijk, Brunner, & Borbely, 1993). Le processus circadien module la propension au sommeil et à l'éveil au cours des 24 heures. La propension circadienne à l'éveil augmente au cours de la journée pour atteindre son maximum en soirée près du point maximal de la courbe circadienne de température corporelle. La propension au sommeil augmente au cours de la nuit pour atteindre son maximum près du point minimal de la température corporelle soit quelques heures avant l'heure de lever (Czeisler, Weitzman, Moore-Ede, Zimmerman, & Knauer, 1980; Dijk, et Czeisler, 1994; Dijk, Duffy, & Czeisler, 2000). L'interaction des processus homéostatique et circadien nous permet de maintenir un niveau de vigilance relativement stable pendant 16 heures consécutives au cours de la journée et un épisode de sommeil de 8 heures au cours de la nuit (Dijk & Czeisler, 1994). Ainsi, l'augmentation de la propension homéostatique au sommeil au cours de la journée est contrecarrée par l'augmentation progressive du signal circadien d'éveil. Au cours de la nuit, l'augmentation de la pression circadienne au sommeil permet de pallier la dissipation de la pression homéostatique du sommeil (Dijk & Czeisler, 1994).

3.2. Les changements dans le sommeil et les rythmes circadiens au cours du

vieillesse

Plusieurs changements au niveau du cycle éveil-sommeil accompagnent le vieillissement normal. Des études montrent que les personnes âgées et d'âge moyen rapportent être plus des types du matin que les sujets jeunes (Carrier et al., 1997; Duffy & Czeisler, 2002; Duffy, Zitting, et Chinoy, 2015; Ishihara, Miyake, Miyasita, & Miyata, 1991; Monk et al., 2004; Monk & Kupfer, 2007; Park, et al., 1996). Cette tendance matinale est aussi corroborée par les études utilisant les agendas de sommeil, qui montrent que les sujets âgés rapportent se lever et se coucher environ 1.5 heure plus tôt que les sujets jeunes (Carrier et al., 1999; Czeisler et al., 1992; Dijk et al., 2000; Duffy et al., 1998; Scheuermaier et al., 2010). Ces changements dans le cycle éveil-sommeil sont présents dès l'âge moyen chez l'adulte (40-60 ans : Carrier et al., 1997; 2002; Kawinska et al., 2005). Lorsque le sommeil est mesuré par polysomnographie, les personnes âgées comparativement aux jeunes montrent moins de sommeil lent profond, plus d'éveils durant la nuit ainsi qu'un temps total de sommeil plus court (Carrier et al., 1999, 2002; Czeisler et al., 1992; Dijk, Duffy, Riel, Shanahan, & Czeisler, 1999; Dijk et al., 2000; Duffy, Dijk, Klerman, & Czeisler, 1998). L'avance de phase du cycle éveil-sommeil observée au cours du vieillissement est également associée à l'avance de phase des rythmes circadiens chez les sujets âgés (Dijk et al., 2000).

3.2.1. Avance de phase du système circadien chez les personnes âgées. Le vieillissement normal s'accompagne de changements dans les caractéristiques des rythmes circadiens. Les études s'intéressant aux propriétés endogènes des rythmes biologiques utilisent des méthodes pour enlever les effets masquants de l'environnement sur les rythmes circadiens (Duffy, et Dijk, 2002; Hofstra, et Weerd, 2008). Ces études montrent une avance de phase des rythmes circadiens de la température corporelle et de la sécrétion de la mélatonine au cours du vieillissement. En effet, le minimum de la courbe circadienne de la température corporelle ainsi que le début de la sécrétion de la mélatonine se produisent plus tôt chez les personnes âgées comparativement aux jeunes et ces changements s'observent également dès l'âge moyen (Carrier et al., 1999, 2002; Czeisler et al., 1992; Dijk et al., 1999; Duffy et al., 1998, 2002b ;

Kawinska et al., 2005; Yoon, Kripke et Elliott, 2003; Zhou, Liu, van Heerikhuizen, Hofman et Swaab, 2003).

3.2.2. Diminution de l'amplitude des rythmes circadiens au cours du vieillissement. En plus des différences notées dans la phase des rythmes circadiens au cours du vieillissement, plusieurs études rapportent une différence dans l'amplitude de ces derniers chez les personnes âgées. À cet effet, il a été montré que l'amplitude des rythmes de la température corporelle et de la mélatonine lors de l'épisode de sommeil est diminuée chez les sujets âgés comparativement aux jeunes (Czeisler et al., 1992; Dijk et al., 2000; Zhou et al., 2003). Aucune différence dans l'amplitude du rythme de la température corporelle et du rythme de la sécrétion de la mélatonine n'est cependant observée chez les sujets d'âge moyen (Carrier, Paquet, et Morettini, 2002; Kawinska et al., 2005). Il est intéressant de noter que certaines études n'observent pas de différences entre les personnes âgées et les sujets jeunes sur les caractéristiques circadiennes. D'une part, les résultats de Monk et collaborateurs (1995) ne soutiennent pas l'avance de phase du cycle éveil-sommeil ni la réduction d'amplitude du rythme de la température corporelle au cours du vieillissement. D'autre part, d'autres études ne trouvent pas de réduction dans l'amplitude du rythme sanguin de la mélatonine (Klerman, Duffy, Dijk, et Czeisler, 2001; Najjar et al., 2014; Zeitzer et al., 1999). Leurs échantillons comportent néanmoins des sujets âgés en « supra santé », vivant toujours à domicile et ne représente donc pas la population âgée normale. De plus, il est possible qu'une grande amplitude des rythmes circadiens fasse partie des caractéristiques qui ont gardé ces personnes âgées actives aussi longtemps dans la population.

3.2.3. Différence dans l'angle de phase entre le cycle éveil-sommeil et les rythmes circadiens chez la population vieillissante. Des études ont montré une différence dans l'angle de phase entre le cycle éveil-sommeil et la température corporelle (Duffy et al., 1998) ainsi que la sécrétion de mélatonine (Yoon et al., 2003; Duffy et al., 2002b). Bien que le minimum de la courbe circadienne de température corporelle et que le rythme de la mélatonine se produisent plus tôt chez les personnes âgées comparativement aux jeunes, ils arrivent plus tard dans leur épisode de sommeil (Yoon et al., 2003; Duffy et al., 1998; 2002b). Autrement dit, les personnes âgées se lèvent plus près de leur minimum de température corporelle et plus près de leur maximum de mélatonine que les jeunes, montrant un angle de phase plus court

entre le cycle éveil-sommeil et les rythmes circadiens de la température corporelle et de la sécrétion de mélatonine chez ces derniers. Toutefois, cet angle de phase plus court n'est pas trouvé dans une autre étude faite auprès de personnes âgées (Carrier et al., 1999) ainsi que chez des sujets d'âge moyen (Carrier et al., 2002).

4. Hypothèses explicatives sur les changements des caractéristiques du système circadien observés au cours du vieillissement

Les mécanismes sous-tendant les changements observés dans le cycle éveil-sommeil ainsi que dans les rythmes circadiens sont encore incertains. Plusieurs hypothèses ont été évaluées dans la littérature, dont la période endogène des rythmes circadiens, les changements physiologiques du système circadien, la sensibilité à la lumière ainsi que le changement dans l'exposition lumineuse quotidienne, pour expliquer les changements dans les rythmes circadiens observés au cours du vieillissement.

4.1. Raccourcissement de la période avec l'âge

Des études ont proposé que la période des rythmes circadiens chez les personnes âgées était plus courte que 24h pour expliquer l'avance de phase du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement (voir Dijk et al., 2000 pour une revue complète). Toutefois, les études montrent que la période endogène des rythmes circadiens est la même chez les sujets jeunes et âgés, soit environ 24.2h (Czeisler et al., 1999; Duffy et al., 2011).

4.2. Différences physiologiques dans le système circadien

Plusieurs changements cérébraux et cellulaires dans le système circadien sont observés au cours du vieillissement (pour une revue, voir Zhao, Warman, & Cheeseman, 2019). À cet effet, une diminution dans l'expression de neurones arginine vassopressine (NAV) et des polypeptides vasoactifs intestinaux, qui sont prédominantes dans les NSC, est observée chez des personnes âgées comparativement à des jeunes et des sujets d'âge-moyen (Hood, & Amir, 2017). Dans le même ordre d'idée, des études « post-mortem » analysant les cerveaux humains montrent une perturbation du cycle ainsi qu'une diminution de l'amplitude des NAV, chez les cerveaux de personnes âgées (Hofman & Swaab, 2006; 1994). De plus, une

diminution dans la densité des CGRIPs est observée dans le vieillissement normal autant avec un modèle animal (Lax et al., 2016) que chez des personnes âgées (Esquiva & Hannibal, 2019; Esquiva, Lax, Pérez-Santonja, García-Fernández, & Cuenca, 2017). Le vieillissement normal s'accompagne également d'un jaunissement du cristallin, entraînant ainsi une réduction de la quantité de lumière, plus particulièrement la lumière bleue, qui atteint la rétine (Kessel, Lundeman, Herbst, Andersen, & Larsen, 2010; P L Turner & Mainster, 2008; Yang & Afshari, 2014), ce qui pourrait contribuer aux changements circadiens observés chez les personnes âgées (Kessel, Siganos, Jørgensen, & Larsen, 2011). L'implantation de lentilles intraoculaires (LIO) suite à la chirurgie des cataractes permet d'améliorer la transmission lumineuse à la rétine, celle-ci étant comparable à celle d'un jeune d'environ 20 ans (Turner, Someren, & Mainster, 2010). Ainsi, plusieurs études montrent une amélioration du sommeil chez les sujets âgés avec des LIOs (Brøndsted et al., 2017; S. L. Chellappa et al., 2019; Feng, Xu, Hao, & Qi, 2016; Zheng, Wu, & Lin, 2017). Toutefois, des études récentes suggèrent plutôt que l'œil ainsi que le cerveau vieillissant s'adaptent à la diminution de transmission lumineuse à la rétine (Giménez, Beersma, Bollen, van der Linden, & Gordijn, 2014; Daneault et al., 2018). Par exemple, une étude récente dans notre laboratoire a montré que l'effet de la lumière sur la cognition n'était pas différent entre des sujets âgés avec leurs cristallins endogènes et des sujets âgés avec LIOs (Daneault et al., 2018).

4.3. Changement de sensibilité aux effets de la lumière

4.3.1. Sensibilité à la lumière blanche et vieillissement normal. Plusieurs études ont évalué la capacité du système circadien chez les personnes âgées à changer de phase suite à l'exposition lumineuse. L'ensemble de ces études montre que le système circadien au cours du vieillissement préserve sa capacité à changer de phase suite à de l'exposition à la lumière blanche (Benloucif, Green, Weintraub, Wolfe, & Zee, 2006; Duffy, Zeitzer, & Czeisler, 2007; Kim et al., 2014; Klerman et al., 2001; Kripke, Elliott, Youngstedt, & Rex, 2007; Scheuermaier, Lee, & Duffy, 2019). Toutefois, les personnes âgées présenteraient un moins grand délai de phase suite à l'exposition à la lumière d'intensité moyenne (~50-1000 lux) comparativement aux jeunes (Duffy et al., 2007; Scheuermaier, Lee, & Duffy, 2019). De plus, une étude montre que les personnes âgées montraient une avance de phase moins grande comparativement aux jeunes suite à l'exposition lumineuse de grande intensité (10 000 lux,

Klerman et al., 2001), mais ces résultats n'ont pas été reproduits dans des études subséquentes (Kim et al., 2014; Kripke et al., 2007). Ainsi, bien qu'une perte de sensibilité dans les capacités du système circadien aux longueurs d'onde d'intensité moyenne soit observée dans certaines études (Duffy et al., 2007; Scheuermaier et al., 2019), l'entraînement circadien à la lumière est toujours possible chez les personnes âgées.

4.3.2. Sensibilité à la lumière bleue et vieillissement normal. Étant donné que le système circadien est plus sensible à la lumière de longueurs d'onde plus courtes, quelques études se sont intéressées aux différences de réponses non-visuelles suite à l'exposition à de la lumière bleue au cours du vieillissement. Des études dans notre laboratoire montrent une atténuation de l'activation cérébrale pendant une tâche cognitive suite à de l'exposition à de la lumière bleue chez les sujets âgés comparativement aux jeunes (Daneault et al., 2018, 2014). D'autres études se sont intéressées aux changements au cours du vieillissement d'une autre fonction non-visuelle de la lumière : le réflexe pupillaire. En fait, autant chez les jeunes que chez les personnes âgées, la constriction pupillaire est plus grande suite à de l'exposition à de la lumière bleue comparativement aux autres longueurs d'onde (verte ou orange), mais il n'y a pas de différence dans la réponse pupillaire entre les personnes âgées et les sujets jeunes (Daneault et al., 2012; Rukmini, Milea, Aung, & Gooley, 2017). Des études ont aussi comparé les effets de l'exposition à de la lumière monochromatique bleue et verte sur les rythmes circadiens au cours du vieillissement. Le groupe de Herljevic et collaborateur (2005) a évalué s'il y avait une différence dans la suppression de la mélatonine suite à l'exposition à la lumière monochromatique bleue et verte chez de jeunes femmes ainsi que chez des femmes âgées. Leurs résultats montrent une plus grande suppression de la mélatonine chez les jeunes comparativement aux personnes âgées suite à l'exposition à la lumière monochromatique bleue (456 nm) seulement. Cependant, d'autres évidences ne montrent pas de différences dans les changements de phases entre les jeunes et les personnes âgées suite à l'exposition à de la lumière monochromatique bleue et verte. Ainsi, une étude a présenté plusieurs lumières monochromatiques avec des longueurs d'onde variant de 420 à 600 nm à des participants jeunes et âgés et ils ont regardé la suppression de la mélatonine suite à l'exposition lumineuse. Leurs résultats montrent qu'il n'y a pas de différence entre les jeunes et les personnes âgées pour la suppression de mélatonine sous des longueurs d'onde courtes (< 500 nm : Najjar et

al., 2014). Dans une autre étude, Sletten et al. (2009) ont présenté de la lumière monochromatique bleue et verte après le maximum de mélatonine chez des hommes jeunes et âgés et ils ont montré que chez les deux groupes une avance de phase était observée suite à l'exposition à la lumière bleue. Aucune différence dans la magnitude de l'avance de phase chez les jeunes et les personnes âgées n'a été observée, suggérant ainsi que la réponse du système circadien à l'avance de phase suite à l'exposition à la lumière bleue n'est pas diminuée avec le vieillissement.

Les résultats de ces études sont discordants. D'un côté, certaines études montrent qu'il y a une atténuation de certaines réponses non-visuelles suite à de l'exposition à de la lumière bleue au cours du vieillissement (Daneault et al., 2014; 2018 ; Herljevic et al., 2005) alors que d'autres études ne montrent pas d'effet d'âge dans les réponses du système non-visuel suite à l'exposition à de la lumière bleue (Daneault et al., 2012 ; Najjar et al., 2014; Rukmini et al., 2017; Sletten et al., 2009). Il se peut que certaines réponses non-visuelles à la lumière bleue diminuent avec l'âge (p.ex : l'activation cérébrale) alors que d'autres sont préservées (p.ex : réflexe pupillaire, avance de phase des rythmes circadiens suite à de l'exposition à la lumière bleue). Il est également possible que des différences dans la méthodologie utilisée par les différentes études (p.ex : intensité lumineuse choisie, moment de la journée où la lumière est présentée) expliquent cette discordance retrouvée dans leurs résultats.

4.4. Patrons d'exposition à la lumière blanche

Il a été soulevé dans la littérature que des changements dans l'exposition à la lumière quotidienne avec l'âge pourraient être liés à l'avance des cycles circadiens au cours du vieillissement (Dijk et al., 2000; Kawinska et al., 2005; Scheuermaier et al., 2010). Kawinska et al. (2005) ont montré que les patrons d'exposition à la lumière diffèrent entre un groupe de personnes d'âge moyen (40-58 ans) et un groupe de jeunes participants. Leurs analyses ont été effectuées avec les moyennes relatives (pourcentage de la moyenne) de chaque participant et se sont montrées plus robustes que les analyses faites avec les niveaux absolus de lumière. L'utilisation d'une telle méthode permet de réduire la variabilité interindividuelle en comparant chaque individu par rapport à sa moyenne, mais aussi d'analyser la distribution de l'illumination des participants. Ils ont montré que les participants d'âge moyen s'exposaient à

un plus haut pourcentage de lumière en avant-midi (entre 0800 et 1100 h) et à un moins haut pourcentage de lumière lors de la soirée et de la nuit (entre 2300-2400; 0200-0400 et 0600-0700) comparativement aux participants jeunes. Par la suite, ils ont montré qu'une plus grande exposition à la lumière le matin était associée à un début de sécrétion de mélatonine plus tôt. Toutefois, lorsque l'âge était contrôlé, les corrélations partielles ne montraient pas d'effet entre l'exposition lumineuse et la phase circadienne de la mélatonine salivaire. Ainsi, leurs résultats ne soutiennent pas que des changements d'exposition à la lumière avec l'âge soient liés à l'avancement de phase circadienne de la sécrétion salivaire de la mélatonine (Kawinska et al., 2005). Une autre étude s'est intéressée aux patrons d'exposition à la lumière blanche chez des jeunes et des personnes âgées. Les résultats de cette étude montrent que les participants âgés s'exposent à une plus grande intensité de lumière que les jeunes 8h avant leur coucher et 8h après leur lever (Scheuermaier et al., 2010). Néanmoins, comment ces différences étaient liées aux rythmes circadiens ou au cycle éveil-sommeil n'ont pas été évaluées dans cette étude. Bien que ces deux études aient évalué les patrons d'exposition à la lumière blanche au cours du vieillissement, aucune n'a mesuré la composition spectrale de la lumière (p.ex : le pourcentage de lumière bleue) à laquelle les personnes jeunes et âgées étaient exposées. Ainsi, il est possible que des changements dans les patrons d'exposition à la lumière bleue au cours du vieillissement puissent être liés à l'avance du cycle éveil-sommeil chez les personnes âgées.

Objectif et hypothèses

Le but de cette étude est de mesurer les différences dans la composition spectrale de la lumière à laquelle sont exposées les personnes jeunes et les personnes âgées et d'évaluer le lien entre les patrons d'exposition à la lumière et l'avancement du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement. Nous prévoyons que comparativement aux sujets jeunes, les sujets plus âgés seront exposés à plus de lumière bleue, principalement en matinée. Nous prédisons également que cette différence sera associée à l'avance du cycle éveil-sommeil chez les participants plus âgés.

Article scientifique

Habitual patterns of blue and white light exposure in young and older individuals

(Article en préparation pour soumission à Frontier – Sleep and Aging)

Benjamin Gaudet-Fex^{1,2,3}, Véronique Daneault^{1,2,3} and Julie Carrier^{1,2,3}

¹Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal Québec, Canada

²Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³Centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

*** Correspondence:**

Julie Carrier

julie.carrier.1@umontreal.ca

Keywords: Blue light, aging, circadian rhythms, sleep-wake cycle, actigraphy.

Abstract

Aging is associated with a phase advance of circadian rhythms including the sleep-wake cycle. Light, especially blue light, is the main environmental time cue of the circadian timing system. The main objective of this study is to compare habitual white and blue light exposure in young and older individuals. We hypothesized that compared to young individuals, older participants will show a higher exposure of blue light after wake time in the morning and lower blue light exposure prior to bedtime in the evening. We predicted that earlier wake time and bed time in aging will be explained by habitual blue light exposure. Fifteen young (mean [SD] 23.5±[2.5] y.o; 10 women) and 13 older individuals (mean [SD] 68.3± [4.7] y.o ; 9 women) wore an Actiwatch-Spectrum (Philips Respironics) monitor on their wrist and lived on a self-selected regular sleep-wake schedule for seven consecutive days in Montreal (latitude of 45°31' N). The monitor allowed the detection of white and blue light exposure. Repeated measures ANOVA were used to compare profiles of light exposure between young and older individuals for relative and absolute white and blue light exposure. Compared to young participants older ones went to bed and woke up earlier. Our results showed a higher relative blue light exposure in the morning hours (0600-0700 ; 0800-0900 ; 1100-1200) and lower relative blue light exposure in the evening hours (2200-2300) in older individuals compared to the younger participants. Similar results were obtained for absolute and relative white light exposure. However, young and older individuals did not differ in absolute and relative white and blue light in the six hours after wake time and in the six hours prior to bedtime. Our results indicate that despite higher levels of light in the morning hours and lower levels of light in the evening hours, age-related earlier wake time and bed time in very healthy aging is not explained by habitual patterns of light exposure. More research is needed using a larger sample and a physiological circadian marker (e.g. : melatonin onset) to better understand how light of different wavelengths influence the circadian timing system in aging.

1 Introduction

In addition to his contribution to the timing of the sleep-wake cycle, the circadian timing system (CTS) modulates the propensity to sleep and wake during the 24h (Dijk & Czeisler, 1994; Dijk, Duffy, & Czeisler, 2000). In aging, many modifications of the CTS occur

including a phase advance of the circadian rhythms (e.g. earlier timing of melatonin onset and the minimum of the core body temperature) and of the sleep-wake cycle (i.e. earlier wake up time and bedtime) (Carrier, Monk, Buysse, & Kupfer, 1997; Carrier, Monk, Reynolds, Buysse, & Kupfer, 1999; Czeisler et al., 1992; Dijk, Duffy, Riel, Shanahan, & Czeisler, 1999; Duffy et al., 2002; Duffy, Dijk, Klerman, & Czeisler, 1998; Kawinska, Dumont, Selmaoui, Paquet, & Carrier, 2005; Scheuermaier, Laffan, & Duffy, 2010). The mechanisms that underlie age-related changes in CTS have yet to be determined. The human CTS generates an endogenous rhythm that is close to, but not exactly, 24 hours (Czeisler et al., 1999). In normal conditions, the CTS is “entrained” to stay in tune with the 24-hour environmental cycle. The light dark cycle is the most significant synchronizer of the CTS with the 24-hour environment (Duffy, Kronauer, & Czeisler, 1996). Light characteristics modulate its impact on the CTS. Light exposure in the evening, before bedtime, delays the timing of CTS (i.e. the phase of circadian rhythms occurs later) whereas light in the morning, after wake time, advances it (i.e. the phase of circadian rhythms occurs earlier) (Czeisler et al., 1989; Khalsa, Jewett, Cajochen, & Czeisler, 2003). In terms of intensity and duration, brighter and longer light exposures produce larger phase shifts than dimmer and shorter ones (Chang et al., 2012; Dewan, Benloucif, Reid, Wolfe, & Zee, 2011; Zeitzer, Dijk, Kronauer, Brown, & Czeisler, 2000). Light spectral composition is also of crucial importance, with blue light as compared to longer light wavelength inducing greater advances or delays of the circadian rhythms (Brainard et al., 2001; Cajochen et al., 2005; Sletten, Revell, Middleton, Lederle, & Skene, 2009; Thapan, Arendt, & Skene, 2001; Warman, Dijk, Warman, Arendt, & Skene, 2003; Wright, Lack, & Partridge, 2001; Wright & Lack, 2001; Wright, Lack, & Kennaway, 2004). This higher sensitivity toward shorter light wavelengths is the result of the peak sensitivity of the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (Hattar, Liao, Takao, Berson, & Yau, 2002; Ruby et al., 2002) sending direct projections to brain regions underlying the CTS (Hattar et al., 2002; Panda et al., 2002; Provencio et al., 2000).

Given the importance of light for the CTS, studies have hypothesized that older individuals were less sensitive to the effects of light on the timing of circadian rhythms. Hence, lower sensitivity to the effects of light in the morning, after wake time, or in the evening, prior to bedtime, may explain the phase advance of the sleep-wake cycle (i.e.

stronger phase advance in the morning and smaller phase delay in the evening). (Benloucif, Green, Weintraub, Wolfe, & Zee, 2006; Duffy, Zeitzer, & Czeisler, 2007; Kim et al., 2014; Klerman, Duffy, Dijk, & Czeisler, 2001; Kripke, Elliott, Youngstedt, & Rex, 2007). Using polychromatic white light exposure of high intensity (2000-10,000 lux) lasting between 2 to 6.5 h in the evening, several studies showed no difference between young and older individuals in light-induced phase delays of circadian rhythms (Benloucif et al., 2006; Kim et al., 2014; Kripke et al., 2007; Klerman 2001). However, two studies showed smaller phase delays in older individuals after low to moderate (50-1000 Lux) light exposure in the evening as compared to younger individuals (Duffy et al 2007; Scheuermaier et al. 2019). One study also reported a smaller phase advance of circadian rhythms using morning white polychromatic light (bright 10,000 lux) in older individuals as compared to younger ones (Klerman 2001) whereas another report showed no significant difference between young and older individuals after 2h of early morning monochromatic blue light exposure (456nm; 6×10^{13} ph/cm²/sec) (Sletten et al 2009). Although some of these studies showed a lower phase shift of the circadian rhythms in aging following moderate or bright light exposure (Duffy et al., 2007; Klerman et al., 2001; Scheuermaier, Lee, & Duffy, 2019), circadian entrainment using light is still possible in the elderly.

A pattern of habitual light exposure may also explain the phase advance of the CTS in aging (Dijk et al 2000). This hypothesis predicts that older individuals would receive more light in the morning, after wake time (stronger phase advance), and less light in the evening prior to bed (smaller phase delay). This hypothesis has been tested using ambulatory monitoring of white light (Kawinska et al., 2005; Scheuermaier, Laffan, & Duffy, 2010). One study reported that older individuals (mean age 66 y.o.), as compared to younger individuals (mean age 23 y.o.), are exposed to higher absolute levels of white light 8h after wake time but also 8h before bed time (Scheuermaier et al 2010). In middle-aged individuals aged 50 y.o., as compared to young individuals aged 30 y.o., a study by our group showed higher relative habitual white light exposure in the morning hours and lower light level during the night, but these differences in habitual light exposure patterns did not explain the age-related changes in the onset of melatonin secretion (Kawinska et al 2005). These two studies suggested that the phase advance of the CTS is not explained by habitual patterns of white light exposure.

Importantly, no studies evaluated whether the spectral composition of light exposure patterns changes with aging and how it may explain the timing of the sleep-wake cycle.

Considering the sensitivity of the circadian timing system toward blue light, this study aimed to 1) Compare habitual white and blue light exposure in young and older individuals and 2) to test whether habitual white and blue light exposure may explain age-related difference in the timing of the sleep-wake cycle in aging. We hypothesized that compared to young individuals, the older participants will show higher exposure of blue light after waketime in the morning and lower blue light exposure prior to bedtime in the evening. We also predicted that these differences in habitual blue light exposure would explain earlier wake time and bed time with age.

2 Method

2.1 Participants

Ambulatory monitor recordings from 15 young participants aged between 20 and 30 y. o. (mean : 23.4 ± 2.5 y.o; 10 women) and 13 older participants aged between 65 and 80 y. o. (mean : 68.3 ± 4.7 y.o, 9 women) who participated in different research projects evaluating the effect of light on cognition in aging were available for analyses. Semi-structured interviews established the absence of medical, psychiatric, or sleep disorders. Questionnaires were used to exclude candidates with excessive daytime propensity to fall asleep (Epworth Sleepiness Scale, score > 12 (Johns, 1991)), poor sleep quality (Pittsburg Sleep Quality Index-PSQI, scores ≥ 7 ; Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989), high anxiety (Beck Anxiety Inventory, score ≥ 11 ; Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988), depression (Beck Depression Inventory-II, scores ≥ 11 ; Steer, Ball, Ranieri, & Beck, 1997) and cognitive impairment in older participants. (Montreal Cognitive Assessment, MOCA ≤ 26 ; Nasreddine et al., 2005). Candidates with a body mass index > 28 were also excluded. All participants were nonsmokers, low to moderate consumers of caffeine and alcohol (i.e., ≤ 4 cups/day; ≤ 10 intake/week) and right-handed. None was using medication that could affect the central nervous system, and none had worked on night shifts during the past year or traveled through more than one-time zone during the past 3 months. All young participants were full-time students when this study took place, with the exception of one who was a full time employee.

Twelve of the 13 elderly participants were retired and one was employed. Prior to participation, an examination by an optometrist confirmed the absence of ocular problems and normal color vision. Written informed consents were obtained for each subject. Data were collected in Montreal, Quebec, Canada (latitude of 45°31' N), between September 2014 and April 2019. The ethical committee vieillissement-neuroimagerie du Centre Intégré Universitaire de Santé et des Services Sociaux du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal (CER VN, CIUSSS-CSMTL) approved the projects.

2.2 Ambulatory light recordings

All subjects were asked to wear an ambulatory monitor (Actiwatch-Spectrum, Philips Respironics) on their left wrist for five to seven consecutive days, 24 hours per day, except when showering or engaging in non-compatible activity (ex. swimming). No age-related differences were found for the number of recorded days (see Table 1). The monitor allowed the simultaneous detection of activity, white polychromatic light and three wavelength bands (blue, green and red lights). A photosensor measured white light (400-700 nm) in lux and the spectral composition of blue (400-500 nm), green (500-600nm) and red (500-600nm) lights in $\mu\text{W} \cdot \text{cm}^{-2}$. Only results on white polychromatic light and blue light will be reported here. An accelerometer allowed the detection of wrist activity. Light intensities and activity were collected according to 1-min sample. Prior to the study, a light calibration procedure was performed for each ambulatory monitor (method described in Van Der Maren et al., 2018). In brief, each wrist monitor was exposed for 2 minutes to a Led Lamp SugarCUBE™ (LED Illuminator - Quad White – EdmundOptics) with 10 adjustable intensities without filter (for white light only) and with 3 different narrow band-pass filters (full width at half maximum: 10nm; Edmund Optics Inc., USA) for 480 nm, 550 nm and 620 nm. All data collected by the wrist monitors were then compared to data obtained with a research photometer (IL1400A Photometer with SEL033/Y/W sensor; International Light, Newburyport, MA) and a lab radiometer (PM100D, Thorlabs, NJ, USA). A calibration factor, obtained by the monitor calibration procedure, was applied to each individual data. Each wrist monitor was associated with 4 different calibration factors, one for each wavelength. Finally, to reduce the high variability of the sensor observed between 460-500 nm and better capture the melatonin

spectral sensibility, we calculated a linear combination of blue and green light using a ratio of 5 Blue : 1 Green, as proposed in Price, Khazova, & O'Hagan., (2012).

2.3 Assessment of the sleep-wake cycle

Participants were asked to follow a regular sleep-wake schedule without naps (± 30 min) corresponding to their habitual wake up time and bed time for five to seven consecutive days. Participants completed morning and evening sleep diaries to evaluate wake time, bedtime, time spent outside and periods when the monitor was not worn. Wake up times and bed times were derived from the sleep diaries and averaged over the week.

2.4 Light data analyses

One-minute intervals showing polychromatic light levels below 1 lux when the participant reported being awake were automatically removed via Matlab (MATLAB R2019A) and considered as missing values, assuming that the wrist monitor was covered. Participants with more than 20% of missing data were excluded from further analysis (4 young subjects and 3 older participants were excluded according to this criteria). No age-related differences were found for missing data (see Table 1). Similar to a previous report from our group (Kawinska and al., 2005, Van Der Maren et al., 2018), white and adjusted blue light levels were first log-transformed to normalize the distribution. Absolute white and adjusted blue light levels were then averaged per hour from midnight to midnight, for each subject and each day. Thereafter, light levels per hour were averaged for all days to create a 24h profile according to clock time. Thirty min out of the sixty min had to be valid to be averaged for a given hour. Otherwise, Yates replacement method (Kirk., 1968) was use to extrapolate the data (performed for two subjects, 1 young person and one elderly, to extrapolate one hour in the 24h profile and one hour when adjusted for bed time). To calculate relative light patterns, mean hourly absolute light intensity was divided by mean absolute 24-hour light exposure *100. In addition, absolute white and adjusted blue light levels were averaged for the six first hours after wake time and the six hours prior to bedtime.

2.5 Statistical analyses

T-tests were performed to compare the two age groups on demographic data, chronotype, and day length of the study. Sex distributions were compared with χ^2 test. Repeated measures ANOVA, more specifically Greenhouse-Geisser corrections, were used to compare profiles of light exposure between young and older individuals (2 groups x 24h clock time; 2 groups x 6 h after wake-up time and 2 groups x 6 h before bedtime) for relative and absolute white and adjusted blue light exposure. Contrast analyses were performed when a significant interaction was found. All statistical analyses were performed using SPSS software (version 25, IBM SPSS software) with a significant level set at $p = 0.05$.

3 Results

3.1 Characteristics of young and older participants and sleep-wake cycle parameters

As expected, compared to younger participants, older individuals showed phase advance of the sleep-wake cycle with earlier bedtime and wake time (see Table 1). Older individuals went to bed and woke up approximately 45-50 min earlier, as compared to younger participants. Older individuals also showed higher scores of morningness than younger participants. Sex distribution and photoperiod duration did not significantly differ between the two groups.

3.2 Absolute light data

3.2.1 Clock time profiles of absolute white and adjusted blue light.

Figure 1 shows clock time profiles of absolute white and adjusted blue light levels, respectively. Absolute white light showed a significant interaction between age group and clock time ($F_{3,91, 101.59} = 2.56, p = 0.04$). Compared to the young individuals, older participants showed higher absolute white light exposure in the morning: between 05:00-07:00 ($p < 0.03$), 0800-1000 (< 0.05) and 1100-1200, ($p < 0.05$). Only a significant effect of clock time was found for adjusted blue light ($F_{3,56, 92.52} = 82.4, p < 0.001$) with no significant age group or interaction between age group and clock time. Adjusted blue light levels showed a steep increase in the morning followed by a steep decrease during the afternoon and evening hours.

3.2.2 Absolute white and blue light exposure six hours prior after wake time and six hours prior to bedtime.

No significant effect of age group or interaction between age and time was found for white light and adjusted blue light levels six hours after wake-up time and six hours before bedtime (all $F \leq 0.4$; all $p \geq 0.7$). Analysis revealed only a significant main effect time for white and blue adjusted six hours after wake up time ($F_{3.2,83.3} = 28.39$, $p < 0.001$; $F_{3.29, 85.53} = 25.93$, $p < 0.001$, respectively) and six hours prior to bedtime ($F_{1.8, 46.81} = 33.03$, $p < 0.001$; $F_{1.69,43.94} = 29.25$, $p < 0.001$, respectively). Indeed, light exposure in both groups increased hourly from wake time and also decreased hourly until bedtime.

3.3 Relative light data

3.3.1 Clock time profiles of relative white and adjusted blue light levels

Figure 2 shows clock time profiles of relative white and adjusted blue light levels, respectively. Significant interactions between age groups and clock time were observed for white and adjusted blue lights ($F_{5.08, 132.03} = 2.8$, $p < 0.03$; $F_{5.37, 139.48} = 2.6$, $p < 0.03$, respectively). Results revealed that older participants, when compared to younger subjects, showed higher relative white light in the morning: (between 0500-0700, $p < 0.04$; 0800-0900, $p = 0.05$) and a lower percentage in the evening (between 2000-2100, $p = 0.04$; 2200-2300, $p = 0.03$). When compared to younger individuals, older participants also showed a higher percentage of relative blue adjusted light in the morning (between 0600-0700, $p = 0.04$; 0800-0900, $p = 0.005$; 1100-1200, $p = 0.03$) and a lower percentage in the evening (between 2200-2300, $p = 0.03$).

3.3.2 Relative white and blue adjusted for the six hours after wake time and the six hours prior bedtime

No significant age effect or interaction between age and time was found for relative white and adjusted blue light exposure six hours after wake time and six hours prior to bedtime. Only a statistical trend was found for blue adjusted relative light six hours before bed time ($F_{1,26} = 3.75$, $p = 0.06$). Compared to younger individuals, older participants tended to show lower relative blue adjusted light six hours prior to their bedtime. A significant main effect of time

was found for white and blue adjusted light six hours after wake up time ($F_{2.99, 77.73} = 23.96$, $p < 0.001$; $F_{3.11, 80.86} = 20.5$, $p < 0.001$, respectively) and six hours before bedtime ($F_{2.17, 56.42} = 33.76$, $p < 0.001$; $F_{2.18, 56.63} = 28.76$, $p < 0.001$, respectively). Indeed, light exposure in both groups increased hourly from wake time and also decreased hourly until bedtime.

4 Discussion

Our study is the first to report habitual blue light exposure patterns in older healthy individuals. Our results show age-related differences in clock time profiles of absolute and relative white light exposure and for relative adjusted blue light exposure. Older participants as compared to younger ones were exposed to a higher absolute and relative white light and adjusted blue light in the morning hours but to a lower relative white and blue light levels in the evening hours, when compared to younger participants. However, we found no age-related differences in absolute and relative white and blue light exposure after wake time and prior to bed time. Overall, our results suggest that the age-related variation in the blue and white light exposure couldn't explain the phase advance of the wake time and bedtime in elderly people.

The absolute morning white light exposure patterns observed in this study were consistent with results from another study demonstrating that aging was related to a higher white light exposure eight hours after wake time (Scheuermaier et al., 2010). However, in contrast to Scheuermaier et al.(2010), we found no age-related difference for absolute white light exposition pattern in the evening, even when adjusting for bed time. Differences in the methodology might contribute to the observed differences with our study. In contrast to Scheuermaier and al. (2010), we used a correction factor obtained following the calibration of the watches for each subject to minimize the impact of variability in the ambulatory measurement of light. As we observed in our calibration procedure, there is a lot of variability in light measurement between the different monitors (data not shown). Furthermore, Scheuermaier and al. (2010) used absolute light exposition patterns while we transformed absolute light intensity values into a relative percentage of the mean light level exposure for each hour. Indeed, an estimation of relative light exposure patterns, instead of absolute value, might represent an adapted method to investigate the impact of light on the circadian entrainment. The circadian timing system doesn't only react to acute light presentation, but is

also being influenced by photic information integrated over the 24-hours and in relation with previous daily exposure (Chang, Scheer, & Czeisler, 2011; Hébert, Martin, Lee, & Eastman, 2002; Jewett et al., 1997). When considering relative white light exposure, our results are similar to another study done by our group (Kawinska et al., 2005). Indeed, that study showed that middle-aged subjects were exposed to higher relative white light in the morning hours and lower relative white light during the evening and night hours when compared to younger subjects, but found no age-related differences in relative white light exposure when adjusting for wake up time (Kawinska et al., 2005). Considering our current study, results suggest that the difference in clock time patterns of light exposure start in the middle years of life and are maintained throughout aging, but that light exposure received after wake time or prior do bedtime does not explain the phase advance of the circadian timing system observed in aging.

To our knowledge, we are the first to report age-related changes in relative blue light exposure. We showed similar age-related variations between relative blue and white light exposure patterns. Even though the circadian timing system is more sensitive to blue light (Brainard et al., 2001; Thapan et al., 2001), relative blue light exposure adjusted for wake time and bed time did not differ between the age groups, suggesting that daily blue light exposure doesn't explain the phase advance of the sleep wake-cycle in aging. Rather, most of the light differences between young and older participants observed in the morning hours and evening light hours are explained by the fact that some are in bed (morning hours: young people are still in bed; evening hours: older ones are already in bed).

Some evidence showed that the light exposure pattern changed with seasons, especially blue light exposition (Hébert, Dumont, & Paquet, 1998; Thorne, Jones, Peters, Archer, & Dijk, 2009). Thorne and colleague (2009) found that the relative contribution of blue light exposure was higher in the summer evening (1700-2100) compared to the winter evening. Importantly, no difference in the photoperiod or season distribution (data not shown) was found between young and elderly participants in the current study supporting the notion that higher blue light exposure observed in the young subjects is probably linked to the fact that more of them are not yet in bed as compared to the older individuals.

Behavioral differences, such as a greater use of electronic devices (e.g. : computer, tablets) which contain a light-emitting diodes (LED) screen that peaks in the short wavelength region (blue light ; (Hatori et al., 2017), could contribute to the differences we observed in young participants concerning their relative blue light exposure in the evening hours. In fact, a study conducted in the United States showed that young people report a higher utilisation of computers and phones before bedtime compared to older people. (Gradisar et al., 2013). However, in our study since no significant difference in light was observed in the six hours prior to bedtime, age-related differences in the use of electronic devices did not appear to be detected by the light sensors. We highly recommend investigating these habits in relation to blue light exposure patterns in a young and elderly population to better understand how those electronic devices are associated with the sleep wake cycle in aging.

The older participants in this study were particularly healthy with no sleep complaints and their habitual light exposure patterns may reflect successful aging. Different patterns of habitual light exposures may very well be observed in less successful aging. Indeed, recent evidence showed crucial contribution of appropriate light exposure input to the CTS (e.g. : light during the day and darkness during the night) to maintain good circadian rhythmicity and sleep in institutionalized elderly (Rubiño et al., 2017). In elderly populations with neurodegenerative diseases (e.g. dementia, mild-cognitive impairment, Alzheimer and Parkinson diseases), enhanced long-term environmental light exposure also have a positive impact on sleep, mood and global cognitive functioning with evidence reporting an enhanced quality of life, reduce behavioral and psychological symptoms, attenuated sleep disturbance, as well as reduced cognitive deterioration (Ancoli-Israel et al., 2003; Burns, Allen, Tomenson, Duignan, & Byrne, 2009; Fetveit, Skjerve, & Bjorvatn, 2003; Figueiro et al., 2015; Mitolo et al., 2018; Paus & Schmitz-hu, 2007; Riemersma-van der Lek et al., 2008; Rutten et al., 2019, 2012; Videnovic et al., 2017; Willis, Moore & Armstrong, 2012; Yamadera et al., 2000). This evidence showed the importance of appropriate daily light exposure on health outcomes in neuropathological aging. Our results provide a good example of healthy older individuals light patterns, which in turn could provide new insights into how to adjust daily exposure to maximize the beneficial effects of light in elderly people suffering from neuropathological illness.

5 Conclusions

Our results are the first to show age-related differences in adapted blue light exposure patterns. However, results for white and adjusted blue light exposure were quite similar and lead to similar conclusions. Since no differences in light exposure patterns were found when adjusting for the sleep-wake cycle, we propose that habitual patterns of light exposure do not explain the phase advance of the sleep-wake cycle in aging. More studies evaluating more specifically spectral composition of ambulatory light exposition patterns and physiological measures of the CTS, such as melatonin secretion, in young and elderly individuals are needed to better understand how light exposure can influence age-related changes in the entrainment of circadian rhythms.

Table and figures

Table I. Population characteristics and sleep diary data (mean \pm SD)

	N= 15	N= 13	T	P
Age	23.5 \pm 2.5	68.3 \pm 4.7	-32.3	< 0.0001
Sex (M/W)	5/10	4/9	28.0*	NS
Chronotype	52.9 \pm 8.3	66.3 \pm 8.8	-4.2	< 0.0001
Photoperiod (H)	12:19 \pm 3:04	12: 12 \pm 2:58	0.09	NS
Wake up time (h) sleep diary	07:42 \pm 0:51	6:55 \pm 0:47	2.2	0.034
Bed time (h) sleep diary	23:20 \pm 0:48	22:35 \pm 0:58	2.5	0.019
Number of recording days	6.7 \pm 0.6	6.4 \pm 0.8	1.1	NS
% missing data	11.7 \pm 4.8	12.4 \pm 4.9	-0.4	NS

MEQ, Morningness-eveningness questionnaire,;

*indicates χ^2 test.

NS : Non-significant

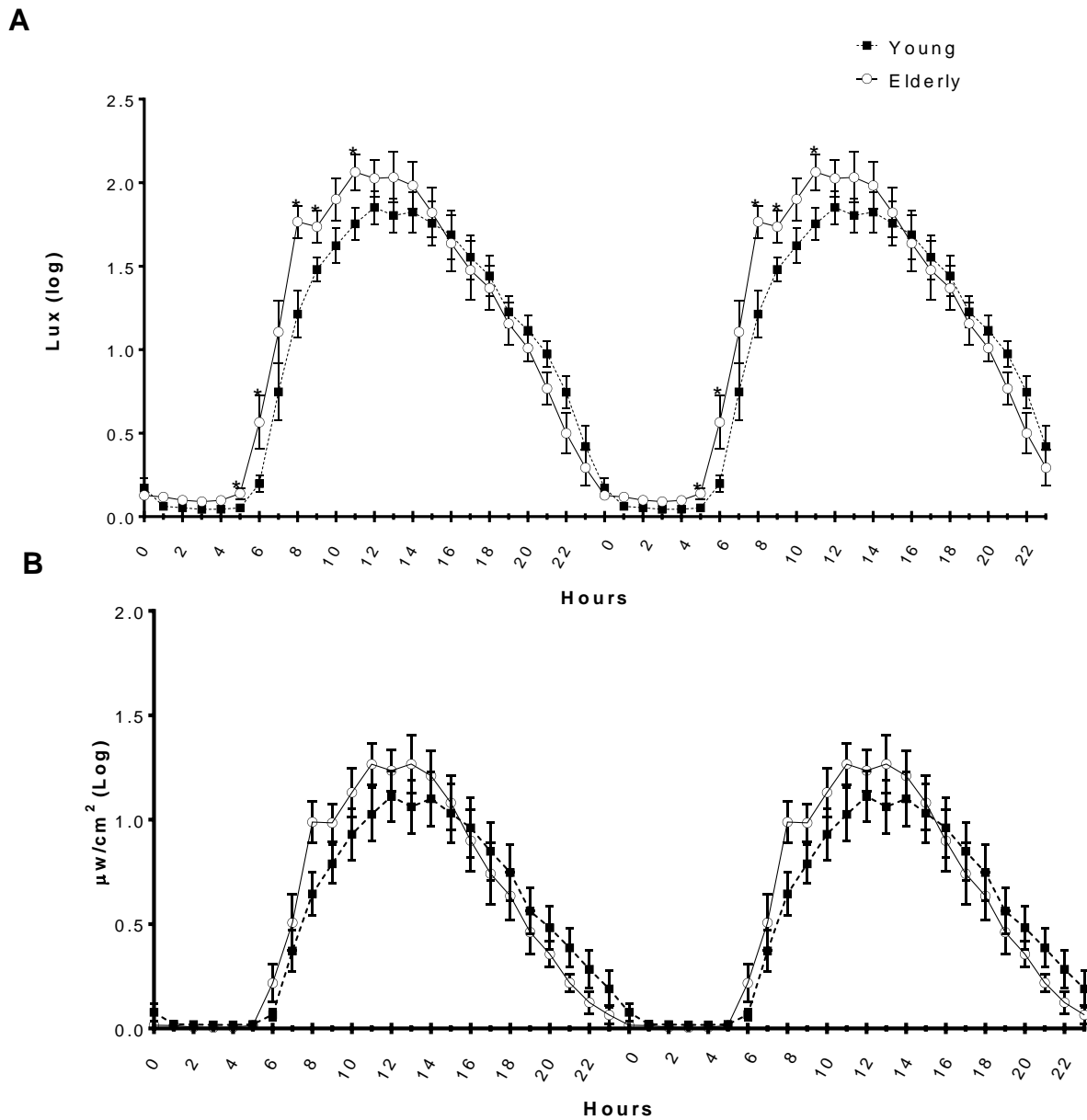


Figure 1. Double plot of habitual light exposure pattern in absolute value (mean + SEM) for young (■ ; n = 15) and older (○ ; n = 13) participants for (A) white light (in log lux) and (B) blue adjusted light (in log $\mu\text{w}/\text{cm}^2$).

Asterisks (*) indicate significant contrast analysis ($p < 0.05$) between young and older individuals when there was a significant interaction for the ANOVA. Older have more white light in the morning.

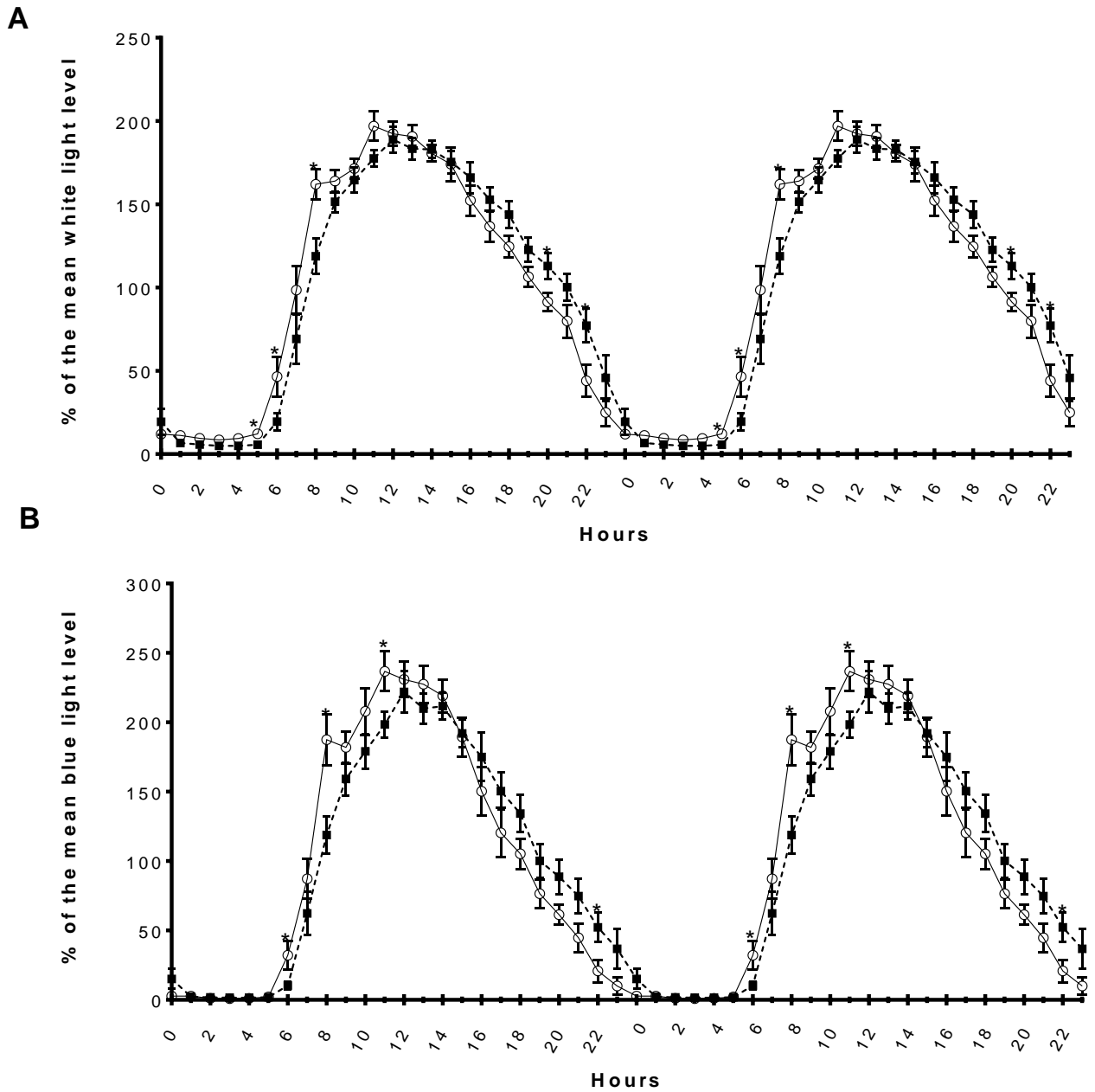


Figure 2. Double plot light exposure pattern in relative value (mean + SEM) for young (■ ; n = 15) and older (○ ; n = 13) participants for (A) white light and (B) blue adjusted light.

Asterisks (*) indicate significant contrast analysis ($p < 0.05$) between young and older individuals when there was a significant interaction for the ANOVA. Older individuals had more light in the morning, while younger ones had more light in the evening.

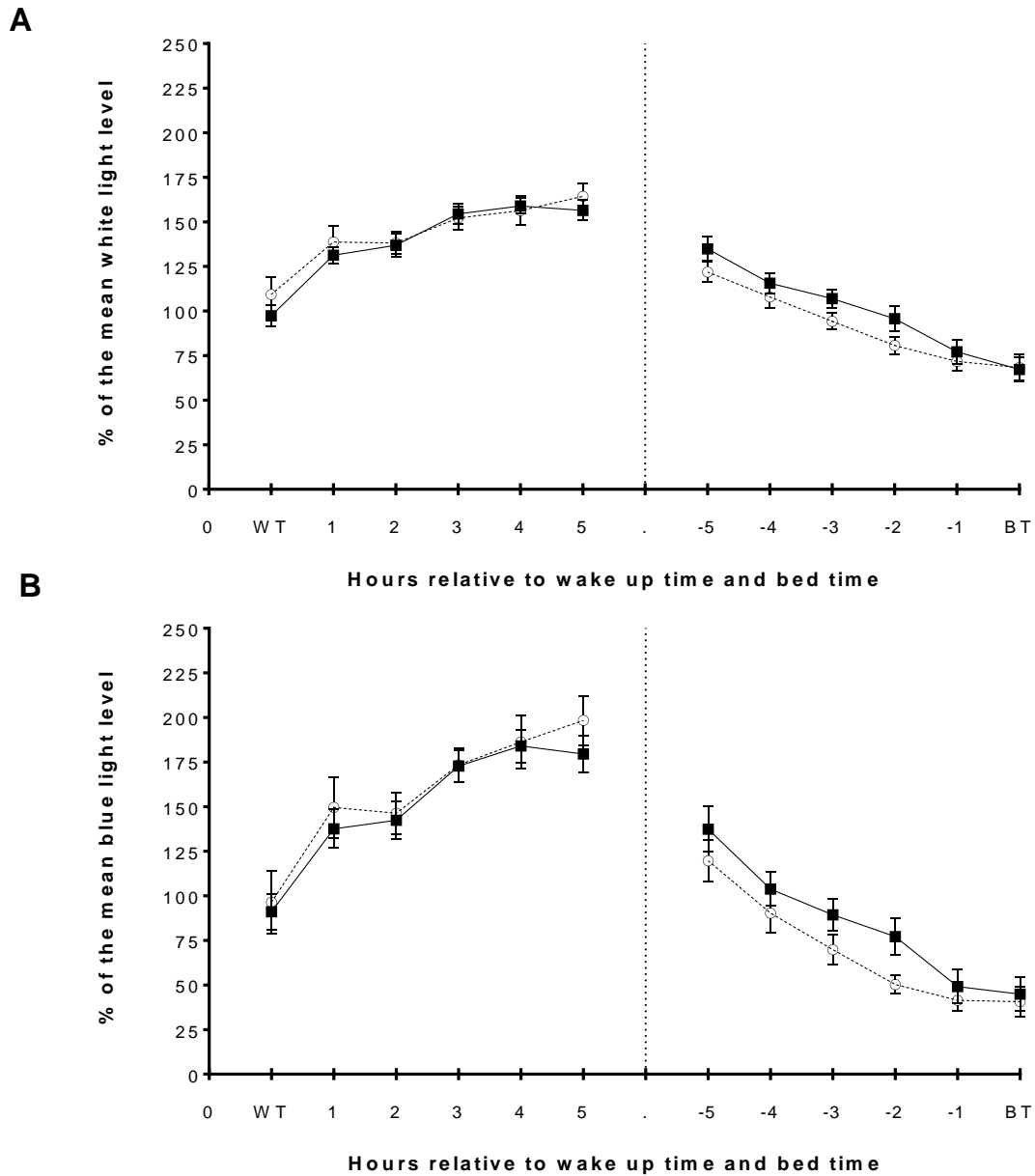


Figure 3. Habitual white and blue-adjusted light exposure patterns in relative values (mean + SEM) adjusted for the six hours after wake time and the six hours prior to bedtime for young (*; n = 15) and elderly (○; n = 13) participants.

- A. Habitual relative white light exposure six hours after wake time and six hours prior to bedtime (note that -1 = 1 hours prior to bedtime, etc.).
- B. Habitual relative blue-adjusted light exposure six hours after wake time and six hours prior to bedtime. WT = wake time and BT = Bed time.

References

- Ancoli-Israel, S., Gehrman, P., Martin, J. L., Shochat, T., Marler, M., Corey-Bloom, J., & Levi, L. (2003) Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behavioral sleep medicine* 1, 22-36, doi:10.1207/S15402010BSM0101_4.
- Beck, a T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. a. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
- Benloucif, S., Green, K., Weintraub, S., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2006). Responsiveness of the aging circadian clock to light. *Neurobiology of Aging*, 27, 1870–1879. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.011>
- Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Greeson, J. M., Byrne, B., Glickman, G., Gerner, E., & Rollag, M. D. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), 6405–6412. <https://doi.org/21/16/6405> [pii]
- Burns, A., Allen, H., Tomenson, B., Duignan, D., & Byrne, J. (2009). Bright light therapy for agitation in dementia : a randomized controlled trial. *International Psychogeriatric*, 21(4), 711–721. <https://doi.org/10.1017/S1041610209008886>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F. 3Rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res*, Vol. 28, pp. 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

- Cajochen, C., Münch, M., Kobińska, S., Kräuchi, K., Steiner, R., Oelhafen, P., ... Wirz-Justice, A. (2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(3), 1311–1316. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0957>
- Carrier, J, Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the “middle” years of life (20-59 y). *Journal of Sleep Research*, *6*, 230–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1997.00230.x>
- Carrier, J, Monk, T. H., Reynolds, C. F., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1999). Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? *Chronobiology International*, *16*, 79–91.
- Carrier, Julie, Paquet, J., Morettini, J., & Touchette, É. (2002). Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. *Neuroscience Letters*, *320*, 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00038-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00038-1)
- Chang, A., Santhi, N., Hilaire, M. S., Gronfier, C., Bradstreet, D. S., Duffy, J. F., ... Czeisler, C. A. (2012). Human responses to bright light of different durations. *Journal of Physiology*, *590*(13), 3103–3112. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.226555>
- Chang, A., Scheer, F. A. J. L., & Czeisler, C. A. (2011). The human circadian system adapts to prior photic history. *Journal of physiology*, *589*(5), 1095–1102. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201194>
- Czeisler, C. a, Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., ... Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human

circadian pacemaker. *Science (New York, N.Y.)*, 284(JUNE), 2177–2181.

<https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177>

Czeisler, C. a, Dumont, M., Duffy, J. F., Steinberg, J. D., Richardson, G. S., Brown, E. N., ...

Ronda, J. M. (1992). Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet*, 340, 933–936. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92817-Y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92817-Y)

Czeisler, C. a, Kronauer, R. E., Allan, J. S., Duffy, J. F., Jewett, M. E., Brown, E. N., &

Ronda, J. M. (1989). Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science (New York, N.Y.)*, 244(4910), 1328–1333.

<https://doi.org/10.1126/science.2734611>

Dewan, K., Benloucif, S., Reid, K., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2011). Light-Induced Changes of the Circadian Clock of Humans : Increasing Duration is More Effective than Increasing Light Intensity. *SLEEP*, 34(5), 593–599.

Dijk, D., & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans Time of Day. *Neuroscience Letters*, 166, 63–68.

Dijk, D., Duffy, J. F., Riel, E., Shanahan, T. L., & Czeisler, C. A. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest , melatonin and temperature rhythms. *Journal of Physiology*, 516(2), 611–627.

Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. a. (2000). Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*,

17(3), 285–311. <https://doi.org/10.1081/CBI-100101049>

Duffy, J F, Dijk, D. J., Klerman, E. B., & Czeisler, C. a. (1998). Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *The American Journal of Physiology*, 275, R1478–R1487.

Duffy, J F, Kronauer, R. E., & Czeisler, C. a. (1996). Phase-shifting human circadian rhythms: influence of sleep timing, social contact and light exposure. *The Journal of Physiology*, 495 (Pt 1), 289–297.

Duffy, J F, Zeitzer, J. M., Rimmer, D. W., Klerman, E. B., Dijk, D.-J., & Czeisler, C. a. (2002). Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 282(2), E297–E303. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00268.2001>

Duffy, Jeanne F, Zeitzer, J. M., & Czeisler, C. A. (2007). Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiology of Aging*, 28(5), 799–807.

Fetveit, A., Skjerve, A., & Bjorvatn, B. (2003). Bright light treatment improves sleep in institutionalised elderly — an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, (February), 520–526.

Figueiro, M. G., Hunter, C. M., Higgins, P. A., Hornick, T. R., Jones, G. E., Plitnick, B., ... Rea, M. S. (2015). Tailored lighting intervention for persons with dementia and caregivers living at home. *Sleep Health*, 1, 322–330.
<https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.09.003>

- Gradisar, M., Ph, D., Wolfson, A. R., Ph, D., Harvey, A. G., Ph, D., ... Ph, D. (2013). The Sleep and Technology Use of Americans : Findings from the National Sleep Foundation ' s 2011 Sleep in America Poll. *Journal of clinical Sleep Medicine*, 9(12), 1291-1299.
- Hatori, M., Gron, C., Gelder, R. N. Van, Bernstein, P. S., Carreras, J., Panda, S., ... Tsubota, K. (2017). Global rise of potential health hazards caused by blue light- induced circadian disruption in modern aging societies. *Aging and Mechanisms of Disease*, 29(May), 5–7.
<https://doi.org/10.1038/s41514-017-0010-2>
- 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 (New York, N.Y.)*, 295(February), 1065–1070.
<https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- Hébert, M., Dumont, M., & Paquet, J. (1998). Seasonal and Diurnal Patterns of Human Illumination Under Natural Conditions. *Chronobiology International*, 15(1), 59–70.
<https://doi.org/10.3109/07420529808998670>
- Hébert, M., Martin, S. K., Lee, C., & Eastman, C. I. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans Marc. *J.Pineal Research*, 33(4), 198–203.
- Jewett, M. E., Rimmer, D. W., Duffy, J. F., Klerman, E. B., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., ... Czeisler, C. A. (1997). Human circadian pacemaker is sensitive to light throughout subjective day without evidence of transients. *The American journal of physiology* 273(7), 1800–1809.

- Johns, M. W. (1991). A New Method for Measuring Daytime Sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale. *American Sneed Disorders Association and Sleep Research Society*, *14*(6), 540–545.
- Kawinska, A., Dumont, M., Selmaoui, B., Paquet, J., & Carrier, J. (2005). Are modifications of melatonin circadian rhythm in the middle years of life related to habitual patterns of light exposure? *Journal of Biological Rhythms*, *20*, 451–460.
<https://doi.org/10.1177/0748730405280248>
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*, *3*, 945–952.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>
- Kim, S. J., Benloucif, S., Reid, K. J., Weintraub, S., Kennedy, N., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2014). Phase-shifting response to light in older adults. *The Journal of Physiology*, *592*(1), 189–202. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.262899>
- Kirk, R. E. (1968). Experimental design: Procedures for the behavioral. *Sciences*, *93*, 237-244.
- Klerman, E. B., Duffy, J. F., Dijk, D., & Czeisler, C. A. (2001). Circadian Phase Resetting in Older People by Ocular Bright Light Exposure. *Journal of investigative medicine*, *49*(1), 5–8.
- Kripke, D. F., Elliott, J. A., Youngstedt, S. D., & Rex, K. M. (2007). Circadian phase response curves to light in older and young women and men. *Journal of Circadian Rhythms*, *5*(4).
<https://doi.org/10.1186/1740-3391-5-4>
- Mitolo, M., Tonon, C., La Morgia, C., Testa, C., Carelli, V., & Lodi, R. (2018). Effects of

- Light Treatment on Sleep , Cognition , Mood , and Behavior in Alzheimer ' s Disease : A Systematic Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46, 371–384.
<https://doi.org/10.1159/000494921>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment , MoCA : A Brief Screening. *American Geriatrics Society*, 53, 695–699.
- Panda, S., Sato, T. K., Castrucci, A. M., Rollag, M. D., DeGrip, W. J., Hogenesch, J. B., ... Kay, S. A. (2002). Melanopsin (Opn4) Requirement for Normal Light-Induced Circadian Phase Shifting. *Science*, 298(13 December), 2213–2216.
- Paus, S., & Schmitz-hu, T. (2007). Bright Light Therapy in Parkinson ' s Disease : A Pilot Study. *Movement disorders*, 22(10), 1495-1498. <https://doi.org/10.1002/mds.21542>
- Price, L., Khazova, M., & O'Hagan, J. (2012). Performance assessment of commercial circadian personal exposure devices. *Lighting Research and Technology*, 44, 17–26.
<https://doi.org/10.1177/1477153511433171>
- 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. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(2), 600–605.
- Riemersma-van der Lek, R. F., Swaab, D. F., Twisk, J., Hol, E. M., Hoogendijk, W. J. G., & Van Someren, E. J. W. (2008). Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities. *JAMA*, 299(22).
- Rubiño, J. A., Gamundí, A., Akaarir, M., Cañellas, F., Ballester, N., & Nicolau, M. C. (2017).

Effects of differences in the availability of light upon the circadian rhythms of institutionalized elderly. *Chronobiology International*, 34(9), 1197–1210.

<https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1356840>

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 (New York, N.Y.)*,

298(December), 2211–2213. <https://doi.org/10.1126/science.1076701>

Rutten, S., Vriend, C., Smit, J. H., Berendse, H. W., Van Someren, E. J. W., Hoogendoorn, A., & Van Den Heuvel, O. A. (2019). Bright light therapy for depression in Parkinson disease: A randomised controlled trial. *Neurology*, 92(11), E1145–E1156.

Rutten, S., Vriend, C., Van Den Heuvel, O. A., Smit, J. H., Berendse, H. W., & Van Der Werf, Y. D. (2012). Bright light therapy in parkinson's disease: An overview of the background and evidence. *Parkinson's Disease*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/767105>

Scheuermaier, K. D., Lee, J. H., & Duffy, J. F. (2019). Phase Shifts to a Moderate Intensity Light Exposure in Older Adults : A Preliminary Report. *Journal of Biological Rhythms*, 34(1), 98–104. <https://doi.org/10.1177/0748730418818655>

Scheuermaier, K., Laffan, A. M., & Duffy, J. F. (2010). Light exposure patterns in healthy older and young adults. *Journal of Biological Rhythms*, 25(2), 113–122.

<https://doi.org/10.1177/0748730410361916>

Sletten, T. L., Revell, V. L., Middleton, B., Lederle, K. a, & Skene, D. J. (2009). Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *Journal of Biological Rhythms*, 24, 73–84. <https://doi.org/10.1177/0748730408328973>

- Steer, R. a, Ball, R., Ranieri, W. F., & Beck, a T. (1997). Further evidence for the construct validity of the Beck depression Inventory-II with psychiatric outpatients. *Psychological Reports, 80*, 443–446. <https://doi.org/10.2466/pr0.1997.80.2.443>
- 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*, 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00261.x>
- Thorne, H. C., Jones, K. H., Peters, S. P., Archer, S. N., & Dijk, D.-J. (2009). Daily and seasonal variation in the spectral composition of light exposure in humans. *Chronobiology International, 26*(5), 854–866. <https://doi.org/10.1080/07420520903044315>
- Van Der Maren, S., Moderie, C., Duclos, C., Paquet, J., Daneault, V., & Dumont, M. (2018). Daily Profiles of Light Exposure and Evening Use of Light-emitting Devices in Young Adults Complaining of a Delayed Sleep Schedule. *Journal of Biological Rhythms, 33*(2), 192–202. <https://doi.org/10.1177/0748730418757007>
- Videnovic, A., Klerman, E., Wang, W., Marconi, A., Kuhta, T., & Zee, P. (2017). Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology, 4*(4), 411–418. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5192>
- Warman, V. L., Dijk, D. J., Warman, G. R., Arendt, J., & Skene, D. J. (2003). Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neuroscience Letters, 342*, 37–40. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00223-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00223-4)

- Wright, H., Lack, L. C., & Partridge, K. J. (2001). Light emitting diodes can be used to phase delay the melatonin rhythm. *J. Pineal Res.*, *31*, 350–355.
- Wright, H R, & Lack, L. C. (2001). Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiology International*, *18*(5), 801–808.
<https://doi.org/10.1081/CBI-100107515>
- Wright, Helen R., Lack, L. C., & Kennaway, D. J. (2004). Differential effects of light wavelength in phase advancing the melatonin rhythm. *Journal of Pineal Research*, *36*(2), 140–144. <https://doi.org/10.1046/j.1600-079X.2003.00108.x>
- Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Asayama, K., Ito, R., & Endo, S. (2000). Effects of bright light on cognitive and sleep – wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *54*, 352–353.
- Zeitzer, J. M., Dijk, D., 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.
- Willis, G., Moore, C. & Armstrong, S. (2012). A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson’s disease. *Reviews in the Neurosciences*, *23*(2), pp. 199-226. Retrieved 13 Aug. 2018, from [doi:10.1515/revneuro-2011-0072](https://doi.org/10.1515/revneuro-2011-0072)

Discussion

La présente étude avait comme objectif de comparer les patrons d'exposition à la lumière blanche et bleue chez des personnes âgées et chez des participants jeunes et d'évaluer si les différences dans leur patron d'exposition lumineuse pouvaient expliquer l'avance du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement. Les résultats de cette étude indiquent: 1) une avance de phase du cycle éveil-sommeil chez les sujets âgés comparativement aux participants jeunes 2) une plus grande exposition à la lumière blanche le matin chez les sujets âgés. Nous sommes les premiers à montrer une différence dans les patrons d'exposition à la lumière bleue avec l'âge, à laquelle notre système circadien est plus sensible.

Nous avons également montré que les patrons d'exposition à la lumière bleue sont similaires à ceux de la lumière blanche. En effet, les sujets âgés ont une plus grande exposition relative à la lumière bleue et blanche le matin et une plus faible exposition relative à la lumière relative bleue et blanche en soirée, comparativement aux sujets plus jeunes. Lorsque les profils d'exposition à la lumière relative étaient ajustés selon l'horaire de sommeil (c-à-d exposition à la lumière après l'heure de lever et avant l'heure de coucher des participants), aucune différence entre les groupes n'a été retrouvée. Ces résultats suggèrent que les patrons d'exposition à la lumière blanche et bleue ne sont pas liés à l'avancement du cycle éveil-sommeil observé au cours du vieillissement. Les sections suivantes permettront d'explorer plus en détail les résultats de la présente étude.

1. Avancement du cycle éveil sommeil avec l'âge

Dans la présente étude, les sujets âgés se couchaient et se levaient environ 40 minutes plus tôt comparativement aux jeunes sujets, ce qui est en accord avec les études précédentes montrant une avance de phase du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement (Carrier et al., 1997, 1999; Kawinska et al., 2005; Scheuermaier et al., 2010). Tel qu'attendu, nous avons aussi observé que les sujets âgés se décrivaient comme étant plus du type du matin comparativement aux jeunes (Carrier et al., 1997; Duffy et al., 2002; Monk & Kupfer, 2007). Cette avance de phase dans le cycle éveil-sommeil chez les sujets âgés a été associée à l'avance du signal émis par le système circadien au cours du vieillissement (Dijk et al., 2000).

2. Patrons d'exposition à la lumière blanche et bleue

2.1. Patrons d'exposition absolus à la lumière blanche et bleue

Nos résultats montrent qu'un âge plus avancé était associé à une plus haute exposition lumineuse absolue le matin, mais seulement pour la lumière blanche. En effet, aucune différence entre les deux groupes n'a été retrouvée dans les patrons d'exposition absolue à la lumière bleue. Ce résultat est cohérent avec les résultats d'une étude antérieure qui montre que le vieillissement était associé avec une plus grande exposition à la lumière blanche huit heures après le lever (Scheuermaier et al., 2010). Cependant, contrairement à Scheuermaier et collègues (2010) qui ont montré une plus grande exposition à la lumière blanche absolue chez les sujets âgés huit heures avant l'heure de coucher, nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes en soirée. Nous avons noté plutôt une tendance opposée et donc une plus grande exposition à la lumière absolue blanche et bleue chez les jeunes en soirée. Il est probable qu'une différence dans la méthodologie utilisée dans l'étude de Scheuermaier et collègue (2010) contribue à la différence observée dans la présente étude. Contrairement à l'étude de Scheuermaier et collègue (2010), nous avons utilisé un facteur de correction obtenu suite à la calibration des moniteurs d'actigraphie pour l'analyse de nos données dans l'objectif de minimiser l'impact de la variabilité dans la mesure ambulatoire de la lumière.

2.2 Patrons d'exposition relatif à la lumière blanche et bleue

Nous avons transformé nos données en pourcentage relatif de la moyenne puisque le système circadien ne réagit pas seulement à la présentation aiguë de lumière, telle que montré par la CRP (Khalsa et al., 2003), mais qu'il est aussi influencé par l'intégration de l'information lumineuse durant les 24h et les jours précédents (Chang, Scheer, & Czeisler, 2011; Hébert, Martin, Lee, & Eastman, 2002). Nous avons montré des résultats similaires entre les patrons d'exposition à la lumière blanche et bleue : les personnes âgées reçoivent une proportion plus élevée de lumière blanche et bleu le matin comparativement aux sujets jeunes alors qu'ils montrent une proportion moins élevée de lumière blanche et bleue le soir. Nos résultats sont concordants avec ceux trouvés par une autre étude dans notre laboratoire qui portait exclusivement sur la lumière blanche (Kawinska et al., 2005). En effet, ils avaient

démontré que les sujets d'âge moyen (environ 50 ans) étaient exposés à plus de lumière relative blanche le matin et à moins de lumière relative blanche en soirée (Kawinska et al., 2005).

2.3 Patrons d'exposition relatif et absolu à la lumière six heures après le lever et six heures avant le coucher

Contrairement à l'hypothèse émise, aucune différence n'est observée entre les patrons d'exposition absolus et relatifs à la lumière blanche et bleue six heures avant le lever et six heures avant le coucher. Nos résultats montrent seulement une tendance pour une plus grande exposition relative à la lumière bleue six heures avant le coucher chez les sujets jeunes comparativement aux sujets âgés. Ces résultats sont cohérents avec une étude précédente qui ne montre pas de différence d'âge entre des sujets d'âge-moyen et des jeunes dans les patrons d'exposition à la lumière blanche ajustés selon l'heure de lever (Kawinska et al., 2005). Par contre, rappelons que Scheuermaier et collègues (2010) montrent des résultats contraires aux nôtres, soit une plus grande exposition lumineuse à la lumière blanche chez les sujets âgés huit heures avant le coucher.

3. Différences saisonnières

Il a été démontré que les patrons d'exposition à la lumière, notamment ceux de la lumière bleue, changent avec les saisons (Hébert, Dumont & Paquet, 1998; Thorne, Jones, Peters, Archer, & Dijk, 2009). En effet, des études faites auprès de jeunes sujets montrent qu'ils s'exposent à davantage de lumière vive (> 1000 lux) l'été comparativement à l'hiver, et ce, durant toutes les périodes de la journée (excepté en soirée, soit de 20h jusqu'au coucher) (Guillemette, Hébert, Paquet, & Dumont, 1998; Hébert, Dumont, & Paquet, 1998). De plus, Thorne et al., (2009) ont montré que la contribution relative du bleu à la lumière blanche est plus élevée les soirs d'été (17-21h) comparativement aux soirs d'hiver. Dans la présente étude, aucune différence entre la photopériode (période d'illumination entre le lever et le coucher du soleil) ainsi que dans la distribution des sujets à travers les différentes saisons n'a été trouvée entre les jeunes et les personnes âgées, suggérant ainsi que les changements saisonniers ne

peuvent pas expliquer les différences trouvées entre les jeunes et les participants âgés dans l'exposition lumineuse en soirée.

4. Différences comportementales et environnement lumineux

Des différences dans l'utilisation d'appareils électroniques entre les jeunes et les personnes âgées pourraient expliquer que nous observons une tendance pour une plus grande exposition à la lumière relative bleue six heures avant le coucher chez les sujets jeunes comparativement aux sujets plus âgés. À cet effet, les ordinateurs, les télévisions, les tablettes ainsi que les appareils électronique portables sont construit à partir de diode électroluminescente (DEL ou *Light-emitting diodes* : *LED en anglais*) qui ont une grande proportion de lumière bleue dans leur composition spectrale (Cajochen et al., 2017; Czeisler, 2013; Hatori et al., 2017). Notons cependant que le moniteur d'actigraphie se porte au poignet, ce qui peut faire en sorte que cet outil n'est pas optimal pour capter la lumière de certains appareils électroniques, tels que les téléphones cellulaires ou les tablettes.

4.1 L'effet des écrans sur le sommeil et les rythmes circadiens.

Comme de fait, l'utilisation d'écran d'ordinateur DEL comparativement à un écran non DEL produit une plus grande suppression de mélatonine et retarde la sécrétion de mélatonine nocturne (Cajochen et al., 2017). Dans le même ordre d'idée, l'utilisation d'une tablette électronique en soirée comparativement à un livre produit des effets similaires à ceux de l'écran d'ordinateur DEL en plus de retarder l'heure de coucher (Chang, Aeschbach, Duffy et Czeisler, 2015). Une autre étude montre que l'utilisation d'une tablette, comparativement à un livre, 30 minutes avant le coucher produit une plus grand illumination, réduite la somnolence subjective et perturbe la qualité de sommeil mesuré de manière objective (Grønli et al., 2016). À cet effet, le travail à l'ordinateur a été associé à une durée de sommeil plus courte, moins de temps passé au lit et à une heure de coucher plus tardive chez de jeunes sujets (Orzech, Grandner, Roane, & Carskadon, 2016).

Une étude récente auprès de jeunes montre également que l'utilisation d'ordinateur 3h avant l'heure de coucher est associée à une plus grande exposition à la lumière blanche et bleue au même moment (Van der Maren et al., 2018). De plus, ils ont montré qu'une

augmentation de l'utilisation des appareils électroniques (surtout les ordinateurs) les 3h précédentes leur heure de coucher était associée à une phase circadienne entraînée plus tardive (Van der Maren et al., 2018). En résumé, en plus de ses perturbations sur le système circadien, l'utilisation d'appareils électroniques avant le coucher est liée à une augmentation d'exposition lumineuse au même moment.

4.2 L'utilisation et les effets des appareils électroniques : différences liées à l'âge ?

Une étude aux États-Unis documentant l'utilisation de différents appareils électroniques dans la chambre avant le coucher montre que les jeunes entre 19-29 ans rapportent utiliser davantage leur cellulaire, leur ordinateur et des consoles de jeux-vidéo que les personnes plus âgées (46-64 ans : Gradisar et al., 2013). Également, une étude auprès de la population japonaise révèle qu'environ 35% des personnes sondées attribuent la perception d'un moins bon sommeil à l'utilisation d'internet jusqu'à tard dans la nuit et 45% à l'utilisation de tous les médias confondus, mais ce lien serait moins prédominant avec l'âge (Suganuma et al., 2007). Le lien entre l'utilisation de téléphone avant le coucher et différent paramètre de sommeil semble donc différer selon l'âge. À cet effet, chez des sujets plus jeunes (≤ 41 ans) une augmentation de l'utilisation du téléphone au lit est associée à plus de fatigue et à une heure de lever plus tardive, alors que chez des sujets plus âgés (≥ 61 ans) une plus grande utilisation du téléphone au lit serait plutôt liée à une heure de lever plus tôt et à un épisode de sommeil plus court (Exelmans & Van den Bulck, 2016).

Néanmoins, l'utilisation d'appareils électroniques avant le coucher dans la présente étude n'a pas été vérifiée dans les agendas de sommeil. Bien qu'il y ait un lien significatif entre l'utilisation d'appareils électroniques et l'exposition lumineuse 3h avant le coucher (Van Der Maren et al., 2018), aucune étude n'a montré que l'utilisation d'actigraphie permettait de distinguer entre l'utilisation de différents appareils en soirée (p.ex : tablette, télévision, ordinateur, etc.). Des études subséquentes s'intéressant aux habitudes d'utilisation des nouvelles technologies (ordinateurs, tablettes, téléphones mais aussi la télévision) avant le coucher et le lien avec l'avance du cycle éveil-sommeil au cours du vieillissement devront être effectuées pour bien comprendre comment l'utilisation d'appareils électroniques influence différemment le sommeil au cours du vieillissement.

5. Saines habitudes d'exposition lumineuse au cours du vieillissement

Nos résultats illustrent un modèle de patron d'exposition à la lumière blanche et bleue chez des sujets sains, sans trouble de sommeil. Il semblerait ainsi qu'une exposition appropriée à la lumière (p.ex : plus de lumière le matin et moins en soirée) contribue à vieillir en santé. Plusieurs recherches démontrent que l'utilisation contrôlée de la lumière, en plus d'être facilement utilisable, aurait un impact positif sur les paramètres de sommeil (e.g : durée totale et qualité de sommeil, évaluation subjective du sommeil et temps total de sommeil paradoxal) chez les individus âgés avec (Münch et al., 2011) et sans plainte subjective de sommeil (Kobayashi, Kohsaka, & Fukuda, 1999; Sander, Markvart, Kessel, Argyraki, & Johnsen, 2015). Chez la population âgée avec des maladies neurodégénératives (e.g : démence, trouble cognitif léger, maladie d'Alzheimer et maladie de Parkinson) l'exposition de longue durée à la lumière environnementale blanche permet d'améliorer la qualité de vie, de réduire les symptômes cognitifs et psychologiques, atténuer les perturbations du sommeil ainsi que de réduire la détérioration cognitive (Ancoli-israel et al., 2003; Burns, Allen, Tomenson, Duignan, & Byrne, 2018; Fetveit, Skjerve, & Bjorvatn, 2003; Figueiro et al., 2015; Mitolo et al., 2018; Paus & Schmitz-hu, 2007; Riemersma-van der Lek et al., 2008; Rutten et al., 2012, 2019; Videnovic et al., 2017; Yamadera et al., 2000).

5.1 L'effet de l'exposition journalière à la lumière bleue au cours du vieillissement pathologique.

L'utilisation de la lumière bleue chez une population vieillissante atteinte de maladies neurodégénératives montrent des résultats moins consistants de l'impact de cette dernière sur la santé. Non seulement les études sont plus limitées, mais elles présentent aussi des méthodologies différentes. D'un côté, Royer et collègues (2012) montrent que de s'exposer pendant 30 minutes à de la lumière bleue le matin pendant 4 semaines a amélioré la cognition chez des sujets vivant dans un établissement de soins de longue durée, dont environ la moitié avait un diagnostic de maladie d'Alzheimer. D'un autre côté, une étude ne montre pas d'effet sur le sommeil d'une exposition quotidienne (du lever jusqu'à 18h) à la lumière bleue-blanche pendant 4 semaines chez des personnes âgées avec un diagnostic de démence vivant à domicile, alors que leur aidant naturel rapportait une amélioration subjective de leur sommeil

sous les mêmes conditions (Sloane et al., 2015). D'autres études utilisant des méthodologies plus uniformisées, non seulement sur les paramètres de lumière utilisés (intensité, longueur d'onde, durée et moment d'exposition, etc.), mais aussi sur les variables étudiées (sommeil, symptomatologie cognitive et psychologique, etc.) sont nécessaires pour bien comprendre l'impact de l'exposition quotidienne à la lumière bleue sur la santé chez une population vieillissante atteinte de maladies neurodégénératives.

L'ensemble de ces études montrent l'importance d'une exposition quotidienne à la lumière pour optimiser la santé et le sommeil au cours du vieillissement pathologique. Quant à nos résultats, ils fournissent un modèle d'exposition journalière à la lumière blanche et bleue dans le vieillissement sain. Conséquemment, les études subséquentes souhaitant adapter l'environnement lumineux dans le vieillissement pathologique ont désormais un modèle d'exposition quotidienne à la lumière sur lequel s'appuyer pour optimiser les effets bénéfiques de la lumière sur la santé chez cette population.

6. Limites de la présente étude

Bien que l'actigraphie soit un outil indispensable pour mesurer la quantité de lumière à laquelle sont exposées les personnes au quotidien, il n'est pas possible de déterminer la quantité exacte de lumière qui atteint la rétine à l'aide de cet instrument. Notons toutefois qu'il y a une forte corrélation entre l'illumination au niveau de l'œil et du poignet (Okudaira, Kripke, & Webster, 1983). De plus, il est possible que le port de lunette de soleil, qui bloque la lumière qui atteint la rétine, ait fait en sorte que les données de lumière sur le moniteur surestiment la quantité de lumière qui atteint la rétine des participants. Dans le même ordre d'idée, le port de vêtements par-dessus le moniteur masque la quantité de lumière réelle à laquelle les participants sont exposés. Dans notre étude, nous avons choisi d'enlever toutes les données en dessous de 1 lux pour minimiser cet effet dans nos analyses.

Nous avons utilisé aucun marqueur physiologique des rythmes circadiens pour tester notre hypothèse. Cependant, le cycle éveil-sommeil fournit un bon aperçu des rythmes biologiques. À cet effet, l'heure de lever corrèle positivement avec le début de la sécrétion de la mélatonine (Kawinska et al., 2005). Notons également que la mesure du cycle éveil-sommeil est une mesure qui s'obtient plus facilement comparativement à d'autres mesures

physiologiques telles que la température corporelle ou la sécrétion de la mélatonine. Ainsi, pour une étude préliminaire telle la nôtre, l'étude du cycle éveil-sommeil constitue une première étape intéressante, mais nos résultats devront être répliqués à l'aide de mesures physiologiques du système circadien pour renforcer les conclusions de la présente étude.

Il est aussi possible que la petite taille de notre échantillon ne nous ait pas permis de trouver des différences plus subtiles. Notamment, nous avons trouvé une tendance ($p= 0.06$) pour la lumière bleue reçue avant le coucher. Il est probable qu'avec un plus grand échantillon cette différence soit significative.

Conclusion

En résumé, notre étude avait pour but d'évaluer les patrons d'exposition à la lumière blanche et bleue au cours du vieillissement et d'évaluer leur lien avec l'avance de phase du cycle éveil-sommeil retrouvée chez les personnes âgées. Nos résultats sont les premiers à montrer une différence dans les patrons d'exposition à la lumière bleue au cours du vieillissement. En fait, nous avons montré que les patrons d'exposition à la lumière bleue et blanche varient de manière similaire avec l'âge. Étant donné qu'aucune différence entre les deux groupes dans l'exposition lumineuse n'a été retrouvée une fois ajustée au cycle éveil-sommeil, nous proposons que les patrons d'exposition à la lumière de différente longueur d'onde n'expliquent pas l'avance de phase du cycle éveil-sommeil notée au cours du vieillissement sain. Plus d'études mettant en relation des marqueurs physiologiques du système circadien (p.ex : la sécrétion de la mélatonine) et l'exposition quotidienne à la lumière de différentes longueur d'onde au cours du vieillissement sont nécessaires pour approfondir les connaissances sur l'effet de l'exposition lumineuse naturelle sur l'entraînement des rythmes circadien au cours du vieillissement.

Références

- Achermann, P., Dijk, D., Brunner, D. P., & Borbely, A. A. (1993). A Model of Human Sleep Homeostasis Based on EEG Slow-Wave Activity : Quantitative Comparison of Data and Simulations. *Brain Research Bulletin*, *31*, 97–113.
- Ancoli-israel, S., Ph, D., Martin, J. L., Ph, D., Gehrman, P., Shochat, T., ... Levi, L. (2003). Effect of Light on Agitation in Severe Alzheimer Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *11*(2), 194–203.
- Benloucif, S., Green, K., Weintraub, S., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2006). Responsiveness of the aging circadian clock to light. *Neurobiology of Aging*, *27*, 1870–1879. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.011>
- Berson, D. M. (2003). Strange vision: Ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends in Neurosciences*, *26*(6), 314–320. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00130-9)
- Boivin, D. B., & Czeisler, C. A. (1998). Resetting of circadian melatonin and cortisol rhythms in humans by ordinary room light. *NeuroReport*, *9*(5), 779–782.
- Boivin, D. B., Duffy, J. F., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (1996). Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Letters to Nature*, *379*, 540–542.
- Borbely, A. A. (1982). Two Process Model of Sleep Regulation. *Human Neurobiology*, (1), 195–204.
- Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Greeson, J. M., Byrne, B., Glickman, G., Gerner, E., & Rollag, M. D. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(16), 6405–6412. <https://doi.org/21/16/6405> [pii]
- Brøndsted, A. E., Haargaard, B., Sander, B., Lund-andersen, H., Jennum, P., & Kessel, L. (2017). The effect of blue-blocking and neutral intraocular lenses on circadian photoentrainment and sleep one year after cataract surgery. *Acta ophtalmologica*, *95*,

344–351. <https://doi.org/10.1111/aos.13323>

- Burns, A., Allen, H., Tomenson, B., Duignan, D., & Byrne, J. (2018). Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. *International Psychogeriatrics*, *21*(4) 711–721. <https://doi.org/10.1017/S1041610209008886>
- Cajochen, C., Frey, S., Anders, D., Späti, J., Bues, M., Pross, A., ... Stefani, O. (2017). Evening exposure to a light-emitting diodes (LED) -backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *Journal of Applied Physiology*, *110*, 1432–1438. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00165.2011>.
- Cajochen, C., Münch, M., Kobiacka, S., Kräuchi, K., Steiner, R., Oelhafen, P., ... Wirz-Justice, A. (2005). High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(3), 1311–1316. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0957>
- Carrier, J., Monk, T. H., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1997). Sleep and morningness-eveningness in the “middle” years of life (20-59 y). *Journal of Sleep Research*, *6*, 230–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1997.00230.x>
- Carrier, J., Monk, T. H., Reynolds, C. F., Buysse, D. J., & Kupfer, D. J. (1999). Are age differences in sleep due to phase differences in the output of the circadian timing system? *Chronobiology International*, *16*, 79–91.
- Carrier, Julie, Paquet, J., Morettini, J., & Touchette, É. (2002). Phase advance of sleep and temperature circadian rhythms in the middle years of life in humans. *Neuroscience Letters*, *320*, 1–4. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00038-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00038-1)
- Chang, A., Aeschbach, D., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep , circadian timing , and next-morning alertness. *PNAS*, *112*(4), 1232–1237. <https://doi.org/10.1073/pnas.1418490112>
- Chang, A., Santhi, N., Hilaire, M. S., Gronfier, C., Bradstreet, D. S., Duffy, J. F., ... Czeisler, C. A. (2012). Human responses to bright light of different durations. *Journal of Physiology*, *590*(13), 3103–3112. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.226555>
- Chang, A., Scheer, F. A. J. L., & Czeisler, C. A. (2011). The human circadian system adapts to

prior photic history. *Journal of physiology*, 589(5), 1095–1102.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201194>

Chellappa, S., Gordijn, M., & Cajochen, C. (2011). Can light make us bright? Effects of light on cognition sleep. In *Progress in Brain Research, Vol. 190* (pp. 119–133).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53817-8.00007-4>

Chellappa, S. L., Bromundt, V., Frey, S., Steinemann, A., Schmidt, C., Schlote, T., ... Cajochen, C. (2019). Association of Intraocular Cataract Lens Replacement With Circadian Rhythms, Cognitive Function, and Sleep in Older Adults. *JAMA Ophthalmology*, E1–E8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1406>

Czeisler, C. A. (2013). Casting light on sleep deficiency. *Nature*, 497, S13.

Czeisler, C. a, Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., ... Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science (New York, N.Y.)*, 284(JUNE), 2177–2181.
<https://doi.org/10.1126/science.284.5423.2177>

Czeisler, C. a, Dumont, M., Duffy, J. F., Steinberg, J. D., Richardson, G. S., Brown, E. N., ... Ronda, J. M. (1992). Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet*, 340, 933–936. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92817-Y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92817-Y)

Czeisler, C. a, Kronauer, R. E., Allan, J. S., Duffy, J. F., Jewett, M. E., Brown, E. N., & Ronda, J. M. (1989). Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science (New York, N.Y.)*, 244(4910), 1328–1333.
<https://doi.org/10.1126/science.2734611>

Czeisler, C. a, Shanahan, T. L., Klerman, E. B., Martens, H., Brotman, D. J., Emens, J. S., ... Rizzo, J. F. (1995). Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *The New England Journal of Medicine*, 332, 6–11.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199501053320102>

Czeisler, C. a, Weitzman, E. D., Moore-Ede, M. C., Zimmerman, J. C., & Knauer, R. S. (1980). Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*

(New York, N.Y.), 210(4475), 1264–1267. <https://doi.org/10.1126/science.7434029>

- Dai, J., Vliet, J., Swaab, D. F., & Buijs, R. M. (1998). Human Retinohypothalamic Tract as Revealed by In Vitro Postmortem Tracing. *Journal of Comparative Neurology*, 397, 357–370.
- Daneault, V., Vandewalle, G., Hebert, M., Teikari, P., Mure, L. S., Doyon, J., ... Carrier, J. (2012). Does Pupil Constriction under Blue and Green Monochromatic Light Exposure Change with Age? *Journal of Biological Rhythms*, 27, 257–264. <https://doi.org/10.1177/0748730412441172>
- Daneault, Véronique, Dumont, M., Massé, É., Forcier, P., Boré, A., Lina, J. M., ... Carrier, J. (2018). Plasticity in the sensitivity to light in aging: Decreased non-visual impact of light on cognitive brain activity in older individuals but no impact of lens replacement. *Frontiers in Physiology*, 9(NOV), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01557>
- Daneault, Véronique, Hébert, M., Albouy, G., Doyon, J., Dumont, M., Carrier, J., & Vandewalle, G. (2014). Aging reduces the stimulating effect of blue light on cognitive brain functions. *Sleep*, 37, 85–96. <https://doi.org/10.5665/sleep.3314>
- Dewan, K., Benloucif, S., Reid, K., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2011). Light-Induced Changes of the Circadian Clock of Humans: Increasing Duration is More Effective than Increasing Light Intensity. *SLEEP*, 34(5), 593–599.
- Dijk, D.-J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. A. (2000). Contribution of Circadian Physiology and Sleep Homeostasis To Age-Related Changes in Human Sleep. *Chronobiology International*, 17(3), 285–311. <https://doi.org/10.1081/CBI-100101049>
- Dijk, D., & Czeisler, C. A. (1994). Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans Time of Day. *Neuroscience Letters*, 166, 63–68.
- Dijk, D., Duffy, J. F., Riel, E., Shanahan, T. L., & Czeisler, C. A. (1999). Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest , melatonin and temperature rhythms. *Journal of Physiology*, 516(2), 611–627.
- Dijk, D. J., Duffy, J. F., & Czeisler, C. a. (2000). Contribution of circadian physiology and

- sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiology International*, 17(3), 285–311. <https://doi.org/10.1081/CBI-100101049>
- Duffy, J F, Dijk, D. J., Klerman, E. B., & Czeisler, C. a. (1998). Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *The American Journal of Physiology*, 275, R1478–R1487.
- Duffy, J F, Zeitzer, J. M., Rimmer, D. W., Klerman, E. B., Dijk, D.-J., & Czeisler, C. a. (2002 b). Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 282(2), E297–E303. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00268.2001>
- Duffy, Jeanne F, Cain, S. W., Chang, A., Phillips, A. J. K., Münch, M. Y., Gron, C., ... Czeisler, C. A. (2011). Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *PNAS*, 108, 15602–15608. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010666108>
- Duffy, Jeanne F, & Czeisler, C. A. (2002). Age-related change in the relationship between circadian period , circadian phase , and diurnal preference in humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 318, 117–120.
- Duffy, Jeanne F, & Dijk, D. (2002). Getting Through to Circadian Oscillators : Why Use Constant Routines ? *Journal of Biological rhythms*17(1), 4–13.
- Duffy, Jeanne F, & Wright, K. P. (2005). Entrainment of the human circadian system by light. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 326–338. <https://doi.org/10.1177/0748730405277983>
- Duffy, Jeanne F, Zeitzer, J. M., & Czeisler, C. A. (2007). Decreased sensitivity to phase-delaying effects of moderate intensity light in older subjects. *Neurobiology of Aging*, 28(5), 799–807.
- Duffy, Jeanne F, Zitting, K., & Chinoy, E. D. (2015). Aging and Circadian rhythms. *Clinics in Sleep Medicine*, 10(4), 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.002>
- Esquiva, G., & Hannibal, J. (2019). Melanopsin-expressing retinal ganglion cells in aging and disease. *Histology and Histopathology*, June 20. <https://doi.org/10.14670/HH-18-138>

- Esquivia, G., Lax, P., Pérez-Santonja, J. J., García-Fernández, J. M., & Cuenca, N. (2017). Loss of melanopsin-expressing ganglion cell subtypes and dendritic degeneration in the aging human retina. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(APR), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00079>
- Exelmans, L., & Van den Bulck, J. (2016). Bedtime mobile phone use and sleep in adults. *Social Science and Medicine*, 148, 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.11.037>
- Feng, X., Xu, K., Hao, Y., & Qi, H. (2016). Impact of blue-light filtering intraocular lens implantation on the quality of sleep in patients after cataract surgery. *Medicine*, 95(51), 1–5.
- Fetveit, A., Skjerve, A., & Bjorvatn, B. (2003). Bright light treatment improves sleep in institutionalised elderly — an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, (February), 520–526.
- Figueiro, M. G., Hunter, C. M., Higgins, P. A., Hornick, T. R., Jones, G. E., Plitnick, B., ... Rea, M. S. (2015). Tailored lighting intervention for persons with dementia and caregivers living at home. *Sleep Health*, 1, 322–330. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.09.003>
- Fisk, A. S., Tam, S. K. E., Brown, L. A., Vyazovskiy, V. V., & Peirson, S. N. (2018). Light and Cognition: Roles for Circadian Rhythms, Sleep, and Arousal. *Frontiers in Neurology*, 9(February), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00056>
- Freedman, M. S., Lucas, R. J., Soni, B., Schantz, M. Von, Mun, M., & Foster, R. (1999). Regulation of Mammalian Circadian Behavior by Non-rod, Non-cone, Ocular Photoreceptors. *Science* 284(April), 502–504.
- Giménez, M. C., Beersma, D. G. M., Bollen, P., van der Linden, M. L., & Gordijn, M. C. M. (2014). Effects of a chronic reduction of short-wavelength light input on melatonin and sleep patterns in humans: Evidence for adaptation. *Chronobiology International*, 1–8. <https://doi.org/10.3109/07420528.2014.893242>
- Gooley, J. J., Lu, J., Chou, T. C., Scammell, T. E., & Saper, C. B. (2001). Melanopsin in cells

- of origin of the retinohypothalamic tract. *Nature Neuroscience*, 4(12), 1165.
<https://doi.org/10.1038/nn768>
- Gooley, J. J., Rajaratnam, S. M. W., Brainard, G. C., Kronauer, R. E., Czeisler, C. a, & Lockley, S. W. (2010). Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. *Science Translational Medicine*, 2, 31ra33.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000741>
- Gradisar, M., Ph, D., Wolfson, A. R., Ph, D., Harvey, A. G., Ph, D., ... Ph, D. (2013). The Sleep and Technology Use of Americans : Findings from the National Sleep Foundation ' s 2011 Sleep in America Poll. *Journal of clinical Sleep Medicine*, 9(12), 1291-1299.
- Grønli, J., Byrkjedal, I. K., Bjorvatn, B., Nødtvedt, O., Hamre, B., & Pallesen, S. (2016). Reading from an iPad or from a book in bed: The impact on human sleep. A randomized controlled crossover trial. *Sleep Medicine*, 21, 86–92.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.02.006>
- 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(7), 622–628. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00543-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00543-X)
- Hatori, M., Gron, C., Gelder, R. N. Van, Bernstein, P. S., Carreras, J., Panda, S., ... Tsubota, K. (2017). Global rise of potential health hazards caused by blue light- induced circadian disruption in modern aging societies. *Aging and Mechanisms of Disease*, 29(May), 5–7.
<https://doi.org/10.1038/s41514-017-0010-2>
- 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 (New York, N.Y.)*, 295(February), 1065–1070.
<https://doi.org/10.1126/science.1069609>
- Hébert, M., Dumont, M., & Paquet, J. (1998). Seasonal and Diurnal Patterns of Human Illumination Under Natural Conditions. *Chronobiology International*, 15(1), 59–70.
<https://doi.org/10.3109/07420529808998670>

- Hébert, M., Martin, S. K., Lee, C., & Eastman, C. I. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J. Pineal Research*, *33*(4), 198–203.
- Herljevic, M., Middleton, B., Thapan, K., & Skene, D. J. (2005). Light-induced melatonin suppression: Age-related reduction in response to short wavelength light. *Experimental Gerontology*, *40*, 237–242. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.12.001>
- Hofman, M. A. (2000). The Human Circadian Clock. *Chronobiology International*, *17*(3), 245–259. <https://doi.org/10.1081/CBI-100101047>
- Hofman, M. a., & Swaab, D. F. (2006). Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Research Reviews*, *5*(1), 33–51. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.07.001>
- Hofman, M. A., & Swaab, D. F. (1994). Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Research*, *651*, 134–142.
- Hofstra, W. A., & Weerd, A. W. De. (2008). How to assess circadian rhythm in humans : A review of literature. *Epilepsy & Behavior*, *13*, 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.06.002>
- Hood, S., Amir, S., Hood, S., & Amir, S. (2017). The aging clock : circadian rhythms and later life Find the latest version : The aging clock : circadian rhythms and later life. *The Journal of Clinical Investigation*, *127*(2), 437–446.
- Inouye, S.-I. T., & Kawamura, H. (1979). hypothalamic “island” containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *76*(11), 5962–5966.
- Ishihara, K., Miyake, S., Miyasita, A., & Miyata, Y. (1991). Morningness-eveningness preference and sleep habits in japanese office workers of different ages. *Chronobiologia*, *18*, 9–16.
- Jewett, M. E., Rimmer, D. W., Duffy, J. F., Klerman, E. B., Kronauer, R. E., Czeisler, C. A., ... Czeisler, C. A. (1997). Human circadian pacemaker is sensitive to light throughout subjective day without evidence of transients. *The American Journal of Physiology*, *273*, 1800–1809.

- Kawinska, A., Dumont, M., Selmaoui, B., Paquet, J., & Carrier, J. (2005). Are modifications of melatonin circadian rhythm in the middle years of life related to habitual patterns of light exposure? *Journal of Biological Rhythms*, 20, 451–460. <https://doi.org/10.1177/0748730405280248>
- Kessel, L., Lundeman, J. H., Herbst, K., Andersen, T. V., & Larsen, M. (2010). Age-related changes in the transmission properties of the human lens and their relevance to circadian entrainment. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 36(2), 308–312. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.08.035>
- Kessel, L., Siganos, G., Jørgensen, T., & Larsen, M. (2011). Sleep Disturbances Are Related to Decreased Transmission of Blue Light to the Retina Caused by Lens Yellowing. *SLEEP*, 34(9), 1215–1219. <https://doi.org/10.5665/sleep.1242>
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. A. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*, 3, 945–952. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>
- Kim, S. J., Benloucif, S., Reid, K. J., Weintraub, S., Kennedy, N., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2014). Phase-shifting response to light in older adults. *The Journal of Physiology*, 592(1), 189–202. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.262899>
- Klerman, E. B., Duffy, J. F., Dijk, D., & Czeisler, C. A. (2001). *Circadian Phase Resetting in Older People by Ocular Bright Light Exposure*. 49(1), 5–8.
- Klerman, E. B., Shanahan, T. L., Brotman, D. J., Rimmer, D. W., Emens, J. S., Rizzo, J. F. 3rd, & Czeisler, C. a. (2002). Photic Resetting of the Human Circadian Pacemaker in the Absence of Conscious Vision. *Journal of Biological Rhythms*, 17(6), 548–555. <https://doi.org/10.1177/0748730402238237>
- Kobayashi, R., Kohsaka, M., & Fukuda, N. (1999). Light and Sleep Effects of morning bright light on sleep in healthy elderly women. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 53(2) 237–238.
- Kripke, D. F., Elliott, J. A., Youngstedt, S. D., & Rex, K. M. (2007). Circadian phase response curves to light in older and young women and men. *Journal of Circadian Rhythms*, 5(4).

<https://doi.org/10.1186/1740-3391-5-4>

- Lax, P., Esquivá, G., Fuentes-broto, L., Segura, F., Sánchez-cano, A., & Cuenca, N. (2016). Age-related changes in photosensitive melanopsin-expressing retinal ganglion cells correlate with circadian rhythm impairments in sighted and blind rats. *Chronobiology International*, 33(4), 564–577.
- Lockley, S. 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(May), 4502–4505. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030570>
- 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. <https://doi.org/10.5665/sleep.2894>
- Lucas, R. J., Peirson, S. N., Berson, D. M., Brown, T. M., Cooper, H. M., Czeisler, C. A., ... Brainard, G. C. (2014). Measuring and using light in the melanopsin age. *Trends in Neurosciences*, 37(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.10.004>
- Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1981). *Circadian Rhythms and the Human*. Londre, Angleterre : Elsevier. doi:10.1016/B978-0-7236-0592-8.50017-X
- Minors, D. S., Waterhouse, J. M., & Wirz-Justice, a. (1991). A human phase-response curve to light. *Neuroscience Letters*, 133, 36–40. <https://doi.org/10.1080/09291019009360068>
- Mitolo, M., Tonon, C., La Morgia, C., Testa, C., Carelli, V., & Lodi, R. (2018). Effects of Light Treatment on Sleep , Cognition , Mood , and Behavior in Alzheimer ' s Disease : A Systematic Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 46, 371–384. <https://doi.org/10.1159/000494921>
- Monk, T. H., Buysse, D. J., Potts, J. M., Degrazia, J. M., & Kupfer, D. J. (2004). Morningness-Eveningness and Lifestyle Regularity. *Chronobiology International*, 21(3), 435–443. <https://doi.org/10.1081/CBI-120038614>
- Monk, T. H., Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Kupfer, D. J., & Houck, P. R. (1995). Circadian

- temperature rhythms of older people. *Experimental Gerontology*, 30(5), 455–474.
- Monk, T. H., & Kupfer, D. J. (2007). Which Aspects of Morningness- Eveningness Change with Age? *Journal of Biological Rhythms*, 22(3), 278–280. <https://doi.org/10.1177/0748730407301054>
- Moore, R. Y. (1996). Chapter 8 : Entrainment pathways and the functional organization of the circadian system. *Progress in Brain Research*, 111, 103-119.
- Moore, R. Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Medicine*, 8 Suppl 3, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.003>
- Münch, M., Scheuermaier, K. D., Zhang, R., Dunne, S. P., Guzik, A. M., Silva, E. J., ... Duffy, J. F. (2011). Effects on subjective and objective alertness and sleep in response to evening light exposure in older subjects. *Behavioural Brain Research*, 224(2), 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.05.029>
- Najjar, R. P., Chiquet, C., Petteri, T., Cornut, P.-L., Claustrat, B., Denis, P., ... Gronfier, C. (2014). Aging of Non-Visual Spectral Sensitivity to Light in Humans : Compensatory Mechanisms? *PLoS ONE*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085837>
- Nathan, P., Burrows, G., & Norman, T. (1997). The effect of dim light on suppression of nocturnal melatonin in healthy women and men. *Journal of Neural Transmission*, 104, 643–648.
- Okudaira, N., Kripke, D. F., & Webster, J. B. (1983). Naturalistic studies of human light exposure. *American Journal of Physiology*, 245(4), R613–R615. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1983.245.4.r613>
- Orzech, K. M., Grandner, M. A., Roane, B. M., & Carskadon, M. A. (2016). Digital media use in the 2 h before bedtime is associated with sleep variables in university students. *Computers in Human Behavior*, 55, 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2015.08.049>
- Park, Y. M., Matsumoto, K., Seo, Y. J., Shinkoda, H., & Park, K. P. (1996). Effects of aging on morningness-eveningness and sleep habits in Korean and Japanese workers. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 52(2), 245–246.
- Paus, S., & Schmitz-hu, T. (2007). Bright Light Therapy in Parkinson ' s Disease : A Pilot

Study. *Movement disorders*, 22(10), 1495-1498. <https://doi.org/10.1002/mds.21542>

- 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. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(2), 600–605.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., & Davis, F. C. (1990). Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian. *Science*, 247(4945), 975–978.
- Revell, V. L., Arendt, J., Terman, M., & Skene, D. J. (2005). Short-Wavelength Sensitivity of the Human Circadian System to Phase-Advancing Light APPENDIX. *Journal of Biological Rhythms*, 20(3), 270–272. <https://doi.org/10.1177/0748730405275655>
- Riemersma-van der Lek, R. F., Swaab, D. F., Twisk, J., Hol, E. M., Hoogendijk, W. J. G., & Van Someren, E. J. W. (2008). Effect of Bright Light and Melatonin on Cognitive and Noncognitive Function in Elderly Residents of Group Care Facilities. *JAMA*, 299(22).
- Royer, M., Ballentine, N. H., Eslinger, P. J., Houser, K., Mistrick, R., Behr, R., & Rakos, K. (2012). Light therapy for seniors in long term care. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(2), 100–102. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.05.006>
- 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 (New York, N.Y.)*, 298(December), 2211–2213. <https://doi.org/10.1126/science.1076701>
- Rukmini, A. V, Milea, D., Aung, T., & Gooley, J. J. (2017). Pupillary responses to short-wavelength light are preserved in aging. *Nature Publishing Group*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep43832>
- Rusak, B., & Zucher, I. (1979). Neural regulation of circadian rhythms. *The American Physiological Society*, 59(3), 449–526.
- Rutten, S., Vriend, C., Heuvel, O. A. Van Den, Smit, J. H., Berendse, H. W., & Werf, Y. D. Van Der. (2012). Bright Light Therapy in Parkinson ' s Disease : An Overview of the Background and Evidence. *Parkinson Dis*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/767105>
- Rutten, S., Vriend, C., Smit, J. H., Berendse, H. W., Van Someren, E. J. W., Hoogendoorn, A.,

- & Van Den Heuvel, O. A. (2019). Bright light therapy for depression in Parkinson disease: A randomised controlled trial. *Neurology*, *92*(11), E1145–E1156.
- Sadun, A. A., Schaechter, J. D., & Smith, L. E. H. (1984). A Retinohypothalamic Pathway in Man : Light Mediation of Circadian Rhythms. *Brain Research*, *302*, 371–377.
- Sander, B., Markvart, J., Kessel, L., Argyraki, A., & Johnsen, K. (2015). Can sleep quality and wellbeing be improved by changing the indoor lighting in the homes of healthy , elderly citizens ? *Chronobiology Internationnal*, *32*(8), 1049-1060. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1056304>
- Scheuermaier, K. D., Lee, J. H., & Duffy, J. F. (2019). Phase Shifts to a Moderate Intensity Light Exposure in Older Adults : A Preliminary Report. *Journal of Biological*, *34*(1), 98–104. <https://doi.org/10.1177/0748730418818655>
- Scheuermaier, K., Laffan, A. M., & Duffy, J. F. (2010). Light exposure patterns in healthy older and young adults. *Journal of Biological Rhythms*, *25*(2), 113–122. <https://doi.org/10.1177/0748730410361916>
- Schmidt, T. M., Do, M. T. H., Dacey, D., Lucas, R., Hattar, S., & Matynia, A. (2011). Melanopsin-Positive Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells : From Form to Function. *The Journal of Neuroscience*, *31*(45), 16094–16101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4132-11.2011>
- Sletten, T. L., Revell, V. L., Middleton, B., Lederle, K. a, & Skene, D. J. (2009). Age-related changes in acute and phase-advancing responses to monochromatic light. *Journal of Biological Rhythms*, *24*, 73–84. <https://doi.org/10.1177/0748730408328973>
- Sloane, P., Figueiro, M., Garg, S., Cohen, L., Reed, D., Williams, C., ... Zimmerman, S. (2015). Effect of home-based light treatment on persons with dementia and their caregivers. *Lighting Res. Technol.*, *47*, 161–176. <https://doi.org/10.1177/1477153513517255>
- Souman, J. L., Tinga, A. M., Pas, S. F. t., van Ee, R., & Vlaskamp, B. N. (2018). Acute alerting effects of light : A systematic literature review. *Behavioural Brain Research*, *337*(July 2017), 228–239. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.016>

- Suganuma, N., Kikuchi, T., Yanagi, K., Yamamura, S., Morishima, H., Adachi, H., ... Takeda, M. (2007). Using electronic media before sleep can curtail sleep time and result in self-perceived insufficient sleep. *Sleep and Biological Rhythms*, 5(3), 204–214. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2007.00276.x>
- 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, 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00261.x>
- Thorne, H. C., Jones, K. H., Peters, S. P., Archer, S. N., & Dijk, D.-J. (2009). Daily and seasonal variation in the spectral composition of light exposure in humans. *Chronobiology International*, 26(5), 854–866. <https://doi.org/10.1080/07420520903044315>
- Turner, P L, & Mainster, M. A. (2008). Circadian photoreception : ageing and the eye ' s important role in systemic health. *Br. J. Ophtalmol*, 92, 1439–1444. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.141747>
- Turner, Patricia L, Someren, E. J. W. Van, & Mainster, M. A. (2010). The role of environmental light in sleep and health : Effects of ocular aging and cataract surgery. *Sleep Medicine Reviews*, 14(4), 269–280. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.11.002>
- Van Der Maren, S., Moderie, C., Duclos, C., Paquet, J., Daneault, V., & Dumont, M. (2018). Daily Profiles of Light Exposure and Evening Use of Light-emitting Devices in Young Adults Complaining of a Delayed Sleep Schedule. *Journal of Biological Rhythms*, 33(2), 192–202. <https://doi.org/10.1177/0748730418757007>
- Vandewalle, G., Maquet, P., & Dijk, D.-J. (2009). Light as a modulator of cognitive brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.07.004>
- Videnovic, A., Klerman, E., Wang, W., Marconi, A., Kuhta, T., & Zee, P. (2017). Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 4(4), 411–418. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5192>

- Warman, V. L., Dijk, D. J., Warman, G. R., Arendt, J., & Skene, D. J. (2003). Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neuroscience Letters*, 342, 37–40. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00223-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00223-4)
- Wright, H., Lack, L. C., & Partridge, K. J. (2001). Light emitting diodes can be used to phase delay the melatonin rhythm. *J. Pineal Res.*, 31, 350–355.
- Wright, H R, & Lack, L. C. (2001). Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiology International*, 18(5), 801–808. <https://doi.org/10.1081/CBI-100107515>
- Wright, Helen R., Lack, L. C., & Kennaway, D. J. (2004). Differential effects of light wavelength in phase advancing the melatonin rhythm. *Journal of Pineal Research*, 36(2), 140–144. <https://doi.org/10.1046/j.1600-079X.2003.00108.x>
- Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Asayama, K., Ito, R., & Endo, S. (2000). Effects of bright light on cognitive and sleep – wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54, 352–353.
- Yang, H., & Afshari, N. A. (2014). The yellow intraocular lens and the natural ageing lens. *Current opinion in ophthalmology*, 25(1), 40–43. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000020>
- Yoon, I., Kripke, D. F., & Elliott, J. A. (2003). Age-Related Changes of Circadian Rhythms and Sleep-Wake Cycles. *JAGS*, 51(8), 1085–1091.
- Zeitzer, J. M., Daniels, J. E., Duffy, J. F., Klerman, E. B., Shanahan, T. L., Dijk, D., & Czeisler, C. A. (1999). Do Plasma Melatonin Concentrations Decline with Age? *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*, 107, 432–436.
- Zeitzer, J. M., Dijk, D., 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.
- Zhao, J., Warman, G. R., & Cheeseman, J. F. (2019). The functional changes of the circadian system organization in aging. *Ageing Research Reviews*, 52(April), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.006>

Zheng, L., Wu, X., & Lin, H. (2017). The effect of cataract surgery on sleep quality: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*, *10(11)*, 1734-1741 .
<https://doi.org/10.18240/ijo.2017.11.16>

Zhou, J.-N., Liu, R.-Y., van Heerikhuize, J., Hofman, M. a, & Swaab, D. F. (2003). Alterations in the circadian rhythm of salivary melatonin begin during middle-age. *Journal of Pineal Research*, *34*, 11–16. <https://doi.org/10.1007/s12071-003-0001-1> [pii]