

**Université du Québec en Outaouais**

**La resynchronisation de l'horloge biologique à l'aide de l'exposition à de bas niveaux  
d'oxygène chez l'humain**

Essai doctoral  
Présenté au  
Département de psychoéducation et de psychologie

Comme exigence partielle du doctorat en psychologie,  
Profil psychologie/neuropsychologie clinique (D.Psy.)

Par  
© Kim ISABELLE-NOLET

Juillet 2024

## Composition du jury

La resynchronisation de l'horloge biologique à l'aide de l'exposition à de bas niveaux d'oxygène chez l'humain

Par  
Kim Isabelle-Nolet

Cet essai doctoral est évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Geneviève Forest, Ph. D., directrice de recherche, Département de psychologie et de psychoéducation, Université du Québec en Outaouais

Pascal Imbeault, Ph. D., codirecteur de recherche, École des sciences de l'activité physique, Université d'Ottawa

Daniel Fiset, Ph. D., examinateur interne, Département de psychologie et de psychoéducation, Université du Québec en Outaouais

Stéphanie Cormier, Ph. D., examinatrice interne, Département de psychologie et de psychoéducation, Université du Québec en Outaouais

Ashley Nixon, Ph. D., examinatrice externe, Chercheure au Conseil national de recherche du Canada

## REMERCIEMENTS

Le dépôt de cet essai marque la fin d'une étape majeure de mon parcours universitaire, et je saisis cette opportunité pour exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué à cette réalisation.

Je tiens d'abord à adresser mes sincères remerciements à ma directrice de recherche, Geneviève Forest, pour sa confiance et ses enseignements précieux. Sa rigueur et sa passion ont été des piliers essentiels de mon cheminement.

À Pascal Imbeault, mon codirecteur de recherche, je suis reconnaissante pour sa disponibilité et son écoute attentive. En tant que mentor remarquable, il a su guider mes pas avec sagesse et bienveillance.

Un immense merci à tous les assistants de recherche qui ont contribué à ce projet, en particulier à Vincent Bourgon et Félix-Gabriel Duval. Votre travail et dévouement ont été indispensables à sa réalisation. Je remercie également Jean-François Mauger pour son implication, sa disponibilité et sa flexibilité tout au long du projet.

À ma merveilleuse cohorte de Neuropsych, Chloé Chattat, Isabelle Charbonneau et Roxanne Godin, avec qui j'ai partagé cette expérience unique qu'est le doctorat. Je suis reconnaissante d'avoir tissé des liens solides et trouvé en vous des amies pour la vie. À mes amies, qui m'ont encouragée et qui ont été présentes tout au long de ce parcours, merci!

Un grand merci à ma famille, en particulier à ma mère Céline Nolet, pour son soutien à travers toutes mes études. Ton amour et ta force ont été une source constante de motivation et de détermination. Sans toi, je ne serais pas où je suis aujourd'hui.

Enfin, à Samuel Périgny, qui a été mon pilier, ma source de réconfort et de persévérance depuis le début du doctorat. Ton soutien sans faille a été d'une valeur inestimable et je suis reconnaissante de t'avoir à mes côtés.

À chacun d'entre vous, je dois une part de ma réussite. Merci du fond du cœur pour votre soutien incroyable tout au long de cette aventure.

## RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS

**Introduction.** Les situations courantes de désynchronisation circadienne comme le décalage horaire, le travail de nuit et les troubles circadiens du sommeil sont associées à des problèmes de sommeil et perturbent la santé à court et long termes, soulignant l'importance de la synchronisation du système circadien avec l'environnement. Les méthodes de resynchronisation les plus souvent utilisées sont la luminothérapie et la mélatonine exogène, mais leur efficacité demeure limitée et plusieurs jours sont souvent nécessaires pour ajuster les rythmes circadiens. De récents travaux chez le rongeur indiquent que les fluctuations des niveaux d'oxygène synchronisent les rythmes biologiques et qu'une exposition à des concentrations réduites d'oxygène (hypoxie) pourrait accélérer l'adaptation à un protocole de décalage horaire. L'effet de l'hypoxie sur la synchronisation de l'horloge circadienne chez l'humain demeure toutefois encore inconnu.

**Objectif.** Cette étude exploratoire vise à investiguer si l'exposition à des niveaux réduits d'oxygène conduit à une synchronisation des rythmes circadiens chez l'humain.

**Méthode.** 9 participants en bonne santé (5 femmes, âge moyen de  $23.33 \pm 1.87$  ans) ont participé à une condition pré-expérimentale et deux conditions expérimentales de 48 h en laboratoire. Les conditions expérimentales impliquaient l'utilisation d'un protocole d'avance de phase de 4 heures, où seule l'intervention administrée variait entre les conditions. La condition 1 consistait à une intervention hypoxique (durée de 2 heures à environ 12% d'oxygène, débutée 2 heures après le réveil habituel), tandis que la condition 2 était une intervention de luminothérapie (durée 3 heures, lumière de 500 nm et 506 lux, débutée 2 heures après le réveil habituel) combinée à la mélatonine exogène (5 mg, prise 6 heures avant le coucher habituel). Cette dernière intervention a servi comme intervention de référence. Les températures cutanées (mains, pieds et clavicules) ont été mesurées aux 10 minutes et utilisées comme marqueur circadien.

**Résultats.** Les analyses de cartographie statistique paramétrique (ANOVA à mesures répétées et test-t pairés) n'ont révélé aucune différence significative entre les températures en soirée de la nuit pré-expérimentale et les deux conditions. La température des pieds était significativement plus élevée à deux moments précis (5h40 AM,  $p = .035$  et midi,  $p = .016$ ) le jour suivant l'hypoxie comparée à la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène. Par ailleurs, les résultats ne permettent pas de conclure à une avance de phase de la température cutanée à la suite de l'intervention hypoxique ni à la suite de la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène. L'absence de résultats significatifs semble entre autres associée à notre petit échantillon de participants ainsi qu'à des limites méthodologiques, plus particulièrement à l'utilisation de la température cutanée comme marqueur circadien. Les différences significatives au niveau des pieds seulement le lendemain de l'intervention hypoxique soulèvent quelques pistes de réflexion, mais la complexité du phénomène rend difficile une explication précise à ce stade.

**Conclusion.** Les contraintes méthodologiques de notre étude nous empêchent de tirer des conclusions quant aux effets de l'hypoxie sur la synchronisation circadienne. Néanmoins, la nature exploratoire de notre étude ouvre de nouvelles perspectives de recherche sur l'impact de l'hypoxie sur le système circadien.

**Mots clés :** Hypoxie, rythmes circadiens, resynchronisation, horloge biologique, luminothérapie, mélatonine exogène, température cutanée, température distale, température proximale, décalage horaire.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	i
RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS .....	ii
TABLE DES MATIÈRES.....	iii
LISTES DES TABLEAUX.....	v
LISTES DES FIGURES .....	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES .....	vii
Chapitre 1 – Introduction.....	1
Chapitre 2 – Contexte théorique .....	3
2.1 Le fonctionnement du système circadien.....	3
2.1.1 L'horloge centrale et les horloges périphériques.....	3
2.1.2 Les synchronisateurs circadiens .....	4
2.1.3 Les rythmes circadiens et les marqueurs circadiens.....	6
2.2 La désynchronisation circadienne.....	11
2.2.1 Décalage horaire .....	12
2.2.2 Travail posté.....	13
2.2.3 Syndrome de retard de phase du sommeil et syndrome d'avance de phase du sommeil.....	14
2.3 Les interventions circadiennes.....	15
2.3.1 Luminothérapie.....	15
2.3.2 Mélatonine exogène.....	19
2.4 Efficacité de la luminothérapie et de la mélatonine exogène comme intervention circadienne .....	21
2.4.1 Efficacité pour avancer et retarder la phase circadienne .....	21
2.4.2 Efficacité pour atténuer les effets du décalage horaire .....	24
2.5 Exploration de l'impact de l'oxygène sur les rythmes circadiens .....	28
2.5.1 L'oxygène: une fonction vitale pour l'organisme.....	28
2.5.2 Association entre l'hypoxie et les rythmes circadiens chez l'humain .....	29
2.5.3 L'hypoxie comme méthode pour resynchroniser les rythmes circadiens.....	30
2.6 Objectif et hypothèses de l'étude .....	31
Chapitre 3 - Méthodologie.....	32
3.1 Participant.e.s .....	32
3.2 Procédure.....	33
3.2.1 Procédure générale.....	33
3.2.2 Procédure détaillée .....	36
3.2.3 Interventions.....	40
3.3 Mesures .....	41
3.3.1 Évaluation des critères d'inclusion et d'exclusion .....	41
3.3.2 Mesures de caractérisation des participants.....	42
3.3.3 Mesure du marqueur circadien.....	45
3.4 Analyses statistiques.....	45
Chapitre 4 – Résultats.....	48
4.1 Statistiques descriptives.....	48
4.2 Impact physiologique immédiat de l'intervention hypoxique .....	49
4.3 Nettoyage des données de température.....	51
4.4 Comparaison des températures cutanées pendant la prise de mesures biologiques en soirée entre les conditions (C0, C1, C2).....	51
4.5 Comparaison des températures cutanées entre les conditions expérimentales (C1 et C2) .	53

Chapitre 5 - Discussion .....	55
5.1 L'hypoxie comme facteur de réinitialisation des horloges circadiennes chez le rongeur vs chez l'humain .....	56
5.2 Intervention sous hypoxie .....	58
5.3 Luminothérapie et mélatonine exogène .....	61
5.4 La température cutanée comme marqueur circadien .....	64
5.5 Forces et limites de l'étude .....	74
5.6 Perspectives.....	76
Chapitre 6 – Conclusion .....	79
Références .....	80
ANNEXE A – Stratégies supplémentaires d'adaptation au décalage horaire .....	97
ANNEXE B – Descriptions des protocoles de routine constante et de désynchronisation forcée .....	99
ANNEXE C – Valeurs d'éclairage équivalentes à la lumière du jour a-opic pour les lunettes lumineuses Re-Timer .....	103
ANNEXE D – Approbation de l'éthique de l'Université du Québec en Outaouais .....	105
ANNEXE E – Certificat éthique de l'Université d'Ottawa .....	108

## LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1	<i>Exemples d'intensité lumineuse retrouvée au quotidien</i> .....	18
Tableau 2	<i>Caractéristiques des participant.e.s (n = 9)</i> .....	48
Tableau 3	<i>Statistiques descriptives de l'intervention hypoxique</i> .....	49
Tableau 4	<i>Interventions possibles pour prévenir ou réduire les effets du décalage horaire</i> .....	98
Tableau 5	<i>Éclairage équivalent à la lumière du jour a-opic (D65) pour les lunettes lumineuses Re-Timer</i> .....	104

## LISTES DES FIGURES

Figure 1 <i>L'horloge circadienne centrale dans le cerveau humain</i> .....	5
Figure 2 <i>Paramètres des rythmes circadiens</i> .....	6
Figure 3 <i>Illustration des deux processus de sommeil à travers le temps</i> .....	7
Figure 4 <i>Schématisation de la courbe de réponse de phase de la lumière (ligne pointillée) et la mélatonine (ligne pleine)</i> .....	17
Figure 5 <i>Moment où administrer les interventions circadiennes pour déplacer les rythmes circadiens selon la courbe de température et le DLMO</i> .....	20
Figure 6 <i>Schéma représentant la chronologie des conditions en laboratoire (C0, C1 et C2) et des mesures avant chaque condition (pré-lab)</i> .....	34
Figure 7 <i>Schéma représentant le moment des différentes mesures de la condition pré-expérimentale (C0)</i> .....	36
Figure 8 <i>Schéma représentant le déroulement des conditions expérimentales (jour 1)</i> .....	37
Figure 9 <i>Schéma représentant le déroulement des conditions expérimentales (jour 2)</i> .....	39
Figure 10 <i>Dynamique entre le taux de saturation en oxygène et la fréquence cardiaque dans le temps pendant l'exposition de 2 heures sous hypoxie</i> .....	50
Figure 11 <i>Températures cutanées moyennes au niveau des mains, pieds et clavicules selon les conditions Pré-expérimentale, Hypoxie ou Luminothérapie /mélatonine exogène en fonction du temps pendant la période d'échantillonnage en soirée (panneau 11A). Analyses SPM ANOVA à mesures répétées (panneau 11B)</i> .....	52
Figure 12 <i>Températures cutanées moyennes au niveau des mains, pieds et clavicules selon les conditions Hypoxie ou Luminothérapie /mélatonine exogène en fonction du temps pour toute la durée du testing (panneau 12A). Analyses SPM Test t pour échantillons pairés (panneau 12B)</i> .....	54

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

AASM	American Academy of Sleep Medicine
BPM	Battements par minute
CGRip	Cellule ganglionnaire rétinienne intrinsèquement photosensible
CRP	Courbe réponse de phase
C0	Condition pré-expérimentale
C1	Condition 1 (Hypoxique)
C2	Condition 2 (Luminothérapie/ mélatonine exogène)
DLMO	Dim light melatonin onset
FC	Fréquence cardiaque
FiO <sub>2</sub>	Fraction d'inspiration d'oxygène
IMC	Indice de masse corporelle
Mini-RC	Protocole de routine constante raccourci
NSC	Noyaux suprachiasmatiques
SAPS	Syndrome d'avance de phase du sommeil
SPM	Cartographie statistique paramétrique
SpO <sub>2</sub>	Saturation en oxyhémoglobine
SRPS	Syndrome de retard de phase du sommeil
TCC	Température corporelle centrale
Tdist	Température cutanée distale
Tprox	Température cutanée proximale
VCO <sub>2</sub>	Production de dioxyde de carbone
VO <sub>2</sub>	Consommation d'oxygène

## Chapitre 1 – Introduction

Dans la société actuelle fonctionnant 24 heures sur 24, les habitudes de vie sont fortement influencées par les exigences professionnelles, familiales et académiques, qui peuvent parfois entrer en conflit avec les besoins fondamentaux de notre organisme. Le travail de nuit fixe et rotatif, touchant jusqu'à 20% des travailleurs, le décalage horaire ainsi que plusieurs troubles circadiens du sommeil sont des exemples de situations courantes qui affectent les habitudes de vie et peuvent interférer avec la routine et le cycle veille-sommeil des individus (Reid et Abbott, 2015). Ces situations perturbent les rythmes biologiques de plusieurs fonctions physiologiques essentielles chez l'humain, aussi appelés rythmes circadiens (du latin *circa diem*, environ un jour). Il en résulte ainsi une désynchronisation circadienne, qui est associée à des problèmes de sommeil et à des impacts à court et à long termes sur la santé physique et mentale, comme les troubles cardiovasculaires, le diabète, le cancer et la dépression (Xie et al., 2019). Des méthodes ont été développées pour favoriser la resynchronisation du système circadien avec l'environnement, où la luminothérapie et la mélatonine exogène figurent parmi les approches les plus couramment utilisées et étudiées (Cheng et al. 2021). Bien que ces méthodes aient montré une certaine efficacité en laboratoire et sur le terrain, davantage d'études de haute qualité sont nécessaires pour offrir des recommandations spécifiques et adaptées aux différentes populations (Auger et al., 2015; Bin et al., 2019; Cheng et al., 2021; Sachdeva & Goldstein, 2020). Cette efficacité demeure limitée et plusieurs jours sont souvent nécessaires pour déplacer de quelques heures les rythmes circadiens. Pour mieux traiter les troubles circadiens du sommeil, atténuer le décalage horaire et réduire l'impact négatif du travail posté, des interventions plus rapides et efficaces sont nécessaires.

Une récente étude chez le rongeur a par ailleurs fait état d'une méthode innovatrice de resynchronisation circadienne. Elle consiste à moduler le niveau d'oxygène auquel est exposé le rongeur. Cependant, la possibilité que l'hypoxie puisse servir à synchroniser les rythmes biologiques demeure totalement inconnue chez l'humain. Considérant que l'être humain

possède les mêmes bases biologiques répondant au niveau d'oxygène que les rongeurs, cette approche a le potentiel d'ouvrir la voie à une méthode possiblement révolutionnaire pour resynchroniser les rythmes biologiques.

L'objectif principal de la présente étude est donc d'explorer l'effet de l'exposition à des niveaux réduits d'oxygène sur la synchronisation des rythmes circadiens chez l'humain. Pour ce faire, nous avons simulé un décalage horaire en laboratoire et testé l'effet de l'hypoxie sur les rythmes circadiens, en comparaison à une intervention bien reconnue pour moduler l'horloge circadienne qu'est la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène. Le Chapitre 2 pose les bases théoriques de l'étude, en abordant divers aspects tels que le système circadien, la désynchronisation circadienne, la luminothérapie et la mélatonine exogène comme intervention circadienne ainsi que leur efficacité en laboratoire et sur le terrain. De plus, ce chapitre explore l'hypoxie comme nouvelle méthode potentielle pour la resynchronisation circadienne et présente les hypothèses sous-jacentes à notre étude. Les détails méthodologiques de l'étude sont présentés dans le Chapitre 3, les résultats dans le Chapitre 4, et enfin, le Chapitre 5 consiste en une discussion approfondie.

## **Chapitre 2 – Contexte théorique**

### **2.1 Le fonctionnement du système circadien**

En réponse aux changements cycliques de l'environnement, comme le cycle jour-nuit, les êtres vivants ont développé des rythmes comportementaux, physiologiques et métaboliques qui oscillent sur une période d'environ 24 heures, nommés les rythmes circadiens (Pilorz et al., 2018). Chez l'humain, les rythmes circadiens sont entraînés et synchronisés entre eux par un système d'horloges internes organisé hiérarchiquement, soit l'horloge centrale et les horloges périphériques (Rosenwasser & Turek, 2017).

#### ***2.1.1 L'horloge centrale et les horloges périphériques***

L'horloge centrale (aussi appelée horloge biologique) se situe dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus. Celle-ci est composée de neurones qui fonctionnent par boucles de rétroaction transcription-traductionnelles, c'est-à-dire des cascades moléculaires permettant la synthèse de protéines à partir de gènes spécifiques, communément appelés « gènes de l'horloge » (Hickie et al., 2013). L'horloge centrale est campée au sommet de la hiérarchie du système d'horloges circadiennes (Turek, 2011) : elle coordonne en grande partie les horloges périphériques entre elles; elle reçoit des signaux internes (de l'organisme) et externes (de l'environnement); et elle envoie ces informations à plusieurs cibles en aval, par exemple la glande pinéale et l'hypophyse (Hickie et al., 2013).

Les horloges périphériques sont de leur côté les oscillateurs moléculaires qui se retrouvent dans chacune des cellules de notre corps (Pilorz et al., 2018). Ils fonctionnent également grâce à des boucles de rétroaction des gènes de l'horloge, qui permettent une rythmicité autonome d'une période d'environ 24 heures au sein de la cellule (Pilorz et al., 2018). Chaque type de cellule de notre organisme possède son propre oscillateur moléculaire et présente une rythmicité qui lui est propre (Hickie et al., 2013). Les cellules d'un même tissu ou organe, par exemple le foie, le pancréas, l'estomac et le cœur, sont couplées entre elles de manière à se synchroniser sur un seul rythme (Martin, 2018). Ce système d'horloges internes

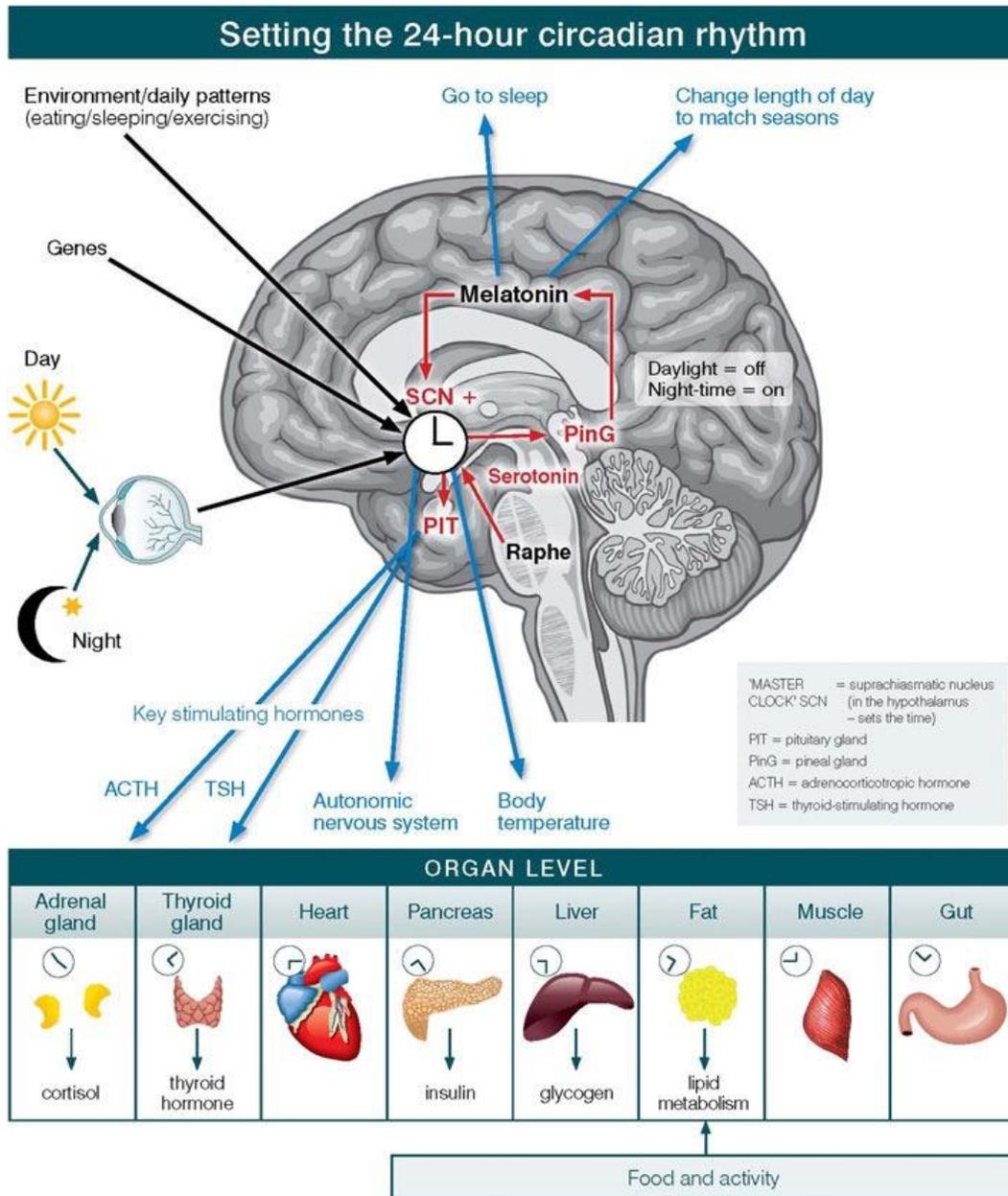
permettrait la coordination des rythmes internes entre eux ainsi que la coordination des rythmes internes avec ceux de l'environnement afin d'assurer le fonctionnement optimal de l'organisme dans son environnement et de le maintenir en santé (Hickie et al., 2013).

### **2.1.2 Les synchronisateurs circadiens**

Les signaux de l'environnement qui véhiculent de l'information temporelle au système circadien se nomment des « zeitgebers », c'est-à-dire donneur de temps ou synchronisateur en allemand, et permettent au système circadien de s'adapter au milieu dans lequel il se trouve (Caspersen et al., 1985). Un des zeitgebers très puissants et bien étudiés est le cycle lumière-obscurité, qui envoie des signaux directs aux NSC : les rayons lumineux frappent la rétine puis sont transmis par le tractus rétino-hypothalamique constitué de cellules ganglionnaires rétinienne intrinsèquement photosensibles (CGRip) qui contiennent de la mélanopsine (un photopigment sensible à la lumière) jusqu'aux cellules des NSC (voir Figure 1; Hickie et al., 2013). La cible principale des NSC est la glande pinéale, qui libère la mélatonine, une hormone essentielle à la régulation des rythmes circadiens. En présence de lumière, la libération de la mélatonine est fortement inhibée alors qu'en l'absence de lumière, la glande pinéale peut libérer la mélatonine dans la circulation sanguine (Hickie et al., 2013). Une fois dans le sang, la mélatonine peut rejoindre ses différentes cibles dans le système nerveux central, incluant les NSC par une boucle de rétroaction négative, et ses cibles périphériques (voir Figure 1). La mélatonine permet ainsi de coordonner les horloges périphériques avec le cycle de lumière et l'horloge centrale (Martin, 2018).

**Figure 1**

*L'horloge circadienne centrale dans le cerveau humain*



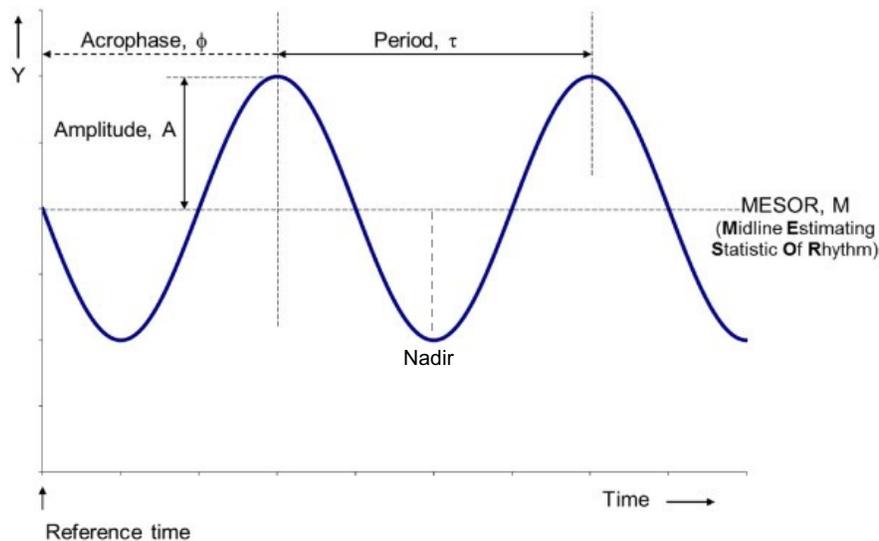
*Note.* Organisation du système circadien: 1) les synchronisateurs circadiens (lumière, alimentation, activité, etc.) transmettent les informations clés à l'horloge centrale (SCN); 2) l'horloge centrale communique avec différents systèmes régulateurs dans le cerveau (ex. sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale); et 3) le système circadien coordonne de nombreux autres processus hormonaux, métaboliques, immunitaires et thermorégulateurs, etc. Adaptée de « Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression, par I.B. Hickie, S.L. Naismith, R. Robillard, E. M. Scott, et D. F. Hermens », 2013, *BMC Medicine*, 11(1) (<https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-79>). CC BY 2.0.

### 2.1.3 Les rythmes circadiens et les marqueurs circadiens

Les rythmes circadiens se définissent par divers paramètres qui sont utiles pour estimer le fonctionnement de l'horloge centrale (voir Figure 2). D'abord, la *période* est le temps requis pour effectuer un cycle complet, qui devrait être par définition d'environ 24 heures pour un rythme dit circadien. La *phase* réfère à un moment dans le cycle circadien où un événement se produit, telle que le nadir (moment où les valeurs sont minimales) et l'acrophase (moment où les valeurs sont maximales). Finalement, l'*amplitude* est définie comme la différence entre le mésor (valeur à mi-chemin entre le maximum et le minimum) d'un rythme et la valeur maximum d'un rythme (Broussard et al., 2017). Les paramètres les plus utilisés pour caractériser les horloges circadiennes et les rythmes qu'elles génèrent sont habituellement la phase et la période (Dijk & Duffy, 2020). La mesure de la phase circadienne est au cœur de l'étude des rythmes circadiens puisqu'elle permet 1) de décrire la relation des horloges circadiennes avec les cycles environnementaux et comportementaux; 2) d'évaluer les relations entre les différents rythmes

**Figure 113**

Paramètres des rythmes circadiens



Note. Reproduit de « Cosinor-based rhythmometry », par G. Cornelissen, 2014, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11(1), 16 (<https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>). CC BY 2.0.

circadiens et 3) de déterminer le moment optimal pour administrer les interventions circadiennes ainsi que de mesurer l'effet de ces interventions (Dijk & Duffy, 2020).

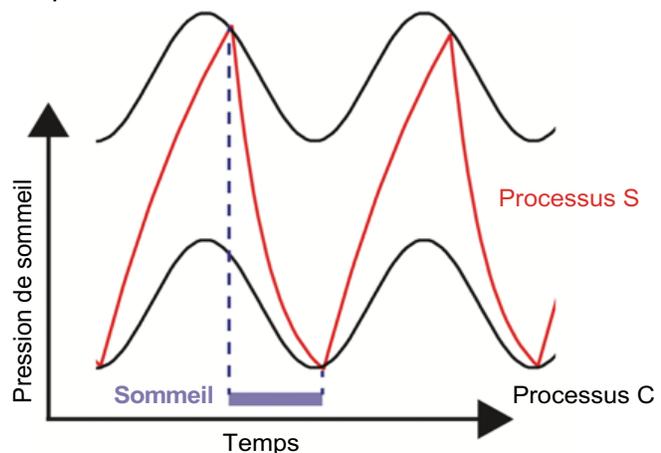
Les rythmes biologiques tels que le cycle veille-sommeil, la sécrétion de la mélatonine et la température corporelle sont parmi les rythmes biologiques les plus étudiés et utilisés pour évaluer le fonctionnement de l'horloge circadienne centrale (LaBarbera & Sharkey, 2020). En ce sens, ils sont considérés comme les principaux marqueurs de la phase circadienne (LaBarbera & Sharkey, 2020).

**2.1.3.1 Cycle veille-sommeil.** Le cycle veille-sommeil est considéré comme un des principaux rythmes circadiens puisqu'il a un impact majeur sur l'ensemble de l'organisme (Czeisler & Buxton, 2017). Il est régulé principalement par l'interaction complexe de deux mécanismes que l'on appelle le processus circadien (processus C) et le processus homéostatique (processus S) (voir Figure 3). Le processus S est associé à la pression de sommeil qui s'accumule avec les

heures d'éveil durant la journée et qui se dissipe avec les heures de sommeil durant la nuit (Borbély et al., 2016). Le processus C représente la variation circadienne de la propension au sommeil, c'est-à-dire la disposition à s'endormir et la capacité à rester endormi, et elle est directement influencée par l'horloge circadienne. Ainsi, le cycle veille-sommeil résulte principalement de l'interaction de ces deux processus, quoique certains facteurs environnementaux et sociaux

**Figure 225**

*Illustration des deux processus de sommeil à travers le temps*



*Note.* Interaction du processus homéostatique (S) et du processus circadien (C) qui permet le cycle veille-sommeil. Adaptée (traduit en français) de « A two-process model of *Drosophila* sleep reveals an interdependence between circadian clock speed and the rate of sleep pressure decay », par L. Abhilash et O.T. Shafer, 2024, *SLEEP*, 47(2), zsad277 (<https://doi.org/10.1093/sleep/zsad277>). CC BY-NC-ND 4.0.

peuvent l'influencer (Czeisler & Buxton, 2017). D'ailleurs, le cycle veille-sommeil contrôle le moment et l'expression de plusieurs autres rythmes circadiens en aval puisque plusieurs sont dépendants de l'état « endormi » ou « éveillé » de l'organisme (ex. rythmes alimentaires, température corporelle, niveaux de plusieurs hormones) (Czeisler & Buxton, 2017; Turek, 2017).

**2.1.3.2 La mélatonine endogène.** Le cycle de sécrétion de la mélatonine suit un rythme circadien robuste, qui est contrôlé par l'horloge centrale via la glande pinéale et entraîné par le cycle lumière-noirceur (Hofstra & de Weerd, 2008). Le rythme endogène typique de la sécrétion de mélatonine sur une période de 24 heures se caractérise par une augmentation des concentrations plasmatiques (ou salivaires) de mélatonine, débutant environ 2 heures avant l'heure habituelle du coucher pour atteindre un maximum tôt le matin, puis revenir à des niveaux bas peu après l'heure habituelle du réveil (Hofstra & de Weerd, 2008 ; Wright et al., 2013). La production et libération de la mélatonine est inhibée par la lumière, ce qui signifie que l'exposition à la lumière en soirée supprime son augmentation naturelle et que la production de la mélatonine est presque nulle au cours de la journée.

Le *Dim Light Melatonin Onset* (DLMO), qui correspond au moment du début de la sécrétion de la mélatonine, est le marqueur circadien jalon pour estimer la phase de l'horloge circadienne centrale (Hofstra et de Weerd, 2008; Weinert & Waterhouse, 2017). En outre, le rythme circadien de la mélatonine est moins influencé par des facteurs environnementaux que d'autres marqueurs, rendant sa mesure plus fiable (Molina & Burgess, 2011). Toutefois, un bémol majeur à son utilisation par les chercheurs est le coût actuellement très élevé associé aux analyses de cette hormone (Molina & Burgess, 2011).

**2.1.3.3 Température corporelle.** Les NSC agissent entre autres via des projections multisynaptiques vers l'hypothalamus antérieur préoptique, la structure qui est considérée comme étant le centre de contrôle de la température corporelle le plus important (Broussard et al., 2017; Te Lindert & Van Someren, 2018). La température corporelle se divise en centrale, cutanée proximale et cutanée distale. La température corporelle centrale (TCC), qui touche les

principaux organes comme le cœur, les poumons et les reins, est fortement régulée pour être maintenue stable autour de 37 °C (Morange-Majoux, 2017). Dans des conditions physiologiques normales, elle varie que de quelques dixièmes de degré Celsius (Pitoni et al., 2011). Son rythme circadien augmente pendant la période d'éveil, commence à diminuer en soirée jusqu'à atteindre une température minimale pendant la nuit (Buijs et al., 2016; Emens & Burgess, 2015 ; Lowden et al., 2019; Janse van Rensburg et al., 2021). De son côté, la température cutanée proximale (Tprox), qui correspond à la température cutanée de la région sous-claviculaire, des cuisses et du front, suivrait le même rythme circadien que celui de la TCC, soit élevé le jour et bas la nuit (Kräuchi & Wirz-Justice, 1994). Au contraire, la température cutanée distale (Tdist), qui réfère à la température cutanée des pieds et des mains, aurait une plus grande amplitude et son rythme serait inversé avec celui de la Tprox. Cette dernière aurait des températures basses pendant la journée, qui augmenteraient en soirée pour atteindre leur maximum pendant la nuit (Kräuchi & Wirz-Justice, 1994; Te Lindert & Van Someren, 2018). La phase des Tprox et Tdist serait néanmoins avancée de 25 à 180 minutes en comparaison de celle du rythme de la TCC (Kräuchi & Wirz-Justice, 1994). L'interaction entre la TCC et les températures cutanées est le résultat des mécanismes de thermorégulation qui permettent un équilibre entre la production et la déperdition de chaleur en contrôlant les échanges thermiques avec l'environnement par la peau et les poumons (Morange-Majoux, 2017). La production de chaleur de l'organisme découle des processus métaboliques comme la respiration, la digestion, l'activité musculaire, etc. (Morange-Majoux, 2017). La vasodilatation cutanée favorise la déperdition de chaleur en augmentant la circonférence des vaisseaux. Comme le sang est le principal moyen de transport de la chaleur des régions centrales vers les régions distales de la peau, l'augmentation du flux sanguin vers la périphérie conduit à une baisse de la TCC et une hausse la Tdist.

***Température corporelle centrale comme marqueur circadien.*** Le rythme circadien de la TCC peut être utilisé pour évaluer la phase de l'horloge circadienne et a été la méthode prédominante pendant de nombreuses années (Reid, 2019). Le nadir de la TCC est le marqueur

circadien traditionnellement utilisé et se produit généralement 2-3 heures avant l'heure habituelle du lever (Emens & Burgess, 2015; Buijs et al., 2016; Lowden et al., 2019). La TCC comme marqueur circadien présente l'avantage de pouvoir être mesurée de manière continue sur de longues périodes et de fournir des résultats rapides, contrairement aux concentrations de mélatonine qui doivent être analysées en laboratoire. Cependant, les données de la TCC sont plus sensibles à l'activité physique et au sommeil que la mélatonine, et nécessitent donc un plus grand contrôle environnemental et comportemental (Reid, 2019).

La TCC se mesure habituellement de manière continue par l'entremise d'une sonde rectale, qui est toutefois considérée comme désagréable et invasive (Cuesta et al., 2017). Des méthodes alternatives sont également disponibles, comme des dispositifs sous forme de pilule pouvant être avalés et transmettant en temps réel les mesures de la température intestinale (Edwards et al., 2002).

**Température cutanée comme marqueur circadien.** Les températures cutanées sont de plus en plus utilisées comme marqueur circadien. La température de la peau est facilement enregistrée chez l'humain à l'aide de capteurs sans fil, comme indiqué dans Hasselberg et al. (2013). Ces mesures impliquent une méthode beaucoup moins invasive que celle pour les mesures de la TCC, les rendant ainsi idéales aux études terrain. Cependant, l'interprétation des profils de température à l'aide de cette méthode doit être faite avec prudence, car la température ambiante, l'emplacement des capteurs, le niveau d'activité, etc. peuvent influencer la mesure (Reid, 2019).

Par ailleurs, quelques études en laboratoire ont permis de valider l'utilisation des températures cutanées comme marqueurs de la phase circadienne en développant des protocoles expérimentaux qui permettent de comparer leurs variations à celle de d'autres marqueurs circadiens déjà bien établis (Kräuchi & Wirz-Justice, 1994; Kräuchi et al. 1997; Cuesta et al., 2017). Ces études ont tout d'abord montré que la phase des rythmes de température cutanée peut être déplacée par une intervention circadienne typique (par exemple

l'administration de mélatonine exogène ou de la lumphothérapie), et ce, de façon similaire à celle des autres marqueurs circadiens. D'autres études ont montré que les relations entre la composante circadienne des rythmes de la TCC, de la Tdist et de la Tprox étaient essentiellement préservées avant et après un changement brusque dans l'horaire de sommeil, soutenant leur composante circadienne endogène (Cuesta et al., 2017). Les auteurs proposent ainsi que la température cutanée peut être utilisée comme marqueur de la phase circadienne dans des conditions de laboratoire contrôlées.

Alors que les rythmes circadiens exercent une influence subtile, mais importante, sur notre santé et notre bien-être global, l'évaluation des marqueurs circadiens permet non seulement de quantifier ces rythmes, mais offre un aperçu de l'horloge biologique interne et de sa synchronisation avec l'environnement. Les rythmes circadiens peuvent néanmoins se désynchroniser pour différentes raisons et engendrer des impacts négatifs chez l'humain, c'est ce dont il sera question dans la section qui suit.

## **2.2 La désynchronisation circadienne**

Une désynchronisation circadienne peut survenir lorsque les rythmes biologiques internes ne sont plus alignés correctement avec les signaux de l'environnement (ex. cycle lumière-obscure) ou les cycles comportementaux de l'individu (veille-sommeil, alimentation, etc.) (Smith & Eastman, 2012). La désynchronisation circadienne est généralement associée à des problèmes de sommeil importants, en plus d'enjeux qui touchent à la fois la santé mentale et la santé physique (Abbott et al., 2017a). À titre d'exemple, des changements dans l'humeur, dans les comportements alimentaires et dans la sécrétion d'hormones régulatrices de l'appétit sont des conséquences observables en situation de désynchronisation circadienne (Baron & Reid, 2014). En outre, une désynchronisation circadienne chronique peut conduire à divers désordres métaboliques comme l'obésité, le diabète de type II, un dysfonctionnement gastro-intestinal, une fonction immunitaire affaiblie, des maladies cardiovasculaires, une somnolence excessive, des troubles de l'humeur et un risque accru de cancer (James et al., 2017). La synchronisation entre

les rythmes internes et les signaux de l'environnement peut être perturbée par plusieurs facteurs, comme le décalage horaire, le travail posté, ainsi que les syndromes d'avance et de retard de phase.

### **2.2.1 Décalage horaire**

Plusieurs millions d'individus voyagent annuellement pour des motifs professionnels, récréatifs ou sportifs. Entre 30 et 75% des voyageurs transatlantiques souffriraient du trouble circadien lié au décalage horaire (Simmons et al., 2015). Le décalage horaire se produit lorsqu'on traverse rapidement au moins deux fuseaux horaires, provoquant un désalignement brusque entre le système circadien interne et les indices temporels de la destination (Sateia, 2014 ; Simmons et al., 2015). Le réajustement naturel du système circadien au nouvel environnement est un processus lent et variable entre les individus, mais également selon la direction du voyage (Janse van Rensburg et al., 2021; Forbes-Robertson et al., 2012). Les études montrent qu'il est généralement plus difficile de s'adapter lors de voyages vers l'est que ceux vers l'ouest. En effet, pour les voyages vers l'ouest (par exemple de Montréal à Vancouver), où l'heure de la destination est plus tôt que l'horloge circadienne, il faut simplement repousser l'heure du coucher pour s'ajuster aux rythmes environnementaux (Janse van Rensburg et al., 2021). En revanche, pour les voyages vers l'est (par exemple de Montréal à Paris), où l'heure de la destination est plus tard que l'horloge circadienne, il faut devancer les rythmes circadiens et se coucher plus tôt, ce qui est plus difficile à réaliser puisqu'il est impossible de forcer le sommeil volontairement (Janse van Rensburg et al., 2021). En général, l'adaptation naturelle prend environ 0.5 jour par fuseau horaire lors des voyages vers l'ouest (2h/jour), et 1 jour par fuseau horaire lors des voyages vers l'est (1h/jour) (Janse van Rensburg et al., 2021). Pendant cette période d'adaptation, le système circadien est désynchronisé par rapport au cycle lumière-obscurité et par rapport à l'horaire de sommeil de la destination (Roach & Sargent, 2019). De ce fait, le décalage horaire est associé à des symptômes tels que de l'insomnie, un sommeil de mauvaise qualité, de la somnolence diurne, une altération de

l'attention, des maux de tête et des troubles gastro-intestinaux (Simmons et al., 2015). La sévérité de ces symptômes dépend d'ailleurs de plusieurs facteurs, dont le nombre de fuseaux horaires traversés, la capacité à dormir pendant le vol, la disponibilité et l'intensité des signaux temporels circadiens locaux et la direction du voyage (Sack et al., 2007).

### **2.2.2 Travail posté**

Le travail posté réfère aux activités professionnelles qui se déroulent en dehors des heures conventionnelles (i.e. 9h00 à 17h00), avec des plages horaires débutant tôt le matin, en soirée et pendant la nuit, qu'elles soient sous forme d'horaires rotatifs ou fixes (Sachdeva & Goldstein, 2020). Il est pratiqué par 10 à 20% des travailleurs des pays industrialisés (Sachdeva & Goldstein, 2020). Ces horaires de travail perturbent les rythmes circadiens naturels des humains, entraînant une désynchronisation entre les horloges internes et l'environnement (Arendt, 2010; Lowden et al., 2019). L'adaptation au travail posté, qui requiert d'aligner les rythmes des horloges internes avec l'horaire de travail, s'avère difficile. Les études rapportent à ce propos que seulement 25% des travailleurs de nuit réussissent à s'adapter au travail posté (Folkard, 2008). Par ailleurs, cette adaptation est compliquée par l'exposition persistante à des synchronisateurs environnementaux favorisant un rythme de jour, en particulier la lumière du soleil, et est perturbée par le retour aux habitudes diurnes pendant les congés (Boivin & Boudreau, 2014; Drake & Wright, 2017). Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la capacité des individus à s'adapter au travail posté et dans les conséquences ressenties. Il est rapporté qu'environ 26.5 % des travailleurs postés souffriraient du trouble de sommeil lié au travail posté<sup>1</sup> (Pallesen et al., 2021). Les travailleurs postés, en particulier ceux qui travaillent la nuit, tôt le matin ou en rotation, souffriraient fréquemment d'une réduction de la quantité et qualité du sommeil ainsi que de symptômes d'insomnie (Boivin et al., 2022). De plus, la

---

<sup>1</sup> Le diagnostic du trouble de sommeil lié au travail posté repose sur la persistance de plaintes d'insomnie ou de somnolence excessive liées à un horaire de travail récurrent, sans qu'elles soient mieux expliquées par d'autres facteurs (Pallesen et al., 2021).

somnolence et le déclin des performances cognitives et professionnelles seraient des enjeux courants, augmentant ainsi les risques d'accidents de travail (Boivin et al., 2022). À long terme, le travail posté serait associé à un risque accru de développer des conditions de santé mentale (épuisement professionnel, dépression, anxiété, etc.) et des conditions chroniques de santé physique (maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, cancer, etc.) (Boivin et al., 2022).

### **2.2.3 Syndrome de retard de phase du sommeil et syndrome d'avance de phase du sommeil**

Le syndrome de retard de phase du sommeil (SRPS) se caractérise par un délai de plus de 2 heures dans le rythme de sommeil par rapport aux horaires conventionnels et socialement acceptables, entraînant des difficultés à s'endormir à l'heure nécessaire et à se lever aux heures requises (Abbott et al., 2017b; Auger et al., 2015; Sateia, 2014). Les conséquences associées sont le manque de sommeil, la somnolence diurne, des difficultés au travail ou à l'école et peuvent même conduire à des troubles de l'humeur (Crowley et al., 2007). À l'opposé, le syndrome d'avance de phase du sommeil se manifeste par une phase de sommeil qui survient généralement plus de 2 heures avant l'heure désirée, conduisant à des difficultés à rester éveillé le soir et à un réveil très tôt le matin, même si l'heure du coucher a été retardée volontairement (Abbott et al., 2017b; Sateia, 2014). Le sommeil des individus avec un SRPS et un SAPS serait malgré tout qualifié de « normal » s'ils avaient la possibilité de suivre leur propre horaire de sommeil (Auger et al., 2015). La prévalence du SRPS est peu documentée, mais est toutefois estimée entre 0.17% et 8.9% pour la population générale, et de 1% à 16% pour les adolescents et les jeunes adultes (Duffy et al., 2021; Feder & Baroni, 2021). Alors que la puberté entraîne un retard biologique d'environ 2 heures dans les rythmes circadiens des jeunes, des difficultés extrêmes à s'adapter aux horaires exigés par l'école et le travail sont présentes chez certains jeunes (Feder & Baroni, 2021). La prévalence du SAPS varie quant à elle de 0.21% à 7% (Dully et al., 2021). Les personnes âgées sont plus à risque de développer un SAPS puisque le

vieillesse est souvent associé à une avance des rythmes circadiens (Yaremchuk, 2018). L'étiologie de ces syndromes demeure encore à ce jour peu connue (Dully et al., 2021).

Face aux nombreuses conséquences négatives engendrées par la désynchronisation circadienne ainsi qu'à la fréquence et l'inévitabilité des situations qui l'engendre, des interventions ont été développées pour limiter leurs conséquences négatives et favoriser une meilleure resynchronisation. Deux interventions circadiennes largement étudiées en laboratoire se démarquent pour resynchroniser les horloges circadiennes : la luminothérapie et la mélatonine exogène (Chang et al. 2021).

### **2.3 Les interventions circadiennes**

Les interventions circadiennes visent à réaligner les rythmes circadiens avec l'environnement extérieur en déplaçant la phase circadienne (en l'avancé ou la retardant) (Reid & Abbott, 2015; Smith & Eastman, 2012). Il est à noter que le système circadien est généralement plus facile à retarder qu'à avancer puisque les rythmes circadiens ont un rythme naturel légèrement supérieur à 24 heures (Janse van Rensburg et al., 2021). Les recherches des dernières années ont permis d'optimiser l'utilisation de la luminothérapie et de la mélatonine exogène comme intervention circadienne en investiguant leurs caractéristiques spécifiques. Par exemple, le moment d'administration détermine l'amplitude et la direction du déplacement de la phase, tandis que la dose pour la mélatonine exogène, et l'intensité, la durée et le spectre de lumière pour la luminothérapie permettent de maximiser leurs effets. Ces éléments sont présentés dans les paragraphes suivants.

#### **2.3.1 Luminothérapie**

Puisque la lumière est le principal synchroniseur de l'horloge centrale, elle est fréquemment utilisée comme moyen de synchronisation circadienne. Cette méthode est appelée la luminothérapie. Dans ce type d'intervention, la lumière peut être administrée à l'aide d'une boîte ou d'une lampe de luminothérapie, ce qui nécessite de s'asseoir devant l'appareil durant toute la durée du traitement. Il existe aussi des lunettes ou visières sur lesquelles sont montées

des ampoules, ce qui rend ces appareils portatifs plus pratiques dans la vie quotidienne (Emens & Burgess, 2015). Le déplacement circadien engendré par cette technique est influencé par les caractéristiques suivantes : le moment d'exposition, l'intensité lumineuse, la durée et le spectre de lumière.

**2.3.1.1 Moment d'exposition.** Le système circadien est plus sensible à la lumière pendant la nuit, particulièrement près du nadir de la TCC (Gooley, 2018; Smith & Eastman, 2012). Plus précisément, les études ont montré que la luminothérapie déplaçait plus efficacement la phase circadienne lorsqu'elle est administrée dans une fenêtre allant jusqu'à 6 heures avant ou après le nadir de la TCC, avec une efficacité maximale observée de 0 à 3 heures avant et après le nadir de la TCC (Janse van Rensburg et al., 2021). L'interaction entre le système circadien et la lumière est caractérisée par une courbe de sensibilité appelée courbe de réponse de phase (CRP - représentée par la courbe pointillée dans la Figure 4) (Emens & Burgess, 2015).

Par ailleurs, le moment où la lumière est administrée déterminera la direction du déplacement circadien, c'est-à-dire si les rythmes circadiens seront retardés ou avancés (Emens & Burgess, 2015). En effet, l'administration de la lumière en soirée (avant le nadir de la TCC) repoussera les rythmes circadiens, alors qu'à l'inverse, une exposition matinale à la lumière (après le nadir de la TCC) provoquera une avance des rythmes circadiens (ex. endormissement plus tôt en soirée) (Emens & Burgess, 2015).

**2.3.1.2 Intensité lumineuse.** Le Tableau 1 présente diverses situations associées à différentes intensités lumineuses mesurables en lux (Emens & Burgess, 2015). L'intensité lumineuse est aussi un facteur important à considérer pour le déplacement de la phase circadienne. En effet, une plus grande intensité lumineuse est généralement associée à un plus grand déplacement circadien, et ce, jusqu'à un maximum d'environ 2000 à 3000 lux (unité de mesure de la luminosité) pour une lumière traditionnelle/ blanche (Emens & Burgess, 2015 ; Zeitzer et al., 2000). Une étude a d'ailleurs montré qu'augmenter l'intensité de l'exposition

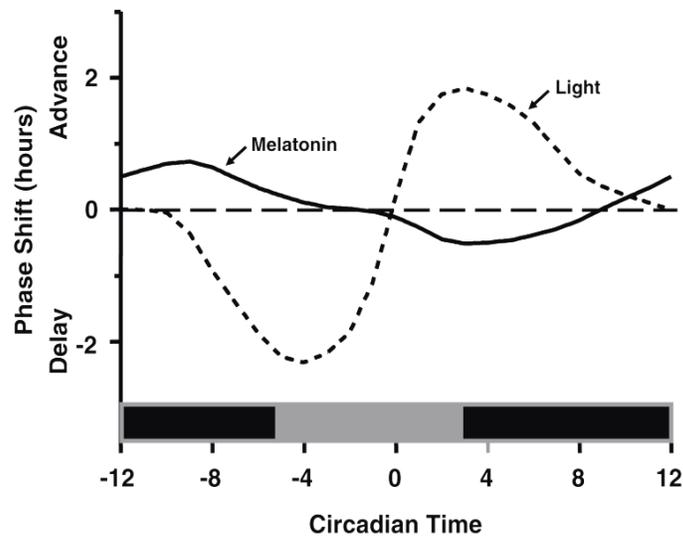
lumineuse de 2000 à 8000 lux n'engendre pas un plus grand déplacement de la phase circadienne (Dewan et al., 2011).

Il est à noter que la lumière ambiante, malgré sa plus faible intensité, arriverait tout de même à synchroniser de manière significative l'horloge circadienne (Boivin & Czeisler, 1998). Par exemple, l'exposition à une intensité lumineuse de tout juste 100 lux en fin de soirée permet d'obtenir la moitié de l'effet (délai de phase) induit par un épisode de lumière vive d'environ 9000 lux, et ce, malgré le fait qu'elle

représente 1% de cette lumière (Zeitzer et al., 2000). En outre, la sensibilité à la lumière serait non seulement variable selon les individus, mais dépendrait également de leur historique d'exposition à la lumière (Hébert et al., 2002). Plus une personne est exposée à la lumière vive dans son quotidien, moins elle serait sensible à la lumière et vice-versa (Hébert et al., 2002).

**Figure 337**

Schématisation de la courbe de réponse de phase de la lumière (ligne pointillée) et la mélatonine (ligne pleine)



Note. Le temps circadien 0 représente le nadir de la TCC. La bande noire représente la période habituelle d'éveil et la grise de sommeil. La partie supérieure des courbes représente une avance de phase alors que la partie inférieure produira un décalage de phase. Reproduit de « Review of literature : Role of 5-aminolevulinic acid and sleep », par M. H. Perez, B.L. Rodrigue, T. T. Shintani et R. C. Harrigan, 2013, *World Journal of Neuroscience*, 03(04), 307-312 (<https://doi.org/10.4236/wjns.2013.34042>). CC BY 4.0.

## Tableau 1

### Exemples d'intensité lumineuse retrouvée au quotidien

Exemple	Intensité lumineuse approximative
Lumière extérieure durant les jours ensoleillés	100 000 lux
Lumière extérieure durant les jours de pluie	1000 lux
Lumière intérieure	100 – 200 lux
Lumière intérieure la nuit	40 lux

*Note.* Information tirée de Emens et Burgess (2015).

**2.3.1.3 Durée.** De façon générale, plus la durée de l'exposition à la lumière est longue, plus le déplacement circadien sera important (Emens & Burgess, 2015). Néanmoins, la luminothérapie génère un plus grand effet en début d'exposition, ce qui signifie que les premières minutes d'exposition sont beaucoup plus efficaces que les dernières (Chang et al., 2012). L'hypothèse soulevée par Chang et al. (2012) suggère que les photorécepteurs de la rétine peuvent saturer, devenant ainsi moins réactifs et moins sensibles à la lumière lorsqu'ils sont exposés à des périodes prolongées de lumière. Les études ont montré qu'une séquence d'impulsions lumineuses plus courtes (6 fois 15 minutes à 9500 lux, séparées par 60 minutes de faible luminosité) peut déplacer les rythmes circadiens de manière comparable à une exposition de 6.5 heures à une lumière vive continue (à 9500 lux), même si la durée totale est réduite de plus de 75% dans l'exposition intermittente par rapport à l'exposition continue (Gronfier et al., 2004). Cette approche semble exploiter à répétition l'efficacité des premières minutes de la luminothérapie puisqu'interrompre le traitement et revenir à une faible luminosité semble permettre aux photorécepteurs de désaturer et de retrouver leur sensibilité à la lumière. Cette approche optimise les effets thérapeutiques tout en minimisant la fatigue des photorécepteurs, suggérant que des moments d'exposition lumineuse brefs, mais bien planifiés, peuvent être un moyen économique et rapide de réaligner le système circadien.

**2.3.1.4 Spectre de lumière.** Les CGRip sont davantage sensibles à de courtes longueurs d'onde, mesurées en nanomètre (nm), particulièrement celles correspondant à la lumière bleue (480 nm) (Gooley, 2018). Ainsi, les lumières bleues (470 nm), vertes-bleues (497 nm) et vertes (525 nm) auraient un plus grand effet sur l'horloge biologique comparée aux lumières orange (595 nm) et rouge (660 nm) (Gooley, 2018 ; Wright et al., 2004). De la même manière, les lumières bleues et vertes nécessiteraient une intensité lumineuse moindre que la lumière blanche à large spectre traditionnellement utilisée en lumphothérapie pour produire un déphasage circadien similaire (Warman et al., 2003). La Figure 5 illustre les moments appropriés pour administrer la lumphothérapie. Finalement, comme la lumière ambiante et naturelle peut déplacer la phase circadienne, il est recommandé d'éviter ou de minimiser l'exposition à la lumière naturelle pendant les périodes de la journée où elle favorise un déplacement circadien dans la direction non désirée (Emens & Burgess, 2015).

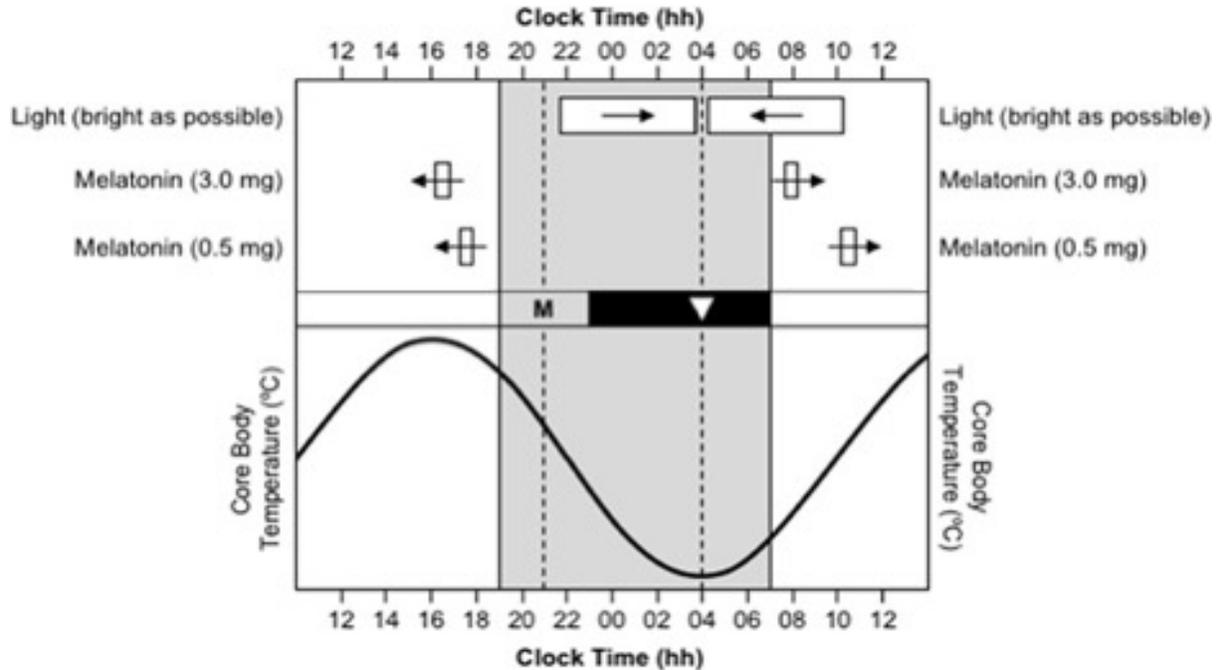
### **2.3.2 Mélatonine exogène**

La mélatonine peut être prise de façon exogène, sous forme de comprimés. Bien qu'elle soit fréquemment utilisée en tant qu'hypnotique pour aider l'endormissement et le maintien du sommeil, la mélatonine exogène joue également un rôle de synchronisateur circadien pour déplacer la phase circadienne (Abbott et al., 2017b). Elle est donc présentée ici en tant qu'intervention circadienne. À cet effet, son impact sur les rythmes circadiens est influencé par le moment de l'administration ainsi que la dose choisie.

**2.3.2.1 Moment d'administration.** La mélatonine présente également une CRP, illustrée par la courbe pleine de la Figure 4, mais qui est inverse à celle de la lumière (Emens & Burgess, 2015). Ainsi, la mélatonine exogène administrée en fin d'après-midi ou en soirée provoque une avance des rythmes circadiens, avec une avance maximale lorsqu'elle est administrée 5 à 7 heures avant l'heure habituelle du coucher. La mélatonine exogène administrée tard dans la nuit

**Figure 580**

Moment où administrer les interventions circadiennes pour déplacer les rythmes circadiens selon la courbe de température et le DLMO



*Note.* La section grise correspond la période nocturne (faible luminosité). La section du bas représente le rythme circadien de la TCC. Au milieu, la barre noire représente la période habituelle du sommeil, le « M » désigne le DLMO et le triangle indique le moment du nadir de la TCC. Dans la section du haut, les barres blanches indiquent le moment optimal d'exposition à la lumière et la prise de mélatonine exogène, afin de favoriser les délais (flèches pointant vers la droite) et les avances (flèches pointant vers la gauche) dans le système circadien. Adaptée de « Interventions to Minimize Jet Lag After Westward and Eastward Flight », par G. D. Roach et C. Sargent, 2019, *Frontiers in Physiology*, 10, 927 (<https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00927>). CC BY 4.0.

et tôt le matin retarde quant à elle les rythmes circadiens, avec un effet maximal quelques heures après l'heure habituelle de réveil (Emens & Burgess, 2015).

**2.3.2.2 Doses.** Les doses de mélatonine exogène varient généralement entre 0.5 mg et 10 mg. Burgess et al. (2010) ont montré que différentes doses de mélatonine exogène ont des CRP de formes différentes. Les doses plus élevées auraient un plus grand effet quand elles sont administrées plus loin du DLMO alors que les plus faibles doses ont plus d'effet quand elles sont administrées près du DLMO (Burgess et al., 2010). En outre, les études montrent que les

doses de mélatonine exogène comprises entre 0.5 mg et 3 mg, administrées aux moments optimaux, produiraient des déplacements circadiens de taille similaire (Burgess et al., 2010; Revell et al., 2006). Toutefois, des doses élevées (10 mg et plus) entraîneraient un déplacement circadien moindre par rapport aux doses plus faibles (Emens & Burgess, 2015). Cela s'expliquerait par le fait que les doses plus élevées demeureraient longtemps dans le sang, augmentant ainsi le risque de déborder vers un moment où la mélatonine engendre l'effet inverse de celui recherché (Emens & Burgess, 2015). Ainsi, des doses plus faibles ayant montré leur efficacité (ex. 0.5 à 3 mg) devraient être favorisées pour déplacer la phase circadienne (Emens & Burgess, 2015).

La Figure 5 illustre les moments appropriés pour administrer la mélatonine exogène pour déplacer la phase circadienne.

## **2.4 Efficacité de la luminothérapie et de la mélatonine exogène comme intervention circadienne**

### ***2.4.1 Efficacité pour avancer et retarder la phase circadienne***

Dans leur récente revue systématique de la littérature, Cheng et al. (2021) ont examiné l'efficacité individuelle et combinée de la luminothérapie et de la mélatonine exogène pour déplacer la phase circadienne. Globalement, pour avancer la phase circadienne, les interventions combinées se sont montrées significativement plus efficaces que l'une ou l'autre des interventions utilisées individuellement, alors que leurs effets seraient additifs plutôt que synergiques (Cheng et al., 2021). Cependant, pour retarder la phase circadienne, l'ajout de la mélatonine exogène à un traitement de luminothérapie ne semblerait pas apporter de contribution significative (Cheng et al., 2021). Les détails de certaines des études incluses dans cette revue sont présentés ci-dessous.

Pour avancer la phase circadienne, Burke et al. (2013) ont examiné l'efficacité des interventions seules ou combinées de la luminothérapie (3 heures d'exposition à 3000 lux débutant 1 heure avant l'heure habituelle du lever) et de la mélatonine exogène (5 mg

administrés 5.75 heures avant l'heure habituelle du coucher) pour un seul jour de traitement. Les interventions individuelles ont induit une avance de phase du DLMO similaire et significativement plus importante par rapport au placebo, soit de 0.70 heure pour la luminothérapie et 0.62 heure pour la mélatonine exogène. Néanmoins, les interventions combinées se sont montrées plus efficaces que l'une ou l'autre des interventions administrées individuellement, avec une avance de phase moyenne de 1.13 heure (Burke et al., 2013). De façon similaire, Paul et al. (2011) ont démontré que 1 heure de lumière vive le matin (350 lux, lumière verte) combinée à une seule dose de 3 mg de mélatonine exogène pris à 16h00 produit une avance de phase du DLMO significativement plus importante (1.04 heure) que celle des interventions administrées individuellement. En outre, la mélatonine exogène seule a entraîné une avance de phase significativement plus grande par rapport au placebo (0.72 heure), tandis que celle engendrée par la luminothérapie seule (0.31 heure) était non significative en comparaison au placebo (Paul et al., 2011). Les effets de ces interventions pour avancer la phase circadienne ont également été évalués dans plusieurs études utilisant un protocole de 3 jours, où les interventions et l'horaire de sommeil étaient avancés de 1 heure par jour (Burgess et al., 2003; Crowley & Eastman, 2013; Crowley & Eastman, 2015; Revell et al., 2006). D'abord, Crowley & Eastman, 2013 ont montré que l'administration de 3 mg de mélatonine exogène l'après-midi induisait une avance de la phase du DLMO de 1.3 heure. Ensuite, une autre étude a montré que l'exposition intermittente à une lumière vive (30 minutes × 4 expositions) entraînait des avances de phase de ~1.5 heure (Burgess et al., 2003). Enfin, la combinaison de ces interventions a produit une avance de phase de ~2.6 heures, alors que le protocole seul à faible luminosité (c.-à-d. seulement l'avance de l'horaire de sommeil, sans intervention de luminothérapie ni mélatonine exogène) induisait une avance de phase de 0.6 heure (Crowley & Eastman, 2015; Revell et al., 2006). Ainsi, la combinaison de la luminothérapie et de la mélatonine exogène était l'intervention la plus efficace pour avancer l'horloge (Cheng et al., 2021).

Pour retarder la phase circadienne, Crowley et al. (2003) ont étudié les effets de différentes combinaisons de luminothérapie et mélatonine exogène dans une expérience de 5 quarts de nuit consécutifs en laboratoire (23h00 à 7h00), chacun suivi d'une période de sommeil à la maison (de 8h30 à 15h30). Lors de ce protocole, les participants portaient des lunettes de soleil avec des verres normaux ou foncés (transmission de la lumière à 15 % ou 2 %) lorsqu'ils étaient à l'extérieur pendant la journée. Les participants ont reçu de la mélatonine exogène (1.8 mg) ou un placebo avant la période de sommeil diurne et étaient exposés à de la luminothérapie intermittente (4-5 x 20 minutes à ~5000 lux, suivi de 40 minutes à ~150 lux) ou de la lumière ambiante (~150 lux). Les résultats ont montré que la luminothérapie (avec et sans mélatonine exogène) a entraîné un retard de phase significativement plus important du DLMO par rapport à l'absence de traitement. En effet, presque tous les participants ayant reçu le traitement de luminothérapie pendant la nuit ont atteint un réentraînement complet, défini dans cette étude comme le fait que leur DLMO se produise après 5h00, tandis que ceux dont le DLMO se produit avant 1h30 n'étaient pas considérés comme réentraînés. Toutefois, le traitement à la mélatonine exogène, seul ou combiné avec la lumière, n'a pas significativement contribué à retarder la phase de l'horloge circadienne comparativement au placebo ou la luminothérapie seule. Ainsi, lors de l'intervention combinée, le retard de phase a été entièrement attribué aux effets du traitement par la lumière (Crowley et al., 2003). Une autre étude a également révélé qu'une seule dose de mélatonine exogène (5 mg), administrée à 07h00, n'engendrait pas de délai de phase significatif comparativement au placebo, tant sur le DLMO que sur les rythmes de la TCC et de la fréquence cardiaque (Wirz-Justice et al., 2002). Ces résultats sont toutefois surprenants considérant que Burgess et al. (2010) ont démontré qu'une dose de 0.5 mg ou 3 mg administrée 9 à 11 heures après le DLMO engendrait un délai de phase d'environ 1.5 heure. Il convient toutefois de noter que la période clé d'administration de la mélatonine exogène pour retarder l'horloge circadienne est courte, rendant difficile de l'administrer au moment approprié (Cheng et al., 2021). Par ailleurs, le moment d'administration de la mélatonine exogène doit être

personnalisé aux rythmes circadiens de chacun (Cheng et al., 2021). En résumé, la luminothérapie semble être le plus fiable pour retarder l'horloge.

Ces interventions ont également été étudiées pour évaluer leur efficacité sur le terrain pour aider directement les populations touchées par la désynchronisation circadienne.

#### **2.4.2 Efficacité pour atténuer les effets du décalage horaire**

La majorité des études scientifiques évoque la mélatonine exogène et la lumière parmi les meilleures options pour atténuer les effets du décalage horaire, en accélérant l'adaptation circadienne au nouveau fuseau horaire et en améliorant le sommeil (Janse van Rensburg et al., 2021). Tout d'abord, certaines études ont montré l'efficacité de la mélatonine exogène pour diminuer les symptômes de décalage horaire (Arendt, 2018; Mazur et al., 2020). Bien que des doses de 2 à 5 mg de mélatonine exogène prises au coucher le jour du vol et pendant les premiers jours suivants l'arrivée se soient montrées efficaces, les auteurs soulignent que davantage d'études sont nécessaires pour déterminer précisément la dose, le moment d'administration et la durée du traitement (Mazur et al., 2020). D'autre part, une récente revue de la littérature révèle que la majorité des interventions non-pharmacologiques, comme la gestion de l'horaire d'exposition à la lumière-obscurité, n'ont pas montré de changement significatif sur les symptômes de décalage horaire (Bin et al., 2019). Ceci s'expliquerait par des interventions circadiennes mal conçues et la négligence de plusieurs facteurs importants dans les études réalisées, comme un moment inefficace pour l'exposition à la lumière, un manque de contrôle sur la lumière ambiante et une grande variabilité individuelle de la phase circadienne (Bin et al., 2019). Un groupe de 26 chercheurs et cliniciens spécialisés dans le décalage horaire a émis un consensus sur les interventions à considérer pour la gestion du décalage horaire (Janse van Rensburg et al., 2021). Toutefois, leurs recommandations sont principalement basées sur des principes physiologiques et quelques études en laboratoires, tandis que peu d'études de terrain de bonne qualité permettent de valider ces recommandations (Janse van Rensburg et al., 2021). Le Tableau 4 présentant plusieurs de ces recommandations qui visent à

favoriser l'adaptation circadienne et à atténuer les symptômes du décalage horaire est présenté à l'Annexe A.

**2.4.2.2 Efficacité pour contrer les effets négatifs du travail posté.** Malgré de nombreuses années de recherche en laboratoire, très peu d'interventions ont été mises en place sur le terrain pour aider les travailleurs (Eastman, 2016). Les multiples variables comme le type de quart, les horaires de travail, le contrôle sur l'exposition à la lumière et les obligations sociales rendent difficile l'application de solutions universelles. Considérant les impacts du travail de nuit sur la santé et la sécurité des travailleurs, les différences individuelles, les limitations méthodologiques dans certaines études et l'absence d'études à long terme, les recommandations présentées dans cet article doivent être perçues comme des conseils plutôt que comme des directives définitives.

Réduire le désalignement circadien, en déplaçant les rythmes circadiens pour les aligner avec l'horaire de sommeil, est considéré comme le moyen le plus fiable pour atténuer les symptômes liés au travail posté et potentiellement réduire les risques pour la santé (Smith & Eastman, 2012). Le moment d'application des interventions visant à aligner les rythmes circadiens des travailleurs sur leur horaire de sommeil doit par ailleurs être adapté en fonction de la période de sommeil choisie par les travailleurs. Il n'existe actuellement pas de consensus parmi les experts concernant les horaires de sommeil recommandés pour les travailleurs de nuit, c'est-à-dire s'il est préférable que la période de sommeil soit avant le quart de travail (en fin d'après-midi et en soirée) ou après le quart de travail (le matin) (Cheng et al., 2022). La majorité des études se sont concentrées sur les interventions circadiennes visant à retarder la phase et à permettre aux travailleurs de dormir tout de suite après leur quart de travail (Sachdeva & Goldstein, 2020). Ceci s'explique en partie par la préférence courante des travailleurs de nuit de dormir après leur quart, ce qui leur laisse la soirée pour leurs engagements familiaux et leurs activités de loisirs. Néanmoins, quelques études récentes suggèrent qu'adopter un horaire de sommeil avant le quart de travail plutôt qu'après permettrait une meilleure attention, moins de

somnolence et une meilleure qualité de sommeil tout en minimisant l'accumulation de la pression de sommeil (Cheng et al., 2022; Isherwood et al., 2020; Santhi et al., 2008).

Même si la luminothérapie est reconnue pour son efficacité chez les travailleurs de nuit, il n'existe pas de recommandations définitives en contexte de travail posté (Sachdeva & Goldstein, 2020). Néanmoins, plusieurs études ont montré que la luminothérapie, appliquée pendant 4 à 6 heures à des intensités lumineuses modérées à élevées (2500 à 12 000 lux), que ce soit de manière continue ou intermittente, combinée à une diminution de l'exposition à la lumière en journée, favorise le réalignement des rythmes circadiens (Sachdeva & Goldstein, 2020). De plus, cette approche améliorerait la vigilance, les performances cognitives et la qualité et quantité de sommeil chez les travailleurs de nuit (Sachdeva & Goldstein, 2020). Une récente méta-analyse réalisée chez les travailleurs postés a montré que l'exposition à des intensités lumineuses élevées (>5000 lux) serait plus efficace pour induire un déplacement des rythmes circadiens que les intensités lumineuses faibles (<2000 lux) à modérées (environ 2000 à 5000 lux) (Lam & Chung, 2021). La durée optimale de traitement n'est cependant pas encore claire (Lam & Chung, 2021). Par ailleurs, le moment d'administration de la luminothérapie dépend du souhait d'avancer ou de retarder la phase circadienne. D'autre part, le domaine de recherche sur les effets de la mélatonine exogène sur le déplacement de la phase circadienne des travailleurs postés demeure relativement restreint. Néanmoins, les quelques études existantes semblent indiquer qu'une faible dose de mélatonine exogène (0.5 à 3 mg) administrée au bon moment, selon la CRP, peut contribuer à avancer ou retarder la phase circadienne (Drake & Wright, 2017). La prise de mélatonine exogène approximativement au moment du coucher devrait favoriser à avancer la phase des travailleurs qui dorment avant leur quart de travail (donc une prise de mélatonine exogène en après-midi quand ils se couchent) et à retarder celle de ceux qui dorment après leur quart (donc une prise de mélatonine exogène le matin quand ils se couchent). Toutefois, davantage d'études portant sur les travailleurs postés sont nécessaires pour émettre des recommandations plus précises. La mélatonine a toutefois été largement

étudiée pour améliorer les difficultés de sommeil liées au travail de nuit. Une revue systématique récente a indiqué que l'administration de mélatonine exogène conduit à une diminution de la somnolence diurne, une réduction du temps nécessaire pour s'endormir, une diminution des réveils nocturnes, une augmentation de la durée totale du sommeil, et une amélioration de l'attention diurne (Carriedo-Diez et al., 2022).

**2.4.2.3 Efficacité pour traiter les syndromes de retard de phase du sommeil et d'avance de phase du sommeil.** Pour intervenir sur le SRPS et le SAPS, le but général consiste à déplacer le cycle veille-sommeil pour le ramener à l'horaire désiré, en avançant la phase circadienne pour le SRPS et en la retardant pour le SAPS. Pour les personnes avec SRPS, les lignes directrices de pratique clinique de l'*American Academy of Sleep Medicine* (AASM) de 2015 stipulent que le niveau d'évidence actuel est jugé insuffisant pour soutenir l'efficacité de la luminothérapie après le réveil comme traitement isolé pour le SRPS (Auger et al., 2015). Néanmoins, la combinaison de la luminothérapie après le réveil et de traitements comportementaux, axée sur l'éducation du sommeil, l'amélioration de l'hygiène de sommeil et la planification de l'exposition à la lumière et l'obscurité, s'est montrée efficace et serait recommandée chez les adolescents avec un SRPS (Auger et al., 2015; Gradisar et al., 2011). D'autre part, pour les personnes avec un SAPS, la luminothérapie est à ce jour le seul traitement recommandé par l'AASM (2015) (Auger et al., 2015). Une exposition de 2 heures de lumière à large spectre (~4 000 lux), se terminant avant l'heure habituelle du coucher pendant 12 jours, s'est montrée le plus efficace pour traiter le SAPS chez des personnes âgées de plus de 60 ans (Campbell et al., 1993).

Par ailleurs, l'AASM (2015) recommande la prise de mélatonine exogène en fin d'après-midi ou en soirée pour avancer les rythmes circadiens chez les personnes souffrant de SRPS (Auger et al., 2015). Chez l'adulte, des résultats favorables ont été obtenus en utilisant une dose de 5 mg administrée entre 19h00 et 21h00 (sans tenir compte de la phase circadienne) pendant 28 jours (Kayumov et al., 2001; Rahman et al., 2010). Chez les enfants et adolescents, une

dose de 0.15 mg/kg prise 1.5-2.0 heures avant l'heure habituelle du coucher pendant 6 jours s'est montrée efficace pour avancer la phase circadienne et réduire la latence d'endormissement (Van Geijlswijk et al., 2010). Cependant, pour le SAPS, l'AASM (2015) ne dispose pas de suffisamment de preuves pour formuler des recommandations spécifiques concernant l'utilisation de la mélatonine exogène (Auger et al., 2015).

La qualité des évidences qui permettent d'émettre ces recommandations pour le SRPS et le SAPS demeure généralement faible (Auger et al., 2015). Ainsi, davantage d'études terrain de qualité sont nécessaires pour élargir les recommandations aux différentes populations et pour émettre des recommandations plus spécifiques pour le SRPS et le SAPS.

En terminant, on constate que les différentes interventions pouvant resynchroniser les rythmes circadiens dans le décalage horaire, le travail posté et les syndromes d'avance et de retard de phase demeurent limitées et plusieurs jours d'interventions sont nécessaires pour déplacer de quelques heures la phase circadienne. Considérant l'augmentation des voyages transméridiens, la nécessité du travail posté et la prévalence des troubles des rythmes circadiens qui est estimée à des millions à travers le monde, il devient important de développer des méthodes plus efficaces pour la resynchronisation circadienne, et ce, afin de réduire les symptômes associés et les impacts sur la santé. À ce titre, une perspective novatrice dans ce domaine a été explorée tout récemment par Adamovich et al. (2017). Celle-ci met en lumière l'utilisation de l'oxygène pour resynchroniser les rythmes circadiens. Les lignes qui suivent résument le lien existant entre l'horloge circadienne et les voies de signalisation de l'oxygène et clarifient comment l'hypoxie pourrait constituer une nouvelle approche novatrice à la resynchronisation des rythmes circadiens.

## **2.5 Exploration de l'impact de l'oxygène sur les rythmes circadiens**

### **2.5.1 L'oxygène: une fonction vitale pour l'organisme**

L'oxygène est essentiel aux fonctions vitales chez les mammifères, incluant évidemment l'humain. La survie de la plupart des cellules nécessite un approvisionnement constant en

oxygène (McKinley, 2014). L'oxygène présent dans l'air (autour de 21%) est absorbé de l'atmosphère vers les poumons pour ensuite entrer dans la circulation sanguine, des alvéoles aux capillaires pulmonaires. L'oxygène se fixe alors sur l'hémoglobine des globules rouges et est transporté vers les cellules des tissus (McKinley, 2014). Les cellules utilisent ensuite l'oxygène et les nutriments dans le processus de respiration cellulaire pour synthétiser de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) (Luo et al., 2022). Cette énergie alimente toutes les activités cellulaires, dont celle du cerveau. Une diminution anormale de la quantité d'oxygène disponible dans les tissus et les organes du corps, nommée hypoxie, peut atteindre un niveau critique et entraîner la mort cellulaire. Considérant le rôle vital de l'oxygène, les mammifères ont développé des mécanismes adaptatifs pour faire face aux variations possibles des niveaux d'oxygène. Un de ces mécanismes importants est la protéine HIF1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha). HIF1 $\alpha$  est un facteur de transcription qui répond et participe à l'homéostasie de l'oxygène chez les mammifères, dont l'humain (Semenza, 2007). La protéine HIF1 $\alpha$  est synthétisée en continu dans les cellules. Sous niveau normal d'oxygène, HIF1 $\alpha$  est rapidement dégradée. Cependant, quand les niveaux d'oxygène diminuent, la dégradation de HIF1 $\alpha$  est inhibée et elle s'accumule (Semenza, 2007).

### ***2.5.2 Association entre l'hypoxie et les rythmes circadiens chez l'humain***

La protéine HIF1 $\alpha$  agit comme lien moléculaire entre le niveau d'oxygène et les horloges circadiennes. En effet, l'accumulation de HIF1 $\alpha$  signale à l'horloge de ralentir la phase circadienne et d'atténuer l'amplitude des oscillations, et ce, de manière dépendante de la dose de HIF1 $\alpha$  libérée (Wu et al., 2017). HIF1 $\alpha$  reprogramme donc les cellules en réponse à de faibles taux d'oxygène (Reinke & Asher, 2019). De plus, la transcription cellulaire du gène HIF1 $\alpha$  est directement régulée par l'horloge circadienne centrale (Wu et al., 2017). Une perturbation de l'horloge circadienne altère la voie de signalisation de HIF1 $\alpha$ , entraînant des modifications de l'expression des gènes cibles de HIF1 $\alpha$  impliqués dans diverses fonctions métaboliques (Peek

et al., 2017). La relation entre HIF1 $\alpha$  et les horloges circadiennes est donc bidirectionnelle. Ce lien moléculaire entre l'hypoxie et les horloges circadiennes suggère la possibilité que l'oxygène agisse comme synchroniseur externe tel que la lumière. C'est d'ailleurs ce qu'ont testé Adamovich, et al. (2017) dans leur étude portant sur la synchronisation des horloges circadiennes chez les rongeurs.

### **2.5.3 L'hypoxie comme méthode pour resynchroniser les rythmes circadiens**

Adamovich et al. (2017) ont démontré que le niveau d'oxygène agissait comme signal pour synchroniser les horloges circadiennes chez les rongeurs. Ces auteurs ont tout d'abord montré que les niveaux d'oxygène présentent des rythmes circadiens dans le sang et les tissus des rongeurs étudiés. Ensuite, ils ont démontré que plusieurs gènes de base de l'horloge répondaient au changement des niveaux d'oxygène et que le lien moléculaire entre l'oxygène et les horloges périphériques était le facteur de transcription HIF1 $\alpha$  (Adamovich et al., 2017). Sur la base de ces résultats, Adamovich et al. (2017) ont élaboré une étude visant à tester l'influence d'une diminution des niveaux d'oxygène dans l'environnement ambiant comme potentiel synchroniseur circadien. Le protocole consistait à simuler un décalage horaire chez deux groupes de souris, soit un groupe exposé à 2 heures d'oxygène réduit à 14% (hypoxie) au début de leur journée et un groupe exposé à un niveau constant de 21 % d'oxygène (niveau normal). Placées sous un cycle lumière-noirceur de 12h, les souris ont été soumises à une avance de 6 heures sur le cycle de lumière. Les résultats de leur étude ont montré que le groupe hypoxique s'est adapté significativement plus rapidement que le groupe à niveau d'oxygène normal, soit respectivement  $5.3 \pm 0.2$  jours et  $7.3 \pm 0.3$  jours. Les auteurs concluent que l'hypoxie a accéléré la récupération des souris dans un protocole de décalage horaire. En bref, les auteurs rapportent que le niveau d'oxygène agirait comme un signal pour réinitialiser les horloges circadiennes des souris par l'intermédiaire de HIF1 (Adamovich et al., 2017).

Puisque l'humain dispose du même « senseur » moléculaire à l'oxygène que chez les rongeurs, il est possible que l'hypoxie puisse également réinitialiser l'horloge circadienne chez

l'humain. À ce jour, aucune étude n'a encore testé le potentiel d'une exposition à de bas niveaux d'oxygène pour resynchroniser les rythmes circadiens chez l'humain.

## **2.6 Objectif et hypothèses de l'étude**

La présente étude vise à évaluer l'effet d'une exposition à des niveaux réduits d'oxygène sur la synchronisation des rythmes circadiens chez l'humain lors d'un protocole d'avance de phase circadienne. S'appuyant sur la littérature précédemment élaborée, les hypothèses suivantes seront examinées.

La première hypothèse est que lors d'un protocole d'avance de phase circadienne, l'exposition à des niveaux réduits d'oxygène favoriserait une avance de phase des rythmes circadiens de la température cutanée. La deuxième hypothèse est que l'hypoxie serait une méthode plus efficace que celle communément utilisée, c'est-à-dire la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène, pour favoriser une avance de phase des rythmes circadiens de la température corporelle.

## **Chapitre 3 - Méthodologie**

La présente étude s'insère dans un projet de recherche plus large. Ce projet a été conçu et mis en œuvre en mesurant trois marqueurs circadiens : 1) le rythme de la température cutanée, 2) la courbe de libération de la mélatonine en soirée, et 3) l'expression des gènes de l'horloge circadienne. Néanmoins, les coûts monétaires actuels associés aux analyses biologiques ont rendu pour le moment impossible l'analyse de la mélatonine et des gènes de l'horloge. Ainsi, pour la présente étude, seules les températures cutanées ont été examinées comme marqueurs circadiens.

### **3.1 Participant.e.s**

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient d'être âgé entre 18 à 35 ans. Les participant.e.s devaient également avoir un horaire de sommeil typique (aller au lit entre 22h00 et minuit et se lever entre 6h00 et 9h00) pour contrôler les individus présentant des préférences pour les horaires très tardifs le soir ou très tôt le matin. Leur durée de sommeil devait être d'en moyenne 7 à 9 heures par nuit afin de contrôler pour les petits et les gros dormeurs. Les femmes devaient prendre un contraceptif monophasique afin de stabiliser les variations hormonales durant le mois et d'éviter certains effets possibles du cycle menstruel sur le sommeil et les marqueurs physiologiques. Les participant.e.s ne devaient pas avoir traversé de fuseaux horaires pendant une période spécifique avant le début de leur participation à l'étude, à savoir au moins une semaine par heure de décalage horaire, afin de s'assurer que leurs rythmes circadiens naturels étaient rétablis. Les critères d'exclusion suivants étaient utilisés pour diminuer le risque de toutes interférences physiologiques et comportementales avec les mesures expérimentales: avoir des problèmes de sommeil, neurologiques, psychiatriques ou médicaux ; avoir des antécédents de dépression, d'anxiété ou de diabète ; prendre des médicaments sur ordonnance perturbant le sommeil ; faire des siestes régulières ; avoir effectué un travail posté au cours de la dernière année ; utiliser des drogues illicites, de la

nicotine ou consommer excessivement de la caféine ou de l'alcool ; et avoir un indice de masse corporel (IMC) en dehors de 18,5 à 29,9 kg/m<sup>2</sup>.

Au total, quinze participant.e.s âgés entre 20 et 29 ans (7 femmes et 8 hommes) ont été recrutés pour participer à l'étude. Une erreur de recrutement a inclus une participante malgré l'absence de contraceptif hormonal et le non-respect du critère d'IMC (31.8 kg/m<sup>2</sup>). Elle a tout de même été incluse dans les analyses en raison de son bon état de santé et du respect de tous les autres critères de sélection. Quatre participant.e.s se sont retirés du projet à diverses étapes du protocole de recherche. Parmi ces individus, deux ont déclaré avoir trop de conflits d'horaires, tandis qu'un autre a rapporté des difficultés à dormir au laboratoire ainsi que la présence de migraines la semaine suivant la condition hypoxique. Le dernier individu s'est retiré du projet en raison de problèmes de santé non liés au projet de recherche. Finalement, les données de deux participant.e.s n'ont pu être analysées en raison d'incidents techniques et méthodologiques. Ainsi, la taille finale de l'échantillon est de 9 participant.e.s.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche de l'Université d'Ottawa et de l'Université du Québec en Outaouais. Une compensation financière a été offerte en contrepartie de la participation à l'étude, soit de 75.00\$ pour la condition pré-expérimentale et 150.00\$ pour chacune des deux conditions expérimentales, pour un total de 375.00\$ par participant. Ce montant correspond globalement à une compensation d'environ 6\$/heure.

## **3.2 Procédure**

### **3.2.1 Procédure générale**

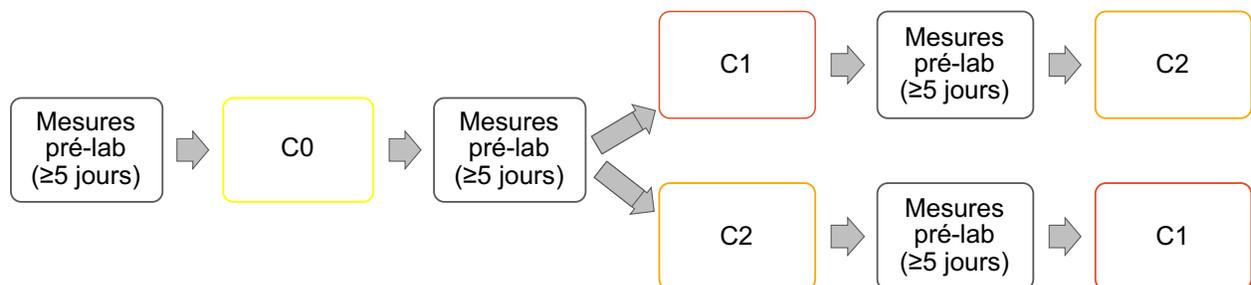
Les participant.e.s étaient recrutés à l'aide d'affiches installées à l'Université d'Ottawa et à l'Université du Québec en Outaouais, de messages partagés par courriels, de publications sur les médias sociaux (ex.: Facebook) ainsi que par du recrutement dans des classes de l'Université du Québec en Outaouais et de l'Université d'Ottawa. Un premier contact téléphonique permettait de déterminer si la personne satisfaisait les critères de sélection et le questionnaire de renseignements généraux était administré. Ensuite, une première rencontre en

personne avait lieu pour décrire le projet à la personne participante et signer le formulaire de consentement. Les participant.e.s étaient informés de tous les détails de l'étude, à l'exception de la durée de l'avance de phase induite afin d'éviter qu'elles, ils déduisent l'heure réelle pendant les conditions expérimentales. Elles, ils remplissaient quelques questionnaires durant cette rencontre.

Les participant.e.s prenaient ensuite part à trois séries de nuits (plan d'étude croisée) : une condition pré-expérimentale (C0) et deux conditions expérimentales de 48 heures consécutives, soit la condition 1 (C1) et la condition 2 (C2). Pour tenir compte des effets d'ordre, les conditions étaient contrebalancées de la manière suivante: 1) C0-C1-C2, 2) C0-C2-C1. La C0 était toujours la première puisqu'elle permettait une nuit de sommeil d'adaptation dans les conditions du laboratoire. Elle servait également à mesurer les marqueurs circadiens de base, c'est-à-dire la rythmicité intrinsèque des rythmes circadiens avant le début des conditions expérimentales. Un intervalle d'au moins 5 jours était nécessaire entre chaque condition expérimentale pour que les participant.e.s retrouvent leurs rythmes habituels suite aux manipulations en laboratoire. Cet intervalle comprenait également des mesures visant à caractériser le sommeil. La Figure 6 illustre la chronologie des conditions en laboratoire, incluant les mesures préalables.

**Figure 822**

*Schéma représentant la chronologie des conditions en laboratoire (C0, C1 et C2) et des mesures avant chaque condition (pré-lab)*



Dans les conditions expérimentales (C1 et C2), nous simulons un décalage horaire en avançant de 4 heures les synchronisateurs de l'environnement de la personne participante, soit l'heure des repas, l'heure du coucher du soleil (c.-à-d. lumière de l'environnement) ainsi que son heure du coucher et de lever. Les deux conditions expérimentales se déroulaient exactement de la même façon, à l'exception des méthodes de resynchronisation circadienne. La C1 utilisait une exposition à de faibles niveaux d'oxygène tandis que la C2 utilisait une exposition à la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène pour favoriser la resynchronisation des rythmes circadiens suite à l'avance de phase. Ceci avait pour but de comparer l'effet de l'exposition à de faibles niveaux d'oxygène sur la resynchronisation des rythmes circadiens aux méthodes plus classiques déjà existantes.

Une semaine avant la C0 ainsi qu'avant les conditions expérimentales (C1 et C2), les participant.e.s étaient invités à respecter un horaire veille-sommeil régulier, ce qui était vérifié par un agenda de sommeil et un appareil actigraphique pour mesurer objectivement le sommeil. Pendant cette période, les participant.e.s ne devaient pas faire de sieste et ne pas prendre de médicaments en vente libre. Trois jours avant les conditions en laboratoire, tous les participant.e.s devaient s'abstenir de faire de l'exercice physique d'intensité modérée à vigoureuse et de consommer de l'alcool, tandis qu'un seul café était permis le matin chez les consommateurs et consommatrices réguliers. L'heure à laquelle chaque élément du protocole était planifié, incluant les repas, l'administration de la mélatonine exogène, l'exposition à la lumière, la période d'hypoxie et les fenêtres de sommeil, étaient établies en tenant compte des heures habituelles de réveil et de coucher pour chacun des participant.e.s. Ces heures étaient calculées en utilisant les données de l'agenda de sommeil collectées avant la C0.

Toutes les conditions en laboratoire se déroulaient dans une salle sans indices de temps externe. Le niveau d'éclairage, soit de la lumière blanche à large spectre, était maintenu à 500 lux pendant la période d'éveil, abaissé à 30 lux au coucher du soleil et maintenu à un niveau près de l'obscurité (5 lux) pendant la période de sommeil. La température cutanée était

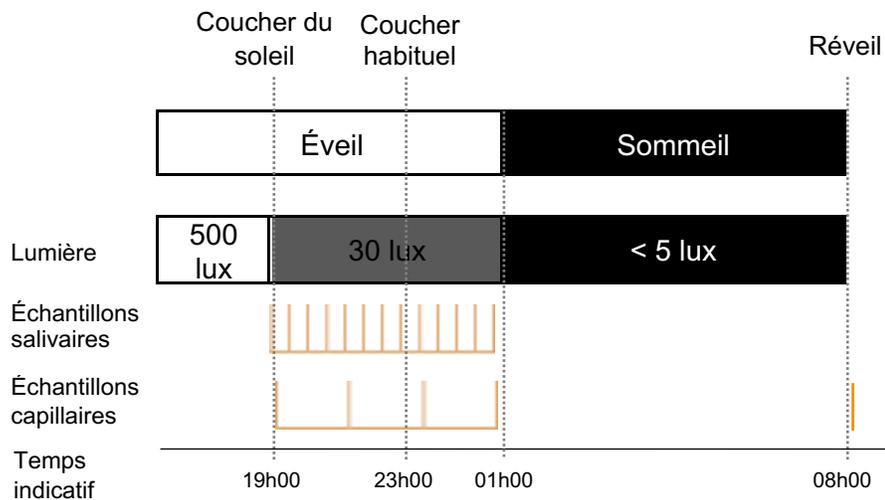
mesurée en permanence pendant les conditions en laboratoire à l'aide de capteurs de température cutanée sans fil iButtons (*Temperature Logging iButtons* de *iButtonLink*, WI, É.-U.). Durant leur séjour au laboratoire, les participant.e.s devaient également s'abstenir de faire de l'exercice physique, de consommer de la caféine (sauf un café permis le matin chez les consommateurs et consommatrices réguliers), de consommer de l'alcool et des aliments susceptibles de contaminer les échantillons de salive (Pandi-Perumal et al., 2007). Les repas étaient déterminés en tenant compte des besoins énergétiques quotidiens des participants.

### 3.2.2 Procédure détaillée

#### 3.2.2.1 Condition pré-expérimentale (Figure 7).

**Figure 1054**

Schéma représentant le moment des différentes mesures de la condition pré-expérimentale (C0)



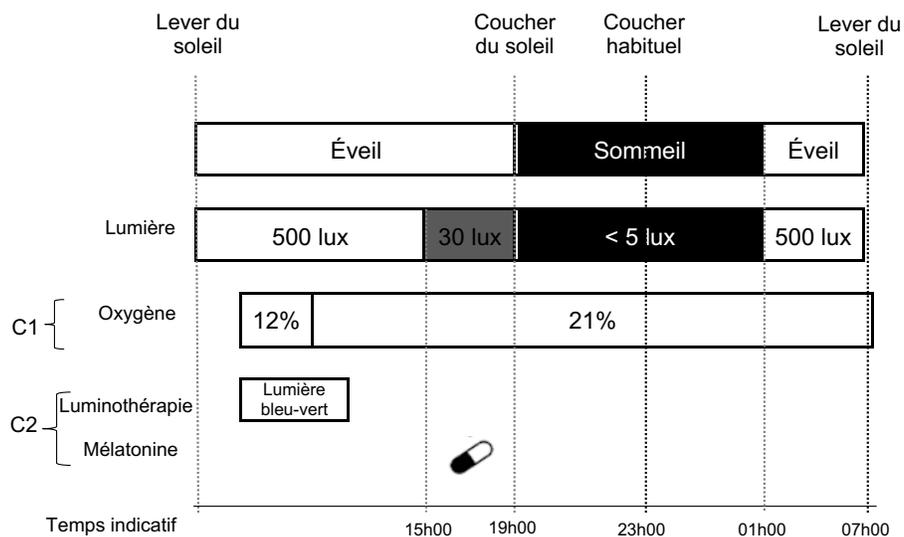
Après la semaine d'actigraphie, les participant.e.s se présentaient au laboratoire environ 6 heures avant leur heure habituelle du coucher. Une mesure de calorimétrie indirecte était d'abord effectuée, puis un repas leur était servi. Par la suite, les capteurs de température

cutanée étaient mis en place et la collecte des données de température débutait. La prise d'échantillons biologiques, impliquant la mélatonine salivaire et les follicules capillaires (pour la mesure de l'expression génique de marqueurs circadiens), débutait 4 heures avant l'heure du coucher habituelle jusqu'à 2 heures après l'heure de coucher. Pendant cette période, les participant.e.s restaient principalement en position assise ou inclinée dans leur lit, exposés à une luminosité de 30 lux, où seule la prise d'eau était autorisée (Pandi-Perumal et al., 2007). Ensuite, ils étaient autorisés à dormir pour un maximum de 8 heures sous un éclairage de 5 lux. Au réveil, des follicules capillaires étaient prélevés à nouveau sous une luminosité de 30 lux. Les participant.e.s avaient ensuite la possibilité de prendre une douche et leur déjeuner avant de quitter le laboratoire.

### 3.2.2.2 Manipulations expérimentales (jour 1) (Figure 8).

**Figure 1246**

*Schéma représentant le déroulement des conditions expérimentales (jour 1)*



Dans les deux conditions expérimentales, les participant.e.s se présentaient au laboratoire dans l'heure suivant leur heure habituelle de réveil le matin. À leur arrivée, ils

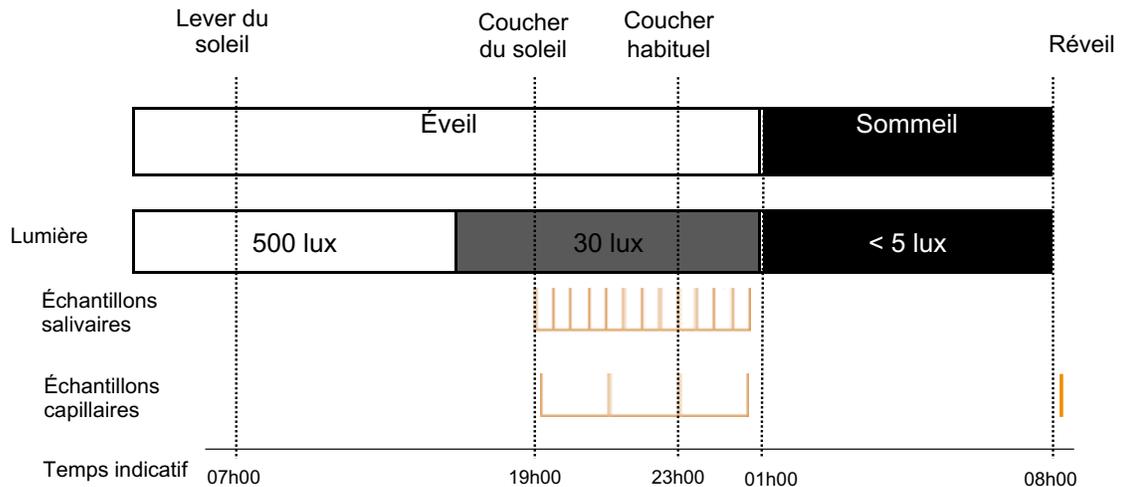
prenaient un déjeuner selon un nombre de calories préalablement déterminé. Cent-vingt minutes après leur heure habituelle de réveil, ils étaient soumis à l'une des deux conditions expérimentales (C1 ou C2). Dans C1, les participant.e.s étaient exposés pendant 2 heures à des taux d'oxygène réduits (environ 12%) par l'intermédiaire d'un masque (intervention hypoxique). Avant et après l'exposition, le participant ou la participante remplissait l'Échelle du Lac Louise. Pendant l'intervention, ils écoutaient des films sur un ordinateur portable. Dans la C2, les participant.e.s étaient exposés à la lumbinothérapie pendant 3 heures (à l'aide des lunettes Re-Timer) et une pilule orale de 5 mg de mélatonine exogène était administrée 6 heures avant l'heure habituelle du coucher. Pendant l'intervention de lumbinothérapie, ils pouvaient vaquer à leurs activités personnelles au sein du laboratoire (ex. lecture, écran, travail personnel, etc.). La combinaison de la lumbinothérapie et de la mélatonine exogène était utilisée pour induire un déphasage plus robuste qu'avec l'un ou l'autre des stimuli individuels, comme démontré dans l'article de Burke et al. (2013).

Au cours de la journée, les participant.e.s se livraient à leurs activités personnelles au sein du laboratoire, sans recours à aucun indice temporel. Les lumières étaient tamisées (30 lux) 4 heures plus tôt que le coucher du soleil habituel. Les participant.e.s devaient se coucher 4 heures avant l'heure habituelle du coucher, dans une pièce sombre (<5 lux). Ils avaient l'opportunité de dormir pendant une période de 8 heures et étaient réveillés 4 heures avant l'heure de leur réveil habituel.

### 3.2.2.3 Manipulations post-expérimentales (jour 2) (Figure 9).

**Figure 1358**

*Schéma représentant le déroulement des conditions expérimentales (jour 2)*



Au réveil, les lumières étaient ramenées à 30 lux et à plus de 500 lux 20 minutes après le réveil. Les participant.e.s pouvaient alors prendre une douche, s'habiller et déjeuner (pendant une période d'une heure). Le reste de la journée se déroulait comme la journée précédente, c'est-à-dire qu'ils pouvaient se livrer à leurs activités personnelles, leurs repas étaient servis 4 heures plus tôt et les lumières étaient tamisées à 30 lux 4 heures avant l'heure habituelle du coucher du soleil. En soirée, la période d'échantillonnage identique à celle de la C0 était employée pour mesurer les mêmes variables biologiques et les mesures étaient réalisées durant la même plage horaire. Les participant.e.s dormaient ensuite pour un maximum de 8 heures. Au réveil, des prélèvements de follicules capillaires étaient effectués à nouveau. Les participant.e.s avaient ensuite la possibilité de prendre une douche et déjeuner avant de quitter le laboratoire.

### **3.2.3 Interventions**

**3.2.3.1 Exposition à de l'air réduit en oxygène.** Les participant.e.s étaient exposés à de l'air réduit en oxygène par le biais d'un masque oro-nasal bien ajusté muni d'une valve de non-réinhalation Hans Rudolph (valve qui empêche de réinspirer le volume d'air expiré). Le masque était lié à un système de tubulures branchées à des extracteurs d'oxygène ( $O_2$  extractors (CAT12; Altitude Control Technologies, Lafayette, CO). Les extracteurs étaient ajustés pour atteindre une saturation en oxyhémoglobine ( $SpO_2$ ), qui est la mesure de la quantité d'oxygène liée à l'hémoglobine (une protéine présente dans le sang qui transporte l'oxygène des poumons aux organes), autour de 80%. Ceci correspond à une fraction d'inspiration d'oxygène ( $FiO_2$ ), qui est la concentration d'oxygène dans l'air, d'environ 12%, qui est comparable à l'air inspiré à 3900m d'altitude au-dessus du niveau de la mer (tel qu'à l'Aiguille du midi, Mont-Blanc, Charmonix, Suisse). L'utilisation de la  $SpO_2$  pour ajuster l'intensité de l'hypoxie a été choisie puisqu'il s'agit d'une approche plus individualisée que de fixer la  $FiO_2$ , qui ne tient pas compte de la variabilité des impacts physiologiques entre les individus (Soo et al., 2020). Deux heures après l'heure habituelle de lever, les participant.e.s devaient respirer de manière continue l'air généré par les extracteurs pendant une période totale et maximale de 120 minutes. La fréquence cardiaque (FC), qui est le nombre de battements du cœur par unité de temps, et le taux de  $SpO_2$  étaient mesurés en continu. Les participant.e.s étaient en position semi-inclinée dans un lit pendant l'exposition à l'hypoxie afin de prévenir toute chute éventuelle.

**3.2.3.2 Luminothérapie.** La luminothérapie était réalisée en utilisant des lunettes lumineuses Re-Timer (Re-Timer Pty Ltd, Adl, AU). Des diodes électroluminescentes montées sur le cadre inférieur de ces lunettes spéciales envoient une lumière d'une longueur d'onde d'environ 500 nm. La lumière de courte longueur d'onde (entre 435 et 540 nm) s'est montrée efficace pour avancer la phase circadienne (Warman et al., 2003; Wright et al., 2004). Cet appareil émet une intensité lumineuse de 506 Lux ( $\text{lumen/mètre}^2$ ), l'équivalent à la luminosité dans un bureau, et ce, lorsque mesurée à la surface de l'œil. Les valeurs d'éclairement a-opic

de l'appareil, équivalentes à la lumière du jour (D65), sont indiquées dans le Tableau 5 de l'Annexe C. Rappelons que la lumière bleue-verte nécessite une intensité lumineuse moindre que la lumière traditionnellement utilisée en luminothérapie (Warman et al., 2003). Les rayons ne sont pas aveuglants et il n'y a aucun risque associé à l'exposition à cette lumière. L'étude de Burke et al. (2013), présenté dans la revue de la littérature, a montré l'efficacité d'une intervention unique de luminothérapie d'une durée de 3h, administré seul ou combiné à la mélatonine exogène, pour avancer les rythmes circadiens. C'est en se basant sur cette étude que la durée de 3 heures de luminothérapie a été choisie. Au-delà de cette durée, les effets sur la phase circadienne sont de moins en moins importants (Chang et al., 2012). Pour respecter l'horaire habituel de sommeil à la maison et donner le temps aux participant.e.s de se rendre au laboratoire, l'administration de la luminothérapie débutait deux heures après l'heure habituelle du réveil. Cette période circadienne s'est montrée efficace pour avancer la phase circadienne (Janse van Rensburg et al., 2021).

**3.2.3.3 Mélatonine exogène.** Un comprimé de 5 mg de mélatonine exogène en vente libre (Adrien Gagnon, Santé Naturelle A.G. Ltée., Brossard, Qc., CA) était administré 6 heures avant l'heure habituelle de coucher des participant.e.s. Ce moment a été démontré comme étant optimal pour créer une avance de phase circadienne et cette dose s'est montrée efficace lorsqu'administrée une seule fois et combinée à la luminothérapie (Burke et al., 2013).

### **3.3 Mesures**

#### **3.3.1 Évaluation des critères d'inclusion et d'exclusion**

**3.3.1.1 Questionnaire de renseignements généraux.** Ce questionnaire maison permettait d'évaluer si le participant ou la participante répond aux critères de sélection. Il était administré lors d'un premier contact téléphonique.

**3.3.1.2 Morningness-eveningness questionnaire de Horne-Ostberg.** Il s'agit d'un questionnaire auto-rapporté mesurant le chronotype, qui est la préférence d'un individu pour l'horaire de sommeil ainsi que les moments de la journée préférés pour effectuer ses activités

quotidiennes (Nováková & Sumová, 2014). Il contient 19 questions à choix multiples sur les habitudes de sommeil et sur la préférence quant aux moments dans la journée pour accomplir certaines activités (Horne et Ostberg, 1976). Le score total indique si la personne est (a) nettement du matin (score 16-30), (b) légèrement du matin (31-41), (c) intermédiaire ou neutre (42-58), (d) légèrement du soir (59-69) et (e) nettement du soir (70-86). Le coefficient de Cronbach se situe entre 0.77 et 0.86 (Di Milia, Adan, Natale, & Randler, 2013). Ce questionnaire a été utilisé pour s'assurer que les participant.e.s ne présentaient pas un chronotype extrême, soit nettement matinal ou nettement de soir. Dans cette éventualité, ils étaient exclus de l'étude. Ce questionnaire était administré une seule fois au participant ou participante lors de la rencontre initiale.

### **3.3.2 Mesures de caractérisation des participants**

**3.3.2.1 Calorimétrie indirecte de repos.** Cette mesure permet de quantifier le métabolisme énergétique de repos, c'est-à-dire le nombre de calories qu'un individu consomme au repos dans une journée. Cette mesure a été utilisée pour offrir à chaque participant.e un régime eucalorique, c'est-à-dire un plan alimentaire lors des conditions expérimentales où le nombre de calories consommé est environ le même que celui dépensé. Pour assurer la précision de cette mesure, les participant.e.s devaient être à jeun *au moins* 4 heures avant la mesure, évitant ainsi les variations liées à la prise de nourriture. Pour ce faire, le participant.e. devait s'étendre pendant environ 30 minutes au cours desquelles nous avons mesuré la consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) et la production de dioxyde de carbone ( $VCO_2$ ) au repos à l'aide du chariot métabolique Vmax Encore 29 System (VIASYS Healthcare Inc., Yorba Linda, Calif., É.-U.). Les valeurs de  $VO_2$  and  $VCO_2$  ont été corrigées pour l'oxydation des protéines en utilisant la constante de 60 mg de protéines par minute. La dépense énergétique au repos fut calculée en utilisant des valeurs spécifiques pour les glucides et pour les lipides, comme décrit précédemment (Elia, 1991). Une fois le métabolisme énergétique de repos établi, ce dernier a été multiplié par 1.375, facteur de correction correspondant à un niveau faible d'activité

physique (environ 1–3 jours par semaine) (Harris & Benedict, 1918). Le régime eucalorique était appliqué pour éviter tout stress lié au déficit ou surplus calorique pouvant altérer certaines de nos mesures.

**3.3.2.2 Actigraphie.** L'actigraphe est un appareil qui ressemble à une montre-bracelet et qui est porté au poignet de la main non dominante. Cet appareil enregistre l'activité motrice ainsi que le niveau d'exposition à la lumière à l'aide d'un accéléromètre linéaire et d'un microprocesseur miniaturisé (*Motionlogger, Ambulatory Monitoring Inc.*, NY, É.-U.). Les caractéristiques psychométriques d'actigraphie sont reconnues par l'*American Sleep Disorders Association* pour leur utilisation dans la recherche sur le sommeil (Ancoli-Israel et al., 2003). L'actigraphe était utilisé pour mesurer objectivement le cycle veille-sommeil des participant.e.s. Ils le portaient pour une période d'une semaine consécutive avant la première condition en laboratoire, et ce, jusqu'à la fin de l'expérimentation. Il était possible de la retirer uniquement pendant la douche. Les mesures fournies par l'actigraphe (heure d'endormissement et heure réveil) permettaient de s'assurer que les participant.e.s maintenaient des horaires d'éveil-sommeil stables. Les moyennes de l'heure d'endormissement et de réveil, de la durée totale du sommeil et de l'efficacité du sommeil ont été extraites pour caractériser le sommeil des participant.e.s avant le début de l'expérimentation en laboratoire.

**3.3.2.3 Agenda de sommeil.** L'agenda de sommeil est un journal dans lequel les participant.e.s notent leurs habitudes de sommeil. Il était complété chaque matin pendant que le participant ou la participante portait l'actigraphe. L'agenda de sommeil servait à corroborer les données obtenues avec l'actigraphie ainsi qu'à établir l'heure habituelle de lever et de coucher des participant.e.s, sur lesquelles nous nous sommes appuyés pour élaborer l'emploi du temps en laboratoire.

**3.3.2.4 Échelle du Lac Louise.** Ce court questionnaire d'auto-évaluation a été développé pour estimer l'intensité du mal aigu des montagnes, c'est-à-dire les symptômes qui peuvent être ressentis en haute altitude (Roach et al., 2018). Dans le cadre de notre étude, il était utilisé afin

de documenter les symptômes possibles d'une exposition à un niveau réduit d'oxygène. Il était administré avant et après l'exposition à l'hypoxie. La version utilisée comporte quatre questions portant respectivement sur (a) les maux de tête, (b) symptômes gastro-intestinaux, (c) fatigue/faiblesse et (d) vertige/étourdissement. La personne doit indiquer la sévérité de ses symptômes sur une échelle de type Likert de 4 points, allant de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptôme sévère).

**3.3.2.5 Oxymètre pulsé.** L'oxymètre pulsé est un appareil qui a été utilisé pendant l'intervention hypoxique pour mesurer la FC et la SpO<sub>2</sub>. Le capteur de l'oxymètre pulsé Masimo Radical 7 unit (Masimo, Irvine, Calif., É.-U.) était placé au bout du doigt du participant et de la participante. L'appareil était alimenté électriquement et branché à un ordinateur pour enregistrer les résultats de FC et SpO<sub>2</sub> sur un logiciel maison. La fréquence d'enregistrement des données était fixée toutes les secondes ou toutes les 5 secondes. Le but était d'abord de s'assurer que la FC demeure normale et que la SpO<sub>2</sub> ne descende pas en dessous de 75% pendant l'expérimentation. À titre indicatif, sous des conditions de normoxie, c'est-à-dire où la FiO<sub>2</sub> est normale (autour de 21%), la SpO<sub>2</sub> se situe généralement entre 95 et 98% (Brooks et al., 2005). Rappelons que dans notre étude, la SpO<sub>2</sub> était maintenue volontairement autour de 80% pendant l'intervention hypoxique. Afin de vérifier l'efficacité de l'intervention d'hypoxie, un sous-échantillon de données sous normoxie a été prélevé chez 3 participant.e.s pendant moins de 5 minutes avant le début de l'intervention.

En raison d'un problème technique avec les appareils, les données de SpO<sub>2</sub> et de FC de trois des neuf participant.e.s sous hypoxie n'ont pas été enregistrées pendant les expérimentations. Les données de FC et la SpO<sub>2</sub> sous hypoxie ont été moyennées sous intervalles d'une minute, d'abord pour chaque participant.e individuellement, puis pour les 6 participant.e.s pour qui les données ont bien été enregistrées.

### **3.3.3 Mesure du marqueur circadien**

La température cutanée, plus précisément la Tdist et la Tprox, a été utilisée dans la présente étude comme marqueur circadien pour évaluer l'effet des interventions circadiennes. Elle était mesurée de façon continue à l'aide de *Temperature Logging iButtons* (iButtonLink, WI, É.-U.), qui sont de petites puces électroniques sans fil encapsulées dans un boîtier en acier inoxydable de la taille d'un bouton. Ils étaient collés sur la peau des participant.e.s à l'aide de ruban médical à six endroits (sous les clavicules, sur le dos des mains et sur le dos des pieds). Chaque *iButton* a un identifiant unique et une mémoire interne où ils stockent les données de températures enregistrées. Ils sont initialisés et téléchargés via un port USB branché sur l'ordinateur au logiciel *One WireViewer* (WI, É.-U.). Les données étaient enregistrées à une fréquence de 10 minutes, en degré Celsius avec une précision à trois décimales. Pour fins d'analyses, les données de températures ont été organisées de façon à ce que les horaires personnalisés de chacun des participant.e.s s'alignent selon leur heure habituelle de coucher, utilisée comme point de référence. Les analyses de température ont été faites avec les températures corrigées moyennes (entre le côté gauche et droit du corps) pour les mains, les pieds et les clavicules à chaque temps de mesure.

### **3.4 Analyses statistiques**

D'abord, des analyses descriptives (moyenne, écart-type, fréquence, maximum et minimum) ont été réalisées pour caractériser l'échantillon. Ensuite, des tests-t pour échantillons pairés ont été effectués entre l'état de normoxie et d'hypoxie sur la FC et la SpO<sub>2</sub> pour vérifier l'efficacité de l'intervention hypoxique et caractériser son impact physiologique. En outre, des tests-t pour échantillons pairés ont été effectués pour vérifier s'il y a une différence significative au niveau des symptômes ressentis suite à l'exposition aux niveaux réduits d'oxygène (mesuré avec l'Échelle du Lac Louise) avant et après l'intervention hypoxique. Ces analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM® SPSS® version 28.

Ensuite, la cartographie statistique paramétrique (SPM) a été utilisée pour comparer statistiquement les températures cutanées dans le temps (Friston et al., 2007). Cette méthode particulière permet de déterminer si les températures cutanées diffèrent de manière significative entre les conditions pour chaque point temporel donné, c'est-à-dire à tous les intervalles de 10 minutes. Des analyses SPM unidimensionnelles (SPM1d) de type ANOVA à mesures répétées ( $\alpha = .05$ ) ont été utilisées pour comparer l'évolution des températures cutanées entre les trois conditions pendant la prise d'échantillons biologiques en soirée (C0, C1 et C2) ( $\alpha = .05$ ). Cette période d'analyse choisie est basée sur l'étude de Kräuchi et al. (1997) afin d'observer l'augmentation de la température distale et la diminution de la température proximale en soirée, contrôlées par le système circadien. De plus, cette période correspond au moment de notre étude où la majorité des effets de masquage sont contrôlés. D'autre part, des analyses SPM1d de type test-t pour échantillons pairés bilatéraux ( $\alpha = .05$ ) ont été effectuées pour comparer l'évolution des températures cutanées entre les deux conditions expérimentales sur toute la durée de ces conditions (C1 et C2). Toutes les analyses SPM ont été effectuées en utilisant le code source ouvert `spm1d` (v.M.0.4.10, [www.spm1d.org](http://www.spm1d.org)) dans Matlab (R2022b, 9.13.0., The Mathworks Inc, Natick, MA).

Bien que la SPM émerge comme approche pour l'analyse temporelle des données physiologiques, elle demeure tout de même encore peu connue. Le paragraphe suivant vise donc à expliquer en quoi consiste ce type d'analyse. La SPM comprend quatre étapes, qui sont utilisées autant pour les analyses ANOVA et tests-t (De Ridder et al., 2013 ; Pataky et al., 2017). La première étape consiste à calculer la valeur de la statistique à chaque point de la série temporelle, c'est-à-dire F pour une l'ANOVA à mesures répétées et T pour le test-t pairés. En d'autres termes, pour chaque temps de mesure de la température (toutes les 10 minutes), une mesure statistique spécifique est calculée. L'ensemble de ces mesures crée ce qu'on appelle une « carte paramétrique statistique », qui met en évidence les variations d'amplitude de la température entre différentes conditions. La première étape de la SPM est simplement

une façon de quantifier et de représenter graphiquement les variations de température à travers le temps, en examinant chaque point de la série temporelle. Cette étape préliminaire est cruciale pour comprendre la distribution des données et identifier les tendances ou les différences significatives entre les conditions étudiées (Pataky et al., 2017). La deuxième étape consiste à estimer la régularité temporelle en utilisant ce qu'on appelle le « gradient temporel » (De Ridder et al., 2013). Le gradient temporel mesure essentiellement la variation de la statistique calculée à l'étape 1 à chaque point de la série temporelle. Une forte variation du gradient temporel peut indiquer des moments dans le temps où des changements significatifs se produisent. La troisième étape consiste à tester l'hypothèse nulle en calculant le seuil critique, au-delà duquel seulement 5% ( $\alpha$ ) des courbes aléatoires régulières devraient traverser le seuil de signification (Friston et al., 2007). Il est fréquent que plusieurs points adjacents de la courbe dépassent le seuil critique en raison de la prévisibilité des variations temporelles et de l'interdépendance des points voisins. Ceci est qualifié de « clusters supra-seuils » (Pataky et al., 2017). La dernière étape de la SPM consiste à anticiper la taille des clusters supra-seuils (via la théorie des champs aléatoires) et à calculer les valeurs de p spécifiques. Ces valeurs de p servent à mesurer la probabilité que ces clusters résultent simplement d'un processus aléatoire avec la même régularité temporelle (Adler et Taylor, 2007; Pataky et al., 2017).

## Chapitre 4 – Résultats

### 4.1 Statistiques descriptives

Le Tableau 2 présente les données descriptives de l'ensemble des participant.e.s, présentées selon la moyenne et son écart-type ou selon la fréquence d'observation.

L'échantillon final était constitué de 9 participant.e.s (4 hommes et 5 femmes) d'un âge moyen de 23 ans et caractérisé d'une adiposité normale (voir Tableau 2 pour les données détaillées).

Les données descriptives du sommeil des participant.e.s, mesurées avec les actigraphes pendant 3 à 8 jours avant le début de l'expérimentation en laboratoire, confirment qu'ils ont bien satisfait les critères d'inclusion pour le projet.

**Tableau 2**

*Caractéristiques des participant.e.s (n = 9)*

Variable	Donnée
Âge (années)	23.33 (1.87)
Poids (kg)	64.19 (15.74)
Taille (cm)	163.55 (17.66)
<b>Indice de masse corporel (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22.08 (4.17)
Masse grasse (%)	28.24 (7.23)
Masse grasse (kg)	19.11 (8.62)
Masse maigre (kg)	46.20 (9.72)
<b>Apport énergétique quotidien estimé (kcal)</b>	2303.00 (432.47)
<b>Sexe</b>	
Homme	4 (44.4%)
Femme	5 (55.6%)
<b>Occupation (temps plein)</b>	
Étudiant	7 (77.8%)
Travailleur	2 (22.2%)
<b>Sommeil avant le début de l'expérimentation</b>	
Heure d'endormissement	23:25 (0:58 )
Heure du réveil	7:21 (0:52)
Durée totale de la nuit (heure)	8.07 (0.54)
Efficacité du sommeil (%)	95.87 (2.55)

*Note.* Les variables sont exprimées en moyenne avec l'écart-type entre parenthèses ou en fréquence avec le pourcentage entre parenthèses. Durée totale de la nuit = durée de sommeil et des éveils; Efficacité de sommeil = proportion de la durée du sommeil (sans les éveils) par rapport à la durée totale de la nuit.  $n = 8$  pour la masse grasse et maigre et pour les données de sommeil.

## 4.2 Impact physiologique immédiat de l'intervention hypoxique

Les effets physiologiques de l'intervention hypoxique sont représentés au Tableau 3. Rappelons que les données qu'on retrouve dans le Tableau 3 sous l'état de normoxie sont la moyenne de la SpO<sub>2</sub> et de la FC quelques minutes avant le début de l'intervention pour le sous-échantillon de 3 participant.e.s.

**Tableau 3**

*Statistiques descriptives de l'intervention hypoxique*

	Moyenne	Écart-type	Min	Max
<b>Saturation en oxygène (%)</b>				
Normoxie	97.20	2.25	95.80	99.80
Hypoxie	81.22*	2.35	78.25	83.79
<b>Fréquence cardiaque (BPM)</b>				
Normoxie	85.93	10.99	77.00	98.20
Hypoxie	92.95*	13.29	79.89	115.20
<b>Échelle du Lac Louise</b>				
Maux de tête				
Avant	0	0	0	0
Après	0.7	0.8	0	2
Nausées				
Avant	0	0	0	0
Après	0.2	0.4	0	1
Faiblesse ou fatigue				
Avant	0.2	0.4	0	1
Après	1.7*	1.0	1	3
Vertige ou étourdissement				
Avant	0	0	0	0
Après	0.8	1.2	0	1

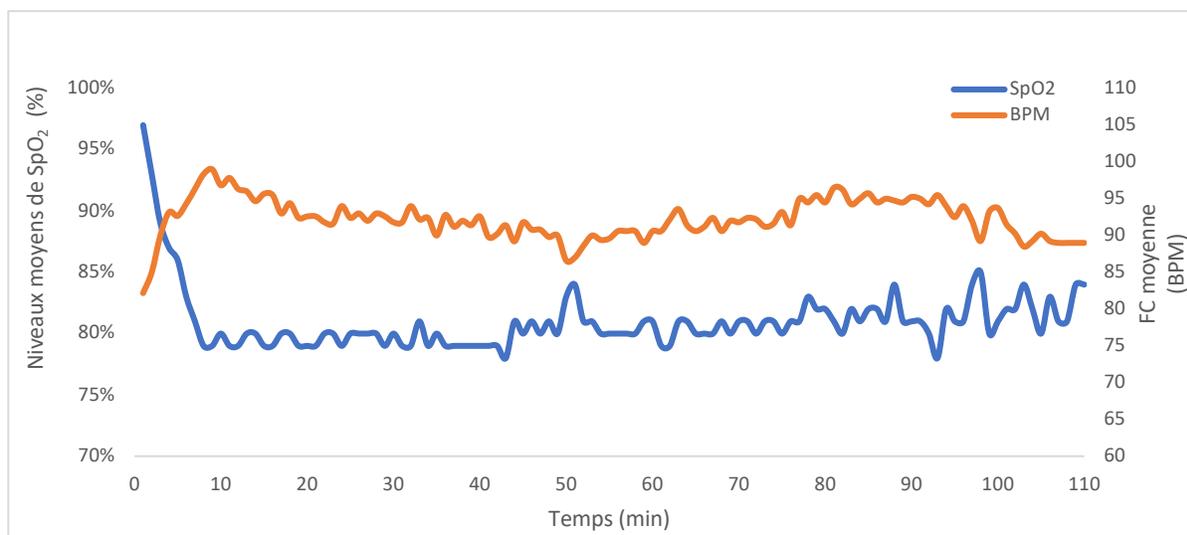
*Note.*  $n = 3$  pour les valeurs de normoxie ;  $n = 6$  pour les valeurs d'hypoxie et l'échelle du Lac Louise. BPM = Battement par minute. L'échelle du Lac Louise varie de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères). \* Différence significative ( $p < .05$ ) en comparaison aux valeurs avant/ après l'hypoxie ( $p < .05$ ).

L'évolution dans le temps du niveau de la SpO<sub>2</sub> et de la FC pendant l'exposition à l'hypoxie est illustrée à la Figure 10. Sous normoxie, le pourcentage moyen de SpO<sub>2</sub> était de  $97.20 \pm 2.25$  %. Comme anticipé, une diminution importante du niveau moyen de la SpO<sub>2</sub> dans le sang a été observée au cours des 10 premières minutes de l'exposition sous hypoxie (FiO<sub>2</sub> 12%). Le taux de SpO<sub>2</sub> est ensuite demeuré assez stable au cours de l'exposition sous hypoxie

(durée totale 2 heures), c'est-à-dire à  $81.22 \pm 2.35$  %. D'ailleurs, le taux de SpO<sub>2</sub> sous hypoxie était significativement plus faible que sous normoxie [ $t(2) = -16.82, p = .002; d = -9.71$ ]. La FC moyenne sous normoxie était de  $85.93 \pm 10.99$  BPM. Une hausse significative [ $t(2) = 3.63, p = .034; d = 2.09$ ] de la FC a été observée au cours des 10 premières minutes de l'exposition pour ensuite atteindre une stabilité tout au cours de l'exposition sous hypoxie ( $92.95 \pm 13.29$  BPM). D'autre part, les données descriptives de l'échelle du Lac Louise utilisées sont présentées au Tableau 3 (Roach et al., 2018). Les résultats montrent qu'en réponse à l'exposition à l'hypoxie, aucune différence significative n'a été observée pour les nausées [ $t(5) = -1.0, p = .182$ ] et les « vertiges ou étourdissements » [ $t(5) = -1.75, p = .071$ ]. Pour les maux de tête, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, elle est marginale [ $t(5) = -2.0, p = .051$ ]. Une augmentation significative des symptômes de « faiblesse ou fatigue » a toutefois été observée [ $t(5) = -3.0, p = .015; d = -1.23$ ].

### Figure 1470

*Dynamique entre le taux de saturation en oxygène et la fréquence cardiaque dans le temps pendant l'exposition de 2 heures sous hypoxie*



*Note.* La fraction d'inspiration d'oxygène (FiO<sub>2</sub>) était d'environ 12%. BPM = battement par minute

### **4.3 Nettoyage des données de température**

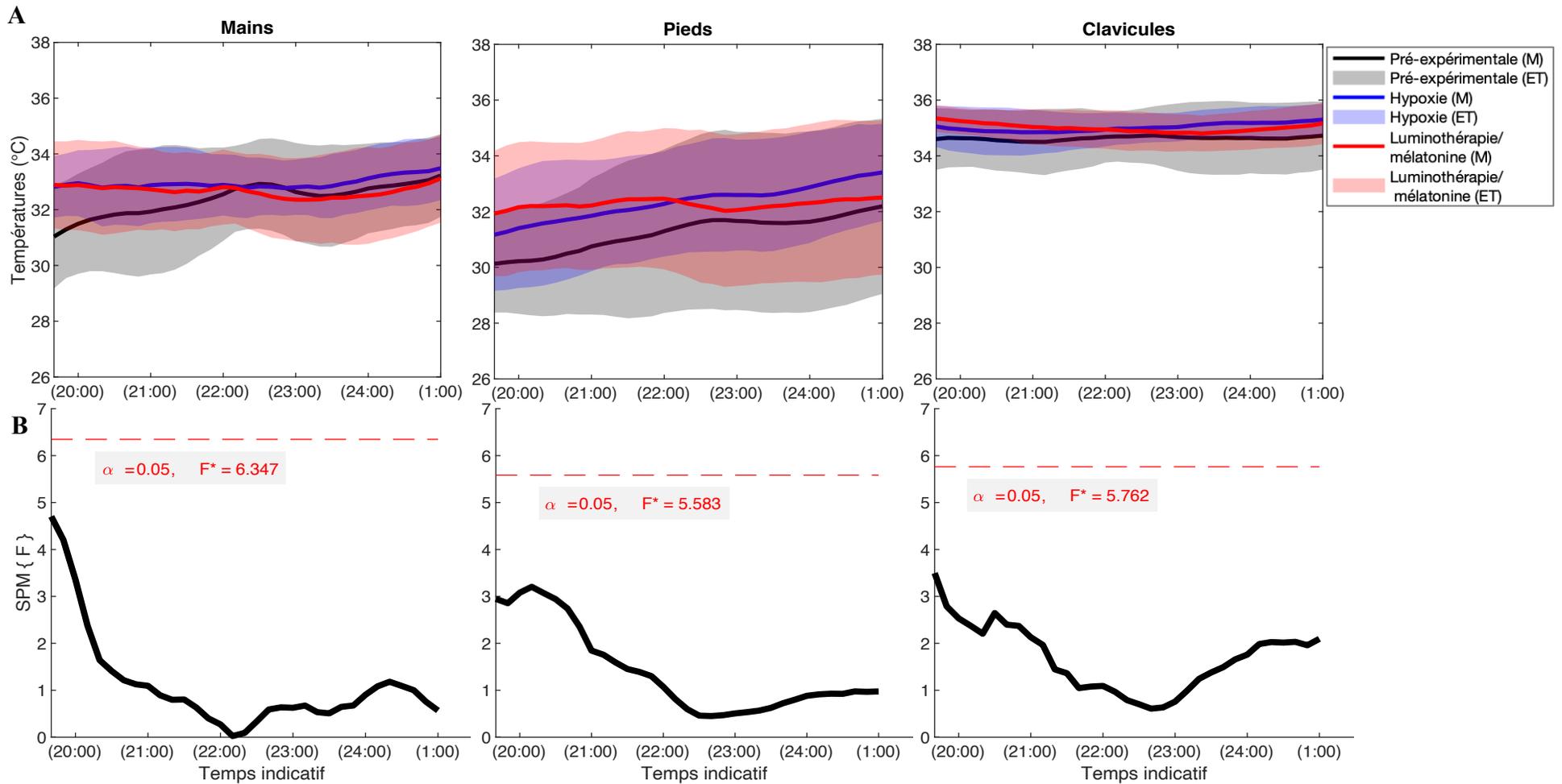
En nous référant à la méthodologie et aux travaux de Nixon (2023), nous avons utilisé un algorithme pour nettoyer les données et corriger les variations brèves et prononcées des températures cutanées. En fait, l'algorithme calcule la moyenne des fluctuations négatives et considère les fluctuations négatives avec une amplitude supérieure à cette moyenne comme des données manquantes. De même, les fluctuations positives dépassant 3 °C sont également traitées comme des données manquantes. Ces valeurs manquantes sont ensuite estimées via interpolation locale, puis les données finales de température sont obtenues via un lissage rectangulaire (fenêtre de 11 points) appliqué à l'ensemble des données (Fronczek, 2008; Nixon, 2023). Ensuite, la moyenne de températures entre le côté gauche et droit du corps a été calculée pour chacun des sites (clavicules, mains et pieds).

### **4.4 Comparaison des températures cutanées pendant la prise de mesures biologiques en soirée entre les conditions (C0, C1, C2)**

La moyenne et l'écart-type des températures cutanées mesurées pendant la prise des mesures biologiques en soirée pour l'ensemble des participant.e.s sont représentés à la Figure 11A selon les conditions en laboratoire C0, C1 et C2. Comme le protocole a été adapté à l'horaire de sommeil de chaque participant.e, les heures indiquées à la Figure 11 sont uniquement à titre indicatif. Les analyses SPM de type ANOVA à mesures répétées indiquent une absence de différence significative intra-sujet entre les conditions au niveau des températures cutanées mesurées dans le temps, tant au niveau des températures des mains, des pieds et des clavicules (Figure 11B).

**Figure 1582**

Températures cutanées moyennes au niveau des mains, pieds et clavicules selon les conditions Pré-expérimentale, Hypoxie ou Luminothérapie /mélatonine exogène en fonction du temps pendant la période d'échantillonnage en soirée (panneau 11A). Analyses SPM ANOVA à mesures répétées (panneau 11B)



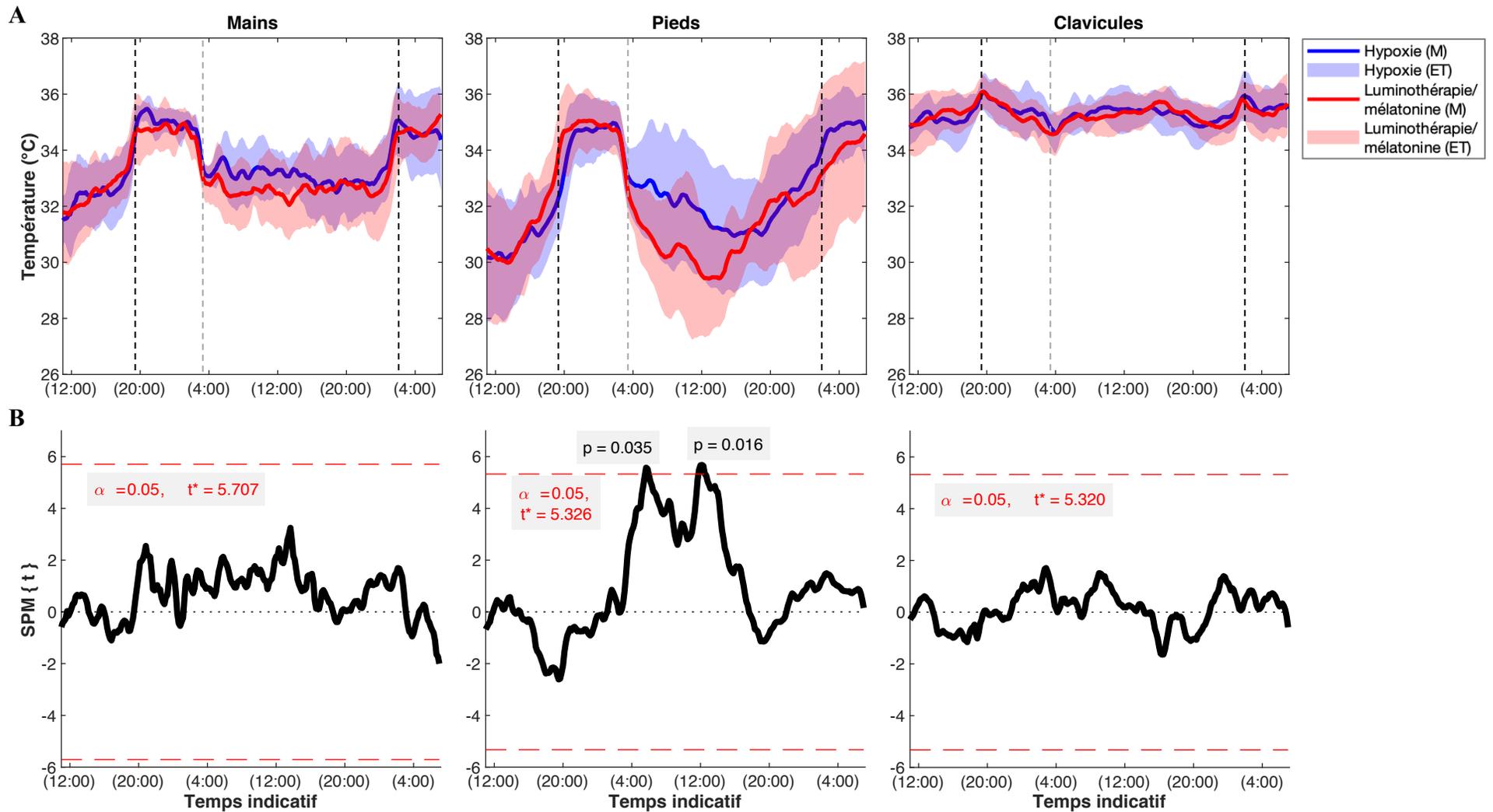
Note. Valeurs F des analyses SPM à partir d'une ANOVA à mesures répétées selon les sites, où la ligne pointillée rouge représente le seuil critique. Le temps est à titre indicatif seulement, où 23:00 représente l'heure habituelle du couché. SPM = cartographie statistique paramétrique.

#### **4.5 Comparaison des températures cutanées entre les conditions expérimentales (C1 et C2)**

La moyenne et l'écart-type des températures mesurées pour toute la durée des conditions d'hypoxie et de luminothérapie + mélatonine exogène sont illustrés à la Figure 12A. Aucune différence statistique significative des températures moyennes cutanées mesurées au niveau des mains a été observée entre les conditions à travers le temps. Au niveau des pieds, les résultats montrent que le seuil critique de 5.326 a été dépassé à 5h40 am lors de la nuit 1 avec une probabilité de  $p = .035$  ainsi qu'à midi le jour 2 avec une probabilité de  $p = .016$ . Ces résultats indiquent que la température des pieds dans la condition d'hypoxie a été significativement plus élevée que celle de la condition de luminothérapie + mélatonine exogène (Figure 12B) pour ces deux moments spécifiques le lendemain de la condition expérimentale. Les seuils critiques n'ont pas été atteints pour les températures moyennes cutanées mesurées au niveau des clavicules, indiquant une absence de différence significative intra-sujet entre les deux conditions à travers le temps (Figure 12B).

**Figure 1645**

Températures cutanées moyennes au niveau des mains, pieds et clavicules selon les conditions Hypoxie ou Luminothérapie /mélatonine exogène en fonction du temps pour toute la durée du testing (panneau 12A). Analyses SPM Test t pour échantillons pairés (panneau 12B)



*Note.* Valeurs t des analyses SPM à partir d'un test t pour échantillons pairés selon les sites, où la ligne pointillée rouge représente le seuil critique. La ligne pointillée noire et la ligne pointillée grise indique respectivement le moment du coucher et le moment du réveil. Le temps est à titre indicatif seulement, où 23h00 représente l'heure habituelle du coucher. SPM = cartographie statistique paramétrique.

## Chapitre 5 - Discussion

Le présent essai doctoral avait pour objectif d'explorer l'effet de l'exposition à des niveaux réduits d'oxygène sur la synchronisation des rythmes circadiens chez l'humain. Plus précisément, un protocole d'avance de phase a été utilisé pour tester cet effet et le comparer à une intervention déjà utilisée, la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène. L'effet de ces interventions a été évalué en mesurant leurs impacts sur des marqueurs circadiens. Alors que trois marqueurs circadiens devaient à l'origine être quantifiés au cours de ce projet de recherche, seule la température cutanée est rapportée dans le présent essai. Les coûts élevés associés à l'analyse de la mélatonine exogène par échantillons salivaires (~\$12,000) et l'expression des gènes de l'horloge circadienne à partir de follicules de cheveux (~\$3,000), sans inclure la rémunération du temps des professionnels de recherche pour les analyses biologiques, expliquent les difficultés rencontrées pour obtenir les données de ces marqueurs circadiens dans le cadre de la présente étude.

Dans l'ensemble, nos travaux indiquent qu'aucune différence significative n'est observée au niveau des températures cutanées mesurées pendant la période d'échantillonnage en soirée entre les C0 (Pré-expérimentale), C1 (Hypoxie) et C2 (Luminothérapie/ mélatonine exogène). Ces résultats infirment notre première hypothèse selon laquelle une exposition à des niveaux réduits d'oxygène favoriserait une avance de phase des rythmes circadiens de la température cutanée. Ces résultats ne soutiennent pas non plus la deuxième hypothèse selon laquelle l'hypoxie serait une méthode plus efficace que la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène pour favoriser une avance de phase accélérée des rythmes circadiens de la température cutanée. D'autre part, l'analyse des données sur l'ensemble des conditions expérimentales (C1 et C2) a démontré que la température des pieds à deux moments spécifiques était plus élevée lors de la C1 le lendemain des manipulations expérimentales. Des explications potentielles des résultats sont détaillées dans les prochains paragraphes.

Il convient tout d'abord de souligner que la taille limitée de notre échantillon, composé de 9 participants, pourrait avoir influencé la capacité à détecter des différences significatives. Il est ainsi possible qu'un nombre plus élevé de participants aurait pu conduire à des résultats plus probants. Cette limite doit être prise en considération lors de la lecture de cet essai, car elle contribue à nuancer les conclusions obtenues.

### **5.1 L'hypoxie comme facteur de réinitialisation des horloges circadiennes chez le rongeur vs chez l'humain**

Les approches traditionnelles visant la resynchronisation circadienne telles que la luminothérapie et la mélatonine exogène demandent généralement plusieurs jours d'intervention. Cependant, ces approches ne sont pas toujours pratiques ni réalistes pour les individus. Notre protocole expérimental découle de notre volonté à trouver une méthode plus efficace et rapide pour ajuster les rythmes circadiens des individus confrontés à une désynchronisation circadienne, comme le décalage horaire. Contrairement aux approches conventionnelles qui nécessitent des changements dans la routine pendant plusieurs jours avant le voyage, le protocole proposé ici impliquerait une seule exposition à l'hypoxie le jour même du voyage. L'objectif était donc d'explorer si cette intervention novatrice pourrait être aussi efficace, voire plus, que des méthodes classiques telles que la luminothérapie et la mélatonine exogène.

C'est en s'appuyant sur la méthodologie et les résultats d'Adamovich et al. (2017) que nous avons conçu le protocole de recherche du présent essai, tout en tenant compte de certaines contraintes chez l'humain. À cet effet, nous avons élaboré un protocole de simulation de décalage horaire, similaire à l'étude d'Adamovich et al. (2017), pour tester les effets de l'hypoxie sur la resynchronisation des rythmes circadiens. Contrairement aux résultats d'Adamovich et al. (2017), les résultats de notre étude exploratoire ne nous permettent pas de conclure à une avance de phase circadienne suite à l'intervention hypoxique. Plusieurs raisons peuvent être à l'origine de cette divergence de résultats et sont discutées ci-dessous.

Tout d'abord, Adamovich et al. (2017) ont démontré, en utilisant le modèle de la souris, que l'hypoxie agirait comme un signal pour réinitialiser les horloges circadiennes par l'intermédiaire de HIF1. Pour ce faire, ils ont examiné l'effet de l'hypoxie sur l'activité motrice volontaire des souris sous différentes conditions lumière-obscurité. Les souris soumises à des cycles lumière-obscurité stables de 12h démontraient des rythmes circadiens comportementaux stables, où la phase active débutait toutes les 24 heures en même temps que la période d'obscurité. Leurs résultats ont montré qu'une exposition de 12h sous hypoxie (16% d'O<sub>2</sub>) juste avant l'avance de phase accélérerait significativement l'adaptation comportementale des souris. Ils ont aussi montré que même une courte exposition de 2h sous hypoxie à 14% de FiO<sub>2</sub>, administrée au début de l'avance de phase lors de la période d'obscurité, accélérerait significativement l'adaptation circadienne.

Or, dans l'étude d'Adamovich et al. (2017), l'évaluation de la phase circadienne par le biais de l'activité motrice comme marqueur circadien s'est déroulée sur plusieurs jours, tandis que dans notre étude, nous avons évalué la phase uniquement le lendemain des interventions. Cette différence pourrait expliquer pourquoi nous n'avons pas observé d'effet de l'hypoxie dans notre étude. En effet, il est possible, contrairement à notre hypothèse, que les effets de l'hypoxie sur le système circadien se manifestent lentement et ne soient pas observables le jour suivant l'intervention. Cette observation suggère la nécessité d'étudier les effets de l'hypoxie sur une période prolongée de plusieurs jours. D'autre part, plusieurs études ont montré que les effets d'avance de phase de la luminothérapie et de la mélatonine exogène sont observables dès le lendemain des interventions, ce qui diffère de nos résultats obtenus avec ces mêmes méthodes (Burke et al., 2013; Paul et al., 2011). Il convient également de noter que le fait d'avancer les synchronisateurs de l'environnement, tel que réalisé dans notre protocole de décalage horaire, favorise un réalignement naturel du système circadien, qui est estimé à une avance d'environ une heure par jour (Janse van Rensburg et al., 2021). Une exploration plus

approfondie des interventions circadiennes réalisées apparaît nécessaire pour comprendre pleinement l'absence de résultat significatif dans notre étude.

## **5.2 Intervention sous hypoxie**

Comme indiqué dans les travaux d'Adamovich et al. (2017), une exposition de 2h à 14% de  $FiO_2$  s'est montrée suffisante pour entraîner une resynchronisation de l'horloge circadienne chez des souris soumises à une avance de phase de 6h. Cette même intervention sous hypoxie a été utilisée dans notre étude. Plus précisément, nous avons choisi une approche individualisée en maintenant le taux de  $SpO_2$  à environ 80%. Les travaux d'Adamovich ne rapportent pas le taux de  $SpO_2$  des souris lors de l'exposition à l'hypoxie, rendant ainsi difficile de comparer l'intensité de l'exposition à l'hypoxie entre cette étude et la nôtre. Une étude chez les rongeurs a montré qu'une  $FiO_2$  de 15% induisait un taux de  $SpO_2$  moyen de 81.4% tandis qu'une  $FiO_2$  de 12% induisait un taux de  $SpO_2$  moyen de 72.9% (Morgan et al., 2014). Par conséquent, il est plausible de croire qu'une  $FiO_2$  de 14% utilisée dans l'étude d'Adamovich et al. (2017) a induit un taux de  $SpO_2$  aux environs de 80%, une valeur comparable à ce que nous avons observé chez nos participants ( $81.22 \pm 2.35 \%$ ). Ainsi, notre intervention hypoxique semble similaire à celle réalisée chez les souris dans l'étude d'Adamovich et al. (2017) et a le potentiel d'avoir induit les effets physiologiques attendus chez l'humain. Ceci suggère que l'absence de différence significative entre la condition hypoxique et la condition préexpérimentale ne résulte probablement pas d'une différence dans l'intensité de l'intervention hypoxique. Toutefois, nous ignorons si la sensibilité à l'hypoxie diffère entre les rongeurs et les humains. Par conséquent, il n'est pas possible d'exclure la possibilité que les humains aient besoin d'un seuil différent de celui des rongeurs pour que leur horloge soit affectée par l'hypoxie. Il convient également de souligner que les souris dans l'étude d'Adamovich et al. (2017) ont été exposées à l'hypoxie lors de la phase nocturne, moment où les souris sont actives, alors qu'au cours de notre protocole, les participants étaient au repos en position semi-inclinée. Le niveau accru d'activité des souris en phase active augmente leurs besoins en

oxygène, ce qui pourrait donc avoir affecté à la baisse le taux de SpO<sub>2</sub>. Cette probabilité est toutefois faible considérant que les rongeurs présentent une meilleure efficacité d'échange des gaz dans leurs poumons lorsqu'ils font de l'exercice sous normoxie ou sous hypoxie que l'humain, leur permettant d'augmenter la quantité d'oxygène dans leur sang (Gonzalez & Kuwahira, 2018).

Un autre élément important à considérer est que le moment d'exposition à la session hypoxique a été déterminé en se basant sur les travaux d'Adamovich et al. (2017) et il a donc été adapté aux humains. L'intervention de 2 heures d'hypoxie d'Adamovich et al. (2017) a débuté au début de la période d'obscurité, correspondant à la phase active chez le rongeur. Aucune justification pour le choix de ce moment spécifique n'a toutefois été donnée par les auteurs. Malgré tout, cette approche fut bénéfique pour favoriser le recouvrement du rythme circadien à un protocole d'avance de phase. Nous avons donc également débuté notre intervention hypoxique au début de la phase active chez l'humain, c'est-à-dire le matin. Pour permettre aux participant.e.s de maintenir leur horaire de sommeil habituel, d'effectuer le trajet domicile-laboratoire et de déjeuner au laboratoire, l'intervention hypoxique a débuté 2 heures après l'heure habituelle du réveil. Cette période correspond d'ailleurs à celle qui engendre une avance de phase selon la CRP de la luminothérapie. Ce moment a donc été choisi pour que les sessions sous hypoxie et sous luminothérapie débutent à la même heure, permettant ainsi de bien comparer leurs effets.

Il est bien connu que le moment d'administration joue un rôle important dans l'efficacité des interventions circadiennes comme la luminothérapie et la mélatonine exogène (Emens et Burgess, 2015). Il est possible que l'hypoxie, tout comme ces interventions, suive une CRP, suggérant ainsi que le moment d'administration de l'hypoxie pourrait influencer son efficacité et la direction du déplacement circadien. Cependant, rares sont les études qui ont examiné les impacts de l'hypoxie sur la synchronisation du système circadien, et à notre connaissance, aucune publication n'a établi une réponse de phase continue spécifique à l'hypoxie. Une

récente étude chez le rongeur a néanmoins révélé que le moment d'exposition à l'hypoxie (soit pendant la période de lumière ou celle d'obscurité) modifie une part de la réponse des gènes de l'horloge, avec une variation entre les tissus (Manella et al., 2020). Cette réponse semble être principalement régulée par les horloges circadiennes, indépendamment du cycle lumière-obscurité (Manella et al., 2020). Il semble ainsi bel et bien exister un lien entre le moment de l'exposition à l'hypoxie et la réponse des horloges circadiennes. D'autre part, Manella et al. (2020) ont également montré chez le rongeur que l'exposition à l'hypoxie aiguë (6% d'O<sub>2</sub> durant 4h) pendant la période de lumière déplace la phase circadienne, et ce, de façon spécifique au tissu : elle a induit une avance de la phase circadienne dans les poumons et les reins, tandis que la phase circadienne du foie était retardée. Ainsi, une exposition à l'hypoxie semble être en mesure de déplacer la phase circadienne, mais de façon différente entre les horloges circadiennes des tissus (Manella et al., 2020). Comme cette étude a été réalisée pour un seul moment circadien, l'impact du moment d'administration spécifiquement sur la phase circadienne demeure inconnu.

Chez l'humain, très peu d'études ont testé l'effet de l'hypoxie sur le système circadien. Une étude exposant des participants à une légère hypoxie hypobare, simulant les conditions d'un vol d'avion à 8 000 pieds et à 12 000 pieds d'altitude, de 8h00 à 16h00 sur une période de 8 heures, a révélé des altérations dans les rythmes circadiens de la TCC et de la mélatonine endogène, qui persistent au-delà de 24 heures (Coste et al., 2009). Les résultats de cette étude suggèrent qu'une exposition à l'hypoxie pendant la phase active entraîne un délai de phase, ce qui corrobore les hypothèses d'études antérieures de ces chercheurs (Coste et al., 2004a; Coste et al., 2004b; Coste et al., 2005). Cependant, l'hypoxie a encore une fois été administrée à un seul moment. Il serait pertinent d'investiguer directement comment le moment d'administration de l'hypoxie affecte l'ampleur et la direction du déplacement de la phase circadienne.

Déterminer si l'hypoxie suit une CRP apparaît la meilleure approche pour comprendre son effet sur la phase circadienne. Les connaissances actuelles chez les rongeurs sont limitées et l'extrapolation chez l'humain demeure ainsi difficile. Bien que nous disposions des mêmes régulateurs pour l'homéostasie de l'oxygène au niveau cellulaire (HIF1), les différences entre les rythmes circadiens de consommation d'oxygène des rongeurs nocturnes et des humains diurnes soulèvent des interrogations sur la validité du modèle rongeur pour prédire la réponse humaine à l'hypoxie. Si l'hypoxie suit effectivement une CRP, on se questionne si celle des humains est différente de celle des rongeurs, compte tenu de leurs rythmes circadiens distincts. De plus, l'impact direct de l'hypoxie spécifiquement sur l'horloge centrale demeure inconnu, justifiant ainsi la pertinence d'établir une CRP de l'hypoxie non seulement sur les horloges périphériques, mais aussi sur l'horloge centrale, tant chez les rongeurs que chez l'humain. Cette démarche permettrait de mieux comprendre la réponse circadienne à l'hypoxie et son application potentielle dans la régulation et le déplacement des rythmes circadiens. En bref, l'absence de résultats significatifs pourrait être liée au moment d'administration de l'exposition à l'hypoxie.

### **5.3 Luminothérapie et mélatonine exogène**

La luminothérapie et la mélatonine exogène sont des méthodes bien connues pour resynchroniser les rythmes circadiens, ce pour quoi nous les avons utilisées pour comparer leurs effets combinés à ceux de l'intervention d'hypoxie. Les résultats n'indiquent toutefois aucune différence significative entre les températures prises en soirée, suggérant ainsi que l'intervention de luminothérapie et mélatonine exogène n'aurait pas avancé la phase par rapport aux données pré-expérimentales ni aux données suivant l'intervention hypoxique.

L'efficacité de la luminothérapie et mélatonine exogène seule ou combinée pour déplacer la phase circadienne du DLMO est pourtant bien démontrée dans la littérature (Cheng et al., 2021). En effet, Burke et al. (2013) ont montré que pour un seul jour de traitement, la luminothérapie (3 heures à 3000 lux débutant 1 h avant l'heure habituelle du lever) induit une

avance de phase du DLMO de 0.70 heure tandis que la mélatonine exogène (5mg administrés 5.75 heures avant l'heure habituelle du coucher) induit une avance de phase du DLMO de 0.62 heure. La combinaison des deux interventions a permis une avance de phase moyenne de 1.13 h (Burke et al., 2013). De plus, Paul et al. (2011) ont démontré que 1 heure de lumière vive le matin (350 lux, lumière verte) a engendré une avance de phase du DLMO non significative de 0.31 heure tandis qu'une seule dose de 3 mg de mélatonine exogène pris à 16h00 a produit une avance de phase du DLMO de 0.72 heure. La combinaison de la luminothérapie et la mélatonine exogène a engendré une avance de phase de 1.04 heure (Paul et al. 2011). L'efficacité d'un seul traitement combiné de luminothérapie et mélatonine exogène pour avancer la phase circadienne est donc bien démontrée (Cheng et al., 2021).

Dans notre étude, la luminothérapie a été administrée 2 heures après l'heure habituelle de réveil. Il a été montré que la luminothérapie permet de déplacer la phase circadienne lorsqu'elle est administrée dans une fenêtre allant jusqu'à 6 heures avant ou après le nadir de la TCC, avec une efficacité maximale observée de 0 à 3 heures du nadir de la TCC (Janse van Rensburg et al., 2021). Dans notre étude, elle a été administrée à approximativement 4 heures du nadir de la TCC, un moment plus éloigné de ce nadir que dans les études de Burke et al. (2013) et Paul et al. (2011), pouvant suggérer une légère diminution de son efficacité par rapport à ces études. Néanmoins, elle devrait tout de même s'être montrée efficace considérant qu'elle se situe toujours dans la fenêtre de 6 heures (Janse van Rensburg et al., 2021). Ce moment spécifique a été choisi pour respecter l'horaire de sommeil habituel des participants et de leur donner le temps de se rendre au laboratoire. Nous avons utilisé des lunettes lumineuses Re-Timer qui émettent une lumière bleue-verte avec une longueur d'onde de 500 nanomètres. Cette longueur d'onde est utilisée puisque les CGRip sont davantage sensibles à de courtes longueurs d'onde et qu'elle aurait un plus grand effet pour avancer les horloges circadiennes en comparaison aux longueurs d'onde plus longues (Gooley, 2018; Wright et al., 2004). Comme il a été démontré que la lumière bleue-verte nécessite une moindre intensité lumineuse pour

produire un déphasage circadien similaire, l'intensité lumineuse des lunettes Re-Timer est de 506 lux (Warman et al., 2003). La luminothérapie était de 3 heures puisque cette durée s'est montrée efficace dans l'étude de Burke et al. (2013). Ainsi, bien que la luminothérapie ait été administrée un peu plus tard que dans certaines études, l'absence d'effet de l'intervention de luminothérapie dans notre étude demeure difficile à expliquer.

D'autre part, la mélatonine exogène dans notre étude a été administrée à une dose de 5 mg, 6 heures avant l'heure habituelle du coucher, pour reproduire ce qui a été fait dans l'étude de Burke et al. (2013). Des travaux antérieurs ont démontré que le moment d'administration optimal dépend de la dose, les doses plus élevées montrant un meilleur effet lorsqu'administrées plus éloignées du DLMO, et les doses plus faibles ayant un effet accru lorsqu'administrées près du DLMO (Burgess et al., 2010). Selon Burgess et al. (2008), une dose de 3 mg offre un déplacement circadien optimal en avançant l'horloge lorsqu'elle est administrée 5 heures avant le DLMO. Ainsi, on aurait pu s'attendre à obtenir des résultats similaires que ceux engendrés par la mélatonine exogène dans l'étude de Burke et al. (2013). D'autre part, il convient de noter que des études ont montré une variabilité de la concentration des comprimés de mélatonine exogène vendus en vente libre, ce qui soulève la possibilité que les doses administrées ne correspondaient pas exactement à 5 mg (Grigg-Damberger & Ianakieva, 2017).

Ceci dit, en se basant sur les études de Burke et al. (2013) et Paul et al. (2011), il est possible d'estimer qu'une avance de phase de 0.62 heure à 1.13 heure aurait pu être anticipée, d'autant plus considérant que nous avons également fait un protocole de décalage horaire qui est à lui seul généralement associé à une avance de phase. Toutefois, une différence entre ces études et la nôtre réside dans le choix du marqueur circadien utilisé pour évaluer les effets de ces interventions. Alors qu'ils ont utilisé le DLMO, nous avons plutôt utilisé la température cutanée.

Des études ont permis de valider l'utilisation de la température cutanée comme marqueur circadien (Kräuchi et Wirz-Justice, 1994; Kräuchi et al. 1997; Cuesta et al., 2017). Ces travaux ont montré que la phase des rythmes circadiens de la température cutanée change de façon concomitante avec celle des rythmes de la TCC et de la mélatonine. De plus, la phase peut être déplacée de façon similaire à celle des autres marqueurs circadiens avec la luminothérapie et la mélatonine exogène (Kräuchi et al. 1997; Cuesta et al., 2017). Cuesta et al. (2017) ont montré que plusieurs jours de luminothérapie dans un protocole de travail de nuit déplaçaient la phase des rythmes de la température cutanée de façon similaire à celle de la TCC et de la mélatonine. En parallèle, la mélatonine exogène (5 mg administrés 5 heures avant l'heure du coucher) a permis d'avancer le soir même la phase des températures cutanées, de même que celle du rythme de la mélatonine et de la TCC (Kräuchi et al. 1997). Toutefois, cette avance ne persiste pas le lendemain des interventions pour les températures cutanées, où seule une tendance demeure observable, alors que l'avance de phase reste significative pour la TCC et le DLMO (Kräuchi et al. 1997). Il est important de noter que peu d'études ont évalué les effets de la luminothérapie et la mélatonine exogène en utilisant comme marqueurs circadiens la température cutanée.

Ainsi, considérant que l'efficacité de la luminothérapie et de la mélatonine exogène combinée pour déplacer la phase circadienne est bien démontrée et que la méthodologie utilisée dans notre projet repose sur les données probantes, l'absence de différence significative entre les données de la C0 et celles de la C2 soulève des questionnements sur la validité et la fidélité de l'utilisation des températures cutanées comme indicateur des variations de la phase circadienne.

#### **5.4 La température cutanée comme marqueur circadien**

Pour mieux comprendre les résultats obtenus, il est nécessaire d'examiner plusieurs aspects liés à l'utilisation de la température cutanée comme marqueur circadien. Rappelons qu'aucune différence significative ne fut observée entre les températures mesurées lors des C0,

C1 et C2. Seules des différences significatives à deux moments spécifiques ont été notées au niveau des pieds lors de la comparaison des températures sur 48 heures.

Pour utiliser les températures cutanées à titre de marqueurs circadiens, il est important de considérer que les températures cutanées résultent de processus de thermorégulation endogènes, c'est-à-dire générés par le système circadien, mais également de processus évoqués en réponse à l'environnement (ex. cycle lumière obscurité) ou au comportement (ex. alimentation, sommeil), qui permettent au corps de s'adapter à l'environnement (Broussard et al., 2017; Cuesta et al., 2017; Dijk & Duffy, 2020). Il faut donc distinguer la part endogène de la part évoquée pour évaluer la phase circadienne, et cela est généralement réalisé dans des conditions rigoureusement contrôlées. La routine constante ou la désynchronisation forcée sont des protocoles longs et complexes développés pour évaluer les aspects endogènes d'un rythme en supprimant les cycles environnementaux et en contrôlant les cycles comportementaux qui peuvent masquer les rythmes circadiens endogènes, phénomène communément appelé les effets de masquage (voir Annexe B pour une description plus détaillée de ces protocoles) (Rietveld et al., 1993). Toutefois, notre étude, qui visait à simuler un décalage horaire, a exigé des ajustements dans les protocoles conventionnels en raison de la nécessité de manipuler la luminosité, le sommeil et l'alimentation. De plus, l'ajout d'un protocole de routine constante à la suite de notre protocole de décalage horaire aurait prolongé considérablement notre étude, rendant le protocole encore plus exigeant pour les participant.e.s et induisant une privation de sommeil avec ses propres effets de masquage (Broussard et al., 2017). Bien que nous ayons contrôlé plusieurs synchronisateurs circadiens tout au long des séances en laboratoire (période de lumière-obscurité, régime isocalorique, activité physique limitée, période de sommeil), ceci demeure différent d'un protocole de routine constante. En conséquence, ces moyens de contrôle des synchronisateurs ne permettent pas d'atténuer complètement leur impact potentiel sur les températures cutanées. Ainsi, lors de l'analyse visuelle graphique de l'évolution des températures moyennes, il est important de considérer que

ces variations peuvent également être attribuables aux processus de thermorégulation évoqués.

Nous avons mesuré les températures cutanées des mains, des pieds et des clavicules pendant 48 heures, et les courbes illustrent les valeurs moyennes pour chaque condition (voir Figure 12A). Dans la littérature, les variations de  $T_{dist}$ , issues des processus endogènes, montrent des températures plus basses pendant la journée, augmentant en soirée pour atteindre leur maximum pendant la nuit (Kräuchi et Wirz-Justice, 1994; Te Lindert & Van Someren, 2018). De leur côté, les processus évoqués de thermorégulation induisent des fluctuations de température qui coïncident généralement avec celles des processus endogènes, ce qui tend généralement à augmenter l'amplitude des variations de  $T_{dist}$  (Szymusiak, 2018). Dans notre étude, l'analyse visuelle générale des courbes des mains et des pieds concorde avec les observations dans la littérature voulant que les  $T_{dist}$  soient plus basses pendant la journée et plus élevées la nuit. Pour ce qui est de la  $T_{prox}$ , il a été démontré que ses variations issues des processus endogènes suivent celle de la température corporelle centrale (TCC), plus élevée pendant le jour et atteignant un minimum pendant la nuit (Kräuchi et Wirz-Justice, 1994). Les processus évoqués ont tendance à influencer les  $T_{prox}$  de manière opposée aux fluctuations endogènes (Kräuchi, 2007; Szymusiak, 2018). Par exemple, alors que les processus endogènes font baisser la température en soirée, les processus évoqués associés au sommeil augmentent la  $T_{prox}$  (Szymusiak, 2018). Ainsi, les données de  $T_{prox}$  mesurées résultent de l'interaction des processus de thermorégulation évoqués et endogènes, qui fonctionnent de manière opposée. En outre, étant donné que l'amplitude du cycle de  $T_{prox}$  (clavicules) est plus petite que celle des  $T_{dist}$  (mains et pieds), l'analyse visuelle de nos courbes de température pour les clavicules est d'autant plus difficile (Kräuchi & Wirz-Justice, 1994).

Dans notre étude, une augmentation de la température proximale et distale au moment du coucher est observée dans les deux conditions expérimentales, indépendamment de l'heure du

coucher (20h00 ou 1h00). Cela suggère que cette augmentation découle des processus évoqués liés au sommeil plutôt que des processus endogènes. En effet, la transition de l'éveil à l'endormissement puis aux stades de sommeil plus profond s'accompagne de diminutions progressives de la commande sympathique, qui entraîne une vasodilatation périphérique, et donc, une augmentation de la température cutanée (Lanfranchi et Somers, 2011 ; Szymusiak, 2018). Cette diminution de la commande sympathique est principalement associée au cycle veille-sommeil. Parallèlement, l'activité parasympathique augmente généralement 1 à 2 heures avant l'endormissement, favorisant également la vasodilatation, et semble être davantage influencée par le système circadien (Lanfranchi & Somers, 2011 ; Szymusiak, 2018). En outre, la redistribution de la chaleur qui coïncide souvent avec le sommeil serait en grande partie due à un changement de position du corps qui favorise la vasodilatation cutanée (Kräuchi et al., 1997 ; Te Lindert & Van Someren, 2018). De plus, la relaxation et la réduction du tonus musculaire entraînent une diminution du métabolisme et une augmentation du flux sanguin vers la périphérie (Szymusiak, 2018). En résumé, le sommeil s'accompagne de plusieurs processus de thermorégulation évoqués qui favorisent l'augmentation de la température cutanée, tant distale que proximale. Ainsi, l'augmentation de température au coucher chez nos participants semble cohérente avec la littérature qui traite des processus de thermorégulation évoqués et endogènes. De plus, les courbes de température présentent une forte similarité entre les deux conditions. Cette cohérence suggère que nos mesures de températures sont précises et que notre méthode de collecte de données est fiable.

La comparaison des températures sur 48 heures entre les conditions expérimentales révèle des différences significatives à deux points temporels spécifiques, 5h40 et 12h00, pour les températures des pieds le lendemain des interventions. L'analyse visuelle graphique montre effectivement une tendance des pieds dans la C1 à être plus élevée que dans la C2, et ce, approximativement du réveil la deuxième journée jusqu'en début de soirée. De plus, dans la C1, les températures des pieds semblent maintenir un niveau plus élevé la deuxième journée

comparativement à la première. Ces résultats soulèvent plusieurs questionnements. La température plus élevée des pieds suggère une plus grande dissipation de la chaleur, et donc, potentiellement, une diminution de la TCC (Morange-Majoux, 2017). Toutefois, cela ne semble pas corrélérer avec les températures des mains ni celles des clavicules. L'absence de données de la TCC limite notre capacité à comprendre pleinement les mécanismes de la thermorégulation en jeu. Par ailleurs, la présence de ces résultats uniquement au niveau des pieds suscite également des interrogations. Globalement, nos résultats graphiques montrent une plus grande amplitude dans les températures des pieds que celles des mains. Il a été démontré que la vasodilatation cutanée est plus prononcée au niveau des pieds lorsque l'on est en position couchée par rapport aux mains (Kräuchi et al., 1997 ; Te Lindert & Van Someren, 2018). Cela s'expliquerait par le fait qu'en position assise ou debout, la gravité entraîne une pression hydrostatique plus élevée dans les parties inférieures du corps, nécessitant une vasoconstriction pour éviter une accumulation excessive de sang dans les jambes et maintenir un flux sanguin adéquat vers la partie supérieure du corps (Romeijn et al., 2012). En position couchée, cette pression diminue, favorisant une vasodilatation accrue des vaisseaux sanguins des pieds. Comme la position des participants pendant la journée n'a pas été contrôlée, il est possible que les participants dans la C1 aient été davantage en position allongée que dans la C2. D'autre part, il est possible que cette différence de température entre les conditions découle d'une réponse à l'exposition à l'hypoxie. Bien qu'on sache que l'hypoxie active normalement le système nerveux sympathique en aiguë, ce qui est associé à une vasoconstriction, les effets à plus long terme sur l'organisme et sur la thermorégulation de l'humain restent inconnus (Dzhalilova & Makarova, 2020). Ainsi, bien que des observations tangibles se manifestent, la complexité du phénomène rend difficile une explication précise à ce stade. Ces données requièrent une analyse approfondie et, pour le moment, nous ne sommes pas en mesure de fournir une explication claire au phénomène observé.

Lorsque les mesures de température sont recueillies sur plus de 24 heures, il est pratique courante d'utiliser des analyses de courbes comme le Cosinor pour déterminer la phase circadienne, notamment l'acrophase ou le nadir (Cornelissen, 2014). Toutefois, bien que nous ayons mesuré les températures sur 48 heures, cette approche s'est avérée impossible en raison des effets de masquage, en particulier ceux liés au sommeil qui ont visiblement modifié les courbes de température. Les résultats auraient été biaisés, ne reflétant pas fidèlement la véritable phase circadienne. Ainsi, pour analyser la phase circadienne, notre approche s'est plutôt basée sur l'étude de Kräuchi et al. (1997). Dans cette étude, les chercheurs ont comparé les données de températures cutanées prises en soirée lors d'un protocole de routine constante raccourci (mini-RC) d'une durée de 7 heures en soirée, où ils ont maintenu constant la position et la luminosité et réparti les repas toutes les heures (Kräuchi et al., 1997). Dans notre étude, la période d'échantillonnage biologique était similaire à leur mini-RC puisque nous avons contrôlé et maintenu constant plusieurs synchronisateurs circadiens: luminosité faible (<30 lux), absence de prise alimentaire sauf de l'eau, faible activité motrice, position assise ou inclinée et éveil constant. Cette période d'échantillonnage en soirée représente la période de notre étude qui était le moins soumise aux effets de masquage. Nous avons donc utilisé les données de température pendant cette période pour comparer nos données de température entre les conditions. Tout comme dans Kräuchi et al. (1997), nous avons réalisé des ANOVAs à mesures répétées, mais avec une précision accrue grâce à la méthode SPM qui permet également une analyse temporelle. Cette analyse a permis d'examiner les différences entre les températures à chaque point temporel entre les conditions pour chaque participant (comparaison intra-individuelle). Plus précisément, c'est l'augmentation de la  $T_{dist}$  et la diminution de la  $T_{prox}$  qui ont été choisies comme marqueur de la phase circadienne. Une avance de phase circadienne aurait été caractérisée par une augmentation précoce de la  $T_{dist}$  et une diminution précoce de la  $T_{prox}$  entre les conditions expérimentales (C1 et C2) et la C0 (Kräuchi et al. 1997).

L'horaire de test de chacun des participants a été élaboré et ajusté en fonction de leur rythme circadien individuel, établi à partir de l'heure habituelle du coucher. Pour analyser les résultats, la première étape consistait à aligner les données de température de tous les participants sur une même phase circadienne initiale. L'heure habituelle du coucher a été utilisée à cette fin. Toutefois, cette méthode est assez approximative pour déterminer la position de la phase circadienne, ce qui a conduit à un alignement approximatif des participants sur la même phase. Par conséquent, cette imprécision de l'alignement des données entre les participants pourrait avoir dispersé l'ampleur de la variance intra-individuelle à travers différents points temporels, tout en augmentant la variance interindividuelle, ce qui rend plus difficile l'obtention d'une statistique F significative. L'ensemble de ces éléments peut ainsi contribuer aux raisons pour lesquelles les résultats des analyses de température ne montrent pas de différence significative, ne permettant ainsi pas de conclure de manière définitive à l'absence d'effet des interventions sur la phase circadienne.

Par ailleurs, bien que les analyses n'aient pas révélé de différence significative, une tendance est tout de même observable pour les mains et les pieds (voir Figure 11) : les températures semblent initialement plus basses en C0 et rejoignent progressivement les températures des autres conditions. Cette tendance suggère la possibilité que la  $T_{dist}$  dans les C1 et C2 fût plus élevée que dans la C0, ce qui signifierait potentiellement une avance de phase suite aux interventions. Tel que mentionné au début de la discussion, un nombre plus élevé de participants aurait possiblement pu révéler des résultats significatifs. Toutefois, d'autres explications peuvent également être envisagées pour justifier ces observations.

Une autre explication de l'absence de différence significative entre les conditions expérimentales au niveau des températures pourrait potentiellement venir d'un effet de masquage sur les températures cutanées. En effet, avant le début de l'échantillonnage en soirée, les participants ont été exposés à des effets de masquage différents lors de la C0 comparativement aux conditions expérimentales (C1 et C2). Dans C0, les participants passaient

la journée dans leur environnement habituel et se rendaient au laboratoire environ deux heures avant le début de la période d'échantillonnage. En revanche, dans C1 et C2, les participants étaient au sein du laboratoire sous conditions plus contrôlées, où nous avons modulé les synchronisateurs de l'environnement pour simuler un décalage horaire de 4 heures. Les principaux effets de masquage pouvant avoir influencé différemment les températures de la C0 par rapport aux conditions C1 et C2 sont les suivants. D'abord, étant donné que la baisse de luminosité est associée à une augmentation de la température cutanée, la diminution de la luminosité quelques heures plus tôt dans les C1 et C2, par rapport à la C0, a probablement entraîné une augmentation de la  $T_{dist}$  et  $T_{prox}$  avant même le début de l'échantillonnage (Kräuchi et al., 1997). Cela diffère de la C0, où la luminosité a été réduite uniquement au moment du début de l'échantillonnage. Ensuite, dans la C0, l'activité motrice des participants n'était pas contrôlée et ils étaient donc libres de bouger et se déplacer, ce qui est connu pour diminuer la température cutanée (Broussard et al., 2017). À l'inverse, dans les C1 et C2, les participants ont passé les heures précédant l'échantillonnage dans une petite pièce, généralement en position assise, inclinée ou allongée, limitant significativement leur activité motrice et favorisant un état de relaxation, ce qui est associé à une augmentation de la température cutanée (Kräuchi, 2007). Finalement, le repas des participants dans les C1 et C2 a eu lieu environ 4 heures avant le début du test, tandis que dans la C0, il s'est déroulé seulement 1 heure avant le début du test. Étant donné que la consommation d'aliments est liée à une diminution de la température cutanée, il est possible que la température dans la C0 ait été réduite par l'effet de l'alimentation avant le début de l'échantillonnage (Hasselberg et al., 2013). En résumé, dans les heures précédant le début de l'échantillonnage, les participants dans les C1 et C2 étaient exposés à des conditions favorisant une augmentation de la température cutanée (faible luminosité, position, relaxation), tandis que dans C0, les participants étaient dans des conditions propices à une diminution de la température cutanée (lumière diurne, activité motrice, alimentation). Au début de l'échantillonnage, les températures

dans la C0 étaient alors soumises aux mêmes effets de masquage que celles des C1 et C2 quelques heures plus tôt, c'est-à-dire qui augmente la température cutanée. Cette période coïncide avec le moment anticipé de l'augmentation de la  $T_{dist}$  (Kräuchi et al., 1997). Il devient donc difficile de déterminer si l'augmentation des températures des mains et des pieds en C0 observable au début de l'échantillonnage (voir Figure 11) provient de processus endogènes ou évoqués. Cette situation amène à conclure que les données de température collectées en C0 pourraient ne pas servir de base de comparaison fiable pour évaluer le rythme circadien des températures cutanées, car on ne mesure plus ce qui était initialement visé, c'est-à-dire les variations endogènes de température. Il aurait plutôt fallu utiliser un protocole identique avec les contrôles similaires dans les heures précédant l'échantillonnage pour que les données soient davantage comparables.

Un autre facteur de masquage ayant pu influencer les températures cutanées des trois conditions est la position du corps. En effet, pendant la période d'échantillonnage, les participants n'ont pas été maintenus dans une position complètement fixe. Ils étaient libres de se réajuster selon leurs préférences ou besoins, en adoptant des positions plus ou moins allongées. De plus, la collecte des échantillons de cheveux toutes les deux heures exigeait que les participants adoptent une position assise. Ils avaient aussi la possibilité de se lever pour se rendre à la toilette, située à une distance d'environ 2 mètres du lit. Les résultats de l'étude menée par Kräuchi et al. (1997) ont indiqué qu'au moins 2 heures étaient nécessaires pour que les effets de changement de posture (debout à coucher) se dissipent lors du début du mini-RC et que les véritables valeurs des températures endogènes ne se manifestent. Par conséquent, les changements de posture pourraient avoir influencé les données de température collectées dans la présente étude.

D'autre part, la privation de sommeil peut également exercer des effets de masquage. Comme les participants de notre étude ont dû se lever 4 heures plus tôt et se coucher 2 heures plus tard qu'à l'habitude, une certaine privation de sommeil a été induite, ce qui peut

possiblement avoir influencé les températures des pieds et des mains. Des travaux antérieurs ont montré qu'une privation de sommeil d'une nuit peut entraîner une dissociation entre la thermorégulation des pieds et des mains, caractérisée par une augmentation de la température des pieds et une diminution de celle des mains, spécifiquement en position assise plutôt que couchée (Romeijn et al., 2012). Cette dissociation pourrait s'expliquer par la pression hydrostatique induite par la position assise ou debout, nécessitant une vasoconstriction pour maintenir le flux sanguin dans la partie supérieure du corps. En cas de privation de sommeil, la diminution du tonus vasculaire, régulant le flux sanguin par la contraction des vaisseaux sanguins, pourrait entraîner une vasoconstriction insuffisante en position assise, provoquant une stagnation veineuse dans les jambes (augmentation de la température des pieds) et une diminution relative de la perfusion dans les parties supérieures, y compris les bras (diminution relative des températures des mains) (Romeijn et al., 2012). Bien que la privation de sommeil soit moindre dans notre étude que celle de Romeijn et al. (2012), il est possible qu'elle ait eu un impact sur les températures des pieds et des mains des participants en soirée.

La complexité de l'évaluation des températures cutanées comme marqueur de la phase circadienne est évidente, soulignant l'importance de prendre en compte les effets de masquage, tels que la luminosité, le sommeil, les changements de posture, l'alimentation, la privation de sommeil, etc. Cela met en évidence la nécessité d'approches méthodologiques adaptées pour interpréter avec précision les données de température cutanée dans des contextes expérimentaux complexes. Dans un protocole comme celui du décalage horaire, où on tente de maintenir des conditions de vie « réelle » tout en modulant les synchronisateurs circadiens et où l'application d'un protocole de routine constante n'est pas possible, l'utilisation de la température cutanée ne semble pas être le choix optimal comme marqueur de phase. Il convient de rappeler que notre étude exploratoire a été initialement conçue pour utiliser la mélatonine exogène, plus précisément le DLMO, considéré comme la mesure de jalon pour évaluer la phase circadienne, comme principal marqueur circadien. Le rythme de la mélatonine

est peu influencé par l'état de veille-sommeil lorsque la lumière ambiante est maintenue à des niveaux faibles et serait moins affecté par la posture et les repas que la température corporelle. Cette approche aurait peut-être permis de vraiment statuer sur la présence d'une avance de phase circadienne et de juger de l'efficacité de l'hypoxie.

### **5.5 Forces et limites de l'étude**

À notre connaissance, notre étude représente une première exploration de l'effet de l'hypoxie sur les rythmes circadiens chez l'humain. Notre approche méthodologique repose sur un plan d'étude croisée, permettant à chaque participant.e d'être exposé à chacune des conditions expérimentales. Cette conception intrasujet nous a permis de comparer les résultats de chaque individu avec lui-même, atténuant ainsi les variations interindividuelles et renforçant la robustesse de nos analyses statistiques. Pour contrer les effets d'ordre potentiels, les conditions expérimentales ont été contrebalancées, tout en maintenant la C0 en premier pour permettre une nuit de sommeil d'adaptation dans le laboratoire. De plus, afin de tenir compte des rythmes circadiens propres à chaque individu participant au projet, le protocole expérimental a été minutieusement adapté à chacun d'eux, de sorte les interventions circadiennes soient administrées aux moments optimaux.

Par ailleurs, cette étude présente également certaines limites. Tout d'abord, un biais de sélection est présent puisque la majorité des participant.e.s qui se sont portés volontaires pour l'étude sont des étudiants universitaires, ce qui n'est pas représentatif de l'ensemble de la population visée. Les critères de sélection stricts, bien qu'essentiels pour minimiser les influences externes, ont également affecté la représentativité de l'échantillon. De plus, la taille de l'échantillon final est restreinte en raison de la perte de données, des difficultés rencontrées lors du recrutement, des critères de sélections strictes, de l'ampleur du protocole (près de 115 heures au laboratoire) et les contraintes temporelles importantes imposées aux participants, nécessitant un temps libre considérable et rapproché. Avant de pouvoir conclure quant à

l'efficacité de l'hypoxie, un plus grand échantillon est nécessaire pour une plus grande validité externe.

D'autre part, le projet de recherche initial impliquait la mesure de trois marqueurs circadiens : la mélatonine exogène, initialement le principal marqueur circadien, l'expression génique et la température cutanée. Toutefois, des contraintes budgétaires ont entravé les analyses biologiques. L'ensemble de ces marqueurs auraient peut-être pu fournir une vision plus complète des rythmes circadiens, mais également permettrait une interprétation plus précise de la température cutanée. Ainsi, une limitation de cette étude réside dans l'utilisation d'un seul marqueur circadien, la température cutanée. La complexité d'utilisation de cette mesure a dépassé les attentes en raison des multiples effets de masquage, comme la lumière, l'alimentation et le sommeil, qui sont d'ailleurs inévitables dans un protocole de décalage horaire. La période d'échantillonnage en soirée nous a néanmoins permis d'obtenir des mesures de température où il y avait moins d'effets de masquage, bien que la position du corps aurait tout de même dû être mieux maîtrisée. De plus, dans ce type de protocole, la température ambiante doit généralement être maintenue constante autour de 22-23°C, ce qui n'a pas été possible la nuit chez tous les participants en raison de variations dans l'efficacité du système de ventilation. Ceci peut ainsi avoir contribué à masquer les températures nocturnes, qui étaient toutefois déjà masquées par le sommeil.

Une autre limite est que notre C0 a été soumise à des effets de masquage différents que ceux des conditions expérimentales (C1 et C2). Toutefois, faire une véritable condition de base, où l'environnement aurait été laissé inchangé pendant 48 heures sans simulation de décalage horaire, aurait allongé considérablement le projet de recherche et n'aurait pas réglé le problème des effets de masquage différents de la C0 comparativement à C1 et C2. En outre, l'absence d'un protocole de décalage horaire avec un placebo comme intervention constitue une limite de l'étude puisque ça l'aurait permis d'isoler l'effet de l'hypoxie sur les températures. Cette décision découle de la complexité inhérente à la simulation d'un placebo pour l'hypoxie. Nous avons

plutôt choisi de comparer l'hypoxie à une intervention déjà bien établie, la luminothérapie combinée à la mélatonine exogène. L'utilisation de comprimés de mélatonine exogène en vente libre représente néanmoins une limite de l'étude car une variabilité dans les concentrations pourrait être présente (Grigg-Damberger & Ianakieva, 2017). Pour les futures études, il serait pertinent d'utiliser des comprimés fabriqués en laboratoire par des entreprises spécialisées capables de garantir une concentration fiable de mélatonine.

Par ailleurs, il est important de noter que l'hypoxie a été testée pour accélérer la synchronisation de la phase circadienne dans un contexte d'avance de phase seulement, négligeant l'aspect de délai de phase. De plus, le choix du moment d'administration repose sur une estimation basée sur l'étude de Adamovich et al. (2017). Il aurait donc été idéal d'administrer l'hypoxie à plusieurs moments. Néanmoins, il est essentiel de souligner que l'inclusion de conditions supplémentaires, notamment l'évaluation de l'hypoxie dans un protocole de délai de phase et l'exploration de différents moments d'administration, aurait complexifié le projet de façon exponentielle. En considérant les contraintes logistiques et financières, la décision a été de garder une approche plus simple et réalisable pour cette étude exploratoire.

## **5.6 Perspectives**

Dans les futures études visant à mesurer de manière spécifique et préciser la phase circadienne et son déplacement, la température cutanée devrait être utilisée de façon complémentaire à d'autres marqueurs circadiens comme la mélatonine et la TCC, qui offrent une mesure plus robuste et moins sujette aux effets de masquage. En parallèle, l'utilisation de la température cutanée comme marqueur circadien devrait se faire dans des protocoles expérimentaux qui minimisent les effets de masquage.

De plus, avant d'envisager l'utilisation de la température corporelle, tant centrale que cutanée, comme marqueur de phase circadienne dans le contexte d'une intervention d'hypoxie, les futures études devraient viser une meilleure compréhension des effets à court, moyen et

long termes de l'hypoxie sur la thermorégulation humaine. Ces connaissances préalables sont cruciales pour différencier les variations de température endogènes des variations de température évoquées qui peuvent découler de l'hypoxie.

D'autre part, avant d'investiguer davantage l'hypoxie comme intervention circadienne, les études devraient préalablement déterminer si elle suit une CRP, c'est-à-dire d'examiner si le moment d'administration de l'hypoxie influence la direction et l'ampleur du déplacement de la phase circadienne. Pour ce faire, l'administration de l'hypoxie à différents moments circadiens dans un protocole de routine constante, qui contrôle les effets de masquage en les rendant constants ou en les répartissant équitablement dans le temps, permettrait de mesurer le déplacement de la phase circadienne. Ceci permettrait de déterminer le moment optimal d'administration de l'hypoxie à titre d'intervention influençant l'horloge circadienne. En comprenant mieux les mécanismes temporels sous-jacents à l'efficacité de l'hypoxie, il serait possible de développer des stratégies d'administration plus ciblées, adaptées aux besoins individuels et aux conditions spécifiques de déplacement circadien. Ces avancées ouvriraient la porte à des études ultérieures visant à tester l'effet de l'hypoxie comme intervention circadienne, que ce soit dans des contextes liés à la pression sociétale et économique (comme le travail de nuit) ou encore dans des situations telles que le décalage horaire.

De plus, avec l'augmentation des voyages en avion, les individus sont de plus en plus exposés à des niveaux légers d'hypoxie (environ 15%) dus à la réduction de la pression partielle de l'oxygène en altitude, pouvant affecter l'horloge circadienne (Abdel-Rahman & Izbicki, 2020). Dans cette optique, étant donné que l'hypoxie pourrait influencer la régulation de l'horloge circadienne, il serait pertinent d'étudier son effet par l'intermédiaire de maladies qui mènent à des épisodes hypoxiques intermittents ou continus comme l'apnée obstructive du sommeil, l'asthme et/ou les maladies pulmonaires obstructives chroniques. À cet égard, il a été récemment démontré chez le rongeur que l'exposition à l'hypoxie (continue ou intermittente) peut entraîner un désalignement circadien au niveau de l'horloge de différents tissus, suggérant

ainsi un lien potentiel entre le désalignement circadien et la pathophysiologie de maladies liées à l'hypoxie (Manella et al. 2020).

## **Chapitre 6 – Conclusion**

La désynchronisation circadienne affecte un nombre considérable de personnes à travers le monde, entraînant des conséquences significatives sur la santé physique et mentale à court et long termes. Afin d'apporter une aide à ces individus, il est nécessaire d'améliorer les méthodes d'intervention existantes et de développer des méthodes plus efficaces. Dans notre étude, nous avons exploré le potentiel prometteur de l'hypoxie comme intervention pour favoriser la resynchronisation circadienne. Toutefois, les limites méthodologiques que nous avons identifiées nous empêchent de tirer des conclusions claires quant à l'efficacité de l'hypoxie sur la resynchronisation circadienne. Malgré cela, notre étude pionnière ouvre la voie à des recherches futures plus approfondies sur l'effet de l'hypoxie sur le système circadien humain. En soulignant les limites de notre étude exploratoire et en proposant des pistes pour des recherches à venir, nous aspirons à orienter les travaux dans ce domaine crucial pour la santé humaine. Les données probantes tirées des études sur les rongeurs témoignent du potentiel de l'hypoxie pour la réinitialisation des rythmes circadiens, offrant ainsi une perspective prometteuse pour aider des millions de personnes à retrouver un rythme biologique sain.

## Références

- Abbott, S. M., Malkani, R. G., & Zee, P. C. (2017a). Circadian Dysregulation in Mental and Physical Health. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 405-413.e6). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00039-8>
- Abbott, S. M., Reid, K. J., & Zee, P. C. (2017b). Circadian Disorders of the Sleep-Wake Cycle. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 414-423.e5). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00040-4>
- Abdel-Rahman, N., & Izbicki, G. (2020). To Fly Or Not To Fly? Aviation and Respiratory Diseases. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 22(12), 794-799.
- Abhilash, L., & Shafer, O. T. (2024). A two-process model of *Drosophila* sleep reveals an interdependence between circadian clock speed and the rate of sleep pressure decay. *SLEEP*, 47(2), zsad277. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad277>
- Adamovich, Y., Ladeuix, B., Golik, M., Koeners, M. P., & Asher, G. (2017). Rhythmic Oxygen Levels Reset Circadian Clocks through HIF1 $\alpha$ . *Cell Metabolism*, 25(1), 93-101.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.014>
- Adler, R. J., & Taylor, J. E. (2007). *Random fields and geometry* (Vol. 80). Springer.
- Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., & Pollak, C. P. (2003). The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms. *Sleep*, 26(3), 342-392.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>
- Arendt, J. (2010). Shift work : Coping with the biological clock. *Occupational Medicine*, 60(1), 10-20.  
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqp162>
- Arendt, J. (2018). Approaches to the Pharmacological Management of Jet Lag. *Drugs*, 78(14), 1419-1431. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0973-8>
- Auger, R. R., Burgess, H. J., Emens, J. S., Deriy, L. V., Thomas, S. M., & Sharkey, K. M. (2015). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders : Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular

- Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(10), 1199-1236.  
<https://doi.org/10.5664/jcsm.5100>
- Baron, K. G., & Reid, K. J. (2014). Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*, 26(2), 139-154. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.911149>
- Bin, Y. S., Postnova, S., & Cistulli, P. A. (2019). What works for jetlag? A systematic review of non-pharmacological interventions. *Sleep Medicine Reviews*, 43, 47-59.  
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.09.005>
- Boivin, D. B., & Boudreau, P. (2014). Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathologie Biologie*, 62(5), 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.08.001>
- Boivin, D. B., Boudreau, P., & Kosmadopoulos, A. (2022). Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. *Journal of Biological Rhythms*, 37(1), 3-28.  
<https://doi.org/10.1177/07487304211064218>
- Boivin, D. B., & Czeisler, C. A. (1998). Resetting of circadian melatonin and cortisol rhythms in humans by ordinary room light: *NeuroReport*, 9(5), 779-782. <https://doi.org/10.1097/00001756-199803300-00002>
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation : A reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131-143.  
<https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- Brooks, G. A., Fahey, T., & Baldwin, K. (2005). *Exercise physiology : Human bioenergetics and its application* (4th edition). McGraw-Hill.
- Broussard, J. L., Reynolds, A. C., Depner, C. M., Ferguson, S. A., Dawson, D., & Wright, K. P. (2017). Circadian Rhythms Versus Daily Patterns in Human Physiology and Behavior. Dans V. Kumar (Éd.), *Biological Timekeeping : Clocks, Rhythms and Behaviour* (p. 279-295). Springer India. [https://doi.org/10.1007/978-81-322-3688-7\\_13](https://doi.org/10.1007/978-81-322-3688-7_13)

- Buijs, F. N., León-Mercado, L., Guzmán-Ruiz, M., Guerrero-Vargas, N. N., Romo-Nava, F., & Buijs, R. M. (2016). The Circadian System : A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. *Physiology*, 31(3), 170-181. <https://doi.org/10.1152/physiol.00037.2015>
- Burgess, H. J., Crowley, S. J., Gazda, C. J., Fogg, L. F., & Eastman, C. I. (2003). Preflight Adjustment to Eastward Travel:3 Days of Advancing Sleep with and without Morning Bright Light. *Journal of Biological Rhythms*, 18(4), 318-328. <https://doi.org/10.1177/0748730403253585>
- Burgess, H. J., Revell, V. L., & Eastman, C. I. (2008). A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans : Melatonin phase response curve. *The Journal of Physiology*, 586(2), 639-647. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.143180>
- Burgess, H. J., Revell, V. L., Molina, T. A., & Eastman, C. I. (2010). Human phase response curves to three days of daily melatonin : 0.5 mg versus 3.0 mg. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(7), 3325-3331. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2590>
- Burke, T. M., Markwald, R. R., Chinoy, E. D., Snider, J. A., Bessman, S. C., Jung, C. M., & Wright, K. P. (2013). Combination of Light and Melatonin Time Cues for Phase Advancing the Human Circadian Clock. *Sleep*, 36(11), 1617-1624. <https://doi.org/10.5665/sleep.3110>
- Campbell, S. S., Dawson, D., & Anderson, M. W. (1993). Alleviation of Sleep Maintenance Insomnia with Timed Exposure to Bright Light. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(8), 829-836. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1993.tb06179.x>
- Carriedo-Diez, B., Tosoratto-Venturi, J. L., Cantón-Manzano, C., Wanden-Berghe, C., & Sanz-Valero, J. (2022). The Effects of the Exogenous Melatonin on Shift Work Sleep Disorder in Health Personnel : A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(16), 10199. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610199>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (1975). Sleep studies on a 90-minute day. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39(2), 145-155. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(75\)90004-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(75)90004-8)

- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness : Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports* (Washington, D.C.: 1974), 100(2), 126-131.
- 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. (2012). Human responses to bright light of different durations : Light DRC in humans. *The Journal of Physiology*, 590(13), 3103-3112.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.226555>
- Cheng, D. C. Y., Ganner, J. L., Gordon, C. J., Phillips, C. L., Grunstein, R. R., & Comas, M. (2021). The efficacy of combined bright light and melatonin therapies on sleep and circadian outcomes : A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 58, 101491.  
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101491>
- Cheng, W.-J., Hang, L.-W., Kubo, T., Vanttola, P., & Huang, S.-C. (2022). Impact of sleep timing on attention, sleepiness, and sleep quality among real-life night shift workers with shift work disorder : A cross-over clinical trial. *Sleep*, 45(4), zsac034.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsac034>
- Cornelissen, G. (2014). Cosinor-based rhythmometry. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 11(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>
- Coste, O., Beaumont, M., Batéjat, D., Beers, P. V., Charbuy, H., & Touitou, Y. (08/2004a). Hypoxic depression of melatonin secretion after simulated long duration flights in man. *Journal of Pineal Research*, 37(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00128.x>
- Coste, O., Beaumont, M., Batéjat, D., Van Beers, P., & Touitou, Y. (01/2004b). Prolonged Mild Hypoxia Modifies Human Circadian Core Body Temperature and may be Associated with Sleep Disturbances. *Chronobiology International*, 21(3), 419-433. <https://doi.org/10.1081/CBI-120038611>

- Coste, O., Beers, P., Bogdan, A., Charbuy, H., & Touitou, Y. (2005). Hypoxic alterations of cortisol circadian rhythm in man after simulation of a long duration flight. *Steroids*, 70(12), 803-810. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2005.05.003>
- Coste, O., Van Beers, P., & Touitou, Y. (2009). Hypoxia-induced changes in recovery sleep, core body temperature, urinary 6-sulphatoxymelatonin and free cortisol after a simulated long-duration flight. *Journal of Sleep Research*, 18(4), 454-465. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00744.x>
- Crowley, S. J., Acebo, C., & Carskadon, M. A. (2007). Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Medicine*, 8(6), 602-612. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.12.002>
- Crowley, S. J., & Eastman, C. I. (2013). Melatonin in the afternoons of a gradually advancing sleep schedule enhances the circadian rhythm phase advance. *Psychopharmacology*, 225(4), 825-837. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2869-8>
- Crowley, S. J., & Eastman, C. I. (2015). Phase advancing human circadian rhythms with morning bright light, afternoon melatonin, and gradually shifted sleep : Can we reduce morning bright-light duration? *Sleep Medicine*, 16(2), 288-297. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.004>
- Crowley, S. J., Lee, C., Tseng, C. Y., Fogg, L. F., & Eastman, C. I. (2003). Combinations of Bright Light, Scheduled Dark, Sunglasses, and Melatonin to Facilitate Circadian Entrainment to Night Shift Work. *Journal of Biological Rhythms*, 18(6), 513-523. <https://doi.org/10.1177/0748730403258422>
- Cuesta, M., Boudreau, P., Cermakian, N., & Boivin, D. B. (2017). Skin Temperature Rhythms in Humans Respond to Changes in the Timing of Sleep and Light. *Journal of Biological Rhythms*, 32(3), 257-273. <https://doi.org/10.1177/0748730417702974>
- Czeisler, C. A., & Buxton, O. M. (2017). Human Circadian Timing System and Sleep-Wake Regulation. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 362-376.e5). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00035-0>

- De Ridder, R., Willems, T., Vanrenterghem, J., Robinson, M., Pataky, T., & Roosen, P. (2013). Gait Kinematics of Subjects with Ankle Instability Using a Multisegmented Foot Model. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 45(11), 2129-2136.  
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31829991a2>
- Dewan, K., Benloucif, S., Reid, K., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2011). Light-induced changes of the circadian clock of humans : Increasing duration is more effective than increasing light intensity. *Sleep*, 34(5), 593-599.
- Di Milia, L., Adan, A., Natale, V., & Randler, C. (2013). Reviewing the Psychometric Properties of Contemporary Circadian Typology Measures. *Chronobiology International*, 30(10), 1261-1271.  
<https://doi.org/10.3109/07420528.2013.817415>
- Dijk, D., & Czeisler, C. (1995). Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of Neuroscience*, 15(5), 3526-3538.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-05-03526.1995>
- Dijk, D.-J., & Duffy, J. F. (2020). Novel Approaches for Assessing Circadian Rhythmicity in Humans : A Review. *Journal of Biological Rhythms*, 35(5), 421-438.  
<https://doi.org/10.1177/0748730420940483>
- Drake, C. L., & Wright, K. P. (2017). Shift Work, Shift-Work Disorder, and Jet Lag. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 714-725.e6). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00075-1>
- Duffy, J. F., Abbott, S. M., Burgess, H. J., Crowley, S. J., Emens, J. S., Epstein, L. J., Gamble, K. L., Hasler, B. P., Kristo, D. A., Malkani, R. G., Rahman, S. A., Thomas, S. J., Wyatt, J. K., Zee, P. C., & Klerman, E. B. (2021). Workshop report. Circadian rhythm sleep–wake disorders : Gaps and opportunities. *Sleep*, 44(5), zsaa281. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa281>

- Dzhalilova, D., & Makarova, O. (2020). Differences in Tolerance to Hypoxia : Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines*, 8(10), 428.  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines8100428>
- Eastman, C. (2016). How to reduce circadian misalignment in rotating shift workers. *ChronoPhysiology and Therapy, Volume 6*, 41-46. <https://doi.org/10.2147/CPT.S111424>
- Edwards, B., Waterhouse, J., Reilly, T., & Atkinson, G. (2002). A comparison of the suitabilities of rectal, gut, and insulated axilla temperatures for measurement of the circadian rhythm of core temperature in field studies. *Chronobiology International*, 19(3), 579-597.  
<https://doi.org/10.1081/CBI-120004227>
- Elia, M. (1991). Energy equivalents of CO<sub>2</sub> and their importance in assessing energy expenditure when using tracer techniques. *The American Journal of Physiology*, 260(1 Pt 1), E75-88.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.260.1.E75>
- Emens, J. S., & Burgess, H. J. (2015). Effect of Light and Melatonin and Other Melatonin Receptor Agonists on Human Circadian Physiology. *Sleep Medicine Clinics*, 10(4), 435-453.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.001>
- Feder, M. A., & Baroni, A. (2021). Just Let Me Sleep in. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 30(1), 159-174. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2020.08.005>
- Folkard, S. (2008). Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiology International*, 25(2), 215-224.
- Forbes-Robertson, S., Dudley, E., Vadgama, P., Cook, C., Drawer, S., & Kilduff, L. (2012). Circadian Disruption and Remedial Interventions : Effects and Interventions for Jet Lag for Athletic Peak Performance. *Sports Medicine*, 42(3), 185-208. <https://doi.org/10.2165/11596850-000000000-00000>
- Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., & Penny, W. (Éds.). (2007). *Statistical parametric mapping : The analysis of funtional brain images* (1st ed). Elsevier/Academic Press.

- Fronczek, R. (2008). *Hypocretin deficiency: Neuronal loss and functional consequences*.  
<https://hdl.handle.net/1887/12580>
- Gonzalez, N. C., & Kuwahira, I. (2018). Systemic Oxygen Transport with Rest, Exercise, and Hypoxia : A Comparison of Humans, Rats, and Mice. Dans Y. S. Prakash (Éd.), *Comprehensive Physiology* (1<sup>re</sup> éd., p. 1537-1573). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170051>
- Gooley, J. J. (2018). Light-induced Resetting of Circadian Rhythms in Humans. *Journal of Science and Technology in Lighting*, 41(0), 69-76. <https://doi.org/10.2150/jstl.IEIJ160000594>
- Gradisar, M., Dohnt, H., Gardner, G., Paine, S., Starkey, K., Menne, A., Slater, A., Wright, H., Hudson, J. L., Weaver, E., & Trenowden, S. (2011). A Randomized Controlled Trial of Cognitive-Behavior Therapy Plus Bright Light Therapy for Adolescent Delayed Sleep Phase Disorder. *Sleep*, 34(12), 1671-1680. <https://doi.org/10.5665/sleep.1432>
- Grigg-Damberger, M. M., & Ianakieva, D. (2017). Poor Quality Control of Over-the-Counter Melatonin : What They Say Is Often Not What You Get. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(02), 163-165. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6434>
- Gronfier, C., Wright, K. P., Kronauer, R. E., Jewett, M. E., & Czeisler, C. A. (2004). Efficacy of a single sequence of intermittent bright light pulses for delaying circadian phase in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287(1), E174-E181.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00385.2003>
- Harris, J. A., & Benedict, F. G. (1918). A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 4(12), 370-373.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.4.12.370>
- Hasselberg, M. J., McMahon, J., & Parker, K. (2013). The validity, reliability, and utility of the iButton® for measurement of body temperature circadian rhythms in sleep/wake research. *Sleep Medicine*, 14(1), 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.011>

- Hébert, M., Martin, S. K., Lee, C., & Eastman, C. I. (2002). The effects of prior light history on the suppression of melatonin by light in humans. *Journal of Pineal Research*, 33(4), 198-203. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.01885.x>
- Hickie, I. B., Naismith, S. L., Robillard, R., Scott, E. M., & Hermens, D. F. (2013). Manipulating the sleep-wake cycle and circadian rhythms to improve clinical management of major depression. *BMC Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-79>
- Hiddinga, A. E., Beersma, & Van Den Hoofdakker, R. H. (1997). Endogenous and exogenous components in the circadian variation of core body temperature in humans. *Journal of Sleep Research*, 6(3), 156-163. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1997.00047.x>
- Hofstra, W. A., & de Weerd, A. W. (2008). How to assess circadian rhythm in humans : A review of literature. *Epilepsy & Behavior*, 13(3), 438-444. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.06.002>
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97-110.
- Isherwood, C. M., Chinoy, E. D., Murphy, A. S., Kim, J. H., Wang, W., & Duffy, J. F. (2020). Scheduled afternoon–evening sleep leads to better night shift performance in older adults. *Occupational and Environmental Medicine*, 77(3), 179-184. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105916>
- James, S. M., Honn, K. A., Gaddameedhi, S., & Van Dongen, H. P. A. (2017). Shift Work : Disrupted Circadian Rhythms and Sleep—Implications for Health and Well-being. *Current Sleep Medicine Reports*, 3(2), 104-112. <https://doi.org/10.1007/s40675-017-0071-6>
- Janse van Rensburg, D. C., Jansen van Rensburg, A., Fowler, P. M., Bender, A. M., Stevens, D., Sullivan, K. O., Fullagar, H. H. K., Alonso, J.-M., Biggins, M., Claassen-Smithers, A., Collins, R., Dohi, M., Driller, M. W., Dunican, I. C., Gupta, L., Halson, S. L., Lastella, M., Miles, K. H., Nedelec, M., ... Botha, T. (2021). Managing Travel Fatigue and Jet Lag in Athletes : A Review and Consensus Statement. *Sports Medicine*, 51(10), 2029-2050. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01502-0>

- Kayumov, L., Brown, G., Jindal, R., Buttoo, K., & Shapiro, C. M. (2001). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effect of Exogenous Melatonin on Delayed Sleep Phase Syndrome: *Psychosomatic Medicine*, 63(1), 40-48.  
<https://doi.org/10.1097/00006842-200101000-00005>
- Kräuchi, K. (2007). The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 439-451.  
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.001>
- Kräuchi, K., Cajochen, C., Möri, D., Graw, P., & Wirz-Justice, A. (1997). Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *The American Journal of Physiology*, 272(4 Pt 2), R1178-1188.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.4.R1178>
- Kräuchi, K., & Wirz-Justice, A. (1994). Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 267(3), R819-R829.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1994.267.3.R819>
- LaBarbera, V. A., & Sharkey, K. M. (2020). Physiologic Methods of Assessment Relevant to Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. Dans R. R. Auger (Éd.), *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders* (p. 45-55). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6_4)
- Lack, L., & Lushington, K. (1996). The rhythms of human sleep propensity and core body temperature. *Journal of Sleep Research*, 5(1), 1-11. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1996.00005.x>
- Lam, C., & Chung, M.-H. (2021). Dose–response effects of light therapy on sleepiness and circadian phase shift in shift workers : A meta-analysis and moderator analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 11976. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89321-1>

- Lanfranchi, P. A., & Somers, V. K. (2011). Cardiovascular Physiology : Autonomic Control in Health and in Sleep Disorders. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 226-236). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00020-7>
- Lowden, A., Öztürk, G., Reynolds, A., & Bjorvatn, B. (2019). Working Time Society consensus statements : Evidence based interventions using light to improve circadian adaptation to working hours. *Industrial Health*, 57(2), 213-227. <https://doi.org/10.2486/indhealth.SW-9>
- Luo, Z., Tian, M., Yang, G., Tan, Q., Chen, Y., Li, G., Zhang, Q., Li, Y., Wan, P., & Wu, J. (2022). Hypoxia signaling in human health and diseases : Implications and prospects for therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 218. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01080-1>
- Manella, G., Aviram, R., Bolshette, N., Muvkadi, S., Golik, M., Smith, D. F., & Asher, G. (2020). Hypoxia induces a time- and tissue-specific response that elicits intertissue circadian clock misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(1), 779-786.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1914112117>
- Martin, J. S. (2018). *Rythme de l'hormone mélatonine, sommeil et fonctionnement à l'éveil en contexte de mésalignement circadien*. Université Laval.
- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2013). Uncovering Different Masking Factors on Wrist Skin Temperature Rhythm in Free-Living Subjects. *PLoS ONE*, 8(4), e61142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061142>
- Mazur, K., Machaj, D., Mazur, D., Asztabska, A., & Płaczek, A. (2020). The use of melatonin in the treatment of jet lag – clinical review. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(5), 175-179.  
<https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.018>
- McKinley, M. P. (2014). *Anatomie et physiologie : Une approche intégrée*. McGraw Hill Education, Chenelière éducation.

- Molina, T. A., & Burgess, H. J. (2011). Calculating the Dim Light Melatonin Onset : The Impact of Threshold and Sampling Rate. *Chronobiology International*, 28(8), 714-718.  
<https://doi.org/10.3109/07420528.2011.597531>
- Morange-Majoux, F. (2017). La thermorégulation. Dans *Manuel visuel de psychophysiologie* (p. 135-146). Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.moran.2017.01.0135>
- Morgan, B. J., Adrian, R., Bates, M. L., Dopp, J. M., & Dempsey, J. A. (2014). Quantifying hypoxia-induced chemoreceptor sensitivity in the awake rodent. *Journal of Applied Physiology*, 117(7), 816-824. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00484.2014>
- Nixon, A. J. (2023). *The Multifaceted Implications of Light for Psychological Well-Being and Mood*. <https://doi.org/10.20381/RUOR-28744>
- Nováková, M., & Sumová, A. (2014). New methods to assess circadian clocks in humans. *Indian Journal of Experimental Biology*, 52(5), 404-412.
- Pallesen, S., Bjorvatn, B., Waage, S., Harris, A., & Sagoe, D. (2021). Prevalence of Shift Work Disorder : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychology*, 12, 638252. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.638252>
- Pandi-Perumal, S. R., Smits, M., Spence, W., Srinivasan, V., Cardinali, D. P., Lowe, A. D., & Kayumov, L. (2007). Dim light melatonin onset (DLMO) : A tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.06.020>
- Pataky, T. C., Vanrenterghem, J., & Robinson, M. (2017). Statistical Parametric Mapping (SPM) : Theory, Software, and Future Directions. *Proceedings of the International Society of Biomechanics, Brisbane, Australia*, 23-27.
- Paul, M. A., Gray, G. W., Lieberman, H. R., Love, R. J., Miller, J. C., Trouborst, M., & Arendt, J. (2011). Phase advance with separate and combined melatonin and light treatment. *Psychopharmacology*, 214(2), 515-523. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2059-5>

- Peek, C. B., Levine, D. C., Cedernaes, J., Taguchi, A., Kobayashi, Y., Tsai, S. J., Bonar, N. A., McNulty, M. R., Ramsey, K. M., & Bass, J. (2017). Circadian Clock Interaction with HIF1 $\alpha$  Mediates Oxygenic Metabolism and Anaerobic Glycolysis in Skeletal Muscle. *Cell Metabolism*, 25(1), 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.010>
- Perez, M. H., Rodriguez, B. L., Shintani, T. T., Shintani, T. T., & Harrigan, R. C. (2013). Review of literature : Role of 5-aminolevulinic acid and sleep. *World Journal of Neuroscience*, 03(04), 307-312. <https://doi.org/10.4236/wjns.2013.34042>
- Pilorz, V., Helfrich-Förster, C., & Oster, H. (2018). The role of the circadian clock system in physiology. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 470(2), 227-239. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2103-y>
- Pitoni, S., Sinclair, H. L., & Andrews, P. J. (2011). Aspects of thermoregulation physiology: *Current Opinion in Critical Care*, 17(2), 115-121. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283447905>
- Rahman, S. A., Kayumov, L., & Shapiro, C. M. (2010). Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. *Sleep Medicine*, 11(2), 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.013>
- Reid, K. J. (2019). Assessment of Circadian Rhythms. *Neurologic Clinics*, 37(3), 505-526. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.05.001>
- Reid, K. J., & Abbott, S. M. (2015). Jet Lag and Shift Work Disorder. *Sleep Medicine Clinics*, 10(4), 523-535. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.006>
- Reinke, H., & Asher, G. (2019). Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(4), 227-241. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0096-9>
- Revell, V. L., Burgess, H. J., Gazda, C. J., Smith, M. R., Fogg, L. F., & Eastman, C. I. (2006). Advancing Human Circadian Rhythms with Afternoon Melatonin and Morning Intermittent Bright Light. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1), 54-59. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1009>

- Rietveld, W. J., Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1993). Circadian Rhythms and Masking : An Overview. *Chronobiology International*, 10(4), 306-312.  
<https://doi.org/10.1080/07420529309059713>
- Roach, G. D., & Sargent, C. (2019). Interventions to Minimize Jet Lag After Westward and Eastward Flight. *Frontiers in Physiology*, 10, 927. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00927>
- Roach, R. C., Hackett, P. H., Oelz, O., Bärtsch, P., Luks, A. M., MacInnis, M. J., Baillie, J. K., The Lake Louise AMS Score Consensus Committee, Achatz, E., Albert, E., Andrews, J. S., Anholm, J. D., Ashraf, M. Z., Auerbach, P., Basnyat, B., Beidleman, B. A., Berendsen, R. R., Berger, M. M., Bloch, K. E., ... Zafren, K. (2018). The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Altitude Medicine & Biology*, 19(1), 4-6. <https://doi.org/10.1089/ham.2017.0164>
- Romeijn, N., Verweij, I. M., Koeleman, A., Mooij, A., Steimke, R., Virkkala, J., Van Der Werf, Y., & Van Someren, E. J. W. (2012). Cold Hands, Warm Feet : Sleep Deprivation Disrupts Thermoregulation and Its Association with Vigilance. *Sleep*, 35(12), 1673-1683.  
<https://doi.org/10.5665/sleep.2242>
- Rosenwasser, A. M., & Turek, F. W. (2017). Physiology of the Mammalian Circadian System. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 351-361.e6). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00034-9>
- Sachdeva, A., & Goldstein, C. (2020). Shift Work Sleep Disorder. Dans R. R. Auger (Éd.), *Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders* (p. 149-182). Springer International Publishing.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-43803-6_11)
- Sack, R. L., Auckley, D., Auger, R. R., Carskadon, M. A., Wright, K. P., Vitiello, M. V., Zhdanova, I. V., & American Academy of Sleep Medicine. (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), 1460-1483. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.11.1460>

- Santhi, N., Aeschbach, D., Horowitz, T. S., & Czeisler, C. A. (2008). The Impact of Sleep Timing and Bright Light Exposure on Attentional Impairment during Night Work. *Journal of Biological Rhythms*, 23(4), 341-352. <https://doi.org/10.1177/0748730408319863>
- Sateia, M. J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146(5), 1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Semenza, G. L. (2007). Life with Oxygen. *Science*, 318(5847), 62-64. <https://doi.org/10.1126/science.1147949>
- Simmons, E., McGrane, O., & Wedmore, I. (2015). Jet Lag Modification: *Current Sports Medicine Reports*, 14(2), 123-128. <https://doi.org/10.1249/JSR.000000000000133>
- Smith, M. R., & Eastman, C. I. (2012). Shift work : Health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nature and Science of Sleep*, 4, 111-132. <https://doi.org/10.2147/NSS.S10372>
- Soo, J., Girard, O., Ihsan, M., & Fairchild, T. (2020). The Use of the SpO2 to FiO2 Ratio to Individualize the Hypoxic Dose in Sport Science, Exercise, and Health Settings. *Frontiers in Physiology*, 11, 570472. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.570472>
- Szymusiak, R. (2018). Body temperature and sleep. Dans *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 156, p. 341-351). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00020-5>
- Te Lindert, B. H. W., & Van Someren, E. J. W. (2018). Skin temperature, sleep, and vigilance. Dans *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 156, p. 353-365). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00021-7>
- Turek, F. W. (2011). Introduction. Dans *Principles and Practice of Sleep Medicine* (p. 360-362). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6645-3.00031-1>
- Van Geijlswijk, I. M., Van Der Heijden, K. B., Egberts, A. C. G., Korzilius, H. P. L. M., & Smits, M. G. (2010). Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia : An RCT. *Psychopharmacology*, 212(3), 379-391. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1962-0>

- Warman, V. L., Dijk, D.-J., Warman, G. R., Arendt, J., & Skene, D. J. (2003). Phase advancing human circadian rhythms with short wavelength light. *Neuroscience Letters*, 342(1-2), 37-40. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00223-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00223-4)
- Weinert, D., & Waterhouse, J. (2017). Interpreting Circadian Rhythms. Dans V. Kumar (Éd.), *Biological Timekeeping : Clocks, Rhythms and Behaviour* (p. 23-45). Springer India. [https://doi.org/10.1007/978-81-322-3688-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-81-322-3688-7_2)
- Wright, H. R., Lack, L. C., & Kennaway, D. J. (2004). Differential effects of light wavelength in phase advancing the melatonin rhythm. *Journal of Pineal Research*, 36(2), 140-144. <https://doi.org/10.1046/j.1600-079X.2003.00108.x>
- Wright, K. P., McHill, A. W., Birks, B. R., Griffin, B. R., Rusterholz, T., & Chinoy, E. D. (2013). Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. *Current Biology*, 23(16), 1554-1558. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.06.039>
- Wu, Y., Tang, D., Liu, N., Xiong, W., Huang, H., Li, Y., Ma, Z., Zhao, H., Chen, P., Qi, X., & Zhang, E. E. (2017). Reciprocal Regulation between the Circadian Clock and Hypoxia Signaling at the Genome Level in Mammals. *Cell Metabolism*, 25(1), 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.009>
- Xie, Y., Tang, Q., Chen, G., Xie, M., Yu, S., Zhao, J., & Chen, L. (2019). New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Frontiers in Physiology*, 10, 682. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00682>
- Yaremchuk, K. (2018). Sleep Disorders in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(2), 205-216. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.01.008>
- Zeitzer, J. M., Dijk, D.-J., Kronauer, R. E., Brown, E. N., & Czeisler, C. A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light : Melatonin phase resetting and suppression. *The Journal of Physiology*, 526(3), 695-702. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x>

## ANNEXE A – Stratégies supplémentaires d'adaptation au décalage horaire

**Tableau 4**

*Interventions possibles pour prévenir ou réduire les effets du décalage horaire*

	<b>OUEST (DÉLAI DE PHASE)</b> <i>L'horloge biologique se retarde naturellement de 2h/jour</i>	<b>EST (AVANCE DE PHASE)</b> <i>L'horloge biologique s'avance naturellement de 1h/jour</i>
<b>Avant le vol</b> (3-4 jours)	<p>Retarder graduellement l'horaire de sommeil et l'horaire des repas à (30-60 min/jour)</p> <p>Maximiser l'exposition à la lumière en soirée et éviter la lumière le matin.</p>	<p>Avancer graduellement l'horaire de sommeil et l'horaire des repas (30-60 min/jour)</p> <p>Éviter la lumière en soirée/ nuit, maximiser l'exposition à la lumière le matin.</p>
<b>Après le vol</b>	<p>Se coucher un peu plus tôt qu'à l'habitude les premiers jours en raison d'une somnolence accrue en début de soirée et d'un réveil précoce.</p> <p>Maximiser l'exposition à la lumière dans les heures avant le coucher (en soirée), éviter la lumière dans les heures suivant le réveil (le matin)</p> <p>Prendre une faible dose de mélatonine exogène au réveil (le matin)</p>	<p>Se coucher un peu plus tard qu'à l'habitude les premiers jours en raison de possibles difficultés à initier le sommeil</p> <p>Maximiser l'exposition à la lumière dans les heures suivant le réveil (le matin), éviter la lumière dans les heures avant le coucher (en soirée)</p> <p>Prendre la mélatonine exogène en soirée, un peu avant le coucher</p>

*Note.* Pour maximiser la lumière : aller à l'extérieur (lumière naturelle) ou utiliser la luminothérapie. Pour éviter la lumière : rester à l'intérieur à faible luminosité ou porter des lunettes à transmission lumineuse réduite. Information tirée de Janse van Rensburg et al. (2021).

## ANNEXE B – Descriptions des protocoles de routine constante et de désynchronisation forcée

Les protocoles expérimentaux de routine constante ou de désynchronisation forcée ont été développés pour évaluer les aspects endogènes d'un rythme en supprimant les cycles environnementaux et en contrôlant les cycles comportementaux qui peuvent masquer les rythmes circadiens endogènes, phénomène communément appelé les effets de masquage (Rietveld et al., 1993).

Le protocole de routine constante peut être utilisé pour évaluer la phase et l'amplitude de l'horloge. Ce protocole contrôle les facteurs qui influencent les variables circadiennes d'intérêt en rendant constants ou en répartissant équitablement les facteurs comme la lumière et la température ambiantes, l'activité physique et la posture, l'apport nutritionnel et l'état veille-sommeil tout au long du cycle circadien (Broussard et al., 2017). Ainsi, sous ce protocole, le sommeil est interdit, les sujets restent au lit en position allongée en maintenant une activité mentale constante et une prise de nourriture/breuvage divisées en petites portions uniformément réparties de jour comme de nuit (Martinez-Nicolas et al., 2013). Des variations du protocole de routine constante comprennent des protocoles avec posture constante qui permettent soit le sommeil et les repas typiques ou des routines constantes modifiées qui permettent le sommeil et certains changements de posture (ex. pauses toilettes). Ces protocoles modifiés incluent toujours le contrôle de la lumière ambiante (faible intensité) et de la température ambiante (thermoneutre). Ils peuvent donc encore être utilisés pour déterminer le rythme circadien du cycle de la mélatonine (Broussard et al., 2017). Au minimum, environ 24 heures sont nécessaires pour évaluer un cycle circadien complet si la mélatonine est utilisée comme marqueur de phase circadienne, et plus de temps (c'est-à-dire 1.5 à 2 jours) est nécessaire si la température corporelle est utilisée, compte tenu des effets résiduels du sommeil antérieur sur la température. Les routines constantes durent souvent environ 40 heures, de façon que le sommeil de récupération se produise à l'heure habituelle du coucher (Broussard et al., 2017). Les limites du protocole de routine constant comprennent: l'éveil constant, qui nécessite un degré de privation de sommeil pouvant influencer les résultats

d'intérêt en remplaçant une forme de masquage (sommeil) par une autre (privation de sommeil); la durée du protocole (minimum de 24 h); les coûts du protocole; la nécessité d'un environnement étroitement contrôlé; ses propres effets de masquage (stressant et désagréable) et peu adapté aux évaluations répétées (Broussard et al., 2017; Kräuchi et al., 1997; Lack and Lushington, 1996; Martinez-Nicolas et al., 2013).

D'autre part, le protocole de désynchronisation forcée consiste à engendrer une désynchronisation entre le système circadien et le cycle veille-sommeil en forçant les sujets à vivre sur un cycle veille-sommeil avec une période beaucoup plus courte (par exemple, 20 h) ou plus longue (par exemple, 28 h) que la période circadienne endogène (d'environ 24 h) (Cuesta et al., 2017; Hiddinga et al., 1997; Dijk et Czeisler, 1995). Cette approche est basée sur le constat que l'horloge circadienne ne peut pas s'adapter à un mode de vie imposé dont la période diffère considérablement de 24 h (Weinert & Waterhouse, 2017). Conséquemment, il est ensuite possible de séparer mathématiquement les composantes circadiennes endogènes et celles évoquées par les facteurs environnementaux et comportementaux liés au cycle veille-sommeil. Ce type de protocole est toutefois long et laborieux (durée d'au moins une semaine et souvent jusqu'à 2 à 4 semaines sont nécessaires pour obtenir des estimations précises de la période circadienne) et ne contrôle pas parfaitement les effets de la restriction du sommeil à différentes phases circadiennes (Cuesta et al., 2017; Broussard et al., 2017). Dans ces études, les participants vivent dans un environnement sans repères temporels (c'est-à-dire sans accès aux montres, à la lumière du soleil ou aux appareils électroniques), et l'exposition à la lumière et à l'obscurité, l'activité physique et l'apport alimentaire sont tous contrôlés (Broussard et al., 2017). Le protocole traditionnel de désynchronisation forcée maintient le rapport veille-sommeil habituel de 2: 1 (Broussard et al., 2017). Il nécessite une installation avec un contrôle maximal sur les conditions environnementales et a un coût élevé en temps pour le sujet et pour l'expérimentateur (Broussard et al., 2017). Les variations du protocole de désynchronisation forcée incluent des cycles d'éveil-sommeil ultracourts (ex. journée de 90 minutes avec des

opportunités programmées de réveil 60 minutes et de 30 minutes de sommeil) (Carskadon & Dement, 1975). Ces versions ultracourtes sont plus rentables et fournissent une estimation globale de la période circadienne similaire à celle du protocole de désynchronisation forcée traditionnel (Broussard et al., 2017). Les limites du protocole de désynchronisation forcée ultracourte incluent une incapacité à évaluer la phase et l'amplitude circadiennes et à évaluer les interactions entre la phase circadienne et les changements dans la durée de l'éveil ou du sommeil sur les résultats (Broussard et al., 2017).

Ainsi, les protocoles de routine constante et de désynchronisation forcée permettent de séparer expérimentalement la composante endogène d'un rythme de celle due à l'environnement et au cycle veille-sommeil (Weinert & Waterhouse, 2017). Ces protocoles longs et complexes ont permis de caractériser la rythmicité des principaux marqueurs circadiens, dont le rythme de la mélatonine et les rythmes de température corporelle.

ANNEXE C – Valeurs d'éclairage équivalentes à la lumière du jour a-opic pour les lunettes  
lumineuses Re-Timer

**Tableau 5**

*Éclairement équivalent à la lumière du jour a-opic (D65) pour les lunettes lumineuses Re-Timer*

<b>Photorécepteurs</b>	<b>Photopigment</b>	<b>a-opic EDI (lux)</b>
Cônes à courte longueur d'onde (S)	Photopsine des cônes S (cyanolabe)	262.80
Cônes à moyenne longueur d'onde (M)	Photopsine des cônes M (chlorolabe)	947.25
Cônes à longue longueur d'onde (L)	Photopsine des cônes L (erythrolabe)	617.68
Rods	Rhodopsine	1303.91
CGRip	Mélanopsine	1318.12

*Note.* Valeurs de l'éclairement équivalent à la lumière du jour (D65) a-opic pondérées par photorécepteur (a-opic EDI) en lux selon la norme internationale CIE 026/E:2018. (CIE, S. (2018). 026/E:2018. Système CIE pour la métrologie du rayonnement optique pour les réponses à la lumière influencées par les cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles (CGRip). Vienne : Commission Internationale de l'éclairage. Boîte à outils disponible à <https://doi.org/10.25039/S026.2018.TB>. Informations tirées de Nixon et al., 2021.

ANNEXE D – Approbation de l'éthique de l'Université du Québec en Outaouais



## Statuts pour le projet Jet lag

### Information générale

Identifiant Nagano (acronyme)	Jet lag
Numéros	2020-754
Type de projet	F5 - Demande de certificat éthique pour un projet sous l'autorité d'un autre CER
Processus accéléré	Oui
Si sous-étude, étude principale	Aucune étude principale
Champ d'application	Département de psychoéducation et de psychologie
Bureau	Comité d'éthique de la recherche de l'Université du Québec en Outaouais
Lieu d'évaluation éthique	Évaluation locale
Statut	Autorisé pour la recherche
Utilisateur principal	Isabelle-Nolet, Kim
Date d'approbation du CÉR évaluateur	2019-09-13
Date de renouvellement	2024-09-13

### Rencontres

Nom	Décision	Date
Rencontre Comité plénier du 2019-10-18	Approbation	2019-10-18

### Statuts du projet CÉR

Statut	Date de création	Utilisateur
Approbation	2019-09-13 09:01	Durivage, André
À l'étude	2019-09-11 14:06	Tardif, Caroline
Dossier complet	2019-09-11 14:06	Tardif, Caroline
Déposé	2019-09-11 11:02	Forest, Geneviève
En préparation	2019-07-23 09:42	Isabelle-Nolet, Kim

### Statuts des formulaires

#### 9 - Formulaire de demande de renouvellement de l'approbation éthique

Formulaire	Créé le	Déposé le	Approuvé / traité	Déposé par
F9-11906	2023-08-15 10:40	2023-09-01 14:14	2023-09-06 14:41	Forest, Geneviève
F9-9123	2022-08-16 09:33	2022-09-01 20:29	2022-09-02 15:04	Forest, Geneviève
F9-6873	2021-08-27 14:59	2021-08-31 15:54	2021-09-01 14:24	Forest, Geneviève
F9-4131	2020-08-18 13:41	2020-09-11 16:08	2020-09-14 10:31	Forest, Geneviève

5 - Formulaire de demande de certificat pour un projet sous l'autorité d'un autre CER

<b>Formulaire</b>	<b>Créé le</b>	<b>Déposé le</b>	<b>Approuvé / traité</b>	<b>Déposé par</b>
F5-1524	2019-07-23 09:42	2019-09-11 11:02	2019-09-13 09:01	Forest, Geneviève

ANNEXE E – Certificat éthique de l'Université d'Ottawa

## CERTIFICAT D'APPROBATION ÉTHIQUE | CERTIFICATE OF ETHICS APPROVAL

<b>Numéro du dossier / Ethics File Number</b>	H-04-19-3866
<b>Titre du projet / Project Title</b>	Resynchronisation de l'horloge circadienne et modulation des niveaux d'oxygène
<b>Type de projet / Project Type</b>	Recherche de professeur / Professor's research project
<b>Statut du projet / Project Status</b>	Renouvelé / Renewed
<b>Date d'approbation (jj/mm/aaaa) / Approval Date (dd/mm/yyyy)</b>	05/06/2019
<b>Date d'expiration (jj/mm/aaaa) / Expiry Date (dd/mm/yyyy)</b>	04/06/2025

### Équipe de recherche / Research Team

<b>Chercheur / Researcher</b>	<b>Affiliation</b>	<b>Role</b>
Pascal IMBEAULT	École des sciences de l'activité physique / School of Human Kinetics	Chercheur Principal / Principal Investigator
Kim ISABELLE-NOLET	École de psychologie / School of Psychology	Assistant de recherche / Research Assistant
Jean-François MAUGER	École des sciences de l'activité physique / School of Human Kinetics	Assistant de recherche / Research Assistant
Genevieve FOREST	UQO	Co-chercheur principal / Co-principal investigator

### Conditions spéciales ou commentaires / Special conditions or comments

550, rue Cumberland, pièce 154    550 Cumberland Street, Room 154  
Ottawa (Ontario) K1N 6N5 Canada    Ottawa, Ontario K1N 6N5 Canada

613-562-5387 • 613-562-5338 • [ethique@uOttawa.ca](mailto:ethique@uOttawa.ca) / [ethics@uOttawa.ca](mailto:ethics@uOttawa.ca)  
[www.recherche.uottawa.ca/deontologie](http://www.recherche.uottawa.ca/deontologie) | [www.recherche.uottawa.ca/ethics](http://www.recherche.uottawa.ca/ethics)