



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORT ET RECOMMANDATIONS DE L'ANM

Rapport 21-10. Pollution lumineuse et santé publique[☆]

Light pollution and public health

J.L. Dufier*, Y. Touitou, au nom d'un groupe de travail attaché à la commission XIV (Déterminants de santé, Prévention, Environnement)¹

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 14 juillet 2021

MOTS CLÉS

Lumière ;
Mélatonine ;
Mélanopsine ;
Horloge interne ;
Rétine ;
DMLA ;
Système circadien ;
Désynchronisation ;
Travail posté ;
Travail de nuit ;
LEDs ;
Troubles du sommeil ;
Écrans ;
Media électroniques

Résumé La lumière artificielle peut être un agent polluant délétère pour la rétine, en rapport avec la toxicité de la bande bleue (380-500 nm) du spectre visible (380-700 nm) notamment utilisée dans les diodes électro-luminescentes (LEDs). La photo-toxicité résulte de lésions photochimiques au niveau de l'épithélium pigmenté et des photorécepteurs rétiniens responsables de la fonction visuelle de la rétine. Leurs pigments photosensibles, opsines pour les cônes et rhodopsine pour les bâtonnets sont consommés le jour et régénérés la nuit. L'exposition à la lumière la nuit perturbe gravement leur métabolisme. La photo-toxicité constitue avec l'hérédité un facteur majeur pour les maladies dégénératives de la rétine avec, en plus, l'impact de l'âge pour la plus fréquente d'entre elles, la DMLA. L'exposition à la lumière artificielle la nuit (LAN) a un effet délétère sur l'horloge interne. Les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (ipRGCs) sont responsables des fonctions non-visuelles de la rétine, et perçoivent le signal lumineux qui est transmis à l'horloge interne pour aboutir à la glande pinéale. La lumière inhibe la sécrétion de mélatonine et est capable d'avancer ou de retarder l'horloge selon l'heure d'exposition, à l'origine d'une désynchronisation. Les travailleurs postés et de nuit, comme les adolescents, sont exposés à LAN. L'incidence de cancer du sein, 50 à 200 % plus élevée chez les infirmières exposées à LAN, est rapportée à l'inhibition de la mélatonine, la privation de sommeil et la désynchronisation. L'exposition des adolescents aux écrans fait aussi question car les LEDs des appareils émettent une lumière bleue, dont l'impact sur l'horloge est considérable. Les désynchronisations chroniques des travailleurs postés comme celles des adolescents doivent être considérées comme des préoccupations importantes de santé publique.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.

[☆] Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine. L'Académie dans sa séance du mardi 29 juin 2021, a adopté le texte de ce rapport par 106 voix pour, 0 voix contre et 8 abstentions.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-louis.dufier@orange.fr (J.L. Dufier).

¹ Membres du groupe de travail: A. Ailem, J.F. Allilaire, J.L. Arné, C. Chamoux, D. Chauvaud, C.H. Chouard, C. Géraud, C. Giudicelli, Y. Pouliquen, P. Queneau, A. Spira, A. Vacheron. Personnalité invitée: J. Lambrozo, Directeur hon. Service des études médicales d'EDF.

KEYWORDS

Light;
 Melatonin;
 Melanopsin;
 Internal clock;
 Circadian system;
 Retina;
 AMD;
 Desynchronization;
 Shift work;
 Night work;
 LEDs;
 Sleep disorders;
 Screens;
 Electronic media

Summary. – Artificial light can be a polluting agent deleterious for the retina, in relation to the toxicity of the blue band (380-500 nm) of the visible spectrum (380-700 nm) in particular used in light-emitting diodes (LEDs). Photo-toxicity results from photochemical damage to the pigmented epithelium and retinal photoreceptors responsible for the visual function of the retina. Their photosensitive pigments, opsins for the cones and rhodopsin for the sticks are consumed during the day and regenerated at night. Exposure to light at night seriously disrupts their metabolism. Photo-toxicity, along with heredity, is a major factor in degenerative diseases of the retina with, in addition to, the impact of age for the most common of them, AMD. Exposure to artificial light at night (LAN) has a deleterious effect on the internal clock. Intrinsically photosensitive ganglion cells (ipRGCs) are responsible for the non-visual functions of the retina, and perceive the light signal that is transmitted to the internal clock to reach the pineal gland. Light inhibits the secretion of melatonin and is able to advance or delay the clock depending on the time of exposure, causing desynchronization. Shift and night workers, like teenagers, are exposed to LAN. The incidence of breast cancer, 50 to 200% higher in nurses exposed to LAN, is related to melatonin inhibition, sleep deprivation and desynchronization. The exposure of adolescents to screens is also questionable because the LEDs of the devices emit a blue light, the impact of which on the clock is considerable. The chronic desynchronizations of both shiftworkers and adolescents should be considered a major public health concern.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of l'Académie nationale de médecine.

Introduction

La fin du XIX^e siècle voit naître l'ampoule électrique, une véritable révolution de l'éclairage. Depuis cette période, les recherches de sources lumineuses de plus en plus puissantes ont été réalisées dans le but d'accroître les performances énergétiques, améliorer la qualité de la lumière émise et étendre les possibilités d'utilisation de cet éclairage artificiel.

Ce rapport montre comment l'exposition à de nouvelles sources lumineuses très performantes est toxique pour les photorécepteurs rétiniens. Elle est de plus particulièrement délétère la nuit, car elle inhibe la régénération physiologique des photo-pigments rétiniens et entraîne aussi une désynchronisation de l'horloge interne avec perturbations du sommeil, troubles de l'humeur, troubles cognitifs. Sur le long terme, cette désynchronisation est préjudiciable à la santé. Les données épidémiologiques les plus robustes concernant le risque augmenté de cancer du sein chez les femmes en travail posté ou de nuit ont été traitées dans ce rapport car il s'agit d'une question de santé publique au vu du nombre très important de personnes concernées. De plus, l'utilisation parfois abusive par les adolescents des divers types d'écrans les expose à la bande bleue de la lumière d'où résultent divers problèmes de santé.

Les mécanismes de ces effets seront soulignés et des recommandations apportées afin de neutraliser au mieux les effets nocifs de la pollution lumineuse décrits chez l'adulte aussi bien que chez l'enfant et l'adolescent.

Rétine et lumière

La rétine réceptrice des photons (Fig. 1) est un extraordinaire circuit informatique reliant sur dix couches les corps cellulaires et leurs connexions. Trois cellules retiennent ici l'attention :

- Le couple épithélium pigmenté- photorécepteurs cônes et bâtonnets pour la fonction visuelle de la rétine ;
- les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (ipRGCs) pour les fonctions non visuelles de la rétine.

Les photorécepteurs sont le lieu d'une subtile alchimie appelée photo-transduction qui transforme les photons en électrons. Les trains d'électrons parcourent les voies visuelles intracérébrales pour être décodés et interprétés par le cortex visuel occipital en fonction de la banque d'images mémorisées par le cerveau. On estime que 80 % des fonctions cérébrales sont impliquées dans le phénomène de la vision.

Comme toute la Création bâtie sur un mode binaire, la rétine et ses deux types de photorécepteurs n'exceptent pas cette règle. Les 6,5 millions de photorécepteurs à cône sont dévolus à la vision diurne, la discrimination fine, la lecture, l'écriture, la vision des couleurs et la vision du relief (vision binoculaire) pour les prédateurs à yeux frontaux. Les proies dont les yeux sont latéraux n'ont qu'une vision panoramique qui leur permet d'échapper à leurs prédateurs. Ils sont concentrés surtout dans la zone centrale de la rétine appelée macula. Leur altération est responsable de la perte de la vision centrale comme dans la DMLA.

Les 135 millions de photorécepteurs à bâtonnets assurent la vision nocturne et la perception du monde environnant car ils parsèment l'ensemble de la périphérie rétinienne. Leur atteinte se manifeste par une restriction du champ visuel et l'altération de la vision nocturne comme dans le glaucome chronique et la rétinopathie pigmentaire.

Les photo-pigments contenus dans l'article externe des photorécepteurs, opsines pour les cônes, rhodopsine pour les bâtonnets sont le point de départ moléculaire de la vision. Ils sont consommés le jour et régénérés la nuit. Le respect du rythme circadien plongeant, de nuit, la rétine dans une obscurité totale est donc fondamentale pour leur régénération par les photorécepteurs. L'homme est un être à activité diurne et repos nocturne.

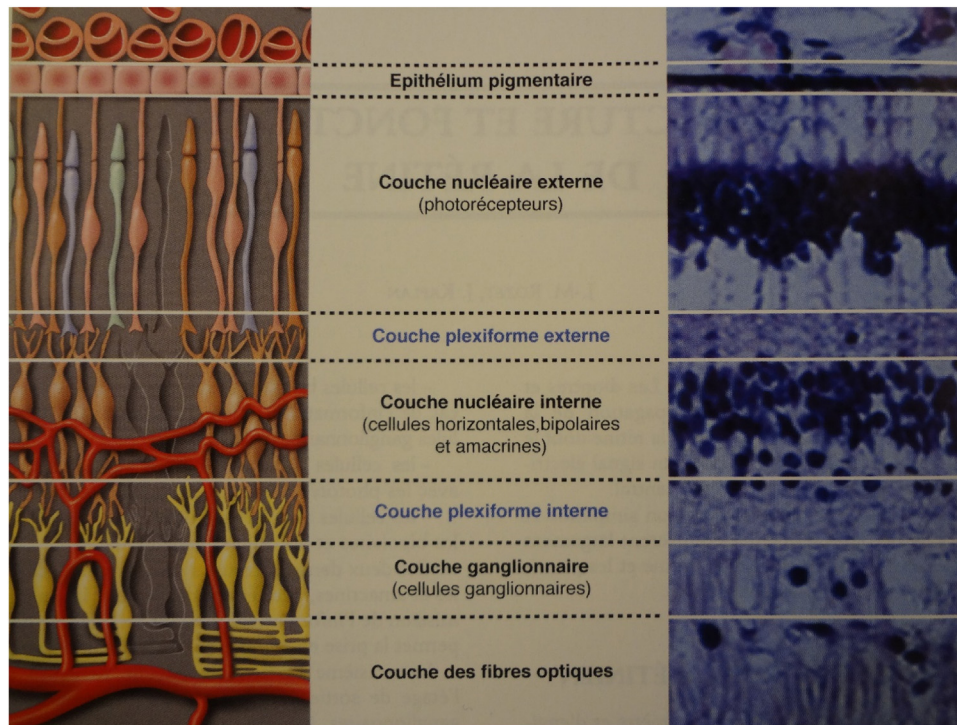


Figure 1 Coupe de rétine (in J.L. Dufier et Kaplan, Œil et génétique. Paris : Masson Edit 2005).

L'épithélium pigmenté a un rôle majeur de soutien des photorécepteurs, à la fois écran protecteur vis-à-vis de la lumière, support métabolique, activité macrophagique dans le catabolisme des photo-pigments usagés.

La lumière est l'expression de l'énergie radiante des photons. Le spectre visible pour l'œil humain s'étale entre les longueurs d'onde 380 et 700 nm. En deçà se situent les courtes longueurs d'onde des ultra-violets dont on connaît la nocivité pour l'œil et la peau, puis les radiations ionisantes aux effets mutagènes, et au-delà les longues et chaudes longueurs d'onde de l'infra-rouge suivies des ondes radio.

Le spectre de la lumière naturelle du soleil est homogène dans ses énergies (Fig. 2).

La rétine humaine, après s'être adaptée à la lumière naturelle du soleil puis, à la lumière dansante du feu et vacillante d'une bougie, et enfin à l'ampoule à incandescence (Thomas Edison, 1878) est maintenant exposée à une nouvelle source de lumière artificielle, les LEDs).

Ces diodes sont des dispositifs semi-conducteurs qui émettent une lumière monochromatique incohérente- différente des lasers- lorsqu'elles sont parcourues par un courant électrique.

Selon le matériau semi-conducteur utilisé, ces diodes peuvent émettre dans l'ultraviolet, l'infrarouge ou dans le spectre visible entre 380 et 700 nanomètres. L'atout majeur de la technologie LED réside dans son efficacité énergétique. Alors que les ampoules à incandescence dispersent en chaleur 90 % de leur énergie, les tubes fluorescents 40 %, une LED seulement 15 %. Il en résulte que les LEDs sont 1,000 fois plus lumineuses que les lampes à incandescence et ont de plus une durée de vie moyenne de l'ordre de 50,000 heures.

Cependant, leur présence ubiquitaire et leur composition font naître des préoccupations. En effet la plupart des LEDs

commercialisées diffusent une lumière blanche utilisant une LED bleue qui émet dans une bande entre 430 et 480 nanomètres, proche du rayonnement ultra-violet, là où le risque photo-toxique est maximum pour la rétine maculaire [1].

Pollution lumineuse et phototoxicité

La pollution lumineuse naît de cette débauche de lumière émise de façon ubiquitaire par les LEDs auxquelles les yeux sont maintenant exposés, de jour comme de nuit, par les enseignes lumineuses criardes, l'éclairage urbain permanent, les phares automobiles éblouissants, les écrans - télévision, ordinateurs, tablettes, et surtout les téléphones portables. Initialement destiné au sens de l'audition, leur usage est devenu presque exclusivement visuel. L'énergie diminuant avec le carré de la distance, les yeux sont particulièrement exposés à leur rayonnement nocif par l'étroitesse de leur écran qui impose une lecture en vision de près. Chez l'enfant leur nocivité est aggravée par la parfaite transparence du cristallin et, a fortiori, par un usage nocturne inapproprié qui inhibe la régénération physiologique des pigments rétinien. Par ailleurs, cette vision rapprochée qui sollicite exagérément l'accommodation de l'enfant est considérée comme un des facteurs responsables de l'épidémie de myopie observée mondialement.

La photo-toxicité : les effets de la lumière et singulièrement des rayons ultraviolets sur l'œil et la peau, voisins embryologiquement, sont bien connus : érythème cutané, mélanomes, kératites, effets cancérogènes sur des terrains génétiquement prédisposés comme le Xéoderma pigmentosum et l'albinisme complet. Par une adaptation toute darwinienne à leur environnement solaire, les populations

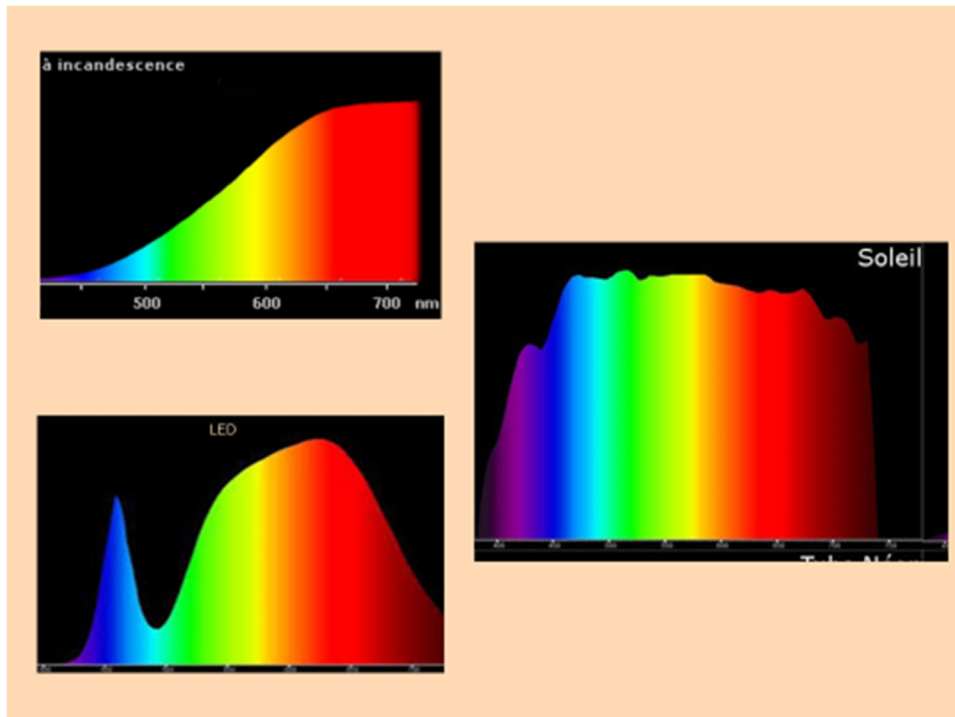


Figure 2 Le déséquilibre spectral (in Torriglia A., Bull Acad Natl Méd., 2018 ;202 :585-96).

africaines, australes et asiatiques ont développé leur protection par une forte pigmentation mélanique, cutanée, irienne et rétinienne. Les populations de l'hémisphère nord, moins exposées, ne l'ont pas développée ou l'ont perdue et doivent se protéger par des crèmes solaires et des verres teintés, surtout les blonds aux yeux bleus.

La photo-toxicité rétinienne

Au laboratoire, deux mille lux délivrés jour et nuit pendant une semaine suffisent pour créer un animal aveugle par photo-destruction de sa rétine. Ce fut le supplice de Regulus.

La souche de drosophiles NinaE, mutées dans le gène de la rhodopsine, doit être maintenue dans l'obscurité pour éviter la dégénérescence de leurs omatidies à la lumière.

En clinique humaine, la notion d'exposition sans protection à un fort ensoleillement a été souvent retrouvée dans les antécédents récents de patients atteints de dégénérescences chorio-réiniennes génétiquement déterminées comme la rétinopathie pigmentaire.

Les mécanismes de la photo-toxicité rétinienne

La bande bleue (380-500nm) du spectre visible (380-700nm), la plus proche du rayonnement ultra-violet est considérée comme responsable de cette photo-toxicité.

Il ne s'agit pas d'un photo-traumatisme comme après l'observation imprudente d'une éclipse solaire ou lors de la manipulation accidentelle d'un rayon laser. La brûlure rétinienne aiguë se traduit par la perception immédiate d'une zone aveugle, le scotome, et la présence de lésions à type de blanchiment de la rétine à l'observation du fond d'œil.

La photo-toxicité rétinienne résulte de lésions photochimiques au niveau cellulaire sous l'effet d'une exposition chronique au polluant lumineux sans lésions visibles au fond d'œil.

Plusieurs mécanismes moléculaires sont invoqués.

Certains ciblent directement les photo-récepteurs [2].

Chez le rat, il a été montré que dans la dégénérescence induite par la lumière des LEDs émettant dans le bleu, deux protéases sont activées, les calpaïnes et la cathepsine D. Les photo-récepteurs réiniens meurent par activation de la voie de la L Dnase II induite par la cathepsine D. Cette L Dnase II dégrade la chromatine du photo-récepteur signant son irrémédiable disparition.

L'examen du fond d'œil des rats est cliniquement normal, mais l'étude histologique montre la présence d'œdème entre les photorécepteurs, une activation de la microglie et une infiltration macrophagique dans la rétine. Cependant les résultats expérimentaux sur la phototoxicité rétinienne de la lumière bleue obtenus chez le rat, ne peuvent être intégralement transposés à l'homme en raison des différences dans la structure de la rétine de ce rongeur nocturne, des différences biométriques en termes de taille de la pupille (d) et de distance focale (f) de l'œil entre le rat et l'homme. Ce qui justifierait des études complémentaires sur l'œil de miniporc ou de primates dont la structure rétinienne et un rapport (d/f) sont plus proches de ceux de l'homme [3].

D'autres mécanismes impliquent l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE) [4].

La lumière bleue, même avec l'intensité faible des écrans, entraîne une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire associée à l'accumulation intra-réiniennne de lipofuscine qui sensibilise le RPE à la photo-toxicité de la bande bleue. Il en résulte un risque vital pour la rétine au niveau de son aire la plus sensible, la macula. Dans la

céroïde lipofuscine neuronale infantile tardive, la dégénérescence maculaire est constante. Chez la personne âgée, l'épithélium pigmentaire, très chargé en lipofuscine, rend sa rétine particulièrement photosensible. Les mécanismes moléculaires proposés mettent en jeu le stress oxydatif responsable de la formation de radicaux libres oxygénés (RLO) cytotoxiques. La lumière est absorbée par un chromophore, qui transfère les électrons à l'oxygène induisant la production de RLO. Le stress oxydatif se produit lorsque la quantité formée de RLO excède la capacité des mécanismes protecteurs des pigments maculaires, lutéine et xéanthine, épurateurs des RLO. L'étude longitudinale sur les Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) montre un lien entre la faible quantité de ces pigments, et le risque de DMLA [5]. Ce mécanisme se rapprocherait donc le mieux de la pathogénie de la DMLA.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge

Pour des raisons évidentes, liées à l'augmentation de l'espérance de vie, la DMLA, constitue actuellement la première cause de cécité légale (< 1/20 meilleur œil corrigé) dans les pays développés. Les données épidémiologiques confirment que le vieillissement et l'hérédité sont des facteurs essentiels puisque l'incidence de la maladie passe de 1,6 % entre 52 et 64 ans, à 11 % entre 65 et 74 ans pour atteindre 28 % entre 75 et 85 ans [6]. et le risque relatif est en moyenne multiplié par 3,9 en cas d'antécédents familiaux chez l'un des parents, surtout en cas de dégénérescence colloïde de transmission dominante autosomique [7]. A un moindre degré, le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie constituent des facteurs de prédisposition.

L'incidence de la DMLA ne risquerait-elle pas d'augmenter après des années d'exposition à ces nouvelles sources lumineuses ?

Déjà, la « Beaver Damage Eye Study », dans une étude menée pendant cinq ans aux Etats Unis sur environ 3 000 personnes a montré que l'exposition excessive à la lumière solaire dans le jeune âge pouvait être un facteur de risque pour les stades précoces de la DMLA [8].

L'exposition chronique à des lumières intenses est un facteur de risque pour l'apparition d'une DMLA, comme des méta-analyses l'ont montré [9]. En 2019, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) [10] souligne que la lumière solaire, qui est une lumière riche en longueurs d'ondes dans le bleu, peut être une cause de DMLA sur le long terme. Les études épidémiologiques montrent que plus l'exposition solaire est importante, plus le risque de DMLA augmente. Les guides de haute montagne sont plus sujets à la DMLA que le reste de la population.

Seuls les verres teintés jaune-orangé filtrent entre 30 et 60 % de la bande bleue photo-toxique, le bleu étant neutralisé par sa complémentaire jaune. Les verres ophtalmiques traités anti-bleu réfléchissent les rayons et n'en filtrent qu'entre 6 et 12 %. Les implants cristalliniens traités, ne montrent pas de différence d'avec les implants standards pour le risque de DMLA [11].

En résumé, outre la prise en charge des facteurs génétiques de prédisposition, tabagisme, hypertension artérielle,

hypercholestérolémie, la photo-protection par des verres de teinte jaune-orangée s'avère d'autant plus cruciale que, d'évidence, les deux autres facteurs majeurs l'âge et l'hérédité sont inaccessibles à une action préventive ou curative. Cette photo-protection s'adresse tout particulièrement aux enfants dont les cristallins sont translucides et les opérés de la cataracte dont les implants n'ont pas le pouvoir de filtration de leurs cristallins d'origine [11].

L'horloge interne : contrôle et synchronisation

Les rythmes circadiens, de période proche de 24 heures, sont sous le contrôle d'une horloge interne, encore appelée oscillateur moléculaire circadien, localisée dans les noyaux supra-chiasmiques (NSC) de l'hypothalamus antérieur faite de deux petites structures grises, constituées d'environ 10 000 neurones chacune (Fig. 3). La période endogène naturelle des rythmes circadiens n'est pas égale exactement à 24 h mais comprise, selon les individus, entre 24,2 et 25,5 heures. La remise à l'heure de l'horloge, c'est-à-dire sa synchronisation sur 24 h, fait appel à des synchroniseurs externes dont la lumière est l'élément majeur. Les synchroniseurs ne créent pas les rythmes biologiques mais les entraînent sur 24 heures, ce qui a été montré dans des expériences d'isolement, dites hors du temps, dans des grottes ou des laboratoires spécialement aménagés : les rythmes circadiens persistent mais sont en libre cours : leur période n'est plus exactement de 24 h, l'horloge n'étant plus entraînée sur 24 h.

Le terme *circa* (autour) souligne l'existence d'un programme génétique et le fait qu'un rythme peut présenter une période légèrement différente de celle des synchroniseurs, c'est-à-dire différente de 24 heures : il s'agit alors de la période endogène propre du rythme, d'origine génétique, mise en évidence en l'absence des synchroniseurs.

Les gènes d'horloge, composante génétique

La composante endogène des rythmes biologiques dépend de l'expression de boucles d'autorégulation de gènes appelés gènes d'horloge qui comprennent 4 familles : les gènes Clock, Bmal1, les gènes de la période (Per 1, 2, 3) et deux cryptochromes (Cry1 et Cry2). Schématiquement, deux facteurs de transcription CLOCK et BMAL1 activent l'expression des gènes qui codent les protéines PERIOD (PER 1, 2 et 3) et CRYPTOCHROME (CRY1 et CRY2). Quelques heures plus tard dans le nyctémère, le produit de ces gènes, les protéines CLOCK et CRY induisent un rétrocontrôle négatif sur leur propre expression en réprimant l'activité transcriptionnelle de CLOCK et BMAL1. Chacun de ces gènes présente un rythme circadien des taux de transcrits dans les neurones des SCN [12].

La lumière, composante environnementale

Si toutes les alternances de l'environnement (lumière-obscureté, veille-sommeil, vie sociale..) sont à des degrés divers des synchroniseurs, la lumière est le synchroniseur majeur de l'horloge.

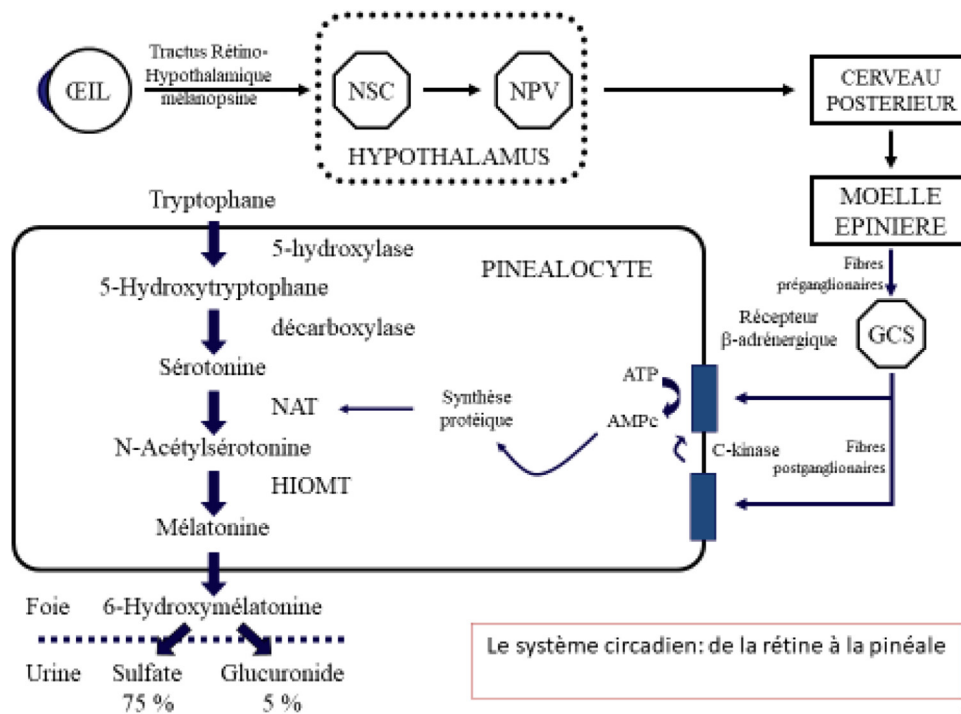


Figure 3 Schéma général du système circadien. NSC= Noyau suprachiasmatique, NPV= Noyau paraventriculaire, GCS= Ganglion cervical supérieur, NAT= N-acétyltransférase, HIOMT= Hydroxy-indole-O-méthyltransférase.

L'horloge interne reçoit directement de la rétine le signal photique apporté par la lumière via le tractus rétino-hypothalamique. Dans l'oeil, les cellules ganglionnaires rétinienne intrinsèquement photosensibles (ipRGCs) de la couche interne de la rétine, représentant moins de 1 % des cellules ganglionnaires rétinienne, prennent en charge le signal lumineux grâce à un photorécepteur, la mélanopsine. Celle-ci contrôle les fonctions non visuelles comme l'entraînement des rythmes biologiques par la lumière, le cycle veille-sommeil, la vigilance et la constriction pupillaire. Ce photo-pigment, est un OPN-4 photorécepteur sensible à la « bande bleue » (380-500 nm) du spectre lumineux dont le rôle est majeur dans le fonctionnement du système circadien et l'entraînement de l'horloge [13]. Il est différent du système utilisé pour la vision (cônes, bâtonnets) qui sert à la formation d'images même si le rôle de la mélanopsine dans les fonctions visuelles a été suggéré [14].

L'effet de la lumière dépend de l'espèce, de son intensité, sa composition spectrale et la durée d'exposition. Dans l'obscurité totale, le rythme circadien de mélatonine par exemple qui n'est plus synchronisé par le cycle extérieur de lumière-obscurité, se retrouve déphasé par rapport à l'environnement (libre cours) qui révèle la période endogène du rythme. Seule la lumière (380-700 nm), portion visible du spectre électromagnétique, perturbe le système circadien chez l'Homme, l'absence d'effets ayant été démontrée avec les très faibles fréquences (ELF, 50 Hz) [14] et les radiofréquences (RF, 900 et 1 800 MHz) [15].

La « bande bleue » de la lumière (380-500 nm) est la plus active sur l'horloge. Emise par le soleil elle se retrouve dans de nombreuses sources artificielles comme les écrans des tablettes, télévisions, ordinateurs, smartphones et les ampoules LED qui émettent deux fois plus de lumière bleue

que les écrans non LED [16]. La bande bleue est responsable de la plupart des effets bénéfiques (synchronisation, remise à l'heure de l'horloge...) comme délétères, de la lumière sur l'horloge et la sécrétion de mélatonine [17].

Les effets délétères de la bande bleue sont rapportés aux longueurs d'onde du bleu-violet qui sont comprises entre 415 et 455 nm. L'ANSES [10] « recommande de limiter l'usage des lampes électroluminescentes les plus riches en lumière bleue qui se rapprochent le plus de la lumière du jour (« blanc froid »).

Les propriétés de la lumière, comme celles de la mélatonine qui en est le transducteur, rendent compte de leurs mécanismes d'action sur l'horloge. La lumière a deux principaux effets sur les rythmes biologiques :

- l'exposition à la lumière artificielle la nuit (LAN) bloque la sécrétion de mélatonine :
 - Une exposition à LAN, même de faible intensité comme celle des écrans, inhibe la sécrétion de l'hormone pendant toute la durée d'exposition, et est restaurée dès que l'exposition lumineuse s'arrête [18] ;
- la lumière déplace différemment la phase des rythmes circadiens selon l'heure d'exposition.

Ses effets dépendent de l'heure d'exposition car elle déplace la phase du système circadien dans des directions différentes : avance de phase le matin, retard de phase en soirée. Cette courbe de réponse de phase est à la base des protocoles de remise à l'heure de l'horloge dans diverses situations de désynchronisation comme les troubles du sommeil avec avance ou retard de phase. L'exposition des patients à la lumière à l'heure adéquate permet la remise de l'horloge à l'heure [13,19].

La mélatonine, aiguille de l'horloge

La mélatonine (N-acétyl-5 méthoxytryptamine) est une neurohormone sécrétée par la glande pinéale à partir du tryptophane comme précurseur. Des sources extrapinéales ont été décrites dans de nombreux organes tels la rétine, le tractus digestif, certaines cellules sanguines. La mélatonine suit un rythme circadien de grande amplitude, très reproductible de jour en jour pour un même individu ce qui fait de cette hormone un marqueur majeur de la synchronisation circadienne [20].

La caractéristique de l'hormone est sa sécrétion nocturne, suite à un message neuronal atteignant la glande pinéale via les nerfs sympathiques périphériques qui l'innervent. Ce message est amorcé dans les NSC quand les neurones sont soustraits à l'effet inhibiteur de LAN, ce qui induit la libération de noradrénaline (NA) par les terminaisons nerveuses du système sympathique. La NA libérée intervient au niveau des récepteurs β -adrénergiques sur le système adénylate cyclase ce qui entraîne l'activation de la N-acétyltransférase (NAT), enzyme clé de la synthèse de mélatonine. L'activité de la NAT, élevée dans l'obscurité, explique l'importante sécrétion nocturne de l'hormone et sa quasi-absence de sécrétion pendant la phase diurne.

La mélatonine a de nombreuses propriétés qui expliquent son intérêt en chronobiologie et comment l'altération de sa sécrétion contribue aux mécanismes de désynchronisation de l'horloge interne.

Transducteur du signal lumineux

La mélatonine donne l'indication à l'organisme de la durée du jour et de la nuit et apporte ainsi à l'ensemble des cellules de l'organisme les signaux de l'obscurité (qui active sa synthèse) et de la lumière (qui inhibe sa synthèse).

Elle est capable de déplacer la phase des rythmes circadiens selon une courbe de réponse de phase qui est cependant inverse de celle de la lumière : le matin elle retarde la phase circadienne alors qu'en soirée elle l'avance [13,19].

Marqueur du système circadien

La mélatonine permet de vérifier l'état de synchronisation ou de désynchronisation d'un organisme [20]. Une désynchronisation est mise en évidence par l'utilisation des rythmes circadiens de variables considérées comme marqueurs circadiens (cortisol, mélatonine, température), car les rythmes de ces variables sont reproductibles, fiables et de grande amplitude [20].

Chronobiotique

La mélatonine est un chronobiotique, c'est-à-dire une molécule capable d'entraîner l'horloge sur 24 h et de permettre sa synchronisation avec l'environnement [21]. Elle est utilisée en clinique, parfois en association avec la lumière, dans les cas de désynchronisation de l'organisme pour remettre l'horloge à l'heure [21].

Molécule pléiotrope

La mélatonine possède de nombreuses propriétés pharmacologiques : piègeur de radicaux libres, importantes propriétés anti-oxydantes, agent oncostatique, régulateur

du rythme veille-sommeil, et intervient dans les variations circadiennes de la température corporelle et du système immunitaire [22].

La diminution de sa sécrétion ou l'altération de son profil circadien accompagnent de nombreuses maladies parmi lesquelles les altérations fonctionnelles de la rétine [23], la dépression saisonnière [24] ou le cancer [25].

Désynchronisation de l'horloge interne

Un organisme est synchronisé lorsque son horloge interne fonctionne en résonance avec les facteurs de l'environnement. À défaut, résulte un dysfonctionnement car l'horloge n'est plus entraînée. La désynchronisation s'accompagne de signes atypiques : fatigue persistante, troubles du sommeil jusqu'à l'insomnie chronique, troubles de l'humeur jusqu'à la dépression, troubles de l'appétit, diminution des performances cognitives et physiques et de la vigilance.

Parmi les nombreuses causes de désynchronisation figurent la cécité [26], les troubles circadiens du sommeil [27], l'éclairage domestique [28], l'abus d'alcool [29] ou la prise de certains médicaments [30].

Le présent rapport traite de la désynchronisation de l'horloge interne dans deux groupes de personnes régulièrement exposés à LAN : les travailleurs postés et les travailleurs de nuit, et les adolescents grands utilisateurs d'écrans, y compris tard la nuit.

Désynchronisation dans le travail posté et de nuit

L'homme est un être à activité diurne et repos nocturne, conditions indispensables au bon fonctionnement de son horloge. Ces conditions ne sont pas respectées dans les horaires atypiques de travail comme le travail posté et de nuit ou chez les enfants et adolescents qui retardent, parfois considérablement, leurs horaires de coucher, en raison d'un usage intensif de divers types d'écrans.

En France, comme dans tous les pays industrialisés, 15 à 20 % de la population active sont en travail posté et/ou de nuit au sein des métiers de service (transport, santé, police, pompiers...). Relativement peu d'études épidémiologiques ont été publiées sur le risque cardiovasculaire, le diabète de type 2, l'obésité, les troubles de l'humeur etc. liés au travail posté et de nuit.

Cependant, les données épidémiologiques les plus robustes et les plus préoccupantes concernent l'association entre l'exposition à LAN, l'horloge interne et la mélatonine et le risque significativement augmenté de cancer du sein chez la femme par un dysfonctionnement de l'horloge connu sous le terme de chronodisruption. La *Nurse Health Study* (115 000 infirmières américaines suivies pendant 10 ans) a, la première, montré l'augmentation significative (79 %) du risque relatif (RR) de cancer du sein lorsqu'il existe au moins 3 nuits travaillées par mois pendant 20 ans [31]. Ces résultats ont été validés dans la majorité des études internationales qui ont souligné une augmentation significative entre 50 et 200 % du risque de cancer du sein chez les femmes exposées au long cours [32].

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé en 2007 le travail posté et/ou de nuit dans le

groupe 2A des « cancérigènes probables car ils impliquent une désorganisation circadienne » [33].

Mécanismes de la désynchronisation du travailleur posté

La grande majorité des travaux pointe une augmentation significative du RR du cancer du sein [31,32]. Le rôle de la lumière s'appuie sur les recherches montrant la diminution de la prévalence du cancer du sein chez les femmes aveugles [26] ; l'association positive avec l'éclairage domestique de la chambre la nuit [33] ; l'incidence plus élevée de cancer du sein observée dans divers pays dans les quartiers éclairés d'une ville par rapport à ceux qui ne le sont pas [34] ; enfin la diminution du temps de sommeil voire la dette de sommeil [35].

Des divers mécanismes proposés pour expliquer ces effets, trois paraissent essentiels :

- L'inhibition de la sécrétion de mélatonine par LAN [18] entraîne chez les femmes en travail posté une augmentation de l'estradiol entraînant à son tour une augmentation de la croissance et de la prolifération des cellules hormonosensibles du sein. De plus, les effets protecteurs de la mélatonine disparaissent à savoir : l'épuration des radicaux libres, l'inhibition de l'aromatase, l'effet antioestrogénique par interaction avec les récepteurs α des estrogènes, l'inhibition de la télomérase, la réparation de l'ADN, la perturbation du système immunitaire [36] ;
- La diminution quotidienne du temps de sommeil de 2 à 4 heures aboutit sur le long terme à une dette de sommeil impactant fortement le système neuro-immuno-endocrinien et son rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire et des défenses immunitaires incluant la production de cytokines [37]. De plus, le sommeil en journée est moins réparateur car il est de moins bonne qualité, morcelé, plus court et perturbé par la vie sociale. La privation de sommeil entraîne somnolence, diminution de l'attention et de la vigilance à l'origine d'un doublement du risque des accidents de la circulation.. Il est à noter que la meilleure adaptation au travail posté est lié au chronotype du soir ;
- La perturbation du fonctionnement de l'horloge est liée à une vie sociale inversant les horaires de travail-repos. Les personnes en travail posté peuvent être soit tolérantes aux conditions de ces horaires atypiques, soit manifester d'emblée une intolérance ou encore être successivement tolérantes puis intolérantes avec le temps [38].

Désynchronisation de l'enfant et de l'adolescent face aux écrans

Sommeil et retard de phase de l'horloge interne

Le sommeil, un élément majeur de la bonne santé physique et mentale de l'enfant, est perturbé chez les adolescents grands utilisateurs, y compris tard le soir, des écrans. La perte, voire la dette de sommeil et le retard de phase qui en résultent, sont responsables des troubles de

désynchronisation de l'horloge [16,39]. Une enquête barométrique Ipsos de 2017 intitulée « Junior Connect » sur des enfants et adolescents en France, interrogés via internet, montre que 81 % des 13–19 ans possèdent un smartphone, et déjà 24 % des 7–12 ans. L'appareil est allumé en permanence chez environ 60 % des adolescents. 5 à 15 % des enfants se réveillent la nuit pour une activité connectée. Le temps hebdomadaire d'accès à Internet est de 4h37 pour les 1–6 ans, 6h10 pour les 7–12 ans, et 15h11 pour les 13–19 ans (<https://www.ipsos.com/fr-fr/junior-connect-2017-les-jeunes-ont-toujours-une-vie-derriere-les-ecran>).

La Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) est une enquête internationale de l'OMS sur des élèves âgés de 11 à 15 ans, réalisée tous les 4 ans dans 41 pays sur la santé, le vécu scolaire (<https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/hbhc/>). En 2014, on note que les adolescents ont perdu 50 minutes de sommeil dans les 20 dernières années, 30 % d'entre eux sont en dette de sommeil, 12 % présentent une insomnie chronique, 17 % sont insatisfaits de leur sommeil.

Alors que les besoins en sommeil de l'adolescent se situent aux environs de 9 h/nuit, 25 % d'entre eux ne dorment que 7 à 8 h en période scolaire. Les désordres liés à la privation de sommeil sont les mêmes que chez l'adulte, avec en particulier chez l'adolescent une somnolence diurne, et l'altération des capacités d'apprentissage [40]. Même la faible intensité lumineuse des LEDs des écrans est active sur l'horloge, et entraîne un retard de phase [41]. De plus, l'exposition à LAN augmente la vigilance, favorise le coucher tardif, accroît la privation de sommeil et freine la sécrétion de mélatonine, une hormone facilitatrice de l'endormissement [40]. Le port de verres anti-lumière bleue filtrant la bande bleue semble justifié, notamment chez l'enfant dont la rétine est particulièrement exposée.

La baisse des performances scolaires et le repli sur soi de l'adolescent sont deux signaux essentiels qui doivent alerter l'entourage. Il faut souligner la fausse bonne idée d'une récupération du sommeil le week-end qui, en réalité, ne fait que conforter la désynchronisation [40].

L'addiction aux écrans

Des comportements problématiques voire de nouvelles formes d'assujettissement à l'Internet ou aux jeux vidéo ont été décrits. La difficulté réside dans le fait que la définition de l'addiction aux écrans est différente d'un pays à l'autre, ce que reflètent les contradictions de la littérature sur le sujet, sa prévalence se situant dans une large fourchette entre 0,2 % et 30 % [42].

Près de 50 % des adolescents jouent plus de trois heures par semaine aux jeux vidéo. Certains auteurs considèrent que 1 à 5 % des adolescents ont une dépendance à ces jeux et 12 % un usage problématique d'Internet [42]. Les jeux de rôle en ligne avec plusieurs joueurs sont ceux qui sont le plus à même d'entraîner une dépendance chez les utilisateurs à risque. L'OMS a reconnu en 2019 une forme d'addiction aux écrans sous le terme de « Trouble du jeu vidéo ». De plus, l'utilisation des écrans (> 2 h/j) par les enfants de moins de deux ans, facilite le développement de la myopie par privation de lumière naturelle et sollicitation permanente de

l'accommodation par une vision trop rapprochée des écrans [6].

Conclusions

Par de mauvais usages, la bienfaisante lumière peut devenir une redoutable polluuse.

D'abord par l'exposition à de nouvelles sources lumineuses artificielles comportant une forte émission de lumière bleue dans la bande 380-500 nm, proche du rayonnement ultra-violet dont on connaît la photo-toxicité pour la rétine et, en particulier, la rétine maculaire. Elle constitue ainsi, avec l'âge et l'hérédité, un des facteurs majeurs de la DMLA. D'autre part, son usage inapproprié la nuit empêche la régénération nocturne des pigments visuels, opsines et rhodopsine consommés le jour par les photorécepteurs pour initier le phénomène de la vision.

Le système circadien constitué d'un ensemble comprenant rétine, horloge interne et mélatonine, est très finement régulé par des gènes d'horloge et par des facteurs de l'environnement dont le plus important est la lumière. L'organisme est synchronisé lorsque cet ensemble fonctionne de façon harmonieuse. À défaut, des troubles de désynchronisation de l'horloge interne apparaissent chez l'adulte en travail posté ou de nuit avec un risque augmenté de cancer du sein chez les infirmières en travail de nuit sur le long cours et chez l'enfant qui, en retardant ses heures de coucher, diminue son temps de sommeil qui peut aboutir à une dette de sommeil très préjudiciable à sa santé et à la qualité de ses apprentissages scolaires.

Recommandations

À partir des données présentées, l'Académie nationale de médecine propose les recommandations suivantes :

Auprès des pouvoirs publics

- Inclure l'exposition à la lumière la nuit dans la liste des agents perturbateurs endocriniens ;
- Favoriser les études épidémiologiques sur le travail posté, la recherche des seuils d'exposition au travail de nuit et les moyens de prévention des effets délétères du travail en horaires atypiques ;
- Introduire une formation au sommeil et aux usages des écrans et leurs dangers dans le cursus scolaire de l'élève pour l'inciter à une utilisation raisonnée ;
- Réglementer les éclairages nocturnes à visée publique ou décorative ;
- Réglementer la neutralisation de la bande bleue émise par les écrans et la présentation d'un étiquetage approprié et compréhensible par les consommateurs de leurs appareils avec une information précise sur la bande bleue qui les compose ;
- Réglementer la réduction ou la neutralisation de la bande bleue émise par les ampoules des phares des voitures et motos, aux effets délétères sur les piétons, les malvoyants et les automobilistes ;

- Promouvoir le traitement des rétroviseurs par un film protecteur photosensible et la diminution automatique des phares aux croisements (Adaptative Front System).

Auprès des industriels et des travailleurs postés :

- Éviter plus de trois postes de nuit successifs ;
- Éviter l'exposition à la lumière à la sortie d'un poste de nuit pour favoriser le sommeil ;
- Favoriser un temps de sieste pendant le poste de nuit pour éviter la somnolence.

Auprès des parents, des adolescents et des malvoyants :

- Limiter la durée d'exposition aux écrans tous âges confondus : aucun usage avant l'âge de trois ans, pas plus de deux heures par jour et pas après 21 h ; proscrire les écrans dans la chambre ;
- Ne pas laisser l'enfant en bas âge seul devant un écran et favoriser les échanges sur le programme qu'il regarde ;
- Suivre des horaires de coucher et de lever réguliers, y compris le week-end, pour éviter une désynchronisation et être attentifs au temps de sommeil qui doit être d'une durée de 9-10 h ;
- Respecter une distance de lecture de 33 cm pour prévenir les effets de myopisation et de photo-toxicité des écrans en particulier ceux des smartphones riches en lumière bleue ;
- Utiliser les verres teintés jaune et les options de filtre anti-lumière bleue pour les écrans, associé au traitement anti-UV pour les lunettes ;
- Réduire la sédentarité en favorisant une activité physique ou sportive ;
- Être attentifs aux changements de comportements de l'enfant (agressivité, repli sur soi...) qui peuvent être des marqueurs de ses difficultés ;
- Souligner le rôle majeur des parents dans la prévention de la surconsommation des écrans par leurs enfants, qui peut aller jusqu'à l'addiction, et encourager l'entourage de l'enfant à s'astreindre à donner lui-même le bon exemple ; -Conseiller aux malvoyants les écrans en mode contraste inversé : caractères clairs sur fond noir, pour diminuer la luminosité et soulager la fatigue.

Auprès de tous :

- Se protéger contre la bande de longueur d'onde de 430-480 nm en favorisant : les ampoules à lumière jaune et les LEDs n'émettant pas dans le bleu pour l'éclairage domestique ; l'option filtre de lumière bleue pour tous les écrans ; et regarder la télévision à une distance équivalente à 5 fois la diagonale de l'écran.

Personnalités auditionnées :

- Pr D. Chauvaud, PU-PH Ophtalmologie, Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine ;
- Pr. J.L. Dufier, Membre de l'Académie Nationale de Médecine ;
- Dr J. Kaplan, Directeur de Recherche émérite de l'Inserm ;
- Dr A. Metlaine, MCU-PH, Centre du sommeil, Hôtel-Dieu, Paris ;
- Mr. B. Niclot, Président CEO ;
- Dr C. Orssaud, Unité d'Ophtalmologie, HEGP ;
- Dr S. Point, Ingénieur physicien ;
- Mr. R. Praud, Opticien ;
- Pr S. Rosolen, École Vétérinaire de Maisons-Alfort, Membre correspondant de l'Académie Nationale de Médecine ;
- Dr S. Royant-Parola, Psychiatre, Présidente du Réseau Morphée ;
- Dr JM. Rozet, Dir. de Rech. Inserm, Dir. du Lab. de Génét. Ophtalm. (Institut Imagine NEM) ;
- Dr R. de Sèze, Directeur de recherche à l'INERIS ;
- Dr S. Tisseron, Psychiatre, Membre de l'Académie des Technologies ;
- Dr A. Torriglia, Directeur de recherche INSERM ;
- Dr P. Tossa, Ingénieur EDF ;
- Pr Y. Toutou, Membre de l'Académie nationale de médecine.

- Les lampes à vapeur de sodium basse et haute pression sont utilisées en éclairage routier et urbain.
- Les lampes à halogénures métalliques sont constituées d'un tube en quartz enfermé dans une ampoule également en quartz revêtue d'un filtre anti-UV et d'un mélange d'halogénures métalliques et de vapeurs de mercure à haute pression. Ces lampes sont utilisées dans les vitrines commerciales, les terrains de sport etc.
- La lampe à diodes électroluminescentes ou LED (acronyme couramment utilisé même en France pour Light-Emitting Diodes), créée en 1962, est une diode électronique qui transforme l'électricité en lumière. La LED émet un faisceau de lumière bleue centré sur une longueur d'onde d'environ 450nm, partiellement absorbé et converti par un luminophore, en une lumière jaune-orange. Le spectre d'une LED blanche est donc constitué de la lumière jaune-orange du luminophore et de la partie non convertie du faisceau de lumière bleue résiduelle. La LED présente de nombreux avantages : durée de vie jusqu'à 50 000 heures, excellente efficacité lumineuse, peu consommatrice d'électricité. Le spectre riche en raie bleue, pour les gammes de température de couleur froide, peut être un inconvénient majeur sur le plan sanitaire et environnemental. La température de couleur est variable et dépend de la nature et de la quantité de luminophore utilisé pour la conversion de la lumière bleue.

Les LEDs blanches utilisées actuellement sont constituées d'une diode bleue recouverte d'une couche de phosphore jaune. Elles émettent un faisceau de lumière bleue, centré sur une longueur d'onde d'environ 450nm, partiellement absorbé et converti par un luminophore, en une lumière jaune-orange. La lumière jaune, stimulant les photorécepteurs rouges et verts, donne à notre cerveau une apparence de blanc. Mais, en fait, la lumière émise contient une forte quantité de lumière bleue. Si l'on compare le spectre d'émission des ampoules LEDs avec d'autres sources d'éclairage, incluant la source naturelle, on constate, effectivement, cette richesse en lumière bleue émise dans la bande entre 430 et 480 nm là où le risque photo-toxique est maximum.

Point, S., 2012. Les technologies nouvelles de l'éclairage leur impact sur l'environnement et la santé : l'éclairage. REE. Rev. Electr. Electron. 4, 48–53.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Annexe I. Technologie des lampes d'utilisation courante

Les lampes d'utilisation courante font appel à diverses technologies :

- La lampe à incandescence inventée en 1878 par Thomas Edison, construite autour d'un filament de tungstène enfermé dans une ampoule sous vide ou remplie de gaz neutre (Argon) est désormais interdite à la vente en Europe car 5 % d'énergie seulement sont convertis en lumière, la puissance électrique étant convertie en puissance optique non visible (infrarouge).
- La lampe halogène est également construite autour d'un filament de tungstène enfermé dans une petite ampoule en quartz contenant un gaz halogène (fluor, brome ou iode). Les lampes Tungstène-Halogène sont désormais interdites à la vente en Europe.
- La lampe fluorescente, à gaz rare (néon, argon ou krypton), improprement appelée néon, a l'inconvénient de contenir du mercure et est utilisée en signalétique ou dans la publicité. La lampe fluo-compacte est un tube fluorescent plié qui a l'avantage d'une bonne efficacité énergétique.

Annexe II. Les conditions d'un bon éclairage

La lumière émise par un luminaire doit avoir certaines caractéristiques qui conjuguent un éclairage de qualité et une absence d'effets négatifs sur la santé ou le confort visuel. Plusieurs éléments sont à prendre en compte.

1-La luminance

L'éclairage émis par une lampe doit être suffisant mais non éblouissant. L'éblouissement produit pas une source lumineuse dépend essentiellement de deux facteurs : sa luminance et sa stabilité temporelle. La luminance de la source correspond à la puissance d'émission propre du luminaire par rapport à la surface d'émission en candelas/m².

Plus la source est puissante, de surface réduite et instable, elle clignote, plus elle est éblouissante (rapport

ANSES 2019). Or, les ampoules LEDs sont très assujetties à ces effets. D'une part leur taille est très petite, voire ponctuelle, d'autre part leur taux de clignotement est, actuellement, assez élevé. Le même rapport établit que plus de 50 % des ampoules sur le marché ont un taux de modulation temporelle élevé. D'où éblouissements, maux de tête, gêne visuelle, effets stroboscopiques et augmentation de l'accidentologie.

Le facteur luminance est particulièrement important dans le secteur de l'automobile car la puissance des phares est très importante et en constante augmentation.

2- L'efficacité énergétique

Ce paramètre fait référence à la quantité de lumière fournie par rapport à la consommation électrique qu'elle génère. Elle se mesure en lumens/watt. Les lampes halogènes ont une efficacité moyenne de 10 lm/w, les fluo-compactes de 60 lm/w, tandis que les LED avoisinent les 90 lm/w.

Références

- [1] Torriglia A. La toxicité rétinienne des diodes électroluminescentes (Light Emitting Diodes). *Bull Acad Natl Méd* 2018;202:585–96.
- [2] Krigel A, Berdugo M, Picard E, Levy-Boukris R, Jaadane I, Jonet L, et al. Light-induced retinal phototoxicity damage using different light sources, protocols and rats strains reveals LEDs phototoxicity. *Neuroscience* 2016;339:296–307.
- [3] Point S, Beroud M. Blue light hazard: does rat retina make relevant model for discussing exposure limit values applicable to humans? *Radioprotection* 2019;54:141–7.
- [4] Moon J, Yun J, Yoon YD, Park SI, Seo YJ, Park WS, et al. Blue light effect on retinal pigment epithelial cells by display devices. *Integr Biol* 2017;9:436–43.
- [5] 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: POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2329–35.
- [6] Lee PP, Feldman ZW, Ostermann J, Brown DS, Sloan FA. Longitudinal prevalence of major eye diseases. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1303–10.
- [7] Dufier JL, Kaplan J. *Oeil et génétique* 1 vol. Masson Edit; 2005. p. 600.
- [8] Tomany SC, Karen MS, Cruickshanks J, Klein R, Klein BEK, Knudtson M. Sunlight and the 10-Year Incidence of Age-Related Maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2004;122:750–7.
- [9] Schick T, Ersoy L, Lechanteur YT, Saksens NT, Hoyng CB, den Hollander AI, et al. History of sunlight exposure is a risk factor for Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2016;36:787–90.
- [10] ANSES. Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, santé. Effets sur la santé humaine et sur l'environnement (faune et flore) des diodes électroluminescentes (LED). Rapport d'expertise collective (Édition scientifique); 2019.
- [11] Downie LE, Busija L, Keller PR. Blue-light filtering intraocular lenses (IOLs) for protecting macular health. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011977.pub2> [CD011977].
- [12] Lamont EW, James FO, Boivin DB, Cermakian N. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep Med* 2007;8:547–56.
- [13] Hughes S, Jagannath A, Hankins MW, Foster RG, et al. Photic regulation of clock systems. *Methods Enzymol* 2015;552:125–43.
- [14] Selmaoui B, Bogdan A, Auzéby A, Lambrozo J, Touitou Y. Acute exposure to 50 Hz magnetic field does not affect hematologic or immunologic functions in healthy young men: a circadian study. *Bioelectromagnetics* 1996;17:364–72.
- [15] De Seze R, Ayoub J, Peray P, Miro L, Touitou Y. Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker. *J Pineal Res* 1999;27:237–42.
- [16] Touitou Y, Point S. Effects and mechanisms of action of light-emitting diodes on the human retina and internal clock. *Environ Res* 2020;190:109942, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2020.109942>.
- [17] Cajochen C, Frey S, Anders D, Späti J, Bues M, Pross A, et al. Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen affects circadian physiology and cognitive performance. *J Appl Physiol* 2011;110:1432–8.
- [18] Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267–9.
- [19] Lewy A. Clinical implications of the melatonin phase response curve. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3158–60.
- [20] Selmaoui B, Touitou Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects. A study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci* 2003;73:3339–49.
- [21] Touitou Y, Bogdan A. Promoting adjustment of the sleep-wake cycle by chronobiotics. *Physiol Behav* 2007;90:294–300.
- [22] Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)* 2014;29:325–33.
- [23] Touitou Y, Le Hoang P, Claustrat B, Attye T, Auzéby A, Brun J, et al. Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with a functional alteration of the retina in relation with uveitis. *Neurosci Lett* 1986;70:170–4.
- [24] Nussbaumer-Streit B, Greenblatt A, Kaminski-Hartenthaler A, et al. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;(6):6, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011271.pub3> [CD011271. 2019].
- [25] Touitou Y, Bogdan A, Levi F, Benavides, et al. Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in breast and ovarian cancer patients: relationships with tumour marker antigens. *Br J Canc* 1996;74:1248–52.
- [26] Pukkala E, Verkasalo PK, Ojamo M, Rudanko SL. Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 1999;10:13–20.
- [27] Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KPJR, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. *Sleep* 2007;11:1484–501.
- [28] Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1557–62.
- [29] Danel T, Cottencin O, Tisserand L, Touitou Y. Inversion of melatonin circadian rhythm in chronic alcoholic patients, Preliminary study. *Alcohol Alcohol* 2009;44:42–5.
- [30] Dispersyn G, Pain L, Challet E, Touitou Y. General anesthetics effects on circadian temporal structure: an update. *Chronobiol Int* 2008;25:835–50.
- [31] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurse Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1563–8.
- [32] Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer - considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:163–79.

- [33] Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8:1065–6.
- [34] Kloog I, Stevens RG, Haim A, Portnov BA. Nighttime light level co-distributes with breast cancer incidence worldwide. *Cancer Causes Control* 2010;21:2059–68.
- [35] Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res* 2006;66:5521–5.
- [36] Reiter R, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology* 2014;29:325–33.
- [37] Lehrer S, Green S, Ramanathan L, Rosenzweig KE. Insufficient sleep associated with increased breast cancer mortality. *Sleep Med* 2013;14:469.
- [38] Reinberg A, Motohashi Y, Bourdeleau P, Touitou Y, Nougquier J, Nougquier J, et al. Internal desynchronization of circadian rhythms and tolerance of shift work. *Chronobiologia* 1989;16:21–34.
- [39] Touitou Y, Touitou D, Reinberg A. Disruption of adolescents' circadian clock: The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. *J Physiol Paris* 2016;110(4 Pt B):467–79.
- [40] Owens J, Adolescent Sleep Working Group. Insufficient sleep in adolescents and young adults: an update on causes and consequences. *Pediatrics* 2014;134:e921–32.
- [41] Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:1232–7.
- [42] Sussman CJ, Harper JM, Stahl JL, Weigle P. Internet and video game addictions. *Diagnosis, epidemiology, and neurobiology. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2018;27:307–26.