

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Table des matières	vi
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xiv
Avant-propos	xvi
Introduction	1
1. CHRONOBIOLOGIE CIRCADIENNE : SURVOL HISTORIQUE ET PRINCIPES GÉNÉRAUX	1
2. RYTHMES CIRCADIENS	4
2.1. Caractéristiques des rythmes circadiens	5
2.1.1. Un rythme circadien est maintenu lorsque l'effet de masquage est éliminé	6
2.1.2. Un rythme circadien est sujet à l'entraînement	8
2.1.3. Un rythme circadien n'est pas influencé par la température interne	8
3. ORGANISATION ET ENTRAÎNEMENT DES OSCILLATEURS CIRCADIENS	8
3.1. Organisation hiérarchique des oscillateurs circadiens	8
3.2. Notion d'entraînement	10
3.3. Horloge circadienne centrale : les noyaux suprachiasmatiques	12
3.4. Synchronisation de l'oscillation des NSC avec l'environnement extérieur	13
3.4.1. La lumière comme zeitgeber principal	13
3.4.2. Organisation de la rétine et axe rétino-hypothalamique	14
3.4.2.1. Circuiterie rétinienne et photorécepteurs classiques	14
3.4.2.2. Cellules ipRGCs	17
3.5 Synchronisation de l'organisme à l'oscillation des NSC	21
3.5.1. Cibles des NSC	21
3.5.2. Axe hypothalamo-pinéal et mélatonine	24
3.6. Mesurer le rythme circadien endogène chez l'humain	26
3.7. Courbes phase-réponse	28
4. CHRONOTYPE	31
4.1. Définition et mesure	31
4.2. Mécanismes potentiels	32
4.3. Chronotype et santé	33
5. LORSQUE L'HORAIRE NE CONCORDE PAS AVEC LE RYTHME ENDOGÈNE : UNE PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE	34
5.1. Problématique associée aux horaires scolaires chez les adolescents	35
5.1.1. Chronotype et adolescence	38

5.2. Problématique du travail de nuit	39
5.2.1. Mésalignement circadien et désynchronisation interne	41
5.2.2. Impact du travail de nuit sur le sommeil et le fonctionnement à l'éveil	42
5.2.3. Impacts du travail de nuit sur la santé.....	47
5.2.4. Faciliter l'adaptation au travail de nuit en déplaçant la phase circadienne avec la lumière	49
5.2.4.1. Alléger les symptômes du travail de nuit.....	50
5.2.4.2. Déplacer la phase circadienne vers une position plus favorable pour le travailleur de nuit.	51
5.2.5. Chronotype et travail de nuit	54
6. OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	55
6.1. Étude comparant le chronotype, le sommeil et des indicateurs de santé chez des adolescents ayant un horaire scolaire débutant tôt le matin vs. en après-midi	57
6.2. Étude comparant le chronotype et le cycle veille-sommeil durant les quarts de jour vs. les quarts de nuit chez des adultes travaillant sur des quarts rotatifs	59
6.3. Études pilotes testant l'efficacité d'interventions lumineuses sur la position de la phase circadienne, le sommeil, et la vigilance, durant le quart de nuit, chez des travailleurs en véhicules motorisés	60
Chapitre 1: Chronotype, light exposure, sleep, and daytime functioning in high school students attending morning or afternoon school shifts: an actigraphic study.	62
Chapitre 2: Day and night shift schedules are associated with lower sleep quality in Evening-Types.....	95
Chapitre 3: Chronotype modulates adaptation to night work: results from two studies investigating the effect of targeted light interventions in shift workers.	125
Discussion	161
7. Résumé et interprétation des résultats.....	161
7.1. Étude comparant le chronotype, le sommeil et des indicateurs de santé chez des adolescents ayant un horaire scolaire débutant tôt le matin ou en après-midi.....	161
7.2. Étude comparant le chronotype et le cycle veille-sommeil durant les quarts de jour et de nuit chez des adultes travaillant sur des quarts rotatifs.....	165
7.3. Deux études pilote testant l'efficacité d'interventions lumineuses sur la position de la phase circadienne, le sommeil et la vigilance durant le quart de nuit chez des policiers patrouilleurs	169
7.4. Implications, applications, et voies futures.....	174
7.4.1. Contribution du chronotype dans l'adaptation au travail rotatif	174
7.4.2. Chronotype et somnolence en contexte de mésalignement circadien.....	176
7.4.3. Efficacité et applicabilité de nos interventions lumineuses en contexte de travail de nuit en véhicule motorisé	178
Conclusion.....	186
Bibliographie	188

Liste des tableaux

Table 1. Sociodemographic, school, behavioral and health variables of students attending morning and afternoon school shifts. GPA = Grade Point Average. SRM-17 = Social Rhythm Metric-17. SEM = standard error of the mean.	88
Table 2: Sleep parameters (mean \pm SEM) of students according to school schedule timing. SEM = standard error of the mean.	89
Table 3: Sociodemographic, school, behavioral, and health variables of students according to chronotype. GPA = Grade Point Average. SRM-17 = Social Rhythm Metric - 17. SEM = standard error of the mean.	90
Table 4: Sleep parameters (mean \pm SEM) of students according to chronotype. SEM = standard error of the mean.	91
Table 5: Sleep parameters (mean \pm SEM) of M-type and E-type students by school schedule. SEM = standard error of the mean.	92
Table 6. Sleep parameters of the main sleep episode (MSE), naps and total sleep duration (MSE + naps) during night shifts and day shifts (means \pm SD).	118
Table 7. Activity parameters during night shifts and day shifts (means \pm SD)	119
Table 8 - Supplemental data. Individuals data on naps during night shifts and day shifts for each subject. # subjects identified with prefix “E” are Evening-types; subjects identified with prefix “I” are Intermediate-types.	124
Table 9. Mean (\pm SD) sunrises, DLMOs and sleep parameters of Study 1 (summer study) are presented for each condition.	154
Table 10. Mean (\pm SD) sunrises, DLMOs and sleep parameters in Study 2 (winter study) are presented for each condition.	158

Liste des figures

- Figure 1. Comportement des feuilles de *Mimosa Pudica* sur 24 heures; en (A) durant le jour et en (B) durant la nuit. Illustration de Paul Hermann Wilhelm Taubert, *Natürliche Pflanzenfamilien*. 1891. Leipzig: Engelmann. 2
- Figure 2. Actogramme d'un sujet humain avant l'isolation temporelle (section jaune), pendant celle-ci (section orangée) et après celle-ci (section rosée). Lignes pointillées = éveil. Lignes continues = sommeil. Triangles = minimum de la température endogène corporelle centrale. Source : adapté de Dement, 1976. *Copyleft lecerveau McGill.ca*. ... 4
- Figure 3. Profil sur 24 heures de différents substrats physiologiques et comportementaux, soit (A) la température corporelle centrale, (B) l'hormone mélatonine, (C) l'hormone cortisol, (D) le volume d'excrétion d'urine, (E) l'hormone thyrotropine (TSH), (F) l'hormone de croissance, (G) l'hormone prolactine, (H) l'hormone parathyroïdienne (PTH) et (I) l'activité motrice (par actigraphie au poignet); À gauche : dans l'horaire veille sommeil habituel; à droite : en routine constante. Adapté de [12]..... 7
- Figure 4. Boucle d'oscillation moléculaire de l'horloge moléculaire circadienne. 10
- Figure 5. Modèle linéaire d'entraînement circadien. Adapté de [13]. 11
- Figure 6. Coupe schématisée des principales couches (à gauche) et classes de cellules (à droite) de la rétine humaine, adaptée de 16
- Figure 7. Flèche rouge : Axe rétino-hypothalamique. Flèches vertes : Axe hypothalamo-pinéal, où les efférences des noyaux supra-chiasmatiques vers la glande pinéale, faisant relais dans 1) les neurones sympathiques pré-ganglionnaires, puis dans 2) les ganglions cervicaux supérieurs. 22
- Figure 8. Cibles des noyaux supra-chiasmatiques. SCN = Noyaux supra-chiasmatiques; sPVz : zone subparaventriculaire; RHT : voie rétinohypothalamique; PVN : Noyaux paraventriculaires; MPO : région pré-optique médiane; VLPO : noyaux pré-optiques ventrolatéraux; DMH : noyaux dorsomédians; LH : hypothalamus latéral. Tiré de [102]. 23
- Figure 9. Rythme circadien de mélatonine plasmatique - avec le *Dim-Light Melatonin Onset* (DLMO) en début de nuit, de la température corporelle centrale – avec le minimum de température corporelle centrale (Tmin), et de la concentration de cortisol dans le plasma. Adapté de [130]. 28
- Figure 10. Gauche, Haut : courbe de phase-réponse développée par Minors et al., 1991 [131]. Gauche, Bas : courbe de phase-réponse développée par Khalsa et al., 2003 [132]. Droite : schématisation de la courbe de phase-réponse à la lumière. Tmin : minimum de température corporelle centrale. Adapté de Burgess et al., 2002, et Khalsa et al., 2003 [132,137]. 30
- Figure 11. Représentation du délai des heures de lever (ligne continue grise) et de coucher (ligne continue noire) (axe des y) en fonction de l'âge (axe des x) pendant (A) les jours de classe et (B) la fin de semaine. 37
- Figure 12. Représentation du modèle dit « à deux processus » (Two-Process Model, Borbély, 1982) [268] sur une ligne du temps de 48 heures. 44
- Figure 13. Rythme circadien (A) de la température corporelle centrale endogène, (B) de la somnolence subjective (telle que mesurée par l'échelle de somnolence Karolinska

Sleepiness Scale) et (C). de la vigilance / attention soutenue (telle que mesurée par le Psychomotor Vigilance Test) en situation d'éveil prolongé.	46
Figure 14. Comparisons between school (Morning vs. Afternoon) schedules of hourly patterns of light exposure (A) over 24 h, relative to clock time and (B) during waking hours, relative to sleep offset (0 = sleep offset; 1 = one hour after sleep offset; 2 = two hours after sleep offset, etc.). Asterisks indicate significant intergroup difference (* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$).	93
Figure 15. Comparisons between chronotypes of hourly patterns of light exposure (A) over 24 h, relative to clock time and (B) during waking hours, relative to sleep offset (0 = sleep offset; 1 = one hour after sleep offset; 2 = two hours after sleep offset, etc.). ...	94
Figure 16. Comparisons of 24-h activity profiles between chronotypes for (A) night shifts and (B) day shifts.	120
Figure 17. Comparisons of activity profiles during the first sixteen waking hours (in time relative to wake time) between chronotypes, for (A) night shifts and (B) day shifts.	121
Figure 18. Comparisons of 24-h light profiles between chronotypes for (A) night shifts and (B) day shifts.....	122
Figure 19. Comparisons of light profiles during the first sixteen waking hours (in time relative to wake time) between chronotypes, for (A) night shifts and (B) day shifts.	123
Figure 20. (A) Study 1 - Summer: Comparisons between mean (\pm SEM) (in clock time) of pre-Dim-Light Melatonin Onsets (DLMOs) and post-DLMOs in the 3 conditions and (B) Study 2 - Winter: Comparisons between mean (\pm SEM) (in clock time) of pre-DLMOs and post-DLMOs in the 3 conditions.	153
Figure 21. Comparisons of mean (\pm SEM) (in clock time) pre-Dim-Light Melatonin Onsets (DLMOs) and post-DLMOs between chronotypes for the 3 conditions for (A) Study 1 - Summer and (B) Study 2 - Winter.	155
Figure 22. Comparisons between the 3 conditions of hourly mean (\pm SEM) light profiles from actigraphy (in log lux), during the 7 hours of the night shifts (0 = mean light exposure from midnight to 00:59, etc.) for (A) Study 1 - Summer and (B) Study 2 - Winter.	156
Figure 23. Comparisons of Karolinska Sleepiness Scores (KSS) between chronotypes during night shifts in each condition, for (A) Study 1 - Summer and (B) Study 2 - Winter. Means \pm SEM are presented.	157
Figure 24. Individual pre-night and post-night DLMOs (in time relative to pre-night DLMO, i.e., pre-night DLMO = 0) for each participant and condition in (A) Study 1 - Summer and (B) Study 2 - Winter.	159
Figure 25 - Supplemental data. Comparisons of Karolinska Sleepiness Scores (KSS) between conditions for the first out of 4 consecutive night shifts in (A) Study 1 - Summer and (C) Study 2 - Winter, and the fourth and last night shift in (B) Study 1 - Summer and (D) Study 2 - Winter.....	160

Liste des abréviations

μW	microwatt
5-HT	Sérotonine
aMT6s	6-sulfatoxymélatonine
BI	Blue intervention
Bmal1	Brain and muscle ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator)-like protein 1
BMI	Body-mass index
CBT-I	Cognitive behavior therapy for insomnia
Clock	Circadian locomotor output cycles kaput
cm	centimètre
Cry	Cryptochrome
DEL	Diodes électroluminescentes
DEP-ADO	Detection of alcohol and drug problems in adolescents
DLMO	Dim-light melatonin onset
DMH	Noyau dorsomédian
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
EEG	Electroencéphalogramme
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
E-types	Evening-types
GPA	Grade point average
h	heure
IARC	International Agency Research on Cancer
IDPESQ	Indice de détresse psychologique de l'Enquête Santé Québec
ipRGC	intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cell
I-types	Intermediate-types
K+	ion potassium
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
km	kilomètre
LH	Hypothalamus latéral
MEQ	Morningness-Eveningness Questionnaire
M-types	Morning-types
min	minute
ml	millilitre
mg	milligramme
MCTQshift	Munich Chronotype Questionnaire for Shift Workers
MEQ	Morningness-Eveningness Questionnaire
MESC	Morningness-Eveningness Scale for Children
MPO	Région pré-optique médiane
ms	milliseconde
MSE	Main sleep episode
Na+	ion sodium
NK	Natural killer

nm	nanomètre
NSC	Noyaux suprachiasmatiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPN4	Mélanopsine (opsine 4)
PDSS	Pediatric daytime sleepiness scale
Per	Period
pg	picogramme
PVN	Noyau paraventriculaire
PVT	Psychomotor vigilance test
REM	Rapide-eye movement
RHT	Voie rétino-hypothalamique
RI	Red intervention
SD	Standard deviation
SDQ	Sleep Disorders Questionnaire
SEM	Standard error of the mean
SPAQ	Seasonal Pattern Assessment Questionnaire
sPVz	Zone subparaventriculaire
SRM	Social rhythm metric
SWS	Slow wave sleep
TiB	Time in bed
Tmax	Maximum de température corporelle centrale
Tmin	Minimum de température corporelle centrale
VLPO	Noyau pré-optique ventrolatéral
WASO	Wake after sleep onset
yrs	years

Space boy, you're sleepy now
Your silhouette is so stationary
You're released but your custody calls

-David Bowie

Remerciements

Je voudrais remercier mes directeurs de recherche Marc Hébert et Luc Laberge pour leur soutien, leur confiance et leur implication envers ma formation scientifique durant mes études graduées. Merci également pour toutes les opportunités de présenter mes travaux, vous m'avez permis de m'impliquer et de faire ma place dans une profession où ce n'est pas évident de comprendre les règles. Je vous remercie également de m'avoir poussé à me dépasser et accomplir mes objectifs, chacun d'une manière personnelle.

Une thèse est le résultat de travail d'équipe. Merci sincère aux collègues du lab de Marc Hébert et d'ÉCOBES: Anne-Marie Gagné et Alexandre Sasseville, vous êtes aujourd'hui des amis précieux ! Je vous remercie de m'avoir apporté du support et soutien moral tout le long de mes études et projets, et aussi de nous avoir donné des noms de superhéros vraiment appropriés. Marilie Bérubé, Samuel Alain et Jérôme Houle, merci pour votre enthousiasme et travail d'équipe pendant les projets policiers. Michaël Gaudreault d'Écobes, merci pour le support en maths dans le projet double-horaire.

Anthony Goncalves, merci pour ton soutien et ton implication durant ce long marathon de geekiness. Autant dans les discussions sérieuses au sushi bar que dans les moments moins sérieux impliquant Dalida, je suis vraiment chanceuse d'avoir un partenaire comme toi. Je me rappellerai toujours des derniers miles à St-Nicolas.

Merci à mes parents Esther Boileau et Pierre Martin, qui m'ont toujours supporté dans ce projet d'étude et qui m'ont permis maintes fois de décrocher et de profiter pleinement du plein air (ha!), ma sœur Elisabeth et mon frère Pierre-Charles, avec qui chaque partie de DK dans le sous-sol du chalet et chaque bière dans le banc de neige à -20 C m'a vraiment permis de sentir que j'ai ma place quelque part.

Marion Racine, j'aurais dans ma manche plusieurs propos kitsh sur les chemins non linéaires et l'amitié imprévue trouvée dans des cours préuniversitaires inutiles; cependant je résumerai en disant : merci pour tout ! Merci Molière Nguilé Makao pour ton inébranlable confiance

en ma blondeur, et merci Mylène Leboeuf-Gagné pour ta chaleur et ces précieux moments à bâtons rompus.

Avant-propos

Les travaux de recherche effectués durant mon doctorat en médecine expérimentale et présentés dans cette thèse ont été réalisés conjointement au Centre de recherche de l'Institut en santé mentale de Québec (CRIUSMQ) (Québec, QC) et au Groupes Écobs (Saguenay, QC). Ces projets ont été réalisés grâce au financement des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en Santé et sécurité du travail (IRSST). Aussi, pour effectuer ce doctorat, j'ai obtenu une bourse du Centre thématique de recherche en neurosciences (CTRN), une bourse des Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS) et une bourse F. Banting et C. Best des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et une bourse de leadership scientifique de la Fondation de l'Université Laval.

- Voici la contribution des auteurs pour l'article 1: "Chronotype, light exposure, sleep, and daytime functioning in high school students attending morning or afternoon school shifts: an actigraphic study". Martin JS, Gaudreault M, Perron M, Laberge, L. (2016). *Journal of Biological Rhythms*. 31(2):205-17.
 - Jeanne Sophie Martin : collecte de données, saisie et traitement des données brutes, analyses des données, analyses statistiques, discussion des résultats et co-écriture de l'article.
 - Michaël Gaudreault : analyses statistiques.
 - Michel Perron: révision de l'article.
 - Luc Laberge : conception, design et direction du projet de recherche, discussion des résultats, co-écriture et révision de l'article.
- Voici la contribution des auteurs pour l'article 2: "Day and night shift schedules are associated with lower sleep quality in Evening-types." Martin, JS, Laberge L, Sasseville A, Bérubé M, Alain S, Houle J, Hébert M. (2015). *Chronobiology International*. 32(5):627-36
 - Jeanne Sophie Martin : design, collecte de données, saisie et traitement des données brutes, analyses des données, analyses statistiques, discussion des résultats et écriture de l'article.

- Luc Laberge : discussion des résultats et révision de l'article.
 - Alexandre Sasseville : collecte de données, discussion des résultats.
 - Marilie Bérubé : collecte et saisie de données.
 - Samuel Alain : collecte de données.
 - Jérôme Houle : collecte de données.
 - Marc Hébert : conception, design et direction du projet de recherche, discussion des résultats et révision de l'article.
- Voici la contribution des auteurs pour l'article 3: " Chronotype modulates adaptation to night work: results from two studies investigating the effect of targeted light interventions in shift workers." Martin JS, Laberge L, Sasseville A, Bérubé M, Alain S, Lavoie J, Houle J, Hébert M. (2018).
 - Jeanne Sophie Martin : collecte de données, dosage de la mélatonine, saisie et traitement des données brutes, analyses des données, analyses statistiques et écriture de l'article.
 - Luc Laberge : discussion des résultats et révision de l'article
 - Alexandre Sasseville : collecte de données, dosage de la mélatonine, discussion des résultats.
 - Marilie Bérubé : collecte et saisie de données
 - Samuel Alain : collecte de données
 - Joëlle Lavoie : dosage de la mélatonine
 - Jérôme Houle : collecte de données
 - Marc Hébert : conception, design et direction du projet de recherche, discussion des résultats et révision de l'article

Introduction

1. CHRONOBIOLOGIE CIRCADIENNE : SURVOL HISTORIQUE ET PRINCIPES GÉNÉRAUX

La chronobiologie est la science qui étudie les mécanismes biologiques et comportementaux présentant une activité rythmique, i.e., les rythmes biologiques, de même que l'organisation temporelle de ces rythmes biologiques. L'activité rythmique est vitale et variée en biologie humaine; les rythmes biologiques peuvent être constitués d'oscillations tantôt courtes (par exemple, moins d'une seconde pour les battements cardiaques) tantôt longues (par exemple, quelques semaines lors du cycle menstruel), et se situer tant au niveau moléculaire (par exemple, cycle de la pompe Na^+/K^+) que comportemental (par exemple, alimentation) [1-3]. L'activité rythmique chez l'humain, comme chez tout organisme vivant, vise ultimement à favoriser une meilleure homéostasie, autant dans son milieu interne que dans son environnement. Une branche importante de la chronobiologie est l'étude des rythmes circadiens. Le mot « circadien » provient du latin *circa*, pour « environ », et *dies*, pour « jour ». L'énoncé « rythme circadien » circonscrit donc la famille des rythmes biologiques et comportementaux dont la période avoisine 24 heures.

La première publication rapportant la présence d'un rythme circadien fut effectuée par l'astronome et botaniste Jean-Jacques d'Ortous de Mairan. L'expérience consistait à observer le comportement d'un spécimen de la plante *Mimosa Pudica* lorsque placé dans l'obscurité durant plusieurs jours. Le *Mimosa Pudica* a la particularité d'ouvrir ses feuilles le jour (**Figure 1A**) et de les fermer la nuit (**Figure 1B**). D'Ortous de Mairan formula l'hypothèse selon laquelle la plante allait cesser son comportement cyclique d'ouverture/fermeture du feuillage lorsque privée des indices temporels fournis par le cycle lumière-obscurité. Néanmoins, à la surprise du scientifique, la plante placée dans l'obscurité continua d'ouvrir et de fermer ses feuilles à un rythme similaire à l'alternance du jour et de la nuit. En effet, on avait jusqu'alors considéré que les changements périodiques des fonctions biologiques reposaient simplement sur la réponse de l'organisme à l'environnement. Or, ces résultats,

rapportées dans *Observation Botanique* en 1729, suggérait que la plante possède un mécanisme interne produisant ce comportement cyclique. Il s'agit de la première évidence scientifique indiquant que des organismes vivants possèdent un rythme circadien endogène pouvant s'exprimer sans le concours de l'environnement extérieur [4].

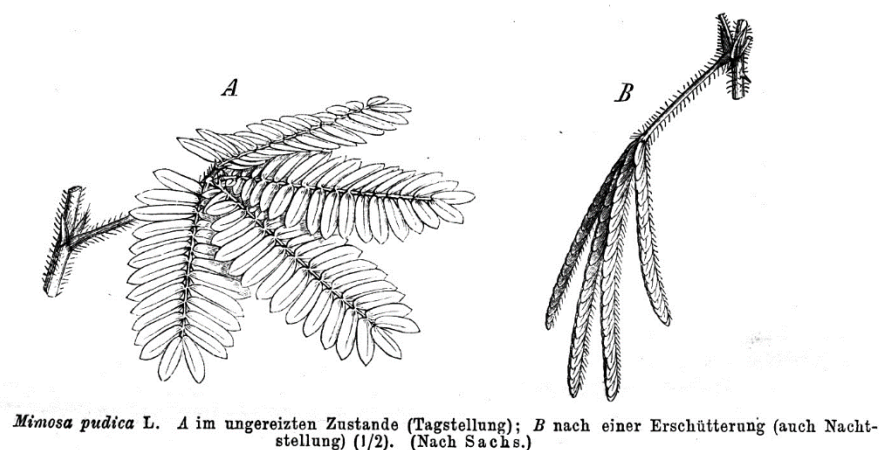


Figure 1. Comportement des feuilles de *Mimosa Pudica* sur 24 heures; en (A) durant le jour et en (B) durant la nuit. Illustration de Paul Hermann Wilhelm Taubert, *Natürliche Pflanzenfamilien*. 1891. Leipzig: Engelmann.

L'idée de D'Ortous de Mairan de mesurer le comportement d'un organisme vivant lorsqu'isolé des signaux extérieurs deviendra l'une des pierres angulaires de la chronobiologie expérimentale. Il faudra cependant un peu plus de deux siècles avant que ce type d'expérimentation dit en *isolement temporel* soit réalisé sur des humains. En 1938, les chercheurs Nathaniel Kleitman et Bruce Richardson demeuraient ainsi six semaines dans une caverne de l'état du Kentucky. On établit dès lors que leur période de température corporelle endogène centrale oscillait autour de 28 heures, ce qui confirma qu'à l'instar du *Mimosa Pudica*, l'oscillation de certaines fonctions physiologiques est maintenue lorsque l'humain est privé de signaux extérieurs [5].

D'autres expériences en isolement temporel succéderont à celle de Kleitman et Richardson [5]. Ces expériences consisteront en des séjours plus ou moins longs (par exemple, jours,

semaines, mois) sans accès au cycle lumière-obscurité naturel, pendant lesquels les sujets peuvent organiser leur cycle veille-sommeil comme ils l'entendent, sont privés de repère de temps astronomique (par exemple, montres, horloges) et ne reçoivent pas d'information du monde extérieur. L'idée générale est de faire perdre aux sujets toute notion du temps astronomique de l'environnement extérieur. Les observations effectuées par le biais de ces expérimentations en isolement temporel ont permis de déduire des notions qui allaient jeter les bases de la chronobiologie circadienne moderne.

- La première notion découle de la découverte d'une horloge endogène ou « interne » qui prend le relais lorsque l'organisme n'est plus en contact avec l'environnement extérieur. Après un certain nombre de jours en isolement temporel, l'organisme entre en mode libre-cours (*free running*), étant alors sous la gouverne de son propre environnement endogène; ce mode permet à la période circadienne endogène τ de s'exprimer.

- La deuxième notion veut que ladite période endogène τ ne corresponde pas exactement à 24 heures; selon l'individu, la période peut être légèrement plus courte ou plus longue que celle retrouvée dans le monde géophysique [6]. Ainsi, lorsque l'individu entre en mode libre-cours, son rythme endogène sera décalé par rapport au jour terrestre.

- Une troisième notion essentielle en découle : si la période endogène ne dure pas exactement 24 heures, mais que l'être humain mène une existence synchrone avec le jour terrestre de 24 heures, il existe forcément un mécanisme permettant à l'organisme de recueillir des informations temporelles en provenance de son environnement. Ce mécanisme permettrait donc à la période endogène de s'ajuster à l'environnement extérieur.

Ces principes généraux sont illustrés dans la **Figure 2**, dans laquelle est présenté un actogramme individuel de 45 jours. Un actogramme est la représentation graphique du cycle veille-sommeil d'un individu pendant plusieurs jours consécutifs, en présentant son niveau d'activité. Dans l'actogramme présenté en **Figure 2**, l'individu était dans son milieu naturel durant les 9 premiers jours (section jaune), puis est demeuré en isolement temporel durant les jours 10 à 34 (section orangée). Durant l'isolement temporel, on observe que, lorsque le sujet devient en mode libre-cours, sa période τ est plus longue que 24 heures, ce qui contraint l'organisme à se décaler du jour terrestre. Lorsque l'individu sort d'isolement temporel au jour 35 (section rosée), il a en fait décalé de 24 heures complètes, et demeure resynchronisé

avec le jour terrestre dès qu'il a accès aux signaux de l'environnement extérieur (section rosée).

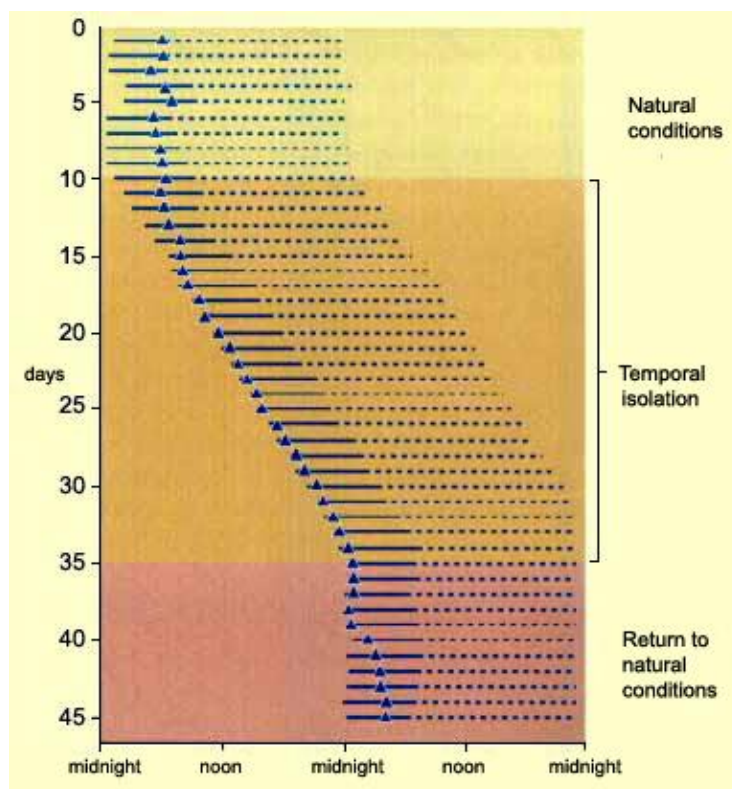


Figure 2. Actogramme d'un sujet humain avant l'isolation temporelle (section jaune), pendant celle-ci (section orangée) et après celle-ci (section rosée). Lignes pointillées = éveil. Lignes continues = sommeil. Triangles = minimum de la température endogène corporelle centrale. Source : adapté de Dement, 1976. *Copyleft lecerveaumcgill.ca*

2. RYTHMES CIRCADIENS

Pratiquement tous les processus physiologiques et biochimiques suivent un rythme circadien. On retrouve des rythmes circadiens dans le fonctionnement intracellulaire (par exemple, expression génique, communication cellulaire, reproduction cellulaire) mais aussi dans les systèmes tissulaires, les organes et leurs fonctions [1,2,7]. Aussi, des rythmes circadiens ont

été découverts dans les tissus myocardiques, la fonction musculaire du cœur, la pression et volume sanguins, la vasoconstriction, le rythme respiratoire, le tractus gastro-intestinal et ses fonctions, le fonctionnement rénal, hépatique, pancréatique et splénique, immunitaire, endocrinien et au sein du système thermorégulateur [8-11].

Les rythmes circadiens sont également présents dans des comportements impliquant des interactions complexes entre systèmes multiples. Le rythme circadien comportemental le plus patent, et le plus étudié, est le rythme veille-sommeil. Il existe cependant un vaste éventail de comportements possédant un rythme circadien, comme par exemple des comportements reposant sur des fonctions cognitives telles la performance mentale et l'attention, ou encore des comportements reposant sur la fonction musculaire comme la capacité cardio-vasculaire à l'exercice et le torque musculaire. On dénombre par ailleurs de nombreuses pathologies possédant leur rythme circadien (généralement mesuré en termes d'occurrence des symptômes de ladite pathologie) tels l'infarctus du myocarde, l'asthme, la progression du cancer, les accidents vasculaires cérébraux et l'hypertension, de même que la survenue d'accidents de la route et l'efficacité des médicaments.

2.1. Caractéristiques des rythmes circadiens

On décrit les rythmes circadiens selon les paramètres suivants : la période (i.e., le temps requis pour effectuer un cycle (ou oscillation) complet (dans le cas d'un cycle circadien, la période sera d'environ 24 heures [6]) et l'amplitude (i.e., la variabilité maximale entre la plus haute valeur (pic ou acrophase) et la plus faible (creux ou bathyphase) valeur de la variable biologique étudiée pendant le cycle). La phase d'un rythme circadien fait référence à la position relative de ce dernier par rapport au temps astronomique ou par rapport à un autre rythme circadien. Ainsi on fera référence à un déplacement de phase lorsque le rythme circadien d'une variable biologique donnée est déplacé par rapport au temps astronomique. Lorsque la phase circadienne se produit plus tôt, on parlera d'avance de phase; lorsque la phase se produit plus tard, on parlera alors de délai de phase. L'angle de phase est la relation temporelle entre deux rythmes circadiens; par exemple, si l'acrophase du rythme A se produit

à 08:00 h et l'acrophase du rythme B se produit à 10:00 h, on dira que l'angle de phase entre le rythme A et le rythme B est de deux heures.

2.1.1. Un rythme circadien est maintenu lorsque l'effet de masquage est éliminé

La première caractéristique fondamentale d'un rythme circadien est que ce dernier doit maintenir une période d'environ 24 heures en l'absence de signaux environnementaux et comportementaux. Ainsi, un rythme biologique d'environ 24 heures qui perd sa rythmicité lorsque les signaux environnementaux et comportementaux sont absents ne peut être défini comme circadien [2]. La **Figure 3** illustre ce phénomène en présentant les profils de quelques substrats physiologiques, hormonaux et comportementaux sur 24 heures chez l'humain. Les profils de gauche, sous la mention « *Entrained* », représentent les profils hormonaux de sujets ayant leur principale période de sommeil au cours de la nuit (zone ombragée en pointillée). Les profils de droite, sous la mention « *Constant Routine* », représentent quant à eux les profils hormonaux de sujets soumis à un protocole de « routine constante » en laboratoire de chronobiologie. À la manière des expériences en isolement temporel présentés dans la **section 1**, ce protocole de recherche a pour objectif de dévoiler la rythmicité endogène d'un processus biologique, mais en évitant de surcroît l'effet de masquage (*masking*) induit par d'autres phénomènes physiologiques et/ou des comportements pouvant interférer avec le rythme endogène (par exemple, activité physique, prise de nourriture). Plus concrètement, les sujets placés en routine constante demeurent éveillés en position semi-assise pendant une période de 35 à 40 heures, consomment de petites quantités de nourriture à intervalle régulier et doivent limiter leurs mouvements et ne pas faire d'exercice physique, et ce, sous illumination constante. Ainsi, lorsque l'organisme est soumis à une routine constante, certains substrats physiologiques vont perdre leur rythmicité circadienne, alors que d'autres vont maintenir leur rythme, parfois en présentant une amplitude moindre. Par exemple, bien que l'hormone de croissance (*Growth Hormone*) semble suivre un rythme circadien sur 24 heures, avec un pic pendant la période de sommeil (**Figure 3 ; Entrained**), ce rythme disparaît lorsque ce même individu est soumis à une routine constante. Le profil de sécrétion de l'hormone de croissance est donc tributaire du rythme veille-sommeil et ne possède pas son rythme circadien propre; on peut alors évoquer un « faux » rythme circadien [12].

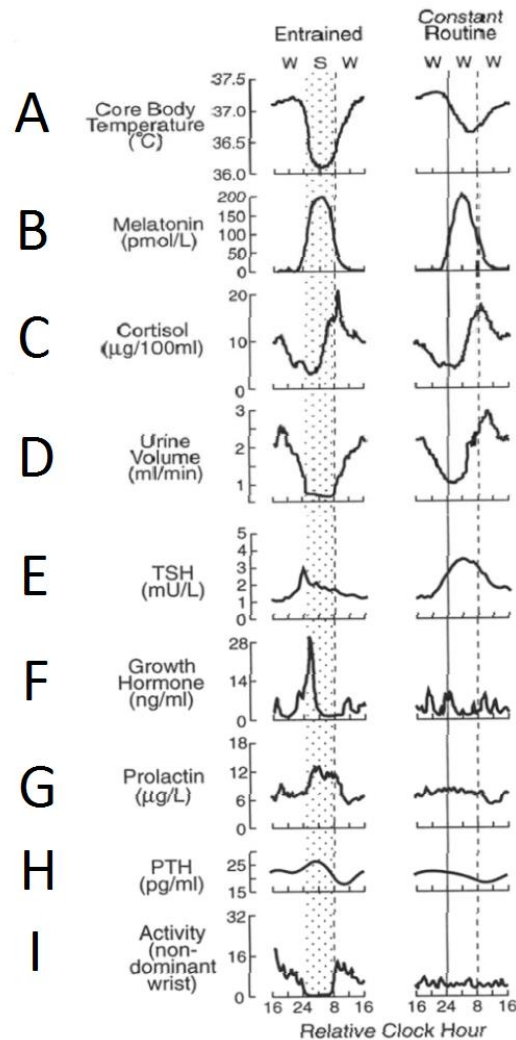


Figure 3. Profil sur 24 heures de différents substrats physiologiques et comportementaux, soit (A) la température corporelle centrale, (B) l'hormone mélatonine, (C) l'hormone cortisol, (D) le volume d'excrétion d'urine, (E) l'hormone thyrotropine (TSH), (F) l'hormone de croissance, (G) l'hormone prolactine, (H) l'hormone parathyroïdienne (PTH) et (I) l'activité motrice (par actigraphie au poignet); À gauche : dans l'horaire veille sommeil habituel; à droite : en routine constante. Adapté de [12]



2.1.2. Un rythme circadien est sujet à l'entraînement

Un rythme circadien a également comme deuxième caractéristique essentielle la capacité à être entraîné directement ou indirectement par certains stimuli. Plus particulièrement, l'entraînement est le processus par lequel un rythme peut se synchroniser et se maintenir de manière stable grâce à un stimuli provenant de l'environnement extérieur (par exemple, le cycle lumière-obscurité) ou un comportement (par exemple, les repas) [13]. Ceci a pour conséquence que le rythme endogène d'un individu est dans une certaine mesure prévisible en fonction de l'exposition de ce dernier à certains stimuli. L'entraînement permet également la synchronisation des rythmes circadiens entre eux; ce processus est donc responsable de la fine synchronisation entre les centaines (et possiblement milliers) de rythmes circadiens chez l'humain, à la manière d'une chorégraphie.

2.1.3. Un rythme circadien n'est pas influencé par la température interne

Enfin, une troisième caractéristique essentielle d'un rythme circadien est que son oscillation n'est pas influencée par la température interne. Cette caractéristique a été découverte au laboratoire de Colin Pittendrigh dans les années 1960 lors de recherches sur les rythmes circadiens chez les mouches à fruit (drosophiles). Pittendrigh a en effet démontré que la période des rythmes circadiens n'est pas influencée par les changements de température, à la différence des autres réactions biochimiques de l'organisme [14].

3. ORGANISATION ET ENTRAÎNEMENT DES OSCILLATEURS CIRCADIENS

3.1. Organisation hiérarchique des oscillateurs circadiens

Chez le mammifère, le système circadien est composé d'une multitude d'oscillateurs organisés entre eux de manière hiérarchique. Tout débute au niveau cellulaire, où chaque cellule génère individuellement une cascade moléculaire intracellulaire conduisant à une boucle de rétroaction négative dont la période avoisine environ 24 heures. Cette boucle de rétroaction négative est communément appelée « horloge moléculaire circadienne »; elle est générée de manière indépendante par la cellule et s'auto-entretient tel qu'illustré de manière

simplifiée à la **Figure 4** [15]. On peut la concevoir comme la plus petite « unité circadienne » de l'organisme.

Parallèlement, les cellules appartenant à un même tissu sont couplées entre elles et se retrouvent sous l'égide d'un oscillateur local, lequel permettra à toutes les cellules au sein de ce même tissu et/ou organe d'osciller de manière synchronisée, et ce sur un seul et même rythme. En effet, les plus récentes avancées sur des modèles animaux démontrent sur des modèles animaux que chaque tissu posséderait son propre oscillateur, dont le rôle est de synchroniser localement le rythme circadien des cellules entre elles [16,17]. On appelle communément ces oscillateurs locaux « **oscillateurs périphériques** » ou « horloges périphériques ».

Ces oscillateurs périphériques sont également couplés en un système de réseaux complexes comportant de nombreuses boucles de rétroaction. La synchronisation des oscillateurs périphériques entre eux sera sous la gouverne d'un unique **oscillateur central**, situé dans les noyaux suprachiasmatiques, dans la boîte crânienne. Cet oscillateur central est souvent désigné sous l'appellation « **horloge circadienne centrale** », « horloge biologique », ou « pacemaker central ».

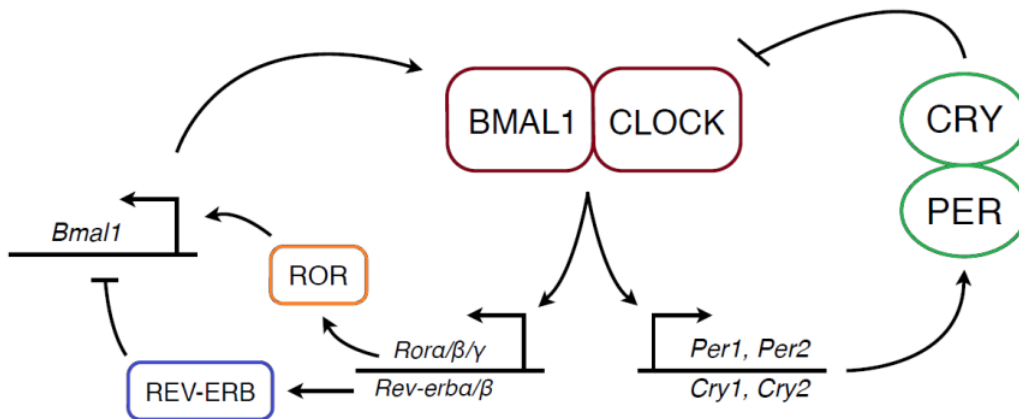


Figure 4. Boucle d'oscillation moléculaire de l'horloge moléculaire circadienne. Cette horloge moléculaire est en réalité une boucle de rétroaction négative impliquant les gènes Clock, Bmal1, Per1 (Period 1), Per2, Cry1 (Cryptochrome 1) et Cry2. En résumé, le principe de base de cette boucle passe tout d'abord par un dimère des facteurs de transcription CLOCK et BMAL1. Ceux-ci vont activer les gènes Per1 et Per2 ainsi que les gènes Cry1 et Cry2, ces derniers produisant respectivement les protéines PER et CRY. Pendant plusieurs heures, PER et CRY s'accumuleront dans le cytoplasme jusqu'à atteindre une quantité critique qui modèlera à la baisse l'activité de transcription du dimère CLOCK/BMAL1 [18], ceci occasionnant par le fait même une rétroaction négative sur leur propre expression (i.e., l'arrêt de l'expression de PER et CRY). PER et CRY seront ensuite graduellement dégradés (la quantité de PER et CRY chutera après quelques heures). La reprise de l'activité de CLOCK/BMAL1 (vers la fin de la nuit) sera alors déclenchée et le cycle recommencera [7,18,19]. Cette boucle d'oscillation est d'environ 24 h. Adapté de [20].

3.2. Notion d'entraînement

L'entraînement est le processus par lequel un oscillateur commande à d'autres structures de calquer leurs rythmes circadiens sur le sien. Il existe un modèle linéaire simple, illustré en **Figure 5**, qui permet de conceptualiser les mécanismes de base permettant l'entraînement circadien [13,20].

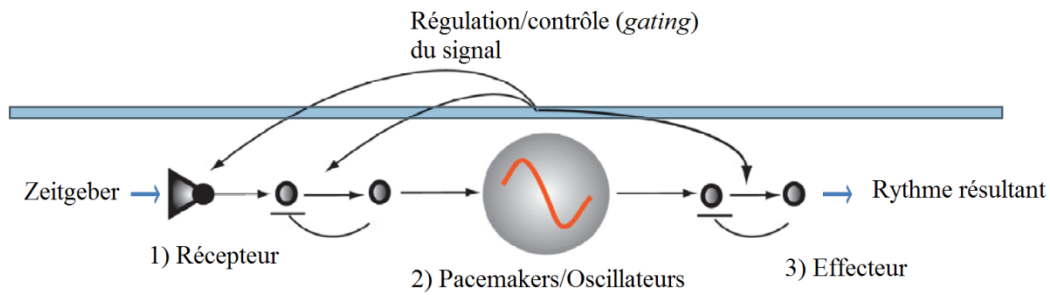


Figure 5. Modèle linéaire d'entraînement circadien. Adapté de [13].

Tel qu'illustré dans ce modèle, l'entraînement implique qu'un oscillateur 1) **reçoit** des signaux temporels, 2) **ajuste sa propre oscillation** en fonction de l'information reçue via ces signaux, et 3) **entraîne** (i.e., synchronise) d'autres structures/cellules/tissu avec cette nouvelle oscillation [21].

On appelle « zeitgebers » (i.e., donneur de temps ou synchronisateur en allemand) les signaux véhiculant de l'information temporelle au système circadien. Les oscillateurs vont donc recevoir de l'information de la part de structures sensibles aux changements environnementaux ou endogènes susceptibles de fournir des signaux temporels à l'horloge circadienne centrale. Parmi les zeitgebers les plus étudiés on compte le cycle lumière-obscurité, les rythmes sociaux, l'exercice physique et la prise des repas [22].

Le modèle linéaire a été construit en considérant que l'entraînement se faisait tel que décrit à la **Figure 5**, c'est-à-dire de l'horloge circadienne centrale directement vers les cellules, en suivant une voie linéaire [23]. Or, les récentes avancées en imagerie par fluorescence *in vivo* ont précipité la découverte de vastes réseaux d'oscillateurs périphériques tissulaires situés hiérarchiquement en aval de l'horloge circadienne centrale [24]. Ceci a permis de raffiner la compréhension du système circadien et de réviser le modèle linéaire d'entraînement. Ainsi, le modèle d'entraînement circadien actuel n'est plus considéré comme linéaire mais plutôt constitué de multiples niveaux hiérarchiques, boucles de rétroactions et relais, toujours avec

l'horloge circadienne centrale comme chef d'orchestre principal [16,17]. Ces oscillateurs périphériques ne recevront pas nécessairement des signaux de l'extérieur (bien que ce soit possible), mais plutôt des signaux en provenance de l'horloge circadienne centrale et d'oscillateurs situés en amont, en aval, ou au même niveau hiérarchique [18]. Bien que les connaissances actuelles sur le fonctionnement des oscillateurs périphériques soient aujourd'hui au stade embryonnaire, on considère que cette étape « intermédiaire » d'entraînement des oscillateurs périphériques tissulaires contribue probablement en grande partie à la stabilité et à l'adaptabilité remarquable du système circadien [24].

3.3. Horloge circadienne centrale : les noyaux suprachiasmatiques

L'entraînement de tous les rythmes circadiens de l'organisme dépendent de l'action des noyaux suprachiasmatiques (NSC) [18,25]. Situés au sein du diencephale, dans la partie antéro-ventrale de l'hypothalamus, les NSC constituent l'horloge circadienne centrale chez les mammifères, incluant l'humain.

La place prépondérante des NSC au sein du fonctionnement circadien fut mise de l'avant dans les années 1970 à la suite des résultats d'études effectuées chez le rongeur. En effet, il fut d'abord démontré que l'ablation des NSC chez le rat conduit à la perte de la rythmicité de l'activité locomotrice, du cycle veille-sommeil et de la sécrétion de corticostéroïdes [23,26]. Il fut établi par la suite que la greffe de NSC d'un animal sain à un animal transgénique arythmique rétablissait au moins partiellement les rythmes circadiens [27]. De plus, l'animal greffé adopterait les caractéristiques génétiques circadiennes – telle la période circadienne – du donneur [28]. Par ailleurs, les études en électrophysiologie *in vivo* témoignent de l'activité rythmique et circadienne des neurones du NSC. En effet, le potentiel membranaire des neurones des NSC fluctue sur une période d'environ 24 heures, et ce même lorsque ceux-ci sont isolés en culture [29]. En somme, on considère aujourd'hui que la période circadienne endogène constitue une propriété inhérente des NSC. Chez l'humain, la période τ avoisine 24 heures, avec une moyenne de 24.18 ± 0.17 heures [6].

Outre la capacité de prendre le relais lors des rares situations où l'organisme est en mode libre-cours, les NSC ont comme fonctions de synchroniser quotidiennement 1) leur propre oscillation avec le jour terrestre (i.e., l'environnement extérieur), et 2) le reste de l'organisme à cette oscillation, afin que les différents processus physiologiques et comportements demeurent en homéostasie avec l'environnement extérieur [30].

3.4. Synchronisation de l'oscillation des NSC avec l'environnement extérieur

3.4.1. La lumière comme zeitgeber principal

On a longtemps cru que le rythme circadien endogène se synchronisait via les repas, l'activité physique, et les rythmes sociaux (ou zeitgebers non-photiques) [31,32]. Cette conception a été renversée à la suite d'études sur des échantillons d'individus aveugles et d'individus énucléés (i.e., dont les yeux ont été retirés chirurgicalement). Celles-ci ont démontré que, malgré une exposition à des zeitgebers non-photiques, le rythme endogène de ces individus ne se synchronisait pas au jour terrestre mais demeurait plutôt en mode libre-cours [33]. Ainsi, il est aujourd'hui établi que le plus puissant zeitgeber du rythme circadien endogène (i.e., des NSC) est la lumière, un zeitgeber photique, alors que les repas, l'activité et les comportements sociaux, des zeitgebers non-photiques, contribueraient à la fine synchronisation de l'horloge circadienne centrale, mais à moindre échelle [32,34-37]. De cette façon, pratiquement tous les organismes vivants se synchronisent à la photopériode pour effectuer leurs fonctions et activités quotidiennes [38]. Chez l'humain, de multiples études ont démontré que la lumière influence à la fois l'amplitude et la période circadienne. Il existe notamment une relation dose-réponse entre la lumière et le rythme circadien endogène, c'est-à-dire que la réponse de l'horloge circadienne centrale sera modulée en fonction de la durée d'exposition et de l'intensité d'exposition [39]. En 1989, l'équipe du Docteur Charles Czeisler démontra que l'exposition d'un individu à de la lumière vive pendant plusieurs heures permet même de réinitialiser le rythme circadien endogène de ce dernier [40]. À la suite de cette découverte, la lumière vive, similaire à celle provenant du soleil, était considérée comme celle ayant l'effet le plus significatif sur la synchronisation de la période endogène de l'horloge. Notons que l'on considère habituellement la lumière de plus de 1 000 lux comme étant de la lumière vive (*bright light*) [41]. Par la suite, plusieurs études ont

précisé que la lumière ambiante émise par exemple par l'éclairage artificiel retrouvée à l'intérieur (< 1000 lux) pouvait également influencer la période endogène [42,43]. En somme, on sait aujourd'hui que la réponse des NSC à la lumière est un phénomène complexe qui implique l'intégration de variations d'intensités et de longueurs d'onde du cycle lumière-obscurité tout au long de la journée [44,45].

3.4.2. Organisation de la rétine et axe rétino-hypothalamique

Chez certains organismes, la lumière peut agir directement sur les cellules de différents tissus de la peau ou des muscles (par exemple, poisson-zèbre (*zebrafish*), mouches à fruits) ou encore sur les cellules de leur tissu cérébral (par exemple, oiseaux) [46-48]. Toutefois, chez l'humain, la phototransduction (i.e., la conversion d'information lumineuse en influx nerveux) se produit dans la rétine, et doit donc transiter par l'œil avant d'atteindre d'autres cibles du système nerveux central [49]. Les efférences provenant de la rétine formeront le nerf optique, lequel se séparera par la suite en plusieurs branches qui projeteront soit vers les aires visuelles (dont l'objectif est la formation d'images), soit vers d'autres structures dont l'objectif n'est pas la formation d'images (tels le système circadien et le réflexe pupillaire) [50,51]. La branche du nerf optique reliant la rétine aux NSC se nomme l'axe rétino-hypothalamique (illustré en **Figure 7**, flèche rouge) [23].

3.4.2.1. Circuiterie rétinienne et photorécepteurs classiques

La rétine est composée de cinq couches histologiques superposées, qu'on nomme selon un axe postéro-antérieur: 1) la couche nucléaire externe, 2) la couche plexiforme externe, 3) la couche nucléaire interne, 4) la couche plexiforme interne et 5) la couche ganglionnaire (**Figure 6**, partie de gauche) [52]. La première couche (couche nucléaire externe) est composée des neurones responsables de la transduction lumineuse, appelés photorécepteurs « classiques ». On les regroupe en deux classes, soit les cônes et les bâtonnets. Les cônes sont responsables de la vision de jour et de la perception des couleurs (i.e., vision photopique) et les bâtonnets de la vision de nuit (i.e., vision scotopique). Il existe trois types de cônes, les cônes S (*short*) avec un pic de sensibilité (≈ 430 nm) situés dans les plus courtes longueurs d'onde du spectre visible, les cônes M (*medium*) avec un pic de sensibilité à ≈ 530 nm et,

finalement, les cônes L (*long*) avec un pic de sensibilité (≈ 560 nm) situés dans les plus grandes longueurs d'onde [53].

Ce sont ces photorécepteurs qui sont responsable de la photoréception (i.e., la capture d'un photon) et de la phototransduction menant à la formation d'images (i.e., la vision). La phototransduction se définit comme la série de cascades moléculaires se produisant lorsqu'un photon est capturé (ou « absorbé ») par un cône ou un bâtonnet, conduisant ultimement à l'hyperpolarisation de ce dernier et à la modulation de son influx nerveux [54]. Il s'agit donc de la transformation d'un signal lumineux en signal électrique sous forme d'influx nerveux.

La phototransduction nécessite la présence de protéines de type opsine qu'on appellera « photopigments ». Les cônes contiennent 3 types d'opsines et les bâtonnets de la rhodopsine. Chaque cône et bâtonnet détient une quantité importante de photopigments; ces photopigments sont stockés dans des disques membraneux qui sont empilés les uns sur les autres, un peu comme une pile d'assiettes, sur le segment externe du photorécepteur (voir **Figure 6**, en bas à droite). Ces photopigments recevront et « absorberont » les photon, ce qui déclenchera la cascade moléculaire de la phototransduction [55]. Notons également que ce sont les différentes opsines qui sont responsables des différents spectres de sensibilités des cônes S, M et L [56].

Cette première couche de la rétine repose sur un épithélium pigmentaire; ces cellules épithéliales sont accolées à la face basale des cônes et bâtonnets et effectuent avec eux de nombreux échanges (**Figure 6**). L'épithélium pigmentaire a plusieurs fonctions dont celle de servir de support nutritif aux cônes et bâtonnets et également d'organe de régénération des photopigments. En effet, lorsqu'il absorbe un photon, le photopigment change de conformation et devient inactif; c'est grâce à la machinerie enzymatique de l'épithélium pigmentaire que le photopigment est remis sous sa forme active et qu'il pourra être réutilisé par le photorécepteur [54,57].

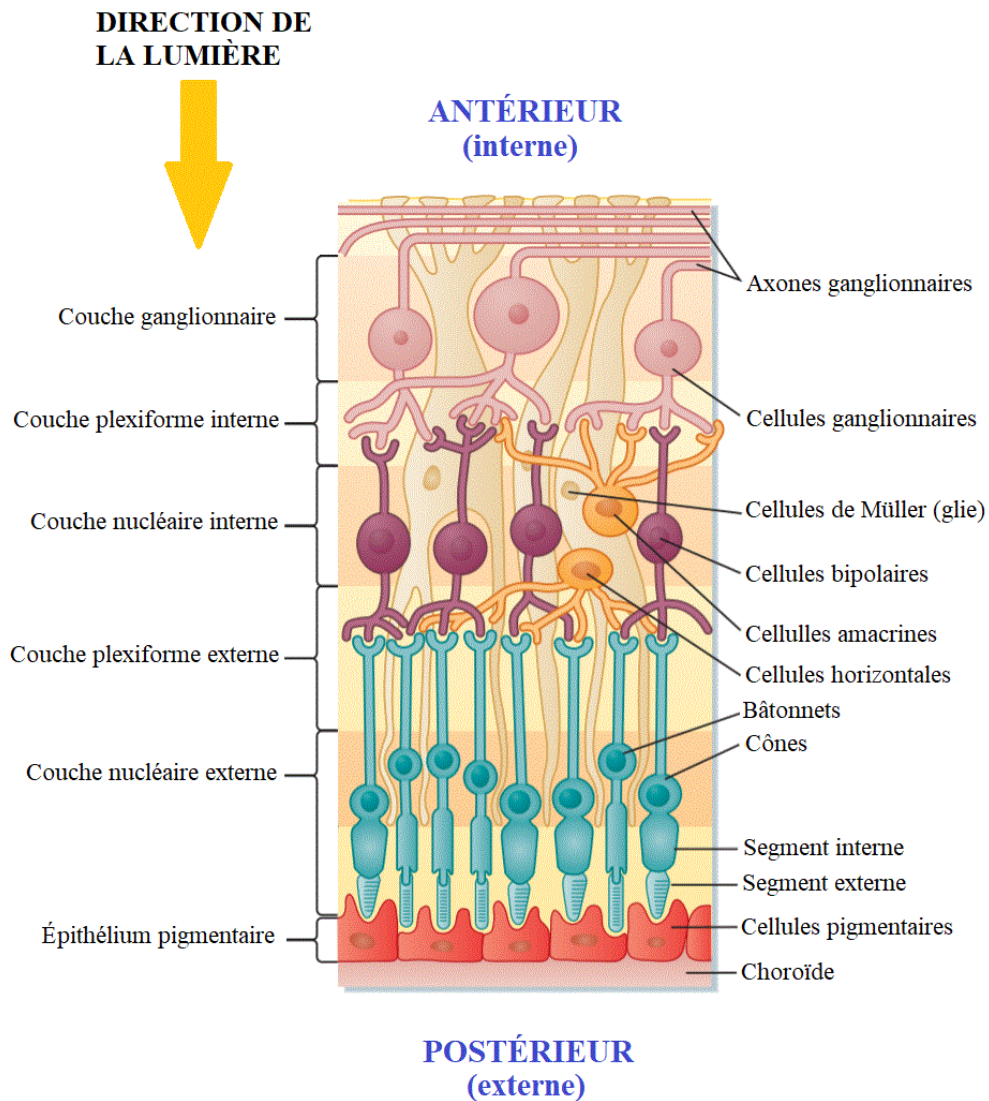


Figure 6. Coupe schématisée des principales couches (à gauche) et classes de cellules (à droite) de la rétine humaine, adaptée de [52].

Les quatre autres couches de la rétine contiennent de nombreux autres types de cellules rétiniennes. Bien qu'on en dénombre à ce jour plus de 50 types différents [58], on regroupe habituellement les cellules rétiniennes en cinq classes, soit : 1) les cônes et les bâtonnets, 2) les cellules bipolaires, 3) les cellules horizontales, 4) les cellules amacrines et 5) les cellules ganglionnaires (**Figure 6**, à droite). Ces cellules forment ensemble un réseau complexe

organisé en circuits et microcircuits au sein de la rétine, lesquels ne sont pas tous élucidés [59]. Globalement, la circuiterie de la rétine débute par la phototransduction des cônes et des bâtonnets, qui projettent par la suite vers les cellules bipolaires et horizontales, lesquelles se trouvent dans la couche nucléaire interne. Les cellules bipolaires intègreront et transmettront l'influx nerveux aux cellules ganglionnaires (situées dans la couche plexiforme interne) et aux cellules amacrines (situées dans la couche nucléaire interne). Les cellules amacrines et horizontales ont un rôle de traitement et d'intégration de l'information au sein de la rétine; à cet effet, les cellules horizontales font synapse avec les cônes, les bâtonnets et les cellules bipolaires, alors que les cellules amacrines font synapse avec les cellules bipolaires et ganglionnaires. Enfin, les cellules ganglionnaires vont produire des potentiels d'actions et leurs axones formeront le nerf optique, lequel projettera vers des cibles du système nerveux central [55,60].

3.4.2.2. Cellules ipRGCs

Chez l'humain et les autres mammifères, un sous-type de cellules ganglionnaires est responsable de la phototransduction de la lumière à titre de zeitgeber (et non visuelle). Ces cellules ganglionnaires, dites intrinsèquement photosensibles (ipRGCs, pour *intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells*), ne représentent, qu'une petite portion des cellules ganglionnaires de toute la rétine (moins de 1 % chez l'humain) [61,62]. Identifiées depuis peu [63,64], les ipRGCs possèdent leur propre photopigment appelé mélanopsine (OPN4) [65]. Leur membrane peut être dépolarisée directement par la lumière, sans que l'entremise des photorécepteurs classiques (cônes et bâtonnets) soit nécessaire. Ceci fait donc des ipRGCs des photorécepteurs à part entière [66]. On distingue à ce jour cinq types d'ipRGCs, numérotés de M1 à M5 [67]. Ce sont les ipRGCs de types M1 et M2 qui transmettent l'influx nerveux hors de la rétine par le biais de la voie rétino-hypothalamique [68]. Ces types d'ipRGCs se situent principalement dans la couche plexiforme interne. On estime que chaque ipRGC fait synapse avec plusieurs autres cellules ganglionnaires, bipolaires, amacrines et horizontales. Des études chez le rongeur ont notamment révélé que les photorécepteurs classiques peuvent également dépolariser les ipRGCs [69,70], ce qui signifie que les ipRGCs intègrent également de l'information provenant des cônes et des bâtonnets. Ainsi, bien que les ipRGCs puissent transduire la lumière en influx nerveux et produire des potentiels

d'action de manière autonome, leur activité et leur réponse électrique est toutefois modulée par des inputs provenant d'autres cellules rétiniennes. Il est suggéré par ailleurs que c'est grâce à cette importante capacité d'intégration que les ipRGCs peuvent transmettre de l'information sur le cycle lumière-obscurité qui sera interprétable par les NSC [71].

Les ipRGCs présentent plusieurs caractéristiques qui les distinguent des photorécepteurs classiques, et ce aussi bien en termes de physiologie et que de morphologie. Bien que ces cellules soient très peu nombreuses, chaque ipRGC possède un vaste réseau de dendrites étendu sur de larges portions de la rétine, couvrant cette dernière d'une couche diffuse de dendrites contenant de la mélanopsine, semblable à de la dentelle [64,72]. À titre de comparaison, le champ récepteur d'une ipRGCs peut atteindre les 1200 μm de diamètre, soit environ 120 fois plus vaste que le champ récepteur d'un cône ou d'un bâtonnet (dont les champs récepteurs ne dépassent pas 10 μm de diamètre) [73]. Ceci limite énormément leur capacité à effectuer de la discrimination spatiale fine; cependant, cette organisation histologique est idéale pour effectuer de l'intégration spatiale de l'information lumineuse ambiante [74].

De plus, les ipRGCs ont une vitesse de réponse beaucoup plus lentes que les photorécepteurs classiques [63]. En effet, elles se dépolarisent lentement et l'atteinte du seuil de leur potentiel d'action prend beaucoup de temps. Par exemple, la latence de potentiel d'action d'une ipRGCs sera minimalement de plusieurs centaines de ms, alors que les cônes et les bâtonnets déchargent en-deçà en quelques dizaines de ms [75-77]. Les ipRGCs sont également exceptionnellement lentes à retrouver leur potentiel membranaire de repos, la repolarisation s'effectuant en plusieurs minutes, alors que les cônes et bâtonnets cessent leur réponse quelques millisecondes à quelques secondes après la fin d'un stimulus lumineux [78,79]. Les ipRGCs aussi sont beaucoup moins sensibles que les photorécepteurs classiques, avec un seuil de réponse à la lumière 10 à 1000 fois plus élevé que celui des cônes, et plus que 5 unités-logarithmiques fois plus élevé que celui des bâtonnets [63,73,80,81].

Une autre particularité des ipRGCs est leur apparente autonomie à régénérer leurs photopigments, soit la mélanopsine, à la différence des photorécepteurs classiques (i.e., cônes

et bâtonnets), lesquels dépendent de la proximité de l'épithélium pigmentaire pour régénérer leurs photopigments [82]. Chez les cônes et les bâtonnets, chaque photopigment est lié à une molécule rétinaldéhyde qui se retrouve sous la forme isomère *cis* dans l'obscurité et qui est isomérisé sous la forme *trans* lorsqu'un photon est absorbé. Or, pour qu'un photopigment soit réutilisable par le photorécepteur, il doit retrouver sa forme *cis*. C'est ici que l'épithélium pigmentaire intervient; les photopigments *trans* « usés » vont transiter dans les cellules de l'épithélium pigmentaire, ces dernières vont « régénérer » le photopigment en l'isomérisant sous la forme *cis* via une cascade enzymatique pour, enfin, le retourner sous la forme *cis* vers les photorécepteurs [54]. Les cônes et les bâtonnets sont donc dépendants de l'épithélium pigmentaire pour fonctionner, car sans ce dernier, leur réserve de photopigments s'épuise et ils ne répondent plus aux stimuli lumineux.

Or, plusieurs études démontrent que la perturbation de l'épithélium pigmentaire ou des défauts génétiques au sein de celui-ci n'affectent pas la réponse des ipRGCs, et que la mélanopsine se régénère sans son implication [63,83,84]. Ce système de régénération « autonome » demeure toutefois incompris. À l'heure actuelle, l'hypothèse la plus plausible est que la mélanopsine constitue un pigment dit « bistable », c'est-à-dire qu'elle aurait la capacité d'exister sous deux formes stables à l'équilibre. De nombreuses évidences suggèrent également que la bistabilité de la mélanopsine serait médiée par la lumière, un phénomène appelé « photo-réversibilité » [85]. De manière plus concrète, ceci signifierait que, lorsque la mélanopsine absorbe un photon et devient inactive, elle retrouverait sa forme active après l'absorption subséquente de lumière. En d'autres mots, après l'absorption d'un premier photon, la mélanopsine serait ré-isomérisée lorsqu'un deuxième photon se présente [82,86-88]. Actuellement il est postulé que la régénération de la mélanopsine s'effectue via l'arrivée d'un deuxième photon d'énergie plus faible, donc à plus grande longueur d'onde (i.e., photons rouge). Cette théorie est supportée par le fait que des opsines semblables à la mélanopsine se retrouvent chez les invertébrés, et que ces opsines fonctionnent sur ce mode de régénération par bistabilité, avec un photon bleu inactivant l'opsine, et un photon rouge la réactivant [88-90]. On considère aujourd'hui que la bistabilité de la mélanopsine est bien supportée par la littérature, cependant les caractéristiques spectrales du photon qui sont responsable de la ré-isomérisation demeurent controversées [91]. En effet, certaines études

apportent des résultats contredisant l'hypothèse de la photo-réversibilité du pigment mélanopsine via des photons rouges [92], alors que d'autres ont récemment mis à jour des types de pigment mélanopsine aux propriétés spectrales complètement différentes (par exemple, bistabilité jaune-bleu rapportée par [93]). Ainsi il est difficile à l'heure actuelle d'évaluer avec certitude quelles sont les conséquences physiologiques de la bistabilité de la mélanopsine, et de quelle façon cette propriété peut être utilisée cliniquement dans les interventions de type photothérapie [91].

La mélanopsine possède également d'autres propriétés qui les distinguent des opsines appartenant aux photorécepteurs classiques. Tout d'abord, la mélanopsine déclenche une cascade moléculaire de phototransduction différente de celle des photorécepteurs classiques lorsqu'elle absorbe un photon. De plus, cette cascade de phototransduction engendre une dépolarisation de la membrane des ipRGCs par l'ouverture de canaux Na^+ ; par contraste, la membrane des cônes et des bâtonnets s'hyperpolarise lorsque stimulée par la lumière via une fermeture des canaux Na^+ [94]. La mélanopsine possède également une sensibilité spectrale distincte des autres photopigments. L'étendue de sa sensibilité se situe entre ≈ 440 nm (correspondant à la couleur bleue du spectre visible) et ≈ 550 nm (bleu-vert), et son pic de sensibilité est à ≈ 480 nm (bleu) [95]. En comparaison, le pic de sensibilité des photorécepteurs du système visuel se trouve à ≈ 550 nm (vert), et son étendue de sensibilité est plus large, allant de ≈ 400 nm à ≈ 700 nm (du violet au rouge). Les ipRGCs sont donc particulièrement sensibles à la lumière bleue, et non-sensibles ou « aveugles » aux plus grandes longueurs d'onde du spectre visible (≈ 550 nm et plus).

Tel que mentionné précédemment, ce sont les axones des ipRGCs qui constituent la branche du nerf optique qui projette aux NSC [64]. Ainsi, grâce aux caractéristiques spectrales spécifiques des ipRGCs, l'horloge circadienne centrale recevra en grande partie des informations liées à la présence ou non de longueurs d'onde courtes (i.e., lumière bleue) dans l'environnement. On dira donc que l'horloge circadienne centrale est plus sensible à la lumière bleue (soit aux courtes longueurs d'onde), et peu sensible au reste du spectre visible [95-98].

3.5. Synchronisation de l'organisme à l'oscillation des NSC

En plus d'être la cible principale de l'axe rétino-hypothalamique, les NSC sont la cible de plusieurs autres afférences en provenance du cortex, du système limbique et des organes viscéraux. Les NSC vont intégrer ces informations et ajuster leur propre oscillation, pour ensuite transmettre le rythme de leur oscillation à la glande pinéale de même qu'à d'autres noyaux de l'hypothalamus. À leur tour, ces noyaux vont moduler le rythme de diverses fonctions physiologiques via la circulation sanguine ou les voies nerveuses.

3.5.1. Cibles des NSC

Morphologiquement, les NSC comportent deux principales structures, soit l'enveloppe dorsomédiane et le noyau ventrolatéral. Tel qu'illustré en **Figure 8** le noyau ventrolatéral (*core*) fait en quelque sorte office de relais en recevant les afférences de l'axe rétino-hypothalamique. L'enveloppe dorsomédiane (*shell*) est pour sa part responsable de l'activité rythmique des NSC et, également, du site de projections des NSC vers d'autres cibles [99-101]. Les NSC envoient des efférences directes à la zone subparaventriculaire (sPVz); une des efférences des NSC vers la sPVz fait notamment relais dans la région préoptique médiane (MPO), laquelle contrôle les rythmes circadiens de la température corporelle centrale (i.e., thermorégulation) de l'organisme. Une seconde efférence des NSC vers la sPVz fait relais dans le noyau dorsomédian de l'hypothalamus (DMH) et a trois cibles : 1) le noyau préoptique ventrolatéral (VLPO), qui contrôle la régulation du sommeil, 2) l'hypothalamus latéral (LH), qui régule les comportements alimentaires et l'état de veille et 3) le noyau paraventriculaire (PVN), qui régule la sécrétion hormonale de mélatonine et des corticostéroïdes. Les PVN reçoivent aussi indirectement des afférences des NSC via la zone sPVz, qui fait relais dans le DMH. Par le biais de ces voies nerveuses, le NSC est donc responsable de la synchronisation adéquate de la mélatonine et des corticostéroïdes, puisque le PVN contrôle la sécrétion de ces hormones [102].

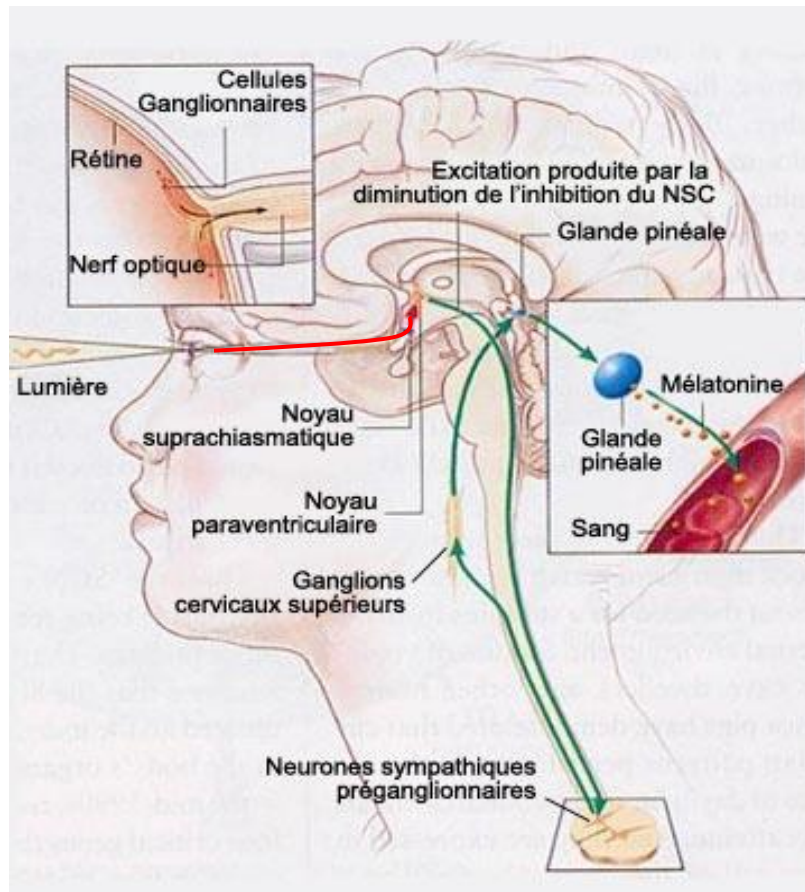


Figure 7. Flèche rouge : Axe rétino-hypothalamique. Flèches vertes : Axe hypothalamo-pinéal, où les efférences des noyaux suprachiasmatiques vers la glande pinéale, faisant relais dans 1) les neurones sympathiques pré-ganglionnaires, puis dans 2) les ganglions cervicaux supérieurs. À partir de la glande pinéale, la mélatonine est directement déversée dans la circulation sanguine. Adapté de lecerveau.mcgill.ca (*copyleft*).

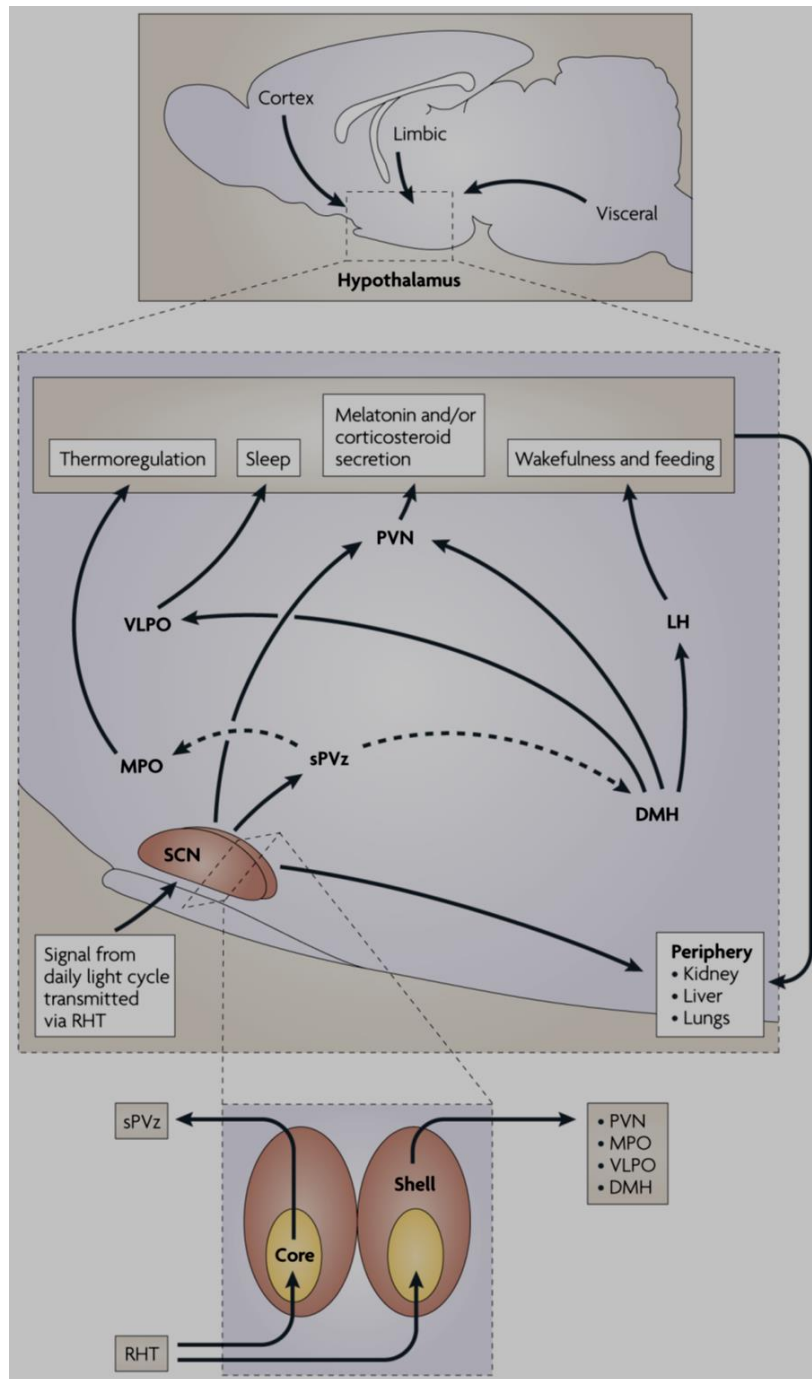


Figure 8. Cibles des noyaux supra-chiasmatiques. SCN = Noyaux sprachiasmatiques; sPVz : zone subparaventriculaire; RHT : voie rétinohypothalamique; PVN :Noyaux paraventriculaires; MPO : région pré-optique médiane; VLPO : noyaux pré-optiques ventrolatéraux; DMH : noyaux dorsomédiens; LH : hypothalamus latéral. Tiré de [102].

3.5.2. Axe hypothalamo-pinéal et mélatonine

La mélatonine (N-acetyl-5-methoxytryptamine) est le principal agent effecteur des NSC sur les oscillateurs périphériques, représentant donc la principale responsable de la synchronisation de ces derniers avec l'horloge circadienne centrale. Cette hormone est synthétisée dans la glande pinéale par des cellules appelées pinéaloctes [103]. Il s'agit d'une petite molécule qui a une action rapide, notamment de par sa capacité à voyager rapidement dans la circulation sanguine et dans le liquide céphalorachidien.

La production de mélatonine est sous contrôle noradrénergique et est en étroite relation avec le cycle lumière-obscurité [104]. Elle est dérivée à partir de la sérotonine (5-HT), laquelle est synthétisée à partir du tryptophane. La mélatonine sera produite suivant l'activation de l'enzyme N-acetyltransférase, laquelle va convertir la sérotonine en N-acetyl sérotonine, qui sera convertie ultimement en mélatonine par une seconde enzyme, l'acetylserotonin O-méthyltransférase [105,106]. Chez les mammifères, la N-acetyltransférase est régulée circadiennement par les NSC, de manière à être inhibée durant le jour et activée en soirée [104]. La mélatonine est donc typiquement sécrétée la nuit chez l'humain. La présence de lumière va stopper la réaction enzymatique de la N-acetyltransférase, c'est pourquoi les concentrations plasmatiques de mélatonine chutent lorsqu'un individu est exposé à la lumière pendant la nuit; la suppression de mélatonine sera d'autant plus importante si l'intensité lumineuse est élevée [105,107,108]. Tel qu'exposé précédemment dans la **section 3.4.1**, l'horloge circadienne centrale est plus sensible aux courtes longueurs d'onde (i.e., lumière bleue). Ainsi, la suppression de mélatonine est plus élevée lorsque la lumière se situe dans les longueurs d'ondes bleues du spectre visible. Par exemple, il a été démontré que la lumière bleue (détenant un pic de sensibilité de 464 nm dans cette étude) provoquait une suppression de mélatonine plus significative que celle occasionnée par la lumière violette, verte, vert-jaune, jaune, orangée ou rouge [95-98]. Une autre étude a également démontré que la lumière bleue d'intensité très faible (≈ 8 lux) provoquait une avance de phase similaire du cycle de la mélatonine que la lumière vive ($\approx 12\ 000$ lux) [98].

Ce sont les NSC qui transmettent l'information sur le cycle lumière-obscurité à la glande pinéale via l'axe hypothalamo-pinéal (voir **Figure 7**, flèches vertes) projetant lui-même dans

un autre noyau de l'hypothalamus, le noyau paraventriculaire (PVN; tel que vu dans la **section 3.5.1, Figure 8**). Ce dernier fait ensuite relais avec les neurones sympathiques préganglionnaires de la colonne intermédiolatérale de la moelle épinière, et puis avec les ganglions cervicaux supérieurs pour finalement retourner à la glande pinéale [108]. À partir de la glande pinéale, la mélatonine est sécrétée directement dans la circulation sanguine. Précisons que virtuellement toutes les cellules de l'organisme possèdent des récepteurs à la mélatonine. En se liant à ces derniers, la mélatonine agit comme un marqueur de temps pour les oscillateurs (horloges) périphériques. De plus, elle peut aussi agir au niveau cellulaire virtuellement sur chaque cellule individuelle – bien que les mécanismes sous-jacents exacts soient encore peu connus. Chez un humain ayant un horaire veille-sommeil stable et synchronisé avec le nyctémère, la sécrétion de mélatonine commence environ deux heures avant l'heure du coucher [109-112].

Il est rapporté que l'administration de mélatonine exogène a un effet hypnotique léger qui semble promouvoir le sommeil [113,114]. Cet effet hypnotique, objectivable à l'électroencéphalographie, est vraisemblablement une conséquence globale des mécanismes d'action de la mélatonine sur la thermorégulation [115]. En effet, la mélatonine engendre une perte de chaleur accrue, provoquant une légère diminution de température endogène, ce qui conduirait subséquemment à une augmentation de la somnolence et de la propension au sommeil qui surviennent habituellement en soirée [116]. Les études ayant investigué l'effet de la prise de mélatonine exogène ont aussi confirmé son rôle de *zeitgeber* (ou marqueur de temps). En effet, la prise de mélatonine en matinée ou en soirée retardera ou avancera respectivement le rythme endogène circadien [117,118]. De plus, la prise de mélatonine ou d'agonistes de la mélatonine parvient à entraîner des sujets aveugles souffrant du *Non-24-hour sleep-wake disorder* (aussi connu sous le nom de syndrome hypernycthéméral ou trouble du rythme circadien libre-cours) [119-121]. Il est donc établi aujourd'hui que c'est via la mélatonine que les NSC communiquent l'information sur le cycle lumière-obscurité. Ce serait également via la mélatonine que les oscillateurs périphériques (et moléculaires) se synchroniseraient au jour terrestre de 24 heures, et que les cellules des différents tissus se synchroniseraient entre elles. Rappelons à cet égard que l'une des propriétés des rythmes

circadiens est qu'ils ne durent pas exactement 24 heures – la mélatonine permettra donc l'ajustement fin de l'organisme au jour terrestre [122].

3.6. Mesurer le rythme circadien endogène chez l'humain

Il n'est pas possible de mesurer directement le rythme endogène de l'horloge circadienne centrale chez l'humain au sein même des NSC. La meilleure stratégie pour évaluer l'activité des NSC est dès lors de mesurer l'activité de ses substrats directs. Théoriquement, tous les paramètres physiologiques sous contrôle direct des NSC peuvent être utilisés comme mesure indirecte de l'activité des NSC. Cependant, la nécessité de contrôler l'effet de masquage (*masking*) est un facteur limitatif de taille, de même que la nécessité de prendre plusieurs temps de mesures au cours du nyctémère. Ces limites réduisent considérablement le choix des substrats possibles à mesurer. Ainsi, les paramètres classiques du rythme circadien endogène sont le rythme de la température corporelle centrale (*core-body temperature*) [123] et le rythme de la mélatonine [119].

L'amplitude du rythme de la température corporelle centrale oscille d'environ 0,5 degrés Celsius, avec un pic (Tmax) à 37,5 degrés Celsius vers 17:00 h – 18:00 h et un creux (Tmin) à 36,5 degrés Celsius vers 05:00 h – 06:00 h. Le Tmin est le paramètre le plus utilisé pour évaluer la position de la phase circadienne endogène via la température corporelle centrale. Il représente également \approx le minimum de propension circadienne à l'éveil, et donc le moment de la journée où l'humain est le moins vigilant (**Figure 9**) [123]. De fait, la température corporelle centrale a longtemps été la méthode standard pour estimer les caractéristiques du rythme circadien de l'horloge circadienne centrale. Néanmoins, cette mesure a le désavantage d'être particulièrement susceptible au *masking*, et ce en raison de facteurs tels l'activité, les repas et le cycle veille-sommeil [124]. Aussi, le protocole pour mesurer le rythme de la température corporelle centrale est particulièrement lourd pour le sujet, car la mesure de la température corporelle centrale est généralement prise au rectum à intervalles réguliers ou en continu. Bien que cette dernière mesure soit la principale qui soit utilisée en recherche expérimentale, elle n'est pas adaptée aux études en milieu naturel de même que dans les contextes de recherche clinique.

Parce qu'il est moins sensible que le rythme de la température corporelle centrale aux facteurs environnementaux et comportementaux [12,125], le rythme de sécrétion de la mélatonine endogène a gagné en popularité pour évaluer le rythme circadien endogène [126]. Il est possible de mesurer la concentration de mélatonine dans la circulation sanguine avec des prises de sang, ou de déduire sa concentration d'après le niveau de son principal métabolite, la 6-sulfatoxymélatonine (aMT6s) retrouvé dans l'urine en collectant cette dernière en continu via un catheter urétral, ou en collectant l'urine sur 24 heures [127]. C'est cependant le fait de pouvoir être mesurée directement dans la salive qui en fait une mesure avantageuse. En effet, bien que retrouvée en plus faible quantité que dans le plasma, la concentration de mélatonine retrouvée dans la salive est fortement corrélée avec celle du plasma [126,128]. En bref, la mélatonine salivaire constitue une mesure fiable, minimalement invasive et plus facile à adapter à différents devis et milieux de recherche.

Lorsque l'on veut évaluer la position du rythme circadien endogène par rapport au temps astronomique, le début de la sécrétion la mélatonine (DLMO; *Dim-Light Melatonin Onset*) est considéré comme le marqueur de choix ou *gold standard* (**Figure 9**) [126,129]. La sécrétion de la mélatonine étant pratiquement nulle durant la journée, on calcule généralement le DLMO en notant l'heure à laquelle le niveau de mélatonine dépasse un seuil de concentration critique (le seuil communément utilisé est de 5 pg/ml). Dans la population adulte générale, le DLMO se produit autour de 21 heures. Le DLMO est particulièrement utile pour déterminer les déplacements de phase. Ainsi, on peut mesurer le DLMO au jour X, puis mesurer le DLMO au jour Y; en soustrayant le DLMO X du DMLO Y, on obtient alors une estimation de la magnitude du délai ou de l'avance de phase [126,129].

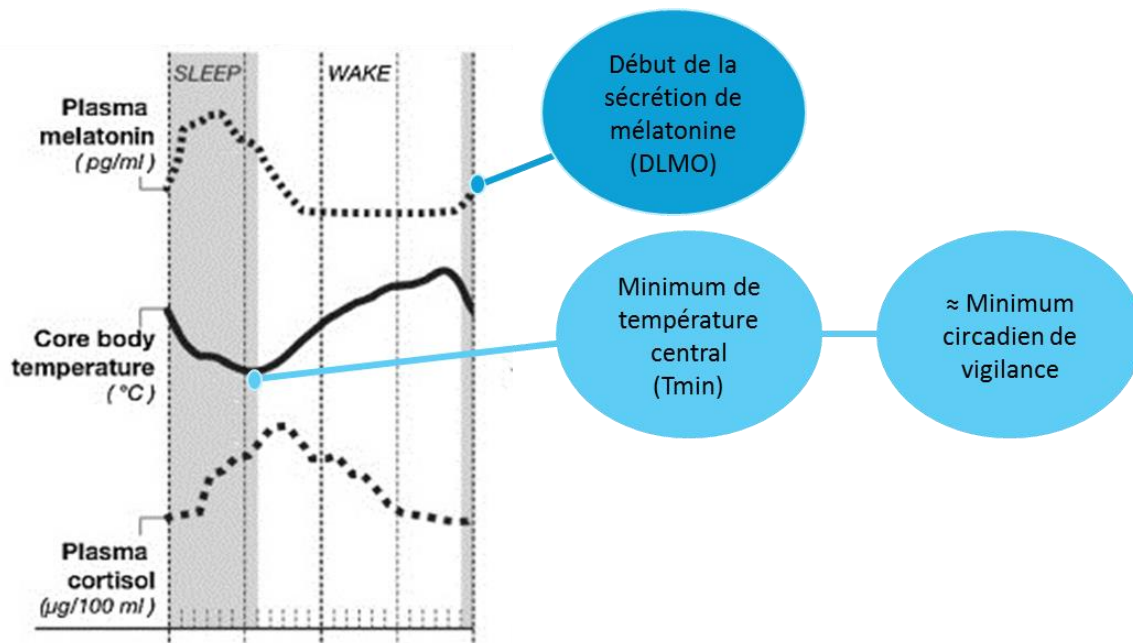


Figure 9. Rythme circadien de mélatonine plasmatique - avec le *Dim-Light Melatonin Onset* (DLMO) en début de nuit, de la température corporelle centrale – avec le minimum de température corporelle centrale (Tmin), et de la concentration de cortisol dans le plasma. Adapté de [130].

3.7. Courbes phase-réponse

Il est important de souligner que les oscillateurs présentent une activité rythmique indépendamment de la présence ou non de signaux de la part des zeitgebers. Roenneberg et ses collègues (2003) ont proposé une métaphore intéressante en comparant les oscillateurs à des pendules oscillant en continu et en dépeignant l'action des zeitgebers comme de légères poussées sur lesdites pendules [13]. Cette image est utile pour illustrer l'effet d'un zeitgeber : si on exerce une légère poussée sur un pendule, l'effet sur l'oscillation de ladite poussée dépendra du moment où elle a eu lieu. Ainsi, l'effet d'un zeitgeber donné sur l'entraînement dépend grandement du moment où le zeitgeber s'est manifesté vis-à-vis de la phase endogène de l'oscillateur.

À partir d'études expérimentales, il est ainsi possible de construire des modèles prédictifs à partir de la réponse circadienne à un zeitgeber selon le moment de la phase circadienne où il

est appliqué. On appelle ces modèles des « courbes phase-réponse ». La procédure pour construire une courbe de phase-réponse est la suivante : en milieu contrôlé, on mesure l'effet d'un zeitgeber sur le déplacement de la phase circadienne, à plusieurs moments de la phase circadienne, chez plusieurs sujets ; on construit par la suite la courbe à partir des données recueillies.

On retrouve plusieurs publications de courbes de phase-réponses dans la littérature, utilisant notamment la lumière polychromatique [131-133] et la lumière bleue [134,135] comme zeitgebers. Ces courbes sont basées sur deux principes. D'abord, plus un stimulus lumineux est appliqué près du creux (Tmin) dans le cycle de la température corporelle centrale, plus le déplacement de la phase sera grand. L'exposition à la lumière près du Tmin a un effet particulièrement puissant sur le déplacement de la phase circadienne (voir **Figure 10**). Le deuxième principe veut que le sens du déplacement de la phase circadienne dépende du moment de survenu de l'exposition au zeitgeber soit avant ou après le Tmin. Une exposition avant le Tmin produira un délai de phase (**Figure 10**, droite, zone verte) alors qu'une exposition après le Tmin produira une avance de phase (**Figure 10**, droite, zone jaune). Il est intéressant de noter que le rythme endogène circadien est plus véloce en délai de phase qu'en avance de phase. En effet, pour un même zeitgeber, la capacité à effectuer une avance de phase correspond à la moitié voire aux deux-tiers de la capacité à effectuer un délai de phase [133].

Les études utilisant de la lumière bleue comme zeitgeber sont moins nombreuses que celles utilisant de la lumière polychromatique. Aussi, leurs petits échantillons limitent la généralisation leurs conclusions. Néanmoins, les résultats de ces études indiquent que les courbes phase-réponses à la lumière bleue et à la lumière polychromatique semblent très similaires, si ce n'est qu'à même intensité lumineuse et nombre de photons, la lumière bleue semble avoir un effet plus puissant sur la magnitude du déplacement de phase [135]. Ces résultats concordent par ailleurs avec ceux d'autres études ayant rapporté un phénomène similaire (malgré que ces dernières n'eussent pas pour objectif d'étudier la courbe phase-réponse) [136]. En d'autres termes on considère qu'une intensité plus élevée de lumière

polychromatique est nécessaire pour obtenir le même déplacement de phase que celui obtenu avec de la lumière bleue.

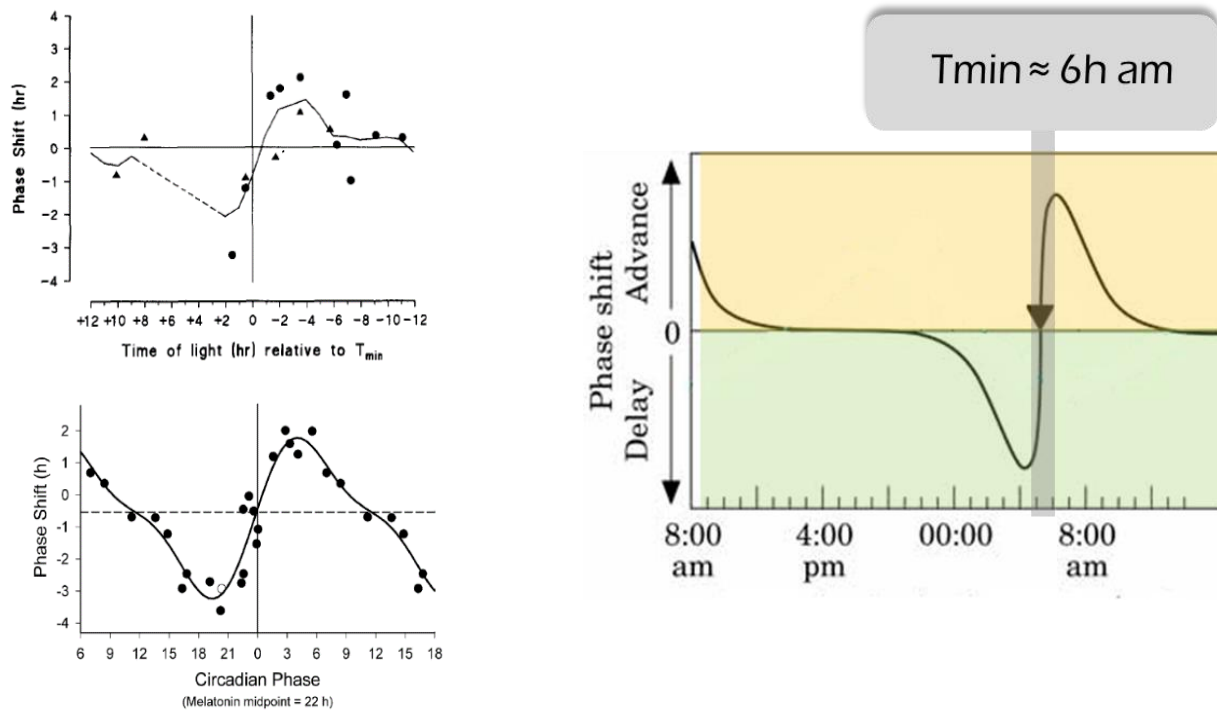


Figure 10. Gauche, Haut : courbe de phase-réponse développée par Minors et al., 1991 [131]. Gauche, Bas : courbe de phase-réponse développée par Khalsa et al., 2003 [132]. Droite : schématisation de la courbe de phase-réponse à la lumière. T_{min} : minimum de température corporelle centrale. Adapté de Burgess et al., 2002, et Khalsa et al., 2003 [132,137].

4. CHRONOTYPE

4.1. Définition et mesure

Aussi appelé préférence de phase circadienne ou typologie circadienne, le chronotype réfère au moment dans la journée où un individu choisirait de placer son cycle veille-sommeil pour fonctionner de manière optimale. Certains individus, dits « type Matin » ou matinal, vont préférer positionner leur cycle veille-sommeil plus tôt au sein du jour terrestre (i.e., se lever et se coucher plus tôt dans la journée). D'autres, dits « type Soir » ou vespéral, vont plutôt privilégier un cycle veille-sommeil plus tardif (i.e., se lever et se coucher plus tard dans la journée). On utilise la terminologie « type Intermédiaire » pour les individus se situant entre ces deux extrémités. La distribution du chronotype dans la population générale ressemble à une distribution normale, avec environ 20 % de types Matin, 60 % de types Intermédiaire, et 20 % de types Soir [138,139]

Plusieurs questionnaires ont été développés pour mesurer le chronotype, chacun tentant d'évaluer le moment où un individu choisirait de placer son cycle veille-sommeil au sein du nyctémère [140]. L'instrument le plus utilisé est le *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ) [141]. Validé dans plusieurs langues et cultures, le score final place l'individu sur un continuum de matinalité-vespéralité (plus le score est élevé, plus l'individu a une tendance vers la matinalité). Le questionnaire propose également des seuils de coupure pour placer l'individu parmi les types Matin, Intermédiaire ou Soir.

Il n'existe pas à ce jour de biomarqueur ou d'autres mesures objectives pour déterminer le chronotype. En fait, il est probable que l'expression du chronotype comme trait individuel (ou phénotype au sens large) puisse être causée par plusieurs facteurs différents. Compte tenu également du fait que la mesure du chronotype impliquerait possiblement l'estimation de marqueurs de la phase circadienne comme le T_{min} ou le DLMO, procédures coûteuses en ressources et en temps, le questionnaire demeure jusqu'à présent l'instrument étalon (*gold standard*) pour mesurer le chronotype.

4.2. Mécanismes potentiels

Il est maintenant bien documenté que les caractéristiques circadiennes, telle que la période circadienne d'un individu, dépendent de génotypes distincts. Chez les humains et les mammifères, la période d'oscillation des cellules des NSC / de l'horloge moléculaire a été associée à plusieurs variants de gènes [142-144]. Chez l'humain, on rapporte généralement une moyenne avoisinant 24.2 heures [6], avec une distribution suivant probablement une courbe normale [145,146]. On considère habituellement la période circadienne et la position de la phase circadienne endogène par rapport au temps astronomique comme des facteurs favorisant l'expression du chronotype. Il a en effet été démontré que certains gènes sont à l'origine de l'apparition de chronotypes extrêmes [147-150], lesquels sont considérés comme des troubles du sommeil. Dans le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5, 2013), on retrouve ainsi, sous la rubrique *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorder*, le *Advanced Sleep Phase Type* (trouble d'avance de phase de sommeil) pour les types Matin extrêmes et le *Delayed Sleep Phase Type* (trouble de retard de phase du sommeil) pour les types Soir extrêmes. Aussi, de nombreuses études rapportent que le T_{min} et le DLMO des types Matin se produisent plus tôt dans la journée que pour les types Soir. Parallèlement, Duffy et collègues (2001) ont rapporté que les types Soir ont de plus longues périodes circadiennes que les types Matin, favorisant de ce fait l'orientation vespérale [151]. En effet, une période plus longue que 24 heures entraîne un délai par rapport au temps astronomique. Ceci favoriserait un coucher (et un lever) plus tardif chez les types Soir.

S'il existe des différences individuelles en ce qui a trait à la longueur de la période circadienne, il existe également des différences individuelles relativement à la synchronisation entre les différents oscillateurs périphériques et l'horloge circadienne centrale. En effet, de nombreuses évidences indiquent aujourd'hui que ces oscillateurs périphériques, situés dans les tissus et organes (tels le foie, le cœur, les reins, d'autres parties du cerveau en dehors des NSC, etc.), ne se synchronisent pas toutes avec les NSC au même angle de phase, selon l'individu. Ces différences dépendent à la fois de facteurs génétiques et d'inputs comportementaux, et contribuent vraisemblablement aussi à l'expression du chronotype [152-155]. Par exemple, une étude sur des humains rapporte des différences quant à l'angle de phase entre l'heure du lever et le T_{min} selon le chronotype. Plus

particulièrement, les types Soirs se lèvent systématiquement plus tôt dans leur phase circadienne endogène que les types Matin [156]. Ceci pourrait aussi expliquer en partie pourquoi les types Soir ont plus de difficulté à fonctionner au lever; ils se lèveraient spontanément trop « tôt » par rapport à leur horloge interne.

Ajoutons qu'il n'est pas exclu que le chronotype, en tant que phénotype, dépende également de facteurs homéostatiques [157,158] et certaines caractéristiques liées au lieu et au moment de la naissance, puisque des études rapportent une relation entre le chronotype, la saison et la photopériode à la naissance, la longitude associée au lieu de la naissance ainsi que le lieu de naissance [159-161]. La manifestation du chronotype comme phénotype chez un individu reposerait donc sur des facteurs génétiques, développementaux et sociaux.

4.3. Chronotype et santé

Le chronotype est d'emblée considéré comme un facteur confondant potentiel en chronobiologie et en médecine du sommeil. Étant donné que deux troubles circadiens du sommeil – soit le trouble du retard de phase de sommeil et le trouble d'avance de phase du sommeil – semblent être l'expression de chronotypes extrêmes, on retrouvera parfois dans les critères d'exclusion de recherches cliniques les types Matin et les types Soir extrêmes. Plus récemment, l'intérêt pour le chronotype comme trait individuel a pris des proportions plus larges. En effet, la littérature rassemble aujourd'hui de nombreuses évidences sur les relations existant entre le chronotype et les comportements de santé, les indicateurs de santé et les maladies. À titre d'exemple, notons que les types Soirs sont plus à risque de manifester des comportements de dépendance, d'habitudes de santé médiocres des activités à risque élevé [162] et de présenter des traits de personnalité liés à un risque accru de développer des troubles psychiatriques et psychopathologiques [162,163]. Aussi, le type Soir est surreprésenté dans certaines maladies, comme dans le cas du trouble bipolaire et dans la dépression majeure où l'on retrouve une fréquence de types Soir plus élevée que dans la population générale [164-166]. Les types Soir sont aussi plus à risque d'obésité, de troubles alimentaires, d'hypertension, de diabète et d'autres troubles métaboliques [162,167,168]. Il existe donc un intérêt certain d'investiguer davantage le rôle du chronotype dans la santé

humaine, puisque celui-ci est vraisemblablement impliqué dans plusieurs problématiques de santé.

5. LORSQUE L'HORAIRE NE CONCORDE PAS AVEC LE RYTHME ENDOGÈNE : UNE PROBLÉMATIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

Chez le mammifère, le rythme circadien endogène combiné avec le cycle lumière-obscurité constituent les meilleurs facteurs pour prédire où se trouvera la position du cycle veille-sommeil par rapport au jour terrestre. Dans la société actuelle fonctionnant 24 heures sur 24, un facteur substantiel s'ajoute pour déterminer la position du cycle veille-sommeil dans le nyctémère : il s'agit de l'horaire imposé pour effectuer ses activités productives. En effet, l'humain organise son horaire d'épisodes veille-sommeil selon les exigences professionnelles, familiales, académiques, etc. Ceci cause une situation appelée mésalignement circadien, qui signifie que l'horaire interne (rythme circadien endogène) ne concorde pas avec l'horaire des activités principales ou avec le temps astronomique. Durant les dernières années, deux problématiques sont devenues des préoccupations de santé publique. Tout d'abord, le travail en rotation ou sur les quarts suscite l'inquiétude de par l'accumulation d'évidences démontrant son effet néfaste sur la santé, notamment son effet cancérigène. On évalue d'ailleurs qu'en Amérique du Nord et au Canada, près du quart de la population productive est appelée à travailler sur les quarts. Une deuxième problématique a été soulevée plus récemment concernant l'horaire des cours chez les adolescents. En effet, les habitudes veille-sommeil subissent d'importantes modifications à l'adolescence, sous l'influence de changements biologiques et comportementaux. Au cours des deux dernières décennies, la communauté scientifique et médicale a statué à l'effet que les horaires de cours au secondaire n'étaient pas adaptés au besoin de sommeil des adolescents (i.e., environ neuf heures par nuit) [169], causant un mésalignement circadien (ou «jet lag») chronique, conduisant ultimement à une dette de sommeil partielle chronique [170]. Plus concrètement, les adolescents s'endorment de plus en plus tard et doivent malgré tout se lever tôt pour se rendre en classe, voyant ainsi leur besoin de sommeil non comblé. Dans un rapport de consensus publié en 2014, *l'American Academy of Pediatrics* soulignait que davantage de

recherche est nécessaire pour identifier les facteurs individuels pouvant influencer l'impact du début des cours sur la santé et le sommeil des adolescents [171].

Considérant que ces deux problématiques touchent largement les pays industrialisés, il existe un vif intérêt parmi les professionnels de l'éducation et de la santé afin de préciser les facteurs individuels modulant la réponse à ces horaires problématiques de même que les stratégies favorisant l'adaptation au quart de nuit. Nous aborderons dans les prochaines sections comment le chronotype pourrait faire partie des facteurs critiques quant à l'adaptation à ces horaires, de même que de quelle façon la lumière peut être utilisée comme stratégie d'adaptation au quart de nuit.

5.1. Problématique associée aux horaires scolaires chez les adolescents

Une première problématique liée à la position inappropriée du cycle veille-sommeil et le rythme circadien endogène est celle des horaires de cours au secondaire. Le changement le plus marquant dans l'horaire des épisodes veille-sommeil des adolescents est leur tendance à retarder progressivement leur épisode de sommeil avec les années, se couchant et se levant de plus en plus tard. On compte parmi les causes de ce délai progressif de la phase du sommeil les facteurs psychologiques et sociaux inhérents à la maturation vers le passage à la vie adulte. En effet, la puberté est accompagnée d'un besoin d'autonomie et d'affirmation et comporte dès lors différents défis en lien avec la socialisation et l'identité. L'adolescence s'accompagne aussi de plus grandes exigences académiques et marque le moment où une majorité va commencer à travailler contre rémunération pendant l'année scolaire. Conséquemment, l'adolescent typique multiplie ses activités en soirée ce qui contribue à décaler son heure de coucher [172-176].

Ce délai dans le cycle veille-sommeil chez l'adolescent serait également tributaire de facteurs biologiques. De multiples évidences provenant d'études effectuées en laboratoire, en milieu naturel et à l'aide de questionnaires indiquent en effet que le rythme circadien endogène subi un délai de phase au cours de l'adolescence [177-182]. D'autres espèces expriment également un délai de phase circadienne au moment de leur puberté, suggérant que celui-ci semble inhérent au développement normal des mammifères [183]. À notre connaissance, ce délai de

phase découle 1) d'une plus longue période circadienne pendant la puberté, 2) d'une exposition à la lumière plus tardive due aux activités effectuées en soirée, ce qui contribuerait à retarder la phase circadienne et 3) de changements que l'on retrouve dans l'accumulation de la pression homéostatique (i.e., pression à dormir) chez les adolescents [184,185]; comparativement aux enfants n'ayant pas encore commencé la puberté, les adolescents ont une accumulation plus lente de pression homéostatique de sommeil, ce qui les rendrait plus résistants à de plus longues périodes d'éveil. Cela s'ajoute au fait que leur phase circadienne serait plus tardive ou plus longue, contribuant à leur heure de coucher de plus en plus tardive [186,187].

S'il est possible pour l'adolescent de retarder son heure de coucher, il est par contre plus problématique de se lever de plus en plus tard lors des jours d'école. En effet, l'horaire scolaire est le principal déterminant de l'heure du lever lors des jours de classe chez les adolescents. Si les adolescents se couchent de plus en plus tard et se lèvent toujours aussi tôt, cela signifie que la durée de sommeil pendant les jours de classe est graduellement réduite au cours de l'adolescence. Or, des évidences suggèrent que la durée de sommeil nécessaire durant l'adolescence est la même du début à la fin de la puberté [169]. Or des douzaines voire centaines d'études laissent penser que les adolescents dorment substantiellement moins que les quelque neuf heures nécessaires. Le plus récent sondage du *National Sleep Foundation* (2006), réalisé auprès d'élèves américains du secondaire, a rapporté que 87 % des adolescents dorment moins que 8,5 heure par nuit. Une autre étude américaine, le *Youth Risk Behavior Survey* (2010), rapporte que seulement un adolescent sur trois dort huit heures par nuit ou plus.

Le sommeil de rattrapage le week-end est un autre phénomène qui résulte de la dette de sommeil accumulée lors des jours de classe. La durée du sommeil est significativement plus longue le week-end afin de récupérer de la privation partielle de sommeil constituée pendant les jours de classe [188] (**Figure 11**). Il va sans dire que cette dette de sommeil partielle chronique a été associée avec une multitude de conséquences potentiellement négatives pour la réussite scolaire et la santé des adolescents, incluant une détérioration de l'humeur, de la maîtrise de soi, de la performance à des tâches cognitives et, également, un risque accru de blessures et d'accidents [189-191]. Une privation de sommeil plus importante a par ailleurs

été associée à davantage d'absentéisme, une moindre performance académique et une plus faible motivation scolaire [192-195]. Il est également logique de penser que dans un processus de maturation critique comme la puberté, le manque de sommeil chronique a potentiellement un impact sur le développement et les mécanismes de croissance [170].

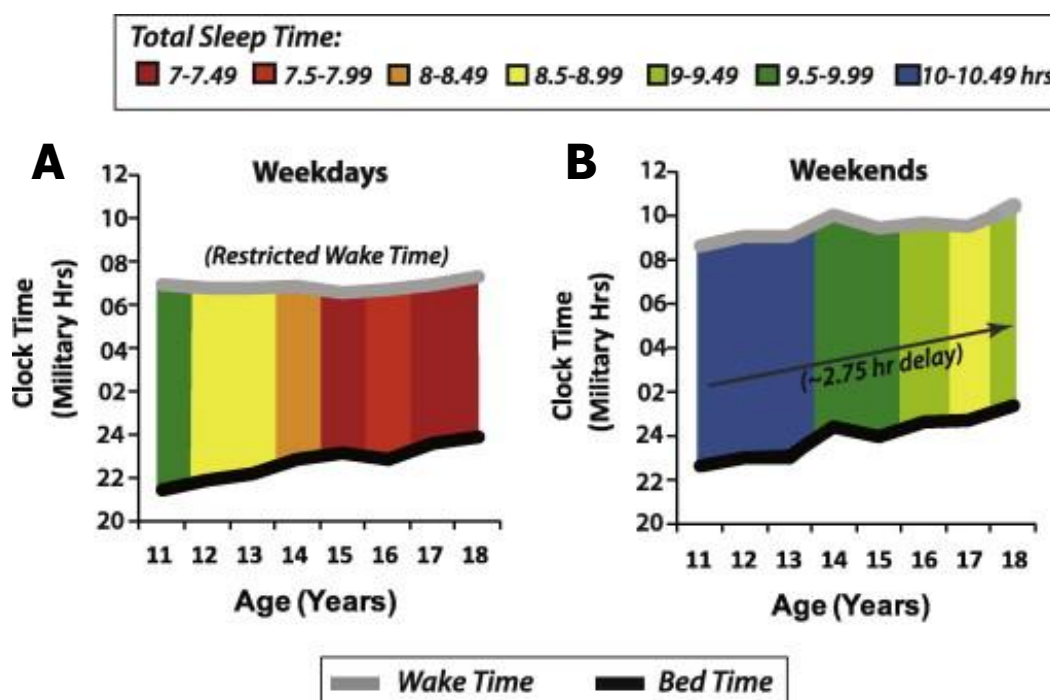


Figure 11. Représentation du délai des heures de lever (ligne continue grise) et de coucher (ligne continue noire) (axe des y) en fonction de l'âge (axe des x) pendant (A) les jours de classe et (B) la fin de semaine. Les couleurs bleu et vert renvoient à des durées de sommeil respectant les recommandations pour les adolescents (i.e., ≥ 9 heures par nuit). Les couleurs allant du jaune au rouge en passant par l'orangé représentent des durées de sommeil inférieures à ces recommandations. Adapté de [196]; afin de construire ce graphique, les auteurs ont moyenné les résultats de 13 études sur les adolescents rapportés dans une méta-analyse [197].



La solution proposée pour donner une chance aux adolescents de pouvoir dormir suffisamment est de retarder l'heure du début des classes. Or, très peu d'écoles commencent les cours après 08:00 h. Aux États-Unis, un sondage du département de l'Éducation (*U.S. Department of Education*) réalisé auprès de quelque 40 000 écoles secondaires en 2012 a rapporté que moins d'une école sur cinq (17,7 %) débutait ses cours à 08:30 h ou après. Pourtant, plusieurs études ont révélé qu'un début des cours trop tôt est associé à un sommeil de plus courte durée, une augmentation du niveau de somnolence, davantage d'absentéisme, des problèmes de concentration en classe et des problèmes de comportements. D'un autre côté, plusieurs études rapportent que retarder d'une heure le début des cours augmente la durée de sommeil ainsi que la performance à des tâches cognitives et l'attention. Un début de cours plus tardif semblerait aussi améliorer les résultats scolaires – bien que d'autres études ne trouvent pas de relation entre les résultats scolaires et l'heure du début des cours [198-208]. Dans son rapport de consensus de 2014 sur le sujet, l'*American Academy of Pediatrics* recommandait aux écoles secondaires de ne pas commencer les cours avant 08:30 h du matin [171]. Plus récemment, en août 2015, un rapport du *Morbidity and Mortality Weekly Report* publié par le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC; *U.S. Department of Health and Human Services*) exhortait les décideurs et les conseils scolaires de changer leurs horaires de début de cours [209].

5.1.1. Chronotype et adolescence

Cette situation où l'horaire des cours n'est pas optimal pour le rythme circadien endogène pourrait être vécue de manière plus sévère par les adolescents de types Soir. En effet, afin de répondre aux exigences de l'horaire diurne imposé, les types Soir ont en réalité à déployer plus de ressources pour effectuer les activités quotidiennes, car celles-ci ne sont pas positionnées à un bon moment circadien pour eux, tout spécialement en ce qui a trait aux activités matinales [210]. La notion de *social jetlag* ou “décalage horaire social” a été proposée en 2006 par Wittman et ses collègues pour décrire cette situation de mésalignement entre le temps biologique/circadien ou “interne” et le temps social/ l'horaire imposé ou “externe” [211]. Le *social jetlag* a pour effet de maintenir l'adolescent dans un état de décalage horaire léger mais chronique, qui peut à son tour occasionner des problèmes de fonctionnement diurne (somnolence, fatigue) et à une propension à dormir ou à être éveillé

à des moments inopportuns par rapport à ce que commande l'horaire extérieur [212]. Comme le « jet lag », mais à moindre échelle, cette situation peut être qualifiée de mésalignement circadien, vécu ici semaine après semaine.

Plus spécifiquement, le fait d'être un type Soir pour un adolescent est associé à plusieurs indicateurs de santé préoccupants. Tout d'abord, les types Soir ont généralement une plus courte durée de sommeil que les types Matin [213]. De plus, les adolescents de types Soir rapportent subjectivement une qualité de sommeil moindre que les types Matin, incluant davantage de symptômes d'insomnie [214-217]. Le fait d'être un adolescent de type Soir a d'ailleurs aussi été associé avec de la somnolence plus élevée [217], de plus faibles résultats scolaires de même qu'à un risque plus élevé de problèmes liés à la santé psychologique et mentale [196,218-224]. Conséquemment, de nombreux auteurs suggèrent que le fait d'être un type Soir est un facteur de risque important à l'adolescence et qu'il s'agit d'une période cruciale pour développer des stratégies et habitudes de vie préventives pour la santé [210,217,220,225-227].

5.2. Problématique du travail de nuit

L'humain est un animal diurne. L'entraînement de ses oscillations biologiques au cycle lumière-obscurité lui permet d'être actif durant le jour pour accomplir les diverses fonctions physiologiques liées à l'éveil et d'effectuer durant la nuit les fonctions physiologiques liées au sommeil. C'est d'ailleurs ce mécanisme qui permet à l'humain de s'adapter à un autre fuseau horaire lors d'un voyage transméri dien. Lors d'un changement de fuseau horaire, le cycle lumière-obscurité est déplacé de manière brusque dans le temps (par rapport à l'horloge interne). Après quelques jours voire semaines sous le nouveau cycle lumière-obscurité, le rythme circadien endogène de l'horloge circadienne centrale s'ajustera au nouvel horaire et les oscillateurs périphériques finiront par se resynchroniser avec le rythme endogène, bien que plus lentement que l'horloge centrale (i.e., les NSC). Les symptômes découlant de troubles de la vigilance, de l'humeur, de la digestion et du sommeil éprouvés lors de voyages transméridiens, dits « symptômes de décalage horaire », résultent de cette période de désynchronisation puis de resynchronisation des rythmes biologiques entre eux [228]. Il existe d'ailleurs plusieurs stratégies proposées dans la littérature afin d'accélérer l'adaptation

au fuseau horaire, lesquelles sont basées sur les courbes de phase-réponse à la lumière et à la mélatonine. Ces stratégies impliquent généralement de s'exposer judicieusement à la lumière ou à la pénombre (en portant par exemple des verres sombres), ou de prendre de la mélatonine, en fonction de la position initiale de la phase circadienne et de celle qui sera adoptée dans le nouveau fuseau horaire. On conseillera également d'adopter rapidement les rythmes comportementaux du nouvel horaire, puisque la régularité d'un zeitgeber comportemental comme la prise de repas ou l'heure de lever et coucher va aussi contribuer à accélérer la resynchronisation [229-231].

Le travail de nuit ou à quarts rotatifs est une situation fortement similaire au changement de fuseau horaire, à la différence première que le temps de vol/de voyage est nul [228]. Prenons par exemple un habitant de Montréal travaillant sur un quart de jour (par exemple, de 09:00 à 17:00 h) et le lendemain sur un quart de nuit (par exemple, de 23:00 à 07:00 h). Le quart de nuit impose virtuellement à ce travailleur d'effectuer ses activités et autres fonctions physiologiques de veille et de sommeil sur le même fuseau horaire que Tokyo. Après quelques quarts de nuit, lorsque le travailleur revient à un quart de jour ou à un jour de congé en famille, on lui demande (toujours virtuellement) de revenir sur le fuseau horaire initial. Cela dit, ce qui distingue fondamentalement le travail sur des quarts de nuit au voyage transméridien est que le cycle lumière-obscurité demeure le même pour le travailleur. Pour cette raison, et contrairement à ce qui se produit lors du voyage transméridien, l'être humain ne s'ajuste pas (ou très peu) au travail sur des quarts de nuit; les études expérimentales et en milieu naturel rapportent que le rythme circadien endogène de travailleurs sur quarts de nuit ne sera pas entraîné au nouvel horaire [232-235].

Lorsque l'on examine l'exposition à la lumière de travailleurs sur des quarts de nuit, il est relativement aisé de déduire pourquoi ceux-ci ne s'adaptent pas aux quarts de nuit. En effet, les travailleurs de nuit sont alternativement exposés à des niveaux faibles de lumière durant leur quart de nuit et fortement exposés à des niveaux élevés de lumière le matin, durant leur temps de trajet vers la maison et leur préparation au coucher. Or, selon la courbe de phase-réponse à la lumière, l'exposition à la lumière précédant le T_{min} (se produisant environ vers 05:00 h du matin) produit un délai de phase alors que celle reçue après le T_{min} produit une

avance de phase. Ainsi, si la lumière retrouvée dans l'environnement de travail réussit à promouvoir un léger délai de phase, ce délai serait annulé par l'effet de la puissante lumière matinale se produisant après le T_{min} [236]. Dans un cas extrême où le travailleur serait exposé à très peu de lumière durant la nuit, par exemple dans le cas d'un travailleur conduisant un véhicule motorisé durant son quart, celui-ci pourrait même expérimenter une avance de phase via la lumière matinale reçue après le T_{min}. Ainsi, cette exposition atypique à la lumière de l'individu travaillant sur des quarts de nuit favorisera son entraînement à un rythme endogène diurne [237].

5.2.1. Méalignement circadien et désynchronisation interne

On distingue deux types de dysfonctions circadiennes à la suite de travail sur des quarts de nuit [237,238]. Tout d'abord, lorsque la position du cycle veille-sommeil est inappropriée/inadéquate par rapport au rythme circadien endogène, on parle de « méalignement circadien ». De par le fait que le cycle veille-sommeil et le rythme circadien endogène ne sont plus en phase, les différents rythmes circadiens, marqueurs de phase et comportements auront des angles de phases anormaux. Par exemple, le T_{min} se produira à quelques heures du dernier repas au lieu de précéder le premier repas. Autre exemple, le pic ou acrophase de mélatonine coïncidera avec les premières heures de travail (environ la mi-journée d'éveil) plutôt que de se produire trois heures après l'heure de coucher. Ceci aura pour conséquence que virtuellement toutes les activités effectuées par le travailleur de nuit seront réalisées à des moments qui ne sont pas optimaux sur le plan des fonctions physiologiques.

Le deuxième type de dysfonction créé par le travail sur des quarts de nuit est le phénomène de désynchronisation interne qui se produit lorsque les fonctions physiologiques ne sont plus synchronisées avec le rythme endogène de l'oscillateur central (i.e., les NSC). Le phénomène de désynchronisation interne se produit notamment parce que les différents oscillateurs périphériques ne se synchronisent pas toutes à la même vitesse lorsqu'il y a déplacement de la phase endogène de l'oscillateur central [239]. On observe ce phénomène lorsque la position des zeitgebers se déplace abruptement dans le temps, comme par exemple lors d'un changement de fuseaux horaires, mais également dans le travail de nuit. Lorsque l'organisme

est en désynchronisation interne, chaque rythme va poursuivre son oscillation « en aveugle » : les rythmes biologiques ne sont ainsi plus synchronisés eux. Ceci signifie que les fonctions physiologiques ne sont plus coordonnées de manière optimales et ne présentent pas de stabilité dans leurs angles de phase (i.e., leurs moments de survenue présentent moins de cohésion relativement à la fonction qu'ils assument). Par ailleurs, dans le cas de changements de quarts rapides, une situation de désynchronisation interne continue peut s'installer, puisque les oscillateurs périphériques n'arrivent pas, faute de temps, à se synchroniser au rythme endogène de l'oscillateur central.

Le mésalignement circadien et la désynchronisation interne provoquent les symptômes transitoires regroupés sous le nom familier de « symptômes du décalage horaire ». Il s'agit plus particulièrement des nausées, des troubles gastro-intestinaux, de la fatigue, des problèmes cognitifs, des troubles du sommeil et, finalement, d'un malaise général. Outre ces symptômes aigus, ces deux types de dysfonctions circadiennes, ajoutées à la dette de sommeil qui sera abordée dans la section suivante, sont considérés comme la cause des nombreux symptômes chroniques et autres conséquences délétères sur la santé à long terme chez les travailleurs de nuit [238].

5.2.2. Impact du travail de nuit sur le sommeil et le fonctionnement à l'éveil

Les problèmes chroniques de sommeil constituent un aspect saillant des plaintes liées au travail de nuit. Effectivement, lorsqu'interrogés, la grande majorité (jusqu'à 85 %) des travailleurs de nuit rapporte des problèmes de sommeil [240-242]. Typiquement, ce sommeil de jour est fragmenté (entrecoupé d'éveils) et peu consolidé (i.e., difficulté à maintenir le sommeil) [243-245]. D'ailleurs, lorsqu'ils sont appelés à se prononcer sur leur sommeil, les travailleurs de nuit rapportent dormir moins bien que les individus travaillant exclusivement de jour, et 30 % d'entre eux rapportent n'avoir que quelques « bonnes » nuits de sommeil par mois [246-251]. Aussi, certains travailleurs continueraient à souffrir de problèmes de sommeil et de somnolence pendant des mois voire années suivant la fin du travail de nuit [244,252-254]. Selon la *National Sleep Foundation*, plus du tiers des travailleurs de nuit estiment dormir moins de six heures par nuit [255]. Par ailleurs, il a été rapporté que l'architecture du sommeil de jour est différente de celle du sommeil de nuit, avec une

réduction du sommeil à ondes lentes (SWS; *slow wave sleep*) léger et du sommeil à mouvements oculaires rapides (REM; *rapid-eye movement*) [256]. Le sommeil REM se manifestant avant tout vers la fin de la période de sommeil, c'est vraisemblablement la courte durée de sommeil (i.e., le fait que le sommeil soit tronqué) qui expliquerait cette diminution de sommeil REM [256].

Le travail sur les quarts affecte également le fonctionnement durant l'éveil, et ce au regard de plusieurs dimensions neurobehaviorales. La plainte la plus commune des travailleurs de nuit demeure la somnolence chronique, vécue particulièrement durant les quarts de nuit. Selon une étude d'Akerstedt (1995), cette somnolence serait associée à des endormissements involontaires chez environ 20 % des individus travaillant sur les quarts de nuit [232]. Qui plus est, la somnolence fluctuerait pendant le quart de nuit; les études utilisant des mesures objectives comme l'électroencéphalogramme de même que celles évaluant la fluctuation de la somnolence à l'aide d'échelles auto-administrées rapportent la même conclusion, à savoir que la somnolence augmente progressivement pour atteindre un niveau élevé à la fin du quart de nuit [232,252,256-261]. Ces études démontrent également que la vigilance et l'attention soutenue diminuent en cours de nuit [262]. La somnolence et la vigilance sont reconnues pour leur étroite relation avec la performance; ainsi, le travail de nuit impacte négativement la performance au travail (de façon particulièrement marquée en fin de nuit) et augmente le nombre d'erreurs durant les tâches simples et complexes [255,263-267].

Il est possible d'expliquer en grande partie l'effet du travail de nuit sur le sommeil et l'éveil en utilisant le modèle dit « à deux processus » (*Two-Process Model*) [258,268]. Ce dernier stipule que la régulation du cycle veille-sommeil dépend de l'interaction entre un processus C et un processus S (voir **Figure 12**). Le processus C, pour « circadien », est illustré par une courbe sinusoïdale dont le pic et le creux représentent la propension à l'éveil, laquelle est élevée durant le jour (pic à l'asymptote supérieure) et faible durant la nuit (creux à l'asymptote inférieure). Le processus S, pour « sommeil », représente pour sa part la pression homéostatique du sommeil, i.e., la propension à s'endormir. La pression homéostatique de sommeil commence à s'accumuler dès l'éveil et s'intensifie durant la journée; cette pression homéostatique décroît durant l'épisode de sommeil jusqu'à atteindre, dans des conditions

idéales, son minimum au lever. Le moment du coucher correspond donc à un moment charnière où la propension circadienne à l'éveil décroît alors que la pression homéostatique est élevée, et vice-versa pour l'heure du lever. On considère que c'est l'interaction entre ces deux processus qui permet à l'humain de pouvoir bénéficier d'un long épisode de sommeil consolidé [269,270].

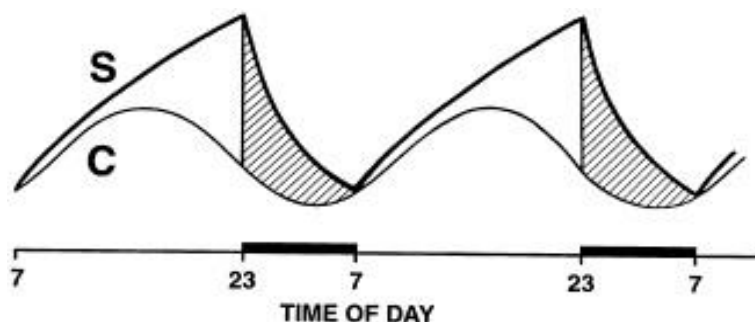


Figure 12. Représentation du modèle dit « à deux processus » (Two-Process Model, Borbély, 1982) [268] sur une ligne du temps de 48 heures. Les sections hachurées représentent les périodes de sommeil. Le **processus S** représente la pression homéostatique de sommeil, augmentant avec l'éveil et diminuant durant le sommeil. Le **processus C** représente la propension circadienne à l'éveil et au sommeil.

Les difficultés rencontrées par les travailleurs de nuit à dormir le jour s'expliquent par la position inappropriée de la période de sommeil par rapport au rythme circadien endogène. Après un quart de nuit, la pression homéostatique à s'endormir (processus S) et la propension circadienne (processus C) à l'éveil augmentent tous deux. D'un point de vue circadien, le matin peut être considéré comme le moins bon moment physiologique pour initier le sommeil puisque tous les processus physiologiques régis par le système circadien favorisent l'éveil. Le sommeil ne réussit donc pas à prendre place dans un environnement physiologique optimal.

Parallèlement, l'une des causes évidentes de la somnolence de ces travailleurs est la pression homéostatique de sommeil anormalement élevée, consécutive à une période de sommeil diurne de courte durée et de piètre qualité, elle-même causée par un mésalignement par

rapport au rythme circadien endogène. La difficulté à dormir suffisamment longtemps pour dissiper la pression homéostatique aura un effet cumulatif jour après jour pour donner lieu ultimement à la présence d'une somnolence chronique à l'éveil, une problématique générée par le système homéostatique mais causée initialement par une dysfonction circadienne.

À cette pression homéostatique anormalement élevée s'ajoutera les conséquences délétères consécutives à la position inappropriée de la période d'éveil par rapport au rythme circadien endogène. De la même manière que l'initiation du sommeil est défavorisée par le mésalignement circadien, le maintien de l'éveil durant la nuit est aussi compromis par la fluctuation à la baisse du rythme circadien de la vigilance [271]. Durant le quart de nuit, la courbe de la vigilance est en pente descendante pour atteindre un creux en fin de nuit. Ce minimum circadien de vigilance coïncide en fait avec le T_{min} (voir **Figure 13**), survenant donc aux alentours de cinq heures du matin [272]. Ceci signifie que durant le quart de nuit, le travailleur se trouve à passer au travers des quatre heures du cycle circadien les plus éprouvantes en termes de faible vigilance, et ce sans compter une pression homéostatique élevée due à sa dette de sommeil (à son plus niveau le plus élevé en fin de quart de nuit).

Cette somnolence élevée, accompagnée d'une de privation de sommeil significative, augmente de manière notoire le risque d'incidents et d'accidents du travail. Les travailleurs conduisant un véhicule motorisé durant leur quart de nuit sont par exemple plus à risque d'accidents de la route [273-275], et ce, particulièrement en fin de nuit. Il est d'ailleurs connu que les accidents de véhicules se produisent plus fréquemment la nuit, et ce malgré une concentration moindre de véhicules sur les routes. Les accidents de véhicule impliquant un décès sont également plus fréquents la nuit [276].

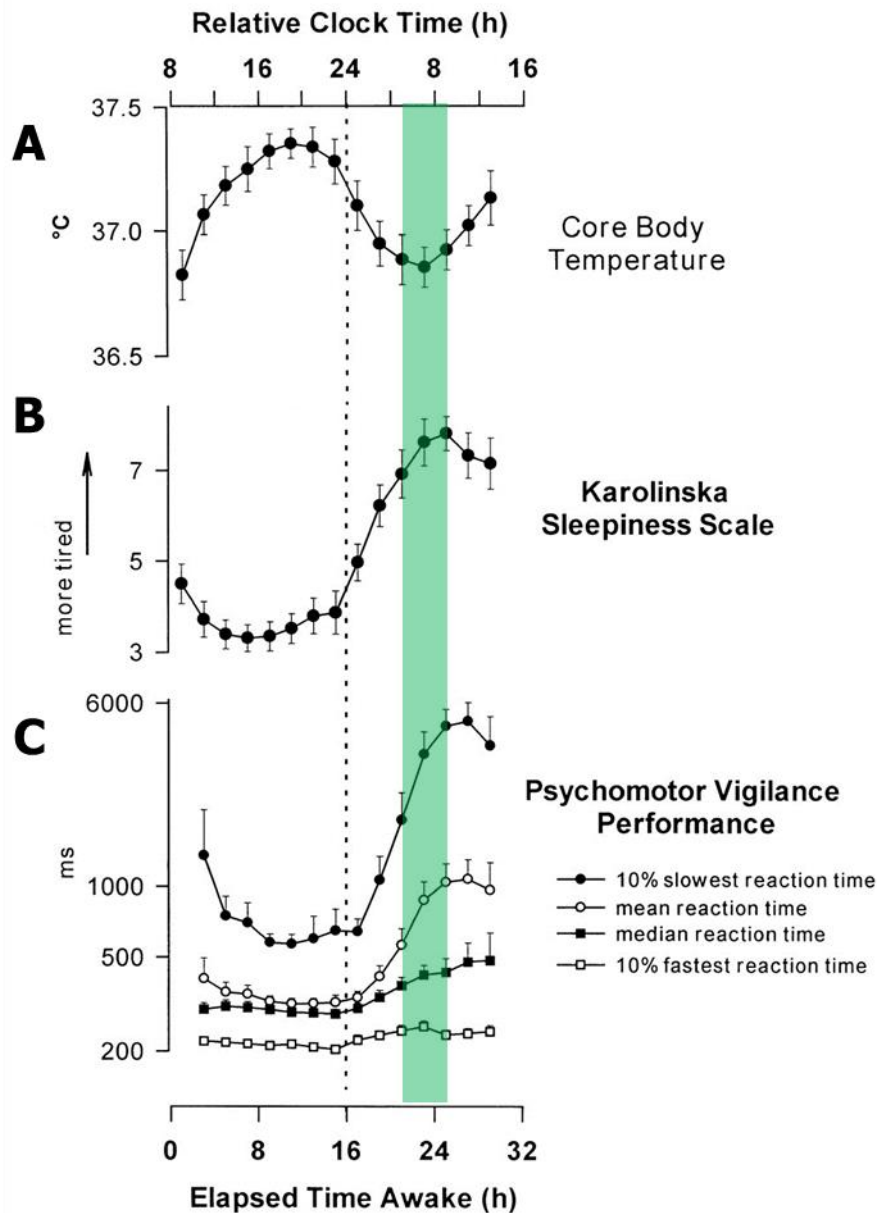


Figure 13. Rythme circadien (A) de la température corporelle centrale endogène, (B) de la somnolence subjective (telle que mesurée par l'échelle de somnolence Karolinska Sleepiness Scale) et (C). de la vigilance / attention soutenue (telle que mesurée par le Psychomotor Vigilance Test) en situation d'éveil prolongé. L'axe des x représente le temps relatif au début de l'éveil (i.e., 08:00 h). La zone ombragée de couleur verte représente la période située autour du minimum circadien de la température corporelle centrale endogène (Tmin). On peut constater que la zone avoisinant le Tmin (A) est située près du minimum de vigilance (C) et du maximum de somnolence (B). Ces courbes représentent bien la hausse de somnolence et la baisse de vigilance atteints en fin de nuit suivant le premier quart de nuit chez des travailleurs n'ayant pas dormi lors de la journée précédente.

Après quelques jours de travail de nuit, les courbes représentées en **(B)** et **(C)** conserveront le même patron caractérisé par un pic maximal en fin de nuit. Ce pic sera moins élevé après quelques jours de travail de nuit, puisque la pression homéostatique ne se rendra pas à un niveau aussi élevé que dans le contexte où le travailleur demeure éveillé 24 heures consécutives. Figure adaptée de Cajochen, et al., 1999 [277].

Dans le cadre du travail rotatif, il est intéressant de noter que le quart de nuit est généralement considéré comme le plus dommageable pour le sommeil. Pourtant, il est probable que tous les épisodes de sommeil soient affectés et pas uniquement ceux suivant les quarts de nuit. En effet, la dette de sommeil accumulée durant les quarts de nuit se répercute négativement sur les autres quarts ou les jours de repos [278]. De plus, les quarts de jour commencent souvent très tôt en contexte de travail rotatif; le quart de jour pourrait donc se situer trop tôt par rapport au rythme circadien endogène; ainsi, le mésalignement circadien se retrouve aussi durant les quarts de jour, bien qu'à moindre échelle [239,279]. Il est d'ailleurs rapporté que le sommeil durant le quart de jour est tout aussi affecté que le sommeil durant les quarts de nuit, avec une réduction de SWS léger et de sommeil REM [232,243]. Corollairement, le fonctionnement à l'éveil durant le quart de jour pourrait être affecté [280]. Ajoutons aussi que la littérature indique que les niveaux de somnolence et de fatigue sont plus élevés chez les travailleurs rotatifs que chez ceux qui travaillent exclusivement sur des quarts de jour et que le niveau de somnolence est maintenu durant les jours de congé [281].

5.2.3. Impacts du travail de nuit sur la santé

Le travail de nuit est un facteur de risque connu pour le développement de problèmes de santé et de maladies. De multiples études ont documenté les effets provoqués par l'exposition à des quarts de nuit sur différents aspects de la santé [282]. Par exemple, l'impact du travail de nuit sur la santé cardiovasculaire a été largement étudié. L'incidence des problèmes cardiovasculaires est plus élevée chez les travailleurs de nuit, de même que le ratio d'hospitalisation pour cause de maladies ischémiques cardiaques [283-285]. Le travail de nuit est également associé avec le développement d'anomalies en ce qui a trait au rythme cardiaque [286-288]. Il prédisposerait également les individus qui s'y adonnent à présenter une tension artérielle plus élevée et à souffrir d'hypertension [289-292]. Les travailleurs de nuit ont aussi davantage de comorbidités liés aux maladies ischémiques et à l'infarctus du

myocarde et un risque plus élevé de présenter un infarctus du myocarde en milieu de vie [293-295]. Le risque relatif de développer des maladies coronariennes serait de surcroît plus élevé chez les travailleurs de nuit [296]. D'ailleurs, une étude prospective longitudinale japonaise menée auprès de 80 000 infirmières a trouvé une relation dose-réponse entre le nombre d'années à travailler la nuit et la présence de maladies coronariennes [294]. En 2006, une étude a rapporté que le risque de décès pour cause de maladie ischémique n'augmentait que chez les travailleurs sur les quarts rotatifs et non chez ceux assignés à des quarts de nuit permanents. En somme, ces résultats suggèrent que la désynchronisation interne pourrait être particulièrement impliquée dans le risque de maladies cardiovasculaires [297].

Le travail de nuit est aussi connu pour être associé avec des désordres métaboliques et hormonaux. En effet, la prévalence de maladies métaboliques et endocriniennes est deux fois plus élevée chez les travailleurs sur les quarts de nuit comparativement à ceux travaillant le jour [298-301]. Il existe également une relation dose-réponse entre la durée d'exposition au travail de nuit et le risque de développer le syndrome métabolique [302]. Aussi, le risque de présenter divers désordres lipidiques et glucidiques [303-305], des niveaux de cholestérol et potassium élevés [306] et des marqueurs de résistance à l'insuline [307] serait accru chez les travailleurs de nuit. Ces derniers seraient également plus à risque d'obésité [297,308] et de diabète [309-311]. Ajoutons finalement que ces désordres métaboliques vont à leur tour augmenter le risque de maladies cardiovasculaires [312].

Plusieurs études rapportent d'autre part des altérations des profils hormonaux chez les travailleurs de nuit, tels celui des corticostéroïdes [313-316], de la leptine et de la ghreline [317,318], des hormones thyroïdiennes (thyrotropine (TSH), thyroxine) [319-322], de l'hormone de croissance [313] et des hormones gonadiques et reproductives (prolactine, estradiol, testostérone) [322-326]. D'ailleurs, le travail sur des quarts de nuit est identifié comme un risque potentiel pour la fonction reproductrice, avec plusieurs études rapportant une association entre le travail de nuit et les menstruations irrégulières [327], les naissances prématurées ainsi qu'avec les avortements spontanés [328]. Aussi, chez les hommes, le travail de nuit est associé à des problèmes de nature sexuelle (par exemple, impuissance) [245,329]. Le travail de nuit a finalement été associé à une moindre qualité de vie et à un

risque plus élevé de développer de la détresse psychologique, de la dépression et de l'anxiété [330].

En 2007, l'*International Agency Research on Cancer* (IARC), organisme sous l'égide de l'organisation mondiale de la santé (OMS), a émis une déclaration dans le *Lancet - Oncology* à savoir que l'exposition à du « travail sur les quarts impliquant des dérèglements circadiens » peut être considéré comme un agent cancérigène potentiel chez l'humain [331,332]. Au cours des 15 dernières années, plusieurs études ont effet avancé la possibilité d'une association entre le travail sur les quarts de nuit et le cancer [333]. Plus spécifiquement, on a noté plus grande incidence de cancer du sein chez les travailleurs ayant à faire des quarts de nuit [334-339] ainsi que de cancer colorectal [340,341], de la prostate [293] de l'endomètre [342] et de l'ovaire [343,344]. Vu les limites méthodologiques de ces études, notamment la présence de biais ou de facteurs confondants non documentés et l'utilisation de petits échantillons ou d'échantillons très homogènes, l'IARC a recommandé à la communauté scientifique de travailler de pair pour la réalisation d'études épidémiologiques de grande envergure permettant de mieux évaluer le risque encouru par les travailleurs de nuit. À cet égard, un des principaux défis est de définir le travail de nuit en tant qu'exposition – enjeu de taille s'il en est puisque les quarts de nuit se retrouvent dans une multitude de types d'horaires et de types de travail. Un autre défi est d'établir quels sont les facteurs protecteurs et les facteurs de risque associés au travail sur les quarts.

5.2.4. Faciliter l'adaptation au travail de nuit en déplaçant la phase circadienne avec la lumière

Que ce soit à court ou à long terme, une grande majorité des problèmes de santé liés au travail sur des quarts de nuit est tributaire du mésalignement entre le rythme circadien endogène et l'horaire de travail. Si l'on postule que l'horaire ne peut être changé, deux stratégies sont alors possibles, soit tenter 1) d'alléger les symptômes liés au mésalignement circadien / à la désynchronisation interne et 2) de déplacer la phase circadienne endogène dans une position plus favorable pour le confort et la santé du travailleur.

5.2.4.1. Alléger les symptômes du travail de nuit

Différentes méthodes ont été explorées pour pallier aux symptômes du mésalignement circadien [345]. D'abord, on sait que même pour des travailleurs de jour, adopter une bonne hygiène de sommeil est une méthode efficace pour améliorer les troubles de sommeil, et tout spécialement l'insomnie [346]. Ainsi, on conseille aux travailleurs de nuit de dormir dans un environnement sombre, d'emménager la chambre à coucher de manière à éviter les perturbations liées aux bruits et de pratiquer une activité physique régulière (même pendant les semaines sur les quarts de nuit) [347], et ce dans l'objectif de favoriser la consolidation de l'épisode de sommeil [346,348]. Pour améliorer la qualité de sommeil et diminuer la latence d'endormissement, la prescription d'un hypnotique comme le zopiclone a été proposée, mais ses bénéfices sur le sommeil de jour demeurent partagés [349,350]. De plus, le zopiclone n'est pas une solution à long terme, étant surtout recommandé pour traiter l'insomnie épisodique. Pour le travailleur de nuit, les problèmes de sommeil sont souvent de nature chronique plutôt que transitoire, puisque c'est l'horaire de travail qui est en cause [351]. Afin d'améliorer la vigilance ou diminuer la somnolence pendant le quart de nuit, on conseille la sieste prophylactique (avant le quart de nuit) afin de diminuer le niveau de pression homéostatique (lequel est particulièrement élevé, tel que discuté précédemment dans la **section 5.2.2**). La sieste au travail (dite « récupératrice ») est relativement controversée de par l'inertie de sommeil qu'elle occasionne au lever. De plus, ces deux types de siestes auraient un effet négatif sur le sommeil de jour subséquent. Néanmoins, il est démontré qu'une courte sieste d'une vingtaine de minutes diminue la pression homéostatique de sommeil tout en limitant l'inertie au réveil [3,352,353]. La prise de stimulants tels le modafinil et le amodafinil, aussi utilisé pour traiter la somnolence excessive idiopathique ou liée à la narcolepsie, ne serait quant à elle que modérément efficace pour diminuer la somnolence pendant les quarts de nuit. Malgré cela, ce type de psychostimulants demeure à ce jour le seul traitement pharmacologique recommandé pour la somnolence associée au travail de nuit [354-356]. La prise de caféine, méthode largement utilisée, serait efficace pour diminuer la somnolence durant la nuit [357-359]. Elle serait cependant néfaste pour la qualité du sommeil diurne lorsque ingérée trop tardivement durant le quart de nuit [359]. Or, c'est précisément en fin de nuit que le niveau de somnolence est le plus élevé.

5.2.4.2. Déplacer la phase circadienne vers une position plus favorable pour le travailleur de nuit

Il a été démontré à de multiples reprises qu'un ajustement même partiel du rythme circadien endogène à la position du cycle veille-sommeil améliore la vigilance de nuit et le sommeil de jour [360-364] de même que la performance et l'humeur [361]. Déplacer partiellement la phase circadienne via un délai de phase a comme principal objectif de retarder le minimum circadien de propension à l'éveil (ou minimum de vigilance) vers la période de sommeil de jour. Les avantages d'une telle intervention sont 1) d'éviter que le minimum de vigilance ne se produise pendant le quart de nuit, 2) favoriser le déplacement du minimum de propension à l'éveil durant le sommeil de jour (ce qui encouragerait la consolidation du sommeil de jour) et, enfin, 3) de diminuer le niveau élevé de pression homéostatique pendant l'éveil (en améliorant le sommeil de jour). Il a été parallèlement suggéré par plusieurs auteurs qu'un ajustement complet à l'horaire de nuit n'est pas souhaitable [361]. En effet, la grande majorité des travailleurs de nuit permanents ne suivent pas un horaire de nuit durant leurs jours de repos. Les travailleurs sur quarts rotatifs vont ainsi déplacer leur cycle veille-sommeil lors de leurs jours de repos, mais aussi durant les autres quarts travaillés. De plus, déplacer la phase circadienne pour un ajustement complet à l'horaire de nuit implique un large déplacement de phase, situation qui est potentiellement néfaste pour la santé.

Plusieurs études en milieu naturel ont réussi à déplacer la phase circadienne des travailleurs de nuit en utilisant de la lumière ou l'obscurité comme zeitgeber [360,361,365-368]. L'idée générale est d'utiliser les informations fournies par la courbe phase-réponse à la lumière (présentée précédemment dans la **section 3.6**) pour judicieusement placer le moment de l'exposition à la lumière ou à l'obscurité. En effet, tel que mentionné précédemment, l'ajustement circadien au travail de nuit est limité par le fait que le travailleur de nuit est (1) insuffisamment exposé à la lumière avant son T_{min}, et (2) surexposé à celle-ci après son T_{min} [6,236]. Pour éviter une avance de phase, la stratégie serait donc d'augmenter l'exposition à la lumière des travailleurs avant leur T_{min} pour favoriser un délai de phase et de plonger le travailleur dans l'obscurité après son T_{min}. La majorité des études recensées dans la littérature ont investigué l'effet de lumière polychromatique d'intensité modérée-vive à vive, appliquée avant le T_{min}, ou l'application d'un pulse d'obscurité de plusieurs heures (jusqu'à huit heures) après le T_{min}.

Parmi les stratégies utilisées, on retrouve l'exposition à un/des *pulse(s)* de lumière vive (plus de 1 000 lux) de longueur prédéterminée avant ou pendant le quart de nuit [368-370], l'exposition à des *pulses* de lumière vive pendant les pauses des quarts de travail [371-375] et l'exposition à de lumière vive ambiante *ad libitum* durant la nuit [253,376,377], et ce en combinaison ou non avec des lunettes sombres le matin [253,370,373,378], une atténuation de la lumière le matin [253] ou l'emménagement de la chambre à coucher afin qu'elle soit très sombre [377,379,380]. On rapporte également que l'utilisation d'une stratégie de lumière seule durant la nuit ou une stratégie de noirceur seule durant le jour n'a que 50 % d'effet comparativement à la combinaison de ces deux méthodes; on voit donc l'effet de l'intervention sur l'adaptation circadienne doubler lorsque ces deux stratégies sont combinées [377].

Il existe plusieurs limites aux possibilités d'application de ces stratégies. Pour plusieurs milieux de travail, il est difficile d'implanter des dispositifs produisant ce type de stimulation lumineuse. Par exemple, les nouvelles technologies disponibles sont difficiles à appliquer lorsque l'on s'adresse à des travailleurs conduisant un véhicule motorisé de nuit. En effet, il est impensable d'exposer un conducteur à de la lumière vive la nuit au risque de l'aveugler. De plus, exposer le conducteur à de la lumière de plus de 10 lux dans la voiture désactiverait la vision de nuit (bâtonnets) pour laisser actif seulement le système de vision de jour (cônes). Il en va de même pour le *pulse* d'obscurité après le T_{min} : en principe, il est fortement déconseillé que le travailleur se retrouve complètement dans le noir à partir de 05:00 – 06:00 h du matin. Il est toujours possible d'intervenir directement dans l'environnement du travailleur afin de réduire au maximum la lumière, en prenant soin de bien considérer la nature de ses tâches. Il demeure cependant que le travailleur sera exposé à la lumière du jour dès le lever du soleil s'il conduit un véhicule motorisé, et ce sans compter son retour à la maison après le quart de travail. Or, on sait que la lumière reçue près du T_{min} a un puissant effet sur l'horloge circadienne centrale. L'exposition à la lumière pendant le trajet à la maison a d'ailleurs été identifié comme étant un facteur majeur empêchant l'ajustement de la phase circadienne. Une stratégie, qui a été validée par Eastman & Martin [378], est de porter des

lunettes sombres coupant une partie de l'intensité lumineuse. Malheureusement, la baisse d'acuité visuelle y étant associée peut décourager son utilisation par les conducteurs.

Une solution à ces limites est d'utiliser les caractéristiques spectrales de l'horloge circadienne centrale, soit le fait d'être (1) particulièrement sensible à la lumière de courte longueur d'onde (bleue) et (2) très peu sensible à la lumière à longueurs d'onde plus grandes que 550 nm (du vert-jaune au rouge) [95,96]. Ainsi, il est possible de potentialiser l'effet de l'intervention décrite plus haut, mais en remplaçant l'exposition à la lumière vive par de la lumière bleue à faible intensité et en utilisant des verres filtrant les courtes longueurs d'onde pour limiter la stimulation de l'horloge circadienne centrale [381]. Il a été démontré que la lumière bleue était plus efficace que des longueurs d'ondes plus longues pour supprimer la mélatonine, et pour déplacer la phase circadienne chez l'humain [382-386]. La lumière bleue possède par ailleurs une courbe phase-réponse similaire à celle de la lumière polychromatique [134,135]. De plus, une étude en laboratoire a démontré qu'une exposition à de la lumière bleue de faible intensité (≈ 8 lux) produisait des déplacements de l'acrophase de la mélatonine similaires à ceux engendrés par de la lumière vive polychromatique ($> 10\ 000$ lux) [98,383]. Il est intéressant également de noter que l'exposition à la lumière polychromatique enrichie de courtes longueurs d'onde a un effet supérieur à l'exposition à la lumière de courtes longueurs d'onde monochromatique pour supprimer la mélatonine [387]. Ainsi, l'ajout de photons bleus dans la lumière ambiante pourrait être une solution pour potentialiser l'effet de la lumière sur l'horloge circadienne centrale du travailleur.

Une étude effectuée dans notre laboratoire a également démontré que le port de lunettes coupant spécifiquement les longueurs d'onde inférieures à 540 nm et laissant filtrer 70% de la lumière au-dessus de 540 nm empêchait complètement la suppression de la mélatonine par une lumière vive en comparaison avec des lentilles neutres (grises) laissant filtrer 52% de l'ensemble du spectre lumineux. Les participants étaient exposés à de la lumière vive pendant le port de ces deux types de verres, l'objectif étant de simuler l'exposition à la lumière matinale lors de la fin du quart de nuit (par exemple, lorsque le travailleur retourne à la maison en véhicule). Cette étude a indiqué que l'utilisation de lunettes \ verres orangés bloquant la lumière de courtes longueurs d'onde crée une « obscurité circadienne » [388] et

empêche l'inhibition de la sécrétion de mélatonine causée par les courtes longueurs d'ondes retrouvées dans la lumière matinale. Le port de ces lunettes a subséquemment été testé chez des travailleurs de nuit œuvrant dans un centre de tri de Postes Canada. Plus particulièrement, le protocole consistait à porter les lunettes à verres orangés à partir de 05:00 h dans l'objectif d'éviter l'exposition aux courtes longueurs après le T_{min}. Après deux semaines d'utilisation des lunettes en milieu de travail, les résultats ont démontré que la qualité et la durée du sommeil étaient significativement améliorées (32-24 minutes de plus par nuit) [389]. Notre laboratoire a effectué une troisième étude chez des travailleurs de nuit de l'usine Abitibi-Bowater afin de tester la combinaison d'une exposition à la lumière bleu-vert (500 nm) avant 5 heures du matin, suivi du port de lunettes bloquant les courtes longueurs d'onde le matin, lors du retour à la maison. Après quatre jours de cette intervention en milieu de travail, le sommeil et la vigilance des travailleurs furent améliorés, leur nombre d'erreurs diminués et leur phase circadienne fut retardée en moyenne d'environ 2 heures [363]. Ce type d'intervention semble donc être en mesure d'améliorer à la fois les symptômes des travailleurs de nuit liés au mésalignement circadien et de retarder avec succès la phase circadienne.

5.2.5. Chronotype et travail de nuit

Il existe des différences interindividuelles quant à la tolérance et à l'adaptation physique et psychologique au travail sur des quarts de nuits. L'âge compte par exemple parmi les caractéristiques individuelles pouvant influencer cette tolérance. Ainsi, les travailleurs de nuit plus jeunes rapportent moins de problèmes de sommeil et de symptômes de mésalignement circadien que les travailleurs de nuit plus âgés [390]. Plus récemment, le chronotype a été mis de l'avant comme un autre facteur pouvant influencer l'adaptation au travail de nuit [391,392]. Une explication plausible serait que les types Soirs peuvent plus facilement s'adapter au travail de nuit, de par leur phase circadienne vraisemblablement plus tardive par rapport au jour terrestre. Plus concrètement, cette caractéristique leur permettrait de pouvoir commencer leurs quarts de nuit plus favorablement, puisqu'ils auraient déjà naturellement atteint le déplacement partiel suggéré dans la section précédente. Selon la littérature, les types Soir présentent une meilleure adaptation circadienne objective et

subjective aux quarts de nuit [365,393-397]. Les types Soir rapportent aussi une meilleure qualité de sommeil, vigilance, satisfaction au travail et qualité de vie que les autres chronotypes [390,398,399]. Il faut noter cependant que certains auteurs soulignent que l'adaptation dépend probablement du type de quart de travail étudié [390,391]. De fait, les études sur le travail rotatif investiguent rarement les quarts de jour et de soir. Les résultats d'une étude de Juda et al. (2013) ont ainsi révélé que les types Matin ont un sommeil plus perturbé lorsqu'ils sont sur des quarts de nuit alors que les types Soir ont un sommeil plus perturbé lorsqu'ils sont sur des quarts de jour [400]. Par ailleurs, Gamble et ses collègues (2011) ont noté que les types Matin apparaissent mieux adaptés aux quarts de jour et moins aux quarts de nuit alors que les types Soirs ont une adaptation intermédiaire entre ces deux quarts [401].

En somme, le chronotype semble jouer un rôle en ce qui a trait à la tolérance et à l'adaptation au travail de nuit, quoique sa contribution exacte ait encore besoin d'être précisée. Rappelons que le chronotype a récemment été identifié par les épidémiologistes comme modulateur du risque de cancer chez les travailleurs de nuit [402-405]. En effet, on rapporte un risque à long terme plus élevé de cancer du sein chez les travailleurs de nuit de type Matin [405] et de cancer de la prostate chez les travailleurs de nuit de types Matin et Soir (comparativement aux types Intermédiaires) [406]. Il est donc particulièrement pertinent d'investiguer davantage la relation entre le chronotype et diverses problématiques santé liées au travail de nuit.

6. OBJECTIFS DE RECHERCHE

Nous avons vu dans les sections précédentes que l'imposition chez l'humain d'un horaire inapproprié au regard de ses rythmes circadiens rend ce dernier plus susceptible de développer des problèmes liés à l'éveil et au sommeil. Dans le cas d'horaires scolaires débutant trop tôt dans la journée, l'adolescent se retrouvera en dette de sommeil et en situation de *social jetlag*, augmentant ainsi le risque de développer des problèmes en termes de comportements, de réussite éducative et de santé. Dans le cas d'horaire sur les quarts de nuit,

le travailleur sera non seulement à risque de privation de sommeil mais aussi en situation de mésalignement circadien, et verra dès lors généralement sa performance et sa vigilance diminuées, augmentant les risques d'accidents. Aussi, le travailleur de nuit est plus à risque de multiples problèmes de santé et de maladies chroniques.

Nous avons également décrit le chronotype, trait individuel reposant sur des facteurs génétiques et sociaux et se manifestant par une préférence circadienne. Son rôle potentiel comme facteur d'adaptation aux horaires imposés a aussi été souligné. En effet, chez les adolescents, les types Soir semblent avoir davantage de problèmes de sommeil et de comportement que les types Matin. Considérant que la grande majorité des écoles secondaires commencent tôt le matin (aux États-Unis, environ 85 % le ferait avant 08:30 h), il est possible que le chronotype ait un rôle à jouer dans la réussite éducative au secondaire. Chez les travailleurs de nuit, le chronotype jouerait également un rôle dans l'adaptation aux quarts de nuit et dans les problématiques de santé y étant associées. Plus spécifiquement, il est permis de penser que les types Soirs s'adaptent plus facilement aux quarts de nuit étant donné leur préférence circadienne vespérale. Le rôle du chronotype dans le travail de nuit est cependant jusqu'à présent mal défini, notamment parce que peu d'études se penchent sur ses effets sur le quart de jour. Le premier objectif général de cette thèse était donc de documenter en milieu naturel l'impact du chronotype chez ces deux populations à risque.

Enfin, les travailleurs effectuant des quarts de nuit étant plus à risque de présenter des problèmes de santé et de subir des accidents de travail et de la route, nous avons abordé comment une stratégie agissant directement sur l'environnement lumineux du travailleur pourrait limiter le mésalignement circadien, et de cette façon, améliorer ses états de veille et de sommeil, et possiblement sa santé à long terme et sa sécurité. Nous avons par ailleurs décrit comment la combinaison d'une exposition à la lumière bleue en début de nuit et du blocage des longueurs d'ondes bleues en fin de nuit semblait représenter une stratégie à la fois faisable et efficace pour accélérer l'adaptation aux quarts de nuit. Le deuxième objectif général de cette thèse était donc d'appliquer cette stratégie lumineuse dans un milieu de travail en contexte naturalistique et de mesurer les effets de celle-ci sur la position de la phase circadienne de même que sur les symptômes de mésalignement circadien.

Les deux premières études présentées dans cette thèse sont de type observationnel et se penchent toutes deux sur les effets du chronotype sur le cycle veille-sommeil d'individus issus de populations à risque ayant des horaires imposés (c-à-d., les adolescents et les travailleurs de nuit). La première étude, de nature transversale, compare chronotype, le sommeil et divers indicateurs de santé chez un groupe d'adolescents ayant un horaire scolaire débutant très tôt dans la journée vs. un groupe d'adolescents ayant un horaire scolaire débutant en après-midi. La deuxième étude, de nature longitudinale (effectuée sur deux temps de mesure) compare le chronotype et le cycle veille-sommeil de travailleurs assignés à des quarts rotatifs de nuit et de jour.

La troisième étude présentée dans cette thèse inclut deux études "pilotes" réalisées en milieu de travail selon un protocole expérimental similaire. Il s'agit d'un devis croisé dans lequel est comparé l'effet de deux interventions lumineuses sur le sommeil, la vigilance et la position du rythme circadien de travailleurs de nuit conduisant un véhicule motorisé. Ces interventions sont : (1) lumière bleue la nuit et lunettes à verres orangés le matin, et (2) lumière rouge la nuit et lunettes à verres orangés le matin. Les variables ont également été mesurées lors d'une condition de base sans intervention lumineuse. En ce qui concerne la troisième étude, elle est constituée de deux études pilote, la première étude ayant été réalisée au printemps et à l'été 2010 et la deuxième à l'hiver 2011-2012, suivant des résultats imprévus en condition contrôle. Cette deuxième étude avait pour objectif d'amasser les données pendant une période de l'année où le soleil se lève plus tard dans le nyctémère. Ceci nous a permis de discuter des résultats de notre première étude en comparaison avec notre deuxième étude. Nous avons également analysé l'influence du chronotype sur les variables étudiées (pendant les deux interventions lumineuses et la condition de base).

6.1. Étude comparant le chronotype, le sommeil et des indicateurs de santé chez des adolescents ayant un horaire scolaire débutant tôt le matin vs. en après-midi

À l'été 2008, l'école polyvalente Kénogami (Jonquière, Québec, Canada) a été détruite par un incendie. Lors de la rentrée en septembre 2008, les élèves ont donc été relocalisés à une autre école, soit l'école secondaire Arvida. Cette dernière n'ayant pas la capacité physique

pour recevoir le double d'élèves dans ses classes, un compromis a été établi au regard de l'horaire des cours en attendant la construction d'une nouvelle école. Ainsi, il fut décidé que pendant l'année scolaire 2008-2009, les élèves de l'école hôte Arvida auraient leur cours le matin (de 07:40 à 13:05 h) tandis que les élèves visiteurs de Kénogami auraient leur cours en après-midi (de 13:25 à 18:45 h). Ce scénario constituait une occasion unique pour étudier les effets des horaires scolaires sur le sommeil, le fonctionnement à l'éveil et la santé des adolescents. Nous avons ainsi étudié un total de 57 adolescents pendant sept jours consécutifs (cinq jours d'école, deux jours de fin de semaine) entre les mois de mai et juin 2009. Les participants ont porté un actigraphe pendant sept jours consécutifs et ont également rempli divers questionnaires incluant le questionnaire de chronotype de même que des questionnaires sur leur niveau de satisfaction à l'école et de détresse psychologique, la régularité de leurs rythmes sociaux et comportementaux, leur niveau de somnolence de jour et leur niveau de consommation de drogue et alcool. De surcroît, les résultats en français et en mathématiques des élèves ont été fournis par les écoles. Les objectifs étaient de 1) comparer le sommeil durant la semaine et durant la fin de semaine selon l'horaire des cours et le chronotype, 2) comparer les indicateurs de santé et de réussite éducative au regard de l'horaire des cours et du chronotype et, enfin, 3) comparer les profils d'exposition à la lumière selon l'horaire et le chronotype, et ce afin de vérifier si le cycle lumière-obscurité peut contribuer aux effets trouvés sur les variables à l'étude. Nos hypothèses étaient à l'effet que l'horaire du matin ou le fait d'être un type Soir, de même que la combinaison des deux, serait plus dommageable pour le sommeil. Une deuxième hypothèse voulait que les niveaux de somnolence et de détresse psychologique des élèves dont l'horaire des cours est matinal soient plus élevés, et que leur satisfaction et leur performance académique soient moindres que chez ceux dont l'horaire est l'après-midi. Les résultats de cette étude sont présentés dans le premier article, Chapitre 1: *Chronotype, light exposure, sleep, and daytime functioning in high school students attending morning or afternoon school shifts: an actigraphic study.*

6.2. Étude comparant le chronotype et le cycle veille-sommeil durant les quarts de jour vs. les quarts de nuit chez des adultes travaillant sur des quarts rotatifs

Il existe un débat au sein de la communauté scientifique quant à la capacité des types Soir à s'adapter plus facilement au contexte de travail de nuit lors du travail à quarts rotatifs [391]. En effet, il est logique de penser que des travailleurs possédant une phase circadienne plus tardive pourraient être mieux adaptés en contexte de travail de nuit que les types Matin et Intermédiaire. Ce débat a été récemment réalimenté par certaines études mettant de l'avant que les facteurs de risque pour certaines maladies possiblement consécutives au travail de nuit (par exemple, le cancer) n'était pas le même pour tous les chronotypes. Ceci pourrait signifier que le chronotype pourrait être un facteur protecteur ou de risque en ce qui a trait au développement de maladies chez les travailleurs de nuit; néanmoins, les études en milieu naturel sont rares et plusieurs de celles-ci n'ont pas considéré les quarts de jour. Nous avons donc analysé les données actigraphiques de 39 travailleurs, lesquels avaient porté un actigraphe durant quatre quarts de nuit consécutifs et quatre quarts de jour consécutifs, dans le cadre d'un plus vaste projet (ce projet sera présenté à la **section 6.3**). Plus précisément, nous avons analysé les paramètres de sommeil, incluant les siestes, et dressé les profils d'activité motrice et d'exposition à la lumière. Nos objectifs étaient de comparer les données de sommeil, d'activité et de lumière entre les quarts de nuit et les quarts de jour selon le chronotype. L'hypothèse émise voulait que les types Intermédiaires aient un meilleur sommeil que les types Soir durant les quarts de jour, et que les types Soirs auraient un meilleur sommeil que les types Intermédiaires durant les quarts de nuit. La lumière et l'activité étant deux variables potentiellement confondantes, nous avons aussi comparé ces données d'activité et de lumière entre les quarts et entre les chronotypes à titre exploratoire. Les résultats de cette étude sont présentés dans le Chapitre 2 : *Day and night shifts schedules are associated with lower sleep quality in Evening-types.*

6.3. Études pilotes testant l'efficacité d'interventions lumineuses sur la position de la phase circadienne, le sommeil, et la vigilance, durant le quart de nuit, chez des travailleurs en véhicules motorisés

Dans notre laboratoire, nous avons précédemment effectué des études en milieu de travail qui ont évalué 1) l'efficacité du port de lunettes à verres orangés bloquant des longueurs d'onde bleues après 05:00 h (i.e., via les *blue-blockers*) pour améliorer a) le sommeil de jour et b) la vigilance la nuit, et 2) l'efficacité d'une stratégie combinant l'exposition à de la lumière bleu-vert la nuit avec le port de ces lunettes à verres orangés après 05:00 h pour améliorer a) l'adaptation de la phase circadienne (évalué en établissant le profil sécrétion de la mélatonine), b) le sommeil de jour et c) la vigilance la nuit. Ces études ayant été effectuées dans un milieu de travail de type « usine », l'étape suivante était de tester cette stratégie dans un milieu de travail en véhicule motorisé. En effet, une grande partie des travailleurs de nuit ont à conduire un véhicule motorisé dans le cadre de leur travail (par exemple, véhicules d'urgences, transport routier, aviation, etc.). Afin d'appliquer une stratégie lumineuse efficace et sécuritaire dans ces milieux de travail, nous avons conçu un système d'éclairage à diodes électroluminescentes (DEL) émettant de la lumière à faible intensité (i.e., $1.2 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) afin d'enrichir l'environnement lumineux du cockpit d'un véhicule et de combiner ultimement cette stratégie avec le port de lunettes à verres orangés. Par la suite, nous avons recruté des policiers patrouilleurs du service de police de la Ville de Québec affectés à des quarts rotatifs. Le système DEL a tout d'abord été pré-testé pendant deux semaines consécutives à l'hiver 2010 auprès de deux policiers patrouilleurs afin de s'assurer que l'utilisation du dispositif respectait les normes de sécurité pour un véhicule d'urgence. Lorsque le système DEL a été approuvé par la direction du service de police, nous avons testé deux interventions lumineuses différentes à l'été 2010 auprès de 16 participants, soit 1) l'exposition à de la lumière bleue la nuit jusqu'à 05:00 h suivie du port de lunettes à verres orangés à partir de 05:00 h durant quatre quarts de nuit consécutifs et 2) l'exposition à la lumière rouge la nuit jusqu'à 05:00 h suivie du port de lunettes à verres orangés à partir de 05:00 h durant quatre autres quarts de nuit consécutifs. La lumière rouge a été utilisée pour simuler une condition placebo de lumière. En effet, l'horloge circadienne centrale serait virtuellement aveugle aux longueurs d'onde rouge [407]. Soulignons que nous avons amassé

les mêmes données lors de quatre quarts de nuit consécutifs sans intervention, ce qui devait constituer notre condition de base.

Chaque participant devait compléter les trois conditions (i.e., intervention bleue, intervention rouge et condition contrôle) (devis croisé). Nous avons comme objectifs de 1) tester l'efficacité de ces stratégies sur le sommeil de jour et la vigilance de nuit (via l'utilisation de l'actigraphie, de tests de réaction motrice et de questionnaires sur la somnolence avant, pendant et après le quart de nuit) et 2) vérifier l'efficacité de ces stratégies pour déplacer la phase circadienne (via la mesure de sécrétion de mélatonine). En se basant sur la courbe phase-réponse à la lumière, nous avons formulé l'hypothèse que nous n'observerions pas de déplacement de phase en condition de base, alors qu'en condition bleue, nous observerions environ le double du délai de phase prévu pour la condition rouge. Ainsi, en condition rouge, le déplacement de phase serait alors entièrement tributaire de l'effet du port des lunettes à verres orangés, lesquelles contribueraient environ à 50 % de l'intervention selon [377]. Nous avons également émis l'hypothèse que la condition bleue conduirait à un meilleur sommeil de jour et à une meilleure vigilance en fin de nuit comparativement à la condition rouge et condition de base.

Après l'analyse préliminaire des données, nous avons constaté que les participants présentaient un délai de phase plus considérable en condition de base, situation sans précédent dans la littérature. Nous avons alors soupçonné le concours inattendu de la longue photopériode estivale dans ces résultats. Ainsi, nous avons résolu d'effectuer une deuxième étude utilisant le même protocole (à quelques détails près), mais cette fois-ci durant la période hivernale (2011-2012). L'objectif était alors de tester nos stratégies lumineuses durant une période de l'année où le soleil se lève plus tard dans le nyctémère. Nous avons aussi analysé les données en fonction du chronotype, toujours dans l'objectif d'explicitier nos résultats. Les résultats de ces deux études sont rassemblés et discutés dans l'article scientifique présenté au Chapitre 3: *Chronotype modulates adaptation to night work: results from two studies investigating the effect of targeted light interventions in shift workers.*

**Chapitre 1: Chronotype, light exposure, sleep, and
daytime functioning in high school students attending
morning or afternoon school shifts: an actigraphic study.**

Premier article

Publié dans *Journal of Biological Rhythms* (avril 2016) sous la référence :

Martin JS, Gaudreault MM, Perron M, Laberge L. (2016). Chronotype, Light Exposure, Sleep, and Daytime Functioning in High School Students Attending Morning or Afternoon School Shifts: An Actigraphic Study. *J Biol Rhythms*. 31(3)205-17.

Résumé

Cette étude avait pour objectif d'évaluer chez des adolescents les effets d'un horaire scolaire matinal vs. un horaire en après-midi sur le sommeil, l'exposition à la lumière, et le fonctionnement à l'éveil, selon le chronotype. Vingt-quatre élèves de l'horaire matin et 33 élèves de l'horaire après-midi ont porté un actigraphe pendant 7 jours consécutifs dans l'objectif de monitorer leur sommeil et leur exposition à la lumière. Les performances académiques ont été obtenues via l'établissement scolaire. Les sujets ont complété également des questionnaires validés sur la somnolence de jour, la détresse psychologique, les rythmes sociaux, la satisfaction à l'école, la consommation d'alcool, et le chronotype. En résumé, les étudiants allant à l'école l'après-midi avaient de plus longues durées de sommeil, un niveau de somnolence plus faible, et une plus faible exposition à la lumière que les étudiants allant à l'école le matin. Les chronotypes de type Soir rapportaient des niveaux plus élevés de somnolence que les chronotypes de type Matin, et ce autant parmi les étudiants allant à l'école le matin que ceux allant à l'école l'après-midi. De plus, les types Matins allant à l'école le matin rapportaient également plus de somnolence que les types Matin allant à l'école l'après-midi. En somme, cette étude souligne que des horaires scolaires très tôt le matin sont associés avec des conséquences négatives sur le sommeil et la somnolence des adolescents, et ce même pour les types Matin. De plus, dans les deux groupes d'horaire scolaire, les types Soir font face à un risque élevé de problèmes de fonctionnement à l'éveil.

TITLE

“Chronotype, light exposure, sleep, and daytime functioning in high school students attending morning or afternoon school shifts: an actigraphic study”.

Short running title:

“Chronotype and sleep in students attending morning or afternoon classes”.

AUTHORS

Jeanne Sophie Martin, MSc.^{3,4}, Michael M. Gaudreault, BSc.¹, Michel Perron, PhD.⁵ Luc Laberge, PhD.^{1,2}

1 ÉCOBES - Recherche et transfert, Cégep de Jonquière, Saguenay, Québec, Canada

2 Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada

3 Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Laval University, Québec, Canada

4 Centre de recherche de l’Institut en santé mentale de Québec, Québec, Canada

5 Chaire VISAJ, Département des sciences humaines, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada

Correspondence to: Luc Laberge, PhD, ÉCOBES - Recherche et transfert, Cégep de Jonquière, 2505 rue St-Hubert, Jonquière, Quebec, G7X 7W2, Canada. Tel: +1-418-547-2191 #489. Fax: +1-418-542-2853. E-mail: luclaberge@cegepjonquiere.ca

Abstract Adolescent maturation is associated with delays of the endogenous circadian phase. Consequently, early school schedules may lead to a mismatch between internal and external time, which can be detrimental to adolescent sleep and health. In parallel, chronotype is known to play a role in adolescent health; evening chronotype adolescents are at higher risk for sleep problems and lower academic achievement. In summer 2008, Kénogami high school (Saguenay, Canada) was destroyed by fire. Kénogami students were subsequently relocated to Arvida high school (situated 5.3 km away) for the 2008-2009 academic year. A dual school schedule was implemented, with Arvida students attending a morning schedule (0740-1305 h), and Kénogami students an afternoon schedule (1325-1845 h). This study aimed to investigate the effects of such school schedules and chronotype on sleep, light exposure, and daytime functioning. Twenty-four morning and 33 afternoon schedule students wore an actigraph during 7 days to measure sleep and light exposure. Academic achievement was obtained from school. Subjects completed validated questionnaires on daytime sleepiness, psychological distress, social rhythms, school satisfaction, alcohol, and chronotype. Overall, afternoon schedule students had longer sleep duration, lower sleepiness and lower light exposure than morning schedule students. Evening chronotypes (E-types) reported higher levels of sleepiness than Morning chronotypes (M-types) in both morning and afternoon schedules. Furthermore, M-types attending the morning schedule reported higher sleepiness than M-types attending the afternoon schedule. No difference was found between morning and afternoon schedule students as regard academic achievement, psychological distress, social rhythms, school satisfaction and alcohol consumption. However, in both schedules, M-type had more regular social rhythms and lower alcohol consumption. In summary, this study emphasize that an early school schedule is associated with detrimental effects in terms of sleep deprivation and daytime sleepiness, even for M-types. Furthermore, irrespective of school schedule, E-types adolescent face an increased risk for poor daytime functioning.

Keywords: adolescence, sleep, school schedule, light, sleepiness, chronotype, academic performance, actigraphy, daytime functioning, alcohol, psychological distress, social rhythms.

INTRODUCTION

A landmark study by Carskadon et al. (Carskadon et al., 1980) several decades ago established that sleep need remains constant at approximately 9 hours per night throughout puberty. Later, a series of elegant studies (Carskadon et al., 1997; Carskadon et al., 1993) have demonstrated that adolescent maturation is associated with a delay in the circadian timing system, instrumental in the sleep-wake phase delay observed concomitantly with the onset of puberty (Lagerberg et al., 2001). A major change in sleep patterns that occurs as children enter adolescence is that they tend to stay up later at night and to sleep later in the morning than do prepubescent children. Also, the delay of the sleep period is more important on weekends than on schooldays (Wolfson and Carskadon, 1998). On schooldays, the timing of the sleep period is strongly determined by the school schedule. More specifically, adolescents go to bed earlier and wake up much earlier in order to attend class and, as a result, typically exhibit an even greater sleep deficit on schooldays than on weekends. Indeed, 87% of US high school students are getting less than the recommended 8.5 to 9.5 hours of sleep on school nights (National Sleep Foundation, 2006). Chronic insufficient sleep in adolescents has been associated with a host of potential deleterious consequences, including impairments in mood, behavioral control, and cognitive performance as well as drowsy driving-related car accidents (Carskadon, 2011; Dahl, 2008; Pasch et al., 2010). As regards educational attainment, sleep deprivation may also entail decreased academic performance, higher rates of tardiness and absenteeism, and lower school motivation (Beebe, 2011; Curcio et al., 2006; Dewald et al., 2010; Fredriksen et al., 2004).

It has long been suggested that school districts may delay their start times so that students are more likely to obtain the rightful amount of sleep. In this respect, several studies have compared high school students with earlier versus later school start times and revealed that earlier school schedules were associated with extended negative consequences, such as shorter sleep duration, increased daytime sleepiness levels, higher school absenteeism, more behavior problems as well as higher difficulty concentrating (Boergers et al., 2014; Carrell et al., 2011; Dexter et al., 2003; Hansen et al., 2005; Hinrichs, 2011; Owens et al., 2010; Perkinson-Gloor et al., 2013; Wolfson et al., 2007). Lower academic functioning associated with earlier school start times has been less consistently noted, with some studies showing

no significant improvement in grades after delayed start times (Hinrichs, 2011; Wahlstrom, 2002) and others revealing improvements in academic performance associated with later school start times (Carrell et al., 2011; Edwards, 2010; Wolfson et al., 2007). In addition, two actigraphic school transition studies in high school students have respectively compared the effects of a 1-hour delay of school start times on sleep and cognitive performance (Lufi et al., 2011) and of a 1-hour advance of school start times on sleep patterns and daytime sleepiness (Carskadon et al., 1998). Consistent with the above-mentioned studies that measured sleep by means of questionnaire, it was found that later school start time was associated with increased sleep duration and attentional levels (Lufi et al., 2011), while an earlier school start time was associated with significant sleep deprivation, greater daytime sleepiness, and a delay in melatonin secretion (Carskadon et al., 1998). More recently, Anacleto and colleagues (Anacleto et al., 2014) compared sleep/wake patterns and light exposure of Brazilian schoolchildren respectively attending morning and afternoon classes using actigraphy. As expected, it was found that students attending morning classes were exposed to bright light earlier in the morning than those attending afternoon classes. On the other hand, students did not differ as regards levels of light exposure received after sunset (Anacleto et al., 2014).

In parallel, many authors believe that adolescence is a crucial period for identifying young individuals with an evening chronotype in order to promote academic success and implement preventive health programs (Díaz-Morales et al., 2007; Díaz-Morales et al., 2012; Digdon, 2010; Gau et al., 2007; Tzischinsky and Shochat, 2011). Chronotype refers to an individual's preference in the timing of sleep and wake, such as "larks" and "owls" (Roenneberg et al., 2003). Irrespectively of the measurement instrument used, a shift in chronotype or circadian phase preference from more "morning" type to more "evening" type was repeatedly found during the age of puberty (Carskadon et al., 1993; Randler, 2008). Also, numerous research results have stressed that adolescents with an evening tendency are at higher risk of lower academic achievement (Giannotti and Cortesi, 2002; Preckel et al., 2011) and behavioural, mental, and physical health problems than other chronotypes (Gau et al., 2007; Randler, 2011; Urban et al., 2011). In order to meet societal demands, individuals with an evening chronotype must strive towards maximizing their level of functioning in the morning to

perform daily living activities despite the fact that they are not optimal at this particular time of the day (Díaz-Morales and Escribano, 2014). In their 2006 article, Wittman and colleagues (Wittmann et al., 2006) proposed the notion of *social jetlag* to delineate the discrepancy between an individual's biological and social timing or, in other terms, the misalignment of sleep phase preference and work (or school) schedule. Accordingly, social jetlag is most frequent in adolescents who have a tendency to be much later chronotypes than other age groups (Roenneberg et al., 2004). If students shift their time-of-day preferences to eveningness and school starts early, this *school jetlag* should be taken into account since it concerns the large majority of the adolescent population in industrialized countries (Díaz-Morales and Escribano, 2014).

The recent policy statement on school start times for adolescents by the American Academy of Pediatrics has highlighted that additional research is needed to examine specific factors that increase or decrease the likelihood of positive outcomes associated with changes in school start times (Adolescent Sleep Working Group, 2014). To the best of our knowledge, no study comparing school start times has yet considered chronotype. Such studies may namely inform decision-makers as to whether the relative benefits associated with morningness apply for later school schedules and, conversely, whether the disadvantages of having an evening preference disappear with later school start times. During the summer of 2008, Kénogami high school situated in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region (Québec, Canada) was destroyed by fire. As a result, students who attended this latter school were relocated to Arvida high school (located about 5 km away from Kénogami high school) for the 2008-2009 academic year. Since Arvida high school had a limited number of classrooms available, a morning (0740 h – 1305 h) and afternoon (1325 h – 1845 h) school schedule was implemented. This scenario provided a unique opportunity to gain a better understanding of the potential effects of school schedule and chronotype on sleep, light exposure, and daytime functioning (school, behavior and health) in high school students attending morning and afternoon school shifts.

METHODS

Sample

Twenty-four Arvida students attending morning classes (41.7% boys; mean age (\pm SEM) = 14.5(0.5) yrs, range 12-17 yrs) and 33 Kénogami students attending afternoon classes (39.4% boys; mean age (\pm SEM) = 15.3(0.3), range 12-17 yrs) respectively participated in the study.

Procedures

About 30 classrooms were visited and students were given an information sheet briefly describing the project. Also, they were advised to ask their parents to join the research team by phone if they were interested in participating in the study. A structured telephone interview was then carried out to verify whether subjects were in good physical and mental health and to exclude current use of psychoactive agents or other drugs that may affect the sleep/wake cycle, alertness/sleepiness, or circadian parameters, sleep disorders and other concurrent medical disorders, and having experienced a transmeridian flight within the past 3 months. This study has been carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by both an institutional research ethics committee (*Université du Québec à Chicoutimi*) and by the ministry of health research ethics committee (Comité central d'éthique de la recherche du ministre de la Santé et des Services sociaux). All subjects and their parents provided written informed consent.

Measures

Actigraphy. Subjects' ambulatory activity was monitored in their natural environment by actigraphy for 7 consecutive days to measure light exposure (in lux) and activity (both recorded in 30-second epochs). This period comprised a complete school week with 5 school days and 2 week-end days. Subjects were instructed to wear the actigraph (Philips/Respironics, Bend, OR) on their non-dominant wrist 24 h/d (except while bathing and during aquatic activities) and to keep the actigraph uncovered by clothes. Ambulatory monitoring was performed during the school year (May-June 2009, i.e., about 8 months after the relocation).

Questionnaire. Academic achievement (French and Mathematics grade point average (GPA)) was obtained from school. All subjects completed an 8-item school satisfaction scale (course content, teaching methods, amount of work, teacher-student relationship, relationship with headmaster/principle, equipment and teaching materials, class hours) to evaluate the positiveness of their school experiences (Perron, 1999) School satisfaction items range from 0 (not satisfied) to 3 (very satisfied) and cut off scores based on the top (fourth) quartile of the score distribution (i.e., >17.2) were indicative of a high level of school satisfaction. Also, subjects completed the Social Rhythm Metric (SRM) (Monk et al., 1990) during the week of actigraphy, in order to assess the regularity of social rhythms and to collect sleep-wake log information. Each log page of the SRM diary contains the same 17 items, which are in fact 17 activities considered to be social zeitgebers. Each day, subjects noted the time when they completed these activities (e.g., meals, school, rest, etc.). A validated algorithm was applied to the data collected each week to compute a score of social rhythms regularity, ranging between 0 and 7, with higher SRM-17 score indicating greater regularity of daily lifestyle (Monk et al., 1990). In addition, subjects filled out the 10-item Morningness-Eveningness scale for children (MESOC) (Caci et al., 2005; Carskadon et al., 1993). MESOC scores range from 10 to 43. Cutoff scores for Morningness and Eveningness, based on the outer quartiles of MESOC scores, were 31 and above for Morning-type (M-types) and 23 and below for Evening-type (E-types). Daytime sleepiness was assessed by the 8-item Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) (Drake et al., 2003). Responses range from 0 (never) to 4 (always); total scores could range from 0 to 32, with higher scores indicating higher levels of sleepiness. Psychological distress was measured using the 14-item *Indice de Détresse Psychologique de l'Enquête Santé Québec* (IDPESQ), an adaptation of the Psychiatric Symptom Index (Boyer et al., 1993; Ilfeld, 1976). Scores ranging between 14 and 56 are transformed into scores from 0 to 100 by linear transformation. A high level of psychological distress was defined as symptom ratings falling into the highest quintile (Laberge et al., 2011). Finally, consumption of alcohol was assessed using items from the DEP-ADO (Detection of alcohol and drug problems in adolescents) (Landry et al., 2004).

Ambulatory monitoring analysis

Sleep parameters (sleep onset, sleep offset, sleep duration, and sleep efficiency based on time-in-bed) were calculated using Actiware-R software version 5.0 (Philips Respironics, Bend, OR, USA). Two additional measures of sleep-wake schedule regularity were derived: weekend oversleep (the difference between weekend sleep duration and schooldays duration), and weekend delay (the difference between weekend sleep onset and schooldays sleep onset). Sensitivity of the Actiware-R's algorithm to detect sleep/wake was set to medium. Each participant's actigraphy data were visually inspected in light of "go to bed" and "out of bed" times reported in the SRM. These self-reported "go to bed" and "out of bed" times were used to analyse actigraphic data of the main sleep periods. We also used the item on occurrence of naps of the diary (SRM) to score naps. Nights with missing data were excluded from the sleep analysis; overall, 5 subjects out of 57 missed one night of actigraphy (2 weekend nights, 3 school nights). Light and sleep data collected when the monitor was not worn (as reported in the SRM) were excluded. For instance, occurrences of periods of dim light during daytime that did not match with the information written in the diary as well as data spent $<.1$ lux were considered as artifacts caused by the actigraph being covered by clothing and, therefore, excluded from light analysis. Also, periods during daytime for which no activity was recorded for longer than 30 min were excluded, except for subjects who reported taking a nap in their diary. Each day required at least 90% of valid data in order to be considered for light analyses. Overall, 15 subjects had one day excluded from the light analysis, and 2 subjects had 2 days excluded from the light analysis. Light readings on each monitor were compared with a calibrated research photometer (IL-1700, International Light, MA) after exposure to 12 different light intensities. Since all actigraphs underestimated light levels, light data were linearly adjusted with the differences found with the photometer (Dumont and Beaulieu, 2007).

Light data analysis

Light exposure was first log-transformed to normalize the distribution. Daily means of bright light exposure (i.e., exposure ≥ 1000 lux) were calculated. The mean number of minutes spent at ≥ 1000 lux was then averaged individually over each period (sleep offset-12h, 12h-16h,

16h-20h, 20h-sleep onset) and then averaged per group. Each period had to include more than 45 valid minutes to be considered in the analysis as per Martin et al. (Martin et al., 2012).

The mean duration of time spent under light of 5 different intensity ranges was also computed: dim indoor light (<15 lux); dim-moderate indoor light (15-99 lux); moderate-bright indoor light (100-499 lux); moderate-bright indoor light (500-999 lux), and bright light (≥ 1000 lux) (Martin et al., 2012). In order to examine light exposure during the day in formal clock time, a 24-h pattern was first created with hourly means of light data containing more than 30 valid minutes. A second light exposure pattern was considered according to light levels received after sleep offset, with each hourly mean adjusted to subjects' sleep/wake schedule and depicted with respect to their sleep offset. After a closer look at the distribution of sleep durations, we chose to consider the 14 consecutive hours after sleep offset in order to avoid potential artifacts caused by an overlap of sleep periods. This approach was used to analyse the pattern of light exposure in order to minimize the potential bias caused by interindividual differences in sleep/wake behaviors. Further details regarding the methodology used are published elsewhere (Martin et al., 2012).

Statistical analysis

Comparisons between groups for continuous variables (age, sleep parameters, and time spent under different ranges of light intensities) were performed using one-way ANOVA or Student's t-tests as appropriate. Tukey's multiple comparison tests were used for post hoc analysis. Comparisons between groups for ordinal and nominal/categorical variables (sex, school, and daytime functioning) were carried out using Pearson's chi-squared tests or Fisher's exact tests as appropriate. Finally, repeated ANOVAs with compound symmetry were used to compare patterns of hourly light exposure (24-h light exposure pattern and pattern of light exposure during wake hours) among chronotypes, as well as bright light exposure per day. Statistical analyses were performed using SPSS version 17.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Relationship of school schedule to sociodemographic, school, behavioral, and health variables

Table 1 presents sociodemographic, school, behavioral, and health variables of high school students attending morning and afternoon school shifts. No difference between the 2 groups was observed in terms of age, sex, academic achievement, school satisfaction, social rhythms regularity (SRM-17) score, chronotype, psychological distress, and alcohol consumption (**Table 1**). However, morning schedule students reported higher daytime sleepiness scores than afternoon schedule students (14.4 vs. 11.7, $p < .05$).

Relationship of school schedule to sleep variables

Table 2 presents sleep variables of high school students attending morning and afternoon school shifts. More particularly, it shows that students attending school in the afternoon exhibited a delay in the timing of their sleep onset and sleep offset compared to morning students, both on schooldays ($p < .001$) and on weekends ($p < .05$). In addition, students on the afternoon school schedule presented longer sleep duration ($p < .05$) and lower weekend recovery sleep ($p < .001$) than morning students. On the other hand, sleep efficiency as well as the delay of sleep onset times on weekend did not differ between groups.

Relationship of school schedule to light exposure variable

Figure 14A presents hourly mean light intensity (in log lux) averaged with respect to formal clock hour over the 7 days of actigraphy for students attending morning and afternoon school shifts. Group comparisons revealed that students attending the morning schedule were, on average, exposed to more light than afternoon students ($F=6.122$; $p < .05$). Furthermore, group-by-time comparisons revealed that students attending morning classes were exposed to higher light intensity levels between 0600 h and 1100 h and to lower light intensity levels between 2100 h and 0100 h than those attending afternoon classes ($F=22.633$; $p < .001$). However, students attending morning and afternoon school schedule shifts did not differ regarding mean bright light exposure (≥ 1000 lux) (41.2 vs. 37.9 min, n.s.) nor the duration of bright light exposure according to the period of day (data not shown).

Figure 14B presents hourly mean light intensity (in log lux) received during waking hours, in hours relative to sleep offset for students attending morning and afternoon school shifts. Group comparison indicated that students attending morning classes were exposed to higher levels of light during the waking hours, when compared to afternoon students ($F=4.525$; $p < .05$). Group-by-time comparison further revealed that morning students were more exposed to light than afternoon students between 1000 h and 1400 h after sleep offset ($F=9.259$; $p < .001$). Interestingly, peak times of exposure to bright light levels were observed around 1700 h and 2100 h for morning students compared to 1900 h to 2300 h for afternoon students (data not shown).

Relationship of chronotype to sociodemographic, school, behavioral, and health variables

Results further demonstrate that no difference between chronotypes was observed in terms of sex, school schedule shift, academic achievement, school satisfaction, and psychological distress (**Table 3**). However, E-type and Intermediate-type (I-types) were older than M-type students ($p < .05$). Also, E-types and I-types exhibited more irregularity in their social rhythms compared to M-type students ($p < .01$). In addition, E-type students reported higher levels of sleepiness than M-types ($p < .001$). Finally, more E-type and I-type than M-type students reported consuming alcohol at least once a month ($p < .01$).

Relationship of chronotype to sleep variables

Table 4 presents sleep variables of high school students by chronotype. E-type students showed later sleep onset ($p < .001$) and sleep offset ($p < .05$) than M-types, both on schooldays and on weekends. However, no difference was observed between chronotypes in terms of sleep duration, sleep efficiency, weekend delay of sleep-onset times, and weekend oversleep.

Relationship of chronotype to light exposure variables

Figure 15A presents hourly mean light exposure (in log lux) averaged with respect to formal clock hour over the 7 days of actigraphy by chronotype. Group comparison revealed no difference between chronotypes as regards to the average level of light exposure across the

24h day. Nevertheless, group-by-time comparison indicated that M-types received higher levels of light than E-types between 0800 h and 1000 h, and both M-types and I-types had higher levels of light than E-types between 1000 h and 1100 h. M-types also presented lower light intensity levels than both E-types and I-types between 2200 h and 0000 h, and lower light intensity levels than E-types between 0000 h and 0300 h ($F=5.292$; $p < .001$). However, M-type, I-type, and E-type students did not differ regarding mean bright light exposure (≥ 1000 lux) (46.4 vs. 36.5 vs. 36.4 min, n.s.) nor the duration of bright light exposure according to the period of day (data not shown).

Figure 15B presents hourly mean light intensity (in log lux) received during waking hours, in hours relative to sleep offset for chronotypes. Group comparison revealed no difference between chronotype with regard to overall light exposure levels during the waking hours. Group-by-time comparison indicated that M-types received higher levels of light than E-types between 0900 h and 1000 h after sleep offset, and higher levels of light than both E-types and I-types between 1000 h and 1100 h after sleep offset ($F=2.005$; $p < .01$).

Comparisons of M-types and E-types by school schedule shifts

M-types attending morning and afternoon school shifts did not differ relatively to age, sex, academic achievement, school satisfaction, social rhythms regularity, chronotype, psychological distress, and alcohol consumption (data not shown). However, M-types attending a morning school schedule reported higher levels of sleepiness than those attending afternoon school schedules (12.3 vs. 8.1, $p < .05$, **Table 5**). Also, E-types attending morning and afternoon school shifts did not differ relatively to age, sex, academic achievement, school satisfaction, social rhythms regularity, chronotype, daytime sleepiness (see **Table 5**), psychological distress, and alcohol consumption.

Table 5 also compares sleep parameters of M-types who attended either morning or afternoon schedules shifts and of E-types who attended either morning or afternoon schedules shifts, respectively. It first shows that M-types who attended afternoon classes had later sleep offset (0744 vs. 0647 h, $p < .01$) and slept longer (0755 vs. 0714, $p < .05$) than M-types who attended morning classes. In a similar vein, **Table 5** reveals that E-types who attended

afternoon classes exhibited later sleep onset (0122 vs. 2317 h, $p < .01$) and sleep offset (0937 vs. 0713 h, $p < .001$) than E-types who attended morning classes. Finally, weekend oversleep of E-types who attended afternoon classes was shorter than those who attended morning classes (-0101 vs. 0133 h, $p < .01$). As a corollary, E-types who attended afternoon classes sleep longer on schooldays than on weekends.

Moreover, **Table 5** allows to respectively compare M-type and E-type student who attended the morning schedule and M-types and E-types who attended the afternoon schedule. While M-types and E-types attending morning classes did not differ with regard to sleep onset (2237 vs. 2317 h, n.s.) and offset (0647 and 0713 h, n.s.), M-types attending afternoon classes exhibited earlier sleep onset (2258 vs 0122 h, $p < .01$) and offset (0744 vs. 0937 h, $p < .01$) than E-types.

DISCUSSION

Consistent with the bulk of studies comparing high school students with earlier and later school schedules (Boergers et al., 2014; Carrell et al., 2011; Dexter et al., 2003; Hansen et al., 2005; Hinrichs, 2011; Owens et al., 2010; Perkinson-Gloor et al., 2013; Wolfson et al., 2007), actigraphic data revealed that high school students attending later classes (from 13:25 to 18:45) exhibited a longer sleep duration and reported lower levels of daytime sleepiness than those attending earlier classes (from 7:40 to 13:05). In this study, E-types did not have worse grades, which is inconsistent with a recent study from van der Vinne and colleagues (2015) and other previous reports (Carrell et al., 2011; Edwards, 2010; Wolfson et al., 2007); this finding is however consistent with other studies that noted no significant improvement in academic performance when school schedule was delayed (Hinrichs, 2011; Wahlstrom, 2002). Also, results show that high school students slept slightly more than 7 hours per night, much less than the recommended 9 hours of nightly sleep. Interestingly, sleep duration of M-types attending school in the afternoon was still below 8 hours although they had the opportunity to sleep more. Also, the absence of weekend oversleep suggest that they obtained a sufficient amount of sleep even though it is below the sleep duration recommended by the National Sleep Foundation (National Sleep Foundation, 2006). Only E-types attending morning classes seemingly presented the weekend recovery sleep schedule typical of

adolescence. Moreover, both students attending morning classes and afternoon classes show the typical delay of circadian sleep-wake rhythm between schooldays and weekend nights. As expected, the sleep period of students attending the afternoon school schedule was delayed compared to that of students attending the morning school schedule. Interestingly, the longer sleep duration of the former is primarily attributable to their later sleep offset on schooldays. Indeed, students attending afternoon classes slept about 45 minutes more on schooldays than on weekends (**Table 2**). Unlike morning class students, who exhibited the expected weekend recovery sleep, students attending afternoon classes seemingly “drifted” towards their preferred later waketime on schooldays (Mindell and Owens, 2010). In other words, there seems to be no “recovery” process on weekend nights in high school students attending afternoon classes, implying no compensation for an accumulated school-week sleep debt.

Irrespective of the school schedule attended by students, E-types as a group exhibited a phase delay in sleep onset and offset compare to M-types (Giannotti and Cortesi, 2002; Martin et al., 2012; Monk et al., 2004; Tzischinsky and Shochat, 2011). This finding may though be partially explained by the fact that E-types are older than M-types. In agreement with previous studies (Gau et al., 2007; Giannotti and Cortesi, 2002; Urban et al., 2011; Wittmann et al., 2006), E-types also reported poorer health-related behaviors, including greater psychological distress and alcohol use than M-types students. Even though chronotypes did not differ regarding sleep duration, E-types in both school schedules reported higher daytime sleepiness levels. Again, these results could be partly attributed to age since an age-related increase in these latter behaviors/symptoms is typically found during adolescence (Ayotte et al., 2009; Blackburn et al., 2008; Carskadon et al., 1980). In this respect, it should be recalled that weekend oversleep is reportedly stable at approximately 1.5 h between 13 and 19 years old (Crowley and Carskadon, 2010; Wolfson and Carskadon, 1998). In the studies by Gianotti et al. and Tzischinsky and Shochat (Giannotti and Cortesi, 2002; Tzischinsky and Shochat, 2011), all high school students slept more during weekends, irrespective of their chronotype.

Data further suggest that classes starting at 7:40 can be even detrimental to M-types. Indeed, M-types attending morning school schedule do not differ from those attending afternoon schedules as regards sleep onset (22:37 vs. 22:58, n.s.; **Table 5**), but they have to curtail their sleep time in order to attend morning classes (6:47 vs. 7:44, $p < .01$). Accordingly, they exhibit a shorter sleep duration and report higher daytime sleepiness levels than M-type students attending afternoon classes. Unlike M-types who attend morning and afternoon classes who do not differ regarding their sleep onset, E-types attending morning classes fell asleep significantly earlier than those attending afternoon classes (23:17 vs. 01:22, $p < .01$; **Table 5**). As E-type students attending morning classes show the typical discrepancy in sleep-wake patterns between school and weekend nights (sleep onset 1.5 h later than schooldays) (Crowley and Carskadon, 2010; Wolfson and Carskadon, 1998), those attending afternoon classes sleep 1 h less on weekends than on schooldays (**Table 5**) whereas E-type attending morning schedule overslept by 0133 h on weekend nights. The practice of weekend oversleep, i.e., sleeping in for about 2 hours on weekend mornings to catch up, is believed to suggest that schooldays sleep duration is inadequate (Mindell and Owens, 2010). It should further be noted that E-types attending morning and afternoon classes were comparable in terms of both sleep duration and daytime sleepiness levels. One may posit that there is no weekend oversleep in E-types attending afternoon classes due to a better alignment between their preferred and required sleep-wake schedule. Conversely, the significant weekend oversleep in E-types attending morning classes (>1.5 h) may result from a mismatch between the timing of their circadian system and their sleep-wake cycle. Furthermore, it is relevant that E-types attending morning classes did not differ from M-types attending morning classes with regards to sleep onset, sleep offset, and sleep duration. These results altogether strongly suggest that early school schedule may entail deleterious effects for E-type high school students and that the phenomena of weekend oversleep in adolescents is largely ascribed to school start times.

On the other hand, our results extend the findings of other studies that monitored light exposure in the natural environment. First, the low values of bright light exposure found in the present study (<1 h per day) are in line with previous research performed at the same latitude (Guillemette et al., 1998; Hebert et al., 1998; Martin et al., 2012). Results also show

that students attending morning classes received overall higher levels of light exposure, not only when considering the whole 24h light pattern (in clock time), but also when considering light pattern during the waking hours, in which light was plotted relatively to sleep offset. Further group-by-time comparisons also revealed that the shapes of the curves of light exposure were different, in both 24h light pattern and pattern of light during waking hours. More specifically, when looking at the 24h light pattern, students attending morning classes were exposed to higher light intensity levels in the morning (between 0600 h and 1100 h) compared to students attending afternoon classes, which concurs with that observed by Anacleto and colleagues (Anacleto et al., 2014). Conversely, students attending afternoon classes were exposed to greater levels of light intensity than morning class students between 2100 h and 0100 h. Furthermore, when examining the pattern of light during waking hours, we found that students attending morning classes were exposed to higher levels of light intensity than afternoon students 10 to 14 hours after sleep offset. These results could probably be explained by the fact that waking hours of the morning and afternoon groups occurred at different times of the light-dark cycle. The morning group was more likely to receive high levels of light at later circadian phases as they woke up and were exposed to greater light levels at the end of the day than the afternoon group. Also, the morning group was likely to be exposed to natural light exposure between 10 to 14 hours when returning home from whereas the afternoon group was probably exposed to much lower levels of indoor light at that time. Since the dim-light melatonin onset (DLMO) typically occurs after 14 hours of wake time (Burgess et al., 2003; Martin and Eastman, 2002; Mongrain et al., 2004), one may consider that these higher levels of light exposure in the evening took place in the 4 hours preceding the DLMO for the morning group students. According to the light-induced phase response curve (PRC) theory, this pattern of light experienced by morning class students may foster a circadian phase delay (Khalsa et al., 2003; St Hilaire et al., 2012). Such a hypothesis is interesting since morning class students slept less and reported more sleepiness than afternoon students; as morning students woke up about an hour before going to school, their only option to “catch up” on lost sleep is to go to bed earlier. Yet, their mean sleep onset was at 2258 h, which is only ≈ 1 hour earlier than what found in afternoon class students. As discussed above, there is a strong possibility that these morning students had trouble falling asleep early, as it is well established that adolescent maturation is

accompanied by a delay in circadian phase (Carskadon et al., 1997; Carskadon et al., 1993; Laberge et al., 2001). When considering the light patterns during waking hours, it seems that environmental light exposure may also contribute to phase delay those adolescents, or at least participate in preventing an adaptation to the early school schedule. Therefore, this morning school schedule might not only produce a mismatch with the endogenous circadian phase by being “too early” but could also involve a pattern of light exposure aggravating the underlying sleep-phase delay.

When comparing light exposure patterns between chronotype, we found that M-types received higher levels of light exposure than E-types during morning hours (0800 h - 1200 h) and lower light exposure during evening and night hours (2100 h - 0300 h), concurrent with previous studies (Emens et al., 2009; Goulet et al., 2007; Martin et al., 2012). Also, it is of interest to note that the pattern of light during waking hours indicates that M-type students were exposed to higher light intensity levels than E-types between 9 and 11 hours after sleep offset. This suggests that E-types may have received lesser light levels than M-types during late afternoon or early evening in internal time. A lower level of light during the internal evening has previously been hypothesized to help E-types maintaining entrainment to the 24 hour-day (Emens et al., 2009), as E-types are generally acknowledged for their longer (Duffy et al., 2001) and later circadian period (phase) (Mongrain et al., 2004) compared to M-types. As previously mentioned, lower light exposure in the evening should theoretically limit the magnitude of the phase delay shift, thus preventing a greater misalignment between biological and social time (i.e., social jetlag). Yet, in our study, E-types experienced more sleepiness than M-types, in both school schedules, while being exposed to a putatively protective – or at least less potentially deleterious – pattern of light exposure during their waking hours. The difference in sleepiness levels between E-types and M-type students cannot be explained by differences in mean levels of light and bright light across the 24 h day.

Limitations of the study, however, should be considered when interpreting our results. Some conclusions are based on indirect evidence (e.g., sleep deprivation and circadian misalignment) in a cross-sectional and relatively small sample. Also, this study includes a

number of self-report measures, which might be prone to memory and response biases. This study may also have underestimated weekend oversleep, as data on alarm clock use during weekends was not assessed. Moreover, the time of day when the exams were performed is unknown, which has recently been demonstrated to impact school achievement depending on chronotype (van der Vinne et al., 2015). Furthermore, the external validity to other adolescent populations is questionable since the morning and afternoon school shifts are a quite rare occurrence.

In summary, this study adds to a growing body of evidence suggesting that an early school start time (7:40) is associated with detrimental effects in adolescents in terms of sleep deprivation and daytime sleepiness, even for those with a morning type preference. The afternoon school start time seemingly allowed high school students to drift towards their preferred sleep schedule and did not entail weekend recovery sleep. Further studies should assess longitudinally how consistent is the academic performance when school schedule is advanced or delayed. The effects of a higher level of light exposure in the internal evening of students attending morning classes and/or having a morning type preference must be further specified and substantiated.

Acknowledgements

The authors wish to thank the participants and their parents for their keen participation, as well as the directors and teachers of both Kénogami and Arvida high schools (Saguenay, Quebec, Canada) for their collaboration. Technical support from Dr. Diane B. Boivin, Julie Auclair, Hélène Simard, Marie-Ève Bouchard and Dr. Marc Hébert is gratefully acknowledged. This study was supported by the *Chaire UQAC–Cégep de Jonquière sur les conditions de vie, la santé et les aspirations des jeunes* (VISAJ).

References

- Adolescent Sleep Working Group, Committee on A, and Council on School H (2014) School start times for adolescents. *Pediatrics* 134:642-649.
- Anacleto TS, Adamowicz T, Simões da Costa Pinto L, and Louzada FM (2014) School schedules affect sleep timing in children and contribute to partial sleep deprivation. *Mind, Brain, and Education* 8:169-174.
- Ayotte V, Fournier M, and Riberdy H. (2009). La détresse psychologique des enfants et des adolescents montréalais... l'expression de différentes réalités? Enquête sur le bien-être des jeunes Montréalais – Rapport thématique numéro 2 (pp. 116 pages). Montréal: Agence de la santé et des services sociaux de Montréal, Direction de santé publique.
- Beebe DW (2011) Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 58:649-665.
- Blackburn M-È, Auclair J, Laberge L, Gaudreault M, Veillette S, Lapierre R, Perron M, and Perreault M (2008) Cheminement d'adolescents de 14 à 18 ans. Enquête longitudinale auprès des élèves saguenéens et jeannois (pp. 75 pages). Jonquière: Groupe ÉCOBES, Cégep de Jonquière.
- Boergers J, Gable CJ, and Owens JA (2014) Later school start time is associated with improved sleep and daytime functioning in adolescents. *J Dev Behav Pediatr* 35:11-17.
- Boyer R, Prévile M, Légaré G, and Valois P (1993) La détresse psychologique dans la population du Québec non institutionnalisée : résultats normatifs de l'enquête Santé Québec. *Revue Canadienne de Psychiatrie* 38:339-343.
- Burgess HJ, Savic N, Sletten T, Roach G, Gilbert SS, and Dawson D (2003) The relationship between the dim light melatonin onset and sleep on a regular schedule in young healthy adults. *Behav Sleep Med* 1:102-114.
- Caci H, Robert P, Dossios C, and Boyer P (2005) L'échelle de matinalité pour enfants et adolescents : propriétés psychométriques et effet du mois de naissance. *L'Encéphale* 31:56-64.
- Carrell SE, Maghakian T, and West JE (2011) A's from Zzzz's? The causal effect of school start time on the academic achievement of adolescents. *American Economic Journal - Economic Policy* 3:62-81.

- Carskadon MA (2011) Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatr Clin North Am* 58:637-647.
- Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, and Seifer R (1997) An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. *J Biol Rhythms* 12:278-289.
- Carskadon MA, Harvey K, Duke P, Anders TF, Litt IF, and Dement WC (1980) Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep* 2:453-460.
- Carskadon MA, Vieira C, and Acebo C (1993) Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep* 16:258-262.
- Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzischinsky O, and Seifer R (1998) Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep* 21:871-881.
- Crowley SJ, and Carskadon MA (2010) Modifications to weekend recovery sleep delay circadian phase in older adolescents. *Chronobiol Int* 27:1469-1492.
- Curcio G, Ferrara M, and De Gennaro L (2006) Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev* 10:323-337.
- Dahl RE (2008) Biological, developmental, and neurobehavioral factors relevant to adolescent driving risks. *Am J Prev Med* 35:S278-284.
- Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, Kerkhof GA, and Bogels SM (2010) The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev* 14:179-189.
- Dexter D, Bijwadia J, Schilling D, and Applebaugh G (2003) Sleep, sleepiness and school start times: a preliminary study. *WMJ* 102:44-46.
- Díaz-Morales JF, de León MC, and Sorroche MG (2007) Validity of the Morningness-Eveningness Scale for Children among Spanish adolescents. *Chronobiology International* 24:435-447.
- Díaz-Morales JF, Delgado P, Escribano C, Collado MJ, and Randler C (2012) Sleep beliefs and chronotype among adolescents: The effect of a sleep education program. *Biological Rhythm Research* 43:397-412.

- Díaz-Morales JF, and Escribano C (2014) Consequences of adolescent's evening preference on psychological functioning: a review. *Anales de Psicología* 30:1096-1104.
- Digdon NL (2010) Circadian preference and college students' beliefs about sleep education. *Chronobiol Int* 27:297-317.
- Drake C, Nickel C, Burduvali E, Roth T, Jefferson C, and Pietro B (2003) The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children. *Sleep* 26:455-458.
- Duffy JF, Rimmer DW, and Czeisler CA (2001) Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci* 115:895-899.
- Dumont M, and Beaulieu C (2007) Light exposure in the natural environment: relevance to mood and sleep disorders. *Sleep Med* 8:557-565.
- Edwards F (2010) Early to rise: the effect of daily start times on academic performance. Working Paper, University of Illinois at Urbana-Champaign. Retrieve Available at: http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1628693. Accessed April 20, 2015
- Emens JS, Yuhas K, Rough J, Kochar N, Peters D, and Lewy AJ (2009) Phase angle of entrainment in morning- and evening-types under naturalistic conditions. *Chronobiol Int* 26:474-493.
- Fredriksen K, Rhodes J, Reddy R, and Way N (2004) Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. *Child Dev* 75:84-95.
- Gau SS, Shang CY, Merikangas KR, Chiu YN, Soong WT, and Cheng AT (2007) Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *J Biol Rhythms* 22:268-274
- Giannotti F, and Cortesi F (2002) Sleep patterns and daytime function in adolescence: an epidemiological survey of an Italian high school student sample. In M. A. Carskadon (Ed.), *Adolescent Sleep Patterns: Biological, Social, and Psychological Influences* (pp. 132-147). Cambridge: Cambridge University Press.
- Goulet G, Mongrain V, Desrosiers C, Paquet J, and Dumont M (2007) Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *J Biol Rhythms* 22:151-158.

- Guillemette J, Hebert M, Paquet J, and Dumont M (1998) Natural bright light exposure in the summer and winter in subjects with and without complaints of seasonal mood variations. *Biol Psychiatry* 44:622-628.
- Hansen M, Janssen I, Schiff A, Zee PC, and Dubocovich ML (2005) The impact of school daily schedule on adolescent sleep. *Pediatrics* 115:1555-1561.
- Hebert M, Dumont M, and Paquet J (1998) Seasonal and diurnal patterns of human illumination under natural conditions. *Chronobiol Int* 15:59-70.
- Hinrichs P (2011) When the bell tolls: the effects of school starting times on academic achievement. *Education Finance and Policy* 6:1-22.
- Ilfeld FW (1976) Further validation of a psychiatric symptom index in a normal population. *Psychological Reports* 39:1215-1228.
- Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, and Czeisler CA (2003) A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol* 549:945-952.
- Laberge L, Ledoux E, Auclair J, Thuilier C, Gaudreault M, Veillette S, and Perron M (2011) Risk factors for work-related fatigue in students with school-year employment. *J Adolesc Health* 48:289-294.
- Laberge L, Petit D, Simard C, Vitaro F, Tremblay RE, and Montplaisir J (2001) Development of sleep patterns in early adolescence. *Journal of Sleep Research* 10:59-67.
- Landry M, Tremblay N, Guyon L, Bergeron J, and Brunelle N (2004) La Grille de dépistage de la consommation problématique d'alcool et de drogues chez les adolescents et les adolescentes (DEP-ADO) : développement et qualités psychométriques. *Drogues, santé et société* 3:20-37.
- Lufi D, Tzischinsky O, and Hadar S (2011) Delaying school starting time by one hour: some effects on attention levels in adolescents. *J Clin Sleep Med* 7:137-143.
- Martin JS, Hebert M, Ledoux E, Gaudreault M, and Laberge L (2012) Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiol Int* 29:295-304.
- Martin SK, and Eastman CI (2002) Sleep logs of young adults with self-selected sleep times predict the dim light melatonin onset. *Chronobiol Int* 19:695-707.

- Mindell JA, and Owens JA (2010) *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, and Dumont M (2004) Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J Biol Rhythms* 19:248-257.
- Monk TH, Buysse DJ, Potts JM, DeGrazia JM, and Kupfer DJ (2004) Morningness-eveningness and lifestyle regularity. *Chronobiol Int* 21:435-443.
- Monk TH, Flaherty JF, Frank E, Hoskinson K, and Kupfer DJ (1990) The Social Rhythm Metric. An instrument to quantify the daily rhythms of life. *J Nerv Ment Dis* 178:120-126.
- Owens JA, Belon K, and Moss P (2010) Impact of delaying school start time on adolescent sleep, mood, and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:608-614.
- Pasch KE, Laska MN, Lytle LA, and Moe SG (2010) Adolescent sleep, risk behaviors, and depressive symptoms: are they linked? *Am J Health Behav* 34:237-248.
- Perkinson-Gloor N, Lemola S, and Grob A (2013) Sleep duration, positive attitude toward life, and academic achievement: the role of daytime tiredness, behavioral persistence, and school start times. *J Adolesc* 36:311-318.
- Perron M, Gaudreault M, Veillette S, and Richard L (1999) Trajectoires d'adolescence : stratégies scolaires, conduites sociales et vécu psychoaffectif. *Faits saillants de la série II. Série Enquête régionale 1997 : Aujourd'hui, les jeunes du Saguenay-Lac-Saint-Jean*. Jonquière: Groupe ÉCOBES.
- Preckel F, Lipnevich AA, Schneider S, and Roberts RD (2011) Chronotype, cognitive abilities, and academic achievement: a meta-analytic investigation. *Learning and Individual Differences* 21:483-492.
- Randler C (2008) Psychometric properties of the German version of the Composite Scale of Morningness. *Biological Rhythm Research* 39:151-161.
- Randler C (2011) Association between morningness-eveningness and mental and physical health in adolescents. *Psychol Health Med* 16:29-38.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, and Meroz M (2004) A marker for the end of adolescence. *Curr Biol* 14:R1038-1039.

- Roenneberg T, Wirz-Justice A, and Meroow M (2003) Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms* 18:80-90.
- St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SB, Kronauer RE, Czeisler CA, and Lockley SW (2012) Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *J Physiol* 590:3035-3045.
- Teen and sleep, National Sleep Foundation. 2006. Retrieved Available at: <http://sleepfoundation.org/sleep-polls-data/sleep-in-america-poll/2006-teens-and-sleep>; Accessed April 20, 2015
- Tzischinsky O, and Shochat T (2011) Eveningness, sleep patterns, daytime functioning, and quality of life in Israeli adolescents. *Chronobiol Int* 28:338-343.
- Urban R, Magyarodi T, and Rigo A (2011) Morningness-eveningness, chronotypes and health-impairing behaviors in adolescents. *Chronobiol Int* 28:238-247.
- van der Vinne V, Zerbini G, Siersema A, Pieper A, Meroow M, Hut RA, Roenneberg T, Kantermann T (2015) Timing of examinations affects school performance differently in early and late chronotypes. *J Biol Rhythms* 30:53-60.
- Wahlstrom K (2002) Changing times: findings from the first longitudinal study of later high school start times. *NASSP Bulletin* 86:3-21.
- Wittmann M, Dinich J, Meroow M, and Roenneberg T (2006) Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 23:497-509.
- Wolfson AR, and Carskadon MA (1998) Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Dev* 69:875-887.
- Wolfson AR, Spaulding NL, Dandrow C, and Baroni EM (2007) Middle school start times: the importance of a good night's sleep for young adolescents. *Behav Sleep Med* 5:194-209.

Table 1. Sociodemographic, School, Behavioral, and Health Variables of Students Attending Morning and Afternoon School Shifts.

	Morning Schedule (n=24)	Afternoon Schedule (n=33)	All Students (n=57)
Age, y, mean \pm SEM	14.5 \pm 0.5	15.3 \pm 0.3	15.0 \pm 0.3
Sex, %			
Male	41.7	39.4	40.4
Female	58.3	60.6	59.6
Grade point average, mean \pm SEM			
French score	76.0 \pm 2.5	78.1 \pm 1.4	77.2 \pm 1.3
Math score	68.9 \pm 4.0	75.0 \pm 1.7	72.4 \pm 2.0
High level of school satisfaction, %	58.3	51.5	54.4
SRM-17, mean \pm SEM	2.7 \pm 0.2	2.9 \pm 0.1	2.8 \pm 0.1
Chronotype, mean \pm SEM	27.6 \pm 1.0	26.9 \pm 0.9	27.2 \pm 0.6
Morning types, n (%)	7 (29.2)	9 (27.3)	16 (28.1)
Intermediate types, n (%)	11 (45.8)	15 (45.5)	26 (45.6)
Evening types, n (%)	6 (25.0)	9 (27.3)	15 (26.3)
Sleepiness, mean \pm SEM *	14.4 \pm 0.7	11.7 \pm 0.8	12.8 \pm 0.6
High psychological distress, %	29.2	21.2	24.6
Alcohol at least once a month, %	29.2	36.4	33.3

SRM-17 = Social Rhythm Metric-17

* $p < 0.05$

Table 1. Sociodemographic, school, behavioral and health variables of students attending morning and afternoon school shifts. GPA = Grade Point Average. SRM-17 = Social Rhythm Metric-17. SEM = standard error of the mean.

Table 2. Sleep parameters (mean \pm SEM) of students according to school schedule timing

	Morning Schedule (n=24)	Afternoon Schedule (n=33)
Sleep onset, h ***	2258 \pm 8 min	0014 \pm 13 min
Schooldays ***	2239 \pm 10 min	2352 \pm 13 min
Weekend **	2351 \pm 12 min	0109 \pm 20 min
Sleep offset, h ***	0648 \pm 7 min	0840 \pm 11 min
Schooldays ***	0618 \pm 7 min	0831 \pm 11 min
Weekend *	0810 \pm 15 min	0902 \pm 15 min
Sleep duration, h:min *	06:57 \pm 10 min	07:30 \pm 8 min
Sleep efficiency, %	82.7 \pm 0.7	82.2 \pm 0.7
Weekend delay, min	72 \pm 14	77 \pm 17
Weekend oversleep, min ***	41 \pm 16	-46 \pm 13

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Table 2: Sleep parameters (mean \pm SEM) of students according to school schedule timing. SEM = standard error of the mean.

Table 3. Sociodemographic, school, behavioral, and health variables of students according to chronotype.

	Morning Types (n=16)	Intermediate Types (n=26)	Evening Types (n=15)	Post hoc tests
Age, y, mean \pm SEM *	13.7	15.5	15.4	M < I, E
Sex, %				
Male	43.8	38.5	40.0	n.s.
Female	56.2	61.5	60.0	n.s.
School schedule shift, %				
Morning (Arvida)	43.8	42.3	40.0	n.s.
Afternoon (Kénogami)	56.2	57.7	60.0	n.s.
Grade point average, mean \pm SEM				
French score	79.5 \pm 2.2	76.4 \pm 2.4	76.1 \pm 1.9	n.s.
Math score	72.1 \pm 3.4	72.9 \pm 3.3	71.8 \pm 3.9	n.s.
High level of school satisfaction, %	75.0	53.8	33.3	n.s.
SRM-17, mean \pm SEM **	3.3 \pm 0.2	2.6 \pm 0.1	2.7 \pm 0.2	M > I, E
Sleepiness, mean \pm SEM ***	9.9 \pm 1.0	12.9 \pm 0.7	15.7 \pm 1.2	M < E
High psychological distress, % *	6.3	26.9	40.0	M < E
Alcohol at least once a month, % **	0.0	50.0	40.0	M < I, E

M = Morning-types; I = Intermediate-types; E = Evening-types; SRM-17 = Social Rhythm Metric-17.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Table 3: Sociodemographic, school, behavioral, and health variables of students according to chronotype. GPA = Grade Point Average. SRM-17 = Social Rhythm Metric - 17. SEM = standard error of the mean.

Table 4. Sleep parameters (mean \pm SEM) of students according to chronotypes

	Morning Types (n=16)	Intermediate Types (n=26)	Evening Types (n=15)	Post hoc tests
Sleep onset, h ***	2249 \pm 7 min	2346 \pm 13 min	0032 \pm 22 min	M < I, E
Schooldays ***	2228 \pm 9 min	2325 \pm 13 min	0012 \pm 20 min	M < I, E
Weekend *	2349 \pm 15 min	0040 \pm 16 min	0119 \pm 38 min	M < I < E
Sleep offset, h **	0719 \pm 10 min	0746 \pm 16 min	0839 \pm 21 min	M < I < E
Schooldays *	0705 \pm 12 min	0728 \pm 17 min	0819 \pm 24 min	M < I < E
Weekend *	0808 \pm 20 min	0833 \pm 14 min	0926 \pm 22 min	M < I < E
Sleep duration, h:min	7:37 \pm 10 min	7:04 \pm 11 min	7:14 \pm 12 min	n.s.
Sleep efficiency, %	83.5 \pm 1.0	81.9 \pm 0.7	82.1 \pm 1.1	n.s.
Weekend delay, min	81 \pm 19	76 \pm 12	67 \pm 32	n.s.
Weekend oversleep, min	1 \pm 31	-10 \pm 16	-18 \pm 15	n.s.

M = Morning Types; I = Intermediate Types; E = Evening Types

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001

Table 4: Sleep parameters (mean \pm SEM) of students according to chronotype. SEM = standard error of the mean.

Table 5. Sleep parameters (mean \pm SEM) of M-type and E-type students by school schedule

	Morning Types (n=16)		Evening Types (n=15)	
	Morning Schedule (n=7)	Afternoon Schedule (n=9)	Morning Schedule (n=6)	Afternoon Schedule (n=9)
Sleepiness score	12.3 \pm 1.5 * †	8.1 \pm 1.0 * ††	16.5 \pm 1.0 †	15.1 \pm 1.9 ††
Sleep onset, h	2237 \pm 6 min	2258 \pm 10 min ††	2317 \pm 20 min **	0122 \pm 23 min ** ††
Sleep offset, h	0647 \pm 11 min **	0744 \pm 11 min ** ††	0713 \pm 13 min ***	0937 \pm 15 min *** ††
Sleep duration, h:min	7:14 \pm 11 min *	7:55 \pm 14 min *	6:59 \pm 17 min	7:23 \pm 17 min
Sleep efficiency, %	82.9 \pm 1.8	84.1 \pm 1.1	82.8 \pm .9	81.7 \pm 1.7
Weekend delay, h:min	1:58 \pm 31 min	0:52 \pm 21 min	0:33 \pm 22 min	1:29 \pm 51 min
Weekend oversleep, h:min	-0:05 \pm 25 min †	-0:28 \pm 20 min	1:33 \pm 37 min ** †	-1:01 \pm 32 min **

* p < 0.05, ** p < 0.01 (difference between Morning Types attending morning and afternoon school schedule)

** p < 0.01, *** p < 0.001 (difference between Evening Types attending morning and afternoon school schedule)

† p < 0.05 (difference between Morning Types and Evening Types attending morning school schedule)

†† p < 0.01 (difference between Morning Types and Evening Types attending afternoon school schedule)

Table 5: Sleep parameters (mean \pm SEM) of M-type and E-type students by school schedule. SEM = standard error of the mean.

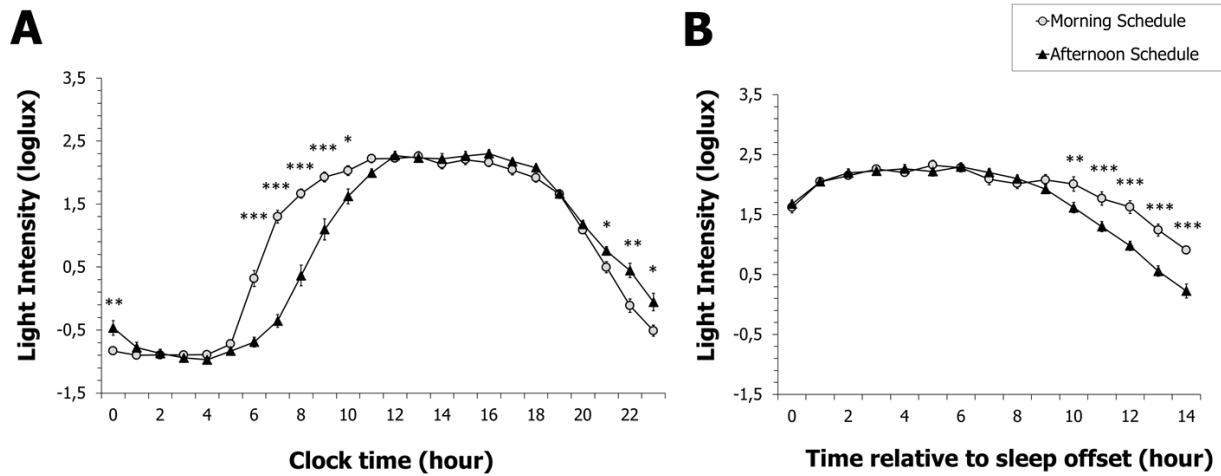


Figure 14. Comparisons between school (Morning vs. Afternoon) schedules of hourly patterns of light exposure **(A)** over 24 h, relative to clock time and **(B)** during waking hours, relative to sleep offset (0 = sleep offset; 1 = one hour after sleep offset; 2 = two hours after sleep offset, etc.). Asterisks indicate significant intergroup difference (* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$).

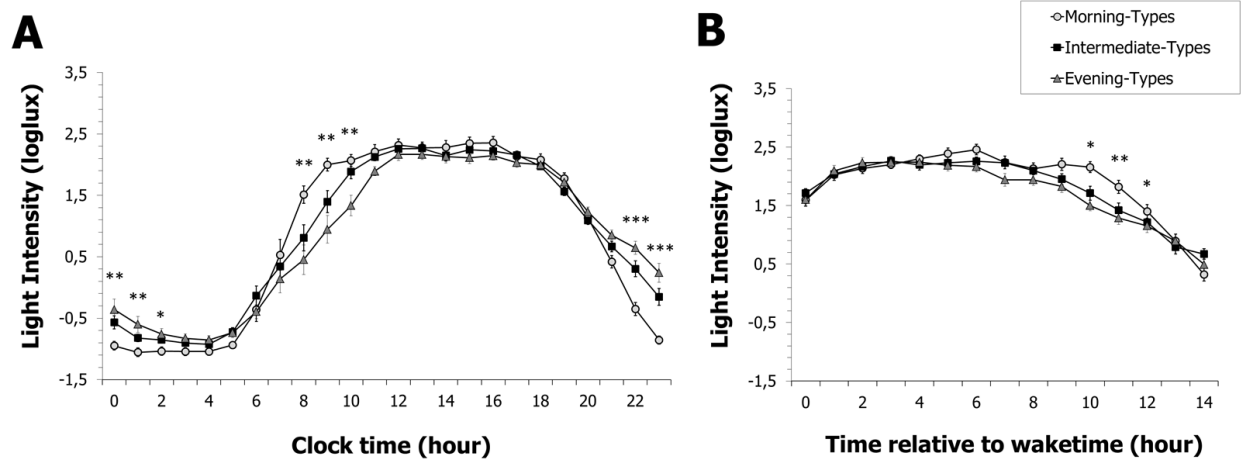


Figure 15. Comparisons between chronotypes of hourly patterns of light exposure (**A**) over 24 h, relative to clock time and (**B**) during waking hours, relative to sleep offset (0 = sleep offset; 1 = one hour after sleep offset; 2 = two hours after sleep offset, etc.). Asterisks indicate significant intergroup difference (* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$).

Chapitre 2: Day and night shift schedules are associated with lower sleep quality in Evening-Types.

Deuxième article

Publié dans *Chronobiology International* (juin 2015) sous la référence :

Martin JS, Laberge L, Sasseville A, Bérubé M, Alain S, Houle J, Hébert M. (2015). Day and night shift schedules are associated with lower sleep quality in Evening-types. *Chronobiol Int.* 32(5):627-36.

Résumé

Dans la dernière décennie, le chronotype a été identifié comme facteur potentiel modulant l'adaptation au travail sur quarts rotatifs. Plus particulièrement, on rapporte que les types Soir sont de meilleurs dormeurs et ont une meilleure adaptation subjective aux quarts de nuit. À l'opposé, il a également été rapporté que les types Soir ont plus de problèmes de sommeil suivant les quarts de jour. Or, le sommeil durant les quarts de jour est peu investigué dans les études portant sur les quarts rotatifs. L'objectif de cette étude était de comparer le sommeil actigraphique, l'exposition à la lumière et le niveau d'activité entre les chronotypes et ce pour des quarts de jour et des quarts de nuit, chez des travailleurs sur quart rotatifs. Trente-neuf policiers patrouilleurs de nuit travaillant sur un horaire rotatif rapide ont participé à cette étude. Les sujets ont complété le *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ). Le sommeil, la lumière et l'activité motrice ont été monitoré par actigraphie durant 4 quarts de jour consécutifs et 4 quarts de nuit consécutifs (horaire des quarts de nuit: 00:00 h – 07:00 h; horaire des quarts de jour: 07:00 h – 15:00 h). Aucun sujet n'a été catégorisé de type Matin. Les types Soir (n=13) présentaient une qualité de sommeil plus faible que les types Intermédiaires (n=26). Les types Soir passaient aussi plus de temps éveillés après l'initiation du sommeil, de même que plus de temps au lit une fois éveillés. Les types Soirs démontraient également un sommeil plus fragmenté. De plus, lorsque les siestes étaient prises en compte, les types Soir avaient une plus courte durée de sommeil totale que les types Intermédiaires durant les quarts de jour. En résumé, les types Soir ont démontré plus de problèmes de sommeil dans cette étude, et ce durant les quarts de jour comme les quarts de nuit. Ces différences ne peuvent être imputées aux opportunités de sommeil, à l'exposition à la lumière, ou au niveau d'activité. Cette étude réitère l'importance d'étudier le chronotype lors d'études sur le travail rotatif, et remet en question l'assomption que les types Soir s'adaptent mieux aux quarts de nuit. Les études futures doivent évaluer également comment se comparent les types Matin aux types Soir en termes de qualité et quantité de sommeil en contexte de travail rotatif.

Title:

“Day and night shift schedules are associated with lower sleep quality in Evening-Types”

Authors and affiliations:

Jeanne Sophie Martin^{a,d}, Luc Laberge^{b,c}, Alexandre Sasseville^a, Marilie Bérubé^a, Samuel Alain^a, Jérôme Houle^a, Marc Hébert^{a,d}

^a Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, Québec, Canada

^b ÉCOBES - Recherche et transfert, Cégep de Jonquière, Saguenay, Québec, Canada

^c Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada

^d Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Université Laval, Québec, Québec, Canada

Source of support:

Canadian Institutes of Health Research (CIHR)

Address correspondence and reprint request:

Marc Hébert, Ph.D.

Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (CRIUSMQ)

2601 de la Canardière

F4500, Québec, QC, Canada

G1J 2G3

418-663-5000, 4765 (tel.)

E-mail: marc.hebert@crulrg.ulaval.ca

Abstract

Eveningness has been suggested as a facilitating factor in adaptation to shift work, with several studies reporting evening chronotypes (E-types) as better sleepers when on night shifts. Conversely, eveningness has been associated with more sleep complaints during day shifts. However, sleep during day shifts has received limited attention in previous studies assessing chronotypes in shift workers. Environmental light exposure has also been reported to differ between chronotypes in day workers. Activity is also known to provide temporal input to the circadian clock. Therefore, the aim of this study was to compare objective sleep, light exposure, and activity levels between chronotypes, both during night shifts and day shifts. Thirty-nine patrol police officers working on a fast-rotating shift schedule (mean age \pm SD: 28.9 \pm 3.2 yrs; 28 males) participated in this study. All subjects completed the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ). Sleep and activity were monitored with actigraphy (Actiwatch-L; Mini-Mitter/Respironics, Bend, OR) for 4 consecutive night shifts and 4 consecutive day shifts (night work schedule: 00:00 h – 07:00 h; day work schedule: 07:00 h – 15:00 h). Sleep and activity parameters were calculated with Actiware software. MEQ scores ranged from 26 to 56; no subject was categorized as Morning-type. E-types (n=13) showed significantly lower sleep efficiency, longer snooze time, and spent more time awake after sleep onset than Intermediate-types (I-types, n=26) for both night and day shifts. E-types also exhibited shorter and more numerous sleep bouts. Furthermore, when napping was taken into account, E-types had shorter total sleep duration than I-types during the day shifts. E-types were more active during the first hours of their night shift when compared to I-types. Also, all participants spent more time active and had higher amount of activity per minute during day shifts when compared to night shifts. No difference was found regarding light exposure between chronotypes. In conclusion, sleep parameters revealed poorer sleep quality in E-types for both the night and day shifts. These differences could not be explained by sleep opportunity, light exposure or activity levels. This study challenges the notion that E-types adapt better to night shifts. Further studies must verify whether E-types exhibit lower sleep quality than M-types.

INTRODUCTION

Shift work has numerous effects on the temporal organisation of human physiology and behavior (Herichova, 2013). Shift workers' atypical schedules generally lead to circadian misalignment, which occurs when physiological or behavioural functions are temporally displaced relatively to clock time or to other bodily functions (Boivin et al., 2007; Foster & Wulff, 2005). The most commonly reported complaints about shift work are similar to those observed in jet lag: impaired sleep and reduced functioning during waking hours, with sleepiness and sudden drops of vigilance during the night shift (Åkerstedt, 2003; Rajaratnam & Arendt, 2001). Over the years, the impact of shift work has been extended to numerous systems, including cardiovascular (e.g., coronary heart disease, hypertension), metabolic (e.g., diabetes, obesity), immune (e.g., lymphocytes and NK cells activity), and mental (e.g. oxydative stress, anxiety) systems (Froy, 2010; Guo et al., 2013; Özdemir et al., 2013; Nagai et al., 2011; Selvi et al., 2010). Also, peripheral clock gene expression was shown to be disturbed (Bracci et al., 2014; Takahashi et al., 2008). These findings altogether raise concerns about the potential deleterious (even carcinogenic) effects of shift schedules on human health (Schernhammer et al., 2001). Consequently, there is a keen interest in the scientific community to gain a better understanding of what parameters improve (or worsen) the shift work experience.

Chronotype (or circadian typology), defined as the phase-relationship between one's sleep-wake cycle and formal clock time (Roenneberg et al., 2003), has repeatedly been suggested as a factor that can potentially mediate adaptation to shift work (Erren & Morfeld, 2014; Richter et al., 2011). Individuals with early (i.e., morningness) and late (i.e., eveningness) sleep-wake schedules are usually classified respectively as Morning-types (M-types) and Evening-types (E-types); those with in-between sleep-wake preference are categorized as Intermediate-types (I-types) (Horne & Östberg, 1976). More particularly, it has been suggested that eveningness could lead to better adaptability to shift work, based on evidence of their higher subjective and objective circadian adaptation to night shifts (Costa et al., 2014; Costa, 2003; Crowley et al., 2003; Gander et al., 1993; Härmä, 1993; Ostberg, 1973), sleep quality and alertness, and levels of subjective job satisfaction and quality of life (Hilliker et al., 1992; Saksvik et al., 2011; Smith et al., 2005).

It should, however, be emphasized that the impact of chronotype on shift work may depend on the type of shift (night or day) considered (Erren & Morfeld, 2014). In fact, Juda and colleagues' study (2013b), with the use of the Munich Chronotype Questionnaire for Shift Workers (MCTQshift; Juda et al., 2013a), revealed an interaction between chronotype and the type of shift, with E-types having more sleep disturbances during day shifts, and M-types during night shifts. Gamble et al. (2011), using a modified version of the Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ; Roenneberg et al., 2003) also reported that M-types were better adapted to day shifts and less adapted to night shifts, while E-types had intermediary adaptation to both shifts. Even though night shifts are generally acknowledged as having more prominent effects on sleep than day shifts (Newey et al., 2004; Smith & Folkard, 1993), some evidence suggest that day shifts may also impact negatively upon sleep (Åkerstedt, 1995; 2003; Folkard & Barton, 1993). Yet, day shifts are rarely considered in shift work studies, and to our knowledge, no study has compared objective sleep data during night shifts and day shifts between chronotypes.

Light exposure is the main external/environmental zeitgeber of circadian rhythms and sleep-wake cycle (Czeisler et al., 1989). Both experimental and naturalistic studies have reported that the timing of sleep as well as the level of circadian adaptation to night shifts appear to be influenced by the pattern of environmental light exposure (Appleman et al., 2013; Dumont et al., 2001; Eastman et al., 1995a; Eastman and Martin, 1999; James et al., 2004; Koller et al., 1994; Papantoniou et al., 2014). Furthermore, differences in light exposure patterns have previously been reported between chronotypes in non-shift workers adults (Goulet et al., 2007; Martin et al., 2012). Interestingly, it was also shown that motor or physical activity, albeit a weaker zeitgeber than light exposure, can also provide temporal input to the circadian clock (Eastman et al., 1995b; Van Reeth et al., 1994). Moreover, it is well recognized in both healthy populations and populations with specific health problems that more physical activity during waking hours is associated with better sleep (Cheville et al., 2013; Lambiase & Thurston, 2013; Lang et al., 2013; Passos et al., 2011; Youngstedt, 2005). To our knowledge, no study has though compared chronotypes as regard light exposure and activity profiles during day shifts and night shifts. The aim of this study was therefore to monitor sleep,

activity, and light exposure in shift workers in a naturalistic setting, during both day shifts and night shifts, and to compare these variables between chronotypes.

MATERIAL AND METHODS

Subjects

Thirty-nine healthy patrol police officers of Quebec City metropolitan area (46°82'N) aged 22 to 36 years (mean age: 28.9 ± 3.2 ; 28 males) participated in this study. All subjects worked on the same five-week counterclockwise fast rotating shift schedule (i.e., ≥ 1 shift changes per week, according to the definition of Juda et al. (2013b)), with the same sequence of \approx 08:00 h-shift (3 day shifts, 3 off, 3 night shifts, 3 off, 3 evening shifts, 2 off, 4 day shifts, 2 off, 4 night shifts, 2 off, 4 evening shifts, 2 off). Each participant reported being in good physical and psychological health. No participants had evidence of sleep disorders or affective seasonal disorder (as assessed by the Sleep Disorders Questionnaire 2.0 (SDQ; Douglas et al., 1994) and the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ; Rosenthal et al., 1984)), and all were nonsmokers. Moreover, none reported transmeridian flights in the 3 months prior to the study, being pregnant or lactating. This study was approved by the research ethics committee of the Centre de Recherche de l'Institut en Santé Mentale de Québec (Laval University, Québec, QC, Canada). Each subject gave informed written consent and received financial compensation for their participation. This study protocol conforms to international ethical standards (Portaluppi et al., 2010).

Protocol

Subjects were requested to fill the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ; Horne & Östberg, 1976), and to wear an actigraph (Actiwatch-L, Philips Respironics, OR) for 4 consecutive night shifts and 4 consecutive day shifts. Data collection took place all year round, between January and December. Participants were instructed to wear the actigraph continuously on their non-dominant wrist (except for showering) and to fill a daily sleep diary. Subjects were also instructed to avoid covering the device with clothes and to take note of periods when the monitor was not worn. Typical night shifts began at 00:00 h and ended at approximately 07:00 h while typical day shifts began 07:00 h and ended at approximately

15:00 h; evening shifts took place between 15:00 h and 23:00 h. Police officers always started their shifts with a 20-30 min briefing with their teammates before beginning patrolling. As our primary goal was to investigate sleep, activity, and light exposure in a naturalistic setting, subjects were asked to keep their habitual sleep schedules and activities of daily living.

Data Analysis

Actigraphic data were recorded with 30-sec epochs and were analyzed with Actiware 5.71 (Philips Respironics, Bend, OR). Rest and active intervals were established manually, according to the self-reported "rise time" and "bed time" from subjects' sleep diary. Each actogram was carefully inspected in order to exclude artefacts, namely off-wrist occurrences reported in the diary and episodes of sudden dim light that did not match information provided in the diary. Light data ≤ 0.1 lux during active intervals were considered as clothing artefacts and therefore excluded.

Sleep analysis

Ten sleep parameters were derived from the software for the analysis of sleep during the main sleep episode (MSE): time spent in bed (TiB), i.e., the time spent in bed between bed time and rise time, sleep onset, i.e., the clock time when the subject fell asleep, sleep offset, i.e., the clock time when the subject woke up, sleep duration, i.e., time spent asleep between sleep onset and sleep offset, sleep latency, i.e., time before falling asleep (sleep onset), wake after sleep onset (WASO), i.e., time spent awake after sleep onset and before sleep offset, snooze time, i.e., time elapsed between end of sleep episode (sleep offset) and going out of bed, % of sleep efficiency, i.e., sleep duration / time spent in bed X 100, number of sleep bouts, i.e., number of episodes with continuous sleep epochs (between sleep onset and sleep offset), and sleep bouts average length, i.e., mean duration of sleep bouts (between sleep onset and sleep offset). The sensitivity of wake detection was set to medium.

Naps were also screened and scored on actograms using subjects' self-reported information from the sleep diary. The sleep duration parameter (from the Actiware 5.71 software) was used to assess the time spent asleep during naps. We manually calculated total sleep duration

by adding each nap sleep duration to the MSE sleep duration, and then averaged each total sleep duration per day, or more explicitly:

$$\text{Total sleep duration} = \frac{\sum_{k=1}^{n=4} \text{MSE sleep duration} + \text{Nap sleep duration}}{n} \quad (1)$$

where n is the number of days. Naps were defined as shorter sleep episodes (and identified as naps by the subject in his sleep diary) occurring after a greater sleep episode (identified as the main sleep episode by the subject in his sleep diary). In this study, subjects who took naps had a maximum of one nap per day and the main sleep episode was always before the nap. Thus, in the total sleep duration parameter, naps were added to the prior main sleep episode.

Activity Analysis

Actiware software generates two types of activity data. Firstly, it can provide the raw score of activity for each epoch, and secondly, it can categorize an epoch as "mobile" or "immobile" (if the score of activity per epoch of 30 sec < 2 , the epoch is scored as "immobile"; if activity per 30 sec ≥ 2 , the epoch is scored as "mobile"). Using Actiware, the average activity per minute was calculated, as well as the average mobile time per day, i.e., number of hours spent when activity > 0 , the percentage of mobile time per day, i.e., mobile time / 24 h X 100, the number of mobile bouts, i.e., number of episodes of continuous activity per day, and the mobile bouts duration, i.e., mean duration of mobile bouts.

In order to describe subjects' daily activity pattern, raw activity data was averaged for each clock hour. Raw scores of activity per epoch were first log-transformed to achieve Gaussian distribution and confirmed using the Shapiro-Wilk normality test. Using the procedure described in Martin et al. (2012), hourly means of activity were computed for hours containing more than 30 min of valid data. A second profile of activity was also created respectively to time relative to wake time (wake time = 00:00 h, one hour after wake time = 01:00 h, *etc.*), in order to depict activity during waking hours. Considering that subjects spent ≈ 17 h out of bed, we built the profile with the 16 hours consecutive to wake time.

Light Exposure Analysis

As for activity analysis (see previous section), hourly light profiles were created; firstly, a 24-h light profile (in formal clock time), and secondly a light profile during waking hours (with hourly means plotted relatively to wake time). Hourly means had to contain more than 30 min of valid data to be considered in the profiles. Light data were normalized with log-transformation as well. Data from natural sunrises and photoperiods (i.e. time of natural illumination per day) were collected from the meteorological database of the National Research Council of Canada, Government of Canada (for url, see **References** section).

Statistical Analysis

Means are presented with standard deviation (\pm SD) unless stated otherwise. Pearson Chi-Square (χ^2) tests were used to assess relationship between chronotype and age, gender, body-mass index (BMI), number of years working under rotating shift schedule, as well as season and month of data collection. Mixed models were used to compare sleep and activity parameters between chronotype and between shift types (night or day). Also, mixed model were used to 1) compare MSE sleep duration between napping and non-napping subjects (with chronotype and night/day shifts included as factors in the model), 2) compare 24-h activity profiles, 24-h light profiles, as well as activity profiles and light profiles during waking hours and 3) compare photoperiods and sunrises during data collection between chronotypes and between night shift and day shifts. All matrices of covariance in mixed models were chosen according to the Akaike information criterion. In this regard, compound symmetry matrices were used for all variables, except for the variable “number of sleep bouts”, in which a diagonal matrix showed a better model fit. One-Way ANOVAs were used for *posthoc* comparisons (with Bonferroni corrections) and Tamhane’s T2 was use when homoscedasticity was not assumed. Relationships between total sleep duration, sleep efficiency and raw scores at the MEQ were also assessed *a posteriori* with Pearson’s correlations coefficients, in each type of shift (night or day). SPSS 15.0 software was used for statistical analysis and bilateral significance threshold was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Socio-demographic data

According to the MEQ, 26 subjects (66.7%; mean age 29.5 ± 3.2 yrs; 8 females) were categorized as Intermediate-types (I-types), 13 subjects (33.3%; mean age 27.8 ± 2.8 yrs; 3 females) as Evening-types (E-types) and none as Morning-types (M-types). MEQ scores ranged from 26 to 56, with an average score of 44.9 ± 7.4 . Age, gender, BMI, and number of years working as police patrol officers on rotating shift schedules did not differ with chronotype. Also, proportions of chronotype did not vary between seasons or months during which data collection occurred. In addition, the timing of sunrises did not differ between chronotypes ($06:15 \pm 00:54$ vs. $06:13 \pm 00:54$ during the night shift condition, and $06:17 \pm 00:44$ vs. $06:20 \pm 00:35$ during the day shifts condition, for E-types and I-types, respectively). Moreover, the length of the natural photoperiods during data collection was not different between chronotypes ($12:59 \pm 02:33$ vs. $12:47 \pm 02:29$ during the night shifts condition, and $12:52 \pm 01:18$ vs. $12:39 \pm 01:18$ during the day shifts condition, for E-types and I-types, respectively).

Sleep parameters: main sleep episode

Table 6 presents sleep parameters of E-types and I-types, during night shifts and day shifts. Mixed models showed that E-types presented lower MSE sleep efficiency than I-types during both night and day shifts ($F(1,37)= 20.189$; $p<0.001$). Also, MSE snooze time and WASO were different between chronotypes, with E-types having longer snooze time ($F(1,37)=5.027$; $p<0.05$) and spending more time awake after sleep onset ($F(1,37)=10.077$; $p<0.01$) during both night and day shifts. Furthermore, MSE sleep bouts were shorter ($F(1,37)=6.415$; $p<0.05$) and more numerous ($F(1,37)=5.795$; $p<0.05$) for E-types' sleep, in both night and day shifts. A statistical trend toward higher MSE sleep latency in E-types was also observed ($F(1,37)=3.83$; $p=0.058$) (no difference between night and day shifts). MSE sleep onset and sleep offset were not different between chronotypes for both night and day shifts. As regards MSE sleep duration and TiB, no statistical difference was found between chronotypes, but a difference between night and day shifts was observed, with all subjects having longer MSE sleep duration ($F(1,37)=8.051$; $p<0.01$) and spending more time in bed ($F(1,37)=9.044$; $p<0.01$) during day shifts than night shifts. Of note, E-types and I-types exhibited almost the

same MSE sleep durations during night shifts (05:30 h vs. 05:29 h), while E-types tended to sleep about 30 min less than I-types during day shifts (05:40 h vs. 06:13 h); this interaction did not tough reach statistical significance ($F(1,37)=2.881$; $p=0.098$). Pearson's correlation showed a positive relationship between MEQ scores and sleep efficiency during both night shifts ($r=0.462$; $p<0.01$) and day shifts ($r=0.442$; $p<0.01$).

Sleep parameters: napping behavior

When on night schedule, 5/13 E-types and 14/26 I-types took naps, that is about half of the subjects (48.7%) taking secondary sleep episodes. When on day shift schedules, 3/13 E-types and 7/26 I-types took naps, which represent about one quarter of subjects (25.6%). Subjects who took naps in this sample never took more than one nap per day (see **Table 8** in supplemental data for detailed information on naps). Mean sleep duration during naps was not different between chronotypes, but differed between shifts, with an average of 01:52 h during night shifts and 00:28 h during day shifts ($F(1,24.25)=18.742$; $p<0.001$).

On the relationship between napping/non-napping subjects and MSE sleep duration, mixed models revealed a significant interaction ($F(1,65.162)=9.491$; $p<0.01$) indicating that subjects who took naps in the night schedule had initially shorter MSE sleep duration than non-napping subjects (05:04 h vs. 05:53 h), whereas subjects taking naps in the day schedule initially exhibited longer MSE sleep duration than non-napping subjects (06:32 vs. 05:52 h). No difference between chronotypes was found however as regard MSE sleep duration in napping and non-napping subjects.

Total Sleep duration

Regarding total sleep duration (nap + main sleep episodes), mixed models revealed a significant interaction between chronotypes during the day shifts, with E-types having shorter total sleep duration than I-types (05:42 h vs. 06:22 h; $F(1,37)=8.179$; $p<0.01$). Total sleep duration was not different between night shifts and day shifts. Pearson's correlations revealed a statistical trend between MEQ scores and total sleep duration during day shifts ($r=0.272$; $p=0.084$), and no relationship between MEQ scores and total sleep duration during night shifts.

Activity parameters and profiles

Average activity per minute (**Table 7**) was not different between chronotypes but was higher during day shifts compared to night shifts ($F(1,37)=9.279$; $p<0.01$). As expected, subjects spent more time mobile ($F(1,37)=47.579$; $p<0.001$) and exhibited a higher percentage of mobile time during day shifts ($F(1,37)=16.507$; $p<0.001$), with no difference between chronotypes. While number of mobile bouts did not differ between night and day shifts, the length of mobile bouts was longer during day shifts ($F(1,37)=11.630$; $p<0.01$), with, again, no difference between chronotypes.

Figure 16 presents the 24-h activity profiles, relative to formal clock time. No difference between chronotypes was found during night and day shifts. As expected, subjects were on average more active during day shifts ($F(1,37)=21.453$; $p<0.001$) than night shifts, and shift-by-time interactions revealed that the shape of activity profiles was significantly different between night and day shifts ($F(9.47,350.4)=275,538$; $p<0.001$).

Regarding activity profiles during the waking hours (relatively to wake time), mixed models revealed that chronotypes had different patterns of activity during the night shifts ($F(6.897,308.959)=2.408$; $p<0.01$); *post hoc* comparisons revealed that E-types had higher levels of activity than I-types between 07:00 h and 09:00h after wake time and between 10:00 h and 11:00 h after wake time (**Figure 17A**). Shift-by-time interactions were also found ($F(8.3631,284.335)=34.648$; $p<0.001$), indicating that patterns of waking activity differed between night shifts and day shifts (**Figure 17B**).

Light exposure

No difference was found between chronotypes regarding 24-h light profiles (**Figure 18**) and light profiles during waking hours (**Figure 19**). Light exposure was higher during day shifts when compared to night shifts, both in 24-h profiles and in profiles during waking hours ($F(1,35)=24.672$; $p<0.001$ and $F(1,35)=65.425$, $p<0.001$; respectively). As expected, shift-by-time interactions revealed that the shape of light profiles were different between night shifts and day shifts, both for 24-h light profiles and for light profiles during waking hours

($F(5.607, 168.200)=119.336$; $p<0.001$, and $F(10.022, 220.478)= 20,912$; $p<0.001$, respectively).

DISCUSSION

This naturalistic study reported interesting information about the sleep behavior and strategies in a sample of fast rotating patrol police officers, during both night and day shifts. Results showed that the night shift's main sleep episode (MSE) duration was about half-an-hour shorter than the day shift's. However, when naps were taken into account, no difference in total sleep durations was observed, with all subjects sleeping about 6 h. In fact, about half of the workers were taking naps when on night schedule, while about one quarter of the workers took naps when on day schedule. Yet, nap sleep duration during the night shifts was approximately one-hour-and-a-half longer than during the day shifts. These results suggest that even though patrol officers slept less during their MSE in the night shifts, they were inclined to compensate the loss of sleep with longer naps. In this regard, results also showed that subjects who took naps during the night schedule were those having the shorter MSE durations.

This study also reported objective sleep quality of two different chronotypes (E-types and I-types) during both night and day shifts, in a naturalistic setting. Results showed that E-types had lower sleep quality than I-types during both night shifts and day shifts. More particularly, E-types had shorter and more numerous sleep bouts during their MSE, which may indicate more fragmented sleep. In addition, E-types spent more time awake after sleep onset. Despite having approximately the same sleep opportunity than I-types, E-types showed less sleep efficiency during day shifts (-5.5%), but also during night shifts (-4.3%), suggesting that these workers had more trouble sleeping than their colleagues I-types. These results contrast with previous studies showing that eveningness is associated with better sleep quality during the night shift (Hilliker et al., 1992; Juda et al., 2013b; Smith et al., 2005). The fact that E-types had poorer sleep in both night and day conditions supports several studies that have reported more sleep problems in E-types in other populations (Alvaro et al., 2014; Giannotti et al., 2002; Hasler et al., 2012; Lucassen et al., 2013; Martin et al., 2012; Merikanto et al., 2012).

Interestingly, E-types not only had poorer sleep quality but also less total sleep duration (in which naps are included) than I-types, albeit only during the day shifts. Of note, E-types showed a trend towards having a shorter MSE duration during the day shift as well, which could have led them to compensate with longer naps than I-types. Moreover, workers woke up on average before 06:00 h during the day shifts, which is fairly early for the typical E-types' sleep/wake schedule preference, another factor that may have promoted longer naps. Still, E-types did not take more or longer naps than I-types and, consequently, E-types slept less than I-types during day shifts. These results, combined with the fact that E-types also had poorer sleep quality in both night and day shifts lead one to posit that E-types workers are more at risk to accumulate a sleep debt.

In this study, we also characterized light and activity parameters and hourly profiles in subjects engaged in shift work. Environmental light exposure fluctuated similarly for both chronotypes, and no difference was found in activity parameters between chronotypes, which suggest that the lower sleep quality found in E-types may not be explained by these variables. It is interesting to note that there were some differences in activity profiles during the waking hours and night shift schedule, with E-types having higher levels of activity than I-types from 07:00 h to 09:00 h and from 10:00 h to 11:00 h after waking up. These time bins correspond to the commute time to the police station and the time spent in the patrol car in the first hours of the working night, suggesting that E-types are more active than I-types at the beginning of the night work.

Of interest, irrespectively of chronotypes, subjects were less active during the night shift when compared to the day shift. More precisely, subjects spent more time mobile per day during the day shifts, with activity levels per minute also higher during day shifts. In other words, during day shifts, subjects not only spent less time immobile, but had also higher levels of activity when they were considered as “mobile”.

As expected, the 24h-light exposure profiles and profiles during the waking hours were different between night and day shifts. More specifically, light exposure during the night shift

schedule was characterized by two distinct peaks of light exposure, one in the morning before sleep onset, and one in the evening after sleep offset. The shape of this 24-light exposure profiles during the night shifts bear some similarities to those reported by Dumont et al. (2001) in night workers studied under similar latitude. More particularly, the low light levels during day sleep in our subjects were similar to the naturally phase-delayed group of subjects in Dumont's study. However, the mean morning peak of light exposure in Dumont et al. was 10 times higher than in our study in which subjects had their highest peak of light exposure in the early evening. This more flattened pattern of light exposure could be due to the fact that our study took place all-year round and not only during summer.

Interestingly, as per the light exposure, sleep schedules in both night and day shifts did not differ between chronotypes, with all subjects waking and falling asleep at very similar times. These results are intriguing since one of the main reported distinctions between chronotypes is the timing of the sleep and wake episodes (Adan et al., 2012). Indeed, it has been reported that under imposed schedules such as work, all chronotypes share a similar wake up schedule; whereas E-types usually fall asleep later, yielding to a sleep debt, that is compensated by longer sleep episode during days off in order to recuperate (Roenneberg et al., 2007). Hence, it is possible that in our study E-types had different sleep schedules during days off which was not measured. These similar sleep schedules between E-types and I-types also underlies the difficulty of assessing chronotype in shift workers with the MEQ, considering that the latter asks about the *preferred* sleep-wake timing, without taking into account the *actual* sleep-wake timing. Questionnaires such as the recently published "Munich Chronotype Questionnaire for Shift-workers" (MCTQshift; Juda et al., 2013a) may be better tailored to the shift workers' population and could be interesting for future studies, as its items take into account the atypical sleep-wake schedule of shift workers.

There are limitations in this study. Our study did not investigate sleep in the evening shifts and in the days off, which would have been useful to better clarify the role of work schedule in E-types' sleep problems and I-types' apparent resilience to the rotating sleep schedule. Since there was no Morning-type (M-type) in our sample, it is also not possible to provide a complete statement about the role of chronotypes in terms of adaptation to day and night

shift. Morning typology has been associated to greater health and sleep problems in shift work; it is then possible that M-types are even worse sleepers than E-types. Circadian physiological markers such as melatonin and cortisol were not assessed in this study, and it is not known whether actigraphy can discriminate changes in circadian-driven physical and motor activity. Correlates of actigraphy with heart rate and energy expenditure for instance should be useful to better understand our findings as regards actigraphic activity. As the aim of the study was to be in a naturalistic setting, sleep was assessed with actigraphy, which does not provide data on sleep architecture.

Overall, eveningness was not associated with better sleep in this study, as E-types had lower sleep quality than I-types in both night shifts and day shifts. These results provide a different perspective to the hypothesis of eveningness as a facilitating individual characteristic in shift workers. The present results also add to several recent findings identifying the importance of chronotype as a mediating factor of health in shift workers (Asoaka et al., 2013; Ramin et al., 2013). Therefore, this study emphasizes the need for further investigation regarding how chronotype is related to circadian adaptation, general health, and functioning in shift work schedules.

Acknowledgement

Technical support from Officer Patrick Talbot and Mr. Michaël Gaudreault is gratefully acknowledged. The authors thank the Police Department of Quebec City and the subjects for their participation.

Declaration of interest statement:

The authors report no conflicts of interest.

References

- Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. (2012). Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int.* 29:1153-75.
- Åkerstedt T. (1995). Work hours and sleepiness. *Neurophysiol Clin.* 25:367-75.
- Åkerstedt T. (2003). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Lond).* 53:89-94.
- Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. (2014). The independent relationships between insomnia, depression, subtypes of anxiety, and chronotype during adolescence. *Sleep Med.* 15:934-41.
- Appleman K, Figueiro MG, Rea MS. (2013). Controlling light-dark exposure patterns rather than sleep schedules determines circadian phase. *Sleep Med.* 14:456-61.
- Asaoka S, Aritake S, Komada Y, Ozaki A, Odagiri Y, Inoue S, Shimomitsu T, Inoue Y. (2013). Factors associated with shift work disorder in nurses working with rapid-rotation schedules in Japan: the nurses' sleep health project. *Chronobiol Int.* 30:628-36.
- Boivin DB, Tremblay GM, James FO. (2007). Working on atypical schedules. *Sleep Med.* 8:57-89.
- Bracci M, Manzella N, Copertaro A, Staffolani S, Strafella E, Barbaresi M, Copertaro B, Rapisarda V, Valentino M, Santarelli L. (2014). Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17- β -estradiol levels. *Scand J Work Environ Health.* 40:295-04.
- Cheville AL, Kollasch J, Vandenberg J, Shen T, Grothey A, Gamble G, Basford JR. (2013). A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 45:811-21.
- Costa G, Anelli MM, Castellini G, Fustinoni S, Neri L. (2014). Stress and sleep in nurses employed in "3 \times 8" and "2 \times 12" fast rotating shift schedules. *Chronobiol Int.* 12:1-10.
- Costa G. (2003). Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med (Lond).* 53:83-8.

- Crowley SJ, Lee C, Tseng CY, Fogg LF, Eastman C. (2003). Combinations of bright light, scheduled dark, sunglasses, and melatonin to facilitate circadian entrainment to night shift work. *J Biol Rhythms*. 18:513–523.
- Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM. (1989). Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science*. 244:1328-33.
- Douglass AB, Bornstein R, Nino-Murcia G, Keenan S, Miles L, Zarcone VP. (1994). The Sleep Disorders Questionnaire. I: Creation and multivariate structure of SDQ. *Sleep*. 17:160-7.
- Dumont M, Benhaberou-Brun D, Paquet J. (2001). Profile of 24-h light exposure and circadian phase of melatonin secretion in night workers. *J Biol Rhythms*. 16:502-11.
- Eastman CI, Boulos Z, Terman M, Campbell SS, Dijk DJ, Lewy AJ. (1995a). Light treatment for sleep disorders: Consensus report: VI. Shift work. *J Biol Rhythms*. 10:157-64.
- Eastman CI, Hoese EK, Youngstedt SD, Liu L. (1995b). Phase-shifting human circadian rhythms with exercise during the night shift. *Physiol Behav*. 58:1287-91.
- Eastman CI, Martin SK. (1999). How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work. *Ann Med*. 31:87-98.
- Erren TC, Morfeld P. (2014). Computing chronodisruption: How to avoid potential chronobiological errors in epidemiological studies of shift work and cancer. *Chronobiol Int*. 31:589-99.
- Erren TC, Reiter RJ. (2009). Defining chronodisruption. *J Pineal Res*. 46:245-7.
- Folkard S, Barton J. (1993). Does the 'forbidden zone' for sleep onset influence morning shift sleep duration? *Ergonomics*. 36:85-91.
- Foster RG, Wulff K. (2005). The rhythm of rest and excess. *Nat Rev Neurosci*. 6:407-14.
- Froy O. (2010). Metabolism and circadian rhythms - implications for obesity. *Endocr Rev*. 31:1-24.
- Gamble KL, Motsinger-Reif AA, Hida A, Borsetti HM, Servick SV, Ciarleglio CM, Robbins S, Hicks J, Carver K, Hamilton N, Wells N, Summar ML, McMahan DG, Johnson CH. (2011). Shift work in nurses: contribution of phenotypes and genotypes to adaptation. *PLoS One*. 6:e18395.

- Gander PH, Nguyen D, Rosekind MR, Connell LJ. (1993). Age, circadian rhythms, and sleep loss in flight crews. *Aviat Space Environ Med.* 64:189-195.
- Giannotti F, Cortesi F, Sebastiani T, Ottaviano S. (2002). Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence. *J Sleep Res.* 11:191-99.
- Goulet G, Mongrain V, Desrosiers C, Paquet J, Dumont M. (2007). Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *J Biol Rhythms.* 22:151-8.
- Guo Y, Liu Y, Huang X, Rong Y, He M, Wang Y, Yuan J, Wu T, Chen W. (2013). The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS One.* 8:e71107.
- Hasler BP, Insana SP, James JA, Germain A. (2013). Evening-type military veterans report worse lifetime posttraumatic stress symptoms and greater brainstem activity across wakefulness and REM sleep. *Biol Psychol.* 94:255-62.
- Härmä M. (1993). Individual differences in tolerance to shiftwork: a review. *Ergonomics.* 36:101-9.
- Herichova I. (2013). Changes of physiological functions induced by shift work. *Endocr Regul.* 47:159-70.
- Hilliker, NA, Muehlbach, MJ, Schweitzer, PK, and Walsh, JK. (1992). Sleepiness/alertness on a simulated night shift schedule and morningness-eveningness tendency. *Sleep.* 15:430-3.
- Horne JA, Östberg O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 4:97-110.
- Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, de Jonge L, Csako G, Cizza G; Sleep Extension Study Group. (2013). Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One.* 8:e56519.
- James FO, Walker CD, Boivin DB. (2004). Controlled exposure to light and darkness realigns the salivary cortisol rhythm in night shift workers. *Chronobiol Int.* 21:961-72.
- Juda M, Vetter C, Roenneberg T. (2013a). The Munich ChronoType Questionnaire for Shift-Workers (MCTQShift). *J Biol Rhythms.* 28:130-40.

- Juda M, Vetter C, Roenneberg T. (2013b). Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythms*. 28:141-51.
- Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*. 549:945-52.
- Koller M, Härma M, Laitinen JT, Kundi M, Piegler B, Haider M. (1994). Different patterns of light exposure in relation to melatonin and cortisol rhythms and sleep of night workers. *J Pineal Res*. 16:127-35.
- Lambiase MJ, Thurston RC. (2013). Physical activity and sleep among midlife women with vasomotor symptoms. *Menopause*. 20:946-52.
- Lang C, Brand S, Feldmeth AK, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Gerber M. (2013). Increased self-reported and objectively assessed physical activity predict sleep quality among adolescents. *Physiol Behav*, 120:46-53.
- Martin JS, Hébert M, Ledoux E, Gaudreault M, Laberge L. (2012). Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiol Int*. 29:295-04.
- Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T. (2012). Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int*. 29:311-7.
- Miguel M, Oliveira VC, Pereira D, Pedrazzoli M. (2014). Detecting chronotype differences associated to latitude: a comparison between Horne--Östberg and Munich Chronotype questionnaires. *Ann Hum Biol*. 41:105-8.
- Nagai M, Morikawa Y, Kitaoka K, Nakamura K, Sakurai M, Nishijo M, Hamazaki Y, Maruzeni S, Nakagawa H. (2011). Effects of fatigue on immune function in nurses performing shift work. *J Occup Health*. 53:312-9.
- National Research Council of Canada, Government of Canada, meteorological database: <http://www.nrc-nrc.gc.ca/eng/services/sunrise/advanced.html>
- Newey CA, Hood BM. (2004). Determinants of shift-work adjustment for nursing staff: the critical experience of partners. *J Prof Nurs*. 20:187-95.
- Ostberg O. (1973). Circadian rhythms of food intake and oral temperature in "morning" and "evening" groups of individuals. *Ergonomics*. 16:203-9.

- Özdemir PG, Selvi Y, Özkol H, Aydın A, Tülüce Y, Boysan M, Beşiroğlu L. (2013). The influence of shift work on cognitive functions and oxidative stress. *Psychiatry Res.* 210:1219-25.
- Papantoniou K, Pozo O, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X, Calduch Ribas F, Mirabent J, Martín J, Careny G, Reyes Martín C, Middleton B, Skene DJ, Kogevinas M. (2014). Circadian variation of melatonin, light exposure and diurnal preference in day and night shift workers of both sexes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23:1176-86.
- Passos GS, Poyares D, Santana MG, Rodrigues D'Aurea, Youngstedt SD, Tufik S. (2011). Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 12:1018-27.
- Portaluppi F, Smolensky MH, Touitou Y. (2010). Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol. Int.* 27:1911-29.
- Rajaratnam SM, Arendt J. (2001). Health in a 24-h society. *Lancet.* 358: 999-1005.
- Ramin C1, Devore EE, Pierre-Paul J, Duffy JF, Hankinson SE, Schernhammer ES. (2013). Chronotype and breast cancer risk in a cohort of US nurses. *Chronobiol Int.* 30:1181-6.
- Richter K, Acker J, Kamcev N, Bajraktarov S, Piehl A, Niklewski G. (2011). Recommendations for the prevention of breast cancer in shift workers. *EPMA J.* 2:351-6.
- Roenneberg, T, Wirz-Justice, A, and Mellow, M. (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 18:80-90.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Mellow M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med. Rev.* 11:429-438.
- Rosenthal NE., Sack DA, Gillin AC, Lewy AJ, Coodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. (1984). Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 41:72-80.
- Ruggiero JS, Redeker NS. (2014). Effects of napping on sleepiness and sleep-related performance deficits in night-shift workers: a systematic review. *Biol Res Nurs.* 16:134-142.

- Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Pallesen S. (2011). Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review. *Sleep Med Rev.* 15:221-35.
- Selvi Y, Özdemir PG, Özdemir O, Aydın A, Beşiroğlu L. (2010). Influence of night shift work on psychologic state and quality of life in health workers. *J Psychiatry Neurol Sci.* 23:238-243.
- Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA. (2001). Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J. Natl Cancer Inst.* 93:1563-8.
- Smith L, Tanigawa T, Takahashi M, Mutou K, Tachibana N, Kage Y, Iso H. (2005). Shiftwork locus of control, situational and behavioural effects on sleepiness and fatigue in shiftworkers. *Ind Health.* 43:151-170.
- Smith L, Folkard S. (1993). The perceptions and feelings of shiftworkers' partners. *Ergonomics.* 36:299-305.
- St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SB, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. (2012). Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *J Physiol.* 590:3035-45.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet.* 9:764-775.
- Takahashi M, Tanigawa T, Tachibana N, Mutou K, Kage Y, Smith L, Iso H. (2005). Modifying effects of perceived adaptation to shift work on health, wellbeing, and alertness on the job among nuclear power plant operators. *Ind Health.* 43:171-8.
- Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, L'Hermite-Balériaux M, Leproult R, Oliner C, Refetoff S, Turek FW, Van Cauter E. (1994). Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol.* 266:E964-74.
- Youngstedt SD. (2005). Effects of exercise on sleep. *Clin J Sport Med.* 24:355-65.

Table 6. Sleep parameters of the main sleep episode (MSE), naps and total sleep duration (MSE + naps) during night shifts and day shifts (mean \pm SD)

	Night Shifts			Day Shifts		
	E-types	I-types	All subjects	E-types	I-types	All subjects
MSE Time in Bed (TiB) (hh:mm)	06:40 \pm 00:59	06:22 \pm 01:04	06:28 \pm 01:03 ^a	06:58 \pm 00:46	07:09 \pm 00:44	07:05 \pm 00:44 ^a
MSE Sleep onset (hh:min)	08:44 \pm 00:48	08:44 \pm 00:54	08:44 \pm 00:52	22:48 \pm 00:41	22:40 \pm 00:50	22:43 \pm 00:47
MSE Sleep offset (hh:min)	15:24 \pm 01:09	15:05 \pm 01:20	15:11 \pm 01:16	05:47 \pm 00:24	05:48 \pm 00:25	05:48 \pm 00:25
MSE Sleep latency (min)	8 \pm 6	6 \pm 5	7 \pm 6	12 \pm 8	7 \pm 7	9 \pm 8
MSE WASO (min)	46 \pm 11 ^d	34 \pm 14 ^d	39 \pm 14	50 \pm 10 ^d	38 \pm 15 ^d	42 \pm 14
MSE Snooze time MSE (min)	17 \pm 15 ^e	11 \pm 8 ^e	13 \pm 11	16 \pm 11 ^e	9 \pm 7 ^e	11 \pm 9
MSE Sleep efficiency (%)	82.2 \pm 3.7 ^c	86.5 \pm 3.9 ^c	85.1 \pm 4.3	81.3 \pm 3.8 ^c	86.8 \pm 4.2 ^c	85.0 \pm 4.8
MSE Number of sleep bouts	38 \pm 10 ^e	32 \pm 10 ^e	34 \pm 11	40 \pm 11 ^e	35 \pm 8 ^e	37 \pm 9
MSE Sleep bout duration (min)	9 \pm 2 ^e	12 \pm 4 ^e	11 \pm 4	9 \pm 2 ^e	11 \pm 3 ^e	11 \pm 3
MSE Sleep duration (hh:min)	05:29 \pm 00:48	05:30 \pm 00:55	05:30 \pm 00:52 ^b	05:40 \pm 00:42	06:13 \pm 00:46	06:02 \pm 00:47 ^b
Total sleep duration (hh:min)	06:03 \pm 00:47	05:55 \pm 00:52	05:58 \pm 00:50	05:42 \pm 00:44 ^d	06:22 \pm 01:01 ^d	06:08 \pm 00:59
Nap sleep duration (hh:min)	01:58 \pm 00:57	01:48 \pm 00:55	01:51 \pm 00:50 ^a	00:25 \pm 00:13	00:29 \pm 00:11	00:28 \pm 00:11 ^a

Table 6. Sleep parameters of the main sleep episode (MSE), naps and total sleep duration (MSE + naps) during night shifts and day shifts (means \pm SD). The acronym “MSE” indicates that parameters are presented for the main sleep episodes. E-types = Evening types; I-types = Intermediate types. WASO = Wake after sleep onset. SD = Standard deviation. The symbols “a” and “b” indicate a significant difference between Night Shifts and Day Shifts at the $p < 0.001$ and $p < 0.01$ level, respectively. The symbol “c”, “d” and “e” indicate a significant difference between Evening-types and Intermediate-types at the $p < 0.001$, $p < 0.01$ and $p < 0.05$ level, respectively.

Table 7. Activity parameters during night shifts and day shifts (mean \pm SD)

	Night Shifts			Day Shifts		
	E-types	I-types	All subjects	E-types	I-types	All subjects
Activity per minute	273.0 \pm 92.1	274.4 \pm 87.0	273.9 \pm 87.5 ^b	326.2 \pm 136.8	324.6 \pm 114.1	325.1 \pm 120.3 ^b
Mobile time per day (hh:min)	11:43 \pm 00:49	12:24 \pm 01:23	12:10 \pm 01:16 ^a	14:06 \pm 01:42	13:47 \pm 00:53	13:54 \pm 01:12 ^a
% mobile time (%)	64.5 \pm 6.6	65.1 \pm 5.8	64.9 \pm 6.0 ^a	69.6 \pm 4.0	70.7 \pm 6.0	70.3 \pm 5.4 ^a
Number of mobile bouts (n)	139.4 \pm 27.1	133.1 \pm 27.2	135.2 \pm 26.9	131.3 \pm 37.3	121.1 \pm 45.6	124.5 \pm 42.8
Mobile bouts length	5.9 \pm 2.4	6.1 \pm 2.1	6.1 \pm 2.2 ^b	7.4 \pm 2.1	8.7 \pm 3.3	8.2 \pm 3.3 ^b

Table 7. Activity parameters during night shifts and day shifts (means \pm SD). E-types = Evening types; I-types = Intermediate types. % mobile = percentage of time spent mobile per day. SD = Standard deviation. The symbols “a” and “b” indicate a significant difference between Night Shifts and Day Shifts at the $p < 0.001$ and $p < 0.01$ level, respectively.

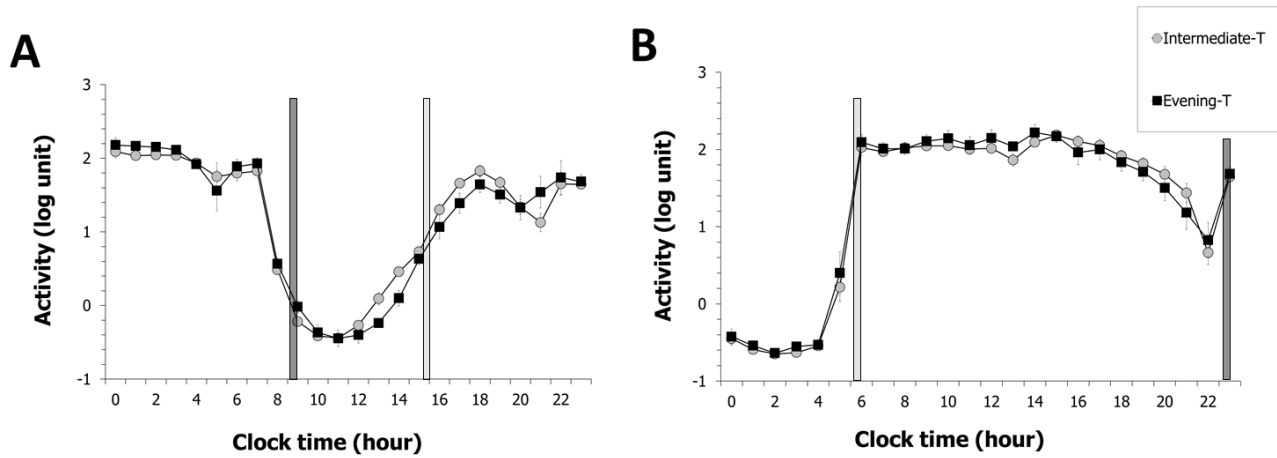


Figure 16. Comparisons of 24-h activity profiles between chronotypes for (A) night shifts and (B) day shifts. Hourly means (\pm SEM) of activity (in log unit) are averaged with respect to formal clock hour. SEM = Standard Error of the Mean. Evening-types: black squares/thick lines; Intermediate-types: grey circles/thin line. Dark grey vertical bars represent the mean sleep onset, while light grey vertical bars represent the mean sleep offset.

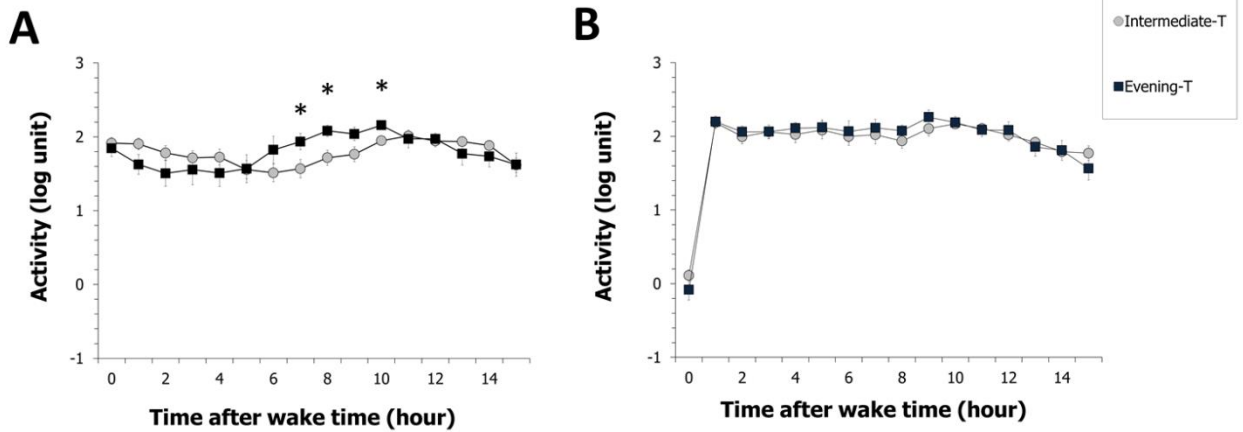


Figure 17. Comparisons of activity profiles during the first sixteen waking hours (in time relative to wake time) between chronotypes, for (A) night shifts and (B) day shifts. Hourly mean (\pm SEM) activity (in log unit) are averaged with respect to wake time. SEM = Standard Error of the Mean. Evening-types: black squares/thick lines; Intermediate-types: grey circles/thin line. Asterisks indicate significant intergroup difference ($* = p < 0.05$).

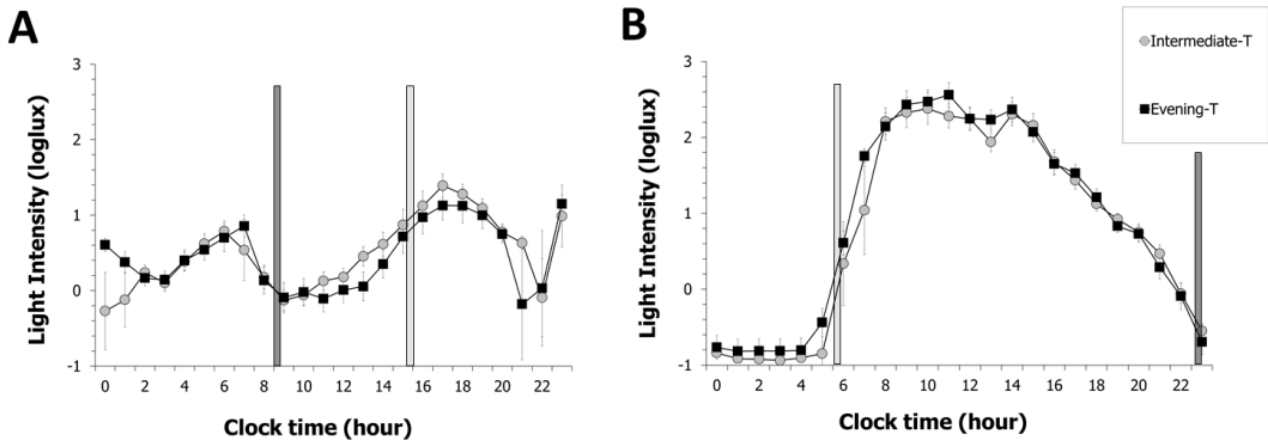


Figure 18. Comparisons of 24-h light profiles between chronotypes for (A) night shifts and (B) day shifts. Hourly means (\pm SEM) of light exposure (in loglux unit) are averaged with respect to formal clock hour. -1 loglux = 0.1 lux; 0 loglux = 1 lux; 1 loglux = 10 lux; 2 loglux = 100 lux; 3 loglux = 1000 lux. SEM = Standard Error of the Mean. Evening-types: black squares/thick lines; Intermediate-types: grey circles/thin line. Dark grey vertical bars represent the mean sleep onset, while light grey vertical bars represent the mean sleep offset.

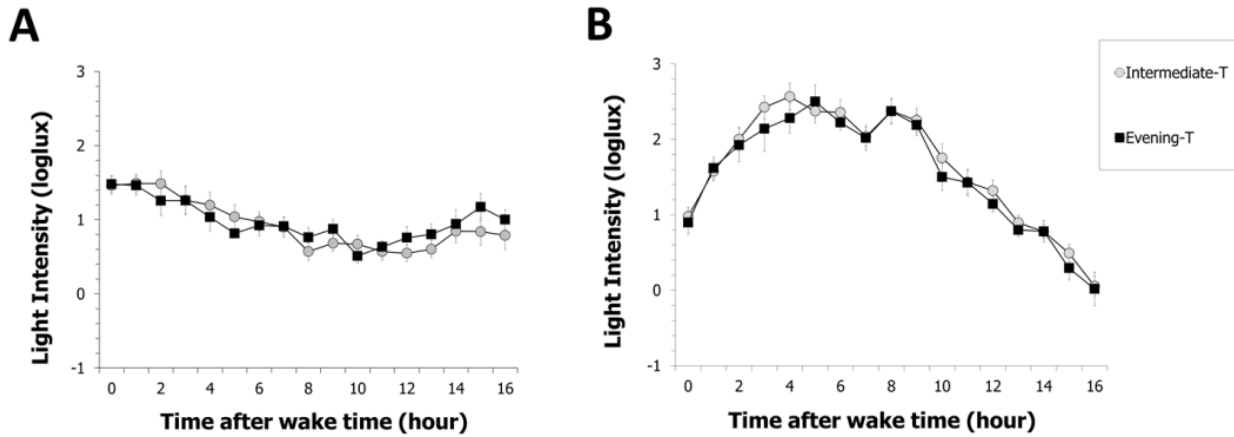


Figure 19. Comparisons of light profiles during the first sixteen waking hours (in time relative to wake time) between chronotypes, for (A) night shifts and (B) day shifts. Hourly mean (\pm SEM) light exposures (in loglux unit) are averaged with respect to wake time. -1 loglux = 0.1 lux; 0 loglux = 1 lux; 1 loglux = 10 lux; 2 loglux = 100 lux; 3 loglux = 1000 lux. SEM = Standard Error of the Mean. Evening-types: black squares/thick lines; Intermediate-types: grey circles/thin line.

Table 8. Sleep parameters in secondary sleep episodes (i.e. naps) during night shifts and day shifts

# subject	Night Shifts			Day Shifts		
	Number of naps	Seep duration during nap(s) (min)	Sleep efficiency during nap(s) (%)	Number of naps	Seep duration during nap(s) (min)	Sleep efficiency during nap(s) (%)
E1	0	-	-	0	-	-
E2	3	91 ± 61	70.0 ± 15.9	0	-	-
E3	0	-	-	1	17	20.1
E4	0	-	-	1	41	61.7
E5	0	-	-	0	-	-
E6	3	70 ± 62	73.6 ± 7.6	0	-	-
E7	0	-	-	0	-	-
E8	1	73	76.4	0	-	-
E9	3	191 ± 33	81.9 ± 3.3	0	-	-
E10	4	167 ± 75	70.8 ± 5.5	0	-	-
E11	0	-	-	1	16	70.8
E12	0	-	-	0	-	-
E13	0	-	-	0	-	-
Mean ± SD	1.1 ± 1.5	118.4 ± 56.5	74.5 ± 4.8	0.2 ± 0.4	24.7 ± 14.2	50.9 ± 27.0
I14	0	-	-	0	-	-
I15	0	-	-	0	-	-
I16	0	-	-	0	-	-
I17	1	120	70.5	0	-	-
I18	1	169	81.5	0	-	-
I19	0	-	-	0	-	-
I20	0	-	-	0	-	-
I21	0	-	-	0	-	-
I22	0	-	-	1	26	84.1
I23	0	-	-	0	-	-
I24	1	28	82.1	1	33	89.2
I25	0	-	-	0	-	-
I26	0	-	-	0	-	-
I27	1	109	73.7	1	19	90.5
I28	3	101 ± 79	69.9 ± 27.3	0	-	-
I29	2	29 ± 14	44.2 ± 25.4	2	18 ± 1	56.4 ± 13.7
I30	3	135 ± 12	87 ± 7.6	1	31	73.8
I31	2	101 ± 16.6	84.8 ± 10.5	0	-	-
I32	1	103	87.3	1	52	74.6
I33	2	118 ± 25	88.7 ± 4.5	0	-	-
I34	2	249 ± 59	91.8 ± 3.4	1	25	83.3
I35	0	-	-	0	-	-
I36	0	-	-	0	-	-
I37	1	75	92.0	0	-	-
I38	2	79 ± 82	69.2 ± 11.4	0	-	-
I39	1	107	76.1	0	-	-
Mean ± SD	0.9 ± 0.9	108.7 ± 55.0	79.1 ± 13.0	0.3 ± 0.5	29.1 ± 11.5	78.8 ± 11.8

Table 8 - Supplemental data. Individuals data on naps during night shifts and day shifts for each subject. # subjects identified with prefix “E” are Evening-types; subjects identified with prefix “I” are Intermediate-types.

Chapitre 3: Chronotype modulates adaptation to night work: results from two studies investigating the effect of targeted light interventions in shift workers.

Troisième article

Résumé

Objectifs: L'adaptation circadienne durant les quarts de nuit de même que les facteurs modulant cette adaptation constituent des préoccupations majeures de santé publique. En effet, il est connu que le rythme circadien des travailleurs ne s'adapte que très peu aux quarts de nuit, principalement dû à l'exposition à la lumière trop faible durant la nuit et trop élevée le matin. Le système circadien est plus sensible à la lumière de courtes longueurs d'ondes (i.e., lumière bleue) et peu sensible aux plus longues longueurs d'ondes (i.e., lumière rouge). Il a donc été proposé récemment qu'une utilisation judicieuse des propriétés du système circadien pourrait être une avenue non-invasive d'intervention pour améliorer l'adaptation circadienne des travailleurs de nuit. Ce manuscrit présente les résultats de deux études évaluant l'effet d'interventions visant à enrichir de lumière bleue ou rouge l'environnement de policiers patrouilleurs durant leurs quarts de nuit, combinée au port de lunettes à verres orangés le matin. La position de la phase circadienne, le sommeil, la somnolence et la vigilance ont été mesurés; les données ont également été analysées en fonction du chronotype en tant que potentiel facteur modulant l'adaptation au travail de nuit.

Méthode: Quinze policiers patrouilleurs (Étude 1; été) et 25 policiers patrouilleurs (Étude 2; hiver) ont rempli le *Morningness-Eveningness Questionnaire* pour évaluer leur chronotype. Dans les deux études, les sujets ont été évalués durant 3 conditions : 1) exposition à 1.2 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$ de lumière bleue dans la voiture durant le quart de nuit et port de lunettes à verres orangés le matin; 2) exposition à 1.2 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$ de lumière rouge dans la voiture durant le quart de nuit et port de lunettes à verres orangés le matin; 3) condition contrôle, sans intervention. Le début de la sécrétion de la mélatonine a été mesuré avant et après les interventions lumineuses dans l'objectif de calculer les déplacements de phase circadienne. Le sommeil et l'exposition à la lumière environnementale ont été mesurés par actigraphie. Le *Psychomotor Vigilance-Task* a été effectuée au début et à la fin de chaque quart de nuit et l'échelle de somnolence de Karolinska a été remplie à toutes les deux heures durant chaque quart de nuit.

Résultats : Étude 1 (été): les participants ont présenté de plus longs délais de phase en condition de contrôle comparativement aux conditions avec interventions (03:14 \pm 01:40 h

vs. $01:53 \pm 01:27$ h and $02:06 \pm 01:14$ h, $p < 0.01$). Les paramètres de sommeil, de vigilance et de somnolence ainsi que le profil d'exposition à la lumière étaient similaires entre les conditions. Étude 2 (hiver): l'efficacité de sommeil était plus élevée dans la condition contrôle que dans les conditions avec interventions, respectivement. Aucune différence n'a été observée quant au déplacement de phase entre les conditions, de même qu'en termes d'exposition à la lumière, de vigilance et de somnolence. Dans les deux études, les types Soir ont présenté de plus longs délais de phase et des scores de somnolence plus élevés que les types Intermédiaire, et ce dans toutes les conditions. Dans l'étude 2 (hiver), les types Soir avaient une plus faible efficacité de sommeil. Aucun participant n'était du type Matin.

Conclusions: Les types Soir présentaient de plus grands délais de phase après quatre quarts de nuit consécutif, ce qui suggère que le chronotype est un facteur majeur dans la réponse physiologique au travail de nuit. Malgré cette meilleure adaptation circadienne à l'horaire de nuit, les types Soirs étaient plus somnolents dans les deux études et présentaient une moins bonne qualité de sommeil dans l'étude 2. Ces résultats suggèrent qu'améliorer le sommeil et le fonctionnement à l'éveil en contexte de travail rotatif nécessite plus que le simple ajustement de la phase circadienne endogène au quart de nuit. Les interventions lumineuses testées dans nos études n'ont pas démontré l'effet positifs attendus sur l'adaptation circadienne, le sommeil et la somnolence; ceci suggère que l'implantation d'une telle stratégie d'intervention en milieu de travail pourrait nécessiter plus hautes intensités lumineuses pour être efficaces.

TITLE

Chronotype modulates adaptation to night work: results from two studies investigating the effect of targeted light interventions in shift workers.

Authors and affiliations:

Jeanne Sophie Martin^a, Luc Laberge^{b,c,d}, Alexandre Sasseville^a, Marilie Bérubé^a, Samuel Alain^a, Joëlle Lavoie^a, Jérôme Houle^a, Marc Hébert^{a,d}

^a Centre de recherche CERVO, Québec, Québec, Canada

^b ÉCOBES – Recherche et transfert, Cégep de Jonquière, Saguenay, Québec, Canada

^c Département des sciences de la santé, Université du Québec à Chicoutimi, Saguenay, Québec, Canada

^d Département d'ophtalmologie et ORL-chirurgie cervico-faciale, Université Laval, Québec, Québec Canada

Source of support:

Canadian Institutes of Health Research (CIHR)

Address correspondence and reprint request:

Marc Hébert, PhD
Centre de recherche CERVO
2601 de la Canardière
F4500, Québec, Qc, Canada
G1J 2G3
418-663-5000, 4765 (tel.)
E-mail: marc.hebert@crulrg.ulaval.ca

Abstract

Background: Circadian disruption and factors modulating adaptation during night work is increasingly recognized as a major global public health problem. Indeed, circadian adaptation does not occur during night work, largely due to low levels of light during the night and high levels of light in the morning. As the circadian system is more sensitive to short wavelengths (i.e., blue light) and less sensitive to long wavelengths (i.e., red light), shaping light exposure in a “wavelength-wise” manner has been proposed to enhance physiological adaptation to night shifts. This report presents results from two field studies investigating the effects of dim blue and red light exposure during night shifts combined with blue-blocking glasses in the morning in police patrol officers on rotating shift schedules. Circadian phase, sleep and alertness were assessed, and data were also analysed according to chronotype, as a potential modulating factor of shift work adaptation and tolerance.

Methods: Fifteen patrol police officers for Study 1 (summer season) and 25 patrol police officers for Study 2 (winter season) filled out the Morningness-Eveningness Questionnaire to assess chronotype. In both studies, all subjects went through 3 conditions composed of 4 consecutive night shifts: 1) an in-car blue light ($1.2 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$) exposure during the night shift and wearing of blue-blocking glasses in the morning; 2) an in-car red light ($1.2 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$) exposure during the night shift and wearing of blue-blocking glasses in the morning; 3) a control condition with no intervention. To assess circadian phase position, salivary melatonin was collected hourly the night before and the night after each condition. Sleep and light exposure were monitored with actigraphy. A 10-min Psychomotor Vigilance-Task was administered at the beginning and at the end of each night shift. Subjects also completed the Karolinska Sleepiness Scale every 2 hours during each night shift.

Results: In Study 1 (summer), participants showed greater phase delays in control condition than in blue and red conditions ($03:14 \pm 01:40$ h vs. $01:53 \pm 01:27$ h and $02:06 \pm 01:14$ h, $p < 0.01$), with no difference between conditions as regard sleep, light exposure, alertness, and sleepiness. In Study 2 (winter), sleep efficiency was higher in the control condition when compared to blue and red condition, with no difference between conditions as regard phase

shifts, light exposure, alertness, and sleepiness. In both Study 1 and Study 2, Evening chronotypes had greater phase shifts and higher levels of sleepiness than Intermediate chronotypes, in all conditions. Evening chronotypes also had lower sleep efficiency in Study 2 (winter). No subject was categorized as Morning chronotypes.

Conclusions: Chronotype seemingly constitutes an important factor that modulates the response to night work, as the timing of the circadian phase was significantly more delayed after 4 days of night work in Evening chronotypes. Even with this larger circadian phase delay, Evening chronotypes had lower sleep quality in Study 2 (winter) and higher sleepiness in both studies. In-car dim-light exposure did not show the expected benefits on circadian adaptation, sleep, and sleepiness. These results altogether suggest that higher levels of light may be warranted when implementing light intervention in work settings.

Key words: shift work, night work, light, circadian, melatonin, sleep

INTRODUCTION

Shift workers are a population acknowledged to be at risk of poor sleep, especially following the night shift schedule [1]. Both laboratory and field studies described day sleep of shift workers as shortened and fragmented along with a higher prevalence of sleep disorders (e.g., insomnia, obstructive sleep apnea) when compared to that of day workers [2,3]. Also, working night shifts alters the quality of waking hours namely by impairing attention and alertness as well as memory performance [4,5]. Shift workers are thus at greater risk of occupational errors and accidents [6,7], especially those who operate motor vehicles during the night shift [8]. The adverse effects of shift work on sleep and alertness are largely considered as a consequence of the circadian misalignment induced by the night work schedule [9]. Indeed, most shift workers' circadian phase does not realign to the night schedule [10,11]. This means that when on night schedule, sleep and wake timing do not match endogenous circadian rhythms timing, leading shift workers to sleep and perform daytime behaviors at non-optimal internal times.

The most crucial single factor discouraging the circadian clock to adapt to night shifts is the information carried out by the environmental light-dark cycle [12]. According to the phase-response curve to light (PRC), exposure to light prior to a critical singularity point (i.e., the core-body temperature minimum (T_{min}) occurring at $\approx 05:00$ h) delays the timing of the endogenous circadian clock, while light exposure after this point generates phase-advances [13-15]. Incidentally, during night-shift work, workers are typically exposed to lower levels of light during the night (before the T_{min}) and higher levels of light during the morning and the day (after the T_{min}); this pattern of light exposure is thus unlikely to provoke a phase-delay [16,17]. In this regard, many researchers have investigated the role of scheduled bright light exposure during the night and/or darkness during the morning to counteract the circadian misalignment typically associated with night-shift work [18-30]. More particularly, evidence suggests that even a partial circadian adjustment to the sleep-wake schedule improves alertness and performance during the night shift and daytime sleep after the night shift [25,31-34].

It may though reveal challenging to apply those reportedly effective strategies with shift workers who drive a motor vehicle during the night, since high illuminance in the cabin while driving at night may impair vision. One possible solution would be to take advantage of the acute sensitivity of the endogenous circadian clock to short wavelengths of the light spectrum [35-38]. The retinal neurons that relay input from the light environment to the circadian clock - known as the intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) - are alleged to be responsible for this spectral sensitivity [39,40]. These ipRGCs contain melanopsin photopigments that are specifically sensitive to short wavelengths, with a peak sensitivity around 460-480 nm (i.e., blue light) [41]. In this regard, it has been demonstrated that blue light was effective to shift the circadian phase of melatonin secretion in humans [35], which is considered as a reliable biomarker of the circadian clock. Moreover, low levels (≈ 8 lux) of blue light exposure has been shown to produce phase shifts comparable to those produced by bright ($>10\ 000$ lux) polychromatic (white) light exposure [42]. Consequently, there has been an interest to enrich night work environments with blue light, and/or to block blue wavelengths with lens or goggles in the morning to remedy problems associated with shift work [43].

Previous work from our team has shown that wearing “blue-blockers” (i.e., orange-tinted lens that block 100% of wavelengths beneath 540 nm) devised to create “circadian darkness” at the end of the night shift was associated with increased sleep duration and sleep efficiency in night-shift workers [44]. Also, we reported that exposing night workers to $66\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$ of 500 nm (blue-green) light at the workplace during the night shift coupled with wearing of blue-blockers in the morning improved sleep and subjective alertness and was associated with a delayed circadian phase of about 2 hours after 4 days [32]. To our knowledge, the effect of in-car blue light exposure during the night coupled with blue-blockers in the morning on the circadian adaptation of police patrol officers working night shifts has never been investigated.

The goal of this study was to assess the combined effect of exposure to low level in-car blue light during night shifts and wearing of blue-blockers in the morning on sleep, alertness, and circadian phase. The light intensity of $1.2\ \mu\text{W}/\text{cm}^2$ was chosen to be as low as possible to be

properly tolerated and not to impact night vision. This intervention was also compared to a similar intervention using red light instead; since ipRGCs are unresponsive to red light and that red light has no effect on the melatonin circadian phase [45], the purpose of this latter intervention was to ascertain the effect of the blue-blockers in the presence of a light placebo. In addition, these interventions were compared to a control condition in which police officers were not exposed to in-car blue or red light and did not wear blue-blockers. These interventions were carried out with patrol police officers on fast rotating shift schedule. Study 1 was completed during the summer 2010 at a time of year where the use of blue-blockers was expected to promote phase delays. Following the surprising observation that it was indeed the control condition that yielded the largest phase shift, even in the presence of natural sunlight in the morning, we investigated a larger sample in 2011-2012 winter time (Study 2), when no interfering natural light was expected before 06:30 h in the morning.

METHODS

Each study received approbation from the ethics' committee of the Institut en santé mentale de Québec (Quebec, Canada). All subjects gave their informed consent and received a financial compensation for their participation.

Pre-study

Prior to the first study, the Quebec City Police Department requested a trial for the light device in order to ascertain its safety in a patrol car and to verify whether police patrol officers report good or excellent tolerance. The light device was thus tested in the patrol car of 2 police officers for a two-week period. The police officers reported a positive effect on their well-being and alertness when using the blue light at night, thus providing support to proceed with the research project.

Study 1: Summer

Participants

Fifteen patrol police officers were recruited in one police station of Quebec City (Canada, latitude 46°82'N). Police patrol officers interested in participating were invited to attend an

information session at the police station during which the protocol was explained. All 15 subjects (9 males, 6 females, mean age \pm SD = 26.6 \pm 2.5 years) reported being in good physical and mental health, non-smokers, not pregnant (or not having plan of becoming pregnant) during the study and not having experienced a transmeridian flight in the past 3 months. No subject reported taking medication that could affect sleep. Five women were using oral contraceptives and one woman reported having a naturally regular 27-day menstrual cycle. Subjects filled out the Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) [46] at the beginning of the study to determine their chronotype; no subject was categorized as an extreme chronotype. Also, no subject had indications of sleep disorders (as assessed by the Sleep Disorders Questionnaire 2.0 (SDQ) [47] or met criteria for Seasonal affective disorder (Seasonal Pattern Questionnaire (SPAQ)) [48]. Finally, all subjects had been working full-time for 3 to 12 years (5.9 \pm 2.3 years) on a 5-week cycle of rapidly rotating shift schedule.

Protocol

Study 1 (summer) was conducted from May to October 2010. All subjects completed 3 conditions comprised of 4 successive 8-hour night shifts. Each of the 3 conditions was separated by at least 5 weeks. More specifically, 1) Blue Intervention (BI) subjects were exposed to blue light in the police patrol car from 00:00 h to 05:00 h and wore blue-blockers from 05:00 h to 16:00 h when outside (including when driving a car); 2) Red Intervention (RI) subjects were exposed to red light in the patrol police car from 00:00 h to 05:00 h and wore blue-blockers from 05:00 h to 16:00 h when outside (including when driving a car), and; 3) Control condition subjects were not exposed to any manipulation of the light environment. The sequence of the three conditions was randomized within subjects. During a typical night shift, officers had to arrive at the police station at 23:30 h. Before riding off with their cars in teams of two at 00:00 h, a brief meeting took place among police patrol staff. Officers went back to the police station between 06:45 h and 07:30 h. Members of the research team were present at the beginning of each night shift to verify whether last-minute changes in duties could prevent police officers from being in the patrol cars and to ascertain that they could entirely comply with the protocol throughout the nightshift. Also, in the event that a given subject had a cold, a migraine or any other transient illness, the condition was postponed in order to avoid any undesired impact on the subject's sleep-wake cycle.

Experimental light conditions

Light stimuli in the police cars were provided by small (10 cm X 1.5 cm) laboratory custom-made LED devices. LED devices were fixed on the dashboard before each night shift, at a mean distance of 80 cm from the subjects' eyes. Light reached the eyes at a vertical angle of 25 ± 5 degrees. Light was emitted at a $1.2 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{s}$ intensity, which was equivalent to a 1.15 lux illuminance at eye level for the blue light and 3.15 lux for the red light, as measured by a photometer (IL-1700; International Light, Newburyport, MA). Spectral wavelengths were 461 ± 10 nm for the blue stimulus and 622 ± 8 nm for the red stimulus. Subjects were required to turn lights on at the beginning of the shift and to turn them off at 05:00 h when putting on the blue-blockers. Blue-blockers (Chron-Optic lenses, Quebec, QC, Canada) prevent transmission of all wavelengths below 540 nm (Sasseville & Hébert, 2010).

Circadian phase assessment

Salivary melatonin profiles were assessed before and after each of the 3 conditions in order to measure the circadian phase position. For each condition, saliva samples were collected hourly with Salivettes© (Sarstedt, Newton, NC) between 19:00 h and 23:00 h during the evening preceding the first night shift and between 20:00 h and 04:00 h during the evening following the last night shift. During the 12 hours prior to salivary collection, subjects were not allowed to drink caffeinated drinks and to eat turkey, chocolate, cheese, bananas, and spinach. Consumption of ibuprofen and over-the-counter medications for flu was also prohibited. During melatonin assessment, subjects watched TV in a semi-recumbent position and were instructed to move as little as possible. Also, sleeping and eating was prohibited while drinking water and going to the bathroom was permitted up to 30 minutes before hourly sampling. In order to minimize changes in blood pressure, subjects were not authorized to stand up; therefore, wheelchairs operated by the research staff were used when they felt the need to use the toilets.

Sleep and light exposure assessment

Sleep and light exposure was monitored with an actigraph (Actiwatch-L, Philips Respironics, Bend, OR) worn on the non-dominant wrist during all conditions. Wrist actigraphy data was

recorded in 30-sec epochs. During the 4 consecutive days of actigraphy, subjects were required to enter bed times and rise times in a sleep diary. Moreover, they were instructed to wear the actigraph 24-hour per day (except during bathing or aquatic activities) and to keep it uncovered by clothes.

Alertness

The 10-minute Psychomotor Vigilance Task (PVT; PVT-192, Ambulatory Monitoring, Ardsley, NY) was used to measure alertness. The PVT is a sustained-attention task in which subjects have to press a button when seeing a visual stimulus (random inter-stimulus intervals (ISI) between 2 and 10 sec). This test is a validated objective measure for decrements in attention, alertness, and performance, as it is sensitive to fatigue/sleepiness-related conditions such as shift work [49]. PVT tests were administered by research team members at the beginning (\approx 23:30 h) and at the end (\approx 07:30 h) of each night shift in the 3 conditions. Testing took place in an isolated locked room of the police station, so that subjects were not interrupted during the procedures.

Subjective sleepiness

Subjective sleepiness was assessed using the Karolinska Sleepiness Scale (KSS) [50]. The KSS is a Likert-type scale, with one unique item that asks subjects to rate the level of sleepiness they experienced in the last 10 minutes. Subjects have to choose between 9 answers, from “Extremely sleepy, fight to stay awake, spontaneously fall asleep” to “Extremely alert and awake”. A small paper booklet containing five KSS questionnaires was provided to subjects at the beginning of each night shift. Subjects had to fill out the KSS at the beginning of their shift and every two hours afterwards (23:30 h, 01:30 h, 03:30 h, 05:30 h, and 07:30 h).

Study 2: Winter

Participants

Study 2 (winter) was conducted from November 2011 to April 2012. A total of 25 police patrol officers (19 males, 6 females; mean age \pm SD = 29.4 \pm 3.7 years) was recruited with the same procedures and at the same police station than Study 1 (summer). All subjects

reported being in good mental and physical health, not being pregnant, and not taking medication affecting sleep. One subject reported being an occasional cigarette smoker (<5 cigarettes per week). No subject took a transmeridian flight in the 3 months prior to the study. Four women were using oral contraceptives and 1 woman an intrauterine contraceptive device. One women reported being on a 30-day natural menstrual cycle. This latter subject was evaluated during her follicular phase. No subject was categorized as an extreme chronotype and no subject presented indications of either a sleep disorder or Seasonal affective disorder. All subjects had been working full-time for 2 to 15 years (7.0 ± 3.4 years) on a 5-week cycle of rapidly rotating shift schedule.

Protocol and Measures

The protocol and environmental light conditions described in Study 1 were applied. Circadian phase assessment took place in the same settings than Study 1, with saliva samples collected hourly. However, in order to prevent missing DLMOs, we slightly extended the period of saliva collection. In the evening before the first night shift of each condition, the first sample of saliva was collected at 18:00 h (instead of 19:00 h in Study 1) and samples were collected until 01:00 h (instead of taking the last sample at 23:00 h in Study 1). After the last night shift, the first sample was collected at 19:00 h (instead of 20:00 h in Study 1) for each condition. Finally, subjects wore actigraphs, performed PVTs and filled out the KSS as described in Study 1.

Data Analysis

The analyses described below apply to both Study 1 and Study 2.

Salivary melatonin and circadian phase position

Melatonin concentrations from the saliva samples were assessed with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA; Direct Saliva Melatonin ELISA, Bühlmann, Switzerland). Samples were frozen in their original salivettes at -32 °C until analyses. The assay's analytic sensitivity was 0.5 pg/ml while the inter-assay and intra-assay precision were respectively 22.9% and 12.6%. We used the Dim-Light Melatonin Onset (DLMO) to assess the circadian phase as it is considered a good biomarker for circadian phase position [51,52]. DLMOs

during the night preceding each condition (pre-DLMO) and after the night following each condition (post-DLMO) were calculated using a 5 pg/ml threshold and 10 pg/ml threshold when lowest melatonin concentration was ≥ 5 pg/ml ($n=2$ subjects), as described by Lewy (2007) [53]. Pre-DLMOs were subtracted from post-DLMOs to obtain phase shifts.

Sleep analysis

Sleep parameters from wrist actigraphy were calculated using Actiware-R version 6.0 (Philips Respironics, Bend, OR). Eight sleep parameters were computed, namely time in bed (TiB; i.e., total time spent in bed between bed time and out-of-bed time), sleep onset (i.e., clock time when subject fell asleep), sleep offset (i.e., clock time when subject woke up), sleep latency (i.e., number of minutes spent in bed between bed time and sleep onset), wake after sleep onset (WASO; i.e., number of minutes spent awake between sleep onset and sleep offset), sleep duration, (i.e., time spent asleep between sleep onset and sleep offset), and sleep efficiency (i.e., sleep duration / time spent in bed X 100). Sleep data collected when the monitor was not worn was excluded from the analysis. Subjects' self-reported bed time and out-of-bed time were used from the sleep diary to manually score bed time and out-of-bed time on actograms.

Environmental light exposure analysis

All actograms were visually inspected, and the sleep diary was used to exclude periods when the device was covered with clothes. We used log transformation to normalize the distribution of light data collected from wrist actigraphy [17,54]. Daily means of bright light exposure (i.e., ≥ 1000 lux) were calculated for each condition. Also, daily patterns of hourly mean light exposure were calculated as per Martin et al. (2016) [55].

PVT parameters

The following PVT-192 parameters were used for analysis: reaction time (i.e., mean reaction time for correct responses, in ms), SD reaction time (i.e., standard-deviation of reaction time; in ms), number of lapses (i.e., mean number of responses longer than 800 ms), 10% fastest (i.e., mean of the 10% fastest reaction time) and 10% slowest (i.e., mean of the 10% slowest reaction time).

Statistical analysis

Data are presented as means \pm SD unless otherwise specified. One-factor mixed models analysis were performed to compare 1) melatonin parameters (phase shifts, pre-DLMOs and post-DLMOs) and 2) sleep parameters (TiB, sleep onset, sleep offset, midsleep, sleep duration, sleep latency, WASO, and sleep efficiency) between conditions. Three-factor mixed models were utilized to compare the following variables among nights and conditions: 1) hourly pattern of light exposure, 2) fluctuation of sleepiness scores during the shift, and 3) pre-shift and post-shift PVT parameters. Akaike criterion was applied to select the best model fit for the covariance matrix. Accordingly, diagonal and compound symmetry models were used for mixed model analysis. One-Way ANOVAs were used for post hoc comparisons using Bonferroni criterion. Also, *a posteriori* analyses was performed in order to explore how individual factors may have modulated subjects' responses to interventions. In this regard, the factor "chronotype" was added *a posteriori* to all previously described mixed models in order to investigate its possible influence. Moreover, Pearson correlations were used to assess the strength and direction of relationships between continuous sociodemographic variables (age, body-mass index (BMI), number of years working under rotating shift schedule) vs. melatonin and sleep parameters. SPSS version 15.0 software and SAS© version 9.2 software were used for statistical analysis. Bilateral alpha levels of 0.05 were used for statistical significance testing.

RESULTS

In both Study 1 and Study 2, no relationship was found between age, BMI, and number of years working under a rotating shift schedule.

Study 1: Summer

Melatonin

Post-DLMOs were significantly later than pre-DLMOs ($F_{2,23,294} = 49.10$; $p < 0.001$) in all conditions. Also, post-DLMOs in control condition occurred later than that observed in both BI's and RI ($F_{2,23,101} = 5,978$; $p < 0.01$) (**Figure 20A**; see **Figure 24A** in supplemental data

for individual DMLOs). In addition, phase shifts were larger in the control condition ($F_{2,23.365} = 5,294$; $p < 0.05$) than that observed in BI and RI conditions (**Table 9**). There were no Morning Types (M-types) in the sample; a chronotype effect was however found, with Evening Types (E-types; $n=5$) having later post-DLMOs than Intermediate Types (I-types; $n=8$) ($F_{1,25.377} = 8,179$; $p < 0.01$) (**Figure 21A**). E-types also had larger phase shifts than I-types, in all conditions (Control: $03:59 \pm 01:59$ h vs. $02:46 \pm 01:22$ h, BI: $02:59 \pm 01:09$ h vs. $01:06 \pm 01:06$ h, RI: $02:42 \pm 00:45$ h vs. $01:43$ vs. $01:22$ h; $F_{1,29.257} = 9,431$; $p < 0.01$), with no difference found in the pre-DLMOs.

Sleep and light exposure

Table 9 shows that sleep parameters did not vary between conditions. Also, bright light exposure and hourly patterns of light exposure differed neither between nights nor between conditions (**Figure 22A**) or chronotypes.

Alertness

PVT parameters did not vary with nights, conditions or chronotypes. In all conditions, reaction time in milliseconds was faster before than after the night shift (234.0 ± 5.6 vs. 261.2 ± 6.8 ; $F_{1,51.2} : 13.14$; $p < 0.001$), lapses were less numerous before than after the night shift (0.6 ± 0.2 vs. 1.6 ± 0.4 ; $F_{1,59.3} : 5.19$; $p < 0.05$), and 10% faster reaction time were faster before than after the night shift (180.6 ± 14.2 vs. 189.1 ± 13.8 ; $F_{1,47} : 22.65$; $p < 0.001$). As regard SD reaction time and 10% slowest reaction time, no time effect was found.

Subjective Sleepiness

Fluctuations of KSS scores during shifts did not differ between nights or conditions. A time effect was found such that KSS scores significantly increased throughout the night for all conditions ($F_{4,165} : 89.77$; $p < 0.001$) (see **Figure 25A** in supplemental data). A relationship between chronotype and KSS scores was found with E-types having higher scores of sleepiness than I-types for all nights and conditions ($F_{1,11} : 8.86$; $p < 0.05$) (**Figure 23A**).

Study 2: Winter

Melatonin

Post-DLMOs were later than pre-DLMOs in all conditions ($F_{1,126} : 61.575; p < 0.001$). No difference was found between conditions as regard pre-DLMOs, post-DLMOs (**Figure 20B**; see **Figure 24B** in supplemental data for individual DLMOs), and phase shifts (**Table 10**). There was no Morning-types in this study; E-types (n=6) had later post-DLMOs ($F_{1,61.575} : 3.575; p < 0.05$) and greater phase shifts than I-types (n=19) (Control: 03:13 \pm 01:20 h vs. 02:03 \pm 01:22 h, BI: 03:21 \pm 00:47 h vs. 02:05 \pm 01:33 h, RI: 02:49 \pm 01:19 h vs. 02:06 vs. 01:56 h; $F_{1,57.333} : 6.045; p < 0.05$), with no difference in pre-DLMOs (**Figure 21B**).

Sleep and light exposure.

In the control condition, sleep latency was lower ($F_{1,46.446} : 5.789; p < 0.01$) and sleep efficiency was higher ($F_{1,46.281} : 4.732; p < 0.05$) than in the BI and RI conditions; no difference between conditions was found for other sleep parameters (**Table 10**). As regard chronotypes, E-types had longer sleep latencies than I-types (Control: 7 \pm 5 vs. 4 \pm 3, BI: 19 \pm 18 vs. 8 \pm 6, RI: 15 \pm 9 vs. 9 \pm 6; $F_{1,24.881} : 6.945; p < 0.05$), spent more time awake after sleep onset (Control: 50 \pm 9 vs. 35 \pm 14, BI: 49 \pm 10 vs. 35 \pm 16 vs. 39, RI: 46 \pm 13 vs. 35 \pm 12; $F_{1,23.600} : 5.894; p < 0.05$), and exhibited lower sleep efficiency (Control: 81.2 \pm 4.9 vs. 87.0 \pm 3.0, BI: 77.8 \pm 6.0 vs. 84.3 \pm 4.5, RI: 80.4 \pm 4.1 vs. 84.8 \pm 3.5; $F_{1,24.100} : 16.298; p < 0.001$) for all conditions. Mean bright light exposure and hourly patterns of light exposure did not differ between nights or conditions (**Figure 22B**) and between chronotypes.

Alertness.

PVT parameters did not differ between nights, conditions, and chronotypes. Reaction time was faster before than after the night shift (236.7 \pm 29.2 vs. 260.1 \pm 44.0; $F_{1,88} : 67.41; p < 0.01$), SD reaction time was shorter before than after the night shift (54.6 \pm 46.8 vs. 76.4 \pm 76.6; $F_{1,88} : 67.41; p < 0.001$), number of lapses were lower before than after the night shift (0.6 \pm 1.7 vs. 1.57 \pm 2.7; $F_{1,93.6} : 27.45; p < 0.001$), 10% slowest reaction time were slower before than after the night shift (350 \pm 98.5 vs. 420.2 \pm 170.6; $F_{1,90.5} : 36.48; p < 0.001$), and 10% faster reaction were faster before than after the night shift (186.0 \pm 90.1 vs. 195.0 \pm 93.6; $F_{1,47} : 22.65 ; p < 0.001$).

Subjective Sleepiness.

No difference was found for KSS scores between nights or conditions. KSS scores increased throughout the night for all conditions ($F_{4,314} : 112.85 ; p < 0.001$) (see **Figure 25B** in supplemental data). A chronotype effect was found with E-types having higher sleepiness scores than I-types between 03:00 h and 07:00 h ($F_{4,301} : 112.85 ; p < 0.001$) (**Figure 23B**), in all conditions.

DISCUSSION

These two field studies assessed the combined effect of a 4-day short - and long - wavelengths targeted light interventions and wearing of blue-blockers in the morning on circadian phase, sleep, and alertness of patrol police officers working night shifts. Study 1 was performed during summer time (with sunrises occurring $\approx 05:00$ h) - as blue-blockers aimed to prevent the phase advancing effect of morning sunlight. However, subjects experienced larger phase delays during the control condition (with an average of ≈ 3 -hour phase delay) than under both light interventions (≈ 2 -hour phase delay) in which blue-blockers were duly used. Intriguingly, exposure to natural “unblocked” morning sunlight was the major distinction between the control condition and the two light interventions. As regards Study 2 which took place during winter (when sunrises occurred at about 07:00 h), its aim was to reassess the control condition and, more importantly, the effect of both light interventions without the presence of early morning sunlight exposure. Surprisingly, this latter study yielded a similar ≈ 2 -hour phase delay over the course of the 4 consecutive night shifts for all 3 conditions.

These results altogether lead to interesting observations. Firstly, in control conditions, participants’ circadian phases adjusted to the night schedule at a ≈ 50 min/day average velocity in summer, and at ≈ 30 min/day in winter. Interpretations regarding these findings are limited by the fact that our studies only looked at 4 consecutive night shifts at a time. Nevertheless, participants of these studies did present circadian adaptation to some extent, a result that appears puzzling as it is widely acknowledged that re-entrainment to night shifts rarely occurs under naturalistic conditions [2]. Secondly, phase delays occurred in a systematic and unexpected fashion, despite a significant exposure to morning summer light.

Indeed, all participants exhibited larger phase delays in the control condition in summer time. In view of these results, one may posit that, the use of blue-blockers in summer time putatively created a “winter-like” environment, therefore reducing the phase shifting effect of natural sunlight in the morning. This assumption is however counterintuitive since morning sunlight received after 05:00 h in the control condition was expected to phase shift the circadian clock in the opposite direction [15].

Interestingly, the larger phase delays encountered in the control condition of Study 1 (summer) led to neither higher sleep quality/quantity nor higher level of alertness and decreased sleepiness, when compared to the 2 other conditions. These results differ with previous literature indicating that even a partial adjustment of the circadian phase leads to positive effects on daytime sleep and nocturnal vigilance [25,31-34]. For instance, one should expect that circadian adaptation to night work elicits a delay of the circadian nadir of alertness (which usually occur in early morning, near the T_{min}), which would be associated to a better performance during the night shift [56]. However, in both studies, alertness was lower in the morning and sleepiness increased throughout the night (more particularly between 05:00 h and 07:00 h), and these patterns did not change over the course of the 4-night shift, even in the presence of a mean phase delay of 2 to 3 hours. One can hypothesize that the latter circadian adjustment was too modest to lead to positive effects on sleep and alertness. For instance, a study simulating night work reported that a compromise in term of circadian position (e.g., a 4-hour mean phase delay) had positive effects on sleep and performance [34]. Nevertheless, our results suggest that a 2- to 3-hour adjustment of the circadian phase to the night shift is not necessarily sufficient to improve alertness in night workers.

Further analyses were performed *a posteriori* to investigate how chronotype may have influenced physiological responses to night work. In both Study 1 and Study 2, E-types were those having the largest phase shifts with mean phase delays of 1.3 hour larger than those of I-types in Study 1, and \approx 1-hour larger than those of I-types in Study 2. These results support those of Dumont et al. (2001) who found that permanent night workers with an evening preference were more likely to exhibit a delay of their circadian phase [17]. In this line of

evidence, Boudreau et al. (2013) also reported a trend between circadian adjustment and eveningness in shift workers [33]. Furthermore, Mitchell et al. (1997) reported that E-types exhibit larger circadian responses when their sleep/wake schedule is delayed [57]. Since several studies have reported that E-types have a delayed circadian phase compare to other chronotypes [58,59]. One may thus readily suggest that E-types in our study had a later circadian phase than I-types at the beginning of each condition. As suggested by Crowley et al. (2004), this would imply that E-types were exposed to light at an optimal internal time (e.g., when commuting home), leading them to adjust faster to the night schedule than other chronotypes [31]. However, results from both Study 1 and Study 2 showed that the timing of pre-DLMOs in E-types was very similar to those of I-types, which suggests that the timing of their initial Tmins was comparable. Thus, E-types' circadian phases were not initially in a more favorable position than I-types; this indicates that other mechanisms are at play in the fact that E-types phase-shifted faster than I-types in the present study.

Even though E-types had greater phase delays than I-types in Study 1 and Study 2, they did not sleep better in Study 1 (summer) and presented worse sleep quality than I-types in Study 2 (winter). E-types also reported higher sleepiness scores in all conditions of both studies. In Study 1 (summer), all E-types were initially sleepier (at 23:00 h) than I-types, and also sleepier at the end of the night shift (at 07:00 h). In Study 2 (winter), E-types became to be sleepier than I-types after 03:00 h. Whether E-types experienced higher levels of sleepiness during the whole day (and even the whole study) is not known. It is acknowledged that alertness and sleepiness are subject to external and internal time-of-day modulations [60,61] and it is therefore possible that the present results are partially influenced by confounding factors related to internal time. In any case, the present results do not concur with previous literature reporting that E-types exhibit lower sleepiness during the night [62,63]. Yet, they are consistent with those of previous studies that described E-types with higher levels of sleepiness than other chronotypes during waking hours (although waking hours are during day time in those studies) [64,65]. The present findings altogether contribute to the debate as to whether or not eveningness represents a facilitating factor for shift work or, more concretely, whether or not E-types are more flexible to schedules that challenge the sleep-wake cycle [31,66-72]. In both Study 1 and Study 2, I-types seemed less adjusted, but also

less subjectively sleepy than E-types, and yet with similar results as regards attention/alertness.

Although the $1.2 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ light intensity from the LED devices was well tolerated and did not interfere with vision, there is a distinct possibility that it might not have been strong enough to improve subjective sleepiness and alertness. Indeed, a randomized controlled trial on non-shift workers by Taillard and colleagues (2012) has shown that an in-car exposure to blue light of about 20 lux ($7.4 \mu\text{W}/\text{cm}^2$) during the night had a similar effect than 2 X 200 mg of caffeine intake for reducing inappropriate road lines crossings (compared to a placebo pill) [73]. Although the authors did not collect data on vigilance and did not expose subject to light after 05:15 h, one may posit that such in-car light intensities might be effective to increase immediate alertness in shift work settings. Of interest, in both Study 1 and Study 2 and in all conditions, the pattern of subjective sleepiness levels remained similar between 23:00 h and 03:00 h, on the one hand, and showed the typical sudden increase at 05:00 h, on the other, even in the presence of natural sunlight in summer time. This means that natural sunlight exposure combined to the presumably delayed circadian nadir of alertness did not reduce the typical end-of-the-night increased sleepiness in this study. Accordingly, this suggests that the alerting effect of light might not be sufficient to counteract the increase of homeostatic sleep pressure at the end of the night for these workers.

The present research endeavor has methodological limitations. First, the light devices installed in the police cars included a dimmer which was mandatory by law; the rationale was to enable police patrol officers to adjust the light to maintain a proper vision if needed (e.g., changing weather). It is therefore possible that the intensity used was lower than the recommended intensity. Secondly, there was no objective monitoring of the amount of time spent in the car and being exposed to the experimental light. Moreover, no condition aimed to verify the sole effect of the blue-blockers. Although participants received comprehensive instructions regarding the wearing of the blue-blockers (and not to wear their own sunglasses), it was not possible to objectively measure compliance. Lastly, because of the heavy protocol involved in measuring core-body temperature oscillations, it was not possible to assess T_{mins} .

CONCLUSION

The present study is, to our knowledge, the first to present evidence that a 2- to 3-hour phase delay compromised phase position over 4 consecutive night shifts is not associated with better sleep, enhanced alertness, and decreased sleepiness in subjects working on a fast-rotating schedule. Furthermore, E-types in both studies exhibited a larger and faster circadian adaptation when compared to I-types, although being sleepier throughout the night. These results overall suggest that improving sleep and waking hours is a complex target that could be dependent of more factors than the sole adjustment of the circadian phase to the night shift. Finally, this study reemphasizes that chronotype is a major modulating factor of circadian adaptation and sleepiness in shift workers, and that more studies are needed to clarify the role of chronotype in shift work adaptability.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Marc Hébert is the founder of Chronophotonix Inc., which owns the distribution license of a combined pulsed blue and red light emitting LED device. However, the device used in the present study was developed in-house by the laboratory and did not follow the guidelines of the license. The other authors declare having no conflict of interest. All authors declare having materially participated in the research and/or the article preparation.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank the Police Department of Quebec City and the subjects for their participation. Technical support from Officer Patrick Talbot, Dr. Anne-Marie Gagné, and Mr. Michaël Boudreault are gratefully acknowledged.

REFERENCES

1. Akerstedt T. (2003). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Lond)*, 53(2): p. 89-94.
2. Boivin DB, Tremblay GM, James FO. (2007). Working on atypical schedules. *Sleep Med*, 8(6): p. 578-89.
3. Rajaratnam SM, Arendt J. (2001). Health in a 24-h society. *Lancet*, 358(9286): p. 999-1005.
4. Akerstedt T. (1995). Work hours, sleepiness and the underlying mechanisms. *J Sleep Res*, 4(S2): p. 15-22.
5. Harrington JM. (2001). Health effects of shift work and extended hours of work. *Occupational and Environmental Medicine*, 58(1): p. 68-72.
6. Lockley SW, Landrigan CP, Barger LK, Czeisler CA, Harvard Work Hours H, Safety G. (2006). When policy meets physiology: the challenge of reducing resident work hours. *Clin Orthop Relat Res*, 449: p. 116-27.
7. Folkard S, Tucker P. (2003). Shift work, safety and productivity. *Occup Med (Lond)*, 53(2): p. 95-101.
8. Akerstedt T, Peters B, Anund A, Kecklund G. (2005). Impaired alertness and performance driving home from the night shift: a driving simulator study. *J Sleep Res*, 14(1): p. 17-20.
9. Arendt J. (2010). Shift work: coping with the biological clock. *Occup Med (Lond)*, 60(1): p. 10-20.
10. Benhaberou-Brun D, Lambert C, Dumont M. (1999). Association between melatonin secretion and daytime sleep complaints in night nurses. *Sleep*, 22(7): p. 877-85.
11. Folkard S. (2008). Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiol Int*, 25(2): p. 215-24.
12. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284(5423): p. 2177-81.
13. Minors DS, Waterhouse JM, Wirz-Justice A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett*, 133(1): p. 36-40.

14. St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SB, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. (2012). Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *J Physiol*, 590(Pt 13): p. 3035-45.
15. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*, 549(Pt 3): p. 945-52.
16. Koller M, Harma M, Laitinen JT, Kundi M, Piegler B, Haider M. (1994). Different patterns of light exposure in relation to melatonin and cortisol rhythms and sleep of night workers. *J Pineal Res*, 16(3): p. 127-35.
17. Dumont M, Benhaberou-Brun D, Paquet J. (2001). Profile of 24-h light exposure and circadian phase of melatonin secretion in night workers. *J Biol Rhythms*, 16(5): p. 502-11.
18. Martin SK, Eastman CI. (1998). Medium-intensity light produces circadian rhythm adaptation to simulated night-shift work. *Sleep*, 21(2): p. 154-65.
19. Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. (2001). Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281(2): p. E384-91.
20. Boivin DB, James FO. (2002). Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *J Biol Rhythms*, 17(6): p. 556-67.
21. Boivin DB, Boudreau P, Tremblay GM. (2012). Phototherapy and orange-tinted goggles for night-shift adaptation of police officers on patrol. *Chronobiol Int*, 29(5): p. 629-40.
22. Boivin DB, Boudreau P, James FO, Kin NM. (2012). Photic resetting in night-shift work: impact on nurses' sleep. *Chronobiol Int*, 29(5): p. 619-28.
23. Bjorvatn B, Kecklund G, Akerstedt T. (1999). Bright light treatment used for adaptation to night work and re-adaptation back to day life. A field study at an oil platform in the North Sea. *J Sleep Res*, 8(2): p. 105-12.
24. Czeisler CA, Dijk DJ. (1995). Use of bright light to treat maladaptation to night shift work and circadian rhythm sleep disorders. *J Sleep Res*, 4(S2): p. 70-3.
25. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, Brown EN, Ronda JM, Kronauer RE. (1990). Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med*, 322(18): p. 1253-9.
26. Eastman CI, Martin SK. (1999). How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work. *Ann Med*, 31(2): p. 87-98.

27. James FO, Walker CD, Boivin DB. (2004). Controlled exposure to light and darkness realigns the salivary cortisol rhythm in night shift workers. *Chronobiol Int*, 21(6): p. 961-72.
28. Lowden A, Akerstedt T, Wibom R. (2004). Suppression of sleepiness and melatonin by bright light exposure during breaks in night work. *J Sleep Res*, 13(1): p. 37-43.
29. Stewart KT, Hayes BC, Eastman CI. (1995). Light treatment for NASA shiftworkers. *Chronobiol Int*, 12(2): p. 141-51.
30. Smith MR, Cullnan EE, Eastman CI. (2008). Shaping the light/dark pattern for circadian adaptation to night shift work. *Physiol Behav*, 95(3): p. 449-56.
31. Crowley SJ, Lee C, Tseng CY, Fogg LF, Eastman CI. (2004). Complete or partial circadian re-entrainment improves performance, alertness, and mood during night-shift work. *Sleep*, 27(6): p. 1077-87.
32. Sasseville A, Hebert M. (2010). Using blue-green light at night and blue-blockers during the day to improve adaptation to night work: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(7): p. 1236-42.
33. Boudreau P, Dumont GA, Boivin DB. (2013). Circadian adaptation to night shift work influences sleep, performance, mood and the autonomic modulation of the heart. *PLoS One*, 8(7): p. e70813.
34. Smith MR, Eastman CI. (2008). Night shift performance is improved by a compromise circadian phase position: study 3. Circadian phase after 7 night shifts with an intervening weekend off. *Sleep*, 31(12): p. 1639-45.
35. Wright HR, Lack LC. (2001). Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiol Int*, 18(5): p. 801-8.
36. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. (2003). High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(9): p. 4502-5.
37. Revell VL, Arendt J, Terman M, Skene DJ. (2005). Short-wavelength sensitivity of the human circadian system to phase-advancing light. *J Biol Rhythms*, 20(3): p. 270-2.
38. Revell VL, Skene DJ. (2007). Light-induced melatonin suppression in humans with polychromatic and monochromatic light. *Chronobiol Int*, 24(6): p. 1125-37.
39. Berson DM, Dunn FA, Takao M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295(5557): p. 1070-3.

40. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 295(5557): p. 1065-70.
41. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, Rollag MD. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 21(16): p. 6405-12.
42. Warman VL, Dijk DJ, Warman GR, Arendt J, Skene DJ. (2003). Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neurosci Lett*, 342(1-2): p. 37-40.
43. Smith MR, Revell VL, Eastman CI. (2009). Phase advancing the human circadian clock with blue-enriched polychromatic light. *Sleep Med*, 10(3): p. 287-94.
44. Sasseville A, Benhaberou-Brun D, Fontaine C, Charon MC, Hebert M. (2009). Wearing blue-blockers in the morning could improve sleep of workers on a permanent night schedule: a pilot study. *Chronobiol Int*, 26(5): p. 913-25.
45. Figueiro MG, Rea MS. (2010). The effects of red and blue lights on circadian variations in cortisol, alpha amylase, and melatonin. *Int J Endocrinol*, 2010: p. 829351.
46. Horne JA, Ostberg O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4(2): p. 97-110.
47. Douglass AB, Bornstein R, Nino-Murcia G, Keenan S, Miles L, Zarcone VP, Jr., Guilleminault C, Dement WC. (1994). The Sleep Disorders Questionnaire. I: Creation and multivariate structure of SDQ. *Sleep*, 17(2): p. 160-7.
48. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. (1984). Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 41(1): p. 72-80.
49. Dinges DF, Powell JW. (1985). Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 17(6): p. 652-5.
50. Kaida K, Takahashi M, Akerstedt T, Nakata A, Otsuka Y, Haratani T, Fukasawa K. (2006). Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clin Neurophysiol*, 117(7): p. 1574-81.
51. Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. (1999). The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *J Biol Rhythms*, 14(3): p. 227-36.

52. Lewy AJ. (1999). The dim light melatonin onset, melatonin assays and biological rhythm research in humans. *Biol Signals Recept*, 8(1-2): p. 79-83.
53. Lewy AJ. (2007). Melatonin and human chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 72: p. 623-36.
54. Martin JS, Hebert M, Ledoux E, Gaudreault M, Laberge L. (2012). Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiol Int*, 29(3): p. 295-304.
55. Martin JS, Gaudreault MM, Perron M, Laberge L. (2016). Chronotype, Light Exposure, Sleep, and Daytime Functioning in High School Students Attending Morning or Afternoon School Shifts: An Actigraphic Study. *J Biol Rhythms*, 31(2): p. 205-17.
56. Akerstedt T. (2007). Altered sleep/wake patterns and mental performance. *Physiol Behav*, 90(2-3): p. 209-18.
57. Mitchell PJ, Hoese EK, Liu L, Fogg LF, Eastman CI. (1997). Conflicting bright light exposure during night shifts impedes circadian adaptation. *J Biol Rhythms*, 12(1): p. 5-15.
58. Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB, Czeisler CA. (1998). Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *Am J Physiol*, 275(5 Pt 2): p. R1478-87.
59. Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA. (1999). Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Investig Med*, 47(3): p. 141-50.
60. Carrier J, Monk TH. (2000). Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiol Int*, 17(6): p. 719-32.
61. Schmidt C, Collette F, Cajochen C, Peigneux P. (2007). A time to think: circadian rhythms in human cognition. *Cogn Neuropsychol*, 24(7): p. 755-89.
62. Di Milia L, Muller H. (2012). Does impression management impact the relationship between morningness–eveningness and self-rated sleepiness? *Personality and Individual Differences*, 52(6): p. 702-6.
63. Smith L, Tanigawa T, Takahashi M, Mutou K, Tachibana N, Kage Y, Iso H. (2005). Shiftwork locus of control, situational and behavioural effects on sleepiness and fatigue in shiftworkers. *Ind Health*, 43(1): p. 151-70.

64. Correa Á, Molina E, Sanabria D. (2014). Effects of chronotype and time of day on the vigilance decrement during simulated driving. *Accident Analysis & Prevention*, 67: p. 113-8.
65. Schneider AM, Randler C. (2009). Daytime sleepiness during transition into daylight saving time in adolescents: Are owls higher at risk? *Sleep Med*, 10(9): p. 1047-50.
66. Costa G. (2003). Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med (Lond)*, 53(2): p. 83-8.
67. Costa G, Anelli MM, Castellini G, Fustinoni S, Neri L. (2014). Stress and sleep in nurses employed in "3 x 8" and "2 x 12" fast rotating shift schedules. *Chronobiol Int*, 31(10): p. 1169-78.
68. Gander PH, Nguyen D, Rosekind MR, Connell LJ. (1993). Age, circadian rhythms, and sleep loss in flight crews. *Aviat Space Environ Med*, 64(3 Pt 1): p. 189-95.
69. Harma M. (1993). Individual differences in tolerance to shiftwork: a review. *Ergonomics*, 36(1-3): p. 101-9.
70. Ostberg O. (1973). Circadian rhythms of food intake and oral temperature in "morning" and "evening" groups of individuals. *Ergonomics*, 16(2): p. 203-9.
71. Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Pallesen S. (2011). Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review. *Sleep Med Rev*, 15(4): p. 221-35.
72. Smith L, Tanigawa T, Takahashi M, Mutou K, Tachibana N, Kage Y, Iso H. (2005). Shiftwork Locus of Control, Situational and Behavioural Effects on Sleepiness and Fatigue in Shiftworkers. *Industrial Health*, 43(1): p. 151-70.
73. Taillard J, Capelli A, Sagaspe P, Anund A, Akerstedt T, Philip P. (2012). In-car nocturnal blue light exposure improves motorway driving: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 7(10): p. e46750.

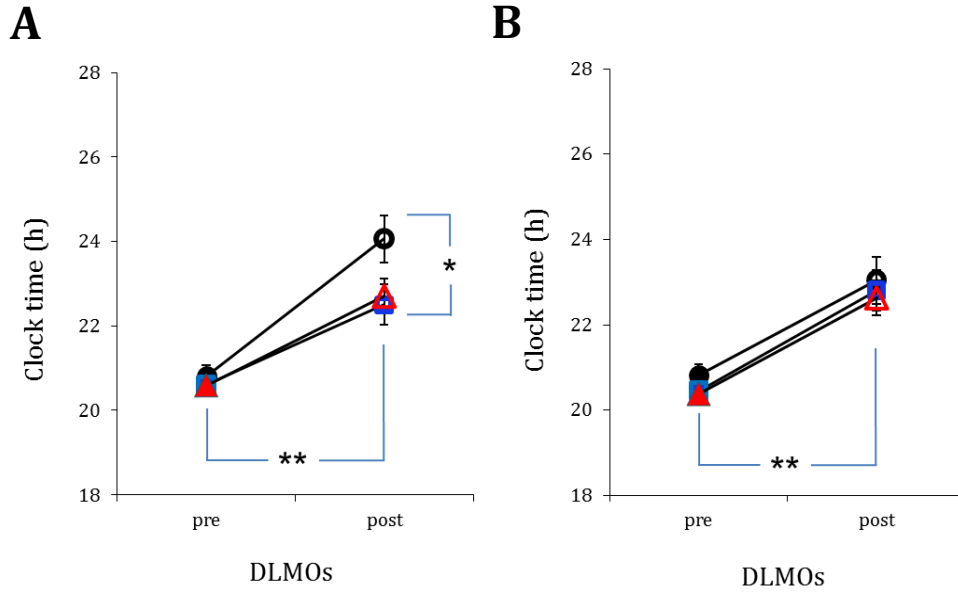


Figure 20. (A) Study 1 - Summer: Comparisons between mean (\pm SEM) (in clock time) of pre-Dim-Light Melatonin Onsets (DLMOs) and post-DLMOs in the 3 conditions and (B) Study 2 - Winter: Comparisons between mean (\pm SEM) (in clock time) of pre-DLMOs and post-DLMOs in the 3 conditions. DLMO = Dim-Light Melatonin Onset. SEM = Standard Error of the Mean. Pre-DLMOs in the condition with no intervention (NI): black filled circles; Post-DLMOs in NI: black empty circles. Pre-DLMOs in the blue intervention (BI): blue filled squares; Post-DLMOs in BI: blue empty squares. Pre-DLMOs in the red intervention (RI): red filled triangles; Post-DLMOs in RI: red empty squares. Asterisks indicate significant intergroup differences (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$)

Table 9. Study 1: Sunrises, DLMOs, phase shifts and sleep parameters in each condition

	NI	BI	RI	<i>Post hoc</i>
Sunrise (hh:min)	05:40 ± 00:54	005:37 ± 00:15	05:26 ± 00:23	n.s.
Pre-night DLMO mean (hh:min)	20:48 ± 00:53	20:36 ± 00:38	20:35 ± 00:49	n.s.
Post-night DLMO mean (hh:min)**	24:03 ± 02:25	22:29 ± 01:39	22:42 ± 01:28	NI > BI, RI (p=0,008)
Pre-night DLMO range (hh:min)	19:36 – 22:28	19:39 – 21:33	19:19 – 21:33	-
Post-night DLMO range (hh:min)	20:54 – 03:51	20:23 – 01:05	20:53 – 01:09	-
Phase Shift mean (hh:min)*	+03:14 ± 01:40	+01:53 ± 01:27	+02:06 ± 01:14	NI > BI, RI (p=0,0127)
Phase Shift range (hh:min)	+01:00 – +06:36	-00:38 – +04:00	-00:33 – +03:45	-
Time in bed (TiB) (hh:min)	06:33 ± 01:04	07:03 ± 00:45	06:56 ± 00:57	n.s.
Sleep Onset (hh:min)	09:07 ± 01:06	09:07 ± 00:55	09:15 ± 01:12	n.s.
Sleep Offset (hh:min)	15:17 ± 01:20	15:51 ± 00:47	15:41 ± 01:18	n.s.
Mid sleep (hh:min)	11:54 ± 01:40	12:08 ± 00:48	12:09 ± 01:10	n.s.
Sleep duration (hh:min)	05:35 ± 00:50	05:59 ± 00:39	05:48 ± 00:49	n.s.
Sleep latency (min)	10 ± 8	7 ± 6	9 ± 7	n.s.
WASO (min)	37 ± 14	42 ± 13	40 ± 10	n.s.
Sleep efficiency (%)	84.1 ± 4.3	84.8 ± 4.6	83.4 ± 3.7	n.s.

Table 9. Mean (± SD) sunrises, DLMOs and sleep parameters of **Study 1** (summer study) are presented for each condition. The symbol "n.s." indicates that statistical comparisons were not significant. The symbol "+" indicates phase-delays. Pre-night DLMO = Dim-Light Melatonin Onset before the condition; Post-night DLMO = Dim-Light Melatonin Onset after the condition. WASO = Wake after sleep onset. DLMO = Dim-Light Melatonin Onset. SD = Standard Deviation. NI= Control condition with no intervention; BI = Blue intervention; RI= Red intervention. Asterisks indicate significant intergroup differences (* = p < 0.05; ** = p < 0.01).

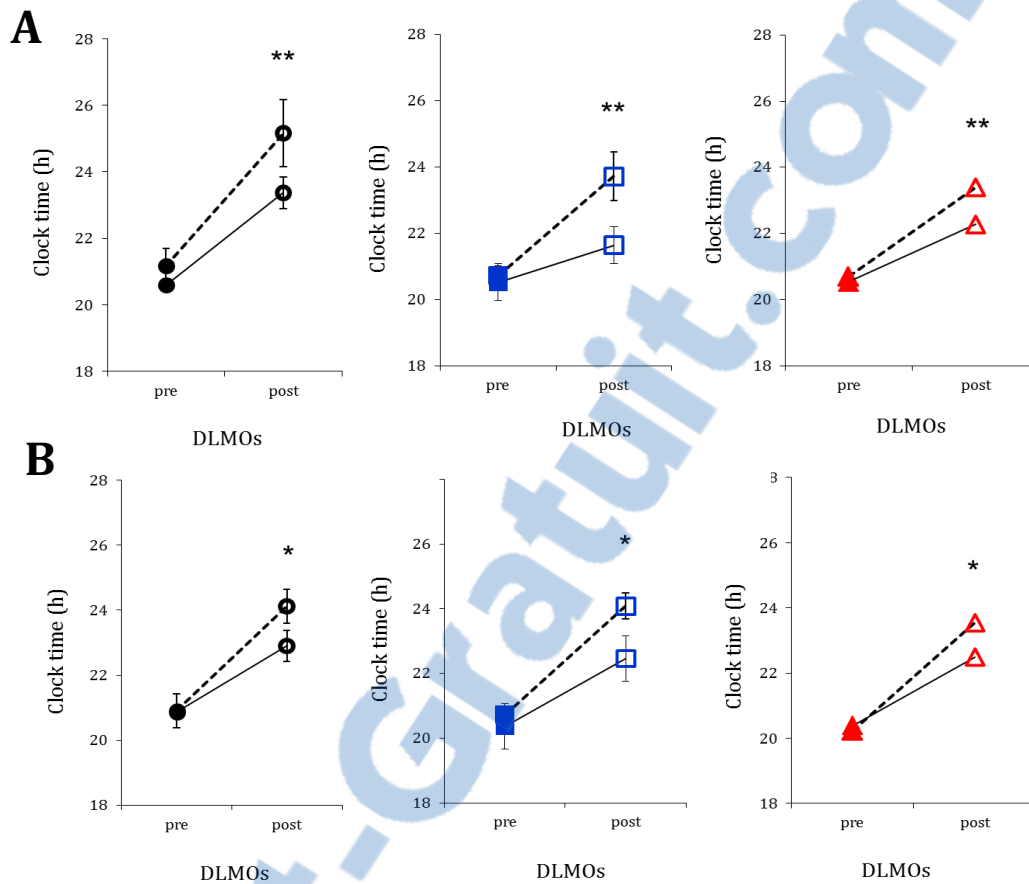


Figure 21. Comparisons of mean (\pm SEM) (in clock time) pre-Dim-Light Melatonin Onsets (DLMOs) and post-DLMOs between chronotypes for the 3 conditions for (A) Study 1 – Summer and (B) Study 2 - Winter. Evening chronotypes (E-types): dotted lines; Intermediate chronotype (I-types): continuous lines. DLMO = Dim-Light Melatonin Onset. SEM = Standard Error of the Mean. Pre-DLMOs in the control condition (with no intervention): black filled circles; Post-DLMOs in control condition: black empty circles. Pre-DLMOs in the blue intervention (BI): blue filled squares; Post-DLMOs in BI: blue empty squares. Pre-DLMOs in the red intervention (RI): red filled triangles; Post-DLMOs in RI: red empty squares. Asterisks indicate significant intergroup differences (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

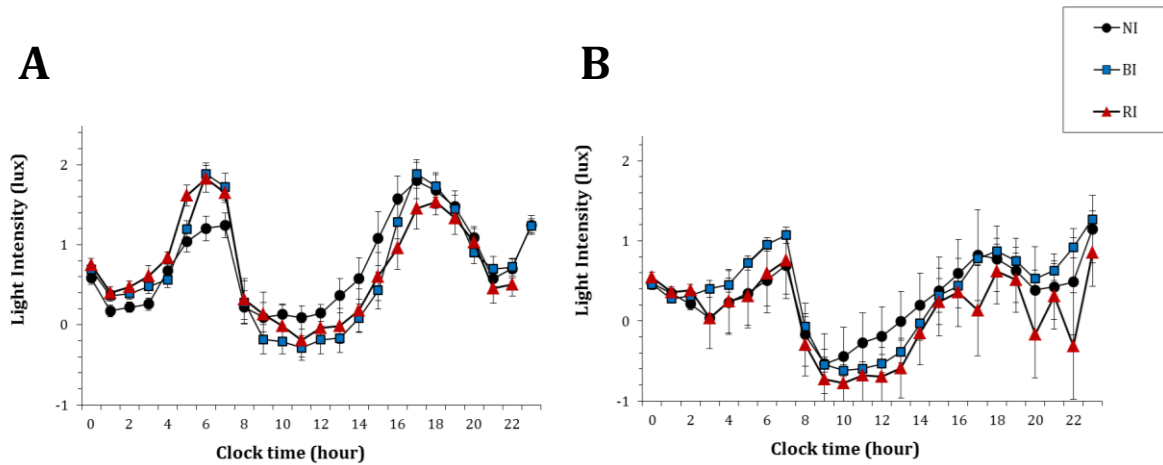


Figure 22. Comparisons between the 3 conditions of hourly mean (\pm SEM) light profiles from actigraphy (in log lux), during the 7 hours of the night shifts (0 = mean light exposure from midnight to 00:59, etc.) for (A) Study 1 - Summer and (B) Study 2 - Winter. DLMO = Dim-Light Melatonin Onset. SEM = Standard Error of the Mean. Control condition with no intervention (NI) = black filled circles; Blue intervention (BI): blue filled squares; Red intervention (RI): red filled triangles.

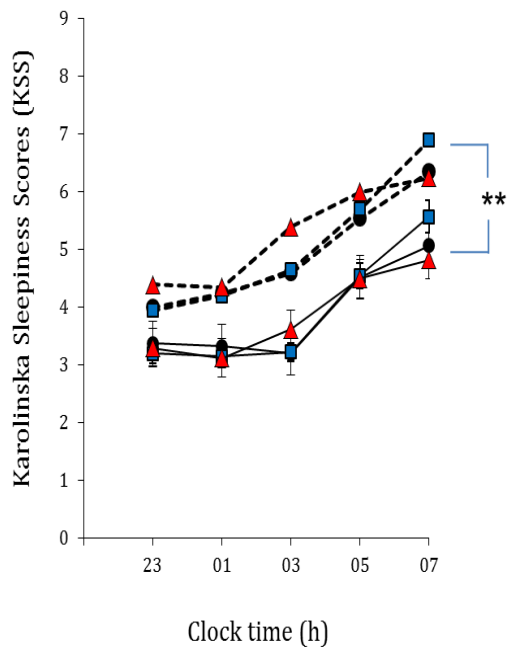
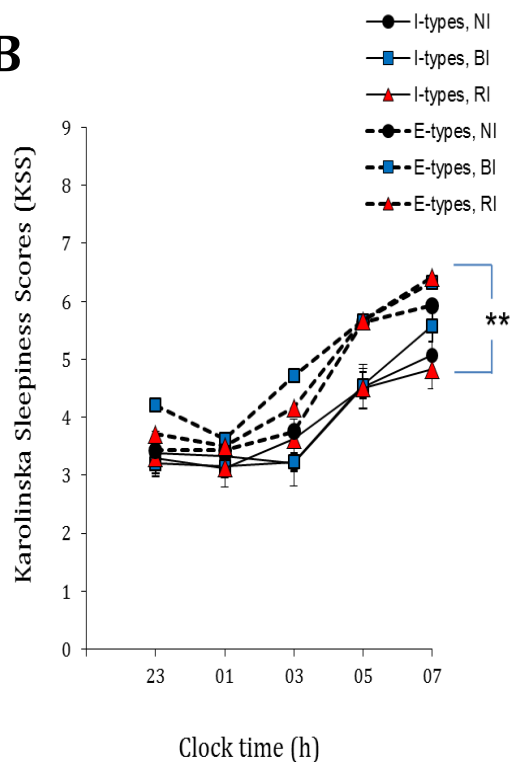
A**B**

Figure 23. Comparisons of Karolinska Sleepiness Scores (KSS) between chronotypes during night shifts in each condition, for (A) Study 1 - Summer and (B) Study 2 - Winter. Means \pm SEM are presented. SEM = Standard Error of the Mean. Control condition with no intervention (NI)= black filled circles; Blue intervention (BI): blue filled squares; Red intervention (RI): red filled triangles. Asterisks indicate significant intergroup differences (** $p < 0.01$). Evening chronotypes (E-types) = dotted lines; Intermediate chronotypes (I-types) = continuous line. Asterisks indicate significant intergroup differences (* $p < 0.05$).

Table 10. Study 2: Sunrises, DLMOs, phase shifts and sleep parameters in each condition

	NI	BI	RI	<i>Post hoc</i>
Sunrise (hh:min)	06:37 ± 00:44	06:59 ± 00:20	06:51 ± 00:34	n.s.
Pre-night DLMO mean (hh:min)	20:49 ± 01:05	20:27 ± 00:57	20:22 ± 01:24	n.s.
Post-night DLMO mean (hh:min)	23:02 ± 01:48	22:48 ± 02:00	22:37 ± 02:13	n.s.
Pre-night DLMO range (hh:min)	19:07 – 23:23	19:08 – 23:16	19:03 – 01:23	-
Post-night DLMO range (hh:min)	19:56 – 02:19	20:13 – 03:32	19:41 – 04:02	-
Phase Shift mean (hh:min)	+02:13 ± 01:12	+02:21 ± 01:28	+02:14 ± 01:29	n.s.
Phase Shift range (hh:min)	+00:29 – +04:39	-00:35 – +04:59	00:00 – +05:10	-
Time in bed (TiB) (hh:min)	06:25 ± 01:02	06:40 ± 01:14	06:27 ± 00:50	n.s.
Sleep Onset (hh:min)	09:07 ± 01:06	09:07 ± 00:55	09:15 ± 01:12	n.s.
Sleep Offset (hh:min)	15:17 ± 01:20	15:51 ± 00:47	15:41 ± 01:18	n.s.
Mid sleep (hh:min)	11:54 ± 01:40	12:08 ± 00:48	12:09 ± 01:10	n.s.
Sleep duration (hh:min)	05:29 ± 00:54	05:32 ± 01:05	05:23 ± 00:41	n.s.
Sleep latency (min)*	5 ± 3	11 ± 10	11 ± 7	NI < BI, RI (p=0.0115)
WASO (min)	39 ± 14	39 ± 16	38 ± 13	n.s.
Sleep efficiency (%)*	85.6 ± 4.3	82.8 ± 5.5	83.9 ± 4.0	NI > BI, RI (p=0.0137)

Table 10. Mean (\pm SD) sunrises, DLMOs and sleep parameters in **Study 2** (winter study) are presented for each condition. The symbol "n.s." indicates that statistical comparisons were not significant. The symbol "+" indicates phase-delays. DLMO = Dim-Light Melatonin Onset. SEM = Standard Error of the Mean. Pre-night DLMO = Dim-Light Melatonin Onset before the condition; Post-night DLMO = Dim-Light Melatonin Onset after the condition. WASO = Wake after sleep onset. NI = Control condition with no intervention; BI = Blue intervention; RI= Red intervention. Asterisks indicate significant intergroup differences (* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$).

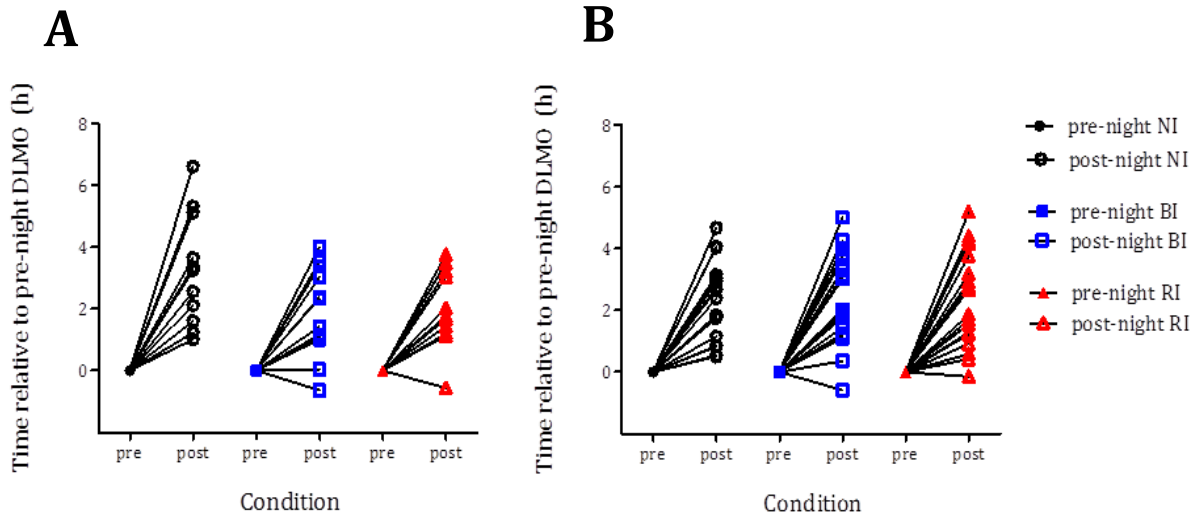


Figure 24. Individual pre-night and post-night DLMOs (in time relative to pre-night DLMO, i.e., pre-night DLMO = 0) for each participant and condition in (A) Study 1 - Summer and (B) Study 2 - Winter. DLMO = Dim-Light Melatonin Onset. SEM = Standard Error of the Mean. Pre-night DLMOs in the control condition with no intervention (NI): black filled circles; Post-night DLMOs in control condition: black empty circles. Pre-night DLMOs in the blue intervention (BI): blue filled squares; Post-night DLMOs in BI: blue empty squares. Pre-night DLMOs in the red intervention (RI): red filled triangles; Post-night DLMOs in RI: red empty squares.

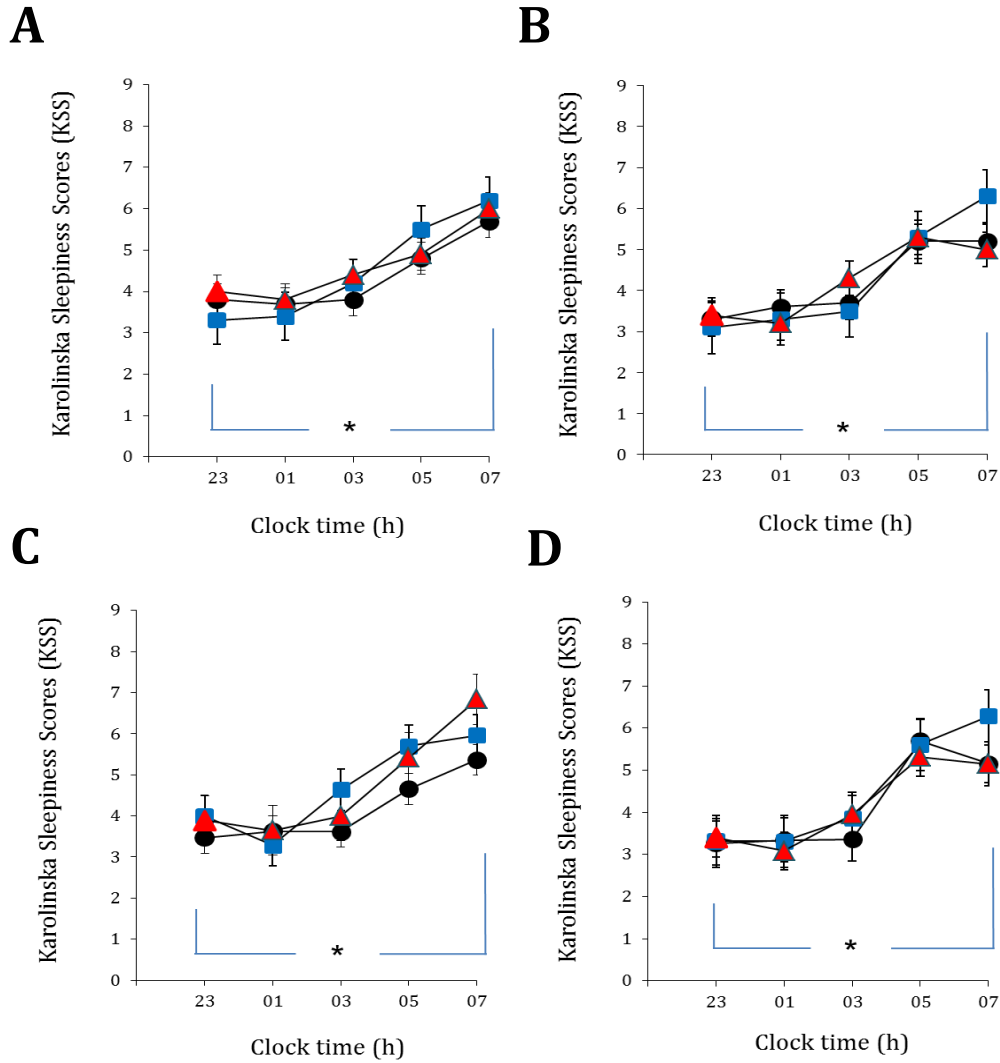


Figure 25 - Supplemental data. Comparisons of Karolinska Sleepiness Scores (KSS) between conditions for the first out of 4 consecutive night shifts in **(A)** Study 1 – Summer and **(C)** Study 2 - Winter, and the fourth and last night shift in **(B)** Study 1 – Summer and **(D)** Study 2 - Winter. Means \pm SEM are presented. SEM = Standard Error of the Mean. Control condition with no intervention = black filled circles; Blue intervention (BI): blue filled squares; Red intervention (RI): red filled triangles. Asterisks indicate significant intergroup differences (* = $p < 0.05$).

Discussion

7. Résumé et interprétation des résultats

7.1. Étude comparant le chronotype, le sommeil et des indicateurs de santé chez des adolescents ayant un horaire scolaire débutant tôt le matin ou en après-midi

Dans un contexte où la somnolence et les horaires scolaires des adolescents constituent une problématique de santé publique d'actualité, l'implantation du double horaire scolaire à la suite de l'incendie ayant détruit l'école secondaire Kénogami a constitué une occasion unique d'étudier les effets d'un horaire scolaire plus tardif sur la santé et la réussite éducative des adolescents. Le sommeil et l'exposition à la lumière des élèves a été monitoré par actigraphie durant sept jours consécutifs. Nous avons investigué divers indicateurs de santé et de réussite éducative via des questionnaires validés. La collecte de données a été effectuée vers la fin de l'année scolaire, ce qui a vraisemblablement permis de limiter l'effet de certains facteurs confondants tels l'adaptation au changement d'école pour les élèves de l'école Kénogami et l'adaptation aux nouveaux horaires pour les élèves des deux écoles. Nous avons également comparé les diverses variables mesurées en fonction du chronotype.

Dans cette étude, lorsqu'on compare les paramètres de sommeil des élèves allant à l'école le matin (07:40 h à 13:05 h) avec ceux allant à l'école l'après-midi (13:25 h à 18:45 h), on observe que les élèves allant à l'école en après-midi dorment environ 30 minutes de plus que ceux allant à l'école le matin. De plus, l'horaire plus tardif a pour impact non seulement d'augmenter la durée moyenne de sommeil, mais également de d'éliminer le phénomène de récupération de sommeil durant la fin de semaine. Comparativement à leurs durées de sommeil respectives durant la semaine, les élèves du groupe après-midi dormaient en moyenne 46 minutes de moins durant la fin de semaine, alors que les élèves du groupe matinal dormaient en moyenne 41 minutes de plus durant la fin de semaine. Ainsi, le fait d'allonger la durée de sommeil durant la fin de semaine est reconnu comme un indicateur de dette de sommeil partielle accumulée pendant les jours de classe chez les adolescents [169,188]. Ceci indique que les élèves du groupe après-midi ne semblent pas avoir le même besoin de récupération que les élèves du groupe matinal. Ces résultats apportent donc des

évidences supplémentaires à savoir que l'horaire plus tardif semble bénéfique aux élèves du secondaire [198-205], en ayant notamment l'effet de remédier, au moins partiellement, à la dette de sommeil habituellement accumulée durant la semaine.

Parallèlement, les élèves du groupe après-midi se levaient et se couchaient plus tard durant la semaine comme la fin de semaine, ce qui supporte également l'hypothèse du délai de phase naturel des habitudes de sommeil accompagnant la puberté [408]. En effet, l'horaire scolaire d'après-midi permet aux adolescents d'être plus libres, en quelque sorte, de choisir leurs heures de lever et de coucher, un peu à l'image des simulations effectuées en laboratoire dans lesquelles les adolescents sont libres de se coucher quand ils le souhaitent. Par ailleurs, le groupe après-midi rapporte un niveau de somnolence durant le jour moins élevé que celui rapporté par le groupe matinal; il est donc probable que la diminution de la dette de sommeil, ajoutée à un horaire scolaire mieux ajusté à la phase circadienne endogène (donc réduisant le *social jetlag* ou mésalignement circadien) caractéristique des adolescents, améliore à la fois le sommeil et le fonctionnement à l'éveil des adolescents. Ces résultats supportent la position de la communauté scientifique sur le choix optimal des horaires scolaires pour les adolescents, à savoir qu'un horaire scolaire plus tardif apporterait des bénéfices relativement à leur sommeil et à la qualité de leur fonctionnement à l'éveil [409,410].

Notons d'autre part que les élèves de la présente étude dormaient peu, avec une moyenne d'environ sept heures par nuit pour le groupe matinal et d'environ sept heures et 30 minutes par nuit pour le groupe après-midi, ce qui se situe largement sous la recommandation de santé publique pour les adolescents qui est de neuf heures par nuit [411]. Ces données peuvent paraître surprenantes car on suppose que les élèves du groupe après-midi avaient l'opportunité de dormir plus longtemps; le fait que ces élèves ne dorment pas davantage la fin de semaine semble également indiquer que ces adolescents dormaient suffisamment. Cet échantillon d'adolescents se démarque également de par son faible niveau d'efficacité de sommeil retrouvé dans les deux horaires, soit d'environ 82 % pour les deux groupes. Ce niveau d'efficacité se retrouve sous le seuil d'efficacité de sommeil considéré comme normal dans la littérature (i.e., 85 %) [412]; une faible efficacité de sommeil est indicative d'une moindre qualité de sommeil [412,413]. Ces résultats diffèrent des niveaux d'efficacité de

sommeil rapportés par d'autres études récentes en milieu naturel ayant aussi estimé le sommeil des adolescents par actigraphie. Par exemple, dans une étude de Tonetti et collègues (2015) effectuée auprès de 36 adolescents italiens (âge moyen : 18 ans), l'efficacité de sommeil atteignait environ 90 % [414]. Une autre étude publiée en 2015 sur un échantillon d'adolescent finlandais (âge moyen : 12 ans) rapportait pour sa part une efficacité de sommeil d'environ 85 % [415]. Il faut toutefois spécifier que nos résultats concordent avec l'efficacité de sommeil de 83 % rapportée dans une étude réalisée auprès d'un large échantillon de 236 adolescents (âge moyen : 16 ans) provenant de Pennsylvanie, une région géographique située plus près du Saguenay que celles où ont été réalisées les deux études susmentionnées [416]. Par ailleurs, il est connu que le fait de présenter un sommeil perturbé est un facteur associé à un plus faible rendement académique [417]. Ainsi, le sommeil perturbé retrouvés chez les adolescents de la présente étude pourraient expliquer l'absence de différence en termes de performance académique entre les deux horaires (alors que plusieurs études rapportent qu'un délai de l'heure de début des classes améliore la performance académique) [200,202,208,223].

Lorsque nous avons effectué des analyses selon le chronotype, nous avons pu constater que les types Soir et Intermédiaires étaient plus âgés que les types Matin et que ces derniers consommaient moins de boissons alcoolisées. Bien que les types Soir soient reconnus pour être plus à risque de consommation d'alcool et de drogues [162], il est probable que la différence d'âge observée entre les chronotypes ait contribué artificiellement à la différence observée relativement à la consommation; en effet les types Matin étaient en moyenne plus de deux ans plus jeunes que les types Soir et aucun d'entre eux n'a rapporté consommer de l'alcool.

Les types Soir dans cette étude se démarquaient cependant des autres chronotypes de par un niveau de somnolence plus élevé et une plus grande irrégularité dans leurs rythmes sociaux (selon le *Social Rhythm Metric*). Ces différences sont maintenues même pour les types Soir du groupe après-midi, ce qui est inattendu considérant que les types Soirs devraient être mieux adaptés à l'horaire d'après-midi comparativement à ceux assignés à l'horaire matinal. Par ailleurs, lorsque l'on compare les chronotypes, les types Soir avaient également des

heures d'endormissements et d'éveil plus tardives que les types Matin, et ce pour le groupe matinal et le groupe après-midi, ce qui suggère qu'ils étaient, à tout le moins en après-midi, dans un horaire veille-sommeil mieux adapté à leur chronotype. À notre surprise, le seul chronotype qui semble bénéficier significativement de l'horaire après-midi en termes de somnolence est le type Matin du groupe après-midi, pour qui le niveau de somnolence se situe en-deçà du seuil de la somnolence excessive. En effet, le niveau de somnolence des types Matin de l'horaire matinal est équivalent à celui des types Soir retrouvés dans les groupes matinal et après-midi. Il semble donc que l'horaire matinal se trouve à être trop tôt même pour les types Matin.

Lorsque l'on se penche plus particulièrement sur les paramètres objectifs de sommeil, on constate que la durée de sommeil, l'efficacité de sommeil et le temps de récupération de sommeil durant la fin de semaine ne différaient pas entre les chronotypes. De plus, les résultats sur les patrons d'exposition à la lumière suggèrent que les types Soir étaient exposés à moins de lumière durant leur après-midi et soirée biologique ou endogène. Tel que rapporté dans d'autres études, ceci pourrait avoir eu un effet « protecteur » en prévenant de trop larges délais de phase [418] et en prévenant la somnolence suscitée par de larges délais de phase. Plus particulièrement, les types Soir du groupe après-midi dormaient beaucoup plus longtemps durant les jours de semaine que durant la fin de semaine (en moyenne 01:01 h de durée de sommeil additionnelle la semaine), ce qui aurait dû en principe diminuer le niveau de somnolence de ce groupe. Les présentes données expliquent donc difficilement pourquoi les types Soir sont plus somnolents. En effet, ces derniers présentaient des niveaux de somnolence plus élevés que les autres élèves, et ce autant chez les types Soir de l'horaire matinal que chez les types Soir de l'horaire après-midi. De plus, le niveau de somnolence retrouvé chez les types Soirs est supérieur au seuil de somnolence diurne excessive récemment proposé par l'équipe de Meyer et collègues ($PDSS \geq 15$) [419], avec un score moyen au PDSS de 16,5 pour les types Soir assignés à l'horaire du matin et de 15,1 pour les types Soirs assignés à l'horaire de l'après-midi. Or, les types Soirs ne dorment pas moins longtemps ni moins bien et semblent avoir un horaire veille-sommeil en après-midi adapté à leur chronotype. Alors, pourquoi sont-ils plus somnolents? Pourquoi leur somnolence ne se résorbe-t-elle pas comme les types Matin assignés à l'horaire d'après-midi? Une piste de

réponse pourrait se trouver dans le fait que les types Soir possèdent des rythmes sociaux et comportementaux moins réguliers, résultat retrouvé dans d'autres études [418,420]. On considère généralement que la régularité des rythmes sociaux et comportementaux constitue un indicateur de bonnes habitudes de vie et de santé [420,421]. Considérant que la somnolence et la vigilance sont des phénomènes dépendant d'interactions complexes entre l'environnement endogène et exogène, il est possible que les habitudes de vie irrégulière des types Soir impacte leur fonctionnement à l'éveil.

Enfin, déplacer l'horaire scolaire au secondaire nécessite des changements écosystémiques complexes à multiples niveaux (par exemple, transports, horaire des professeurs, horaire des parents, horaire de travail des parents, heure des devoirs et des repas le soir, heure des loisirs de la famille, etc.) [422]. Notre étude s'inscrivait dans un contexte de changements temporaires, lesquels avaient pour objectif d'éviter de retarder l'année scolaire d'élèves n'ayant plus de lieu physique pour aller à l'école. Ainsi, notre étude n'a pas évalué la faisabilité à long terme de déplacer les horaires scolaires, et ne permet pas de tirer des conclusions à cet effet. De plus, le contexte socioculturel québécois possède des particularités (par exemple, milieux ruraux vs. métropolitains, conditions climatiques) qui doivent être considérées dans la logistique entourant l'horaire scolaire des adolescents [423]. Il est intéressant de noter cependant qu'une étude effectuée par Owens et collègues (2014) démontre la faisabilité de telles mesures dans une école située aux États-Unis (Rhode Island) [424]. Considérant le bassin non négligeable de données probantes soulignant la problématique actuelle de l'horaire scolaire des élèves du secondaire, il est primordial d'évaluer comment les appliquer au sein du système scolaire québécois actuel.

7.2. Étude comparant le chronotype et le cycle veille-sommeil durant les quarts de jour et de nuit chez des adultes travaillant sur des quarts rotatifs

Dans l'objectif de documenter la contribution du chronotype comme facteur individuel pouvant influencer la tolérance aux quarts de nuit et aux quarts de jour, nous avons analysé les données actigraphiques de 39 policiers patrouilleurs assignés à des quarts rotatifs rapides. Plus particulièrement, il s'agissait de comparer les paramètres de sommeil, d'activité et de lumière durant quatre quarts consécutifs de jour et quatre quarts consécutifs de nuit, et ce,

selon le chronotype. Dans notre échantillon, aucun participant n'appartenait à la catégorie type Matin, 26 participants appartenait à la catégorie type Intermédiaire et 13 participants, à la catégorie type Soir. Une partie importante des participants dormait durant plus d'un épisode de sommeil par jour, avec un épisode de sommeil principal et (parfois) une sieste. Nous avons donc analysé les paramètres de sommeil en fonction de la durée de l'épisode de sommeil principal, de la sieste, et de ces deux paramètres combinés.

Cette étude apporte de nouvelles informations sur le comportement de sommeil et de sieste chez des travailleurs rotatifs étudiés sur le terrain. Ainsi, les travailleurs dormaient moins longtemps durant leur quart de nuit que durant le quart de jour lorsque l'on considérait strictement l'épisode principal de sommeil, et ce indépendamment du chronotype. Cependant, lorsqu'étaient additionnées les siestes, cette différence disparaissait, avec la durée totale de sommeil moyenne avoisinant six heures par nuit pour les deux types de quarts. Le patron de siestes de nos travailleurs différait significativement selon l'horaire de leurs quarts de travail. En effet, lors des quarts de nuit, environ la moitié des travailleurs choisissait de faire une sieste à la suite de leur principal épisode de sommeil, soit avant le début du quart de nuit. Durant le quart de jour, seulement le quart des travailleurs choisissait d'effectuer une sieste après leur épisode de sommeil principal. Les siestes effectuées avant les quarts de nuit duraient environ deux heures en moyenne et étaient beaucoup plus longues que les siestes effectuées en quart de jour, durant environ 30 minutes en moyenne. De plus, lors de l'horaire de nuit, les participants choisissant de faire une sieste étaient ceux possédant les plus courtes durées en ce qui a trait à leurs épisodes de sommeil principaux. Pour les quarts de jour, la situation était l'inverse : les individus choisissant de faire des siestes étant ceux possédant les plus longues durées de sommeil. Il semble donc que lorsqu'ils sont sur les quarts de nuit, les travailleurs tendent à compenser la plus courte durée de leur épisode de sommeil principal par de plus longues siestes, avec les individus ayant les plus courtes durées de sommeil étant ceux qui sont les plus enclins à choisir la sieste. Notons également que durant les quarts de jour, l'heure du lever se trouve beaucoup plus près de l'heure de début du quart de travail; le quart de jour débutant très tôt le matin, les travailleurs n'avaient donc pas l'occasion d'effectuer de sieste entre leur épisode de sommeil principal et le début du quart.

Les résultats en termes de durée de sommeil suggèrent que les types Soir de la présente étude avaient plus de difficultés à maintenir un sommeil consolidé et dormaient moins que les types Intermédiaires, et ce, même lorsque l'opportunité de sommeil permettait d'allonger la durée de sommeil. D'abord, les types Soir présentaient en général un sommeil de qualité moindre comparativement aux types Intermédiaires. En effet, lorsque l'on considère uniquement l'épisode de sommeil principal, les types Soir démontraient une efficacité de sommeil moindre que celle des types Intermédiaires, se situant en moyenne sous le standard de 85 %, et ce, lors des quarts de jour et de nuit. Les types Intermédiaire présentaient quant à eux une efficacité de sommeil plus élevée que 85 %, et ce pour les deux types de quarts. Cette plus faible efficacité du sommeil tient du fait que les types Soir présentaient davantage de micro-éveils une fois endormis et restaient au lit plus longtemps après le réveil comparativement aux types Intermédiaires. Les types Soirs passaient aussi en moyenne une vingtaine de minutes de plus au lit que les types Intermédiaires. Le sommeil était interrompu plus souvent chez les types Soirs, puisque les épisodes contenant des minutes de sommeil consécutives (selon le logiciel Actiware) étaient à la fois plus courts et plus nombreux. Bien qu'il ne soit pas possible de faire d'inférences à cet égard sans avoir de données polysomnographiques, on peut toutefois émettre l'hypothèse que, pour les types Soirs, ces micro-éveils aient provoqué des perturbations dans l'architecture de sommeil, en diminuant par exemple le nombre de minutes passées en sommeil lent profond. En effet, nos résultats suggèrent que les types Soir possédaient un sommeil moins bien consolidé ou plus fragmenté, et ce, pour les quarts de jour et de nuit.

Lors des quarts de nuit, la durée de sommeil moyenne de l'épisode de sommeil principal était identique entre les types Soir et Intermédiaire, soit cinq heures et trente minutes. Les types Soir bénéficiaient cependant d'une opportunité de sommeil légèrement plus élevée que les types Intermédiaires, le temps passé au lit étant respectivement de six heures et 40 minutes vs six heures et 22 minutes. Or, durant les quarts de jour, les types Soirs dormaient moins longtemps que les types Intermédiaires, soit environ 30 minutes de moins (05:40 h vs. 06:13 h, respectivement), pour une opportunité de sommeil très similaire (temps passé au lit : 06:58 h vs. 07:09 h, respectivement). En résumé, les types Soir : 1) ne dorment donc pas plus suivant les quarts de nuit, et ce même avec environ 20 minutes d'opportunité de sommeil

supplémentaire que les types Intermédiaires et 2) dorment environ 30 minutes de moins que les types Intermédiaires durant les quarts de jour, et ce avec la même opportunité de sommeil. En d'autres termes, lors des quarts de jour, les types Intermédiaires augmentent leur durée de sommeil de presque 45 minutes comparativement aux quarts de nuit, alors que pour les types Soir, la durée de sommeil demeure presque similaire.

Soulignons que même lorsque l'on considère les siestes, la durée totale de sommeil durant les quarts de jour demeure plus courte chez les types Soir. Ce résultat est surprenant considérant que la plus faible qualité de sommeil durant tous les quarts de travail, combinée à plus courte durée de sommeil durant l'épisode de sommeil principal des quarts de jour, auraient dû favoriser la survenue d'un plus grand nombre de siestes et de siestes de plus longue durée chez les types Soir comparativement aux types Intermédiaires. De plus, les quarts de jour forcent les travailleurs à se lever avant 06:00 h, heure de lever très matinale pour un type Soir, conduisant vraisemblablement à un mésalignement circadien ou à tout le moins à du *social jetlag*; ceci aurait également dû être un facteur promouvant les siestes. Ces résultats diffèrent de ceux observés dans plusieurs autres études qui ont identifié les types Soir comme étant de meilleurs dormeurs en contexte de travail de nuit [398-400]. Par contre, le fait que les types Soir aient une plus faible qualité de sommeil à la fois lors des quarts de jour et de nuit concorde avec ce qui est observé dans de nombreuses études ayant noté que les types Soir ont une plus faible qualité de sommeil que les autres chronotypes [214,218,418,425-427]. Les types Soirs sont donc particulièrement à risque de dette de sommeil et ne semblent pas utiliser la sieste comme stratégie de compensation. Il s'agit d'un résultat important eu égard aux facteurs individuels pouvant influencer l'adaptation au travail de nuit.

Il s'agit d'autre part de la première étude, à notre connaissance, ayant évalué des paramètres d'activité motrice lors de quarts de jour et de nuit chez des travailleurs rotatifs, de même que des profils d'activité motrice de travailleurs de nuit sur 24 heures et durant les heures d'éveil. Plus concrètement, nos résultats démontrent que les travailleurs rotatifs sur les quarts de nuit passent moins de temps à bouger, i.e., sont plus souvent immobiles, que durant les quarts de jour. De plus, lorsqu'ils bougent, les travailleurs atteignent des niveaux d'activité par minute

moins élevés durant les quarts de nuit que durant les quarts de jour. Ces résultats sont intéressants lorsque mis en lien avec le fait que travailler durant des quarts de nuit est associé avec des risques indépendants plus élevés de développer des problèmes métaboliques et d'obésité [318]. De plus, une récente méta-analyse rapporte que le nombre de calories ingérées par les travailleurs exclusivement sur les quarts de jour et les travailleurs sur des quarts rotatifs est similaire [428], ce qui signifie que d'autres facteurs que l'apport énergétique influence le métabolisme des travailleurs. Bien que l'actigraphie ne soit pas un instrument validé pour mesurer la dépense énergétique, il est assez probable que le plus faible niveau d'activité motrice durant la nuit signifie une plus faible dépense énergétique. Il est de plus largement documenté qu'un faible niveau d'activité aérobique mène à des déséquilibres par rapport à l'appétit et aux besoins énergétiques [429], d'une part, et que la pratique d'activités sportives et le fait d'être plus actif durant la journée améliore le sommeil [430], d'autre part. Il est donc possible que ce faible niveau d'activité durant les quarts de nuit soit lié au sommeil de moindre qualité documenté dans notre étude durant les quarts de nuit, mais également dans de nombreuses autres études sur les travailleurs rotatifs [431]. Ajoutons que ces résultats ne variaient pas en fonction du chronotype. Ainsi le niveau d'activité ne peut expliquer que les types Soir dorment moins bien dans notre étude.

7.3. Deux études pilote testant l'efficacité d'interventions lumineuses sur la position de la phase circadienne, le sommeil et la vigilance durant le quart de nuit chez des policiers patrouilleurs

Nous avons conduit deux études en milieu de travail chez des policiers patrouilleurs, dans lesquelles fut évalué l'effet de deux interventions lumineuses à faible intensité durant le quart de nuit, soit une exposition à de courtes longueurs d'onde, plus précisément à de la lumière bleue, et une exposition à de longues longueurs d'onde, plus précisément de la lumière rouge, combinées au port de lunettes à verres orangés le matin afin de bloquer les courtes longueurs d'onde. De plus, nous avons évalué l'effet de ces interventions sur : 1) la position de la phase circadienne (en mesurant le DLMO via le profil de mélatonine avant et après chaque intervention), 2) le sommeil (via le port de l'actigraphe en continu), 3) la vigilance (en mesurant la vitesse de réaction motrice avant et après chaque quart via le PVT), et 4) la somnolence (en mesurant la fluctuation de somnolence subjective durant la nuit via le KSS).

Spécifions finalement que ces mesures furent également amassées dans une condition de base (sans intervention lumineuse).

La première étude a été effectuée en été (étude Été) parce que l'utilisation des lunettes à verres orangés était particulièrement pertinente durant cette saison afin de bloquer la lumière matinale. En effet, le lever du soleil se produit très tôt en été sous notre latitude (i.e., $\approx 05:00 - 05:30$ h) - il était donc attendu que cette lumière matinale produirait une avance de phase. Une deuxième étude a été conduite en hiver (étude Hiver) à la suite du résultat inattendu selon lequel de plus grands délais de phase se produisaient en condition de base (donc en présence de lumière matinale) comparativement à ce observé dans les deux autres interventions lumineuses. Ainsi, pour l'étude Hiver, nous avons comme objectif de réévaluer notre condition de base de même que l'effet des deux autres interventions lumineuses précitées, mais sans la présence cette fois de lumière matinale. Les résultats de l'étude Hiver furent tout aussi inattendus que les résultats de l'étude Été; en effet, en hiver, les délais de phase étaient similaires entre les trois conditions (lumière bleue, lumière rouge et condition de base), tous les participants ayant un délai de phase d'environ deux heures.

Deux constats s'imposent à la suite de ces résultats : 1) les travailleurs de nuits ont spontanément manifesté de larges délais de phase pour seulement quatre quarts de nuit consécutifs et 2) ces délais de phase semblent être plus larges en présence de lumière naturelle tôt le matin en été. En effet, durant l'étude Été, nous avons observé dans la condition de base un délai de phase de trois heures en moyenne, ce qui était significativement plus élevé que le délai de deux heures observé dans les deux autres conditions (lumière bleue et lumière rouge). Dans l'étude Hiver, les trois conditions ont mené au même délai de phase de deux heures. Ainsi, il semble que les travailleurs s'ajustaient naturellement aux quarts de nuit (à une vitesse moyenne de 30 minutes par nuit) et que, dans l'étude Été, les lunettes à verres orangés semblent avoir créé un environnement lumineux semblable à celui de l'étude Hiver. On peut ainsi supposer que les lunettes à verres orangés auraient alors réduit l'effet de la lumière matinale naturelle sur le déplacement de phase.

Ces résultats sont surprenants considérant qu'il était attendu que la lumière reçue après 05:00 h le T_{min} provoque une avance de phase et non un délai de phase, si on se base sur le fait que le T_{min} se produit généralement entre sept et neuf heures après le DLMO [432]. Autant lors de l'étude Été que de l'étude Hiver, les pre-DLMOs étaient très similaires entre les trois conditions, avec une moyenne se situant autour de 20:40 h. Nous pouvions donc estimer que les pre-T_{mins} se produiraient vraisemblablement quelque part entre 03:40 h et 05:40 h. Or, lorsque l'on se base sur la courbe de phase-réponse à la lumière, la lumière reçue après le T_{min} produit une avance de phase [131-133]. Ainsi, si l'on considère que les T_{mins} étaient particulièrement tôt en condition de base (i.e., autour de 03:40 h), la lumière reçue après 03:40 h devrait avoir eu pour effet une avance et non un délai de phase. Des T_{min} se produisant plus tard (i.e., autour de 05:40 h) n'auraient pas non plus pu mener à des délais de phase, puisque le peu de lumière reçu avant le T_{min} (en portion « délai de phase » de la courbe phase réponse) aurait été contrebalancé par l'exposition à la lumière vive reçue après le T_{min} lors de la fin du quart et lors du retour à la maison. Or le design de notre étude ne permettait pas de mesurer objectivement le T_{min} des participants. Cependant, considérant la variabilité individuelle rapportée dans la littérature en ce qui a trait à l'angle de phase entre le T_{min} et le DLMO (i.e., $\approx 7-9$ h) [432], il serait pertinent pour les études futures d'évaluer le T_{min} avant chaque condition afin d'établir le moment le plus judicieux pour l'exposition à la lumière et pour le port des lunettes à verres orangés, et ce pour chaque individu.

Une contribution de ces deux études est que nous rapportons ici deux échantillons de travailleurs sur quarts rotatifs pour qui une adaptation partielle de la phase circadienne n'a pas conduit à un meilleur sommeil et à un meilleur fonctionnement à l'éveil. En effet, dans l'étude Été, les plus grands délais de phase en condition de base n'ont pas mené à une plus grande qualité ou quantité de sommeil, à de meilleurs scores de vigilance au PVT ou à une réduction des niveaux de somnolence au KSS. Ces résultats ne concordent pas avec ceux issus de nombreuses études précédentes qui ont rapporté que même un ajustement partiel de la position de la phase circadienne apporte des effets positifs quasi immédiats sur le sommeil et le fonctionnement à l'éveil (par exemple, diminution de la somnolence, du nombre d'erreurs et des endormissements et augmentation de la performance au travail, de performance cognitive, etc.) [360,361,363,364,366]. Il était notamment attendu que le délai

de la phase circadienne aurait pour conséquence de déplacer également le minimum de vigilance circadien, lequel se produit tôt le matin près du Tmin (autour de 05:00), ce qui aurait mené à une meilleure performance durant les quarts de nuit [433]. Malgré un délai de phase moyen d'environ trois heures pour l'étude Été et d'environ deux heures pour l'étude Hiver, nous avons pourtant observé une augmentation de la somnolence durant la nuit, plus spécifiquement entre 05:00 et 07:00, et ce de manière similaire pour les quatre quarts de nuit et dans toutes les conditions. De la même manière, la fluctuation des scores de vitesse de réaction motrice était similaire entre les quatre quarts de nuit. En somme, ces résultats soulignent qu'améliorer le sommeil et le fonctionnement à l'éveil nécessite plus que le simple ajustement de la phase circadienne. Notons cependant qu'il est possible que l'ajustement circadien observé dans nos études Été et Hiver (qui étaient en moyenne de 2-3 heures) pourraient avoir été trop modeste pour produire un effet mesurable sur le sommeil, la somnolence et la vigilance. Il a en effet été rapporté par Smith et Eastman en 2008 qu'un ajustement partiel d'environ quatre heures avait un effet positif sur le sommeil et la performance [362].

Parallèlement, les résultats de nos analyses suggèrent que le chronotype est un facteur important dans le déplacement de la phase circadienne suivant les quarts de nuit. En effet, dans les deux études, les types Soir démontraient de plus grands délais de phase que les types Intermédiaires, et ce pour toutes les conditions. Ces résultats peuvent être mis en relation avec ceux d'une étude expérimentale ayant simulé le travail de nuit. Celle-ci a rapporté que les types Soirs présentent de plus grandes réponses circadiennes lorsque leur cycle veille-sommeil est retardé [236]. Dans ce même ordre d'idées, Dumont et collègues (2001) ont observé, dans un échantillon d'infirmiers travaillant exclusivement sur des quarts de nuit, que les individus manifestant spontanément des délais de phase étaient des types Soir alors que les individus manifestant spontanément des avances de phase étaient des types Matin [234]. De plus, dans le cadre d'une étude sur un échantillon de policiers patrouilleurs sur quart rotatifs, Boudreau et collègues (2013) ont rapporté que les participants les mieux adaptés aux quarts de nuit avaient tendance à avoir des scores plus faibles au MEQ que les participants les moins adaptés; la moyenne de groupe se situait cependant sur la borne inférieure des types Intermédiaire (i.e., 42), et possédait huit points d'écart-type, ce qui

signifie que ce groupe « adapté » aux quarts de nuit incluait à la fois des types Soir et des types Intermédiaires [364]. Ces résultats dans leur ensemble suggèrent qu'une propension vers la vespéralité pourrait prédisposer à une plus grande capacité à effectuer des délais de phase, et potentiellement, de plus larges délais de phase lorsque le cycle-veille sommeil est retardé.

Par ailleurs, malgré leur plus grand délai de phase (et donc une meilleure adaptation circadienne aux quarts de nuit), les types Soir ne dormaient pas mieux ni plus longtemps dans l'étude Été. Aussi, ils dormaient même moins bien que les types Intermédiaire durant l'étude Hiver. De plus, dans les deux études, les types Soir présentaient des niveaux de somnolence plus élevés, et ce dans toutes les conditions. Dans l'étude Été, les types Soir étaient initialement (à 23:00 h) plus somnolents que les types Intermédiaire et demeuraient plus somnolents que les types Intermédiaires tout le reste de la nuit, soit jusqu'à 07:00 h. Dans l'étude Hiver, les types Soir devenaient plus somnolents que les types Intermédiaire à partir de 03:00 h et demeuraient ensuite plus somnolents pour le reste de la nuit. Il est donc possible que les types Soir aient été plus somnolents tout au long de cette étude, et ce pas uniquement durant les quarts de travail. Il est en effet reconnu que la somnolence et la vigilance sont sujettes à être modulées en fonction à la fois du temps astronomique et du temps « interne » ou endogène [434,435]; ainsi, ces résultats pourraient être partiellement influencés par des facteurs confondants liés à l'heure circadienne endogène. Dans tous les cas, nos résultats ne concordent pas avec la littérature rapportant que les types Soirs manifestent des niveaux plus faibles de somnolence durant la nuit [398,436]. Nos résultats sont cependant consistants avec ceux provenant d'études décrivant les types Soir comme présentant de la somnolence élevée durant leurs heures d'éveil, bien que ces types Soir étaient sur un horaire diurne [437,438]. Considérant qu'il a été suggéré dans la littérature que les types Soir étaient plus flexibles lorsque le cycle veille-sommeil est artificiellement déplacé ou atypique [365,393-399,439], comme c'est le cas pour le travail rotatif, la présente étude ajoute au débat à savoir si la vespéralité constitue réellement un facteur facilitant l'adaptation au travail de nuit. En effet, dans nos deux études présentées au Chapitre 3, les types Intermédiaires étaient moins ajustés relativement à leur rythme circadien endogène (après quatre quarts de nuit consécutifs), mais

étaient subjectivement moins somnolents que les types Soir, le tout avec des résultats similaires quant à la vigilance/attention objective mesurée via le PVT.

7.4. Implications, applications, et voies futures

7.4.1. Contribution du chronotype dans l'adaptation au travail rotatif

Parmi les résultats importants de cette thèse, on retrouve d'abord le fait que les types Soir ont une meilleure adaptation de leur rythme circadien endogène aux quarts de nuit, mais qu'ils dorment moins bien et sont plus somnolents que les types Intermédiaires. Aussi, malgré une meilleure adaptation circadienne, le niveau de vigilance des types Soir demeurait similaire à celui des types Intermédiaires (dans les deux études présentées dans le Chapitre 3). De plus, lorsque l'on analyse les données actigraphiques des quarts de jour et qu'on les compare à celles des quarts de nuit, on constate que les types Soir dorment moins et ont une moins bonne qualité de sommeil durant les quarts de jour, et ce même si l'on tient compte des siestes (tel que présenté dans l'étude du Chapitre 2). Ceci a pour conséquence que, dans nos deux études sur les travailleurs rotatifs patrouilleurs de nuit : une meilleure adaptation circadienne ne conduisait pas à un meilleur sommeil ni à un meilleur fonctionnement à l'éveil (Chapitre 3). Il s'agit d'une découverte majeure dans le domaine de la médecine occupationnelle puisque de nombreuses études démontrent que même un ajustement partiel de la phase circadienne améliore les symptômes liés au mésalignement circadien. Avec les études présentées dans les chapitres 2 et 3 de cette thèse, nous démontrons qu'une intervention visant simplement à ajuster la phase circadienne constitue une prise en charge incomplète des symptômes occasionnés par le travail sur des quarts de nuit.

Dans le cas spécifique des policiers patrouilleurs, le tiers de l'échantillon était constitué de types Soir, cette surreprésentation ayant possiblement pu faire ressortir les particularités des types Soir. Il est possible qu'en incluant des types Matin dans cet échantillon, pour qui la phase circadienne se produit plus tôt [151], on aurait pu observer des effets positifs chez ces ceux-ci dans le cas d'un ajustement partiel du rythme circadien endogène. Il est d'ailleurs particulièrement intrigant de constater que les types Intermédiaires, malgré leur plus grand mésalignement circadien (i.e., malgré un plus grand écart entre le rythme circadien endogène

et l'horaire veille-sommeil), dormaient mieux et fonctionnaient mieux à l'éveil. Il est possible que les types Soir, de parce qu'ils dorment moins bien et moins longtemps que les types Intermédiaires durant les quarts de jour (tel que présenté dans le Chapitre 2), aient un niveau de pression homéostatique plus élevé que les types Intermédiaire, et ce de manière chronique. Ceci pourrait expliquer pourquoi un meilleur ajustement circadien n'ait pas amélioré les symptômes de mésalignement circadien chez les types Soir.

Une deuxième hypothèse plausible pourrait être que les types Intermédiaires subissent moins de désynchronisation interne que les types Soir. En effet, il est connu qu'un déplacement rapide de la position de la phase circadienne endogène du NSC s'accompagne de désynchronisation interne transitoire parce que les autres oscillateurs périphériques s'ajusteraient plus lentement [440-442]. De plus, dans le cas d'un déplacement rapide de la phase circadienne endogène, les angles de phase entre les autres rythmes biologiques deviendraient anormaux, ce qui peut sans aucun doute contribuer à ce qu'un travailleur de nuit ait un sommeil de moindre durée et qualité de même que des problèmes au niveau de l'attention et de la vigilance [237-239]. Vu la phase circadienne des types Soirs plus tardive par rapport au nyctémère (et plus longue), d'une part, et la différence observée entre les chronotypes relativement à l'angle de phase entre certains rythmes circadiens, d'autre part, il est possible que les fonctions physiologiques des types Soirs ne se synchronisent pas entre elles de manière optimale. Il est par ailleurs plausible qu'il existe une vitesse critique quotidienne en ce qui a trait au déplacement de la phase circadienne pour laquelle les avantages liés à la diminution du mésalignement circadien ne sont pas contrecarrés par les désavantages d'une plus grande désynchronisation interne. Ainsi, on peut donc supposer la vitesse de déplacement de phase plus modeste retrouvée chez les types Intermédiaire pourrait être un facteur protecteur permettant une meilleure adaptation globale de l'individu.

Par ailleurs, le fait que les types Soirs ait eu une meilleure adaptation circadienne pourrait être expliqué par certaines caractéristiques génétiques de leur horloge moléculaire ou du rythme endogène de leurs NSC, et ce, combinée avec l'exposition à la lumière naturelle. En effet, plusieurs études rapportent que les types Soir ont une phase circadienne plus tardive par rapport au nyctémère [156,443]. Nous aurions pu ainsi émettre l'hypothèse selon

laquelle les types Soir étaient caractérisés par une phase circadienne plus tardive dès le début de chaque condition dans nos deux études présentées au Chapitre 3. Ceci aurait eu comme implication qu'ils auraient été exposés à la lumière matinale à un moment optimal pour favoriser un délai de phase (après le T_{min}), ce qui aurait pu expliquer nos résultats. Cependant, le fait que les pre-DLMOs des types Soir soient similaires aux pre-DLMOs des types Intermédiaires suggère que les T_{min} des types Soir et Intermédiaires se produisaient à des moments similaires. En effet, bien qu'il soit rapporté dans la littérature que les typologies circadiennes (types Matin, Intermédiaire et Soir) diffèrent relativement à l'angle de phase de certains rythmes (par exemple, température endogène centrale *vs.* activité locomotrice), l'angle de phase entre le T_{min} et le DLMO est considéré comme particulièrement stable car ces deux rythmes sont étroitement couplés [151,156,444].

Une étude récente de van der Meijden et collègues (2016) sur la réponse pupillaire à la lumière bleue pourrait également conduire à une hypothèse alternative intéressante. Ces auteurs démontrent en effet que les individus dont le cycle veille-sommeil se produit plus tard au sein du nyctémère ont une réponse pupillaire plus prononcée lorsqu'exposés à de la lumière bleue [445]. Ainsi, la phototransduction chez ces individus dont le cycle veille-sommeil est plus tardif s'exprimerait différemment que chez des individus plus matinaux. Qui plus est, ceci se manifesterait par une sensibilité accrue (vraisemblablement via leurs ipRGCs) à la lumière bleue. Cette hypothèse doit cependant être considérée avec prudence puisque les effets sur la phase circadienne de cette sensibilité pupillaire à la lumière bleue n'ont pas été mesurés. De plus, les participants types Soir de notre étude n'ont pas présenté de plus grands déplacements de phases lorsqu'exposés à la lumière bleue, ni lorsque l'on bloquait la lumière bleue avec les lunettes à verres orangés.

7.4.2. Chronotype et somnolence en contexte de mésalignement circadien

Une contribution importante de cette thèse est également d'avoir démontré, chez deux populations distinctes, qu'en contexte de mésalignement circadien dû à des horaires imposés, les types Soir sont plus somnolents que les types Intermédiaires (chez les travailleurs à quarts rotatifs) et que les types Intermédiaires et Matin (chez les adolescents), et ce peu importe l'horaire. En fait, même lorsque l'horaire imposé semble mieux correspondre avec le temps

endogène, comme pour les adolescents de type Soir du groupe après-midi (étude présentée dans le Chapitre 1), les niveaux de somnolence demeurent plus élevés. De plus, la somnolence dans l'étude sur les adolescents (Chapitre 1) a été mesurée par l'échelle pédiatrique de somnolence diurne (PDSS), qui évalue le niveau de somnolence globale, alors que la somnolence des travailleurs de nuit (Chapitre 3) a été documentée à l'aide de l'échelle de somnolence de Karolinska, qui permet de mesurer la fluctuation de la somnolence dans la journée. La constance notable entre les résultats des études présentées dans cette thèse suggère que ces derniers ne sont pas dus à des artefacts liés au moment où les mesures ont été prises durant la journée.

En effet, les mesures utilisées pour nos études Été et Hiver ne nous permettent cependant pas de confirmer que la pression homéostatique est plus élevée chez les types Soir. Afin de coupler nos résultats avec des mesures objectives, il aurait été particulièrement pertinent d'effectuer des mesures d'électroencéphalographie (EEG) à l'éveil et de comparer les résultats entre les chronotypes. En effet, les mesures de somnolence subjective et de somnolence objective, bien que corrélées entre elles, renvoient à des concepts différents, tout particulièrement dans le cas de troubles du sommeil tels l'insomnie [446] pour laquelle les types Soir sont notamment plus à risque [447]. Les recherches futures pourraient également utiliser la pupillographie comme mesure objective complémentaire, moins invasive que l'EEG. Cette dernière méthode a notamment l'avantage de détecter les *slow rolling eye movements* associés avec l'endormissement et d'avoir été validée en contexte de conduite automobile et en contexte scolaire chez des populations pédiatriques et adolescentes [448,449].

Il est intéressant de mentionner que notre étude sur les adolescents a été effectuée au printemps 2009, soit moins de six mois après la sortie du premier téléphone intelligent (iPhone) au Canada. Il est donc peu vraisemblable que les adolescents de notre étude aient eu un téléphone intelligent en leur possession au moment de la collecte de données. De plus, la première tablette (iPad) au Canada a été commercialisée seulement en 2010, donc le concept de tablette (tel qu'il existe aujourd'hui) n'existait pas au moment de l'étude. Or, depuis que l'utilisation domestique du téléphone intelligent et de la tablette est devenue

répandue (voire extrêmement courante) dans les foyers, et avec la popularité concomitante des réseaux et médias sociaux, de nombreuses études se sont penchées sur les effets sur la santé et le sommeil de consulter ledit téléphone et ladite tablette au lit ou près de l'heure du coucher. La littérature sur le sujet, bien que toute récente, indique que l'utilisation de technologie et de médias électroniques au coucher est associée avec des niveaux plus élevés de somnolence, à des perturbations du sommeil et au sentiment de ne pas avoir un sommeil réparateur [450,451]. De plus, l'utilisation des réseaux sociaux à l'adolescence serait associée à de problèmes de sommeil, à plus de somnolence et à des comorbidités psychiatriques et psychologiques telles que la dépression, l'anxiété et un niveau plus faible d'estime de soi [452]. Or, une récente étude (publiée en 2016) utilisant les données du *National Sleep Foundation's Sleep in America Poll* (données collectées en 2011) mentionne que 97 % des adolescents rapportent utiliser de la technologie ou des médias électronique et sociaux au coucher [450]. De plus, une étude récente rapporte que l'utilisation de technologie et de médias électroniques avant l'heure de coucher est plus fréquente chez les types Soir [453]. Ajoutons que les adolescents de types Soir sont de surcroît plus à risque de troubles de sommeil, de troubles psychiatriques, de symptômes psychologiques tels ceux énumérés plus haut et de suicide. Il est donc impératif de poursuivre les recherches sur la somnolence et les habitudes de vie actuelle des adolescents puisque de nouveaux facteurs de risques alarmants se sont ajoutés récemment aux conséquences négatives des horaires scolaires imposés.

7.4.3. Efficacité et applicabilité de nos interventions lumineuses en contexte de travail de nuit en véhicule motorisé

Lors de nos deux interventions lumineuses sur les policiers patrouilleurs (Chapitre 3), impliquant 1) de la lumière bleue la nuit combinée au port de lunettes à verres orangés le matin et 2) de la lumière rouge la nuit combinée au port de lunettes à verres orangés le matin, une intensité de $1,2 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ avait été utilisée pour les diodes électroluminescentes (DEL), et ce dans nos deux études présentées au Chapitre 3. Cette intensité a été bien tolérée par les travailleurs et ne semblait pas interférer avec la vision. Cependant, l'intensité lumineuse choisie n'était peut-être pas suffisamment élevée pour améliorer la somnolence subjective et la vigilance ou l'attention, de même que pour favoriser un déplacement de phase circadienne. Récemment, un essai randomisé croisé a comparé l'effet d'une exposition à ≈ 20 lux (7.4

$\mu\text{W}/\text{cm}^2$) de lumière bleue vs. la prise de deux X 200 mg de caféine sur la conduite automobile nocturne (i.e., de 01:00 h à 05:15 h) Ces conditions ont également été comparées avec une condition placebo (simulant la caféine) en double-aveugle. Pendant la condition de lumière bleue, les participants étaient exposés en continu dans la voiture pendant la conduite; pendant la condition caféine et placebo, les participants buvaient une demi-tasse de café ou de café décaféiné (placebo) en début de conduite et après deux heures de conduite. Dans cette étude, les auteurs rapportent que la lumière bleue et la prise caféine ont tous deux eu un effet supérieur à la condition placebo en réduisant de manière similaire le nombre de fois où les sujets franchissaient par erreur des lignes tracées au sol [454]. Bien que les auteurs n'aient pas mesuré la vigilance et que les sujets de cette étude ne furent pas exposés à la lumière après 05:15 h, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'intensité choisie par les auteurs serait efficace sur la vigilance immédiate dans un contexte de travail de nuit. Dans notre étude, à la demande de la direction du service de police de la Ville de Québec, un gradateur avait été installé sur les DEL, par mesure de sécurité pour les travailleurs. Une des limites de ces études, et limitant aussi les interprétations quant à l'exposition à la lumière, est donc le fait que nous n'avons pas pu contrôler la lumière émise dans la voiture. Une solution pour potentialiser l'efficacité de cette intervention dans de futures études serait d'effectuer une étude en laboratoire en simulateur de conduite, dans laquelle on évaluerait le minimum de lumière bleue nécessaire pour avoir un effet sur la phase circadienne et la vigilance. Ainsi, nous pourrions par la suite calibrer le gradateur pour que le plancher d'intensité lumineuse ne se retrouve pas sous ce seuil d'efficacité.

Mentionnons à cet effet qu'une intervention potentiellement avantageuse pour les travailleurs de nuit pourrait être d'utiliser de la lumière bleue à intensité faible pour éviter la suppression de mélatonine, mais suffisamment élevée pour stimuler la vigilance instantanée. En effet, il existe un débat dans la communauté scientifique à savoir s'il existe une relation entre le risque de cancer et la suppression de mélatonine durant la nuit [455]. Une déficience en mélatonine dans le sérum sanguin est associée avec le développement de cancers hormono-dépendants (i.e., sein, ovaires) [343]. De plus, la mélatonine possède des effets anti-oxydants et anti-angyogéniques qui ralentiraient la progression de cancer [456,457]. Étant donné que le risque de cancer est plus élevé chez les travailleurs de nuit, un des mécanismes ayant été

proposé est que l'exposition à de la lumière (suffisamment forte pour supprimer la mélatonine) durant les quarts de nuit diminuerait les niveaux de mélatonine de la circulation sanguine de manière chronique, contribuant à augmenter le risque de cancer. Or, une étude effectuée par Phipps-Nelson et collaborateurs en 2009 démontre qu'une exposition à 2 μ W de lumière bleue en simulateur de conduite [458] a un effet sur certains marqueurs de somnolence à l'électroencéphalogramme (i.e., supprime les ondes lentes delta et theta), tout en n'ayant pas d'effet sur la quantité de mélatonine sécrétée. Considérant que nos études présentées au Chapitre 3 démontrent la faisabilité d'appliquer une telle stratégie en milieu de travail, ces résultats semblent prometteurs pour les travailleurs de nuit conduisant un véhicule motorisé. Il serait donc particulièrement intéressant de réaliser une étude en simulateur de conduite dans laquelle on testerait l'effet de plusieurs intensité faibles de lumière bleue (autour de 2 μ W) pour évaluer le minimum de lumière bleue nécessaire pour avoir un effet sur la vigilance sans pour autant supprimer la mélatonine.

De surcroît, notons que dans un contexte de véhicules d'urgence où les travailleurs effectuent une tâche monotone (i.e., conduire) entrecoupée au hasard de tâches stimulantes (i.e., les urgences), l'imprévisibilité des tâches à venir peut être conçue comme un facteur pouvant influencer les niveaux d'attention et de vigilance. On sait par exemple que la conduite automobile monotone telle que la conduite nocturne mène à une diminution de la vigilance ou état d'hypovigilance [459]. Dans le cadre d'une étude récente mesurant des marqueurs de la vigilance à l'EEG et à l'oculomètre, Bodala et collègues ont également rapporté que la vigilance augmente subitement lorsqu'une tâche monotone est en cours et qu'une tâche stimulante/difficile (challenge) se présente de manière imprévisible, [460]. Ajoutons aussi que la motivation, l'humeur, le niveau de stress et la fatigue peuvent affecter la performance, la vigilance et l'attention. De même, la perception de la somnolence subjective est également influencée par ces dernières variables [461]. Or dans notre étude, les participants pouvaient avoir des quarts de nuit dits « monotones » tout comme des quarts très mouvementés. avec beaucoup d'appels. Des quarts avec des conditions météorologiques difficiles pouvant contribuer à la fatigue pouvaient aussi survenir. Certains quarts pouvaient par ailleurs être plus éprouvants que d'autres au plan psychologique (par exemple, accident de la route impliquant un enfant). De plus, la difficulté des tâches pouvait varier non seulement entre les

quarts, mais aussi au sein d'une même nuit. Ces facteurs ont probablement eu un impact sur les niveaux d'attention et de vigilance de des participants, constituant dès lors une limite potentielle inhérente à de telles études terrain réalisées auprès de policiers. Afin d'éviter que ce facteur confondant biaise la performance entre les conditions, les conditions et participants avaient été distribués aléatoirement selon les mois et saisons. En effet, certains types de tâches étaient liées au moment de l'année (par exemple, les festivals extérieurs en été, les accidents de voiture hivernaux). Ainsi, on peut supposer que si la performance au PVT et la perception de la somnolence au KSS ont été biaisées par la diversité des tâches de travail, ce biais a été réparti également entre les conditions et les participants.

Néanmoins nous avons réalisé *a posteriori* que, même si nous avons observé un effet lors de nos interventions lumineuses, nous aurions tout de même eu à considérer les facteurs confondants suivants, soit 1) les tâches de travail effectuées et 2) le moment où celles-ci se produisaient durant la nuit. Ceci nous aurait également vraisemblablement empêché de tirer des conclusions claires sur l'effet de nos interventions lumineuses car il aurait été difficile de départager l'effet des tâches effectuées durant le quart vs. l'effet de la lumière elle-même. Nous avons précédemment rapporté un effet positif des lunettes à verres orangés et de la lumière bleu-vert sur la performance en milieu de travail. Néanmoins, lors de ces études, les tâches de travail étaient très monotones (i.e., trier du courrier [389] et trier des planches [363]) et n'étaient donc pas considérées comme facteur confondant. De plus, lorsque nous avons effectué l'étude préliminaire sur deux policiers (*pre-study*), ceux-ci rapportaient un effet positif sur la vigilance. Cependant, cette étude préliminaire a été involontairement effectuée durant des quarts de nuit où il n'y avait pas eu d'appel ; il s'agissait en réalité d'une situation rare dans le contexte de travail de policiers patrouilleurs de nuit. Cette situation a possiblement permis de mesurer l'effet de la lumière bleue sur la vigilance subjective sans la contribution de la tâche de travail. Le PVT et le KSS sont considérés comme des instruments sensibles pour détecter des fluctuations de la vigilance et de la somnolence dans le contexte du travail de nuit. Récemment, la stabilité de la performance au PVT en contexte de mesures répétées a été évaluée dans une étude de Basner et collègues qui ont conclu que le PVT, en plus d'être hautement sensible, demeurait le *gold standard* pour mesurer les effets neurobehavioraux causés par la privation de sommeil et le mésalignement circadien [462]. Il

est donc possible que, si nous avons effectué cette étude sur des conducteurs n'ayant pas les mêmes facteurs de diversité et d'imprévisibilité au regard des tâches qu'ils ont à accomplir dans le cadre de leur emploi (par exemple, camionneurs longue distance), nous aurions pu observer un effet positif de la lumière bleue sur la vigilance et la somnolence. Ainsi, il est important que les futures études effectuées dans le contexte de véhicules motorisés d'urgence tiennent compte de la nature des tâches devant être effectuées par les policiers en cours de nuit et leurs effets possibles sur la sphère psychophysologique.

Les résultats des deux études présentées au Chapitre 3 indiquent que le port de lunettes à verres orangés après 05:00 h a eu un effet sur la phase circadienne en réduisant le délai de phase associé à l'exposition au soleil matinal (durant l'étude Été). Ce résultat diffère de ceux de plusieurs études qui ont démontré que couper les courtes longueurs d'onde (par exemple, avec des lunettes à verres orangés) au petit matin (après le T_{min}) provoquait un délai de la phase circadienne [363,371,389]. Le devis de nos études Été et Hiver ne permet pas d'élucider les causes de cette divergence entre la littérature et nos résultats, puisque le T_{min} des policiers n'a pas été documenté. Une autre limite précédemment mentionnée est l'impossibilité de vérifier ni l'observance des policiers au regard du port des lunettes à verres orangés, ni le port de verres fumés du commerce, bien que ces derniers aient explicitement reçu la directive de ne porter les lunettes à verres orangés que durant les conditions bleue et rouge. D'autre part, les lunettes à verres orangés ne semblent pas avoir eu d'impact négatif sur la vigilance en fin de nuit, et ce malgré le fait qu'elles bloquent les courtes longueurs d'onde le matin. En effet, les trois conditions avaient des résultats similaires quant à la somnolence à 05:00 et 07:00 (KSS) et à la vigilance à 07:30 via le PVT. Aussi, ces derniers résultats corroborent ceux d'une étude effectuée dans notre laboratoire qui visait à adresser les préoccupations concernant l'effet de couper la lumière bleue le matin sur le risque de provoquer des accidents de véhicule [463].

Il est par ailleurs important de souligner que dans les deux études présentées au Chapitre 3, et dans toutes les conditions, la fluctuation de la somnolence suivait un patron similaire avec un plateau stable entre 23:00 et 03:00, suivi d'une brusque augmentation à partir de 05:00, et ce malgré la présence de lumière naturelle vraisemblablement de plus de 1000 lux durant

l'étude Été. Or, outre son effet sur l'horloge circadienne centrale, la lumière est également connue pour avoir un effet instantané sur la vigilance [464], et ce même durant la nuit [465]. Ainsi, non seulement le présumé délai de phase du minimum circadien de vigilance n'a pas été suffisant pour diminuer l'augmentation de somnolence en fin de nuit, mais la présence en été de lumière vive n'a pas non plus été suffisante pour contrecarrer cette somnolence. Ces résultats réitèrent l'intérêt de mesurer objectivement la vigilance à l'EEG des travailleurs sur quarts rotatifs afin d'évaluer la pression homéostatique de sommeil; effectuer une polysomnographie complète serait aussi une avenue souhaitable, puisqu'à la fois les mécanismes d'accumulation et de dissipation de pression homéostatique durant la nuit pourraient nous éclairer sur le niveau de somnolence de ces travailleurs. Aussi, cela permettrait de comparer ces mécanismes d'accumulation et de dissipation de pression homéostatique entre les chronotypes. Des études précédentes rapportent des différences quant à la vitesse d'accumulation et de dissipation de la pression homéostatique entre les types Matin et les types Soir [157,158]; une prochaine étape pourrait donc être d'investiguer les types Intermédiaires afin de mieux comprendre pourquoi ceux-ci semblent mieux tolérer le travail sur quarts rotatifs.

Enfin, une avenue future pertinente serait d'élaborer une intervention ciblée pour les travailleurs souffrant de trouble du sommeil lié à l'horaire de travail (*shift work disorder*). Dans les études présentées au Chapitre 3, notre objectif était d'évaluer l'effet de nos interventions sur un échantillon représentatif de la population générale des travailleurs de nuit. Or, il est possible que cet échantillon ne représente pas la population générale mais plutôt la réalité particulière des policiers, et qu'il existe un biais de sélection dans le fait que les policiers motivés à participer n'étaient peut-être pas les plus affectés par l'horaire sur quarts rotatifs. Rappelons que la participation à l'étude impliquait six nuits de travail supplémentaires pour chaque policier; il est donc probable que les policiers déjà très affectés par le travail de nuit ou souffrant d'insomnie aient été plus réticents à participer à l'étude. Il est donc possible que nos interventions n'aient pas eu un effet mesurable à ce niveau de puissance statistique parmi les travailleurs ne souffrant pas de symptômes sévères ou de problèmes du sommeil marqués. Selon la Classification internationale des troubles du sommeil (*International Classification of Sleep Disorders*), le trouble du sommeil lié à

l'horaire de travail est caractérisé par 1) de l'insomnie ou de la somnolence excessive causé par un horaire de travail ne respectant l'horaire habituel veille-sommeil, 2) avec des symptômes liés à l'horaire de travail depuis au moins un mois, et 3) avec des évidences suggérant la présence d'un mésalignement circadien et de perturbations du sommeil objectivés (par agenda de sommeil ou actigraphie) pendant un minimum de sept jours [466]. Bien que peu d'études se soient penchées sur ce trouble du sommeil, la littérature estime sa prévalence à environ le tiers des travailleurs de nuit [246,467,468], avec un travailleur sur dix souffrant d'une forme considérée comme sévère [467]. Parallèlement, Vallières et collègues (année) rapportent une prévalence d'insomnie de 45 % chez des travailleurs de nuit. Rappelons d'ailleurs que l'insomnie est l'un des symptômes prédominant du trouble de sommeil lié à l'horaire de travail. À l'heure actuelle, peu de traitements sont disponible pour les patients présentant ce trouble, leurs symptômes étant en général traités avec la même pharmacopée que celle utilisée pour les patients ayant un diagnostic d'insomnie. Aussi, en cas d'échec dans le soulagement des symptômes, on leur conseille parfois de changer d'emploi. Le traitement de choix pour l'insomnie « standard » (i.e., non reliée au travail de nuit) est la thérapie cognitivo-comportementale ciblée pour l'insomnie (*Cognitive Behavior Therapy for Insomnia* (CBT-I)) [469,470]. L'objectif de cette thérapie est de prendre en charge les facteurs cognitifs et comportementaux qui sont susceptibles de faire perdurer l'insomnie. Ce traitement a été testé pour la première fois sur des travailleurs de nuit en 2008-2010 chez 26 travailleurs de nuit finnois souffrants d'insomnie, et plus récemment sur six travailleurs québécois [471-473]. Il a aussi été testé « à domicile » (*home-based*) lors d'un projet pilote chez 21 travailleurs américains [474]. Les résultats de ces études semblent prometteurs, démontrant chez plusieurs patients une amélioration graduelle, mais modeste, des paramètres de sommeil et des autres symptômes. Or, il est probable que les mécanismes physiopathologiques menant à l'insomnie chez les travailleurs de nuit ne soient pas exactement les mêmes que les patients insomniaques qui travaillent le jour. Les travailleurs de nuit souffrant d'insomnie et/ou du trouble de sommeil lié à l'horaire de travail pourraient vraisemblablement bénéficier également d'une prise en charge au niveau de leur mésalignement circadien. Il serait donc particulièrement intéressant en premier lieu d'élaborer une intervention « circadienne » lumineuse ciblée pour ces travailleurs et de vérifier si elles ont des effets bénéfiques. Le cas échéant, une avenue future d'intérêt serait

de combiner des interventions circadiennes lumineuses avec l'approche du CBT-I pour tester un programme de traitement ciblé pour les travailleurs de nuit souffrant de troubles du sommeil liés au travail.

Rapport-Gratuit.com

Conclusion

Les résultats présentés dans cette thèse permettent de conclure que le chronotype est un facteur individuel à considérer lors d'études évaluant l'effet d'horaires imposés ou atypiques sur la santé humaine. En effet, nous présentons trois études pour lesquelles le chronotype était un modulateur important en ce qui a trait au sommeil, à la somnolence et à l'adaptation circadienne, et ce dans deux populations distinctes et à risque pour des problématiques de santé. Nos données sur le sommeil et la somnolence des adolescents soulignent que le fait de déplacer l'horaire scolaire en après-midi est bénéfique pour les adolescents, mais plus particulièrement pour les types Matins, et ne semble pas avoir d'effet positif pour les types Soir. Nos résultats sur les travailleurs de nuit démontrent que le fait d'être un type Soir comporte des effets délétères sur le sommeil et la somnolence en contexte de quarts de jour et de nuit, et ce malgré le fait que ceux-ci étaient mieux adaptés au quart de nuit. Par ailleurs, cette thèse apporte un bémol important à la notion que le seul ajustement du rythme circadien endogène au quart de nuit est la solution aux symptômes et risques liés au travail de nuit. En effet, nous présentons des échantillons de travailleurs pour lesquels une adaptation plus rapide aux quarts de nuit ne conduisait pas à une meilleure vigilance. De plus, les travailleurs s'adaptant plus rapidement dormaient moins bien et étaient plus somnolents.

Le troisième article de cette thèse présente également les résultats sur une nouvelle intervention lumineuse pour les travailleurs de nuit conduisant des véhicules motorisés. Cette technologie avait pour objectif de déplacer la phase circadienne des travailleurs vers un moment plus adapté à l'horaire de nuit. L'intervention était bien tolérée par les travailleurs, néanmoins plusieurs vérifications restent à faire avant de pouvoir recommander son utilisation. De futures avenues testant l'efficacité de cette méthode sur la vigilance avec ou sans suppression de la mélatonine sont de mise, et ce particulièrement en contexte naturalistique. En effet, avec nos résultats, il semble peu probable que l'ajustement partiel de l'horloge circadienne centrale comme seule et unique stratégie permette une meilleure adaptation globale aux horaires imposés. Ainsi, d'autres stratégies visant d'autres aspects du travail de nuit (tels que la pression homéostatique du sommeil, l'horaire des rotations, les

habitudes durant les jours de congés) doivent être élaborées en ce sens, et ce en tenant compte du chronotype.

Bibliographie

1. Parkis MA, Feldman JL, Robinson DM, Funk GD. (2003). Oscillations in endogenous inputs to neurons affect excitability and signal processing. *J Neurosci*, 23(22): p. 8152-8.
2. Schibler U. (2005). The daily rhythms of genes, cells and organs. Biological clocks and circadian timing in cells. *EMBO Rep*, 6 Spec No: p. S9-13.
3. Pilcher JJ, Popkin SM, Adkins K, Roether L. (2005). Self-report naps in irregular work schedules. *Ind Health*, 43(1): p. 123-8.
4. Somers DE. (1999). The physiology and molecular bases of the plant circadian clock. *Plant Physiol*, 121(1): p. 9-20.
5. Wever RA, *The circadian system of man : results of experiments under temporal isolation*. 1979, New York: Springer-Verlag. 255.
6. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*, 284(5423): p. 2177-81.
7. Richter HG, Torres-Farfan C, Rojas-Garcia PP, Campino C, Torrealba F, Seron-Ferre M. (2004). The circadian timing system: making sense of day/night gene expression. *Biol Res*, 37(1): p. 11-28.
8. Zanello SB, Jackson DM, Holick MF. (2000). Expression of the circadian clock genes clock and period1 in human skin. *J Invest Dermatol*, 115(4): p. 757-60.
9. Van Cauter EW, Virasoro E, Leclercq R, Copinschi G. (1981). Seasonal, circadian and episodic variations of human immunoreactive beta-MSH, ACTH and cortisol. *Int J Pept Protein Res*, 17(1): p. 3-13.
10. Koopman MG, Koomen GC, Krediet RT, de Moor EA, Hoek FJ, Arisz L. (1989). Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)*, 77(1): p. 105-11.
11. Van Cauter E, Refetoff S. (1985). Multifactorial control of the 24-hour secretory profiles of pituitary hormones. *J Endocrinol Invest*, 8(4): p. 381-91.
12. Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE. (2002). Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms*, 17(2): p. 181-93.
13. Roenneberg T, Daan S, Mrosovsky M. (2003). The art of entrainment. *J Biol Rhythms*, 18(3): p. 183-94.
14. Pittendrigh CS. (1960). Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 25: p. 159-84.
15. Reppert SM, Weaver DR. (2001). Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol*, 63: p. 647-76.
16. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M, Tei H. (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288(5466): p. 682-5.
17. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, Siepkha SM, Hong HK, Oh WJ, Yoo OJ, Menaker M, Takahashi JS. (2004).

- PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(15): p. 5339-46.
18. Reppert SM, Weaver DR. (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 418(6901): p. 935-41.
 19. Duguay D, Cermakian N. (2009). The crosstalk between physiology and circadian clock proteins. *Chronobiol Int*, 26(8): p. 1479-513.
 20. Cermakian N, Sassone-Corsi P. (2000). Multilevel regulation of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 1(1): p. 59-67.
 21. Herzog ED, Tosini G. (2001). The mammalian circadian clock shop. *Semin Cell Dev Biol*, 12(4): p. 295-303.
 22. Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, Fukuda S, Honma K, Honma S. (2015). Glucocorticoids Reset the Nasal Circadian Clock in Mice. *Endocrinology*, 156(11): p. 4302-11.
 23. Moore RY, Eichler VB. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*, 42(1): p. 201-6.
 24. Honma S. (2018). The mammalian circadian system: a hierarchical multi-oscillator structure for generating circadian rhythm. *J Physiol Sci*.
 25. Hastings MH, Maywood ES, Reddy AB. (2008). Two decades of circadian time. *J Neuroendocrinol*, 20(6): p. 812-9.
 26. Stephan FK, Zucker I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 69(6): p. 1583-6.
 27. Sujino M, Masumoto KH, Yamaguchi S, van der Horst GT, Okamura H, Inouye ST. (2003). Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian behavioral rhythms of genetically arrhythmic mice. *Curr Biol*, 13(8): p. 664-8.
 28. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, 247(4945): p. 975-8.
 29. Shirakawa T, Honma S, Honma K. (2001). Multiple oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol Int*, 18(3): p. 371-87.
 30. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, Golden SS, Hardin PE, Thomas TL, Zoran MJ. (2005). Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet*, 6(7): p. 544-56.
 31. Buxton OM, Lee CW, L'Hermite-Baleriaux M, Turek FW, Van Cauter E. (2003). Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(3): p. R714-24.
 32. Mistlberger RE, Skene DJ. (2005). Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms*, 20(4): p. 339-52.
 33. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. (1997). Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(11): p. 3763-70.
 34. Roenneberg T, Kumar CJ, Mellow M. (2007). The human circadian clock entrains to sun time. *Curr Biol*, 17(2): p. R44-5.
 35. Brown SA, Azzi A. (2013). Peripheral circadian oscillators in mammals. *Handb Exp Pharmacol*, (217): p. 45-66.

36. Schibler U, Ripperger J, Brown SA. (2003). Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J Biol Rhythms*, 18(3): p. 250-60.
37. Escobar C, Cailotto C, Angeles-Castellanos M, Delgado RS, Buijs RM. (2009). Peripheral oscillators: the driving force for food-anticipatory activity. *Eur J Neurosci*, 30(9): p. 1665-75.
38. Roenneberg T, Foster RG. (1997). Twilight times: light and the circadian system. *Photochem Photobiol*, 66(5): p. 549-61.
39. Boivin DB, Duffy JF, Kronauer RE, Czeisler CA. (1996). Dose-response relationships for resetting of human circadian clock by light. *Nature*, 379(6565): p. 540-2.
40. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM. (1989). Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science*, 244(4910): p. 1328-33.
41. Jewett ME, Kronauer RE, Czeisler CA. (1994). Phase-amplitude resetting of the human circadian pacemaker via bright light: a further analysis. *J Biol Rhythms*, 9(3-4): p. 295-314.
42. Waterhouse J, Minors D, Folkard S, Owens D, Atkinson G, Macdonald I, Reilly T, Sytnik N, Tucker P. (1998). Light of domestic intensity produces phase shifts of the circadian oscillator in humans. *Neurosci Lett*, 245(2): p. 97-100.
43. Boivin DB, Czeisler CA. (1998). Resetting of circadian melatonin and cortisol rhythms in humans by ordinary room light. *Neuroreport*, 9(5): p. 779-82.
44. Czeisler CA, Allan JS, Strogatz SH, Ronda JM, Sanchez R, Rios CD, Freitag WO, Richardson GS, Kronauer RE. (1986). Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science*, 233(4764): p. 667-71.
45. Hebert M, Martin SK, Lee C, Eastman CI. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *J Pineal Res*, 33(4): p. 198-203.
46. Delaunay F, Thisse C, Marchand O, Laudet V, Thisse B. (2000). An inherited functional circadian clock in zebrafish embryos. *Science*, 289(5477): p. 297-300.
47. Plautz JD, Kaneko M, Hall JC, Kay SA. (1997). Independent photoreceptive circadian clocks throughout Drosophila. *Science*, 278(5343): p. 1632-5.
48. Menaker M. (1971). Rhythms, reproduction, and photoreception. *Biol Reprod*, 4(3): p. 295-308.
49. Lamb TD. (2013). Evolution of phototransduction, vertebrate photoreceptors and retina. *Prog Retin Eye Res*, 36: p. 52-119.
50. Morin LP, Allen CN. (2006). The circadian visual system, 2005. *Brain Res Rev*, 51(1): p. 1-60.
51. Foster RG, Hankins MW. (2007). Circadian vision. *Curr Biol*, 17(17): p. R746-51.
52. Berne RM, Koeppe BM, Stanton BA, *Berne & Levy physiology*. 6th ed. 2010, Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier. xii, 836 p.
53. Merbs SL, Nathans J. (1992). Absorption spectra of the hybrid pigments responsible for anomalous color vision. *Science*, 258(5081): p. 464-6.
54. Wald G. (1968). Molecular basis of visual excitation. *Science*, 162(3850): p. 230-9.
55. Levin LA, Kaufman PL, *Adler's physiology of the eye : clinical application*. 11th ed. 2011, Edinburgh ; New York: Saunders/Elsevier. xii, 795 p.

56. Brown PK, Wald G. (1964). Visual Pigments in Single Rods and Cones of the Human Retina. Direct Measurements Reveal Mechanisms of Human Night and Color Vision. *Science*, 144(3614): p. 45-52.
57. Wang JS, Kefalov VJ. (2011). The cone-specific visual cycle. *Prog Retin Eye Res*, 30(2): p. 115-28.
58. Masland RH. (2011). Cell populations of the retina: the Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(7): p. 4581-91.
59. Dacey DM. (1999). Primate retina: cell types, circuits and color opponency. *Prog Retin Eye Res*, 18(6): p. 737-63.
60. Carciari SM, Jacobs AL, Nirenberg S. (2003). Classification of retinal ganglion cells: a statistical approach. *J Neurophysiol*, 90(3): p. 1704-13.
61. Hannibal J, Fahrenkrug J. (2004). Melanopsin containing retinal ganglion cells are light responsive from birth. *Neuroreport*, 15(15): p. 2317-20.
62. Hannibal J, Hindersson P, Ostergaard J, Georg B, Heegaard S, Larsen PJ, Fahrenkrug J. (2004). Melanopsin is expressed in PACAP-containing retinal ganglion cells of the human retinohypothalamic tract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(11): p. 4202-9.
63. Berson DM, Dunn FA, Takao M. (2002). Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 295(5557): p. 1070-3.
64. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. (2002). Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*, 295(5557): p. 1065-70.
65. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*, 20(2): p. 600-5.
66. Panda S, Sato TK, Castrucci AM, Rollag MD, DeGrip WJ, Hogenesch JB, Provencio I, Kay SA. (2002). Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science*, 298(5601): p. 2213-6.
67. Schmidt TM, Chen SK, Hattar S. (2011). Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. *Trends Neurosci*, 34(11): p. 572-80.
68. Schmidt TM, Do MT, Dacey D, Lucas R, Hattar S, Matynia A. (2011). Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. *J Neurosci*, 31(45): p. 16094-101.
69. Ruby NF, Brennan TJ, Xie X, Cao V, Franken P, Heller HC, O'Hara BF. (2002). Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science*, 298(5601): p. 2211-3.
70. Lucas RJ, Hattar S, Takao M, Berson DM, Foster RG, Yau KW. (2003). Diminished pupillary light reflex at high irradiances in melanopsin-knockout mice. *Science*, 299(5604): p. 245-7.
71. Perez-Leon JA, Warren EJ, Allen CN, Robinson DW, Brown RL. (2006). Synaptic inputs to retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Eur J Neurosci*, 24(4): p. 1117-23.
72. Provencio I, Rollag MD, Castrucci AM. (2002). Photoreceptive net in the mammalian retina. This mesh of cells may explain how some blind mice can still tell day from night. *Nature*, 415(6871): p. 493.
73. Dacey DM, Liao HW, Peterson BB, Robinson FR, Smith VC, Pokorny J, Yau KW, Gamlin PD. (2005). Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature*, 433(7027): p. 749-54.

74. Pinto-Teixeira F, Desplan C. (2013). Dying to entrain: regulating ipRGC spacing. *Dev Cell*, 24(4): p. 338-40.
75. Do MT, Kang SH, Xue T, Zhong H, Liao HW, Bergles DE, Yau KW. (2009). Photon capture and signalling by melanopsin retinal ganglion cells. *Nature*, 457(7227): p. 281-7.
76. Graham DM, Wong KY, Shapiro P, Frederick C, Pattabiraman K, Berson DM. (2008). Melanopsin ganglion cells use a membrane-associated rhabdomic phototransduction cascade. *J Neurophysiol*, 99(5): p. 2522-32.
77. Lucas RJ, Douglas RH, Foster RG. (2001). Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice. *Nat Neurosci*, 4(6): p. 621-6.
78. Berson DM. (2003). Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*, 26(6): p. 314-20.
79. Foster RG, Hankins MW. (2002). Non-rod, non-cone photoreception in the vertebrates. *Prog Retin Eye Res*, 21(6): p. 507-27.
80. Berson DM. (2007). Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch*, 454(5): p. 849-55.
81. Wong KY, Dunn FA, Graham DM, Berson DM. (2007). Synaptic influences on rat ganglion-cell photoreceptors. *J Physiol*, 582(Pt 1): p. 279-96.
82. Mure LS, Rieux C, Hattar S, Cooper HM. (2007). Melanopsin-dependent nonvisual responses: evidence for photopigment bistability in vivo. *J Biol Rhythms*, 22(5): p. 411-24.
83. Tu DC, Owens LA, Anderson L, Golczak M, Doyle SE, McCall M, Menaker M, Palczewski K, Van Gelder RN. (2006). Inner retinal photoreception independent of the visual retinoid cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(27): p. 10426-31.
84. Doyle SE, Castrucci AM, McCall M, Provencio I, Menaker M. (2006). Nonvisual light responses in the Rpe65 knockout mouse: rod loss restores sensitivity to the melanopsin system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(27): p. 10432-7.
85. Hillman P. (1982). Role of visual pigment photoproducts in transduction in invertebrate photoreceptors. *Isr J Med Sci*, 18(1): p. 141-3.
86. Melyan Z, Tarttelin EE, Bellingham J, Lucas RJ, Hankins MW. (2005). Addition of human melanopsin renders mammalian cells photoresponsive. *Nature*, 433(7027): p. 741-5.
87. Koyanagi M, Kubokawa K, Tsukamoto H, Shichida Y, Terakita A. (2005). Cephalochordate melanopsin: evolutionary linkage between invertebrate visual cells and vertebrate photosensitive retinal ganglion cells. *Curr Biol*, 15(11): p. 1065-9.
88. Hillman P, Hochstein S, Minke B. (1983). Transduction in invertebrate photoreceptors: role of pigment bistability. *Physiol Rev*, 63(2): p. 668-772.
89. Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. (1998). Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(1): p. 340-5.
90. Mure LS, Cornut PL, Rieux C, Drouyer E, Denis P, Gronfier C, Cooper HM. (2009). Melanopsin bistability: a fly's eye technology in the human retina. *PLoS One*, 4(6): p. e5991.
91. Rollag MD. (2008). Does melanopsin bistability have physiological consequences? *J Biol Rhythms*, 23(5): p. 396-9.

92. Mawad K, Van Gelder RN. (2008). Absence of long-wavelength photic potentiation of murine intrinsically photosensitive retinal ganglion cell firing in vitro. *J Biol Rhythms*, 23(5): p. 387-91.
93. Matsuyama T, Yamashita T, Imamoto Y, Shichida Y. (2012). Photochemical properties of mammalian melanopsin. *Biochemistry*, 51(27): p. 5454-62.
94. Warren EJ, Allen CN, Brown RL, Robinson DW. (2003). Intrinsic light responses of retinal ganglion cells projecting to the circadian system. *Eur J Neurosci*, 17(9): p. 1727-35.
95. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, Rollag MD. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 21(16): p. 6405-12.
96. Thapan K, Arendt J, Skene DJ. (2001). An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol*, 535(Pt 1): p. 261-7.
97. Brainard GC, Hanifin JP. (2005). Photons, clocks, and consciousness. *J Biol Rhythms*, 20(4): p. 314-25.
98. Warman VL, Dijk DJ, Warman GR, Arendt J, Skene DJ. (2003). Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neurosci Lett*, 342(1-2): p. 37-40.
99. Kalsbeek A, Buijs RM. (2002). Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res*, 309(1): p. 109-18.
100. Kalsbeek A, Perreau-Lenz S, Buijs RM. (2006). A network of (autonomic) clock outputs. *Chronobiol Int*, 23(3): p. 521-35.
101. Lee HS, Billings HJ, Lehman MN. (2003). The suprachiasmatic nucleus: a clock of multiple components. *J Biol Rhythms*, 18(6): p. 435-49.
102. Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*, 9(10): p. 764-75.
103. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep*, 61(3): p. 383-410.
104. Rosales-Corral SA RR, Dun-Xian T, Manchester LC, Xiaoyan L. (2014). Aging : Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. *Chapter 18 – Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Melatonin in Alzheimer’s Neurodegeneration*: p. 177–93.
105. Bojkowski CJ, Aldhous ME, English J, Franey C, Poulton AL, Skene DJ, Arendt J. (1987). Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm Metab Res*, 19(9): p. 437-40.
106. Moore RY. (1996). Neural control of the pineal gland. *Behav Brain Res*, 73(1-2): p. 125-30.
107. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210(4475): p. 1267-9.
108. Teclmariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. (1999). Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol*, 406(2): p. 171-82.

109. New DC, Tsim ST, Wong YH. (2003). G protein-linked effector and second messenger systems involved in melatonin signal transduction. *Neurosignals*, 12(2): p. 59-70.
110. Stankov B, Fraschini F, Reiter RJ. (1991). Melatonin binding sites in the central nervous system. *Brain Res Brain Res Rev*, 16(3): p. 245-56.
111. Pang SF, Dubocovich ML, Brown GM. (1993). Melatonin receptors in peripheral tissues: a new area of melatonin research. *Biol Signals*, 2(4): p. 177-80.
112. Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. (2012). Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*, 351(2): p. 152-66.
113. Doghramji K. (2007). Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents. *J Clin Sleep Med*, 3(5 Suppl): p. S17-23.
114. Mendelson WB. (1997). Efficacy of melatonin as a hypnotic agent. *J Biol Rhythms*, 12(6): p. 651-6.
115. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. (2003). Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol*, 15(4): p. 432-7.
116. Deacon S, Arendt J. (1995). Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res*, 688(1-2): p. 77-85.
117. Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. (1992). Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int*, 9(5): p. 380-92.
118. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM, Moffit MT, Sack RL. (1998). The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int*, 15(1): p. 71-83.
119. Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K. (2006). Circadian uses of melatonin in humans. *Chronobiol Int*, 23(1-2): p. 403-12.
120. Lewy AJ, Bauer VK, Hasler BP, Kendall AR, Pires ML, Sack RL. (2001). Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res*, 918(1-2): p. 96-100.
121. Wyatt JK, Stepanski EJ, Kirkby J. (2006). Circadian phase in delayed sleep phase syndrome: predictors and temporal stability across multiple assessments. *Sleep*, 29(8): p. 1075-80.
122. Ekmekcioglu C. (2006). Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother*, 60(3): p. 97-108.
123. Krauchi K. (2002). How is the circadian rhythm of core body temperature regulated? *Clin Auton Res*, 12(3): p. 147-9.
124. Minors DS, Waterhouse JM. (1983). Does 'anchor sleep' entrain circadian rhythms? Evidence from constant routine studies. *J Physiol*, 345: p. 451-67.
125. Arendt J. (2005). Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms*, 20(4): p. 291-303.
126. Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, Srinivasan V, Cardinali DP, Lowe AD, Kayumov L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(1): p. 1-11.

127. Bojkowski CJ, Arendt J, Shih MC, Markey SP. (1987). Melatonin secretion in humans assessed by measuring its metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin Chem*, 33(8): p. 1343-8.
128. Voultsios A, Kennaway DJ, Dawson D. (1997). Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. *J Biol Rhythms*, 12(5): p. 457-66.
129. Lewy AJ. (2007). Melatonin and human chronobiology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 72: p. 623-36.
130. Glickman G. (2010). Circadian rhythms and sleep in children with autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(5): p. 755-68.
131. Minors DS, Waterhouse JM, Wirz-Justice A. (1991). A human phase-response curve to light. *Neurosci Lett*, 133(1): p. 36-40.
132. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*, 549(Pt 3): p. 945-52.
133. St Hilaire MA, Gooley JJ, Khalsa SB, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. (2012). Human phase response curve to a 1 h pulse of bright white light. *J Physiol*, 590(Pt 13): p. 3035-45.
134. Revell VL, Molina TA, Eastman CI. (2012). Human phase response curve to intermittent blue light using a commercially available device. *J Physiol*, 590(Pt 19): p. 4859-68.
135. Ruger M, St Hilaire MA, Brainard GC, Khalsa SB, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. (2013). Human phase response curve to a single 6.5 h pulse of short-wavelength light. *J Physiol*, 591(Pt 1): p. 353-63.
136. West KE, Jablonski MR, Warfield B, Cecil KS, James M, Ayers MA, Maida J, Bowen C, Sliney DH, Rollag MD, Hanifin JP, Brainard GC. (2011). Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. *J Appl Physiol (1985)*, 110(3): p. 619-26.
137. Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI. (2002). Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. *Sleep Med Rev*, 6(5): p. 407-20.
138. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. (2012). Circadian typology: a comprehensive review. *Chronobiol Int*, 29(9): p. 1153-75.
139. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Meroow M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*, 11(6): p. 429-38.
140. Ottoni GL, Antonioli E, Lara DR. (2011). The Circadian Energy Scale (CIRENS): two simple questions for a reliable chronotype measurement based on energy. *Chronobiol Int*, 28(3): p. 229-37.
141. Horne JA, Ostberg O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4(2): p. 97-110.
142. Young MW, Kay SA. (2001). Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nat Rev Genet*, 2(9): p. 702-15.
143. Roenneberg T, Meroow M. (2003). The network of time: understanding the molecular circadian system. *Curr Biol*, 13(5): p. R198-207.
144. Vink JM, Groot AS, Kerkhof GA, Boomsma DI. (2001). Genetic analysis of morningness and eveningness. *Chronobiol Int*, 18(5): p. 809-22.

145. Pittendrigh CS, Daan S. (1974). Circadian oscillations in rodents: a systematic increase of their frequency with age. *Science*, 186(4163): p. 548-50.
146. Pittendrigh CS, Kyner WT, Takamura T. (1991). The amplitude of circadian oscillations: temperature dependence, latitudinal clines, and the photoperiodic time measurement. *J Biol Rhythms*, 6(4): p. 299-313.
147. Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinze WA, Virshup DM, Ptacek LJ, Fu YH. (2001). An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 291(5506): p. 1040-3.
148. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, Cooper F, DeSano A, Murphy PJ, Jones B, Czajkowski L, Ptacek LJ. (1999). Familial advanced sleep-phase syndrome: A short-period circadian rhythm variant in humans. *Nat Med*, 5(9): p. 1062-5.
149. Ebisawa T, et al. (2001). Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO Rep*, 2(4): p. 342-6.
150. Satoh K, Mishima K, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T. (2003). Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan. *Sleep*, 26(4): p. 416-7.
151. Duffy JF, Rimmer DW, Czeisler CA. (2001). Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci*, 115(4): p. 895-9.
152. Mahoney MM, Sisk C, Ross HE, Smale L. (2004). Circadian regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons and the preovulatory surge in luteinizing hormone in the diurnal rodent, *Arvicanthis niloticus*, and in a nocturnal rodent, *Rattus norvegicus*. *Biol Reprod*, 70(4): p. 1049-54.
153. Abe H, Honma S, Namihira M, Masubuchi S, Honma K. (2001). Behavioural rhythm splitting in the CS mouse is related to clock gene expression outside the suprachiasmatic nucleus. *Eur J Neurosci*, 14(7): p. 1121-8.
154. Masubuchi S, Honma S, Abe H, Ishizaki K, Namihira M, Ikeda M, Honma K. (2000). Clock genes outside the suprachiasmatic nucleus involved in manifestation of locomotor activity rhythm in rats. *Eur J Neurosci*, 12(12): p. 4206-14.
155. Vosko AM, Hagenauer MH, Hummer DL, Lee TM. (2009). Period gene expression in the diurnal degu (*Octodon degus*) differs from the nocturnal laboratory rat (*Rattus norvegicus*). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296(2): p. R353-61.
156. Duffy JF, Dijk DJ, Hall EF, Czeisler CA. (1999). Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people. *J Investig Med*, 47(3): p. 141-50.
157. Mongrain V, Carrier J, Dumont M. (2006). Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness. *J Sleep Res*, 15(2): p. 162-6.
158. Mongrain V, Lavoie S, Selmaoui B, Paquet J, Dumont M. (2004). Phase relationships between sleep-wake cycle and underlying circadian rhythms in Morningness-Eveningness. *J Biol Rhythms*, 19(3): p. 248-57.
159. Mongrain V, Paquet J, Dumont M. (2006). Contribution of the photoperiod at birth to the association between season of birth and diurnal preference. *Neurosci Lett*, 406(1-2): p. 113-6.
160. Randler C. (2008). Differences in sleep and circadian preference between Eastern and Western German adolescents. *Chronobiol Int*, 25(4): p. 565-75.
161. Shawa N, Roden LC. (2016). Chronotype of South African adults is affected by solar entrainment. *Chronobiol Int*, 33(3): p. 315-23.

162. Fabbian F, Zucchi B, Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Salmi R, Cappadona R, Giancesini G, Bassi E, Signani F, Raparelli V, Basili S, Manfredini R. (2016). Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int*: p. 1-20.
163. Hsu CY, Gau SS, Shang CY, Chiu YN, Lee MB. (2012). Associations between chronotypes, psychopathology, and personality among incoming college students. *Chronobiol Int*, 29(4): p. 491-501.
164. Giglio LM, Magalhaes PV, Andersen ML, Walz JC, Jakobson L, Kapczinski F. (2010). Circadian preference in bipolar disorder. *Sleep Breath*, 14(2): p. 153-5.
165. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Vartiainen E, Partonen T. (2015). Circadian preference links to depression in general adult population. *J Affect Disord*, 188: p. 143-8.
166. Merikanto I, Lahti T, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Vartiainen E, Salomaa V, Partonen T. (2013). Evening types are prone to depression. *Chronobiol Int*, 30(5): p. 719-25.
167. Yu JH, Yun CH, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Shin C, Kim NH. (2015). Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 100(4): p. 1494-502.
168. Arora T, Taheri S. (2015). Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 39(1): p. 39-44.
169. Carskadon MA, *Factors influencing sleep patterns of adolescents. Adolescent Sleep Patterns: Biological, Social, and Psychological Influences.*, ed. M.A. Carskadon. 2002, Cambridge.
170. Touitou Y. (2013). Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *J Physiol Paris*, 107(4): p. 323-6.
171. Adolescent Sleep Working G, Committee on A, Council on School H. (2014). School start times for adolescents. *Pediatrics*, 134(3): p. 642-9.
172. Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, Tzischinsky O, Seifer R. (1998). Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep*, 21(8): p. 871-81.
173. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7): p. 1255-73.
174. Yang CK, Kim JK, Patel SR, Lee JH. (2005). Age-related changes in sleep/wake patterns among Korean teenagers. *Pediatrics*, 115(1 Suppl): p. 250-6.
175. Thorleifsdottir B, Bjornsson JK, Benediktsdottir B, Gislason T, Kristbjarnarson H. (2002). Sleep and sleep habits from childhood to young adulthood over a 10-year period. *J Psychosom Res*, 53(1): p. 529-37.
176. Roenneberg T, Kuehnle T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, Meroow M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Curr Biol*, 14(24): p. R1038-9.
177. Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. (1993). Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep*, 16(3): p. 258-62.
178. Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, Seifer R. (1997). An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. *J Biol Rhythms*, 12(3): p. 278-89.

179. Carskadon MA, Acebo C, Jenni OG. (2004). Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. *Ann N Y Acad Sci*, 1021: p. 276-91.
180. Russo PM, Bruni O, Lucidi F, Ferri R, Violani C. (2007). Sleep habits and circadian preference in Italian children and adolescents. *J Sleep Res*, 16(2): p. 163-9.
181. Shochat T, Flint-Bretler O, Tzischinsky O. (2010). Sleep patterns, electronic media exposure and daytime sleep-related behaviours among Israeli adolescents. *Acta Paediatr*, 99(9): p. 1396-400.
182. Urner M, Tornic J, Bloch KE. (2009). Sleep patterns in high school and university students: a longitudinal study. *Chronobiol Int*, 26(6): p. 1222-34.
183. Hagenauer MH, Perryman JI, Lee TM, Carskadon MA. (2009). Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Dev Neurosci*, 31(4): p. 276-84.
184. Hagenauer MH, Lee TM. (2013). Adolescent sleep patterns in humans and laboratory animals. *Horm Behav*, 64(2): p. 270-9.
185. Skeldon AC, Derks G, Dijk DJ. (2015). Modelling changes in sleep timing and duration across the lifespan: Changes in circadian rhythmicity or sleep homeostasis? *Sleep Med Rev*, 28: p. 92-103.
186. Jenni OG, Achermann P, Carskadon MA. (2005). Homeostatic sleep regulation in adolescents. *Sleep*, 28(11): p. 1446-54.
187. Taylor DJ, Jenni OG, Acebo C, Carskadon MA. (2005). Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior. *J Sleep Res*, 14(3): p. 239-44.
188. Crowley SJ, Carskadon MA. (2010). Modifications to weekend recovery sleep delay circadian phase in older adolescents. *Chronobiol Int*, 27(7): p. 1469-92.
189. Dahl RE. (2008). Biological, developmental, and neurobehavioral factors relevant to adolescent driving risks. *Am J Prev Med*, 35(3 Suppl): p. S278-84.
190. Pasch KE, Laska MN, Lytle LA, Moe SG. (2010). Adolescent sleep, risk behaviors, and depressive symptoms: are they linked? *American journal of health behavior*, 34(2): p. 237-48.
191. Carskadon MA. (2011). Sleep in adolescents: the perfect storm. *Pediatric clinics of North America*, 58(3): p. 637-47.
192. Beebe DW. (2011). Cognitive, behavioral, and functional consequences of inadequate sleep in children and adolescents. *Pediatric clinics of North America*, 58(3): p. 649-65.
193. Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. (2006). Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev*, 10(5): p. 323-37.
194. Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, Kerkhof GA, Bogels SM. (2010). The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev*, 14(3): p. 179-89.
195. Fredriksen K, Rhodes J, Reddy R, Way N. (2004). Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. *Child Dev*, 75(1): p. 84-95.
196. Hagenauer MH, Lee TM. (2012). The neuroendocrine control of the circadian system: adolescent chronotype. *Front Neuroendocrinol*, 33(3): p. 211-29.
197. Gradisar M, Gardner G, Dohnt H. (2011). Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: a review and meta-analysis of age, region, and sleep. *Sleep Med*, 12(2): p. 110-8.

198. Dexter D, Bijwadia J, Schilling D, Applebaugh G. (2003). Sleep, sleepiness and school start times: a preliminary study. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 102(1): p. 44-6.
199. Hansen M, Janssen I, Schiff A, Zee PC, Dubocovich ML. (2005). The impact of school daily schedule on adolescent sleep. *Pediatrics*, 115(6): p. 1555-61.
200. Wolfson AR, Spaulding NL, Dandrow C, Baroni EM. (2007). Middle school start times: the importance of a good night's sleep for young adolescents. *Behav Sleep Med*, 5(3): p. 194-209.
201. Owens JA, Belon K, Moss P. (2010). Impact of delaying school start time on adolescent sleep, mood, and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(7): p. 608-14.
202. Carrell SE, Maghakian T, West JE. (2011). A's from Zzzz's? The causal effect of school start time on the academic achievement of adolescents. *American Economic Journal - Economic Policy*, 3(3): p. 62-81.
203. Hinrichs P. (2011). When the bell tolls: the effects of school starting times on academic achievement. *Education Finance and Policy*, 6(4): p. 1-22.
204. Perkinson-Gloor N, Lemola S, Grob A. (2013). Sleep duration, positive attitude toward life, and academic achievement: the role of daytime tiredness, behavioral persistence, and school start times. *J Adolesc*, 36(2): p. 311-8.
205. Boergers J, Gable CJ, Owens JA. (2014). Later school start time is associated with improved sleep and daytime functioning in adolescents. *J Dev Behav Pediatr*, 35(1): p. 11-7.
206. Wahlstrom K. (2002). Changing times: findings from the first longitudinal study of later high school start times. *NASSP Bulletin*, 86(633): p. 3-21.
207. Onyper SV, Thacher PV, Gilbert JW, Gradess SG. (2012). Class start times, sleep, and academic performance in college: a path analysis. *Chronobiol Int*, 29(3): p. 318-35.
208. Edwards F. *Early to rise: the effect of daily start times on academic performance. Working Paper, University of Illinois at Urbana-Champaign*. 2010 Available at: http://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1628693. Accessed April 20, 2015].
209. Wheaton AG, Ferro GA, Croft JB. (2015). School Start Times for Middle School and High School Students - United States, 2011-12 School Year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64(30): p. 809-13.
210. Díaz-Morales JF, Escribano C. (2014). Consequences of adolescent's evening preference on psychological functioning: a review. *Anales de Psicología*, 30(3): p. 1096-104.
211. Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*, 23(1-2): p. 497-509.
212. Millman RP. (2005). Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics*, 115(6): p. 1774-86.
213. Chung KF, Cheung MM. (2008). Sleep-wake patterns and sleep disturbance among Hong Kong Chinese adolescents. *Sleep*, 31(2): p. 185-94.
214. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T. (2012). Relation of chronotype to sleep complaints in the general Finnish population. *Chronobiol Int*, 29(3): p. 311-7.
215. Roepke SE, Duffy JF. (2010). Differential impact of chronotype on weekday and weekend sleep timing and duration. *Nat Sci Sleep*, 2010(2): p. 213-20.

216. Roeser K, Bruckner D, Schwerdtle B, Schlarb AA, Kubler A. (2012). Health-related quality of life in adolescent chronotypes--a model for the effects of sleep problems, sleep-related cognitions, and self-efficacy. *Chronobiol Int*, 29(10): p. 1358-65.
217. Tzischinsky O, Shochat T. (2011). Eveningness, sleep patterns, daytime functioning, and quality of life in Israeli adolescents. *Chronobiol Int*, 28(4): p. 338-43.
218. Giannotti F, Cortesi F, *Sleep patterns and daytime function in adolescence: an epidemiological survey of an Italian high school student sample*, in *Adolescent Sleep Patterns: Biological, Social, and Psychological Influences*, M.A. Carskadon, Editor. 2002, Cambridge University Press: Cambridge. p. 132-47.
219. Preckel F, Lipnevich AA, Schneider S, Roberts RD. (2011). Chronotype, cognitive abilities, and academic achievement: a meta-analytic investigation. *Learning and Individual Differences*, 21(5): p. 483-92.
220. Gau SS, Shang CY, Merikangas KR, Chiu YN, Soong WT, Cheng AT. (2007). Association between morningness-eveningness and behavioral/emotional problems among adolescents. *J Biol Rhythms*, 22(3): p. 268-74.
221. Randler C. (2011). Association between morningness-eveningness and mental and physical health in adolescents. *Psychology, health & medicine*, 16(1): p. 29-38.
222. Urban R, Magyarodi T, Rigo A. (2011). Morningness-eveningness, chronotypes and health-impairing behaviors in adolescents. *Chronobiol Int*, 28(3): p. 238-47.
223. van der Vinne V, Zerbini G, Siersema A, Pieper A, Meroow M, Hut RA, Roenneberg T, Kantermann T. (2015). Timing of examinations affects school performance differently in early and late chronotypes. *J Biol Rhythms*, 30(1): p. 53-60.
224. Preckel F, Lipnevich AA, Boehme K, Brandner L, Georgi K, Konen T, Mursin K, Roberts RD. (2013). Morningness-eveningness and educational outcomes: the lark has an advantage over the owl at high school. *Br J Educ Psychol*, 83(Pt 1): p. 114-34.
225. Díaz-Morales JF, Delgado P, Escribano C, Collado MJ, Randler C. (2012). Sleep beliefs and chronotype among adolescents: The effect of a sleep education program. *Biological Rhythm Research*, 43(4): p. 397-412.
226. Diaz-Morales JF, Escribano C. (2013). Circadian preference and thinking styles: implications for school achievement. *Chronobiol Int*, 30(10): p. 1231-9.
227. Digdon NL. (2010). Circadian preference and college students' beliefs about sleep education. *Chronobiol Int*, 27(2): p. 297-317.
228. Reid KJ, Abbott SM. (2015). Jet Lag and Shift Work Disorder. *Sleep Med Clin*, 10(4): p. 523-35.
229. Burgess HJ, Crowley SJ, Gazda CJ, Fogg LF, Eastman CI. (2003). Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light. *J Biol Rhythms*, 18(4): p. 318-28.
230. Eastman CI, Burgess HJ. (2009). How To Travel the World Without Jet lag. *Sleep Med Clin*, 4(2): p. 241-55.
231. Fowler PM, Duffield R, Morrow I, Roach G, Vaile J. (2015). Effects of sleep hygiene and artificial bright light interventions on recovery from simulated international air travel. *Eur J Appl Physiol*, 115(3): p. 541-53.
232. Akerstedt T. (1995). Work hours, sleepiness and the underlying mechanisms. *J Sleep Res*, 4(S2): p. 15-22.
233. Eastman CI, Boulos Z, Terman M, Campbell SS, Dijk DJ, Lewy AJ. (1995). Light treatment for sleep disorders: consensus report. VI. Shift work. *J Biol Rhythms*, 10(2): p. 157-64.

234. Dumont M, Benhaberou-Brun D, Paquet J. (2001). Profile of 24-h light exposure and circadian phase of melatonin secretion in night workers. *J Biol Rhythms*, 16(5): p. 502-11.
235. Folkard S. (2008). Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiol Int*, 25(2): p. 215-24.
236. Mitchell PJ, Hoese EK, Liu L, Fogg LF, Eastman CI. (1997). Conflicting bright light exposure during night shifts impedes circadian adaptation. *J Biol Rhythms*, 12(1): p. 5-15.
237. Arendt J. (2010). Shift work: coping with the biological clock. *Occup Med (Lond)*, 60(1): p. 10-20.
238. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Jr., Vitiello MV, Zhdanova IV. (2007). Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 30(11): p. 1460-83.
239. Ingre M, Kecklund G, Akerstedt T, Soderstrom M, Kecklund L. (2008). Sleep length as a function of morning shift-start time in irregular shift schedules for train drivers: self-rated health and individual differences. *Chronobiol Int*, 25(2): p. 349-58.
240. Gordon NP, Cleary PD, Parker CE, Czeisler CA. (1986). The prevalence and health impact of shiftwork. *Am J Public Health*, 76(10): p. 1225-8.
241. Harma M, Tenkanen L, Sjoblom T, Alikoski T, Heinsalmi P. (1998). Combined effects of shift work and life-style on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness. *Scand J Work Environ Health*, 24(4): p. 300-7.
242. Carskadon MA, Dement WC. (1981). Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology*, 18(2): p. 107-13.
243. Akerstedt T. (2003). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Lond)*, 53(2): p. 89-94.
244. Park YM, Matsumoto PK, Seo YJ, Cho YR, Noh TJ. (2000). Sleep-wake behavior of shift workers using wrist actigraph. *Psychiatry Clin Neurosci*, 54(3): p. 359-60.
245. Fido A, Ghali A. (2008). Detrimental effects of variable work shifts on quality of sleep, general health and work performance. *Med Princ Pract*, 17(6): p. 453-7.
246. Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. (2004). Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 27(8): p. 1453-62.
247. Zverev YP, Misiri HE. (2009). Perceived effects of rotating shift work on nurses' sleep quality and duration. *Malawi Med J*, 21(1): p. 19-21.
248. Wilkinson RT. (1992). How fast should the night shift rotate? *Ergonomics*, 35(12): p. 1425-46.
249. Pires ML, Teixeira CW, Esteves AM, Bittencourt LR, Silva RS, Santos RF, Tufik S, Mello MT. (2009). Sleep, ageing and night work. *Braz J Med Biol Res*, 42(9): p. 839-43.
250. Pilcher JJ, Lambert BJ, Huffcutt AI. (2000). Differential effects of permanent and rotating shifts on self-report sleep length: a meta-analytic review. *Sleep*, 23(2): p. 155-63.
251. Pilcher JJ, Coplen MK. (2000). Work/rest cycles in railroad operations: effects of shorter than 24-h shift work schedules and on-call schedules on sleep. *Ergonomics*, 43(5): p. 573-88.

252. Akerstedt T, Kecklund G, Gillberg M. (2007). Sleep and sleepiness in relation to stress and displaced work hours. *Physiol Behav*, 92(1-2): p. 250-5.
253. Yoon IY, Jeong DU, Kwon KB, Kang SB, Song BG. (2002). Bright light exposure at night and light attenuation in the morning improve adaptation of night shift workers. *Sleep*, 25(3): p. 351-6.
254. Burch JB, Yost MG, Johnson W, Allen E. (2005). Melatonin, sleep, and shift work adaptation. *J Occup Environ Med*, 47(9): p. 893-901.
255. Swanson LM, Arnedt JT, Rosekind MR, Belenky G, Balkin TJ, Drake C. (2011). Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. *J Sleep Res*, 20(3): p. 487-94.
256. Torsvall L, Akerstedt T, Gillander K, Knutsson A. (1989). Sleep on the night shift: 24-hour EEG monitoring of spontaneous sleep/wake behavior. *Psychophysiology*, 26(3): p. 352-8.
257. Akerstedt T. (1998). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Sleep Med Rev*, 2(2): p. 117-28.
258. Akerstedt T. (1977). Inversion of the sleep wakefulness pattern: effects on circadian variations in psychophysiological activation. *Ergonomics*, 20(5): p. 459-74.
259. Akerstedt T, Kecklund G. (1991). Stability of day and night sleep--a two-year follow-up of EEG parameters in three-shift workers. *Sleep*, 14(6): p. 507-10.
260. Akerstedt T, Kecklund G, Knutsson A. (1991). Spectral analysis of sleep electroencephalography in rotating three-shift work. *Scand J Work Environ Health*, 17(5): p. 330-6.
261. Kecklund G, Akerstedt T. (1995). Effects of timing of shifts on sleepiness and sleep duration. *J Sleep Res*, 4(S2): p. 47-50.
262. Franzen PL, Siegle GJ, Buysse DJ. (2008). Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation. *J Sleep Res*, 17(1): p. 34-41.
263. Akerstedt T, Wright KP, Jr. (2009). Sleep Loss and Fatigue in Shift Work and Shift Work Disorder. *Sleep Med Clin*, 4(2): p. 257-71.
264. Thompson BJ, Stock MS, Banuelas VK, Akalonu CC. (2016). The Impact of a Rigorous Multiple Work Shift Schedule and Day Versus Night Shift Work on Reaction Time and Balance Performance in Female Nurses: A Repeated Measures Study. *J Occup Environ Med*.
265. Narciso FV, Barela JA, Aguiar SA, Carvalho AN, Tufik S, de Mello MT. (2016). Effects of Shift Work on the Postural and Psychomotor Performance of Night Workers. *PLoS One*, 11(4): p. e0151609.
266. Kazemi R, Haidarimoghadam R, Motamedzadeh M, Golmohamadi R, Soltanian A, Zoghipaydar MR. (2016). Effects of Shift Work on Cognitive Performance, Sleep Quality, and Sleepiness among Petrochemical Control Room Operators. *J Circadian Rhythms*, 14: p. 1.
267. de Cordova PB, Bradford MA, Stone PW. (2016). Increased errors and decreased performance at night: A systematic review of the evidence concerning shift work and quality. *Work*, 53(4): p. 825-34.
268. Borbely AA. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 1(3): p. 195-204.
269. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*.

270. Dijk DJ, Lockley SW. (2002). Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol* (1985), 92(2): p. 852-62.
271. Boivin DB, Boudreau P. (2014). Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol Biol (Paris)*, 62(5): p. 292-301.
272. Van Dongen HP, Dinges DF. (2003). Investigating the interaction between the homeostatic and circadian processes of sleep-wake regulation for the prediction of waking neurobehavioural performance. *J Sleep Res*, 12(3): p. 181-7.
273. Maia Q, Grandner MA, Findley J, Gurubhagavatula I. (2013). Short and long sleep duration and risk of drowsy driving and the role of subjective sleep insufficiency. *Accid Anal Prev*, 59: p. 618-22.
274. Huffmyer JL, Moncrief M, Tashjian JA, Kleiman AM, Scalzo DC, Cox DJ, Nemergut EC. (2016). Driving Performance of Residents after Six Consecutive Overnight Work Shifts. *Anesthesiology*, 124(6): p. 1396-403.
275. Lee ML, Howard ME, Horrey WJ, Liang Y, Anderson C, Shreeve MS, O'Brien CS, Czeisler CA. (2016). High risk of near-crash driving events following night-shift work. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(1): p. 176-81.
276. Hamelin P. (1987). Lorry driver's time habits in work and their involvement in traffic accidents. *Ergonomics*, 30(9): p. 1323-33.
277. Cajochen C, Khalsa SB, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. (1999). EEG and ocular correlates of circadian melatonin phase and human performance decrements during sleep loss. *Am J Physiol*, 277(3 Pt 2): p. R640-9.
278. Merkus SL, Holte KA, Huysmans MA, van de Ven PM, van Mechelen W, van der Beek AJ. (2015). Self-Reported Recovery from 2-Week 12-Hour Shift Work Schedules: A 14-Day Follow-Up. *Saf Health Work*, 6(3): p. 240-8.
279. Folkard S, Barton J. (1993). Does the 'forbidden zone' for sleep onset influence morning shift sleep duration? *Ergonomics*, 36(1-3): p. 85-91.
280. Akerstedt T. (1990). Psychological and psychophysiological effects of shift work. *Scand J Work Environ Health*, 16 Suppl 1: p. 67-73.
281. Yumang-Ross DJ, Burns C. (2014). Shift work and employee fatigue: implications for occupational health nursing. *Workplace Health Saf*, 62(6): p. 256-61; quiz 62.
282. Knutsson A. (2003). Health disorders of shift workers. *Occup Med (Lond)*, 53(2): p. 103-8.
283. Knutsson A, Boggild H. (2000). Shiftwork and cardiovascular disease: review of disease mechanisms. *Rev Environ Health*, 15(4): p. 359-72.
284. Tuchsien F. (1993). Working hours and ischaemic heart disease in Danish men: a 4-year cohort study of hospitalization. *Int J Epidemiol*, 22(2): p. 215-21.
285. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. (2016). Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(10): p. E1402-11.
286. Rauchenzauner M, Ernst F, Hintringer F, Ulmer H, Ebenbichler CF, Kasseroler MT, Joannidis M. (2009). Arrhythmias and increased neuro-endocrine stress response during physicians' night shifts: a randomized cross-over trial. *Eur Heart J*, 30(21): p. 2606-13.
287. Ishii N, Dakeishi M, Sasaki M, Iwata T, Murata K. (2005). Cardiac autonomic imbalance in female nurses with shift work. *Auton Neurosci*, 122(1-2): p. 94-9.

288. Ishii N, Iwata T, Dakeishi M, Murata K. (2004). Effects of shift work on autonomic and neuromotor functions in female nurses. *J Occup Health*, 46(5): p. 352-8.
289. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Ishizaki M, Tabata M, Nishijo M, Higashiguchi K, Yoshita K, Sagara T, Kido T, Naruse Y, Nogawa K. (1999). Relationship between shift work and onset of hypertension in a cohort of manual workers. *Scand J Work Environ Health*, 25(2): p. 100-4.
290. Ohira T, Tanigawa T, Iso H, Odagiri Y, Takamiya T, Shimomitsu T, Hayano J, Shimamoto T. (2000). Effects of shift work on 24-hour ambulatory blood pressure and its variability among Japanese workers. *Scand J Work Environ Health*, 26(5): p. 421-6.
291. Oishi M, Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Harada H, Kobayashi E, Uetani M, Nogawa K. (2005). A longitudinal study on the relationship between shift work and the progression of hypertension in male Japanese workers. *J Hypertens*, 23(12): p. 2173-8.
292. Ohlander J, Keskin MC, Stork J, Radon K. (2015). Shift work and hypertension: Prevalence and analysis of disease pathways in a German car manufacturing company. *Am J Ind Med*, 58(5): p. 549-60.
293. Kubo T, et al. (2006). Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol*, 164(6): p. 549-55.
294. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hennekens CH. (1995). Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation*, 92(11): p. 3178-82.
295. Knutsson A. (1995). Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Occup Med (Lond)*, 45(1): p. 55.
296. Tenkanen L, Sjoblom T, Kalimo R, Alikoski T, Harma M. (1997). Shift work, occupation and coronary heart disease over 6 years of follow-up in the Helsinki Heart Study. *Scand J Work Environ Health*, 23(4): p. 257-65.
297. Fujino Y, Iso H, Tamakoshi A, Inaba Y, Koizumi A, Kubo T, Yoshimura T. (2006). A prospective cohort study of shift work and risk of ischemic heart disease in Japanese male workers. *Am J Epidemiol*, 164(2): p. 128-35.
298. Mikuni E, Ohoshi T, Hayashi K, Miyamura K. (1983). Glucose intolerance in an employed population. *Tohoku J Exp Med*, 141 Suppl: p. 251-6.
299. Koller M, Kundi M, Cervinka R. (1978). Field studies of shift work at an Austrian oil refinery. I: Health and psychosocial wellbeing of workers who drop out of shiftwork. *Ergonomics*, 21(10): p. 835-47.
300. Koller M. (1983). Health risks related to shift work. An example of time-contingent effects of long-term stress. *Int Arch Occup Environ Health*, 53(1): p. 59-75.
301. Ulhoa MA, Marqueze EC, Burgos LG, Moreno CR. (2015). Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol*, 2015: p. 826249.
302. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. (2009). Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol*, 38(3): p. 848-54.
303. Karlsson BH, Knutsson AK, Lindahl BO, Alfredsson LS. (2003). Metabolic disturbances in male workers with rotating three-shift work. Results of the WOLF study. *Int Arch Occup Environ Health*, 76(6): p. 424-30.

304. Al-Naimi S, Hampton SM, Richard P, Tzung C, Morgan LM. (2004). Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work. *Chronobiol Int*, 21(6): p. 937-47.
305. Romon M, Nuttens MC, Fievet C, Pot P, Bard JM, Furon D, Fruchart JC. (1992). Increased triglyceride levels in shift workers. *Am J Med*, 93(3): p. 259-62.
306. Theorell T, Akerstedt T. (1976). Day and night work: changes in cholesterol, uric acid, glucose and potassium in serum and in circadian patterns of urinary catecholamine excretion. A longitudinal cross-over study of railway workers. *Acta Med Scand*, 200(1-2): p. 47-53.
307. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. (2002). Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health*, 75(8): p. 562-8.
308. Boggild H, Knutsson A. (1999). Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health*, 25(2): p. 85-99.
309. Bannai A, Yoshioka E, Saijo Y, Sasaki S, Kishi R, Tamakoshi A. (2016). The Risk of Developing Diabetes in Association With Long Working Hours Differs by Shift Work Schedules. *J Epidemiol*.
310. Hansen AB, Stayner L, Hansen J, Andersen ZJ. (2016). Night shift work and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort. *Occup Environ Med*, 73(4): p. 262-8.
311. Brum MC, Filho FF, Schnorr CC, Bottega GB, Rodrigues TC. (2015). Shift work and its association with metabolic disorders. *Diabetol Metab Syndr*, 7: p. 45.
312. Reutrakul S, Knutson KL. (2015). Consequences of Circadian Disruption on Cardiometabolic Health. *Sleep Med Clin*, 10(4): p. 455-68.
313. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. (1998). Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*, 21(6): p. 553-66.
314. Lac G, Chamoux A. (2004). Biological and psychological responses to two rapid shiftwork schedules. *Ergonomics*, 47(12): p. 1339-49.
315. Hennig J, Kieferdorf P, Moritz C, Huwe S, Netter P. (1998). Changes in cortisol secretion during shiftwork: implications for tolerance to shiftwork? *Ergonomics*, 41(5): p. 610-21.
316. Kim TW, Jeong JH, Hong SC. (2015). The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol*, 2015: p. 591729.
317. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. (2012). Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*, 349(1): p. 91-104.
318. Herichova I. (2013). Changes of physiological functions induced by shift work. *Endocr Regul*, 47(3): p. 159-70.
319. Korompeli A, Sourtzi P, Tzavara C, Velonakis E. (2009). Rotating shift-related changes in hormone levels in intensive care unit nurses. *J Adv Nurs*, 65(6): p. 1274-82.
320. Harbeck B, Suefke S, Haas CS, Lehnert H, Kropp P, Moenig H. (2015). No stress after 24-hour on-call shifts? *J Occup Health*, 57(5): p. 438-47.
321. Weibel L, Brandenberger G, Goichot B, Spiegel K, Ehrhart J, Follenius M. (1995). The circadian thyrotropin rhythm is delayed in regular night workers. *Neurosci Lett*, 187(2): p. 83-6.

322. Touitou Y, Motohashi Y, Reinberg A, Touitou C, Bourdeleau P, Bogdan A, Auzéby A. (1990). Effect of shift work on the night-time secretory patterns of melatonin, prolactin, cortisol and testosterone. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 60(4): p. 288-92.
323. Gomez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Papanтониou K, Garcia-Unzueta MT, Santos-Benito MF, Llorca J. (2015). Association between exposure to rotating night shift versus day shift using levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol and other sex hormones in women. *Chronobiol Int*, 32(1): p. 128-35.
324. Bracci M, Copertaro A, Manzella N, Staffolani S, Strafella E, Nocchi L, Barbaresi M, Copertaro B, Rapisarda V, Valentino M, Santarelli L. (2013). Influence of night-shift and napping at work on urinary melatonin, 17-beta-estradiol and clock gene expression in pre-menopausal nurses. *J Biol Regul Homeost Agents*, 27(1): p. 267-74.
325. Bracci M, Manzella N, Copertaro A, Staffolani S, Strafella E, Barbaresi M, Copertaro B, Rapisarda V, Valentino M, Santarelli L. (2014). Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17-beta-estradiol levels. *Scand J Work Environ Health*, 40(3): p. 295-304.
326. Schernhammer ES, Kroenke CH, Dowsett M, Folkert E, Hankinson SE. (2006). Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels. *J Pineal Res*, 40(2): p. 116-24.
327. Wang Y, Gu F, Deng M, Guo L, Lu C, Zhou C, Chen S, Xu Y. (2016). Rotating shift work and menstrual characteristics in a cohort of Chinese nurses. *BMC Womens Health*, 16(1): p. 24.
328. Nurminen T. (1998). Shift work and reproductive health. *Scand J Work Environ Health*, 24 Suppl 3: p. 28-34.
329. Luczak H, Rohmert W, Singer R, Rutenfranz J. (1977). [Clusters of job satisfaction, subjective stress- and health status of air traffic controllers (author's transl)]. *Int Arch Occup Environ Health*, 39(1): p. 1-26.
330. Scott AJ. (2000). Shift work and health. *Prim Care*, 27(4): p. 1057-79.
331. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Cogliano V. (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*, 8(12): p. 1065-6.
332. (2010). Painting, firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 98: p. 9-764.
333. Stevens RG, et al. (2011). Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med*, 68(2): p. 154-62.
334. Hansen J. (2001). Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*, 12(1): p. 74-7.
335. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. (2005). Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 41(13): p. 2023-32.
336. Navara KJ, Nelson RJ. (2007). The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *J Pineal Res*, 43(3): p. 215-24.
337. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. (2006). Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*, 17(1): p. 108-11.

338. Kroenke CH, Hankinson SE, Schernhammer ES, Colditz GA, Kawachi I, Holmes MD. (2004). Caregiving stress, endogenous sex steroid hormone levels, and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol*, 159(11): p. 1019-27.
339. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Colditz GA. (2001). Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*, 93(20): p. 1563-8.
340. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Fuchs CS, Colditz GA. (2003). Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*, 95(11): p. 825-8.
341. Wang X, Ji A, Zhu Y, Liang Z, Wu J, Li S, Meng S, Zheng X, Xie L. (2015). A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*, 6(28): p. 25046-60.
342. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. (2007). Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res*, 67(21): p. 10618-22.
343. Zhao M, Wan J, Zeng K, Tong M, Lee AC, Ding J, Chen Q. (2016). The Reduction in Circulating Melatonin Level May Contribute to the Pathogenesis of Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *J Cancer*, 7(7): p. 831-6.
344. Poole EM, Schernhammer E, Mills L, Hankinson SE, Tworoger SS. (2015). Urinary melatonin and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, 26(10): p. 1501-6.
345. Costa G. (2010). Shift work and health: current problems and preventive actions. *Saf Health Work*, 1(2): p. 112-23.
346. Richter K, Acker J, Adam S, Niklewski G. (2016). Prevention of fatigue and insomnia in shift workers-a review of non-pharmacological measures. *EPMA J*, 7: p. 16.
347. Thorpy MJ. (2010). Managing the patient with shift-work disorder. *J Fam Pract*, 59(1 Suppl): p. S24-31.
348. Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. (2017). Interrelationship between Sleep and Exercise: A Systematic Review. *Adv Prev Med*, 2017: p. 1364387.
349. Moon CA, Hindmarch I, Holland RL. (1990). The effect of zopiclone 7.5 mg on the sleep, mood and performance of shift workers. *Int Clin Psychopharmacol*, 5 Suppl 2: p. 79-83.
350. Simons R, Koerhuis CL, Valk PJ, Van den Oord MH. (2006). Usefulness of temazepam and zaleplon to induce afternoon sleep. *Mil Med*, 171(10): p. 998-1001.
351. Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. (2007). Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. *Pharmacotherapy*, 27(1): p. 89-110.
352. Takeyama H, Kubo T, Itani T. (2005). The nighttime nap strategies for improving night shift work in workplace. *Ind Health*, 43(1): p. 24-9.
353. Daurat A, Foret J. (2004). Sleep strategies of 12-hour shift nurses with emphasis on night sleep episodes. *Scand J Work Environ Health*, 30(4): p. 299-305.
354. Keating GM, Raffin MJ. (2005). Modafinil : a review of its use in excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and shift work sleep disorder. *CNS Drugs*, 19(9): p. 785-803.
355. Schwartz JR, Roth T. (2006). Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs*, 66(18): p. 2357-70.
356. Ballon JS, Feifel D. (2006). A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*, 67(4): p. 554-66.

357. Schweitzer PK, Randazzo AC, Stone K, Erman M, Walsh JK. (2006). Laboratory and field studies of naps and caffeine as practical countermeasures for sleep-wake problems associated with night work. *Sleep*, 29(1): p. 39-50.
358. Wright KP, Jr., Badia P, Myers BL, Plenzler SC. (1997). Combination of bright light and caffeine as a countermeasure for impaired alertness and performance during extended sleep deprivation. *J Sleep Res*, 6(1): p. 26-35.
359. Wyatt JK, Cajochen C, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ. (2004). Low-dose repeated caffeine administration for circadian-phase-dependent performance degradation during extended wakefulness. *Sleep*, 27(3): p. 374-81.
360. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, Brown EN, Ronda JM, Kronauer RE. (1990). Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med*, 322(18): p. 1253-9.
361. Crowley SJ, Lee C, Tseng CY, Fogg LF, Eastman CI. (2004). Complete or partial circadian re-entrainment improves performance, alertness, and mood during night-shift work. *Sleep*, 27(6): p. 1077-87.
362. Smith MR, Eastman CI. (2008). Night shift performance is improved by a compromise circadian phase position: study 3. Circadian phase after 7 night shifts with an intervening weekend off. *Sleep*, 31(12): p. 1639-45.
363. Sasseville A, Hebert M. (2010). Using blue-green light at night and blue-blockers during the day to improve adaptation to night work: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(7): p. 1236-42.
364. Boudreau P, Dumont GA, Boivin DB. (2013). Circadian adaptation to night shift work influences sleep, performance, mood and the autonomic modulation of the heart. *PLoS One*, 8(7): p. e70813.
365. Crowley SJ, Lee C, Tseng CY, Fogg LF, Eastman CI. (2003). Combinations of bright light, scheduled dark, sunglasses, and melatonin to facilitate circadian entrainment to night shift work. *J Biol Rhythms*, 18(6): p. 513-23.
366. Smith MR, Cullnan EE, Eastman CI. (2008). Shaping the light/dark pattern for circadian adaptation to night shift work. *Physiol Behav*, 95(3): p. 449-56.
367. Eastman CI, Stewart KT, Mahoney MP, Liu L, Fogg LF. (1994). Dark goggles and bright light improve circadian rhythm adaptation to night-shift work. *Sleep*, 17(6): p. 535-43.
368. Bjorvatn B, Kecklund G, Akerstedt T. (1999). Bright light treatment used for adaptation to night work and re-adaptation back to day life. A field study at an oil platform in the North Sea. *J Sleep Res*, 8(2): p. 105-12.
369. Babkoff H, French J, Whitmore J, Sutherlin R. (2002). Single-dose bright light and/or caffeine effect on nocturnal performance. *Aviat Space Environ Med*, 73(4): p. 341-50.
370. Boivin DB, James FO. (2002). Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure. *J Biol Rhythms*, 17(6): p. 556-67.
371. Boivin DB, Boudreau P, Tremblay GM. (2012). Phototherapy and orange-tinted goggles for night-shift adaptation of police officers on patrol. *Chronobiol Int*, 29(5): p. 629-40.
372. Zamanian Z, Kakooei H, Ayattollahi SM, Dehghani M. (2010). Effect of bright light on shift work nurses in hospitals. *Pak J Biol Sci*, 13(9): p. 431-6.

373. James FO, Walker CD, Boivin DB. (2004). Controlled exposure to light and darkness realigns the salivary cortisol rhythm in night shift workers. *Chronobiol Int*, 21(6): p. 961-72.
374. Bjorvatn B, Stangenes K, Oyane N, Forberg K, Lowden A, Holsten F, Akerstedt T. (2006). Subjective and objective measures of adaptation and readaptation to night work on an oil rig in the North Sea. *Sleep*, 29(6): p. 821-9.
375. Lowden A, Akerstedt T, Wibom R. (2004). Suppression of sleepiness and melatonin by bright light exposure during breaks in night work. *J Sleep Res*, 13(1): p. 37-43.
376. Campbell SS, Dawson D. (1990). Enhancement of nighttime alertness and performance with bright ambient light. *Physiol Behav*, 48(2): p. 317-20.
377. Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. (2001). Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281(2): p. E384-91.
378. Eastman CI, Martin SK. (1999). How to use light and dark to produce circadian adaptation to night shift work. *Ann Med*, 31(2): p. 87-98.
379. Martin SK, Eastman CI. (1998). Medium-intensity light produces circadian rhythm adaptation to simulated night-shift work. *Sleep*, 21(2): p. 154-65.
380. Smith MR, Eastman CI. (2012). Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nat Sci Sleep*, 4: p. 111-32.
381. Patel AS, Dacey DM. (2009). Relative effectiveness of a blue light-filtering intraocular lens for photoentrainment of the circadian rhythm. *J Cataract Refract Surg*, 35(3): p. 529-39.
382. Revell VL, Barrett DC, Schlangen LJ, Skene DJ. (2010). Predicting human nocturnal nonvisual responses to monochromatic and polychromatic light with a melanopsin photosensitivity function. *Chronobiol Int*, 27(9-10): p. 1762-77.
383. Wright HR, Lack LC, Kennaway DJ. (2004). Differential effects of light wavelength in phase advancing the melatonin rhythm. *J Pineal Res*, 36(2): p. 140-4.
384. Revell VL, Arendt J, Terman M, Skene DJ. (2005). Short-wavelength sensitivity of the human circadian system to phase-advancing light. *J Biol Rhythms*, 20(3): p. 270-2.
385. Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. (2003). High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(9): p. 4502-5.
386. Wright HR, Lack LC. (2001). Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiol Int*, 18(5): p. 801-8.
387. Revell VL, Skene DJ. (2007). Light-induced melatonin suppression in humans with polychromatic and monochromatic light. *Chronobiol Int*, 24(6): p. 1125-37.
388. Sasseville A, Paquet N, Sevigny J, Hebert M. (2006). Blue blocker glasses impede the capacity of bright light to suppress melatonin production. *J Pineal Res*, 41(1): p. 73-8.
389. Sasseville A, Benhaberou-Brun D, Fontaine C, Charon MC, Hebert M. (2009). Wearing blue-blockers in the morning could improve sleep of workers on a permanent night schedule: a pilot study. *Chronobiol Int*, 26(5): p. 913-25.

390. Saksvik IB, Bjorvatn B, Hetland H, Sandal GM, Pallesen S. (2011). Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review. *Sleep Med Rev*, 15(4): p. 221-35.
391. Erren TC, Morfeld P. (2014). Computing chronodisruption: how to avoid potential chronobiological errors in epidemiological studies of shift work and cancer. *Chronobiol Int*, 31(4): p. 589-99.
392. Richter K, Acker J, Kamcev N, Bajraktarov S, Piehl A, Niklewski G. (2011). Recommendations for the prevention of breast cancer in shift workers. *EPMA J*, 2(4): p. 351-6.
393. Costa G. (2003). Shift work and occupational medicine: an overview. *Occup Med (Lond)*, 53(2): p. 83-8.
394. Costa G, Anelli MM, Castellini G, Fustinoni S, Neri L. (2014). Stress and sleep in nurses employed in "3 x 8" and "2 x 12" fast rotating shift schedules. *Chronobiol Int*, 31(10): p. 1169-78.
395. Gander PH, Nguyen D, Rosekind MR, Connell LJ. (1993). Age, circadian rhythms, and sleep loss in flight crews. *Aviat Space Environ Med*, 64(3 Pt 1): p. 189-95.
396. Harma M. (1993). Individual differences in tolerance to shiftwork: a review. *Ergonomics*, 36(1-3): p. 101-9.
397. Ostberg O. (1973). Circadian rhythms of food intake and oral temperature in "morning" and "evening" groups of individuals. *Ergonomics*, 16(2): p. 203-9.
398. Smith L, Tanigawa T, Takahashi M, Mutou K, Tachibana N, Kage Y, Iso H. (2005). Shiftwork locus of control, situational and behavioural effects on sleepiness and fatigue in shiftworkers. *Ind Health*, 43(1): p. 151-70.
399. Hilliker NA, Muehlbach MJ, Schweitzer PK, Walsh JK. (1992). Sleepiness/alertness on a simulated night shift schedule and morningness-eveningness tendency. *Sleep*, 15(5): p. 430-3.
400. Juda M, Vetter C, Roenneberg T. (2013). Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythms*, 28(2): p. 141-51.
401. Gamble KL, Motsinger-Reif AA, Hida A, Borsetti HM, Servick SV, Ciarleglio CM, Robbins S, Hicks J, Carver K, Hamilton N, Wells N, Summar ML, McMahon DG, Johnson CH. (2011). Shift work in nurses: contribution of phenotypes and genotypes to adaptation. *PLoS One*, 6(4): p. e18395.
402. Erren TC, Morfeld P, Stork J, Knauth P, von Mulmann MJ, Breitstadt R, Muller U, Emmerich M, Piekarski C. (2009). Shift work, chronodisruption and cancer?--The IARC 2007 challenge for research and prevention and 10 theses from the Cologne Colloquium 2008. *Scand J Work Environ Health*, 35(1): p. 74-9.
403. Erren TC, Falaturi P, Morfeld P, Reiter RJ. (2009). Shift work and cancer: risk, compensation, challenges. *BMJ*, 339: p. b3430.
404. Hahm BJ, Jo B, Dhabhar FS, Paresh O, Aldridge-Gerry A, Bajestan SN, Neri E, Nouriani B, Spiegel D, Zeitzer JM. (2014). Bedtime misalignment and progression of breast cancer. *Chronobiol Int*, 31(2): p. 214-21.
405. Hansen J, Lassen CF. (2012). Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup Environ Med*, 69(8): p. 551-6.
406. Papantoniou K, Castano-Vinyals G, Espinosa A, Aragonés N, Perez-Gomez B, Burgos J, Gomez-Acebo I, Llorca J, Peiro R, Jimenez-Moleon JJ, Arredondo F,

- Tardon A, Pollan M, Kogevinas M. (2015). Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer*, 137(5): p. 1147-57.
407. Figueiro MG, Rea MS. (2010). The effects of red and blue lights on circadian variations in cortisol, alpha amylase, and melatonin. *Int J Endocrinol*, 2010: p. 829351.
408. Carskadon MA, Labyak SE, Acebo C, Seifer R. (1999). Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony. *Neurosci Lett*, 260(2): p. 129-32.
409. Wheaton AG, Chapman DP, Croft JB. (2016). School Start Times, Sleep, Behavioral, Health, and Academic Outcomes: A Review of the Literature. *J Sch Health*, 86(5): p. 363-81.
410. Barnes M, Davis K, Mancini M, Ruffin J, Simpson T, Casazza K. (2016). Setting Adolescents Up for Success: Promoting a Policy to Delay High School Start Times. *J Sch Health*, 86(7): p. 552-7.
411. *Teen and sleep*. National Sleep Foundation. 2006 <http://sleepfoundation.org/sleep-polls-data/sleep-in-america-poll/2006-teens-and-sleep>. Accessed April 20, 2015].
412. Landry GJ, Best JR, Liu-Ambrose T. (2015). Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Front Aging Neurosci*, 7: p. 166.
413. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, Riemann D. (2014). Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev*, 18(3): p. 195-213.
414. Tonetti L, Fabbri M, Filardi M, Martoni M, Natale V. (2015). Effects of sleep timing, sleep quality and sleep duration on school achievement in adolescents. *Sleep Med*, 16(8): p. 936-40.
415. Kuula L, Pesonen AK, Martikainen S, Kajantie E, Lahti J, Strandberg T, Tuovinen S, Heinonen K, Pyhala R, Lahti M, Raikonen K. (2015). Poor sleep and neurocognitive function in early adolescence. *Sleep Med*, 16(10): p. 1207-12.
416. Jakubowski KP, Hall MH, Lee L, Matthews KA. (2016). Temporal Relationships between Napping and Nocturnal Sleep in Healthy Adolescents. *Behav Sleep Med*: p. 1-13.
417. Duarte J, Nelas P, Chaves C, Ferreira M, Coutinho E, Cunha M. (2014). Sleep-wake patterns and their influence on school performance in Portuguese adolescents. *Aten Primaria*, 46 Suppl 5: p. 160-4.
418. Martin JS, Hebert M, Ledoux E, Gaudreault M, Laberge L. (2012). Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiol Int*, 29(3): p. 295-304.
419. Meyer C, Barbosa DG, Junior GJF, Andrade RD, Silva DAS, Pelegrini A, Gomes Felden EP. (2017). Proposal of cutoff points for pediatric daytime sleepiness scale to identify excessive daytime sleepiness. *Chronobiol Int*: p. 1-9.
420. Monk TH, Buysse DJ, Potts JM, DeGrazia JM, Kupfer DJ. (2004). Morningness-eveningness and lifestyle regularity. *Chronobiol Int*, 21(3): p. 435-43.
421. Monk TH, Flaherty JF, Frank E, Hoskinson K, Kupfer DJ. (1990). The Social Rhythm Metric. An instrument to quantify the daily rhythms of life. *J Nerv Ment Dis*, 178(2): p. 120-6.

422. Kirby M, Maggi S, D'Angiulli A. (2011). School Start Times and the Sleep–Wake Cycle of Adolescents: A Review and Critical Evaluation of Available Evidence. *Educational Researcher*, 40(2): p. 56-61.
423. Gariepy G, Janssen I, Sentenac M, Elgar FJ. (2017). School start time and sleep in Canadian adolescents. *J Sleep Res*, 26(2): p. 195-201.
424. Owens JA, Belon K, Moss P. (2010). Impact of delaying school start time on adolescent sleep, mood, and behavior. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164(7): p. 608-14.
425. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. (2014). The independent relationships between insomnia, depression, subtypes of anxiety, and chronotype during adolescence. *Sleep Med*, 15(8): p. 934-41.
426. Hasler BP, Smith LJ, Cousins JC, Bootzin RR. (2012). Circadian rhythms, sleep, and substance abuse. *Sleep Med Rev*, 16(1): p. 67-81.
427. Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, de Jonge L, Csako G, Cizza G. (2013). Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One*, 8(3): p. e56519.
428. Bonham MP, Bonnell EK, Huggins CE. (2016). Energy intake of shift workers compared to fixed day workers: A systematic review and meta-analysis. *Chronobiol Int*: p. 1-15.
429. Shook RP, Hand GA, Drenowatz C, Hebert JR, Paluch AE, Blundell JE, Hill JO, Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. (2015). Low levels of physical activity are associated with dysregulation of energy intake and fat mass gain over 1 year. *Am J Clin Nutr*, 102(6): p. 1332-8.
430. Youngstedt SD. (2005). Effects of exercise on sleep. *Clin Sports Med*, 24(2): p. 355-65, xi.
431. Akerstedt T. (2005). Shift work and sleep disorders. *Sleep*, 28(1): p. 9-11.
432. Paul MA, Miller JC, Love RJ, Lieberman H, Blazeski S, Arendt J. (2009). Timing light treatment for eastward and westward travel preparation. *Chronobiol Int*, 26(5): p. 867-90.
433. Akerstedt T. (2007). Altered sleep/wake patterns and mental performance. *Physiol Behav*, 90(2-3): p. 209-18.
434. Carrier J, Monk TH. (2000). Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiol Int*, 17(6): p. 719-32.
435. Schmidt C, Collette F, Cajochen C, Peigneux P. (2007). A time to think: circadian rhythms in human cognition. *Cogn Neuropsychol*, 24(7): p. 755-89.
436. Di Milia L, Rogers NL, Akerstedt T. (2012). Sleepiness, long distance commuting and night work as predictors of driving performance. *PLoS One*, 7(9): p. e45856.
437. Correa A, Molina E, Sanabria D. (2014). Effects of chronotype and time of day on the vigilance decrement during simulated driving. *Accid Anal Prev*, 67: p. 113-8.
438. Schneider AM, Randler C. (2009). Daytime sleepiness during transition into daylight saving time in adolescents: Are owls higher at risk? *Sleep Med*, 10(9): p. 1047-50.
439. Ostberg O. (1973). Interindividual differences in circadian fatigue patterns of shift workers. *Br J Ind Med*, 30(4): p. 341-51.

440. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Sadari N, Buijs RM, Escobar C. (2010). Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*, 151(3): p. 1019-29.
441. Salgado-Delgado R, Nadia S, Angeles-Castellanos M, Buijs RM, Escobar C. (2010). In a rat model of night work, activity during the normal resting phase produces desynchrony in the hypothalamus. *J Biol Rhythms*, 25(6): p. 421-31.
442. Salgado-Delgado RC, Sadari N, Basualdo Mdel C, Guerrero-Vargas NN, Escobar C, Buijs RM. (2013). Shift work or food intake during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats. *PLoS One*, 8(4): p. e60052.
443. Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB, Czeisler CA. (1998). Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *Am J Physiol*, 275(5 Pt 2): p. R1478-87.
444. Baehr EK, Revelle W, Eastman CI. (2000). Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness. *J Sleep Res*, 9(2): p. 117-27.
445. van der Meijden WP, Van Someren JL, Te Lindert BH, Bruijell J, van Oosterhout F, Coppens JE, Kalsbeek A, Cajochen C, Bourgin P, Van Someren EJ. (2016). Individual Differences in Sleep Timing Relate to Melanopsin-Based Phototransduction in Healthy Adolescents and Young Adults. *Sleep*, 39(6): p. 1305-10.
446. Kim H, Suh S, Cho ER, Yang HC, Yun CH, Thomas RJ, Lee SK, Shin C. (2013). Longitudinal course of insomnia: age-related differences in subjective sleepiness and vigilance performance in a population-based sample. *J Psychosom Res*, 75(6): p. 532-8.
447. Hasler BP, Germain A, Nofzinger EA, Kupfer DJ, Krafty RT, Rothenberger SD, James JA, Bi W, Buysse DJ. (2012). Chronotype and diurnal patterns of positive affect and affective neural circuitry in primary insomnia. *J Sleep Res*, 21(5): p. 515-26.
448. Urschitz MS. (2013). Assessing objective daytime sleepiness in children and adults: do we have appropriate instruments? *Sleep Med*, 14(9): p. 812-3.
449. Urschitz MS, Heine K, Brockmann PE, Peters T, Durst W, Poets CF, Wilhelm B. (2013). Subjective and objective daytime sleepiness in schoolchildren and adolescents: results of a community-based study. *Sleep Med*, 14(10): p. 1005-12.
450. Johansson AE, Petrisko MA, Chasens ER. (2016). Adolescent Sleep and the Impact of Technology Use Before Sleep on Daytime Function. *J Pediatr Nurs*.
451. Arora T, Broglia E, Thomas GN, Taheri S. (2014). Associations between specific technologies and adolescent sleep quantity, sleep quality, and parasomnias. *Sleep Med*, 15(2): p. 240-7.
452. Woods HC, Scott H. (2016). #Sleepyteens: Social media use in adolescence is associated with poor sleep quality, anxiety, depression and low self-esteem. *J Adolesc*, 51: p. 41-9.
453. Fossum IN, Nordnes LT, Storemark SS, Bjorvatn B, Pallesen S. (2014). The association between use of electronic media in bed before going to sleep and insomnia symptoms, daytime sleepiness, morningness, and chronotype. *Behav Sleep Med*, 12(5): p. 343-57.

454. Taillard J, Capelli A, Sagaspe P, Anund A, Akerstedt T, Philip P. (2012). In-car nocturnal blue light exposure improves motorway driving: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 7(10): p. e46750.
455. Keshet-Sitton A, Or-Chen K, Yitzhak S, Tzabary I, Haim A. (2016). Can Avoiding Light at Night Reduce the Risk of Breast Cancer? *Integr Cancer Ther*, 15(2): p. 145-52.
456. Viswanathan AN, Schernhammer ES. (2009). Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett*, 281(1): p. 1-7.
457. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. (2002). Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem*, 2(2): p. 113-32.
458. Phipps-Nelson J, Redman JR, Schlangen LJ, Rajaratnam SM. (2009). Blue light exposure reduces objective measures of sleepiness during prolonged nighttime performance testing. *Chronobiol Int*, 26(5): p. 891-912.
459. Larue GS, Rakotonirainy A, Pettitt AN. (2011). Driving performance impairments due to hypovigilance on monotonous roads. *Accid Anal Prev*, 43(6): p. 2037-46.
460. Bodala IP, Li J, Thakor NV, Al-Nashash H. (2016). EEG and Eye Tracking Demonstrate Vigilance Enhancement with Challenge Integration. *Front Hum Neurosci*, 10: p. 273.
461. Kerkhof GA vDH. (2010). Human Sleep and Cognition: Basic research. *Elsevier*, 2010: p. 276.
462. Basner M, Hermosillo E, Nasrini J, McGuire S, Saxena S, Moore TM, Gur RC, Dinges DF. (2018). Repeated Administration Effects on Psychomotor Vigilance Test Performance. *Sleep*, 41(1).
463. Sasseville A, Martin JS, Houle J, Hebert M. (2015). Investigating the contribution of short wavelengths in the alerting effect of bright light. *Physiol Behav*, 151: p. 81-7.
464. Daneault V, Dumont M, Masse E, Vandewalle G, Carrier J. (2016). Light-sensitive brain pathways and aging. *J Physiol Anthropol*, 35: p. 9.
465. Figueiro MG, Sahin L, Wood B, Plitnick B. (2016). Light at Night and Measures of Alertness and Performance: Implications for Shift Workers. *Biol Res Nurs*, 18(1): p. 90-100.
466. . American Academy of Sleep Medicine. (2005). The International Classification of Sleep Disorders (ICSD). 2nd Edition. Chicago.: p. 208.
467. Di Milia L, Waage S, Pallesen S, Bjorvatn B. (2013). Shift work disorder in a random population sample--prevalence and comorbidities. *PLoS One*, 8(1): p. e55306.
468. Flo E, Pallesen S, Mageroy N, Moen BE, Gronli J, Hilde Nordhus I, Bjorvatn B. (2012). Shift work disorder in nurses--assessment, prevalence and related health problems. *PLoS One*, 7(4): p. e33981.
469. Morin C, Espie CA. (2004). *Insomnia: a clinical guide to assessment and treatment*. New York: Springer.
470. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Kapur V, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer J, Swick T, American Academy of Sleep M. (2006). Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep*, 29(11): p. 1415-9.

471. Jarnefelt H, Lagerstedt R, Kajaste S, Sallinen M, Savolainen A, Hublin C. (2012). Cognitive behavioral therapy for shift workers with chronic insomnia. *Sleep Med*, 13(10): p. 1238-46.
472. Vallieres A RM, Bastille-Denis E, Claveau S, Simon T (2015). Exploring a behavioural therapy for insomnia in shift workers. *Journal of Sleep Disorders & Therapy*, 4(3): p. 1-13.
473. Jarnefelt H, Lagerstedt R, Kajaste S, Sallinen M, Savolainen A, Hublin C. (2012). Cognitive behavior therapy for chronic insomnia in occupational health services. *J Occup Rehabil*, 22(4): p. 511-21.
474. Lee KA, Gay CL, Alsten CR. (2014). Home-based behavioral sleep training for shift workers: a pilot study. *Behav Sleep Med*, 12(6): p. 455-68.