

Horloge circadienne et fonctions non visuelles : rôle de la lumière chez l'Homme

Claude Gronfier^{1,2}

Inserm U846, Institut Cellule Souche et Cerveau, Département de Chronobiologie, 69500 Bron, France
Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, France

Auteur correspondant : Claude Gronfier, claud.gronfier@inserm.fr

Reçu le 3 mars 2015

Résumé – L'horloge biologique circadienne est un système physiologique permettant le contrôle temporel des activités physiologiques de l'organisme. Les concentrations hormonales, les performances cognitives, la puissance musculaire, le cycle veille-sommeil, le métabolisme, et plus récemment mises en évidence, la division cellulaire et la réparation de l'ADN sont des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge interne. Leur activité appropriée au cours des 24 h nécessite la synchronisation de l'horloge, qui est obtenue par les effets de la lumière au niveau de l'œil. Ce sont les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine qui transmettent l'information lumineuse à l'horloge, ainsi qu'à un ensemble de fonctions non visuelles (humeur, vigilance, cognition, *etc.*). Un défaut de synchronisation de l'horloge circadienne se traduit par l'altération des fonctions sous son contrôle, et conduit à des altérations de la veille, du sommeil, de l'humeur, des processus neurocognitifs et du cycle cellulaire. L'importance de la synchronisation du système circadien et la nature des fonctions non visuelles activées durant la journée mettent en évidence de manière indiscutable que la lumière est un besoin biologique indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Sans une hygiène de lumière appropriée, l'horloge perd le tempo, et c'est la cacophonie !

Mots clés : Horloge biologique / système circadien / lumière / mélanopsine / non visuel

Abstract – Circadian clock and non-visual functions: the role of light in humans.

Hormonal secretion, cognitive performance, motor activity, metabolic processes, the sleep wake cycle and, most recently shown, cell division and ADN repair show a 24 h rhythmicity that is driven by the circadian timing system (the biological clock). Their appropriate activity over the 24 h requires appropriate entrainment of the circadian clock, which is achieved through the synchronizing effects of ocular light exposure. The activation of melanopsin-expressing ganglion cells in the retina depends on timing, quality, intensity, and history of light exposure. Inappropriate lighting leads to inappropriate synchronization of the clock, and activation of non-visual functions (mood, wakefulness, cognition, *etc.*). In turn, a deficit of circadian entrainment to the 24 h is responsible for alterations of a large number of functions, and leads to altered sleep, wake, mood, neurobehavioral processes and cell division, but also to pathologies. The crucial role of the circadian clock and the nature of the non-visual functions activated by light give rise to the concept that light is a biological need fundamental to health. Without an appropriate light hygiene, the clock receives an odd tempo, and it is cacophony!

Key words: Biological clock / circadian timing system / light / melanopsin / non-visual

Introduction

Le système circadien (du latin *circa* « proche de », et *dies* « jour »), appelé aussi « l'horloge biologique circadienne », est un système biologique permettant l'organisation temporelle des activités physiologiques. Il est essentiel à la vie puisqu'il a été observé chez quasiment tous les organismes vivants étudiés (Dunlap *et al.*, 2004).

Deux propriétés fondamentales caractérisent l'horloge circadienne (Dunlap *et al.*, 2004) :

- 1) Son activité rythmique est endogène. L'horloge circadienne centrale est localisée dans les *noyaux suprachiasmatiques* (NSC) de l'hypothalamus chez le mammifère (Moore & Eichler, 1972), son activité électrique circadienne est sous-tendue par une dizaine de *gènes horloge* (voir Grima, 2014, ce numéro de Biologie Aujourd'hui) dont l'activité cyclique est responsable du rythme proche de 24 h de chacun de ses neurones (Reppert & Weaver, 2002).
- 2) Son activité doit être synchronisée aux 24 h. En effet, sa période endogène est proche, mais légèrement différente, de 24 h (24,2 h en moyenne chez l'Homme) (Duffy *et al.*, 2011). De ce fait, la synchronisation de l'horloge (sa remise à l'heure) doit être effectuée afin de permettre son activité en phase avec la journée solaire. Chez les mammifères, la lumière est le plus puissant synchroniseur de l'horloge, et son effet passe uniquement par l'œil.

Fonctions contrôlées par l'horloge circadienne

De nombreuses fonctions physiologiques présentent une rythmicité circadienne. La figure 1 illustre le contrôle circadien sur quelques fonctions chez l'Homme. L'horloge agit comme un chef d'orchestre, en permettant l'expression des activités physiologiques au bon moment. Par exemple, la vigilance, les performances cognitives, la température corporelle sont maximales pendant le jour (la veille). À l'opposé, la sécrétion de l'hormone mélatonine, la pression de sommeil, la consolidation mnésique sont maximales pendant la nuit (le sommeil) (figure 1).

De nombreuses autres activités biologiques circadiennes ont été découvertes, aussi bien en périphérie qu'au niveau central. Selon les tissus, c'est entre 8 et 20 % du génome qui est exprimé de manière rythmique *via* l'horloge endogène. Les études récentes ont par exemple mis en évidence que le système circadien est impliqué dans le contrôle de la division cellulaire, de l'apoptose dans le cancer (Granda *et al.*, 2005) et dans la réparation de l'ADN (Collis & Boulton, 2007).

De ce fait, ces résultats permettent d'envisager que la désynchronisation du système circadien, par son impact sur les fonctions cellulaires et moléculaires, pourrait être responsable de la prévalence accrue de certains cancers dans le travail de nuit (IARC, 2010). L'importance du système circadien et de sa bonne synchronisation aux 24 h apparaît donc cruciale pour la santé humaine.

Conséquences de la désynchronisation circadienne

Une absence de synchronisation de l'horloge se traduit généralement par l'altération d'un ensemble de fonctions physiologiques (sommeil, vigilance, performances cognitives, système cardio-vasculaire, système immunitaire (Brandenberger *et al.*, 2000; Dunlap *et al.*, 2004), la dégradation de processus neurocognitifs (performances cognitives, mémoire) et la perturbation du sommeil et de la vigilance (Wright Jr *et al.*, 2002). Ces altérations sont rencontrées lors du décalage horaire (*jet lag*), mais aussi, de manière chronique, chez le travailleur de nuit, chez le sujet âgé (voir Pifferi *et al.*, 2014, ce numéro de Biologie Aujourd'hui), chez le sujet aveugle, dans certaines pathologies psychiatriques, et dans certaines maladies neurodégénératives centrales (maladies d'Alzheimer et de Parkinson (Vezoli *et al.*, 2011)). Les désordres chronobiologiques associés à ces états normaux ou pathologiques peuvent avoir des conséquences socio-économiques importantes puisqu'ils peuvent conduire à une réduction de l'état de santé général et une augmentation des risques pathologiques associés. La Société Française de Médecine du Travail a récemment publié un rapport décrivant en détail les conséquences du travail posté, et a donné une série de recommandations afin de les détecter et les réduire (Travail, 2012).

Caractéristique endogène de l'horloge circadienne

La période de l'horloge est une caractéristique individuelle très précise. Elle ne varie pas chez l'adulte au cours du vieillissement (Duffy *et al.*, 2011), mais présente une certaine plasticité durant l'enfance et l'adolescence (un allongement de la période à l'adolescence pourrait expliquer, au moins en partie, la tendance « couche-tard », voire le trouble de type retard de phase observé dans la tranche d'âge 15–25 ans (Roenneberg *et al.*, 2004)). La période endogène chez l'Homme est proche de 24 h (24,2 h en moyenne) (Duffy *et al.*, 2011) et non pas de 25 h comme on l'a longtemps cru. Les femmes auraient une horloge sensiblement plus rapide que les hommes (Duffy *et al.*, 2011), ce qui expliquerait leurs horaires de sommeil

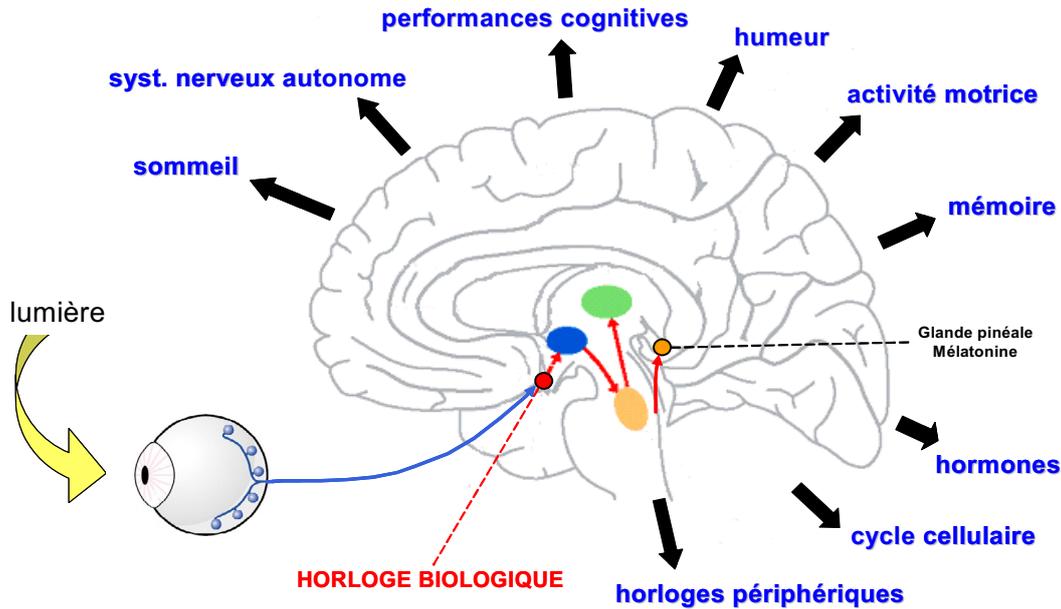


Fig. 1. Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (liste non exhaustive). Les structures indiquées en couleurs sont respectivement, en rouge : le noyau supra-chiasmatique, en orange : la glande pinéale, en bleu : l'hypothalamus (contenant le VLPO [aire ventro-latérale pré-optique], dénommé le *sleep switch*), en beige : le tronc cérébral (contenant la voie corticale activatrice ascendante et le *switch* sommeil à onde lente/sommeil paradoxal), en vert : le thalamus (responsable de l'activation corticale et de la synchronisation de l'EEG). Figure modifiée de Mignot *et al.* (2002) et Taillard & Gronfier (2012).

plus précoces (30–45 min en moyenne). L'un des impacts directs de la période endogène dans la vie de tous les jours est le chronotype. Les individus qui possèdent une période courte (une horloge rapide) sont généralement des « couche-tôt » (chronotypes du matin) alors que les « couche-tard » (chronotypes du soir) ont plutôt une période longue (une horloge plus lente) (Duffy *et al.*, 2001). Selon le chronotype, les effets du décalage horaire, d'un changement d'heure, ou l'adaptabilité au travail posté, ne seront pas les mêmes.

Synchronisation de l'horloge

Parce que la période endogène est proche, mais n'est pas exactement de 24 h, l'horloge circadienne doit être quotidiennement synchronisée aux 24 h, c'est-à-dire remise à l'heure. Chez les mammifères, c'est la lumière qui est le synchroniseur le plus puissant de l'horloge interne.

Le terme *synchronisation* de l'horloge biologique correspond, tout comme pour une montre, à une remise à l'heure, par avance ou retard, afin de la remettre en phase avec l'environnement. Chez un individu du soir dont la période endogène est de 24 h 30, l'horloge doit être avancée de 30 min tous les jours pour être synchronisée aux 24 h. Sans lumière, elle prendra quotidiennement 30 min de

retard. Au contraire, chez un individu du matin dont la période serait de 23 h 30, l'horloge circadienne doit être retardée en moyenne de 30 min tous les jours.

D'autres synchroniseurs de l'horloge existent. On les appelle les synchroniseurs « non photiques » car ils n'impliquent pas de lumière. La mélatonine (endogène et exogène), l'exercice physique, et l'alimentation, ont des effets synchroniseurs de l'horloge centrale ou d'horloges périphériques (voir Challet, 2015, ce numéro de *Biologie Aujourd'hui*), mais leur effet est plus modeste comparé à celui de la lumière.

Les études réalisées dans les années 1950 ont laissé penser que les synchroniseurs dits « sociaux » étaient plus puissants que la lumière chez l'Homme (Aschoff, 1967). On sait maintenant que cela est faux. La meilleure preuve que les synchroniseurs non photiques ont, s'il existe, un effet très limité, provient de l'observation que la grande majorité des aveugles – ne possédant pas de perception lumineuse – sont en état de libre cours, non synchronisé, malgré une vie sociale et une activité physique et mentale calées sur les 24 h (travail, coucher/lever, prise des repas, déplacements, sport, ...). Le synchroniseur non photique, pour lequel l'effet sur l'horloge circadienne centrale est indiscutable chez l'Homme, est la mélatonine (Arendt & Rajaratnam, 2008). Elle doit constituer l'approche de première intention dans le traitement du trouble des rythmes circadiens dit de « libre cours » chez l'aveugle.

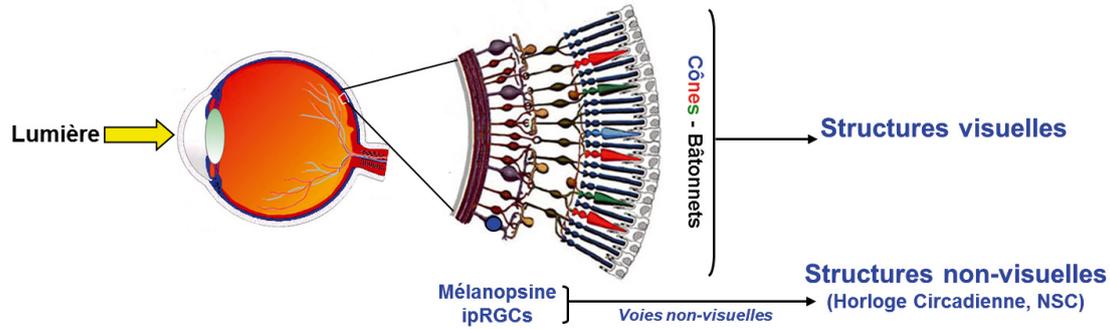


Fig. 2. Schéma de l'œil (en coupe) avec une représentation agrandie de la rétine (au centre). La lumière environnementale est perçue par la rétine. Les cônes et les bâtonnets projettent vers les structures visuelles (vision perceptive). Les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont impliquées dans la régulation des rythmes biologiques *via* leur projection vers le noyau suprachiasmatique. (Image modifiée de webvision et Taillard & Gronfier, 2012). Elles projettent aussi vers un ensemble d'autres structures non visuelles.

Photoréception circadienne

La communauté scientifique pensait que les cônes et bâtonnets de la rétine externe étaient les seuls photorécepteurs responsables de la transduction de l'information lumineuse vers l'horloge endogène. Les études réalisées depuis les années 2000 chez l'Homme et chez l'animal montrent que deux systèmes rétinien sont impliqués dans la photoréception circadienne (figure 2) : 1) les photorécepteurs impliqués dans la vision consciente (cônes et bâtonnets) ; et 2) les cellules ganglionnaires à mélanopsine, intrinsèquement photosensibles (*intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells : ipRGC*) impliquées dans un grand nombre de fonctions non visuelles (Berson *et al.*, 2002). En l'absence de ces deux systèmes, le système circadien est « aveugle » chez le rongeur et fonctionne en libre cours, exprimant sa rythmicité endogène (Hattar *et al.*, 2003). On considère à l'heure actuelle que l'information lumineuse responsable de la synchronisation de l'horloge biologique passe par les cellules ganglionnaires à mélanopsine, en les stimulant soit directement, soit indirectement par le biais des cônes et des bâtonnets. De ce fait, on considère maintenant que l'œil ne sert pas qu'à voir, mais qu'il possède une fonction visuelle et des fonctions non visuelles (figures 2 et 4). Certains aveugles possèdent un système visuel non fonctionnel (ils n'ont plus de vision consciente), mais gardent un système circadien synchronisé par la lumière. Même si cela n'a pas été démontré, il est envisageable que certains individus voyants aient un système circadien aveugle, ou malvoyant.

Les deux types de photorécepteurs de la rétine externe et interne sont phylogénétiquement et fonctionnellement différents. Contrairement aux cônes et aux bâtonnets, les cellules ganglionnaires à mélanopsine nécessitent de fortes irradiances et présentent un pic

de sensibilité vers 480 nm (chez tous les mammifères étudiés). En outre, ces cellules de type rhabdomérique présentent la propriété de bistabilité, qui les rend virtuellement insensibles au *bleaching* (Mure *et al.*, 2009).

Ces photorécepteurs sont sujets à de nombreuses recherches à l'heure actuelle afin de pouvoir développer des méthodes de traitement de certaines troubles chronobiologiques (dont les troubles des rythmes circadiens du sommeil et les troubles affectifs saisonniers) plus efficaces et plus rapides que les méthodes actuelles utilisant des lumières blanches fluorescentes (Najjar *et al.*, 2014a, 2014b).

La réponse du système circadien à la lumière dépend des caractéristiques photiques

L'effet de la lumière sur l'horloge *dépend de l'intensité lumineuse et de sa durée*. Plus le stimulus lumineux est intense (Zeitler *et al.*, 2000), et/ou plus sa durée est longue (Chang *et al.*, 2012), plus l'effet sera important. Par exemple, une exposition lumineuse nocturne d'une durée de 6,5 h conduit à un retard du rythme de mélatonine de plus de 2 h avec une lumière blanche fluorescente intense (10000 lux). Lors d'un stimulus donné à la même heure pour une même durée d'exposition, une intensité lumineuse de 100 lux, soit 10 % de l'intensité maximale testée, produit un retard d'environ 1 h, soit 50 % de l'effet maximal observé. La relation entre intensité lumineuse et efficacité de la lumière n'est donc pas linéaire. Les études récentes montrent que l'horloge circadienne est en réalité particulièrement sensible aux intensités lumineuses faibles, et que l'exposition à un écran d'ordinateur ou de tablette à LED (entre 30 et 100 lux) pendant 2–3 h inhibe partiellement la sécrétion de

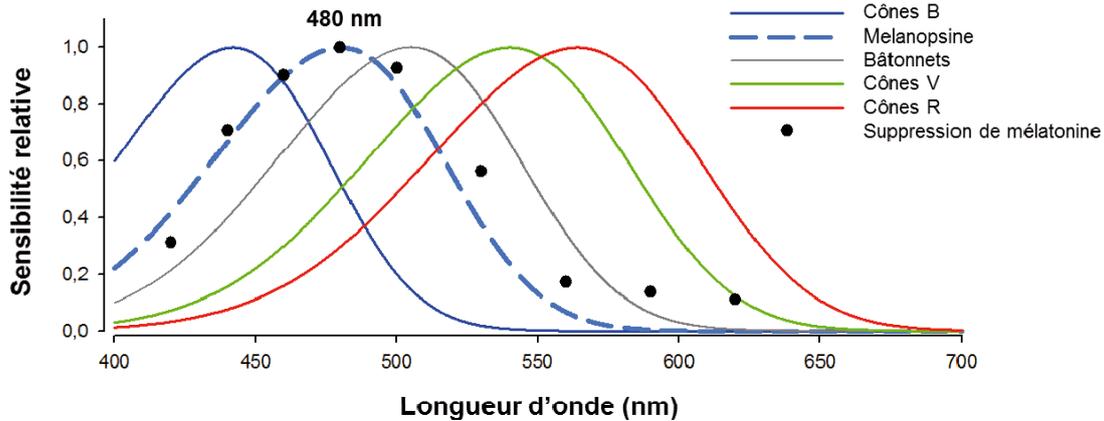


Fig. 3. Sensibilité spectrale des photorécepteurs classiques (cônes R, V, B et bâtonnets) et de la mélanopsine chez l'Homme (Najjar *et al.*, 2014a). La sensibilité du système circadien chez l'homme (estimée par la suppression de la mélatonine – points noirs) est optimale à ~ 480 nm, correspondant au pic de sensibilité de la mélanopsine. Les cônes et les bâtonnets sont impliqués dans la photoréception circadienne mais leur contribution relative n'est pas connue.

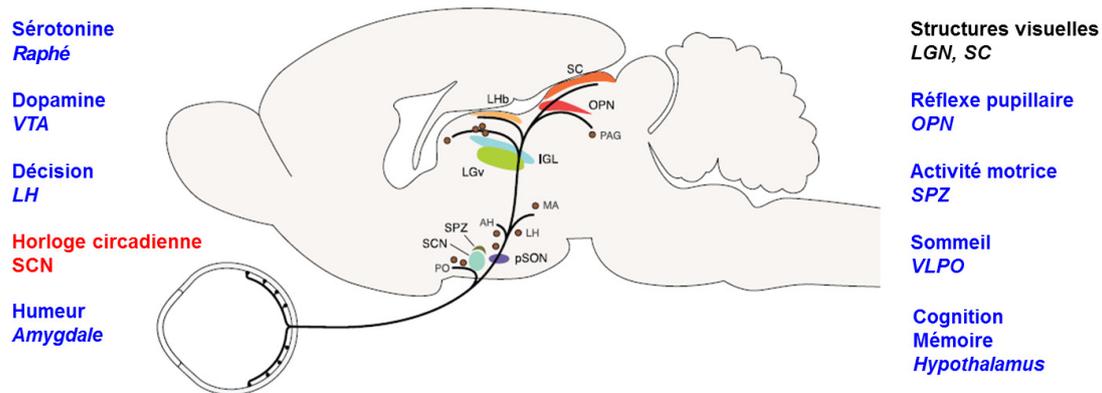


Fig. 4. Les cellules ganglionnaires à mélanopsine de la rétine projettent vers un ensemble de structures impliquées dans la régulation du système circadien (SCN), du réflexe pupillaire (OPN), de l'activité motrice (SPZ), du sommeil (VLPO) de la cognition et de la mémoire (hypothalamus), de l'humeur (amygdale), des processus de décision (LH), et de sécrétion de certains neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine). Ces voies de projection constituent les voies non visuelles de la lumière (*non-visual* ou *non-image forming* en anglais). Figure modifiée de Taillard & Gronfier (2012).

mélatonine, active la vigilance, retarde l'horloge biologique, et retarde l'endormissement (Chellappa *et al.*, 2011). Cela pourrait être responsable des retards de l'horloge biologique et de la dette de sommeil (*jet lag* social) observé chez certains adolescents et adultes utilisateurs des nouvelles technologies à LED avant le coucher (Chang *et al.*, 2015).

L'effet de la lumière *dépend de son spectre*. Comme l'illustre la figure 3, le système circadien est maximalement sensible à une lumière de couleur comprise entre 460–480 nm (Brainard *et al.*, 2001 ; Najjar *et al.*, 2014a). Une lumière monochromatique bleue (longueur d'onde de 480 nm) peut être aussi efficace sur le système circadien qu'une lumière fluorescente blanche 100 fois plus intense (comportant 100 fois plus de photons). Cette propriété repose sur la

sensibilité des cellules ganglionnaires à mélanopsine. Même si leur efficacité clinique n'est pas supérieure (elle est équivalente) aux systèmes à lumière blanche, on trouve actuellement sur le marché des systèmes produisant une lumière bleue (*light box*) destinés au traitement des troubles des rythmes circadiens du sommeil et des troubles affectifs. Ils sont efficaces, mais pas plus que les systèmes à lumière blanche.

Enfin, *l'effet de la lumière dépend de l'heure à laquelle elle est perçue*. La courbe de réponse de phase montre que la lumière à laquelle nous sommes exposés le soir et en début de nuit (en moyenne entre 17 h et 5 h du matin) a pour effet de retarder l'horloge, alors que la lumière reçue en fin de nuit et le matin (en moyenne entre 5 h du matin et 17 h) a l'effet inverse d'avancer l'horloge (Khalsa *et al.*, 2003). C'est cette sensibilité

temporelle spécifique qui explique la synchronisation quotidienne de l'horloge dans des conditions normales, et sa non synchronisation dans le *jet lag* et le travail de nuit. C'est aussi cette propriété qui explique le retard de l'horloge et de l'endormissement provoqué par une exposition lumineuse importante (en durée ou intensité) avant le coucher.

Lumière et fonctions non visuelles

Depuis la découverte des cellules ganglionnaires à mélanopsine dans la rétine en 2002, un ensemble de fonctions non visuelles, sensibles à la lumière, ont été décrites. Ces fonctions impliquent des voies anatomiques et des structures cérébrales différentes de celles impliquées dans la vision, et ne conduisent pas à la formation d'image (figure 4). Les études chez l'animal montrent des projections des cellules ganglionnaires à mélanopsine vers des structures impliquées dans la régulation des rythmes biologiques (l'horloge centrale), la régulation des états de veille et de sommeil, la régulation de l'activité locomotrice, de l'humeur, le réflexe pupillaire, la libération de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine), etc. Chez l'Homme, les études montrent que les cellules ganglionnaires à mélanopsine, *via* les voies non visuelles, sont vraisemblablement impliquées dans l'effet de la lumière sur le décalage de phase de la mélatonine, sa suppression, l'augmentation de la vigilance, de la température et de la fréquence cardiaque (Cajochen *et al.*, 2005), l'expression du gène *PER2*, le décalage de phase du rythme du gène *PER3* (Ackermann *et al.*, 2009), l'augmentation des performances psychomotrices et de l'activité électroencéphalographique (Lockley *et al.*, 2006), la structure du sommeil (Munch *et al.*, 2006), et l'activation de structures cérébrales impliquées dans la mémoire et la régulation de l'humeur (Perrin *et al.*, 2004; Schmidt *et al.*, 2009; Vandewalle *et al.*, 2010). La lumière, *via* des projections rétinienne non visuelles, stimule directement ou indirectement des structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la vigilance, du sommeil, de l'humeur, et des performances cognitives et psychomotrices. En bref, on considère actuellement que la lumière est un stimulus d'une importance considérable, non seulement pour la synchronisation de l'horloge biologique, mais aussi pour l'activation des fonctions physiologiques indispensables à la veille et l'activité de jour, et à leur non activation de nuit, favorable à l'installation et au maintien du sommeil.

Conclusions

L'horloge biologique (le système circadien) est responsable de la rythmicité d'un ensemble de fonctions

physiologiques. Elle doit être synchronisée sur 24 h afin d'exprimer ces fonctions de manière optimale. Cela nécessite une exposition à la lumière adaptée (*timing*, intensité, spectre, historique lumineux). Un défaut de synchronisation de l'horloge conduit à des symptômes, et peut conduire à des troubles, de courte durée (comme dans le *jet lag*), ou chroniques (comme dans le travail de nuit).

L'importance de la synchronisation du système circadien et la nature des fonctions non visuelles activées durant la journée mettent en évidence de manière indiscutable que la lumière est un besoin biologique indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il apparaît vraisemblable que la lumière, déjà utilisée en clinique (approche dite de photothérapie ou de lumbinothérapie) dans le traitement des troubles des rythmes circadiens du sommeil et de certains troubles affectifs (comme la dépression saisonnière mais aussi d'autres formes de dépression), sera utilisée dans le futur pour le traitement de nombreuses conditions normales ou pathologiques, dans lesquelles un dysfonctionnement physiologique pourra être corrigé *via* l'activation de fonctions non visuelles de l'œil.

Références

- Ackermann K., Sletten T.L., Revell V.L., Archer S.N., Skene D.J., Blue-light phase shifts *PER3* gene expression in human leukocytes. *Chronobiol Int*, 2009, 26, 769–779.
- Arendt J., Rajaratnam S.M., Melatonin and its agonists: an update. *Br J Psychiatry*, 2008, 193, 267–269.
- Aschoff J., Human circadian rhythms in activity, body temperature and other functions. *Life Sci Space Res*, 1967, 5, 159.
- Berson D.M., Dunn F.A., Takao M., Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*, 2002, 295, 1070–1073.
- Brainard G.C., Hanifin J.P., Greeson J.M., Byrne B., Glickman G., Gerner E., Rollag M.D., Action spectrum for melatonin regulation in humans: Evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci*, 2001, 21, 6405–6412.
- Brandenberger G., Gronfier C., Chapotot F., Simon C., Piquard F., Effect of sleep deprivation on overall 24 h growth-hormone secretion. *The Lancet*, 2000, 356, 1408–1408.
- Cajochen C., Munch M., Kobiakka S., Krauchi K., Steiner R., Oelhafen P., Orgul S., Wirz-Justice A., High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90, 1311–1316.
- Chang A.M., Santhi N., St Hilaire M., Gronfier C., Bradstreet D.S., Duffy J.F., Lockley S.W., Kronauer R.E., Czeisler C.A., Human responses to bright light of different durations. *J Physiol*, 2012, 590, 3103–3112.

- Chang A.M., Aeschbach D., Duffy J.F., Czeisler C.A., Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112, 1232–1237.
- Chellappa S.L., Steiner R., Blattner P., Oelhafen P., Gotz T., Cajochen C., Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert? *PLoS ONE*, 2011, 6, e16429.
- Collis S.J., Boulton S.J., Emerging links between the biological clock and the DNA damage response. *Chromosoma*, 2007, 116, 331–339.
- Duffy J.F., Rimmer D.W., Czeisler C.A., Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behav Neurosci*, 2001, 115, 895–899.
- Duffy J.F., Cain S.W., Chang A.M., Phillips A.J., Munch M.Y., Gronfier C., Wyatt J.K., Dijk D.J., Wright K.P. Jr., Czeisler C.A., Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 108 Suppl 3, 15602–15608.
- Dunlap J.C., Loros J.J., DeCoursey P.J., *Chronobiology: Biological Timekeeping* (Sinauer), 2004.
- Granda T.G., Liu X.H., Smaaland R., Cermakian N., Filipski E., Sassone-Corsi P., Levi F., Circadian regulation of cell cycle and apoptosis proteins in mouse bone marrow and tumor. *FASEB J*, 2005, 19, 304–306.
- Hattar S., Lucas R.J., Mrosovsky N., Thompson S., Douglas R.H., Hankins M.W., Lem J., Biel M., Hofmann F., Foster R.G., Yau K.W., Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 2003, 424, 76–91.
- IARC, Painting firefighting, and shiftwork. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2010, 98, 9–764.
- Khalsa S.B., Jewett M.E., Cajochen C., Czeisler C.A., A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol*, 2003, 549, 945–952.
- Lockley S.W., Evans E.E., Scheer F.A., Brainard G.C., Czeisler C.A., Aeschbach D., Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep*, 2006, 29, 161–168.
- Mignot E., Taheri S., Nishino S., Sleeping with the hypothalamus: Emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci*, 2002, 5 Suppl, 1071–1075.
- Moore R.Y., Eichler V.B., Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 1972, 42, 201–206.
- Munch M., Kobialka S., Steiner R., Oelhafen P., Wirz-Justice A., Cajochen C., Wavelength-dependent effects of evening light exposure on sleep architecture and sleep EEG power density in men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290, R1421–1428.
- Mure L.S., Cornut P.L., Rieux C., Drouyer E., Denis P., Gronfier C., Cooper H.M., Melanopsin bistability: a fly's eye technology in the human retina. *PLoS One*, 2009, 4, e5991.
- Najjar R.P., Chiquet C., Teikari P., Cornut P.L., Claustrat B., Denis P., Cooper H.M., Gronfier C., Aging of non-visual spectral sensitivity to light in humans: compensatory mechanisms? *PLoS One*, 2014a, 9, e85837.
- Najjar R.P., Wolf L., Taillard J., Schlangen L.J., Salam A., Cajochen C., Gronfier C., Chronic artificial blue-enriched white light is an effective countermeasure to delayed circadian phase and neurobehavioral decrements. *PLoS One*, 2014b, 9, e102827.
- Perrin F., Peigneux P., Fuchs S., Verhaeghe S., Laureys S., Middleton B., Degueldre C., Del Fiore G., Vandewalle G., Baateau E., Poirrier R., Moreau V., Luxen A., Maquet P., Dijk D.J., Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Curr Biol*, 2004, 14, 1842–1846.
- Reppert S.M., Weaver D.R., Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002, 418, 935–941.
- Roenneberg T., Kuehnle T., Pramstaller P.P., Ricken J., Havel M., Guth A., Mewes M., A marker for the end of adolescence. *Curr Biol*, 2004, 14, R1038–1039.
- Schmidt C., Collette F., Leclercq Y., Sterpenich V., Vandewalle G., Berthomier P., Berthomier C., Phillips C., Tinguely G., Darsaud A., Gais S., Schabus M., Deseilles M., Dang-Vu T.T., Salmon E., Baateau E., Degueldre C., Luxen A., Maquet P., Cajochen C., Peigneux P., Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area. *Science*, 2009, 324, 516–519.
- Taillard J., Gronfier C., Circadian and homeostatic control of sleep (Regulation homeostatique et circadienne du sommeil). In *Sleep Disorders* (Les troubles du Sommeil), Da (eds), Elsevier, 2012, Elsevier, pp. 25–43.
- Travail S.F.d.M.d., Surveillance médico-professionnelle des travailleurs postés et/ou de nuit. Recommandations de Bonnes Pratiques (Label HAS), 2012.
- Vandewalle G., Schwartz S., Grandjean D., Vuilleumier C., Baateau E., Degueldre C., Schabus M., Phillips C., Luxen A., Dijk D.J., Maquet P., Spectral quality of light modulates emotional brain responses in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107, 19549–19554.
- Vezoli J., Fifel K., Levieil V., Dehay C., Kennedy H., Cooper H.M., Gronfier C., Procyk E., Early presymptomatic and long-term changes of rest activity cycles and cognitive behavior in a MPTP-monkey model of Parkinson's disease. *PLoS ONE*, 2011, 6, e23952.
- Wright Jr K.P., Hull J.T., Czeisler C.A., Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 289, R1370.
- Zeitler J.M., Dijk D.J., Kronauer R., Brown E., Czeisler C., Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*, 2002, 526, 695–702.