Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N° 3356

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 octobre 2019

Par

Inès Bournazel

Né(e) le 19 janvier 1994 à Blois

Le paradoxe des effets de la lumière bleue sur les systèmes oculaires et cutanés : état actuel des connaissances

Thèse dirigée par Franck Saint-Marcoux

Examinateurs :
M. Alexis Desmoulière, professeur de physiologie, faculté de pharmacie de Limoges
M. Pierre-Yves Robert, professeur d'ophtalmologie et doyen, faculté de médecine de Limoges
Mme. Anne-Sophie Lia-Baldini, département de biochimie médicale

Thèse d'exercice

Université de Limoges

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N° 3356

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 28 octobre 2019

Par Inès Bournazel

Né(e) le 19 janvier 1994 à Blois

Le paradoxe des effets de la lumière bleue sur les systèmes oculaires et cutanés : état actuel des connaissances

Thèse dirigée par Alexis Desmoulière

Examinateurs :
M. Franck Saint-Marcoux, professeur de toxicologie, faculté de pharmacie de Limoges
M. Pierre-Yves Robert, professeur d'ophtalmologie et doyen, faculté de médecine de Limoges
M. Anne-Sophie Lia-Baldini, département de biochimie médicale

Liste des enseignants

Le 1er novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

Licence CC BY-NC-ND 3.0

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde	MICROBIOLOGIE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)
RIOUX Benjamin	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen	ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques	(jusqu'au 30/09/2019)
DREYFUSS Gilles	(jusqu'au 30/09/2019)
MOESCH Christian	(jusqu'au 01.01.2019)

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier le Pr. Franck SAINT-MARCOUX de sa bienveillance et de son accompagnement concernant les travaux de cette thèse. Vous m'avez conforté dans le choix et l'intérêt que je porte à ce sujet qui m'intriguait depuis ces deux dernières années. N'oublions pas que vous avez été un professeur marquant de ma scolarité me transmettant une rigueur dans ma réflexion et ce, toujours avec humour.

Grand merci au Pr. Alexis DESMOULIERE qui préside mon jury. Je vous adresse ma sincère reconnaissance, vous qui m'avez personnellement aiguillé grâce à vos précieuses connaissances sur les chéloïdes.

Je transmets toute ma gratitude au Pr. Pierre-Yves ROBERT qui m'a accompagné dans l'axe d'étude de cette thèse et m'a présenté un acteur clé de la rédaction de cet écrit : M. Florian FOYART.

Mes sincères remerciements à Anne-Sophie LIA qui a toujours montré de l'intérêt pour mon travail, source inspirante de motivation.

Merci à la famille EnDanse, à mes amis, qui m'ont accompagné ces dernières années, qui m'ont transmis une passion et qui me lieront toujours à Limoges.

A ma nouvelle famille toulousaine qui m'a accueillie à bras ouverts pour certains et m'a offert ma première opportunité dans le monde du travail pour d'autres ; une histoire commence.

Enfin, je voue mes derniers remerciements à ma famille qui m'a laissé grandir loin d'eux, respectant mes choix et m'accompagnant corps et âme. C'est grâce à vous que j'ai pu devenir celle que je suis.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : *http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/*

Table des matières

Liste des enseignants 4
Remerciements 7
Droits d'auteurs 8
Table des matières 9
Table des illustrations 12
Table des tableaux 14
Liste des abréviations 15
A2E : N-rétinylidène-N-rétinyléthanolamine 15
AAL: Acide aminolévulinique 15
ADEME : Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie 15
ATR : all-*trans* retinal, anglais de tout-*trans* rétinal 15
CARMS : Clinical Age-Related Maculopathy 15
CIE : Commission Internationale de l'Eclairage 15
CSRSEN : Comité Scientifique des Risques Sanitaires Emergeants et Nouveaux 15
CSTB : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment 15
DHA : Acide docosahexaenoïque 15
DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge 15
ECR : Essais Contrôlés Randomisés 15
ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort 15
EPR : épithélium pigmentaire rétinien 15
GDP : guanosine diphosphate 15
GMPc : guanosine monophosphate cyclique 15
GTP : guanosine triphosphate 15
HEV : haute énergie visible 15
ICNIRP : International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection 15
ICP : implant intraoculaire de chambre postérieure 15
IMC : Indice de Masse Corporelle 15
INC : Institut National de la Consommation 16
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 16
IOL : Intraocular Lens, anglais de lentille intraoculaire 16

Licence CC BY-NC-ND 3.0

IR : infra-rouge 16
LED : light-emitting diode, anglais de diode électroluminescente 16
MLA : maculopathie liée à l'âge 16
PDE : phosphodiestérase 16
PPSE : potentiel post-synaptique excitateur 16
PPSI : potentiel post-synaptique inhibiteur 16
SAD : Seasonal Affective Disorder 16
SEP : segment externe des photorécepteurs 16
SFO : Société Française d'Ophtalmologie 16
SSL : éclairages semi-conducteurs 16
TPD : Thérapie Photodynamique 16
Introduction 17
I. Le principe de la vision 18
I.1. Structure générale du bulbe oculaire 18
I.1.1. Tunique fibreuse 18
I.1.2. Tunique vasculaire 19
I.1.3. Tunique interne, la rétine 19
I.1.4. Chambres et liquides de l'œil 21
I.1.5. Optique de l'œil 21
I.2. Anatomie fonctionnelle des photorécepteurs 23
I.2.1. Distinction des bâtonnets et des cônes 24
I.2.2. Seuil d'excitation 24
I.2.3. Types de pigments représentés 24
I.2.4. Liaisons neuronales 24
I.2.5. Localisations 25
I.3. Conversion de la lumière en signal électrique : la phototransduction 25
I.3.1. Synthèse du pigment 25
I.3.2. Décoloration du pigment 26
I.3.3. Régénération du pigment 26
I.3.4. Transmission du signal de la rétine à l'encéphale 28
I.4. Traitement visuel 28
I.4.1. Phénomènes d'adaptation lumière-obscurité 29
I.4.2. Systèmes physiologiques de protection de l'œil à la lumière 30
I.4.3. Equilibre physiopathologique menacé 31
II. Concept de la lumière bleue : le paradoxe de la santé oculaire 33
II.1. Mécanismes de phototoxicité de la rétine externe 33
II.2. Pathogénèse : les stades de la DMLA 35
II.3. Vieillissement des structures oculaires et mécanismes de défense 37
II.4. Facteurs de risque 39
II.4.1. Age 39
II.4.2. Tabagisme 39
II.4.3. Facteurs génétiques 39
II.4.4. Facteurs nutritionnels 40
II.4.5. Les nouveaux facteurs de risques incriminés 46
II.5. Exposition accrue 49

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.6. Les moyens de protection contre la lumière bleue **50**
II.6.1. Verres préventifs 50
II.6.2. Une lentille prophylactique 51
II.7. Lumière bleue et fonctions vitales **52**
II.8. Le postulat des recherches scientifiques **56**
II.8.1. Les limites de la recherche 57
II.8.2. Un dispositif in vitro luttant contre la phototoxicité 58
II.8.3. Faut-il avoir peur de la lumière bleue ? 61
II.8.4. Normes en lien avec le risque photobiologique 62

III. Impact dermatologique de la lumière de haute énergie visible : réalité ou affabulation ? **64**
III.1. Constat actuel des effets de la lumière bleue dans le traitement de l'acné **64**
III.1.1. L'acné 64
III.1.2. Les résultats 65
III.1.3. Les biais des études 67
III.2. L'intérêt de la lumière bleue pour les laboratoires dermo-cosmétiques **67**

Conclusion **72**

Références bibliographiques **74**

Serment De Galien **78**

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation schématique de l'œil humain (le corps vitré n'est représenté que dans la moitié du bulbe oculaire) 18
Figure 2 : Anatomie microscopique de la rétine 20
Figure 3 : Spectre électromagnétique 22
Figure 4 : Sensibilité des photorécepteurs 23
Figure 5 : 11-cis rétinal 25
Figure 6 : Tout-trans rétinal 26
Figure 7 : Le cycle visuel, formation et dégradation de la rhodopsine 27
Figure 8 : Phototransduction 27
Figure 9 : Chevauchement des champs visuels des deux yeux 29
Figure 10 : Absorption des longueurs d'ondes de la lumière par les différentes structures de l'œil 31
Figure 11 : Densité optique du pigment maculaire en fonction de l'âge 32
Figure 12 : Energie des photons selon leur longueur d'onde dans le spectre de la lumière visible 33
Figure 13 : Le cycle visuel 34
Figure 14 : Fond d'œil caractéristique d'une maculopathie liée à l'âge (œil gauche) 35
Figure 15 : Fonds d'œil d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme atrophique, œil gauche) 36
Figure 16 : Fonds d'œil d'une DMLA exsudative avec néovaisseaux (œil gauche) 36
Figure 17 : Métamorphopsies et scotomes 37
Figure 18 : Vieillissement naturel du cristallin 38
Figure 19 : Caractérisation de la lumière selon différents points de vue 50
Figure 20 : ICP jaune 51
Figure 21 : Luminettes pour luminothérapie 54
Figure 22 : Fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne 55
Figure 23 : Toxicité de la bande bleue de la lumière visible 56
Figure 24 : Plaque de culture éclairée par des longueurs d'onde de 390 à 520 nm 58
Figure 25 : Cellules d'EPR de porc traitées à l'A2E placées à l'obscurité (gauche) et à la lumière (droite) 59
Figure 26 : Cellules d'EPR de porc sans (gauche) ou avec (droite) traitement à l'A2E 60
Figure 27 : Gamme Age Protect URIAGE® 69
Figure 28 : Brume Ma VAP' Bien Aimée, GARANCIA® 69

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Figure 29 : Huile anti-Lumière bleue ANNEMARIE BÖRLIND® 69
Figure 30 : Gamme Blue Tchni Liss PAYOT® 70
Figure 31 : Gamme antioxydante / anti-pollution PATYKA® 70
Figure 32 : City Skin Broad Spectrum SPF 50|PA MURAD® 71
Figure 33 : Self-Tanning Drops Dr. SEBAGH® 71

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Table des tableaux

Tableau 1 : Distinctions entre les photorécepteurs 24
Tableau 2 : Risque associé au tabac dans la DMLA 39
Tableau 3 : Eléments cliniques de la maculopathie liée à l'âge 43

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Liste des abréviations

A2E : N-rétinylidène-N-rétinyléthanolamine

AAL: Acide aminolévulinique

ADEME : Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATR : all-*trans* retinal, anglais de tout-*trans* rétinal

CARMS : Clinical Age-Related Maculopathy

CIE : Commission Internationale de l'Eclairage

cm : centimètre

CSRSEN : Comité Scientifique des Risques Sanitaires Emergeants et Nouveaux

CSTB : Centre Scientifique et Technique du Bâtiment

DHA : Acide docosahexaenoïque

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

ECR : Essais Contrôlés Randomisés

ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

EPR : épithélium pigmentaire rétinien

GDP : guanosine diphosphate

GMPc : guanosine monophosphate cyclique

GTP : guanosine triphosphate

HEV : haute énergie visible

ICNIRP : International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection

ICP : implant intraoculaire de chambre postérieure

IMC : Indice de Masse Corporelle

Licence CC BY-NC-ND 3.0

INC : Institut National de la Consommation

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IOL : Intraocular Lens, anglais de lentille intraoculaire

ipRGC : intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, anglais de cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles

IR : infra-rouge

LED : light-emitting diode, anglais de diode électroluminescente

lx : lux

MLA : maculopathie liée à l'âge

mm : millimètre

mM : millimole par litre

mmHg : millimètre de mercure

nm : nanomètre

PDE : phosphodiestérase

PPSE : potentiel post-synaptique excitateur

PPSI : potentiel post-synaptique inhibiteur

SAD : Seasonal Affective Disorder

SEP : segment externe des photorécepteurs

SFO : Société Française d'Ophtalmologie

SSL : éclairages semi-conducteurs

TPD : Thérapie Photodynamique

UV : ultra-violet

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Introduction

Que ce soit au sein de la communauté scientifique ou dans le domaine public, la lumière bleue intrigue de par la diversité de ses effets sur la santé. Pour certains, elle apparaît comme néfaste en tous points et pour d'autres, elle fascine de par ses actions bienfaitrices. Il semble difficile de se faire un avis sur le sujet. Le pharmacien est en première ligne des interrogations à ce propos et représente un acteur scientifique de confiance voire parfois de référence pour la population.

En 2010, l'ANSES refait le point sur le sujet en lien avec des changements soudains d'exposition pour la population. L'expansion des LED à forte proportion de lumière bleue fait face à un contexte politique d'économie d'énergie qui a amené le retrait des lampes à incandescence et halogènes par le gouvernement. Les LED se sont alors imposées comme outil révolutionnaire de substitution grâce à l'efficacité de leur performance énergétique. En effet, les LED ont un éclairage intense à faible coût énergétique.

L'ANSES a très vite expertisé ces nouvelles technologies soulignant des effets toxiques pour la rétine humaine. Elle a alors fortement recommandé un nouveau cadre réglementaire et normatif de prévention des risques de la rétine.

Suite à cette expertise, seules les LED classifiées groupes de risques 0 et 1 en relation avec la norme de sécurité photobiologique NF-EN-62471 sont accessibles au grand public. Les autres sont disponibles à des fins professionnelles dans des conditions règlementées pour les travailleurs.

Pourtant, certaines LED passent outre cette règlementation et nous exposent à une lumière à Haute Energie Visible. C'est le cas des éclairages automobiles, certains jouets, les lampes torches ou des décorations lumineuses.

Le cadre limite également l'exposition en fonction de l'âge car le jeune public n'acquière sa structure oculaire définitive qu'à l'âge adulte. Auparavant, les yeux ne filtrent pas les longueurs d'onde du bleu. Cela fait d'eux une population sensibilisée à protéger, en particulier des écrans de télévision, tablettes, smartphones, ordinateurs émetteurs de cette lumière.

Suite à un rapport sanitaire, les industriels ont cherché à apporter des solutions technologiques de prévention mais toutes ne se valent pas et en termes de prévention, il est important de le souligner.

Toutefois, elle reste un besoin vital qui gère des fonctions physiologiques importantes. Lorsque celles-ci sont perturbées, les conséquences peuvent rapidement entrainer des cascades d'effets indésirables. Faut-il se soustraire de cette lumière bleue ? Nos enfants sont-ils soumis à des dangers réels ?

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I. Le principe de la vision

I.1. Structure générale du bulbe oculaire

L'œil adulte mesure environ 2,5 cm de diamètre. La partie visible ne représente qu'un sixième de la surface totale. Il peut être assimilé à une sphère composée de multiples tuniques. De l'extérieur vers l'intérieur, on retrouve une tunique fibreuse, une vasculaire ainsi qu'une tunique interne.

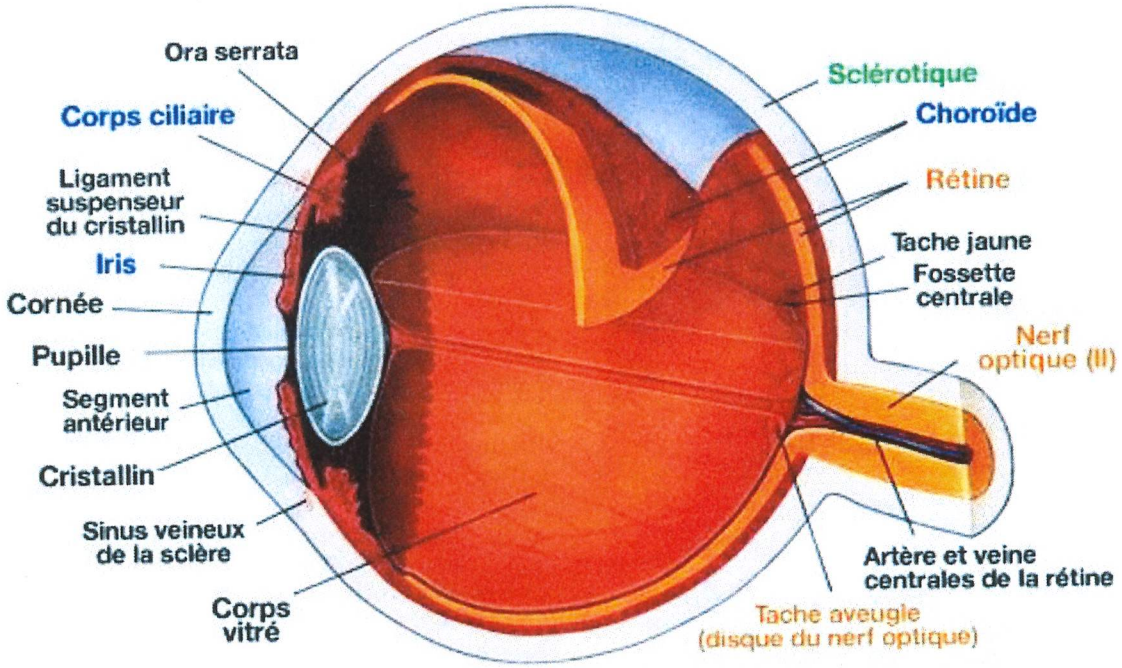

Figure 1 : Représentation schématique de l'œil humain (le corps vitré n'est représenté que dans la moitié du bulbe oculaire)[1]

I.1.1. Tunique fibreuse

Il s'agit d'un tissu conjonctif peu vascularisé qui enveloppe l'œil. Elle est divisée en deux parties :

- **La sclère**

Elle représente ce qu'on appelle communément « le blanc de l'œil ». Elle a pour rôle de protéger le bulbe et de permettre un ancrage solide aux muscles oculaires.

- **La cornée**

[1] https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-dune-coupe-sagittale-doeil-humain-Adapte-de_fig1_332103971

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Elle correspond au sixième antérieur visible de l'œil. Elle fait jointure avec la sclère. Elle fait partie des milieux transparents permettant la réfraction de la lumière. Elle se renouvelle continuellement grâce aux feuillets épithéliaux qui l'entourent. Elle est tapissée par un endothélium contenant des canaux sodiques régulant l'entrée d'eau, favorisant ainsi sa transparence.

I.1.2. Tunique vasculaire

Egalement appelée uvée, cette tunique intermédiaire est composée de trois éléments :

- **La choroïde**

Elle est une membrane maronnée due à ses mélanocytes qui synthétisent la mélanine. Ce pigment absorbe la lumière et évite que celle-ci ne se disperse dans l'œil. Elle permet de distribuer les nutriments via ses vaisseaux sanguins aux tuniques voisines. C'est aussi un filtre protecteur de la rétine contre le froid.

- **Le corps ciliaire**

Il est principalement composé de fibres musculaires lisses représentant le muscle ciliaire. C'est un anneau épais qui entoure le cristallin, la lentille de l'œil. Il lui donne sa forme et le maintient.

- **L'iris**

C'est la partie colorée de l'œil et est situé entre la cornée et le cristallin. La pupille en son centre sert d'ouverture pour l'entrée de la lumière grâce à son muscle sphincter et son muscle dilatateur. Ainsi, cette pupille peut se rétracter ou se dilater en fonction de la distance de l'objet regardé, de la luminosité ou même des émotions. En effet, elle se dilate lorsqu'on regarde un objet éloigné dans un environnement plutôt obscure pour laisser entrer la lumière ou bien lorsqu'on est surpris, qu'on prend peur, ou qu'un sujet étudié nous plait.

I.1.3. Tunique interne, la rétine

Ces millions de cellules nerveuses sont à l'origine de la phototransduction de l'énergie lumineuse. Elle est divisée en :

- **Partie pigmentaire**

Elle qui est composée des cellules pigmentaires de la rétine qui absorbent la lumière. Elle contient des phagocytes qui permet le renouvellement des photorécepteurs. Elle stocke la vitamine A précurseur d'un pigment et une enzyme recrutée pour la régénération d'un pigment visuel.

Inès Bournazel | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019
Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Partie nerveuse**

Celle-ci comprend trois types de neurones. Il s'agit de l'arrière vers l'avant des photorécepteurs (environ 250 millions par œil), des neurones bipolaires et des cellules ganglionnaires. Ces neurones sont tous mis en jeu pour la phototransduction de la lumière jusqu'au cortex visuel du lobe occipital.

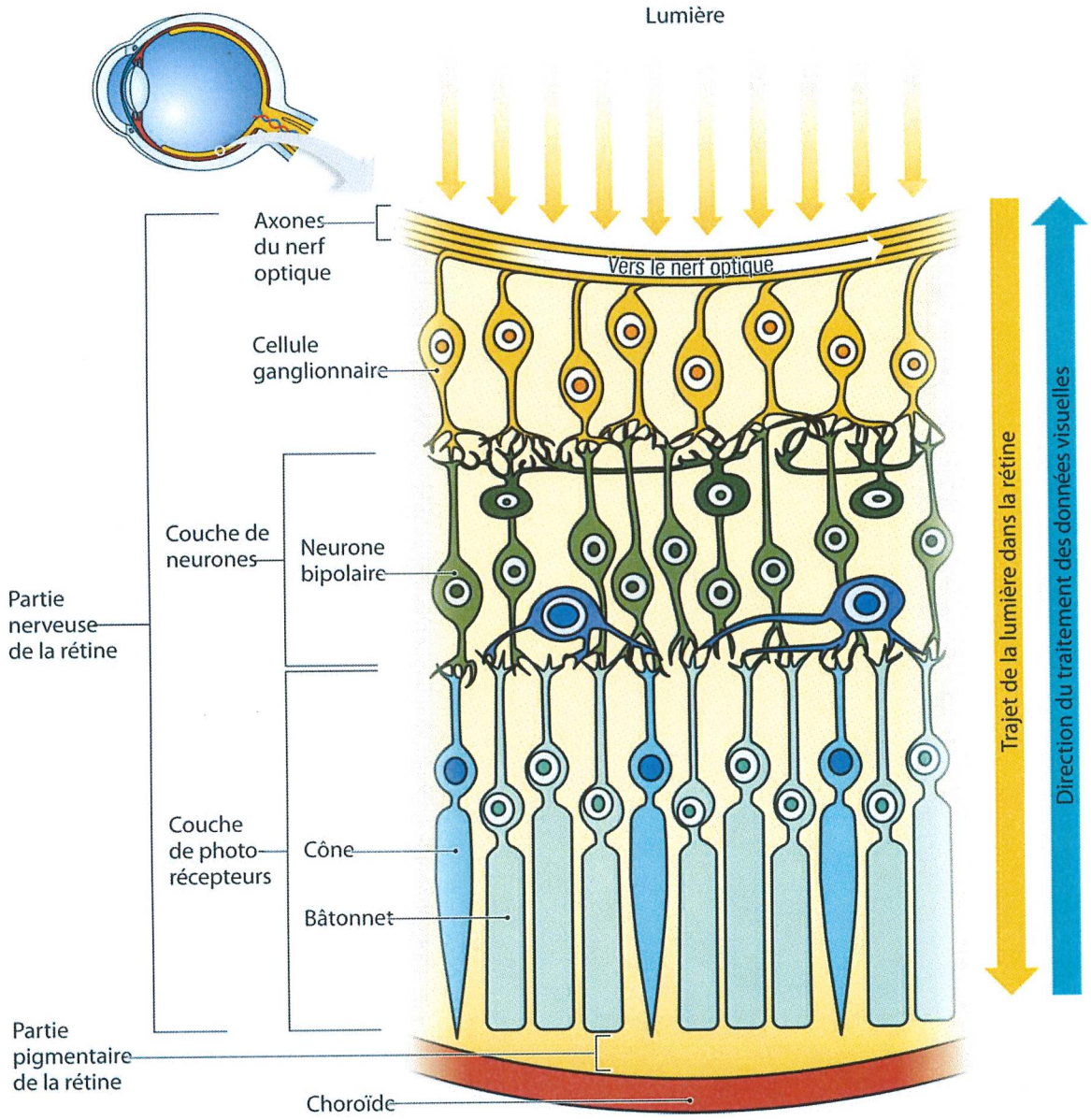

Figure 2 : Anatomie microscopique de la rétine[2]

[2] http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=91632

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.1.4. Chambres et liquides de l'œil

○ Cristallin et corps vitré

Le cristallin est la lentille biconvexe transparente et flexible qui divise l'œil en segment antérieur et segment postérieur. Le segment supérieur est rempli d'un liquide gélatineux appelé corps vitré. Ce dernier a pour fonctions de transmettre la lumière et de maintenir le cristallin en place ainsi que la rétine. Il contribue également à la pression intraoculaire en compensant les forces exercées par les muscles alentours. Le corps vitré se forme pendant la vie embryonnaire et dure toute la vie. Il ne peut être renouvelé par la suite.

Le cristallin permet de focaliser la lumière sur la rétine. Il est formé d'un épithélium de cellules cuboïdes et de fibres. Les fibres anucléées sont composées de protéines transparentes ; les cristallines. Les fibres sont synthétisées toute la vie. C'est pourquoi le cristallin s'épaissit et perd de sa souplesse ce qui impacte l'accommodation.

○ Iris et humeur aqueuse

L'iris divise le segment antérieur en chambre antérieure et chambre postérieure de part et d'autre de celle-ci. Les deux parties du segment antérieur sont remplis d'humeur aqueuse. Ce liquide est renouvelé toute la vie par des glandes appelées procès ciliaires, faisant partie intégrante du corps ciliaire dans la chambre postérieure. Elle est acheminée vers le corps vitré puis une portion continue dans la chambre antérieure puis retrouve le sang veineux par le canal de Schlemm qui fait le tour de l'œil. Synthèse et drainage de l'humeur aqueuse se compensent physiologiquement et permettent le maintien de la pression intraoculaire à environ 16 mmHg.
Son rôle est de véhiculer nutriments et oxygène au cristallin ainsi qu'à la cornée et la rétine. Aussi, elle épure ces structures de leurs déchets métaboliques.

I.1.5. Optique de l'œil

○ Propriétés de la lumière

La lumière peut être appréhendée en tant que rayonnement électromagnétique. Elle est composée d'ondes d'énergie dont les longueurs sont mesurables. Les yeux humains ne peuvent voir que la partie dite visible du spectre de la lumière. Le spectre de la lumière est perçu lorsque la lumière traverse un prisme qui dévie chaque longueur d'onde selon un degré qui lui est propre. Cette portion correspond aux longueurs d'onde allant d'environ 400 nm à 700 nm.

On peut également les mesurer en termes d'énergie lumineuse puisque la lumière est composée de photons. On peut ainsi apparenter la lumière à une vibration d'énergie. Chaque longueur d'onde correspond à une couleur. Ainsi, les longueurs d'onde du rouge sont les plus longues et celles du violet les plus courtes.

Inès Bournazel | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019
Licence CC BY-NC-ND 3.0

La lumière est capable de rebondir de surfaces en surfaces. C'est la réflexion. Avant d'atteindre nos yeux, la lumière a été réfléchie par notre environnement. Si nous voyons ce qui nous entoure d'une couleur, c'est parce que chaque élément ou objet réfléchit cette couleur et absorbe les autres. Les objets blancs réfléchissent toutes les longueurs d'onde et les noirs les absorbent toutes.

Il nous faut introduire les notions de photoréception et phototransduction qui permettent de comprendre comment s'opère la vision.

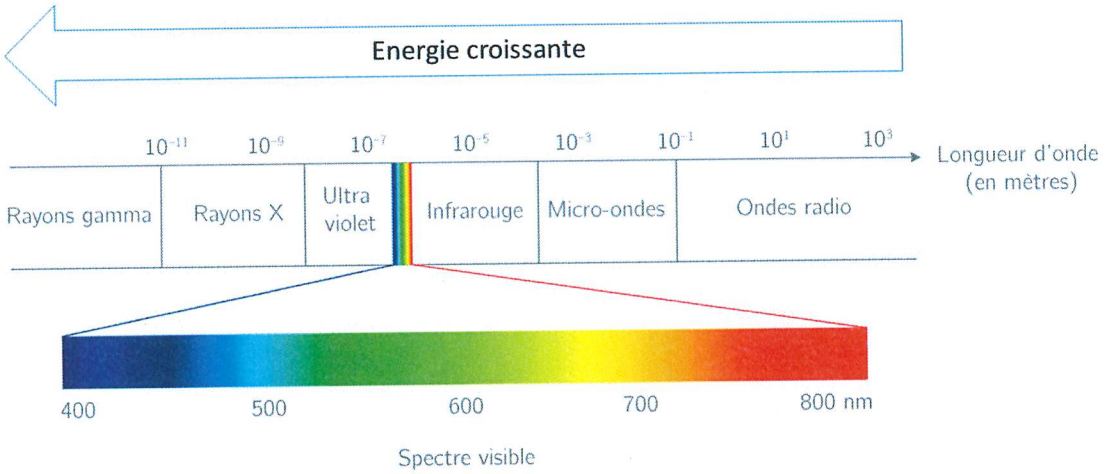

Figure 3 : Spectre électromagnétique[3]

[3] https://www.nutrixeal.fr/lumiere-bleue

Licence CC BY-NC-ND 3.0

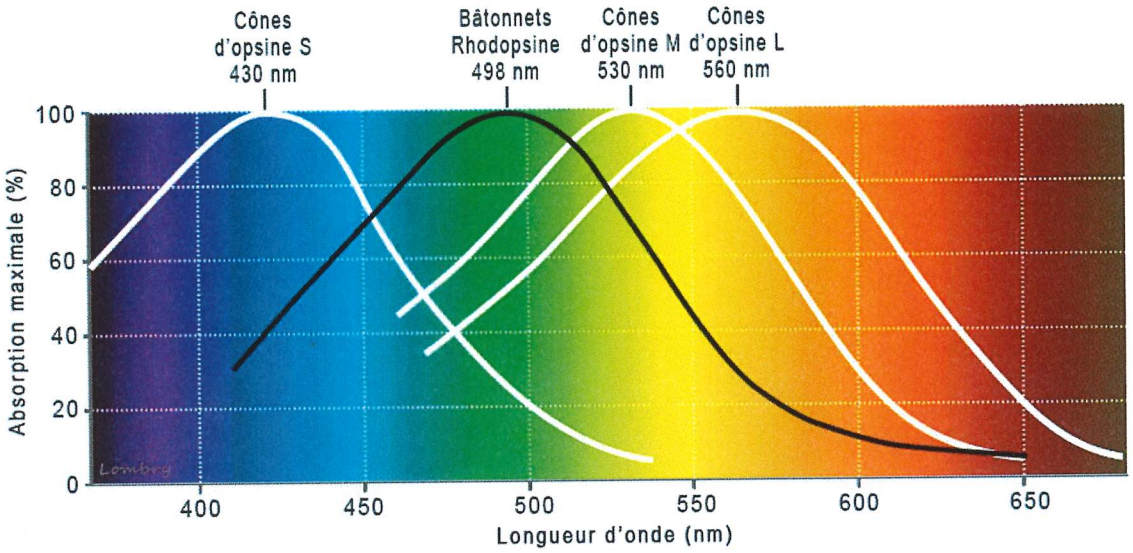

Figure 4 : Sensibilité des photorécepteurs[4]

I.2. Anatomie fonctionnelle des photorécepteurs

Les photorécepteurs sont des cellules neuronales bipolaires. Il s'agit des cônes et des bâtonnets. La partie basale enfouie dans la partie pigmentaire de la rétine est appelée segment externe. Tous les segments externes sont liés à des segments internes par un cil de connexion. Les segments internes se poursuivent par des fibres externes jusqu'aux corps cellulaires des neurones qui deviennent fibres internes. C'est au niveau des fibres internes que l'on retrouve les jonctions synaptiques unies aux neurones bipolaires.

Si un décollement de la rétine survient, c'est à ce niveau que les neurones se rompent. La partie nerveuse n'adhère plus à la partie pigmentaire, les cellules photoréceptrices dégénèrent et la vision sera immédiatement impactée.

Les bâtonnets sont appelés ainsi car leur segment externe est allongé alors que celui des cônes est court et conique. C'est eux qui renferment les photopigments qui sont des pigments visuels qui changent de forme lors de l'absorption de la lumière. Pour une réception optimale, les pigments sont contenus dans des disques de membrane plasmique empilés les uns sur les autres. Ils sont disjoints les uns des autres dans les bâtonnets et contenus dans un cylindre de membrane plasmique. Dans les cônes, ils sont joints au cylindre de membrane plasmique qui les entoure ce qui leur permet de communiquer avec l'espace interstitiel.
C'est dans les segments internes que logent les mitochondries d'où est synthétisée l'énergie nécessaire aux réactions photoréceptrices. La lumière intense produit trop d'énergie par les mitochondries et fait dégénérer les photorécepteurs.

Cependant, un système d'autorégulation physiologique permet le remplacement de ces cellules endommagées par phagocytose. Toutes les 24 heures, les corps cellulaires

[4] http://www.astrosurf.com/luxorion/Bio/retine-opsine-rhodopsine.jpg

Licence CC BY-NC-ND 3.0

neuronaux synthétisent de nouveau disques dans les segments externes. Ainsi les plus éloignés du corps cellulaire sont éliminés dans la partie pigmentaire de la rétine.

I.2.1. Distinction des bâtonnets et des cônes

Tableau 1 : Distinctions entre les photorécepteurs

Bâtonnets	Cônes
Vision scotopique	Vision photopique
Un seul pigment visuel : Rhodopsine	3 pigments visuels : Opsines
Très sensibles à la lumière	Peu sensibles à la lumière
Faible acuité	Acuité élevée
Nombreux (20 bâtonnets pour 1 cône)	Peu nombreux
Plus nombreux en périphérie de la rétine	Plus nombreux au centre de la rétine

I.2.2. Seuil d'excitation

Le seuil d'excitation des bâtonnets est faible. Il ne faut qu'un photon pour l'atteindre. C'est pourquoi ces cellules très sensibles permettent la vision nocturne appelée scotopique et la vision périphérique.

Les cônes permettent la vision photopique qui représente la vision des couleurs. Ils sont peu sensibles mais leur réaction est plus rapide que celle des bâtonnets.

I.2.3. Types de pigments représentés

Un cône est composé d'un des trois pigments dont résulte toutes les couleurs. Il s'agit des différentes variétés d'opsine qui sont des protéines.

Par ailleurs, un bâtonnet n'a qu'un type de pigment perçu par le cortex visuel comme nuances de gris. C'est la rhodopsine.

I.2.4. Liaisons neuronales

Les bâtonnets peuvent être des dizaines à communiquer avec une seule cellule ganglionnaire ce qui créé des réseaux divergents. Le cortex visuel étant incapable de différencier les bâtonnets activés des inactifs, il les traite collectivement ce qui aboutit à une vision floue.

Cependant, les cônes sont reliés individuellement par leur neurone bipolaire à une cellule ganglionnaire. Les réseaux sont alors linéaires jusqu'aux centres de la vision. Les images résultantes définissent de très petites zones du champ visuel de façon nette.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.2.5. Localisations

Contrairement aux cônes, les bâtonnets ne sont pas présents dans la fossette centrale mais sont cependant plus sensibles. C'est pourquoi nous voyons mieux les objets peu éclairés lorsque nous ne les regardons pas en face et qu'ils sont en mouvement.

I.3. Conversion de la lumière en signal électrique : la phototransduction

Les disques des cellules photoréceptrices enferment des pigments exprimés par une molécule photosensible. C'est le rétinal.

En se liant à une opsine, il peut former un pigment visuel. Selon l'opsine mise en cause, le pigment sera différent car le rétinal n'absorbe pas toutes les longueurs d'onde de la même façon. Il en résulte quatre types de pigments visuels : l'opsine des bâtonnets qui est la rhodopsine qui absorbe aux alentours de 500 nm et les trois opsines des cônes. Les cônes bleus absorbent les longueurs d'onde autour de 420 nm, les verts aux alentours des 530 nm et les rouges à environ 560 nm.

Le spectre d'absorption des cônes se chevauche. La couleur que l'on distingue dépend de quel type de cône est activé en premier ainsi que de l'intensité d'activation de ces cônes. Lorsque tous les cônes sont activés simultanément avec la même intensité, nous voyons du blanc.

I.3.1. Synthèse du pigment

Le rétinal provient de la vitamine A. Ce rétinal peut apparaître sous différentes formes selon s'il est lié ou non à une opsine.

Ses différentes formes sont des isomères. Il se produit d'abord une réaction d'oxydation appelée isomérisation de la vitamine A en rétinal 11-*cis* avant de se combiner à l'opsine et aboutir au complexe rétinal 11-*cis*-opsine nommé rhodopsine dans les bâtonnets. Ce pigment est accumulé dans l'obscurité.

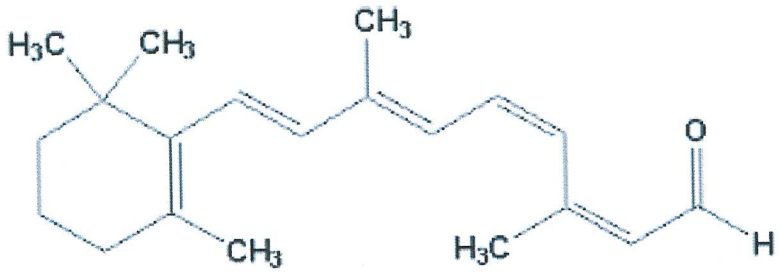

Figure 5 : 11-cis rétinal

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.3.2. Décoloration du pigment

La forme redressée tout-*trans*-rétinal est l'isomère résultant de l'absorption de lumière (photons) par le rétinal. L'opsine rattachée change de conformation et prend sa forme activée. La liaison du complexe se détériore et le rétinal se libère de l'opsine. La rhodopsine se dégrade alors.

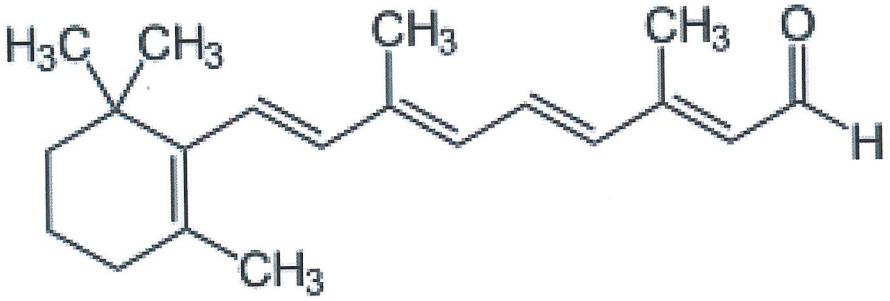

Figure 6 : Tout-trans rétinal

I.3.3. Régénération du pigment

L'impact de la lumière donne lieu à des réactions de cascades enzymatiques dans les cônes et les bâtonnets jusqu'à aboutir à des influx nerveux dans les nerfs optiques : c'est la phototransduction.

De nouveau, le tout-*trans*-rétinal est converti en rétinal 11-*cis* dans la partie pigmentaire de la rétine et le rétinal retourne dans les segments externes pour reprendre le cycle comme précédemment.

Dans les cônes, ils se passe la même chose mais l'intensité lumineuse nécessaire à leur activation est beaucoup plus importante.

Inès Bournazel | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019
Licence CC BY-NC-ND 3.0

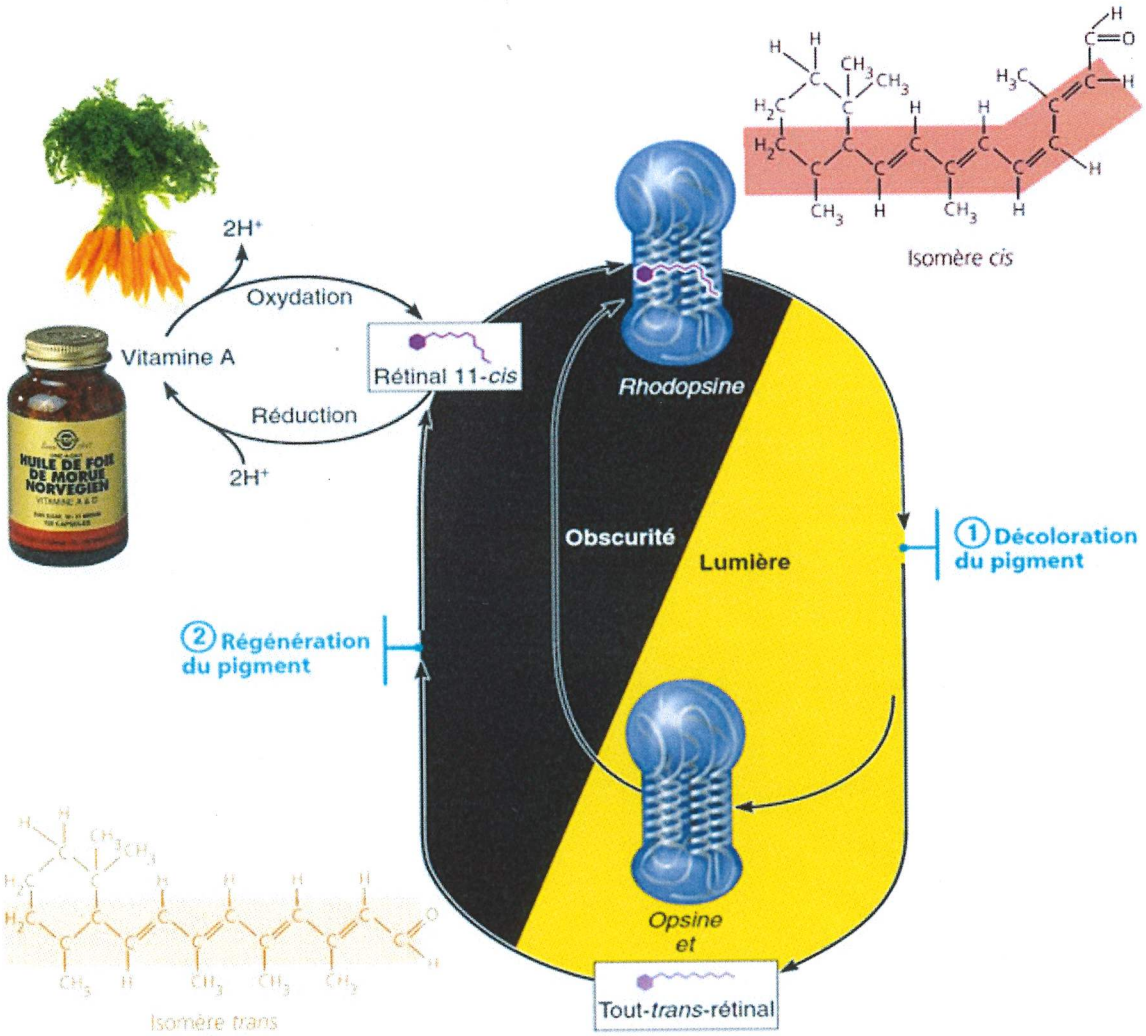

Figure 7 : Le cycle visuel, formation et dégradation de la rhodopsine[5]

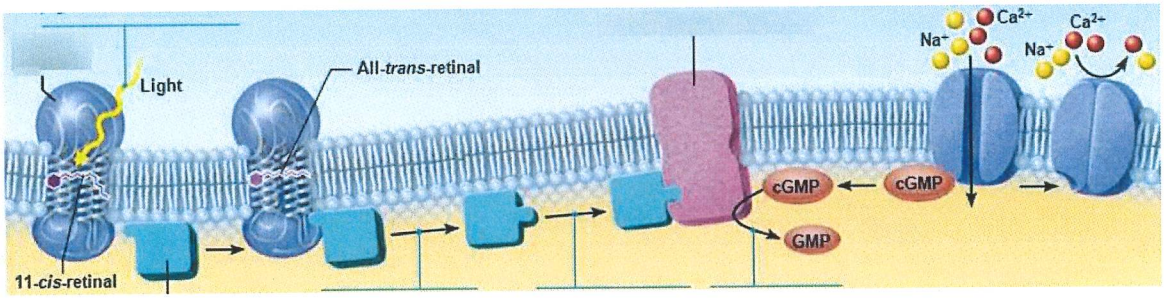

Figure 8 : Phototransduction[6]

[5] http://1.bp.blogspot.com/-blUbLLDzvy4/T0tEfZrrX5I/AAAAAAAAAzw/2Lpp2gb9R80/s1600/cycle+visuel+rhodopsine+vitamine+A.jpg
[6] https://quizlet.com/246638127/events-of-phototransduction-diagram/

Licence CC BY-NC-ND 3.0

I.3.4. Transmission du signal de la rétine à l'encéphale

La phototransduction fait d'abord intervenir des canaux cationiques GMPc dépendants. Après isomérisation du rétinal 11-*cis* en tout-*trans*-rétinal par absorption de la lumière, ce dernier s'active à l'aide d'une protéine G appelée transducine qui convertit le GTP en GDP. La transducine active à son tour une phosphodiestérase (PDE) qui dégrade le GMPc en GMP jusqu'à fermeture des canaux cationiques GMPc dépendants.

Les ions Ca^{2+} et Na^{+} pénètrent dans le segment externe des bâtonnets générant une dépolarisation cellulaire au potentiel d'obscurité de -40mV. Dans le cas où on se place en milieu lumineux, les photons sont absorbés par les bâtonnets et la dépolarisation cellulaire ne s'effectue qu'à partir de -70 mV.

Le canal est ainsi ouvert dans l'obscurité et se ferme à la lumière, augmentant les ions calcium Ca^{2+} et sodium Na^{+} menant à une hyperpolarisation neuronale.

- **Dans l'obscurité**

Au niveau de la jonction synaptique entre les bâtonnets et leur neurone bipolaire, les canaux calciques voltage-dépendants s'ouvrent et libèrent des neurotransmetteurs. Cela déclenche un PPSI précurseur d'une hyperpolarisation dans le neurone bipolaire provocant la fermeture des canaux calciques. Les neurotransmetteurs ne sont plus relargués et empêchent la survenue de PPSE pouvant générer un potentiel d'action dans la cellule ganglionnaire.

- **A la lumière**

Le segment externe des bâtonnets subit une hyperpolarisation due à la fermeture des canaux GMPc-dépendants ne permettant pas aux cations d'entrer. Par conséquent, les canaux calciques voltages-dépendants se ferment empêchant toute libération de neurotransmetteurs inhibiteurs (glutamate) et formation de PPSI.

C'est au niveau de la jonction synaptique entre le neurone bipolaire et la cellule ganglionnaire que les ions calcium Ca^{2+} entrent et dépolarisent les canaux voltage-dépendants. Ceci implique la libération des neurotransmetteurs incriminés favorisant un PPSE pouvant aboutir à un potentiel d'action. Ce dernier se propage alors le long du nerf optique, partie intégrante de l'encéphale.

I.4. Traitement visuel

En partant des cellules ganglionnaires vues précédemment, l'information visuelle est conduite jusqu'au thalamus dans les noyaux géniculés latéraux. Là, les axones des nerfs optiques se combinent pour donner la vision dite stéréoscopique. C'est la vision des reliefs qui permet de situer les objets dans l'espace. Ensuite, des neurofibres partent des noyaux géniculés latéraux et acheminent l'information jusqu'au cortex visuel primaire (cortex strié). Le cortex visuel gauche reçoit les influx du champs visuel droit et vice versa.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Des aires visuelles associatives donnent également des informations supplémentaires depuis le cortex extrastrié situé dans le lobe occipital concernant les formes, les couleurs et les mouvements.

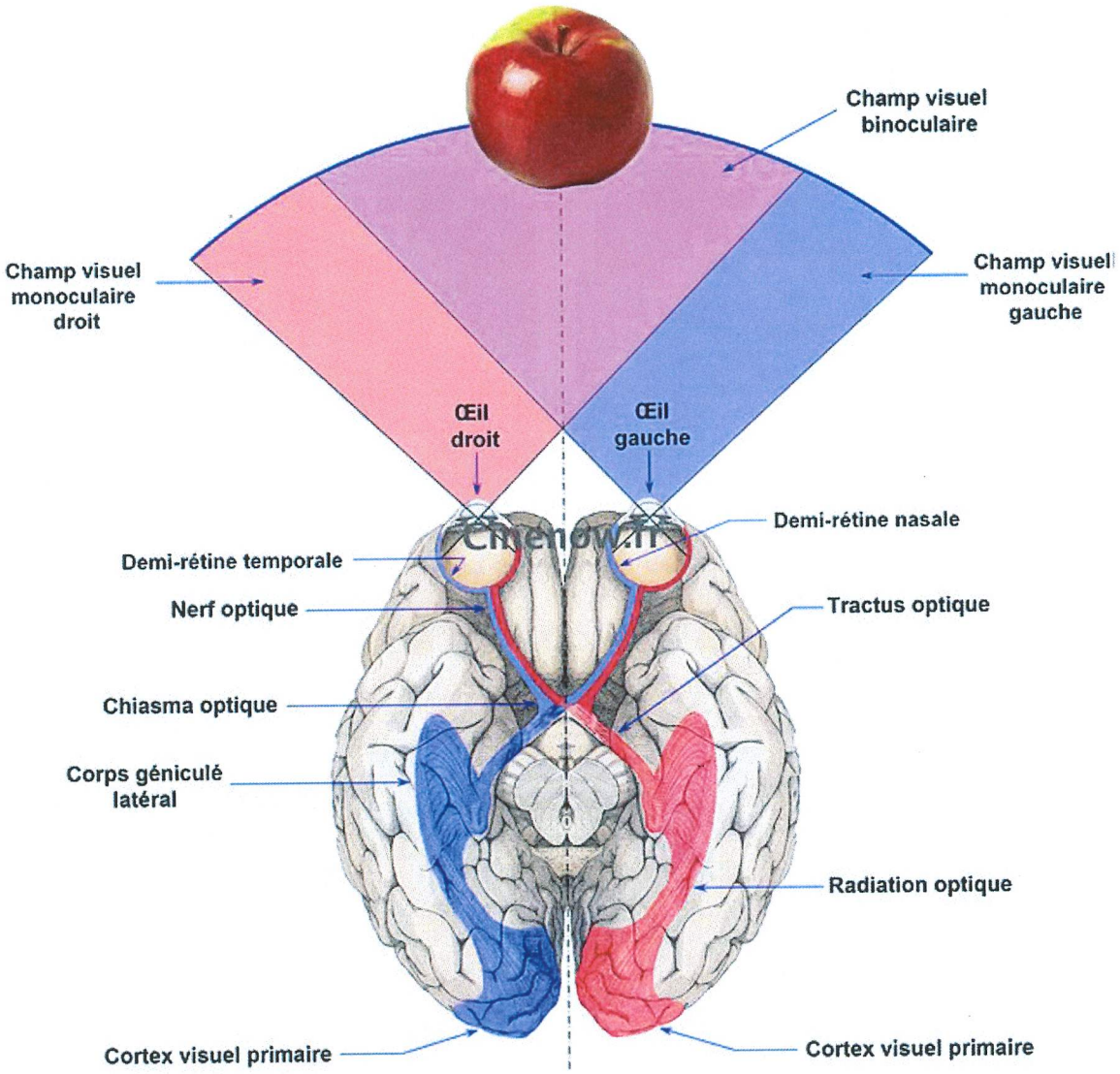

Figure 9 : Chevauchement des champs visuels des deux yeux[7]

I.4.1. Phénomènes d'adaptation lumière-obscurité

- **Adaptation à la lumière**

Il s'agit du passage de l'obscurité à la clarté. Les photorécepteurs sont intensément stimulés et les pigments visuels se dégradent instantanément après avoir été synthétisés. Ceci produit un surplus de signaux et donc l'aveuglement momentané.

[7] http://lesillusionsdoptique.e-monsite.com/pages/ii-la-transmission-de-l-image-au-cerveau.html

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Un système d'autorégulation se met alors en place pour palier à ce phénomène inhibant le système des bâtonnets. La transducine ne dépasse plus le segment interne et la rhodopsine qui reçoit la lumière se retrouve dans l'incapacité de produire un signal.

Toutefois, les cônes qui sont pourtant moins sensibles s'adaptent rapidement et les couleurs comme l'acuité visuelle augmentent graduellement en quelques minutes.

Ainsi, la sensibilité rétinienne est impactée au dépend de l'acuité visuelle qui elle, augmente.

- **Adaptation à l'obscurité**

Contrairement à l'adaptation à la lumière, ce phénomène se produit lorsqu'on passe de la clarté à l'obscurité. Elle correspond à l'inverse de l'adaptation à la lumière et met du temps à se mettre en place.

Tout d'abord, les cônes se désactivent dans l'obscurité puis la transducine revient peu à peu dans le segment externe et permet l'accumulation lente de rhodopsine. La sensibilité de la rétine augmente alors contrairement à l'acuité.

Pour permettre une certaine vision dans la pénombre, il faut en moyenne 30 minute. C'est le temps nécessaire à la rhodopsine pour s'accumuler en assez grande quantité.

Les pupilles ont également un rôle à jouer dans ces adaptations puisqu'elles se dilatent (mydriase) dans l'obscurité pour permettre à la lumière d'entrer en plus grande proportion et se rétractent (myosis) à la lumière. C'est le réflexe pupillaire ou photomoteur.

I.4.2. Systèmes physiologiques de protection de l'œil à la lumière

Bien que la lumière soit essentielle à la vision, elle peut également se révéler nocive. On connaît l'intérêt de protéger nos yeux des rayons UV qui sont absorbés pour la majeure partie par la cornée et le cristallin. En effet, seuls 2% des UV qui pénètrent atteignent la rétine. C'est le même principe pour les rayons IR supérieurs à 980 nm. Au-delà, les IR sont absorbés par l'humeur aqueuse. Ainsi, la rétine se trouve presque exclusivement exposée aux rayons visibles de la lumière.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

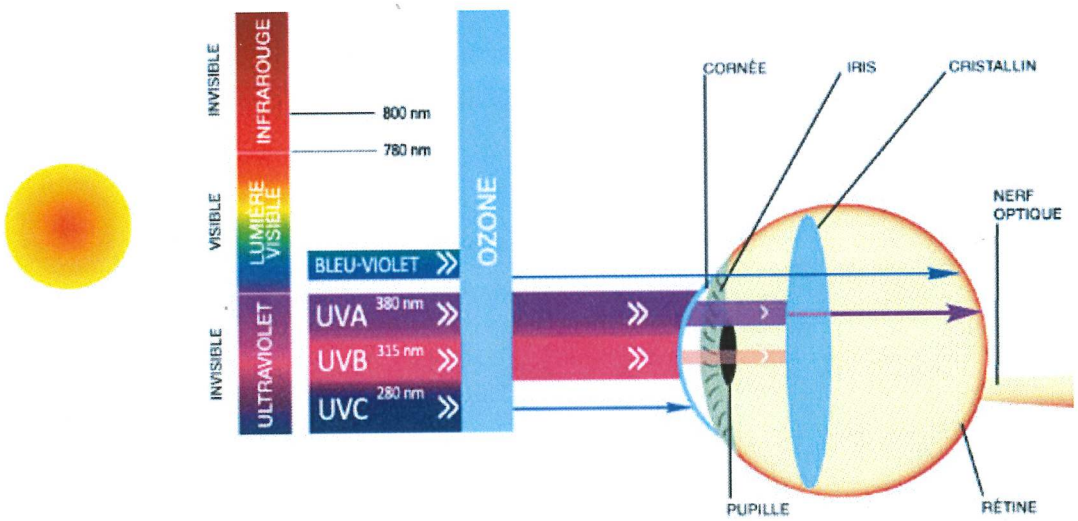

Figure 10 : Absorption des longueurs d'ondes de la lumière par les différentes structures de l'œil[8]

I.4.3. Equilibre physiopathologique menacé

Lorsque l'œil est exposé en excès à la lumière solaire, l'énergie photonique a un impact thermique sur les tissus dû aux UV. C'est pourquoi les personnes exposées de façon aigüe sont plus vulnérables à un déséquilibre des mécanismes de protection et peuvent souffrir de photokératite, ptérygion ou autres pathologies impliquant le segment antérieur.

Il faut noter que l'énergie des photons est inversement proportionnelle à la longueur d'onde des rayonnements. Ainsi, les longueurs d'onde courtes (indigo-bleu) correspondant au visible sont les plus nocives pour la rétine. Cette portion incriminée représente la lumière bleue qui est une lumière de haute énergie. Elle est plus à même que d'autres longueurs d'ondes du visible de modifier la structure moléculaire des zones qu'elle frappe. De ce fait, elle entraine l'accumulation de déchets photochimiques.

Elle devient nocive à long terme en provoquant la mort cellulaire par apoptose et lésions oxydatives. L'âge est un facteur de risque évident puisque les mécanismes de défense cellulaire s'érodent avec le temps.

La lipofuscine est un pigment caractéristique du vieillissement des tissus. Les amas de lipofuscine forment des dépôts sous-rétiniens appelés drusen. La lumière visible est absorbée par les pigments visuels de ces drusen. C'est l'A2E, fluorophore de la lipofuscine qui absorbe la lumière bleue (440 nm d'absorption maximale).

Un fluorophore est un chromophore (composé photosensible) capable de fluorescer même après excitation. Celui-ci est un bisrétinoïde formé à partir de deux ATR. Les ATR sont toxiques en tant qu'aldéhydes réactifs et s'ils ne sont pas phagocytés à cause de la lumière

[8] http://www.ohm-easy.com/blog/wp-content/uploads/2018/01/schema-lumiere-bleue.png

Licence CC BY-NC-ND 3.0

bleue, ils peuvent entrainer un stress oxydatif. Ce stress oxydatif peut être compensé par les antioxydants de la rétine mais ces mécanismes sont altérés avec l'âge et les facteurs de risques.

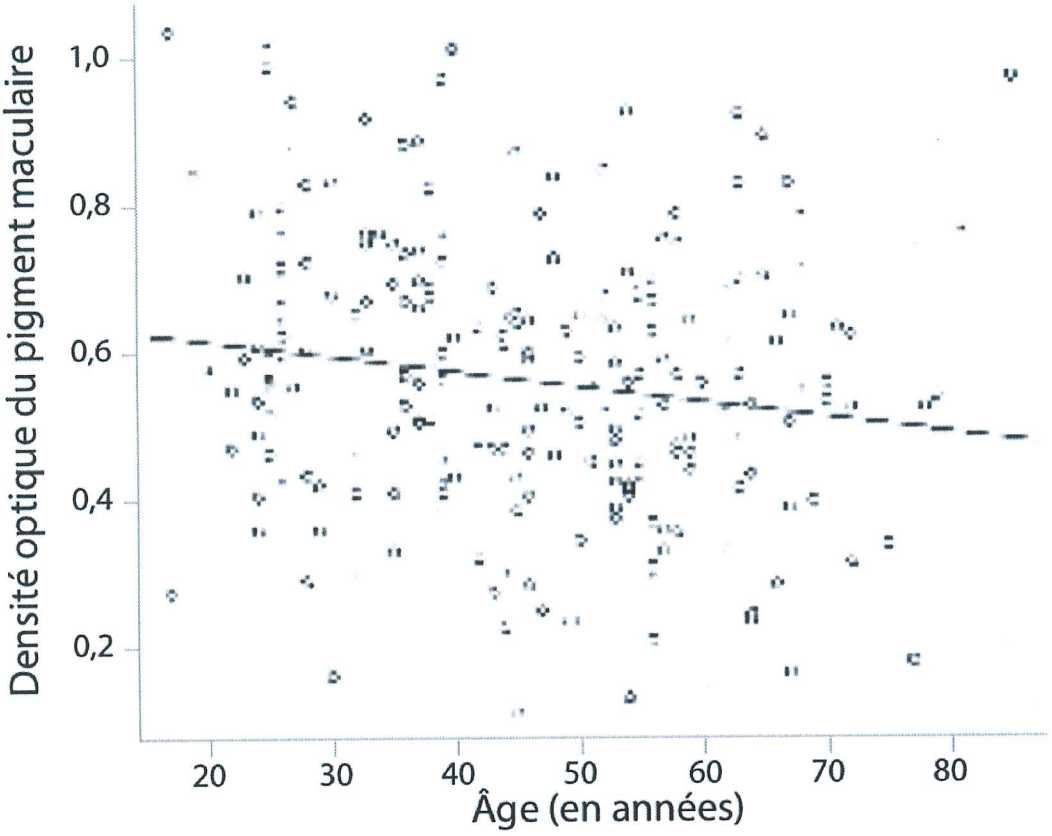

Figure 11 : Densité optique du pigment maculaire en fonction de l'âge[9]

Le dépistage par fond d'œil devient un enjeu de Santé Publique. Il permet de mettre en évidence la prévalence des drusen séreux dans les maculopathies et de déterminer leur taille.

[9] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II. Concept de la lumière bleue : le paradoxe de la santé oculaire

Dans le spectre de la lumière, on s'intéresse à la lumière de haute énergie visible (HEV) qui concerne les longueurs d'onde allant de 380 nm à 500 nm. Elles correspondent aux couleurs allant du violet au vert en passant par le bleu.

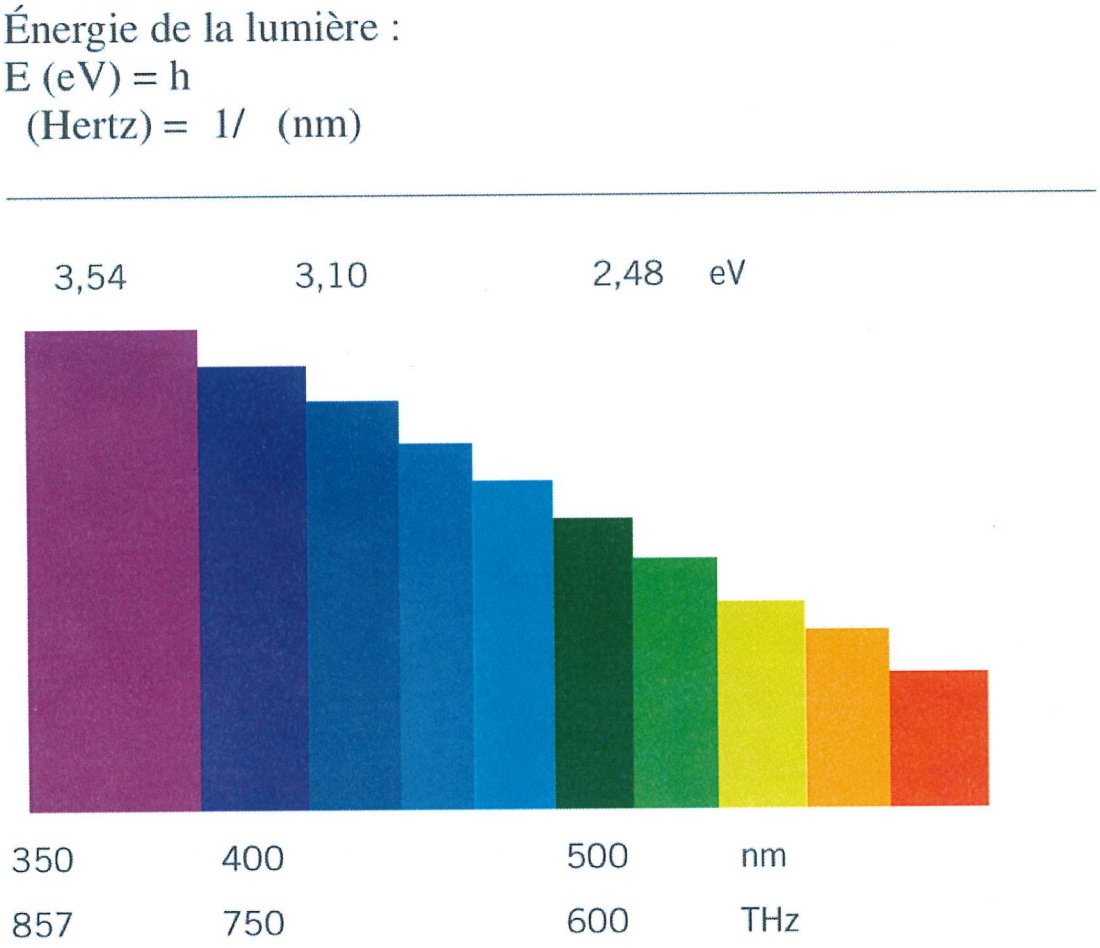

Figure 12 : Energie des photons selon leur longueur d'onde dans le spectre de la lumière visible[10]

II.1. Mécanismes de phototoxicité de la rétine externe

Lorsque la lumière visible traverse les milieux transparents de l'œil, elle frappe la rétine au niveau du complexe rétinal-opsine du segment extérieur des photorécepteurs. Il en résulte la photoactivation du rétinal tout-*trans* qui met en jeu la photosensibilisation de l'A2E. Ceci

[10] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

est à l'origine de la production de dérivés réactifs de l'oxygène comme le radical superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, les hyperoxydes lipidiques, le malondialdehyde et des radicaux libres. Ceci représente le cycle visuel avec hν qui représente l'énergie photonique (E) de la lumière, h : la constante de Planck et ν : la fréquence de la radiation qui vérifie la relation E = h.ν.

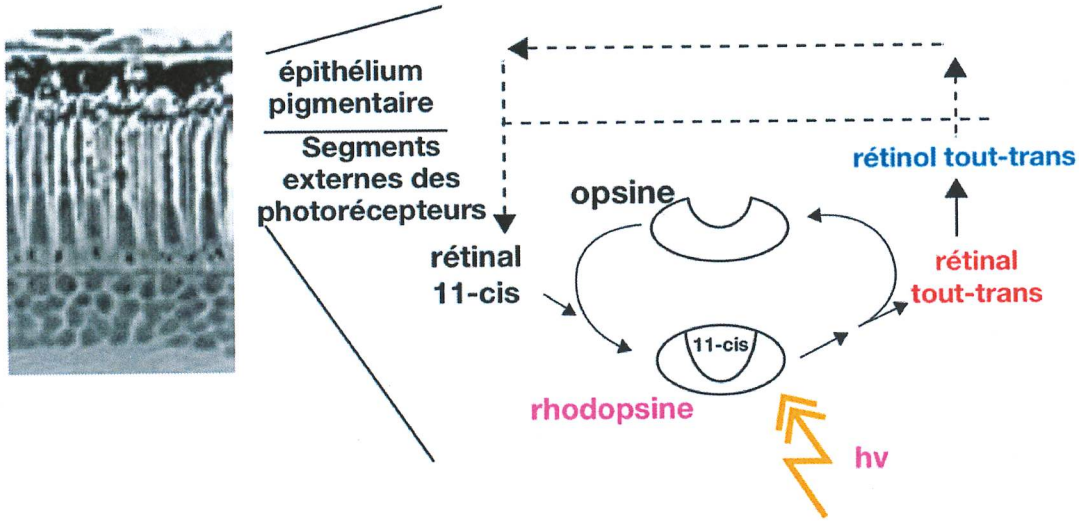

Figure 13 : Le cycle visuel[11]

Néanmoins, cette agression déclenche des mécanismes de défense antioxydants qui, lorsqu'ils sont dépassés, engendrent une dégradation membranaire du segment extérieur par apoptose. Les dérivés de l'oxygène transforment les acides gras polyinsaturés des membranes cibles, les sensibilisant d'avantage au stress oxydatif. Les lipides sont une cible de l'oxydation.

Les structures membranaires des SEP sont perturbées, les phagocytoses physiologiques deviennent incomplètes conservant les segments externes oxydés dans l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR).

En conséquence, la lipofuscine s'accumule dans les cellules de l'EPR et contribue à la pathogénèse de maladies rétiniennes. C'est la partie lipophile de la lipofuscine qui est photosensible dont l'A2E et qui a un son pic d'absorption de la lumière dans le bleu à 440 nm. Petit à petit, ce processus s'installe et la vision peut en subir les conséquences.

Les deux niveaux pouvant être impliqués dans la pathogénèse maculaire sont d'abord les photorécepteurs qui absorbent le bleu par la rhodopsine et le bleu-violet par le tout-*trans*-rétinal. D'autre part, dans l'épithélium pigmentaire rétinien via la lipofuscine.

Des zones noires surviennent au centre de la vision ; symptômes de la DMLA ou dégénérescence maculaire liée à l'âge.

[11] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Il existe deux formes de DMLA : la forme sèche qui est la plus courante et évolue lentement et la forme humide dont la cécité arrive rapidement. Dans les deux cas, des néovaisseaux envahissent les tissus jusqu'à atteindre la macula. Cela produit des déformations de l'image au niveau rétinien voire jusqu'à des décollements de la rétine.

Cette pathologie est l'une des trois causes principales de cécité des pays industrialisés derrière la rétinopathie diabétique et le glaucome. En Europe comme aux Etats-Unis, plus de 12% de la population de plus de 80 ans est diagnostiquée comme ayant une DMLA avancée. La lumière bleue est incriminée comme facteur de risque mais les ultra-violets qui sont des longueurs d'onde d'énergie supérieure représentent un facteur de risque avéré. Des études *in vivo* montrent un lien entre les zones de dégénérescence de la rétine et l'intensité de l'autofluorescence de ces mêmes zones.

Pourtant, les causes de DMLA restent mal identifiées.

II.2. Pathogénèse : les stades de la DMLA

○ Le stade précoce

C'est le stade de la maculopathie liée à l'âge (MLA). Les caractéristiques de ce stade sont des drusen voire des altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Cliniquement parlant, elle se définit par une baisse de la vision ou métamorphopsies qui sont des déformations des images.

Ce stade peut être dépisté par fond d'œil qui est un examen réalisé par l'ophtalmologiste pour observer les structures en arrière du cristallin.

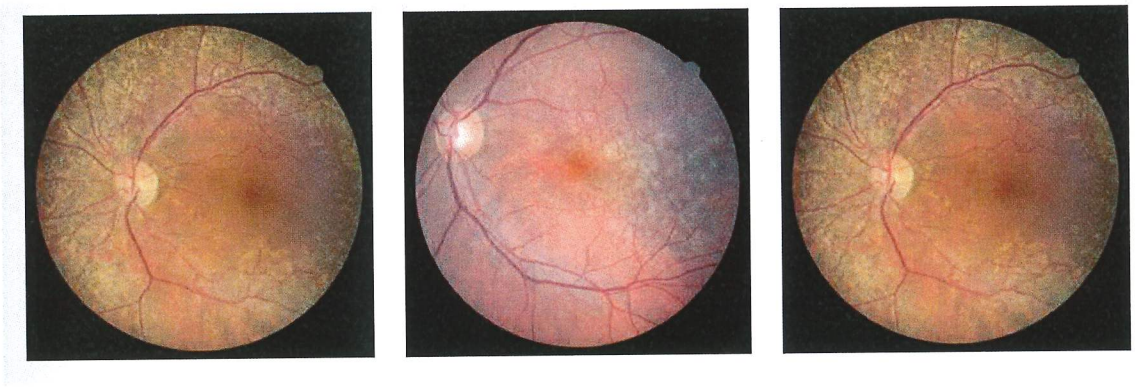

Figure 14 : Fond d'œil caractéristique d'une maculopathie liée à l'âge (œil gauche)[12]

○ Les stades avancés

▪ DMLA sèche ou atrophique

[12] http://www.chu-poitiers.fr/specialites/ophtalmologie/maladie-de-loeil/

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Elle représente la forme la plus souvent rencontrée. La baisse de la vision n'apparaît que lorsque les cellules atrophiées se regroupent et touchent le centre de la macula.

Figure 15 : Fonds d'œil d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme atrophique, œil gauche)[13]

- **DMLA humide ou exsudative**

A partir de la choroïde naissent des vaisseaux sanguins anormaux appelés néovaisseaux choroïdiens. Ils sont à l'origine d'éventuels œdèmes et hémorragies. Contrairement à la DMLA atrophique, son évolution est rapide et de conséquences plus délétères. La perte de la vision centrale s'opère en quelques semaines à quelques mois sans traitement. La consultation doit se faire en urgence.

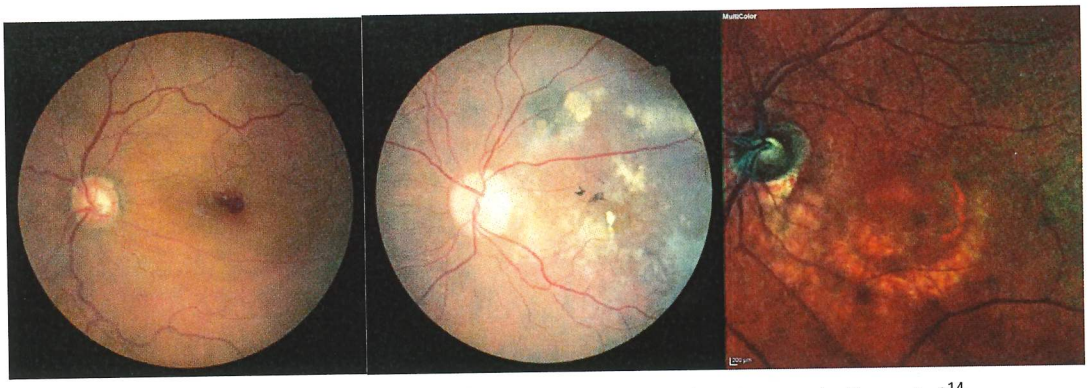

Figure 16 : Fonds d'œil d'une DMLA exsudative avec néovaisseaux (œil gauche)[14]

[13] http://www.chu-poitiers.fr/specialites/ophtalmologie/maladie-de-loeil/

[14] http://www.chu-poitiers.fr/specialites/ophtalmologie/maladie-de-loeil/

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les deux principaux symptômes qui doivent alerter les patients sont :

- Les métamorphopsies : déformations des lignes de l'image
- Les scotomes[15] : tâches noires au centre de l'image

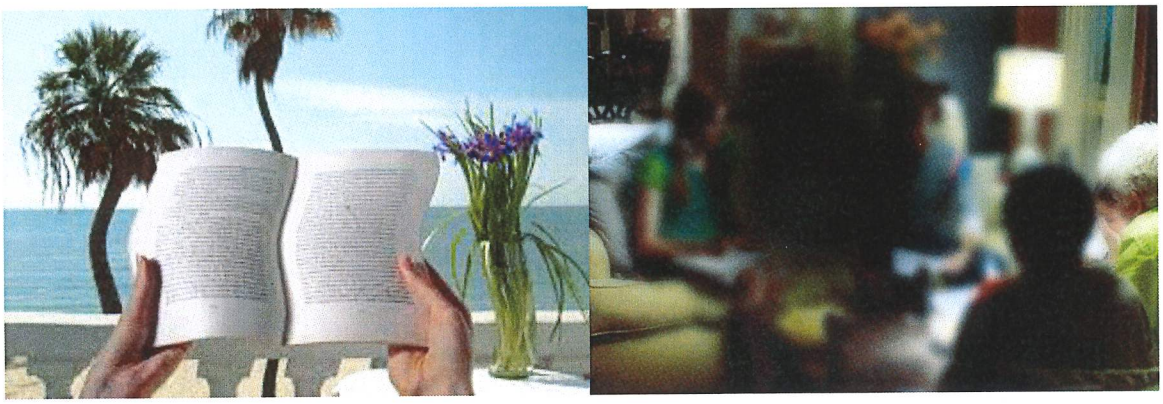

Figure 17 : Métamorphopsies et scotomes

II.3. Vieillissement des structures oculaires et mécanismes de défense[16]

L'âge influence des modifications structurelles favorisant les lésions photoinduites. En plus de s'épaissir, le cristallin jaunit au fil des années. Il absorbe les pigments jaunes progressivement par oxydation du tryptophane et glycosylation protéique. Ceci impacte la transmission et l'absorption de la lumière qui sont réduites. Les bleus et violets sont moins bien perçus. On peut donc se demander si c'est un facteur protecteur qui diminue l'exposition de la rétine à la lumière bleue.

[15] https://www.guide-vue.fr/glossaire/metamorphopsie
http://www.chu-poitiers.fr/specialites/ophtalmologie/maladie-de-loeil/

[16] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

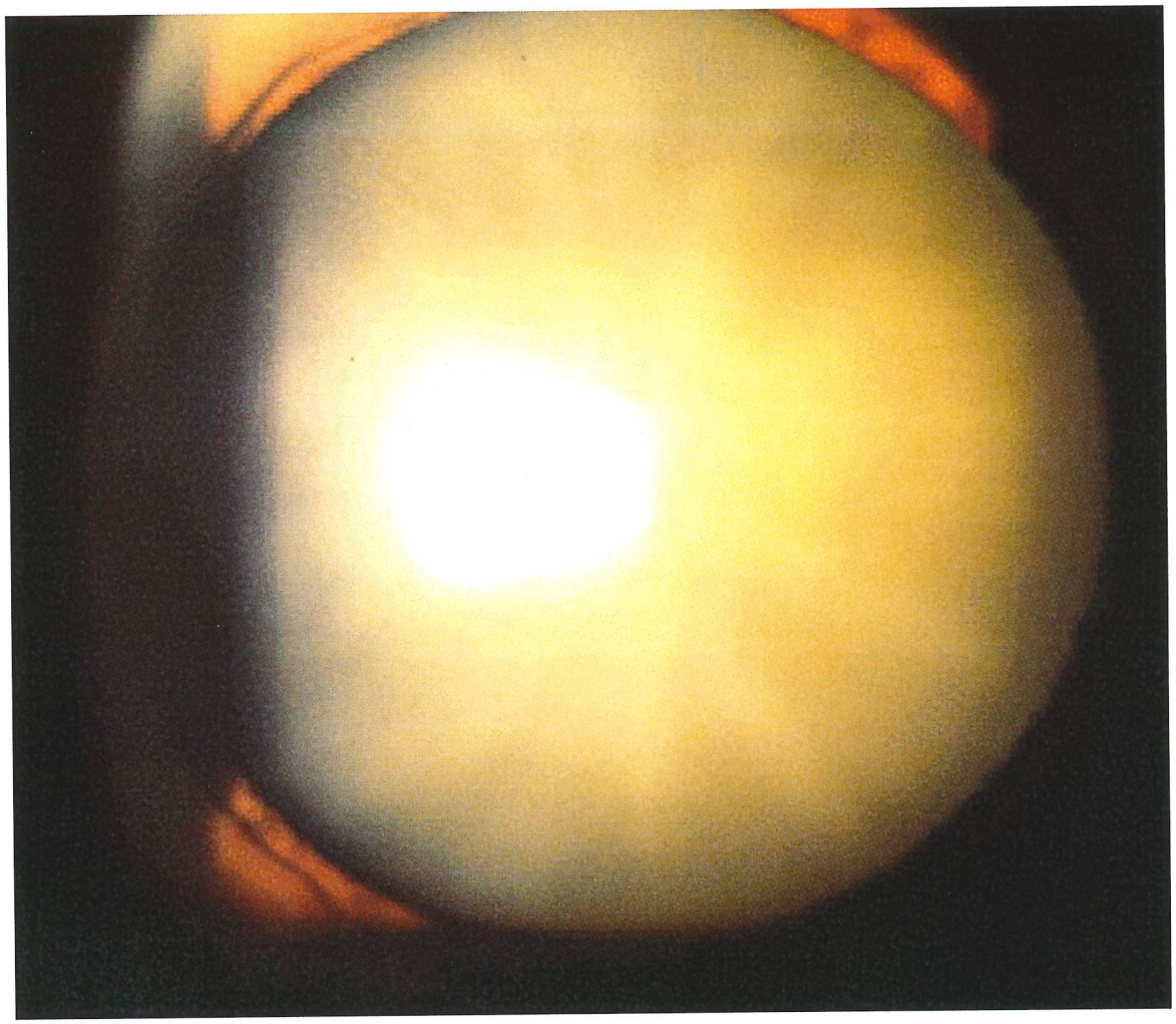

Figure 18 : Vieillissement naturel du cristallin[17]

Chez l'enfant, la lumière bleue représente 20% de la lumière reçue par la rétine. A 50 ans, elle représente 14% et à 70 ans, plus que 10%. Cependant, même si au fur et à mesure que le temps passe la transmission de lumière bleue à la rétine diminue, le taux de lipofuscine, lui, augmente puisqu'il s'accumule dès l'enfance. C'est ce taux qui définit la notion de phototoxicité. Avec le vieillissement, les dangers de la lumière bleue sont multipliés par 9.

Il existe au sein de la macula un pigment qui filtre préférentiellement les longueurs d'onde courtes. En effet, les caroténoïdes du pigment protègent des lésions causées par la lumière bleue. Ils phagocytent les radicaux libres.

Pourtant, avec l'âge, le nombre de pigments diminue. C'est pourquoi, même avec le temps, la rétine n'est pas protégée des lésions photochimiques.

[17] https://www.gatinel.com/chirurgie-de-la-cataracte/definition/

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.4. Facteurs de risque

II.4.1. Age

Le risque est proportionnel à l'âge. La plupart des études sont menées sur des patients de 50 à 80 ans pour cette raison. Ainsi, le vieillissement de la population impacte grandement l'incidence de DMLA.

II.4.2. Tabagisme

Il existe une relation dose-dépendante. Le tabac est souvent associé aux formes avancées de DMLA qu'elles soient atrophiques ou exsudatives. L'étude EUREYE montre un risque relatif de 2,6 en faveur d'une DMLA exsudative contre 4,8 pour une DMLA atrophique[18]. Le risque relatif pour un ancien fumeur est de 1,7. Toutes les études sur le sujet s'accordent sur l'association positive tabac-DMLA, seuls les risques relatifs diffèrent.

Tableau 2 : Risque associé au tabac dans la DMLA[19]

Étude	Cas/Témoins	Risque relatif (IC95%) Anciens fumeurs	Risque relatif (IC95%) fumeurs
Blue Mountains	48/2936	1.21 (0.62–2.36)	4.22 (1.90–2.37)
POLA	41/1500	3.2 (1.3–7.7)	3.6 (1.0–12.5)
Rotterdam	74/6109	1.34 (0.75–2.37)	3.11 (1.72–5.62)
EUREYE	158/2245	1.70 (1.14–2.56)	3.01 (1.72–5.26)
Physicians Health Study	268/21157	1.30 (0.99–1.70)	2.46 (1.60–3.79)
Nurses Health Study	215/31843	2.0 (1.2–3.4)	2.4 (1.4–4.0)
Beaver Dam	72/3253	1.47 (0.87–2.49)	2.39 (1.14–4.96)
Medical Research Council Screening Study	513/4357	1.13 (0.88–1.44)	2.33 (1.61–3.37)
Eye Disease Case-Control Study	421/615	1.5 (1.2–2.1)	2.2 (1.4–3.5)
Age-Related Eye Disease Study	776/1115	1.61 (1.06 –2.42)	ND

II.4.3. Facteurs génétiques

[18] Chakravarthy U., Augood C., Bentham G.C., de Jong P.T., Rahu M., Seland J., and al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 1157-1163

[19] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

L'expression des gènes PER2 et PER3 semble être directement liée à la susceptibilité de développer une DMLA avec l'âge. En effet, l'*odds ratio* qui associe DMLA et facteurs génétiques CFH et LOC387715 est de 57[20] à l'état homozygote.

II.4.4. Facteurs nutritionnels

Les facteurs de risque nutritionnels ont été évalués sous deux formes. D'une part par des études observationnelles évaluant les facteurs nutritionnels intervenant dans la DMLA, d'autre part au travers d'études interventionnelles montrant l'impact de suppléments alimentaires dans une DMLA avérée.

- **Caroténoïdes**

Dans la quasi-totalité des tissus oculaires nous retrouvons deux caroténoïdes parmi les 600 connus. La plus grande quantité se retrouve dans la macula, au regard de la fovéa. Les caroténoïdes mis en cause sont la lutéine et la zéaxanthine. Elles vont avoir un rôle dans l'absorption de 40% des rayons du bleu puisque leur pic d'absorption se situe à 460 nm. Ainsi, plus leur concentration est importante, plus les rayons bleus sont stoppés avant d'atteindre les photorécepteurs.

L'alimentation est la seule source d'apport en caroténoïdes. On les retrouve principalement dans le jaune d'œuf, les épinards, les brocolis, le maïs et les kiwis.

L'étude EDCCS Dietary Ancillary Study of the Eye Disease Case-Control Study est une étude cas-témoins regroupant 356 patients souffrant de DMLA et 520 témoins. Aucune distinction d'âge ou géographique ne distinguait les cas des témoins. Ils ont été évalués à partir d'un questionnaire qui concernait leurs prises alimentaires. Les questions étaient dirigées de façon à connaître la consommation en caroténoïdes[21].

Parmi les personnes interrogées, celles qui en consommaient le plus ont 43% de risques en moins de déclarer une DMLA. L'étude précise que cela n'est vrai que pour une concentration élevée en lutéine et zéaxanthine et non d'autres caroténoïdes.

D'autres études vont dans le même sens. Systématiquement, elles montrent une relation inversement proportionnelle entre incidence de la pathologie et concentrations en ces deux caroténoïdes. Il s'agit de :

---

[20] Rivera A., Fisher S.A., Fritsche L.G., Keilhauer C.N., Lichtner P., Meitinger T., and al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk *Hum Mol Genet* 2005

[21] Seddon J.M., Ajani U.A., Sperduto R.D., Hiller R., Blair N., Burton T.C., and al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group *JAMA* 1994 ; 272 : 1413-1420

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Gale C.R., Hall N.F., Phillips D.I., Martyn C.N. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003

- Delcourt C., Carrière I., Delage M., Barberger-Gateau P., Schalch W. POLA Study Group Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006

- SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, *et al.* The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol 2007

- Tan J.S., Wang J.J., Flood V., Rochtchina E., Smith W., Mitchell P. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study *Ophthalmology* 2008

  - **Vitamine A**

C'est une vitamine liposoluble présente dans l'organisme sous différentes formes : rétinol, rétinal, acide rétinoïque, rétinyl phosphate.

Le rétinol est le précurseur de la vitamine A assimilable par l'organisme à partir d'aliments d'origine animale. Aussi, elle peut provenir de certains caroténoïdes dont le β-carotène qui est un antioxydant piégeur de radicaux libres.
La vitamine A est nécessaire à tous les âges et a des fonctions bien définies dans le phénomène de vision.

Ainsi, les foies de poissons gras et d'animaux d'élevage sont les aliments qui contiennent beaucoup de rétinol et les légumes comme la patate douce, la carotte, le potiron, la laitue et les épinards sont ceux qui concentrent le plus de β-carotène. Il faut être vigilant quant à la conservation des aliments car l'activité s'altère à la lumière, en milieu aérobie ou enzymatique.

Les études qui traitent de l'association DMLA- vitamine A n'ont pas mis en évidence les effets escomptés et recherchés. Les troubles du métabolisme de la vitamine A engendrent des photophobies et nyctalopie. De plus, l'A2E est un dérivé du métabolisme du rétinol et est largement incriminé dans la pathogénèse de la DMLA.

Pourtant, les études telles que la Blue Mountains, la Rotterdam et l'AREDS ne permettent pas de conclure à un rôle bénéfique de la vitamine A sur la DMLA.

  - **Antioxydants et zinc**

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le rapport numéro 8 de l'AREDS[22] montre que la prise alimentaire d'antioxydants, c'est-à-dire vitamines C et E et β-carotène, n'a d'incidence sur la diminution de risques de DMLA exsudative que si elle est associée à la consommation de zinc. Le risque est même diminué de 25% à 5 ans.

La prise unique de zinc diminue également le risque d'évoluer vers une DMLA exsudative mais de façon moins significative. Les antioxydants semblent décupler les effets intrinsèques du zinc. Les professionnels ont tout intérêt de préconiser la supplémentation complète en vitamines et antioxydants.

Des essais cliniques multicentriques, contrôlés et randomisés sont en cours sur un large panel dans l'étude AREDS2 dans le but d'évaluer la supplémentation nutritionnelle en caroténoïdes et oméga-3.

- **Acides gras polyinsaturés oméga-3**

Les acides gras essentiels sont apportés par l'alimentation dont l'homme est dépendant. C'est à partir des acides gras essentiels que sont synthétisés les acides gras polyinsaturés à longues chaînes.

Dans la rétine, ces acides gras sont présents sous forme de phospholipides membranaires. Dans la membrane cytoplasmique de la rétine, la phosphatidylcholine représente 45% des phospholipides rétiniens et est localisée dans la couche externe de la membrane cytoplasmique. La phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine se concentrent plutôt dans la membrane cytoplasmique interne et représentent respectivement 35% et 10% des phospholipides rétiniens. Le phosphatidylinositol est un acteur de cascades de signalisation et représent 5% des phospholipides rétiniens[23].

Les disques des segments externes des photorécepteurs renferment des quantités importantes d'acide docosahexaenoïque (DHA) qui se trouve être un acide gras oméga-3. Il représente 50% des phospholipides des bâtonnets. Il a un rôle essentiel dans la transduction visuelle et il interagit avec la rhodopsine. Il a été montré que lorsque le rapport DHA/cholestérol des disques des photorécepteurs augmente, la rhodopsine se convertie en métarhodopsine II[24].

---

[22] Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol 2001

[23] Gordon WC, Bazan NG. Biochemistry of the Eye, 1st ed. Chapman & Hall, London 1997 in Harding JJ Ed.

[24] Mitchell D.C., Niu S.L., Litman B.J. Enhancement of G protein-coupled signaling by DHA phospholipids *Lipids* 2003

Licence CC BY-NC-ND 3.0

681 individus ont fait partie de l'étude de Seddon[25] *et al.* et ont répondu au questionnaire sur leur consommation de poisson et d'oméga3. Ils ont été partagés en deux groupes basés sur les critères de la classification CARMS. Le premier groupe correspond aux témoins et le deuxième aux cas.

Tableau 3 : Eléments cliniques de la maculopathie liée à l'âge[26]

Grade of Maculopathy	Clinical Features
1	No drusen or <10 small drusen without pigment abnormalities
2	Approximately ≥10 small drusen or <15 intermediate drusen, or pigment abnormalities associated with ARM a. Drusen b. RPE changes (hyperpigmentation and hypopigmentation) c. Both drusen and RPE changes
3	Approximately ≥15 intermediate drusen or any large drusen a. No drusenoid RPED b. Drusenoid RPED
4	Geographic atrophy with involvement of the macular center, or non-central geographic atrophy at least 350 µm in size
5	Exudative AMD, including non-drusenoid pigment epithelial detachments, serous or hemorrhagic retinal detachments, CNVM with sub retinal or sub-RPE hemorrhages or fibrosis, or scars consistent with treatment of AMD a. Serous RPED, without CNVM b. CNVM or disciform scar

RPE: Retinal pigment epithelium; AMD: Age-related macular degeneration; CNVM: Choroidal neovascular membrane; RPED: Retinal pigment epithelium detachment.

La classification CARMS définit des quintiles déterminant les stades des maculopathies liées à l'âge :

- <u>Stade 1 :</u>
  - Pas d'anomalies de fond d'œil
  - Ou bien, nombreux drusen ≤ 63 µm
  - Ou bien, moins de 20 drusen de 63-125µm
- <u>Stade 2 :</u>
  - Anomalies de l'épithélium pigmentaire

[25] Seddon J.M., George S., Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related MacularDegeneration *Arch Ophthalmol* 2006

[26]https://www.researchgate.net/publication/321817536_Peripapillary_Retinal_Nerve_Fiber_Measurement_with_Spectral-Domain_Optical_Coherence_Tomography_in_Age-Related_Macular_Degeneration

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Stade 3 :

  - Nombreux drusen ≥125 µm
  - Avec ou sans anomalie de l'épithélium pigmentaire
  - Décollement drusénoïde de l'épithélium pigmentaire

- Stade 4 :

  - DMLA atrophique

- Stade 5 :

  - DMLA exsudative

Les témoins sont définis par les stades 1 et 2 alors que les cas représentent les stades 3,4 et 5.

L'étude conclue une association entre consommation fréquente de poisson supérieure à deux fois par semaine et réduction du risque de développer un stade 3, 4 ou 5 avec un risque relatif de 0,64.

L'étude AREDS comprend un questionnaire de 90 items qui compare les consommations moyennes en oméga6, oméga3, cholestérol, acide arachidonique, acides gras monoinsaturés et saturés du premier quintile (stade 1) avec le dernier (stade 5).

Seuls le dernier quintile permet de conclure sur l'association significative entre prise d'oméga3 régulière et diminution du risque de prévalence de DMLA exsudative.

Néanmoins, il n'a pas été démontré d'impact protecteur des oméga6 sur une maculopathie.

Quant au DHA, il semble être protecteur d'une DMLA atrophique centrale avec un *odds ratio* de 0,45. Pour ce qui est de la forme néovasculaire, c'est-à-dire exsudative, l'effet protecteur semble être moins marqué mais tout de même existant avec un *odds ratio* de 0,85[27].

La consommation de poissons gras a aussi montré son intérêt dans la réduction des risques de développer une DMLA néovasculaire dans d'autres études :

- EUREYE avec un *odds ratio* de 0,47
- NHANES dont *l'odds ratio* est de 0,4

---

[27] SanGiovanni J.P., Chew E.Y., Agrón E., Clemons T.E., Ferris F.L., Gensler G., and al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23 *Arch Ophthalmol* 2008

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **Acides gras monoinsaturés, saturés et cholestérol**

C'est le rapport numéro 22 de l'AREDS qui traite du sujet. Les consommations d'acides gras monoinsaturés, saturés ainsi que du cholestérol sont significativement mis en cause dans le risque de développer une DMLA néovasculaire exsudative. Les *odds ratio* respectifs sont de 1,80, 1,56 et 1,16.

Pour l'étude de l'impact du cholestérol, ces résultats ne sont significatifs que si l'étude n'inclut que l'âge, le sexe et l'apport énergétique quotidien. En effet, les résultats deviennent discutables dès l'instant où les sujets sont sous traitements hypolipémiants.

Seddon *et al.* montre un risque augmenté lors de prises de graisses végétales et donc d'acides gras monoinsaturés (risque relatif de 1,71), polyinsaturés (risque relatif de 1,86). De même, des apports élevés en acide linoléique tendent vers les mêmes conclusions concernant les risques augmentés de DMLA[28].

- **Exposition directe à des sources de lumière bleue**

Plusieurs études ont travaillé sur d'autres potentiels facteurs de risque. L'étude NHANES III a comparé trois populations d'origines différentes pour identifier un lien éventuel avec le sexe. Les trois populations sont : des afro-américains, des caucasiens et des latino-américains. La prévalence de DMLA ou MLA est plus importante pour les femmes afro-américaines ou caucasiennes que pour les hommes mais l'étude ne montre pas de résultats significatifs quant à la population latino-américaine. Pourtant, la tendance va dans le même sens mais on ne peut pas l'affirmer. Il n'est donc pas encore possible de faire du sexe un facteur de risque. De plus, l'espérance de vie étant supérieure chez les femmes, cela constitue un biais de l'étude. Ainsi, s'il existe un lien, celui est trop minime pour permettre de conclure sur le sujet[29].

L'origine ethnique semble être plus significative en termes de résultats. L'étude Mesa compare les sujets mélanodermes, les Hispaniques, les Asiatiques ainsi que les sujets blancs de 45 à 85 ans. Il en ressort que les sujets blancs sont les plus touchés avec une prévalence de 5,4%. Les moins touchés sont les sujets mélanodermes avec 2,4%. Enfin, les Hispaniques et les Asiatiques recensent respectivement 4,2% et 4,6%. Ces résultats coïncident avec d'autres études[30] :

---

[28] Seddon J.M., George S., Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related MacularDegeneration *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 995-1001

[29] Heuberger R.A., Mares-Perlman J.A., Klein R., Klein B.E., Millen A.E., Palta M. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition examination Survey *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 1833-1838

[30] Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M.R. The epidemiology of age-related macular degeneration *Am J Ophthalmol* 2004 ; 137 : 486-495

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Age-related maculopathy in a multiracial United States population, the National Health and Nutrition Examination Survey III *Ophthalmology* 1999, Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Mares-Perlman J.A., Cruickshanks K.J., Palta M.

- Features of age-related macular degeneration in a black population. The Barbados Eye Study Group *Arch Ophthalmol* 1995, Schachat A.P., Hyman L., Leske M.C., Connell A.M., Wu S.Y.

- Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study *Arch Ophthalmol* 1999, Klein R., Clegg L., Cooper L.S., Hubbard L.D., Klein B.E., King W.N., and al.

- The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity *Prog Retin Eye Res* 1999, Klein R., Klein B.E., Cruickshanks K.J.

Pourtant, au sein de la population caucasienne, les études donnent des résultats différents et dépendent des différentes formes de DMLA.

Tous les facteurs environnementaux cités précédemment deviennent intéressants en termes de prévention primaire. Si les professionnels informent leurs patients sur le risque de santé publique que représente les maculopathies, il est attendu que leur incidence diminue.

Cependant, ces propos sont à moduler compte tenu des risques relatifs correspondant à chaque risque qui sont assez faibles. De plus, les études ont toutes été réalisées dans des conditions bien définies montrant des biais dus aux difficultés de réalisation.

Le vieillissement de la population remet en question les espoirs concernant l'impact de la prévention primaire en allant à leur encontre. C'est pourquoi les facteurs génétiques prennent une place de choix dans la recherche.

II.4.5. Les nouveaux facteurs de risques incriminés

o L'alcool

5 études prospectives de cohorte ont été menées pour étudier l'impact de la consommation d'alcool vis-à-vis de la DMLA. Elles se sont basées sur la composition en polyphénols du vin rouge qui ont des propriétés antioxydantes reconnues dont le chef de fil est le trans-resvératrol. Sa présence influx sur l'inhibition des LDL[31], la réduction des marqueurs inflammatoires et des molécules d'adhésion[32].

---

[31] Nigdikar S.V., Williams N.R., Griffin B.A., Howard A.N. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo *Am J Clin Nutr* 1998

[32] Sacanella E., Vázquez-Agell M., Mena M.P., Antúnez E., Fernández-Solá J., Nicolás J.M., and al. Down-regulation of adhesion molecules and other inflammatory biomarkers after moderate wine consumption in healthy women: a randomized trial *Am J Clin Nutr* 2007

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La méta-analyse des 5 études inclut 136 946 sujets avec une consommation d'alcool supérieure à 3 verres par jour. Elle montre une association entre la consommation d'alcool et la maculopathie liée à l'âge avec un risque relatif de 1,47[33]. Pourtant, il reste trop faible pour conclure.

Il serait intéressant de poursuivre d'autres études sur le sujet puisqu'il semble probable que les polyphénols du vin rouge permettent un effet protecteur à faible dose et un effet toxique à forte dose.

- **Les lipides sanguins**

Plusieurs éléments ont poussé les chercheurs à s'interroger sur l'implication du métabolisme des lipides dans la survenue de DMLA avec en tête de fil la présence des lipides dans les drusen. De plus, avec le vieillissement, on retrouve une accumulation de lipoprotéines dans la membrane de Bruch au niveau de la rétine.

L'étude de la Blue Mountains[34] fait le lien entre le taux plasmatique de cholestérol total et la DMLA atrophique. Le risque relatif étant de 1,16.

Une autre étude[35] regroupe 195 sujets souffrant de DMLA exsudative, 97 individus de maculopathie liée à l'âge (sans néovascularisation) et 115 témoins (fond d'œil normal ou drusen isolés). Le taux de cholestérol des individus ayant une DMLA exsudative ou ceux ayant une maculopathie liée à l'âge est supérieur aux témoins : 5,41 mM et 5,23 mM contre 4,87 mM.

---

[33] Chong E.W., Kreis A.J., Wong T.Y., Simpson J.A., Guymer R.H. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis *Am J Ophthalmol* 2008

[34] Mitchell P., Wang J.J., Foram S., Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study *Ophthalmology* 2002

[35] Hogg R.E., Woodside J.V., Gilchrist S.E., Graydon R., Fletcher A.E., Chan W., and al. Cardiovascular Disease and Hypertension Are Strong Risk Factors for Choroidal Neovascularization *Ophthalmology* 2008

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **L'hypertension artérielle**

Certaines études[36] l'associent significativement au risque de DMLA. D'autres comme la Los Angeles Latino Eye Study[37] montrent un facteur 3 entre une hypertension diastolique et une DMLA exsudative exposant des drusen séreux confluents.

4 288 femmes de plus de 63 ans ont fait partie de l'étude WHISE (Women's Health Initiative Sight Exam) met en évidence un lien entre une hypertension diastolique de 10 mmHg en moyenne et la DMLA exsudative[38].

Il faut tout de même ne pas négliger que les risques relatifs se rapprochent tous de 1, ce qui signifie que l'hypertension artérielle reste un risque mineur.

- **L'obésité**

L'étude AREDS appuyée par l'étude de cohorte de Seddon *et al.* mettent en évidence le lien entre IMC et prévalence de la DMLA exsudative. La deuxième des deux réunie les résultats de 261 patients ayant plus de 60 ans souffrant d'ores et déjà de maculopathie liée à l'âge. La progression de la pathologie augmente avec l'IMC. Ainsi, pour un IMC supérieur à 30 concernant des patients dits obèses, le risque relatif est de 2,35 alors qu'il est de 2,32 pour des sujets en surpoids ayant un IMC entre 25 et 29[39].

Dans la Physician's Health Study de 1997, les patients ayant un IMC supérieur à 30 ont 2,15 fois plus de chances de développer une DMLA atrophique qu'un sujet à IMC normal.

L'étude POLA suit la même tendance estimant à un risque de DMLA multiplié par deux pour les obèses[40].

---

[36] Fraser-Bell S., Wu J., Klein R., Azen S.P., Hooper C., Foong A.W., and al. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study *Am J Ophthalmol* 2008

[37] Klein R., Deng Y., Klein B.E., Hyman L., Seddon J., Frank R.N., and al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study*Am J Ophthalmol* 2007

[38] Wong T.Y., Tikellis G., Sun C., Klein R., Couper D.J., Sharrett A.R. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study *Ophthalmology* 2007

[39] Seddon J.M., Cote J., Davis N., Rosner B. Progression of age related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio *Arch Ophthalmol* 2003

[40] Wong T.Y., Tikellis G., Sun C., Klein R., Couper D.J., Sharrett A.R. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 86-91

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- **L'hypermétropie**

Plusieurs études s'accordent sur le facteur de risque de certains troubles de la réfraction comme l'hypermétropie. AREDS conclue sur le lien hypermétropie-DMLA exsudative avec un *odds ratio* de 2,31. L'Eye Disease Case-Control Study[41] fait la même association avec un risque relatif de 1,5 tout comme NHANES I, Beaver Dam, Framingham et Rotterdam.

II.5. Exposition accrue

La création de la LED a représenté une révolution[42] :

- En 1907, Henry Round découvre le phénomène d'électroluminescence
- En 1962, Nick Holonyak créée la 1ère LED rouge
- En 1992, Shuji Nakamura invente la 1ère LED bleue produisant de la lumière blanche
- En 2000, les 1ères LED puissantes sont développées et produites
- En 2014, les inventeurs de la LED bleue reçoivent le Prix Nobel de Physique

La tendance mondiale, soucieuse d'un éclairage à économie d'énergie, a permis l'essor de commercialisation des LED et lampes fluorescentes compactes, toutes deux émettrices de lumière bleue. L'exposition à cette lumière ne s'arrête pas à l'exposition solaire. Elle fait partie intégrante du monde moderne qui nous entoure puisqu'on la retrouve aussi bien dans les sources artificielles de lumière citées précédemment qu'au niveau des rétroéclairages des écrans d'ordinateurs, smartphones, télévisions, tablettes etc.

Si le rayonnement solaire est constitué de 25 à 30% de lumière bleue, les LED et lampes fluorescentes compactes s'approchent respectivement des 35% et 26%.
Pourtant, ces nouvelles technologies sont plus rentables et plus respectueuses de l'environnement. C'est pourquoi depuis 2016, les ampoules à incandescence et halogènes ne sont plus commercialisées.

Le Professeur John Marshall de l'University College de Londres s'est penché sur les effets d'une exposition excessive de lumière dite incohérente (lumière solaire, d'une ampoule, d'une LED). Une exposition de masse peut être traduite par :

- Une exposition prolongée
- Une exposition de haute intensité
- Une exposition à fortes doses

---

[41] Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. Arch Ophthalmol, 1992

[42] https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2019DPA01.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Dans des conditions optimales, nos yeux doivent être exposés à la lumière pendant 12 heures et dans l'obscurité pendant 12 heures également. La vie moderne modifie considérablement cette proportion.
L'étude transversale de Taylor *et al.* de 1992 démontre qu'une population surexposée et depuis une vingtaine d'années à la lumière bleue a plus de risques d'être atteinte de DMLA. Cette étude recense 838 marins. Il s'agit d'une étude sur les impacts de surexposition professionnelle.

- **Différents termes pour différents points de vue**

Les lumens représentent la lumière émise par une source lumineuse contrairement aux lux qui définissent la quantité de lumière reçue par une surface. C'est l'éclairement qui est quantifié. L'intensité de la source en elle-même est exprimée en candela. La luminance est la caractérisation d'un ressenti visuel. Une surface lumineuse a une forte luminance. Elle est exprimée en candela par m^2.

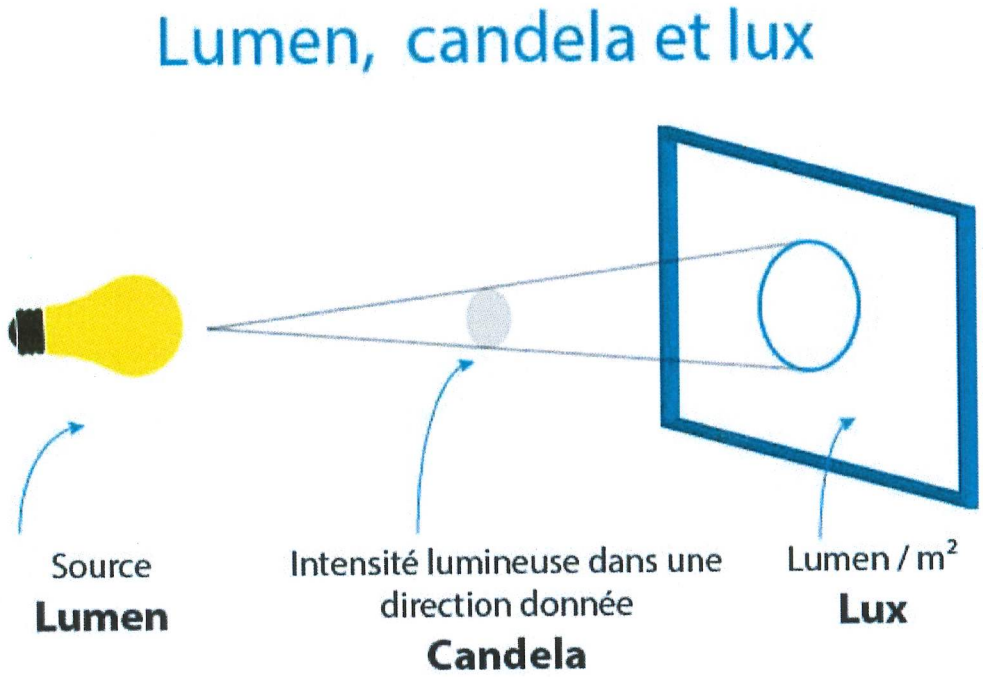

Figure 19 : Caractérisation de la lumière selon différents points de vue[43]

II.6. Les moyens de protection contre la lumière bleue

II.6.1. Verres préventifs

[43] https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2019DPA01.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Pour lutter contre les effets néfastes de la lumière bleue, il est possible de bloquer tout le spectre du bleu grâce à des verres jaunes dits « anti-lumière bleue ». Cependant, bloquer toutes les longueurs d'onde du bleu s'est révélé nocif. Non pas pour des raisons purement optiques mais pour des raisons physiologiques non visuelles.

En effet, certaines longueurs d'onde du bleu sont nécessaires aux fonctions physiologiques qui concernent ce qu'on peut appeler l'horloge interne.

Ainsi, dans le panel des longueurs d'onde bleues, il faut discriminer les néfastes des essentielles.

II.6.2. Une lentille prophylactique

Les scientifiques ont élaboré une nouvelle technologie sous la forme de lentille implantable, une IOL (Intraocular Lens ou lentille intraoculaire) jaune. Celle-ci a pour but de protéger la rétine contre les lésions phototoxiques amenant aux apoptoses cellulaires.

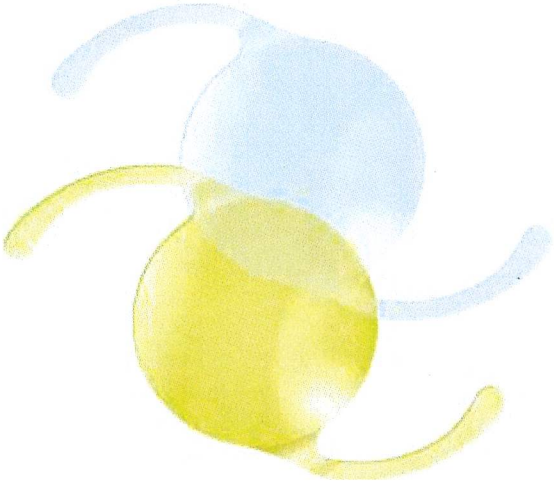

Figure 20 : ICP jaune[44]

Cette lentille anti-lumière bleue est appelée implant intraoculaire de chambre postérieure ou ICP jaunes. Cette lentille intraoculaire est jaune et bloque les rayons de longueurs d'onde inférieures à 500 nm donc les UV et la lumière bleue.

Malgré cela, il n'existe toujours pas de lentille pouvant sélectionner les bandes de bleus, dont celles qui activent les ipRGC. Un filtrage non sélectif peut, en plus d'induire un dérèglement des fonctions visuelles et non visuelles, jouer sur la perception des couleurs, la vision scotopique et sur les cycles veille/sommeil.

[44] https://www.mediconsult.ch/fr/produit-source/hoya-vivinex-xc1-xy1-toric

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.7. Lumière bleue et fonctions vitales

En dehors du cadre visuel, la lumière bleue assure des fonctions qui dépendent d'un troisième type de photorécepteurs : les cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles (ipRGC). Ces photorécepteurs sont distribués dans la rétine interne.

Le pigment associé est la mélanopsine. Son spectre d'absorption est appelé : bande spectrale chronobiologique en raison de ses fonctions dans la régulation de l'horloge biologique. Il s'agit d'une bande de longueurs d'onde autour de 480 nm correspondant au bleu-turquoise.

Les fonctions physiologiques non visuelles que les ipRGC régulent sont :

- **Le rythme circadien**

Son activité rythme le corps de manière endogène et cyclique sur la base de 24 heures. C'est une activité électrique neuronale logée dans les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus et gérée par des gènes dits horloges.

La lumière qui passe par les yeux est un puissant synchroniseur de notre horloge. L'exercice physique et la prise alimentaire sont des synchroniseurs dits non-photiques puisqu'ils ne font pas intervenir la lumière. Ils restent cependant beaucoup moins puissants. La lumière permet aux individus qui se désynchronisent des 24 heures cycliques de se remettre en phase avec l'environnement.

Ce système influe sur la division cellulaire, l'apoptose dans le cancer ou encore dans la réparation de l'ADN. On comprend donc l'impact qu'une désynchronisation pourrait avoir sur la santé humaine.

A l'échelle d'une journée, on remarque les changements engendrés par un décalage horaire et le temps mis pour y palier. Les fonctions physiques, les processus cognitifs ainsi que la qualité du sommeil s'en retrouvent bouleversés.

- **La mémoire**

Elle fait partie des processus cognitifs directement ciblés par une désynchronisation circadienne.

- **La régulation de la mélatonine**

La lumière a des effets différents sur l'horloge en fonction de l'intensité et de la durée reçue par la rétine. Plus le stimulus et intense et/ou long en termes de durée, plus l'effet est puissant.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

La mélanopsine, pigment rétinien qui absorbe dans le bleu à un pic d'absorption maximal à 480 nm, stimule la glande pinéale via la voie non-visuelle qui va sécréter la mélatonine, hormone dite, du sommeil. De faibles intensités de lumière bleue, comme l'exposition aux écrans à LED, suffisent à l'inhibition de mélatonine.
En l'absence de synchronisation par l'environnement, l'horloge circadienne prend de l'avance ou du retard selon les individus. C'est le phénomène de libre cours. L'absence de lumière impacte la qualité du sommeil. C'est pourquoi 75% des sujets non-voyants ont des troubles du sommeil.

La période de l'horloge circadienne est personnelle et proche de 24 heures. Ceux dont la période est légèrement inférieure à 24 heures sont plutôt des couche-tôt avec une horloge rapide. Ces individus ont un chronotype du matin. Le chronotype du soir correspond donc aux personnes dont la période endogène est légèrement supérieure à 24 heures et sont dits couche-tard. Leur horloge est plus lente.

La mélatonine représente le synchroniseur non-photique le plus puissant et est beaucoup étudié chez les non-voyants qui n'ont pas la possibilité d'utiliser la lumière en tant que synchroniseur. La mélatonine synthétique est devenue le traitement de référence du libre-cours chez les non-voyants.

En comparant une lumière bleue de longueur d'onde égale à 480 nm, à une lumière blanche fluorescente, on en conclue que les effets circadiens sont identiques pour une intensité de lumière blanche 100 fois plus puissante, contenant 100 fois plus de photons. Ceci est dû à la sensibilité des cellules ganglionnaires à la mélanopsine qui détectent les variations d'intensités lumineuses.

Il faut noter que la réponse du corps face à la lumière bleue dépend de l'heure où il est exposé. Entre 17 heures et 5 heures, la lumière retarde l'horloge alors que de 5 heures à 17 heures, elle l'avance. C'est ce qui explique de décalage horaire dû aux voyages et au travail de nuit.

- **Le réflexe photomoteur de la pupille**

La constriction de la pupille est un réflexe de protection qui dépend de la longueur d'onde et devient maximal à 480 nm.

- **Les performances cognitives**

La vigilance augmente ce qui retarde l'endormissement et donc remet à plus tard l'endormissement.

- **L'humeur**

L'impact est tellement important que dans des conditions lumineuses inadaptées, le dérèglement circadien peut engendrer des troubles affectifs saisonniers, dépression photodépendante ou saisonnière. Ceci est dû aux changements de niveau de mélatonine sérique qui impact à la fois le sommeil mais aussi l'humeur.

Inès Bournazel | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019
Licence CC BY-NC-ND 3.0

La dépression saisonnière ou SAD est caractérisée en France pendants l'automne ou l'hiver par deux épisodes dépressifs au cours de deux années consécutives sans épisodes intermédiaires le reste du temps. Les symptômes sont :

- Une fatigue exacerbée le matin
- Hyperphagie préférentielle des aliments sucrés
- Céphalées
- Irritabilité

2% de la population mondiale est touchée. Les femmes sont 4 fois plus sujettes que les hommes.

Le traitement relatif à ce désordre consiste à utiliser la bande chronobiologique du bleu pour synchroniser de nouveau le rythme circadien sur les 24 heures. Pour ce faire, il existe ce qu'on appelle communément des « *home-device* » ou plus précisément des luminettes utilisant le principe de luminothérapie qui est très utilisé dans les pays nordiques qui manquent d'ensoleillement pendant plusieurs mois.

Figure 21 : Luminettes pour luminothérapie[45]

Le principe est de s'exposer le matin au réveil pendant 30 à 60 minutes (10 000 lux à 5000 lux) pendant 5 mois dès que les symptômes apparaissent. Il faut avoir en tête que l'effet bénéfique de la luminothérapie ne dure pas dans le temps si le traitement cesse.

Néanmoins, ce principe a quelques effets secondaires mais rares :

[45] https://www.lecoinforme.com/luminette-luminotherapie-lunettes

Licence CC BY-NC-ND 3.0

- Céphalées
- Fatigue oculaire
- Sensibilité cutanée
- Irritabilité

La luminothérapie est contre-indiquée en cas de glaucome ou cataracte. Il ne faut jamais négliger le risque de photosensibilisation médicamenteuse lors d'un traitement par luminothérapie.

- **La température corporelle**

La Société Française de Médecine du Travail, avec l'appui de la Haute Autorité de Santé, a soumis des recommandations quant au travail posté en équipe où les travailleurs sont occupés sur les mêmes postes successivement selon un certain rythme.

Cela les oblige à changer de rythme sur une période donnée forçant la désynchronisation circadienne.

Il n'est donc pas conseillé de filtrer toutes les longueurs d'onde du bleu au risque de lutter contre les phénomènes physiologiques et faire naître des effets délétères sur la santé.

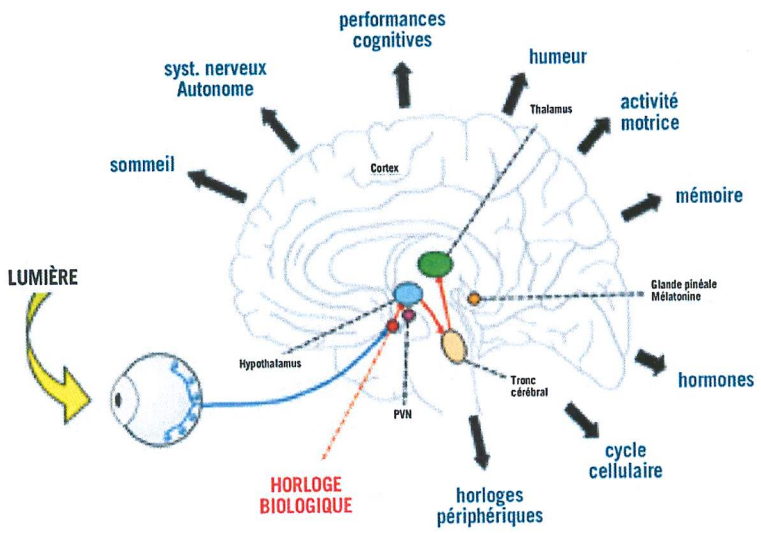

FIG. 1 Représentation schématique des fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne (liste non exhaustive).

Les structures indiquées en couleurs sont respectivement, en rouge : le noyau suprachiasmatique, en orange : la glande pinéale, en bleu : l'hypothalamus (contenant le VLPO [aire ventro-laterale pre-optique], dénommé le *sleep switch*), en beige : le tronc cérébral (contenant la voie corticale activatrice ascendante et le *switch* sommeil à onde lente / sommeil paradoxal), en vert : le thalamus (responsable de l'activation corticale et la synchronisation de l'EEG).
(Figure modifiée de Mignot *et al.* Nature 2002 [3] et Gronfier *et al.* 2012 [6]).

Figure 22 : Fonctions biologiques contrôlées par l'horloge biologique circadienne[46]

[46]https://www.researchgate.net/publication/274634168_Horloge_circadienne_et_fonctions_non_visuelles_role_de_la_lumiere_chez_l'Homme

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.8. Le postulat des recherches scientifiques

Diana L. Shechtman, professeure agrégée d'optométrie à la Nova Southeastern University de Floride, prône la prévention dès le plus jeune âge en conseillant des verres anti-UV d'une part et bloquant sélectivement la bande étroite du bleu-violet d'autre part.

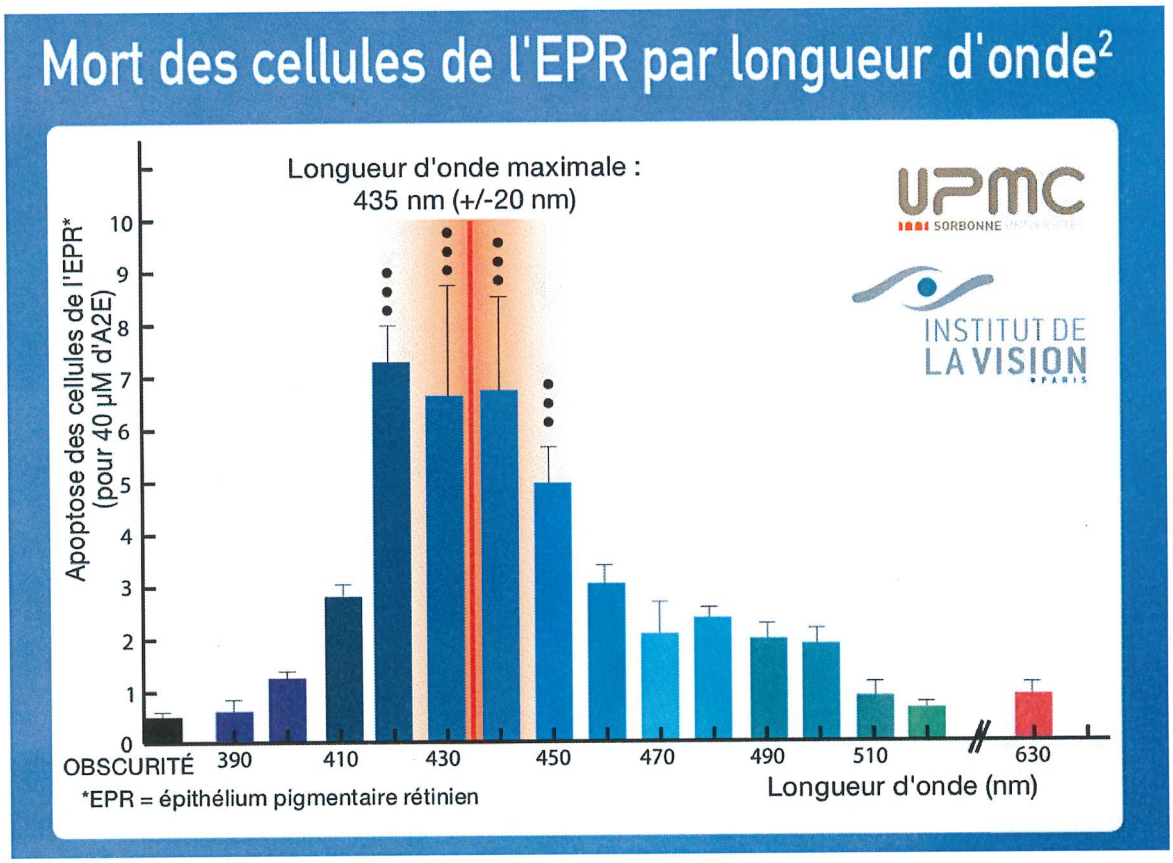

Figure 23 : Toxicité de la bande bleue de la lumière visible[47]

Ses recommandations sont basées sur l'étude épidémiologique Beaver Dam Eye Study ; Cruickshanks K. J. *et al.* de 1993 qui conclue un lien entre l'exposition cumulative au soleil et le risque de DMLA. Cette étude indique que la pathologie serait d'avantage liée à la lumière bleue qu'aux UV. Elle concerne la population entière sans discrimination et dénombre un échantillon de 4926 personnes. Les temps de loisirs pendant une exposition estivale sont évalués.

En 2004, Tomany S. C. *et al.* ont poursuivi cette même étude avec un échantillon de 3684 individus. L'étude révèle un lien entre les temps de loisirs prolongés passés au soleil durant l'été et une DMLA précoce dix ans plus tard. Cette fois ci, deux tranches d'âges ont été étudiées : les 13-19 ans et les 30-39 ans.

[47] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

C'est en 2007, grâce à l'étude de Vojnikovic B. *et al.* basée sur la population à partir d'un échantillon de 1300 personnes, que le risque solaire incrimine tous les types de DMLA :

- La DMLA précoce
- La DMLA avec atrophie géographique ou tardive
- La DMLA avec néovascularisation choroïdienne ou tardive

L'étude « EUREYE » traite de la prévalence de la DMLA sur une population européenne de 7 pays et de plus de 65 ans. 3,3% de la population souffre de DMLA que ce soit de forme atrophique (forme sèche) ou exsudative (forme humide) montre qu'un faible niveau d'antioxydants est un facteur de risque augmentant les chances de DMLA néovasculaire tardive.

Fletcher A. E. *et al.* publie en 2008 une étude complémentaire quant au lien de cause à effet entre l'exposition à la lumière bleue et la DMLA néovasculaire des patients aux taux faibles en antioxydants.

D'après Delcourt *et al.* paru dans le rapport SFO de 2007, la France recense environ 600 000 personnes atteintes de DMLA.

II.8.1. Les limites de la recherche

Seules des études épidémiologiques ont été réalisées pour mettre en évidence un lien précis entre l'exposition à la lumière bleue et la DMLA. Leurs résultats demeurent critiquables car toutes les études étaient rétrospectives.

Elles supposent que deux individus dans les mêmes conditions d'exposition reçoivent la même dose alors que certains paramètres comme l'ouverture des paupières diffèrent chez chaque individu et influencent les résultats. De plus, certains paramètres reposent sur la mémoire des personnes exposées et donc des suppositions.

Un des problèmes liés aux études expérimentales est qu'elles ne permettent pas de prouver la toxicité de chaque longueur d'onde. Les études faites sur le sujet concernent des bandes de longueur d'ondes élargies.

Aussi, il faut noter que d'une étude à l'autre, les variables changent en termes d'unités énergétiques et visuelles. Elles ne peuvent pas être comparées. De nombreuses publications sur le sujet ont étudié les effets sur les rats et les souris. Or, ces rongeurs sont des animaux qui possèdent une rétine à bâtonnets qui diffère de la rétine humaine. On sait de nos jours que les cônes sont plus vulnérables à la lumière bleue.

Le système utilisé comme source d'éclairement est lui aussi différent et ne représente ni les conditions réelles d'éclairement solaire ni même artificiel. Tout ce qui est déterminé à chaque étude c'est le maxima de toxicité contenu dans l'intervalle spectral de 400 nm à 500 nm.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

II.8.2. Un dispositif in vitro luttant contre la phototoxicité

Les chercheurs d'Essilor, en partenariat avec l'Institut de la Vision de Paris ont travaillé sur la création d'un dispositif in vitro luttant contre la phototoxicité rétinienne.

Leurs études ont été faites à partir de cellules d'EPR de porc en cultures primaires et non à partir de cellules immortalisées comme cela avait été réalisé auparavant. La structure de l'œil du porc se rapproche de celle de l'œil humain.

Les cultures étaient dénuées de chromophores pour éviter l'absorption préférentielle de certaines longueurs d'onde. Ces cellules ont subi des irradiations lumineuses comparables à celles reçues par la rétine lors d'une exposition solaire. Ils ont été capables de séparer des bandes spectrales étroites de l'ordre de 10 nm entre 390 et 520 nm.

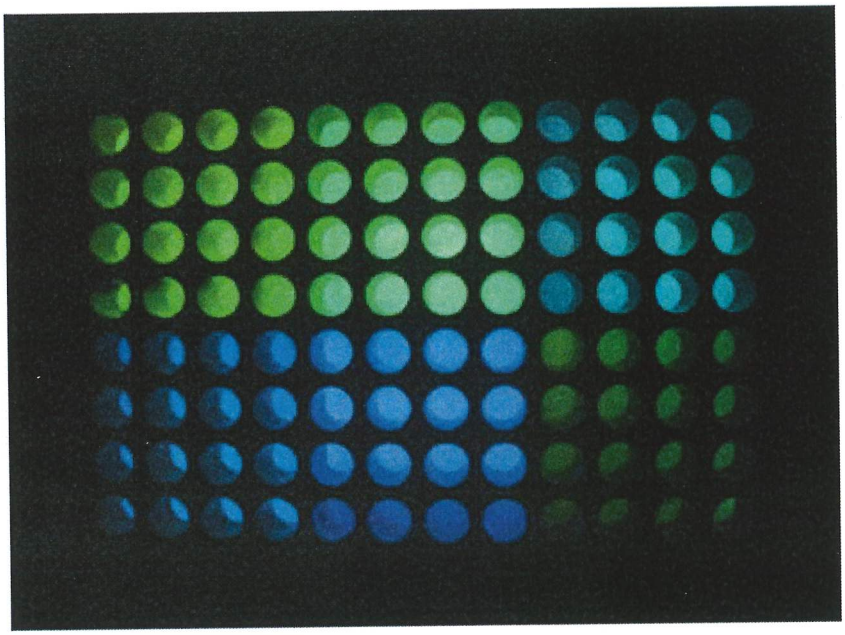

FIG. 1 | Vue de dessus d'une plaque de culture cellulaire éclairée par différentes longueurs d'ondes de 390 à 520 nm.

Figure 24 : Plaque de culture éclairée par des longueurs d'onde de 390 à 520 nm[48]

Avant l'exposition, les cellules ont été traitées avec différentes concentrations d'A2E, fluorophore de la lipofuscine. Après irradiation par chacune des sous-bandes de 10 nm, ils ont étudié les lésions des cellules de l'EPR en mesurant leur viabilité, la nécrose et l'apoptose.

Les résultats, après six heures d'exposition, ont mis en évidence l'état des lésions dans la sous-bande bleue-violet entre 415 nm et 455 nm. Les cellules retrouvées ont été morphologiquement modifiées : elles se sont arrondies, elles ont perdu leur confluence et leur

[48] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

densité s'est retrouvée amoindrie. De plus, c'est lorsque l'A2E atteignait des concentrations de 20 µM à 40 µM qu'on a observé les plus forts taux d'apoptose. Pour les cellules non traitées à l'A2E, il n'y a pas eu d'apoptoses.

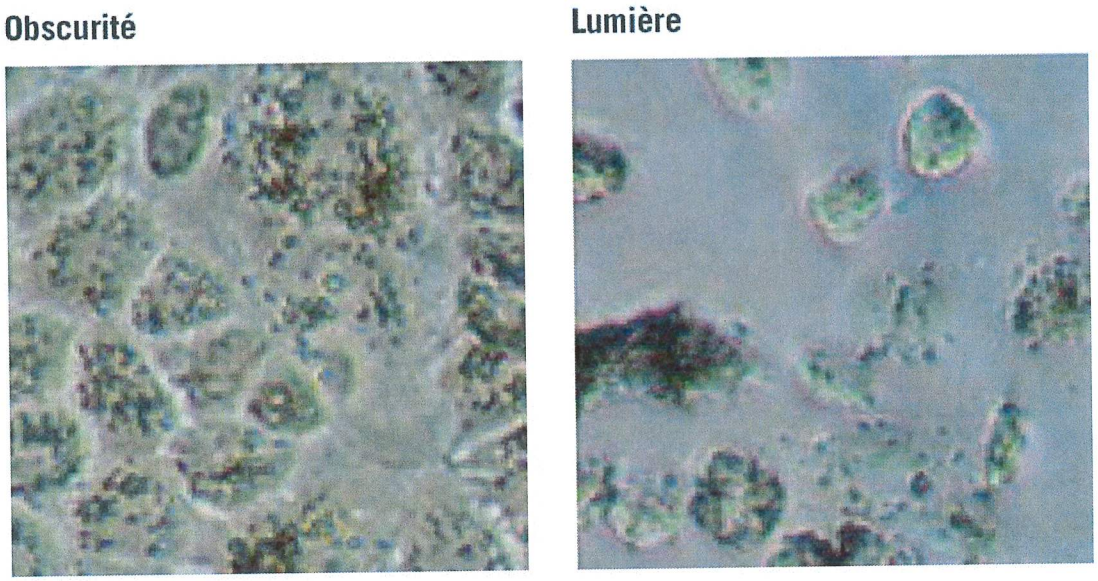

FIG. 3 | Cellules d'épithélium pigmentaire rétinien de porc traitées à l'A2E maintenues à l'obscurité ou exposées à la lumière.
À gauche, les cellules maintenues à l'obscurité sont saines car elles présentent une forme hexagonale et sont jointives les unes aux autres (à confluence).
Au contraire, l'exposition à la lumière (à droite) provoque la mort des cellules, visible par leur forme arrondie et une densité réduite.

Figure 25 : Cellules d'EPR de porc traitées à l'A2E placées à l'obscurité (gauche) et à la lumière (droite)[49]

L'apoptose est représentée par l'activation de la caspase-3 qui est une enzyme impliquée dans les phénomènes de mort cellulaire programmée. Lorsqu'on combinait A2E et sous-bande bleue-violet, le nombre d'apoptoses augmentait même à faibles concentrations d'A2E. Ainsi, la phototoxicité dépend à la fois des longueurs d'onde et des concentrations d'A2E.

[49] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

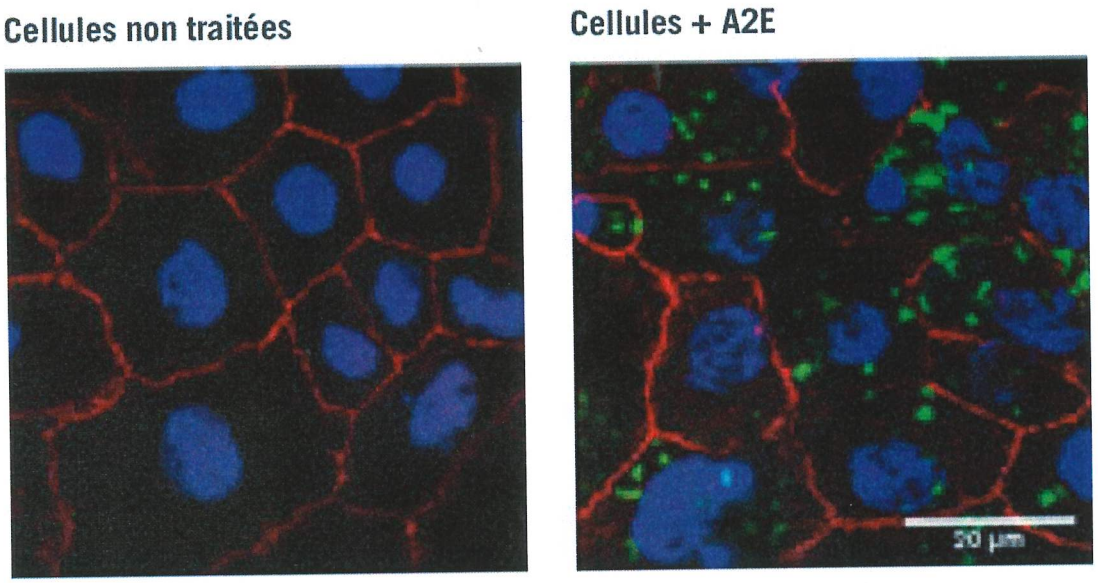

FIG. 2 | Cellules d'épithélium pigmentaire rétinien de porc sans ou avec traitement à l'A2E, un constituant de la lipofuscine.
Les noyaux des cellules sont visibles en bleu et les jonctions inter-cellulaires sont colorées en rouge. A gauche, l'A2E internalisée par les cellules est visible par autofluorescence dans le vert lorsqu'elle est éclairée avec de la lumière bleue.

Figure 26 : Cellules d'EPR de porc sans (gauche) ou avec (droite) traitement à l'A2E[50]

Une photoprotection sélective est envisagée par les chercheurs pour bloquer la bande bleue entre 415 et 455 nm sans interrompre la bande bleue chronobiologique entre 465 et 495 nm.

De nos jours, la DMLA est la pathologie cible lorsqu'on parle d'impact de la lumière bleue. Cependant, d'autres maladies rétiniennes font intervenir des stress oxydatifs et des dégénérescences de photorécepteurs. Il s'agit de la rétinite pigmentaire et de la maladie de Stargardt.

- **Les verres Crizal® Prevencia™**

Ces verres sont des filtres qui réduisent de 20% la quantité de lumière bleue nocive. Contrairement aux verres jaunes anti-lumière bleue, ces verres sont transparents et ne modifient pas la vision des couleurs ni des contrastes. Grâce à ces verres, l'apoptose est diminuée de 25%. Ils comportent aussi un indice de protection solaire E-SPF® 25 réduisant l'absorption des rayons solaires de 25% par rapport à un individu sans solaires.

- **Effets associés de la coupure des longueurs d'onde du bleu de faible énergie**

[50] https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Les contrastes sont définis par les cônes. Tant que les cônes sont actifs, la perception des couleurs est maximale. Toutefois, si certains cônes sont inactifs, la définition des couleurs est réduite. Ces photorécepteurs ont un pic de sensibilité pour certaines longueurs d'onde. Si ces longueurs d'ondes sont filtrées, le nombre de cônes inactivés sera plus important que pour les longueurs d'onde voisines. La perception des couleurs dépend donc de la position du filtre. On remarque que si le filtre se situe vers 450 nm, l'impact sur la perception du bleu sera moindre qu'un filtre vers 500 nm. C'est d'après ce phénomène qu'on explique qu'un individu souffrant de cataracte subit un filtre pathologique qui ne lui permet plus de distinguer le bleu du ciel.

Dès qu'il y a coupure, il y a déficit perceptif plus ou moins important. Cependant, la réponse visuelle s'adapte à l'environnement. Tant que la lumière est polychromatique, des cônes sont activés et compensent le déficit de lumière.

II.8.3. Faut-il avoir peur de la lumière bleue ?

Selon Christophe MARTINSONS, responsable de la division éclairage et électromagnétisme pour la Direction Santé Confort du Centre Scientifique et Technique du Bâtiment à Grenoble, le risque des LED ne peut être ignoré mais reste considéré comme faible.

Comme les LED et SLL qui sont des éclairages semi-conducteurs ont remplacé leurs ancêtres après leur retrait commercial, il a été démontré que ces nouvelles sources d'éclairage étaient au moins aussi sures que celles qu'elles ont remplacés. L'ANSES et le CSRSEN ont fait un rapport sur le risque photobiologique lié aux LED : les LED éblouissent et cela est dû à leur luminance très élevée. Il s'agit de la quantité photométrique qui exprime la concentration de lumière.

Le spectre d'émission des LED à lumière blanche est constitué de deux pics : un bleu étroit et un jaune-orange-rouge plus large. Avec ce genre de LED, le risque thermique pour la rétine est trop faible pour être atteint.

Par contre, le risque photochimique dû à la dose d'exposition cumulée à la lumière bleue est atteint soit lors d'une exposition courte et intense de lumière bleue, soit après répétitions et accumulations d'expositions courtes et peu intenses pendant de nombreuses années.

L'ICNIRP, organisme indépendant qui instaure des recommandations concernant les effets des rayonnements non-ionisants sur la santé et l'environnement, évaluent la luminance de lumière bleue en fonction de la distance de visualisation et de la durée d'exposition.

Les laboratoires indépendants et les agences gouvernementales ont recensé des données qu'ils ont comparé aux recommandations de l'ICNIRP. Ainsi, lorsqu'un individu se trouve à 20 cm d'une LED bleue ou blanche, les valeurs limites fixées par l'ICNIRP sont dépassées au bout de quelques secondes.

Pourtant, si l'individu se positionne à 1 mètre de la LED, les valeurs limites augmentent grandement et sont dépassées après des milliers de secondes. Compte tenu de l'état actuel

Licence CC BY-NC-ND 3.0

de nos connaissances sur l'effet des LED, les risques pour la rétine restent minimes à une certaine distance œil-LED.

Il est important de replacer le contexte actuel qui concerne les effets des rayons de courte longueur d'ondes. Si le ciel est bleu, cela est dû à la prépondérance de rayons bleus de la lumière solaire diffusée par l'atmosphère. Il est important de faire la différence entre surexposition et impact. Le constat peut paraître alarmant car on a trouvé un lien de cause à effet lumière bleue/DMLA. Tout de même, dans des conditions raisonnées d'exposition, le risque pathologique est négligeable.

II.8.4. Normes en lien avec le risque photobiologique

La Commission Internationale de l'Eclairage (CIE) a publié l'analyse du risque photobiologique n°S009, à l'origine de la norme internationale IEC 62471 et des normes nationales IESNA RP27, JIS C8159.

La norme internationale définie des groupes de risques :

- GR0 : groupe 0, sans risque
- GR1 : groupe 1, risque faible
- GR2 : groupe 2, risque modéré
- GR3 : groupe 3, risque élevé

Ces groupes sont basés sur les valeurs limites d'exposition en fonction d'une distance donnée. Cette norme définie un critère pour les distances et un critère pour l'éclairement lumineux mesuré en LUX (lx). Il s'agit du flux lumineux reçu par unité de surface. L'analyse est faite à partir de sources d'éclairage d'utilisation courante avec un éclairement lumineux de 500 lx. Pour les autres sources, l'analyse les place à 200 mm.

L'application des normes CIE S009 et IEC 62471 aux LED les classe en GR0 et GR1 avec un éclairement lumineux de 500 lux. Pourtant, avec le même éclairement, si on les positionne à 200 mm, certaines LED montent jusqu'au GR2. En comparaison avec les éclairages dits traditionnels que sont les lampes fluorescentes et incandescentes, dans les deux conditions, elles se classent en GR0 et GR1.

Cela nous amène à réfléchir à l'utilisation domestique des LED, contexte où il est plus difficile d'appliquer une contrainte de distance. Il semble nécessaire de communiquer cette notion de distance qui est d'autant plus importante pour un public sensible. Il s'agit des personnes ayant une maladie cutanée ou oculaire dont les symptômes peuvent être aggravés par l'éclairage, les aphaques qui n'ont pas de cristallin ou les pseudophaques qui portent un cristallin artificiel mais qui restent sensibles aux longueurs d'onde courtes, les enfants et les personnes âgées.

De plus, les deux normes ont été réalisées dans des conditions précises d'exposition pour une journée de 8 heures et non pour toute une vie.

Inès Bournazel | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019
Licence CC BY-NC-ND 3.0

En France, le projet RETINALED, mené par l'INSERM, le CSTB et l'ENVA et soutenu financièrement par l'ADEME étudie les effets pour de faibles expositions aux LED de façon chronique sur les rongeurs. Cela permettrait d'aboutir à de nouvelles normes concernant les professionnels surexposés comme les installateurs d'éclairages et les artistes du spectacle vivant.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III. Impact dermatologique de la lumière de haute énergie visible : réalité ou affabulation ?

Le Professeur John Marshall de l'University College de Londres compare les dommages occasionnés par la lumière bleue sur les tissus cutanés et les tissus oculaires. Ils semblent moindres sur la peau du fait que les cellules à la surface de l'épiderme : les kératinocytes de la couche cornée sont constamment remplacés par les cellules des couches inférieures (granuleuse, épineuse et basale).

Hirakawa M. *et al.* (2007) traitent de la longueur des rides faciales qui est supérieure chez les sujets exposés ainsi qu'une hyperpigmentation faciale. Cependant, cela représente une corrélation directe avec l'exposition au soleil et non directement à la lumière bleue.

Ils ont tout de même constaté la présence de rides faciales nettement plus prononcées chez les patients atteints de DMLA tardive.

III.1. Constat actuel des effets de la lumière bleue dans le traitement de l'acné

III.1.1. L'acné

C'est un déséquilibre homéostatique dû à l'accumulation de sébum qui envahit, bouche les conduits des glandes sébacées et forme des comédons blancs. Les comédons noirs résultent de l'oxydation des comédons blancs en séchant. C'est ce qu'on appelle communément les points noirs. Il en résulte une inflammation des glandes sébacées et les comédons deviennent des boutons. Ce sont des pustules ou des kystes visibles sur la peau. Ce phénomène est appelé acné.

L'acteur principal se trouve être une bactérie. Le plus souvent, il s'agit de *Propionibacterium acnes.* C'est un bacille anaérobie[51] et saprophyte[52] de type Gram positif[53].

La gravité de l'acné varie et peut laisser des cicatrices permanentes.

---

[51] Anaérobie : Pouvant vivre dans un milieu dénué de dioxygène (O_2).

[52] Saprophyte : Organisme bactérien, végétal ou fongique capable de se nourrir de matières organiques non vivantes.

[53] Gram positif : Classification bactérienne mise en évidence par coloration de Gram caractérisant la membrane ou la paroi de la bactérie. Elles apparaissent mauves au microscope.

Inès Bournazel | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019
Licence CC BY-NC-ND 3.0

Il existe différents types de traitements de cet acné en fonction de la gravité et des résultats thérapeutiques. L'utilisation de traitements oraux et topiques[54] peut être limitée chez certaines personnes en raison d'une inefficacité, d'un inconfort, d'une mauvaise tolérance ou d'effets secondaires.

Ainsi, les thérapies par la lumière, dont la lumière bleue, connaissent un essor dans le domaine de la dermatologie médicale comme dans l'industrie dermo-cosmétique. En effet, la dermatologie médicale utilise de plus en plus la photothérapie dynamique ou thérapie photodynamique (TPD).

Le principe de la thérapie photodynamique repose sur l'activité d'une porphyrine exogène activée par la lumière. Sa spécificité d'action dépend de son absorption cellulaire, élevée dans les cellules à haut métabolisme comme les cellules cancéreuses et certains agents pathogènes.

Le substrat comme la lumière activatrice ne pénètrent que très superficiellement la peau, de l'ordre du millimètre. C'est pourquoi cette technique est utilisée aussi bien dans le traitement des lésions précancéreuses cutanées superficielles (kératoses actiniques, carcinomes basocellulaires) que dans le traitement de certaines pathologies inflammatoires (psoriasis) ou infectieuses (leishmaniose).

Cependant, en pratique il existe des limites à son utilisation : application complexe et douleur importante.

Les chercheurs du groupe Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Embase et LILACS se sont ligués pour étudier les effets du traitement de l'acné par la lumière de différentes longueurs d'onde jusqu'en juillet 2016. Les résultats publiés concernent 71 études ayant randomisé un total de 4211 participants.

III.1.2. Les résultats

- **Premier critère de jugement : évaluation globale de l'amélioration par les participants**

En comparant la luminothérapie avec soit :

- Un placebo,
- L'absence de traitement,
- Un traitement topique.

Il en résulte pas ou peu d'efficacité entre un 20 % d'acide aminolévulinique (AAL)-TPD activé par lumière bleue par rapport à l'excipient associé à la lumière bleue.

[54] Topique : Forme galénique à application externe sur la peau ou les muqueuses dont l'action est locale.

Inès Bournazel | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019
Licence CC BY-NC-ND 3.0

Pour ce critère de jugement, une étude portant sur 266 participants présentant une acné modérée à sévère a montré peu ou pas de différence en termes d'efficacité.

- **Deuxième critère de jugement : réduction du nombre de lésions évaluées par l'investigateur**

Trois ECR ont été étudiés, avec 360 participants atteints d'acné modérée à sévère et nous avons trouvé que l'acide aminolévulinique (activé par la lumière bleue) n'était pas différent d'une crème placebo associée à la lumière bleue en ce qui concerne les modifications dans les lésions inflammatoires ou leur nombre et les modifications dans les lésions non inflammatoires ou leur nombre.

Ils ont statué sur des preuves étant de qualité modérée pour ces critères de jugement, ce qui signifie qu'il n'existe que peu ou pas de différence clinique entre ces deux interventions en ce qui concerne le nombre de lésions.

Les études comparant les effets d'autres interventions étaient contradictoires ou concernaient des échantillons de petite taille voire un risque élevé de biais.

Plusieurs études comparaient la lumière bleue à un placebo ou à l'absence de traitement, la clindamycine/peroxyde de benzoyle associée au laser bleu à la clindamycine/peroxyde de benzoyle seule. Il y avait également plusieurs autres études comparant l'AAL-TPD à la thérapie par la lumière seule, à l'adapalène. Aucun de ces essais n'a montré d'effets cliniquement significatifs.

- **Troisième critère de jugement : les effets indésirables graves évalués par l'investigateur**

La plupart des études ont rapporté des effets indésirables, mais pas de façon systématique. Cela concerne des cicatrices et des cloques rapportées seulement dans des études sur les thérapies photodynamiques. Ils ont conclu sur la qualité des preuves comme étant très médiocre, ce qui souligne l'incertitude sur les effets indésirables des thérapies par la lumière bleue.

Bien que le critère de temps principal concernait des résultats de long terme, moins de la moitié des études ont procédé à des évaluations à plus de huit semaines après le traitement final. Seules quelques études ont évalué les résultats à plus de trois mois après le traitement final.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

III.1.3. Les biais des études[55]

La plupart des études étaient de petite taille avec une médiane de 31 participants et incluaient des participants atteints d'acné légère à modérée des deux sexes et d'un âge moyen de 20 à 30 ans.

Il faut noter que les interventions lumineuses différaient considérablement en matière de longueur d'onde, de dose, de substance active utilisée dans la thérapie photodynamique (TPD).

Il en est de même pour les interventions de comparaison. La luminothérapie était comparée le plus souvent à une absence de traitement, un placebo, une autre intervention de lumière ou divers traitements topiques.

Le nombre de séances de luminothérapie variait de 1 à 112 et la fréquence d'application variait de deux fois par jour à une fois par mois.

Dans la majorité des études, la détection des biais n'était pas claire pour les critères de jugement relatifs aux évaluations faites par les patients. Il en est de même pour les critères de jugement relatifs aux évaluations faites par les investigateurs.

Les biais d'attrition et de notification étaient faibles dans plus de la moitié des études et incertains ou élevés dans les autres.

De plus, deux tiers des études ont été financées par l'industrie ; les auteurs des études ont soit rapporté des conflits d'intérêts, soit ces informations n'ont pas été déclarées.

III.2. L'intérêt de la lumière bleue pour les laboratoires dermo-cosmétiques

La lumière bleue semble être toxique de façon dose dépendante. En dermatologie, elle est même utilisée comme thérapie contre des maladies de la peau comme l'acné, l'ictère du nouveau-né, l'eczéma, les lésions précancéreuses ou le psoriasis grâce à ses vertus antibactériennes et antiinflammatoires locales.

Catherine Grillon, chercheur en biologie de la peau au CNRS d'Orléans insiste tout de même sur la surexposition de notre société moderne à la lumière bleue. Il en est de même que pour les yeux. Elle induit également un stress oxydatif des cellules de la peau. Ce principe serait à l'origine d'un vieillissement cutané : centre d'intérêt majeur des industries dermo-cosmétiques de nos jours.

---

[55] Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, Majeed A, Car J. Light therapies for acne. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD007917. DOI: 10.1002/14651858.CD007917.pub2

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Solabia et Alban Muller sont des fournisseurs de principes actifs destinés à l'industrie cosmétique. Ils se sont lancés dans des études cliniques ne comportant que quelques dizaines de sujets adeptes des écrans, sur une durée très limitée de quelques semaines[56].

C'est un sujet polémique puisque très peu d'études ont été réalisées à ce jour. Une étude française parue en août 2018 traite de l'impact des écrans sur le vieillissement cutané. C'est pourquoi les chercheurs ont exposé *in vitro* des cellules cutanées à des longueurs d'onde de bleu, vert et rouge correspondant à celles des écrans. L'irradiation a duré 1 952 heures soit l'équivalent de presque 11 mois passés devant les écrans à raison de 6 heures par jour.

Cette étude a mis en évidence des perturbations cellulaires en termes de structure et maintien ciblant le réseau mitochondrial des fibroblastes cutanés pouvant être le résultat d'un stress oxydatif mais pas d'apoptoses ni nécroses cellulaires. Cependant, cela entraine une production plus faible de l'ATP des mitochondries assurant la production de l'énergie nécessaire pour assurer les fonctions biologiques cellulaires. Elle conclue en faveur d'un vieillissement cutané précoce induisant des lésions moléculaires des protéines lors d'une exposition jugée excessive par les chercheurs, soit plus de 6 heures par jour.

Il n'est pas négligeable de souligner que la société Gattefossé en partenariat avec la société Cytoo est à l'origine de cette étude alors qu'ils sont fournisseurs de matières premières pour l'industrie dermo-cosmétique. De plus, le chercheur Catherine Grillon insiste sur le manque de précision concernant les autres facteurs de risques oxydatifs comme le tabagisme, le stress ou encore la pollution.

En 2014, le laboratoire Uriage est le premier à investiguer à ce sujet rappelant le manque de données dans la littérature scientifique actuelle. Le directeur de la recherche et développement, Luc Lefeuvre parle « *d'exposomes* ». Ils sont définis par les facteurs de risque du vieillissement cutané se traduisant par des taches de pigmentation dues à l'âge ainsi que des rides par perte d'élasticité de la peau.
Lors de l'interview de Monsieur Lefeuvre par l'AFP (l'Agence France-Presse), le directeur R&D Uriage a signalé que les conditions des tests d'exposition de cellules de peau à la lumière bleue étaient supérieures aux conditions de références (6 heures par jour avec une dose supérieure à la dose des écrans). Ceci est expliqué pour déclencher un effet sur la peau comme une exposition après des années. Il assure un résultat contre les effets de la lumière bleue mais admet une différence significative avec les conditions environnementales actuelles. Il ajoute que la lumière bleue étant moins énergétique que les UV, elle met plus de temps à impacter la peau mais aurait des effets similaires.

Pourtant, depuis 2018, Uriage a lancé une gamme entière de cosmétiques anti-lumière bleue assurant un filtre préventif.

---

[56] https://www.alcimed.com/wp-content/uploads/2018/10/CP-Lumiere-bleue-2708181.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Figure 27 : Gamme Age Protect URIAGE®

D'après Catherine Grillon, si la seule étude valable de la société Gattefossé se révèle pertinente, les filtres ne devraient pas se limiter à la lumière bleue mais toutes les longueurs d'onde des écrans, soit également le vert et le rouge.

Pour l'instant, les autres laboratoires à avoir fait de cette problématique un commerce en France sont Garancia, Payot, Patyka, Annemarie Börlind et d'autres. Des docteurs ont également lancé leur marque comme Murad ou Dr. Sebagh et commercialisent des produits préventifs des effets de haute énergie visible.

Figure 28 : Brume Ma VAP' Bien Aimée, GARANCIA®
Figure 29 : Huile anti-Lumière bleue ANNEMARIE BÖRLIND®

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Figure 30 : Gamme Blue Tchni Liss PAYOT®

Figure 31 : Gamme antioxydante / anti-pollution PATYKA®

Licence CC BY-NC-ND 3.0

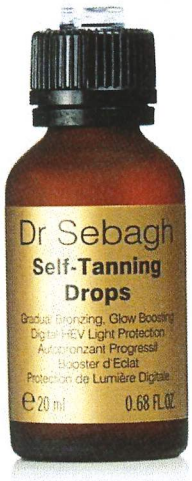

Figure 32 : City Skin Broad Spectrum SPF 50|PA MURAD®
Figure 33 : Self-Tanning Drops Dr. SEBAGH®

Ils utilisent tous des actifs différents en prônant leurs effets antioxydants :

- « L'arbre à papillons » aussi appelé Buddleia (*Buddleja davidii)*

C'est une plante chinoise de la famille des Buddlejaceae qui pousse au niveau des plateaux du Sichuan. Riche en verbacosides et échinacosides, ces antioxydants filtrent à la fois les UV et la lumière bleue.

- « Le sang de dragon » ou résine issue du Dragonnier de Socotra (*Dracaena cinnabari)*

C'est une espèce de la famille des Dracaenaceae, ou des Ruscaceae. Il pousse en Amérique du Sud. Cette plante est associée à d'autres antioxydants ; les vitamines C et E.

- L'extrait de noix

Il provient du noyer commun (*Juglans regia*), de la famille des Juglandaceae. Il contribue au maintien de la membrane cellulaire.

- L'œillet d'Inde ou Tagète (*Tagetes patula* ou *Tagetes tenuifolia*)

Cette plante fait partie de la famille des Asteraceae. Elle est riche en lutéine, caroténoïde que l'on retrouve aussi au niveau des cellules des kératinocytes et fibroblastes également. L'hydratation que la plante apporte à la peau permet de renforcer la barrière cutanée.

On remarque que toutes les marques et laboratoires qui commercialisent ce genre de produits utilisent tous des principes actifs différents et des modes d'actions différents. De plus, aucune n'affiche clairement l'allégation « anti-lumière bleue ». Seules les descriptions en parlent.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Conclusion

La lumière bleue est longtemps restée un sujet méconnu de la population. De nos jours, c'est une notion qui interpelle. Les médias en parlent régulièrement et les scientifiques ont des avis divergents sur la nocivité des rayons bleus. Il faut dire qu'avant 1990, les LED étaient rouge, vertes ou jaunes et se limitaient à quelques témoins lumineux pour indiquer l'état de marche d'un appareil électronique. La révolution de la LED bleue, beaucoup plus puissance, a permis de les utiliser en temps qu'éclairage car l'intensité lumineuse permettait de se rapprocher de la lumière blanche.

Certaines populations comme les enfants et les personnes à risques de développer une DMLA sont plus sensibles et représentent donc une population à protéger. Il faut tout de même noter que la DMLA est une pathologie dont l'âge est le premier facteur de risque et que l'espérance de vie a nettement augmenté ces dernières décennies. Si l'incidence de la DMLA augmente, nous ne sommes toujours pas en mesure d'affirmer que la lumière bleue en soit responsable, malgré la recrudescence de l'exposition. De plus, les études qui ont démontré le plus de risques associés à la lumière bleue ont été réalisées dans des conditions extrêmes et donc éloignées de la réalité.

Cependant, le principe de précaution est mis en avant par les ophtalmologistes et verriers puisqu'il est clair que ces rayons engendrent des microlésions rétiniennes non négligeable.

Le président de la commission de normalisation AFNOR/S77A, Denis Larrue, a déclaré en 2016 au journal Le Figaro : « Aujourd'hui, on ne sait pas quantifier le niveau et la durée de l'exposition qui peuvent être toxiques, on ne connaît pas le seuil limite d'exposition. D'ores et déjà, en vertu du principe de précaution, les sujets fragiles, comme les enfants (surtout avant 10 ans) et les personnes âgées (à partir de 60 ans), devraient prendre garde à ce risque et protéger leurs yeux.[57] ».

Le marché de la LED a connu son essor avec les directives gouvernementales qui les ont placées sur le devant de la scène en imposant la suppression des halogènes et à incandescence avant elles car trop énergivores. Aucune étude sanitaire avait été réalisée avant la commercialisation des LED prouvant leur innocuité.

L'ANSES a déployé de grands moyens pour une expertise des appareils à LED. Elle a financé une étude sur les caractéristiques techniques des LED en collaboration avec l'Institut national de la consommation (INC).[58] Une autre étude a cherché à caractériser l'exposition de la population dans des conditions réelles d'exposition en partenariat avec le Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB). Ils ont même mis au point un logiciel qui permet l'évolution de l'exposition lumineuse dans plusieurs cas d'exposition. Une dernière étude évalue la protection des filtres anti-lumière bleue. D'ailleurs, aucun équipement entre dans la

[57] http://leparticulier.lefigaro.fr/jcms/p1_1601296/faut-il-se-proteger-de-la-lumiere-bleue
[58] https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2019DPA01.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

catégorie Equipement de Protection Individuelle (EPI) contre le risque aiguë de phototoxicité rétinienne.

Pour une bonne prévention sanitaire, il faut les connaissances associées. Il semble nécessaire de faire progresser ces connaissances afin de mieux connaître les risques et les communiquer de façon claire. Le pharmacien est alors un acteur légitime pour informer et conseiller la population sur le sujet.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Références bibliographiques

1. https://www.pointsdevue.com/sites/default/files/uv-bluelight-e-book-fr.pdf

2. Anatomie et physiologie humaines, Elaine N. MARIEB Katja HOEHN, Pearson 2015 p. 642-665

3. http://smtmp.fr/wp-content/uploads/2018/02/2017-11-16-SMTMP-Lumière-bleue.pdf

4. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj0hoDWkvvjAhVFrxoKHdSwDvsQFjACegQIBBAC&url=http%3A%2F%2Fsmtmp.fr%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F02%2F2017-11-16-SMTMP-Lumi%25C3%25A8re-bleue.pdf&usg=AOvVaw2BQdsXxNAqjdoOXzRb_z61

5. https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-caroténoïdes-provitaminiques

6. https://www.researchgate.net/figure/The-Clinical-Age-Related-Maculopathy-Staging-CARMS-System_tbl1_321817536

7. Klein R., Klein B.E., Cruickshanks K.J. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. Prog Retin Eye Res 1999; 18: 371-89.

8. Kawasaki R., Yasuda M., Song S.J. *et al.* The prevalence of age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology 2010; 117: 921-927.

9. Wong T.Y., Chakravarthy U., Klein R. *et al.* The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration in Asians: a systematic review and meta- analysis. Ophthalmology 2008; 115: 116-26.

10. Klein R., Klein B.E., Tomany S.C. *et al.* Ten year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 2002; 109(10): 1767-1779

11. Bressler N.M., Doan Q.V., Varma R. *et al.* Estimated cases of legal blindness and visual impairment avoided using ranibizumab for choroidal neovascularization: non-Hispanic white population in the United States with age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2011; 129: 709-17

12. Wong T.Y., Liew G., Mitchell P. Clinical update; new treatments for age-related macular degeneration, Lancet 2007; 370: 204-06

13. Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S. *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Eng J Med 2011; 364: 1897-908

Licence CC BY-NC-ND 3.0

14. Klein B.E., Klein R. Forecasting age- related macular degeneration through 2050. JAMA 2009; 301: 2152-53.

15. Ham W.T., Ruffolo J.J., Mueller H.A. *et al.* Histologic analysis of photochemical lesions produced in rhesus retina by short-wavelength light. Invest Ophthalmol Vis Sci 1978; 17: 1029-1035

16. Davies S., Elliott M.H., Floor E *et al.* Photo-cytotoxicity of lipofuscin in human retinal pigment epithelial cells. Free Radical Biol Med 2001; 31: 256-265

17. Rosanowska M., Jarvisevans J., Korytowski W. *et al.* Blue light-induced reactivity of retinal age pigment-in-vitro generation of oxygen-reactive species. J Biol Chem 1995; 270: 18825-18830

18. Sparrow J.R., Nakanishi K., Parish C.A. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigment epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 1981-1989

19. Sparrow J.R., Zhou J., Ben-Shabat S. *et al.* Involvement of oxidative mechanisms in blue light induced damage to A2E-laden RPE. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 1222- 1227

20. Rapp L.M., Smith S.C. Morphologic comparisons between rhodopsin-mediated and short-wavelength classes of retinal light damage. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992; 33: 3367-3377

21. Boulton M., Rosanowska M., Rozanowski B. Retinal photodamage. J Photochem Photobiol Biol 2001; 64: 144-161

22. Feeneyburns L., Hilderbrand E.S., Eldridge S. Ageing human RPE-morphometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells.Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25: 195-200

23. Holz F.G., Bellman C., Staudt S. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001; 42: 1051-1056

24. Marshall J. Radiation and the ageing eye. Ophthalmic Physiol Opt 1985: 5: 241-263

25. Taylor H.R., Muntoz B., West S. *et al.* Visible light and risk of age-related macular degeneration. Trans Am Ophthalmol Soc 1990; 88: 163–78

26. Cruickshanks K.J., Klein R., Klein B.E. *et al.* Sunlight and age-related macular degeneration the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol 1993; 111: 514–18

Licence CC BY-NC-ND 3.0

27. Fletcher A.E., Bentham G.C., Agnew M. *et al.* Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 2008; 126: 1396–403

28. Sui G.Y., Liu G.C., Liu G.Y. *et al.* Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol 2013; 97: 389-394

29. Snodderly D.M., Handelman G.J., Adler A.J. Distribution of individual macular pigment carotenoids in central retina of macaque and squirrel monkeys. Invest ophthalmol Vis Sci 1991;32:268-79

30. Snodderly D.M. Brown P.K., Delori F.C *et al.* The macular pigment I: absorption spectra, localization and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984; 25 (6): 660-673

31. Krinsky N.I., Landrum J.T., Bone R.A. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. Ann Rev Nutr 2003; 23: 171-201

32. Sparrow J.R., Miller A.S., Zhou J. Blue light absorbing intraocular lenses and retinal pigment epithelium protection *in vitro*. J Cataract Refract Surg 2004; 30: 873-878

33. Wolffsohn J.S., Cochrane A.L., Khoo H. *et al.* Contrast is enhanced by yellow lenses because of selective reduction of short- wavelength light. Optom Vis Sci 2000; 77: 73-81

34. Mainster M.A. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. Br J Ophthalmol 2006; 90: 784-92

35. Henderson B.A., Grimes K.J. Blue- blocking IOLs: A complete review of literature. Surv Ophthalmol 2010; 55: 284-289

36. Arnault E., Barrau C., Nanteau C. *et al.* Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelial model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. Plos 2013; 8: 71398

37. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071398

38. https://www.alcimed.com/wp-content/uploads/2018/10/CP-Lumiere-bleue-2708181.pdf

39. https://www.cochrane.org/fr/CD007917/lutilisation-de-la-lumiere-comme-traitement-de-lacne

40. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007917.pub2/full/fr

Licence CC BY-NC-ND 3.0

41. https://www.em-consulte.com/en/article/232246

42. https://www.anses.fr/fr/content/led-les-recommandations-de-l'anses-pour-limiter-l'exposition-à-la-lumière-bleue

43. https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2019DPA01.pdf

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Licence CC BY-NC-ND 3.0

Le paradoxe des effets de la lumière bleue sur les systèmes oculaires et cutanés : état actuel des connaissances

La lumière bleue est un sujet moderne, dans un environnement de surexposition, qui reste méconnu de la population et suscite beaucoup d'interrogations. La communauté scientifique ne cesse de débattre sur les effets qu'elle engendre. Représente-t-elle un danger sanitaire ou un besoin vital ? De nombreuses études ont été menées pour comprendre l'impact de ce rayonnement sur la santé de l'Homme. Pourtant, il semble difficile de distinguer des intentions marketing des laboratoires la véracité des études scientifiques tant les conditions réelles sont complexes à mettre en œuvre. Nous aborderons d'abord le principe de la vision pour comprendre comment les rayonnements interagissent avec les structures oculaires. Par la suite, nous étudierons le paradoxe sanitaire de la lumière bleue puis nous traiterons des connaissances actuelles concernant les effets connus sur les structures cutanées. De nombreuses questions subsistent et l'essor des nouvelles technologies pousse la Science à s'investir davantage sur le sujet.

Mots-clés : Lumière bleue, surexposition, effets, marketing, vision, système cutané, DMLA, horloge biologique, paradoxe

The paradox of the blue light effects on ocular and cutaneous systems : current state of knowledge

In an environment of overexposure, blue light is a modern subject which remains unknown to the population and raises many questions. The scientific community is constantly debating the effects it generates. Does it represent a health hazard or a vital need? Many studies have been conducted to understand the impact of this radiation on human health. However, it seems difficult to distinguish the marketing intentions of the laboratories from the veracity of scientific studies as the real conditions are complex to implement. We will first discuss the principle of vision to understand how radiation interacts with ocular structures. Then, we will study the sanitary paradox of blue light and we will present the current knowledge concerning the known effects on the cutaneous structures. Many questions remain and the rise of new technologies is pushing Science to invest more on the subject.

Keywords : Blue light, overexposure, effects, marketing, vision, cutaneous system, AMD, biological clock, paradox