

VOICI POURQUOI.



Mauvais sommeil.

Stress.

Mauvaise concentration.

Mal à la tête et aux yeux.

**Et voici comment
renverser rapidement et simplement la situation.**

Loïs Kedochim

Note, 10 août 2023

Ce que vous vous apprêtez à lire a été écrit en 2021. J'ai consacré environ 355 jours de cette année-là à la recherche des études les plus pertinentes et significatives sur l'impact d'une surexposition chronique et intense à la lumière bleue sans en être protégé. Je l'ai fait en parallèle de mon travail, tous les matins entre 5h et 8h. La science est catégorique sur de nombreux résultats, mais le corps humain ce n'est pas des mathématiques : les gens fumaient massivement en 1920, et la première étude qui a démontré une corrélation avec le cancer du poumon a été écrite en 1964, et avec les autres maladies, encore après. Ce que je veux dire : informez-vous, modifiez vos habitudes **si** c'est en accord avec vos valeurs, votre bon sens, et vos objectifs. Il est difficile de prouver que la Terre est ronde ou qu'elle tourne autour du Soleil, surtout si nous nous posons des questions seulement depuis quelques années (depuis quand regardez vous vraiment les écrans toute la journée ? **2020**). Ce qui reste est donc **vosre intuition une fois que** vous avez eu toutes les informations pertinentes disponibles.

Demande d'indulgence

Ce livre a été écrit lorsque la marque s'appelait Fauvéa (www.fauvea.ch), et son identité visuelle était différente, mais la philosophie n'a pas bougé d'un photon.

Aujourd'hui, c'est Loïs Kedochim®.

J'ai refusé pendant un an et demi de le rendre public car je ne l'ai pas terminé, et c'est important de terminer les choses qu'on commence.

Mais...

Finalement...

Devant la demande grandissante d'informations, et le fait que je me réfère à ce livre **quotidiennement**, j'ai décidé de le mettre à disposition sur le site web malgré ses immenses imperfections (vous verrez le côté brouillon à partir des études qui montrent les actions clés de la mélatonine et le fonctionnement de notre rythme circadien).

J'ai décidé de ne pas retoucher sa composition pour des raisons personnelles : 1. Contraintes temporelles mais aussi 2. parce que j'y trouve une petite émotion à relire tel que je l'ai écrit.

Voilà, bonne lecture.

Ah.

Ce livre est la propriété de la marque Loïs Kedochim®. Toute reproduction partielle ou complète sans mon autorisation est interdite.

Si vous souhaitez des illustrations et schémas scientifiques également qui ne sont pas attachés à ce livre, envoyez moi un email.

If you need any translation for a specific scientific question, send me a message at lois.kedo@gmail.com or Instagram.

Et, pour les pressés qui veulent une réponse rapidement, voici quelques faits :

- la lumière bleue est un rayonnement électromagnétique, donc ses photons transportent une énergie, qui est d'ailleurs la plus élevée du spectre de lumière visible, et ce rayonnement exercé sur n'importe quel milieu oxydable exerce un stress, qui s'appelle stress oxydant.
 - la rétine est un milieu extrêmement oxydable (du fait de sa tunique vasculaire : la choroïde, qui apporte beaucoup d'O₂)
 - un stress oxydant en quantité pathologique est associé, de façon générale, à énormément de pathologies : vieillissement prématuré, mort cellulaire, mutations ADN et cancer, dysfonctionnement des protéines, peroxydation des lipides...
 - une voie neurologique responsable de la migraine a été démontrée comme étant spécifiquement liée aux longueurs d'onde de la lumière bleue
 - la lumière bleue empêche le réflexe de cligner des yeux, ce qui est la principale cause la fatigue oculaire (forcez-vous à cligner des yeux, regardez au loin toutes les dix minutes, éloignez un peu votre tête de cet ebook si vous n'avez pas de protection).
 - le premier facteur qui régule notre rythme circadien et notre envie de dormir est la lumière. De toutes façons, vous le savez déjà. Il vous est déjà arrivé de ne pas avoir sommeil à 3h du matin avec les yeux sans protection anti-lumière bleue et rivés sur un réseau social.
 - ne pas respecter son rythme circadien entraîne quasiment toutes les maladies connues (vraiment). De toutes façons, quand le sommeil ne va pas, rien ne va, vous le savez aussi!

Allez commençons.

Introduction

Vous avez beaucoup de choses à faire. Pourquoi prendre le temps de lire ce livre?

Car votre quotidien a quelque chose d'inexplicablement gênant. Qu'est ce qui a changé? Vos interactions sociales sont numériques. Votre travail a lieu devant un écran. Vos cours sont en ligne. Votre détente est digitale.

Peut-être que vous l'avez accepté sans vous en rendre compte. Mais si vous lisez ces lignes, vous ressentez le problème. Nous allons vous expliquer pourquoi vous avez raison. Pourquoi les conséquences vont au-delà de la gêne. Vous avez fait le plus important : vous poser les bonnes questions.

Qui sommes-nous pour vous apprendre ce que vous allez apprendre? Nous sommes avant tout amoureux·ses de la Science. Passionné·e·s par son Histoire et par ses avancées. Nous sommes aussi des enthousiastes du numérique. Fasciné·e·s par son essor et par ses possibilités. Notre troisième qualification? Il est d'avoir été apeuré·e·s par ce Grand Tournant digital. Cette peur a tiré nos recherches vers le haut. Elle a forgé nos connaissances et guidé notre volonté de les transmettre. Des milliers d'heures se cachent dans ces lignes.

« Il vous faut trouver un angle d'attaque intrigant », nous avise-t-on. Alors commençons par introduire un premier problème. Celui de votre surexposition à la lumière bleue. La lumière bleue est la caféine omniprésente que boivent avidement vos yeux. Elle les stimule. Les inonde. Les fatigue. Les fait vieillir. Et ce, en accéléré. Si votre rétine était un abricot à la couleur orange vif pendant votre enfance, nous sommes navrés de vous apprendre qu'il a déjà flétri. Mais, malgré l'admiration que nous avons pour vos yeux, votre vie ne se résume pas à votre rétine. La lumière bleue dérègle aussi votre horloge interne. Elle nuit à votre sommeil. Y être surexposé est associé à des maladies graves et chroniques. Elle est enfin la cause du syndrome de la fatigue oculaire numérique (les yeux secs, irrités, qui pleurent devant l'écran), et des crises de migraine que vous subissez peut-être en fin de journée. L'accumulation de lipofuscine dans vos cellules photoréceptrices, le concept physique de rayonnement électromagnétique, les sources d'émission de la lumière bleue, les cellules à mélanopsine. Le rythme circadien, sa génétique, les pathologies causées par sa disruption. Tout le sujet, l'ensemble des réponses scientifiquement disponibles, sont passées au microscope à travers ce livre.

Au cours de sa lecture, vous apprendrez, mais surtout vous comprendrez. Car si les enjeux du digital sont immenses, l'important est surtout de s'en rendre compte. Vous comprendrez par exemple :

- comment votre œil perçoit, interprète et transmet l'image d'un abricot à votre cerveau (notion pré-requise) ;

- l'effet phototoxique de la lumière bleue sur votre rétine ;
- pourquoi la migraine peut être spécifiquement déclenchée et exacerbée par la lumière bleue ;
- comment la lumière bleue affecte votre santé générale d'aujourd'hui, et ce qu'elle vous fait risquer dans quelques années ;
- comment la mélatonine régit le bien-être de votre corps, de votre esprit, et de votre intelligence.
- à quel point votre rythme circadien est malmené par les habitudes que l'être humain a acquises ces dernières décennies, et quel rôle la lumière bleue joue dans ce bouleversement ;

Le livre que vous avez le courage de lire prend appui sur plus de 750 articles scientifiques, et sur autant de données statistiques, expérimentales et historiques. Malgré cela, ce qui y est présenté reste destiné à fournir un point d'ancrage à vos propres réflexions. Dans un souci de sensibilisation, une partie des notions a été schématisée voire vulgarisée. Les approximations qui en résultent peuvent paraître maladroites aux yeux les plus avertis.

Nous vous encourageons à ne pas parcourir ce livre comme un ensemble de conseils médicaux.

Nous vous encourageons à observer et penser par vous-même, à lire la recherche, à échanger avec votre médecin, ophtalmologue, médecin du sommeil à prendre des décisions éclairées.

Pensez ce livre comme un ensemble de pistes qui convergent vers un idéal : celui de l'harmonie entre l'Homme et l'environnement qu'il digitalise. Car chacun peut être bénéfique à l'autre.

Table des matières

A. Notions pré-requises

I. Principes biologiques

1. Le mécanisme de la vision
 - a. Le trajet lumineux
 - b. La rétine
 - c. Un objectif : le cortex visuel
2. Le vieillissement
 - a. Réflexion sur le vieillissement
 - b. Expliquer le vieillissement cellulaire
3. Le stress oxydant
 - a. Les Reactive Oxygen Species (ROS)
 - b. Le stress oxydant à l'échelle cellulaire
 - c. Le stress oxydant à l'échelle clinique
 - d. Les anti-oxydants

II. Principes physiques

1. Le phénomène ondulatoire
 - a. L'onde
 - b. La longueur d'onde
2. Le rayonnement électromagnétique
 - a. Le rayonnement visible
 - b. Le rayonnement invisible

B. Les dangers de la lumière

I. Les ultraviolets

1. Leur impact sur la peau
 - a. UVA
 - b. UVB
 - c. UVC
 - d. Bronzage, coup de soleil, cancer cutané
2. Leur impact sur les yeux
 - a. La photokératite
 - b. La pinguécula et le ptérygion
 - c. La dégénérescence maculaire
 - d. La cataracte

II. La lumière bleue

1. Contexte historique
2. Impact

C. Le rythme circadien

I. Physiologie du rythme circadien

1. L'horloge centrale
2. Les horloges périphériques
3. La génétique du rythme circadien

II. Les variations du rythme circadien

1. Ses variations physiologiques
2. Ses variations à risque de pathologie
 - a. environnementales et sociétales
 - b. génétiques
3. Ses variations pathologiques

D. Guide de la vie digitale consciente

1. Comprendre
2. Agir

A. Pré-requis

I. Principes biologiques

1. Le mécanisme de la vision

Afin de lever le voile sur les dangers de la lumière bleue, nous choisissons de commencer par éclairer un chemin obscur. Ou plutôt, un chemin successivement lumineux puis électrique. Celui de la vision. Depuis l'objet perçu, jusqu'au cerveau.

a. Le trajet lumineux

Pour cela, deux définitions s'imposent.

La **vue**, tout d'abord, est un sens. Elle vous permet de réagir à votre environnement grâce aux rayonnements lumineux.

La **vision**, quant à elle, correspond à la perception visuelle, et implique des zones spécialisées du cerveau. Son premier objectif est de transformer un signal électromagnétique en signal électrique. Pour cela, la route à suivre est celle du photon. Il s'agit de la phototransduction. Et ça se passe dans la rétine.

Lorsque vous regardez un abricot, ou l'écran de votre smartphone vénéré, ou encore à la lecture d'un livre intéressant, l'information que vous captez est toujours la même : un signal électromagnétique. Et plus précisément, de la lumière. Comme vous l'apprendrez ultérieurement dans ce livre, la lumière est un type particulier d'onde. Nous entrerons dans les détails physiques par la suite. Revenons à la biologie.

Image trajet cornée-pupille-cristallin-rétine

1. Pour pénétrer votre œil, la lumière traverse d'abord la **cornée**. Qu'est ce que la cornée? Une fine couche sensible qui absorbe et dévie la lumière : elle débute le processus de réfraction.

2. La lumière pénètre ensuite dans la **pupille**. Qu'est ce que la pupille? Un trou, une fenêtre située au centre de l'iris, qui permet de choisir - indépendamment de votre volonté, sauf si vous fermez les yeux - quelle quantité de lumière entre dans votre œil ou non. Si elle souhaite faire entrer plus de rayons lumineux - par exemple la nuit - elle se dilate. À l'inverse, si elle veut faire entrer moins de lumière,

la pupille se contracte. Un abus de langage est à l'origine de l'expression de « pupille contractée ».

3. Puis le rayon lumineux traverse votre **crystallin**. Le cristallin est une lentille convergente : c'est à dire que lui aussi, à l'instar de la cornée, réfracte - dévie - le rayon lumineux. Notez que s'il s'opacifie, s'il vieillit trop, s'il est lésé, cela mène à la pathologie bien connue de la cataracte.

4. Après avoir été dévié par le cristallin, le rayon de lumière traverse le corps vitré pour être projeté sur votre écran physiologique : la **rétine**. L'abricot, le smartphone, ou le livre apparaît alors sur cette région photoréceptrice.

Image Welcome

b. Le chemin électrique

Ce chemin débute dans la rétine.

La rétine est une fine membrane tapissant le fond de l'œil comme le ferait une toile de projection dans une salle de cinéma.

Son embryologie ayant deux origines distinctes, il est utile de séparer la rétine pigmentaire de la rétine neurosensorielle. De ces différences naissent des fonctions complémentaires.

b.1. La rétine pigmentaire

Image rétine pigmentaire

La rétine pigmentaire, est une simple couche épithéliale. Un épithélium est une juxtaposition de cellules. Dans notre cas, voyez donc la rétine pigmentaire comme des cellules se tenant par la main, les unes à la suite les unes des autres. Cet épithélium pigmentaire rétinien (EPR) est à l'interface entre la rétine neurosensorielle (voir ci-dessous) et le milieu sanguin (la choroïde - tunique vasculaire de la rétine). On parle de barrière hémato-rétinienne. Cette position privilégiée permet à l'EPR de tirer les éléments essentiels dans le sang pour nourrir l'ensemble de la rétine, mais aussi de libérer la rétine de ses propres déchets, afin de les évacuer dans le sang.

Parmi tous ses rôles - immunité, cycle visuel, phagocytose... -, voici les deux que nous retenons pour ce livre :

1. Première mission : L'EPR absorbe la lumière.

Dans l'EPR, des organites intracellulaires appelés mélanosomes reçoivent la lumière qui leur parvient. Ils l'accueillent. Comme un bouclier, ou comme une éponge intelligente. Ceci est important pour deux raisons.

La première est que l'EPR contribue ainsi pleinement à la qualité de votre vision. Sans lui, la perception du signal serait déficiente.

La seconde est un enjeu : le rayon lumineux implique des conséquences pour qui le reçoit. Car la physiologie est bien souvent une histoire d'**équilibre**.

Image principe des actions réciproques de Newton

« L'action est toujours égale à la réaction ; c'est-à-dire que les actions de deux corps l'un sur l'autre sont toujours égales et de sens contraires. »

Dans le cas de l'EPR, l'action de recevoir un rayon lumineux n'est pas anodine. Sa réaction physiologique (et de force égale) est de s'oxyder, et d'accumuler des grains d'un pigment appelé **lipofuscine**. Ces grains sont initialement destinés à protéger la cellule et sont à l'origine de la forte pigmentation de cette région.

Mais si l'EPR est débordé par des rayons lumineux trop énergétiques (par exemple une lumière à haute énergie visible, telle que la lumière bleue HEV), trop nombreux (par exemple : une lumière trop intense...), permanents (par exemple : une journée devant votre écran), cela induit un excès de stress oxydatif. En présence d'oxygène, des photons peuvent générer des dérivés actifs de l'oxygène potentiellement dangereux pour les cellules. Ce mécanisme et ses conséquences sont expliqués ultérieurement.

À ce problème s'ajoute un terrain sensible : vous avez bien lu que l'EPR est au contact du sang (la choroïde). Cette irrigation vasculaire lui apporte justement de grandes quantités d'oxygène. La rétine est donc, par essence, un milieu extrêmement oxydable. Autrement dit, elle constitue le terrain de jeu favori du stress oxydatif et de la phototoxicité.

2. Seconde mission : L'EPR est en synergie avec les photorécepteurs.

En effet, au côté opposé de l'interface, l'EPR est intimement en contact avec « la rétine proprement dite » : les **photorécepteurs** (ou cellules photoréceptrices, principalement les cônes et les bâtonnets). Nous ferons les présentations un peu plus loin dans ce livre. Avec sa place privilégiée - lui permettant de recevoir les nutriments provenant du sang - lui incombe une mission déjà décrite :

- transmettre ces nutriments à ces cellules : rôle trophique,
- et éliminer leurs déchets métaboliques : rôle de détersion.

Ce rôle est rempli par les prolongements de ses cellules épithéliales, appelés villosités. Celles-ci lui permettent d'avoir un contact étroit avec les cellules photoréceptrices.

Aussi, l'EPR garde un œil sur l'harmonie entre les ions dans le milieu environnant : c'est l'homéostasie ionique.

Enfin, il permet de renouveler le cycle visuel en recaptant un métabolite pour le réutiliser au profit des photorécepteurs. Il s'agit du rétinol tout-trans et, encore une fois, nous abordons ce concept plus loin dans le livre.

Notez qu'il existe une maladie génétique, la rétinopathie pigmentaire (communément appelée rétinite pigmentaire) caractérisée par le dysfonctionnement de cet épithélium

pigmentaire et par la présence de dépôts pigmentés visibles à l'examen ophtalmologique (fond d'œil). Comme l'EPR est indispensable aux photorécepteurs, cette maladie s'associe également à la perte progressive des photorécepteurs.

b.2. La rétine neurosensorielle

La rétine neurosensorielle, est constituée des premiers **neurones** de la voie optique. Pour simplifier, il s'agit déjà du début du cerveau. Et oui, pourtant, nous sommes bien dans l'œil.

Ici, le message électromagnétique - la perception de cet abricot, de ce smartphone, ou de ce livre - est véritablement traité comme une information. Mais il doit aussi être transmis. Pour cela, il est converti en signal nerveux (électrique) qui est ensuite envoyé au cerveau. Une véritable décharge électrique qui se propage. En réalité, il s'agit de plusieurs signaux électriques quasiment simultanés.

Pour cette mission, la rétine neurosensorielle contient des cellules cruciales dans le phénomène de la **phototransduction**. Elle possède dix couches différentes. Nous vous épargnons les détails de ces dix couches, toutefois vous trouverez ci-dessous un schéma du processus suivant « le sens de la lumière ».

Image CONE BATONNET / CELLULE BIPOLAIRE / 10 COUCHES

Les cellules qui constituent la rétine neurosensorielle auxquelles nous allons nous intéresser sont :

- les cellules photoréceptrices : cônes, bâtonnets ;
- les cellules bipolaires (bien que leur santé mentale aille très bien),
- les cellules ganglionnaires.

1. Bâtonnets, cônes, et pigment visuel

Paradoxalement, la couche des cellules qui reçoit l'onde lumineuse (les photorécepteurs, ou cellules photoréceptrices, ou cellules photosensibles, ou cellules sensorielles) est la plus profonde dans la rétine! C'est à dire que le rayon lumineux doit d'abord traverser toutes les autres couches avant d'atteindre les cellules photoréceptrices. On dit ainsi que la rétine est « inversée ». Mais elle sait ce qu'elle fait. Imaginez que le rayon lumineux traverse les premières couches silencieusement, sans dire mot, sur la pointe des pieds, pour finalement toquer à la porte des cônes et bâtonnets.

Pourquoi les cônes et bâtonnets s'appellent-ils comme cela? Du fait de leur forme. Combien sont-ils au total? 126 millions par œil.

Quel est leur travail? Ces neurones sont spécialisés dans la vision.

- Leur rôle premier : absorber et **compter les photons** qu'ils reçoivent pour en déduire l'intensité du rayon. Ces photons sont porteurs d'une certaine quantité d'énergie lumineuse.

- Leur second rôle : **transmettre** le message à la suite du cerveau. Dans cette optique, ils contiennent des pigments - la rhodopsine et l'iodopsine - dans des disques qui seront

blanchis par la lumière. Ces disques seront renouvelés par l'épithélium pigmentaire rétinien. Voici l'illustration de la symbiose entre rétine pigmentaire et rétine neurosensorielle.

Notez pour la suite que ces cellules exercent une activité **cyclique**, ce qui les rend acteurs majeurs du rythme de votre vie. Votre rythme circadien. Ils jouent enfin un rôle dans le réflexe pupillaire.

1.1. Les bâtonnets : approximatifs mais cruciaux

Ils sont 120 millions. Ils représentent 95% des cellules photoréceptrices. Ils sont responsables de la vision **nocturne** - ou scotopique - et « grossière ». Ils vous permettent de voir en 150 nuances de gris environ. Et non cinquante. (davantage que cinquante : <https://www.creads.com/blog/inspirations-design/nuances-de-gris>).

De plus, ils ne sont sensibles qu'à la différence entre obscurité et lumière. C'est à dire qu'ils vous permettent aussi de distinguer des **formes**. Ils sont enfin spécialisés dans la vision périphérique, c'est à dire la perception de votre champ visuel.

Pour résumer, ces braves cellules vous permettent de voir presque comme des chats dans la nuit. « Presque », car les chats possèdent beaucoup plus de bâtonnets, ce qui explique leur vision crépusculaire aiguisée.

Où les bâtonnets habitent-ils? Ils tapissent l'intégralité de la rétine, sauf en son centre. Leur défaut : ils sont peu précis (mauvaise résolution).

Leur qualité : ils sont très sensibles, c'est-à-dire adaptés à de très faibles quantités de lumière.

Notez qu'ils ont été découverts en 1876 par Franz Christian Boll (https://fr.wikipedia.org/wiki/Franz_Christian_Boll).

<http://gph.is/2h54ZPi>

Les bâtonnets contiennent un photopigment essentiel : la rhodopsine. Également découverte par Le Docteur Boll.

1.2. Les cônes : rudement précis

Les cônes sont « seulement » 6 millions, et représentent donc 5% des cellules photoréceptrices. Ils sont responsables de la vision **diurne** - ou photopique - et **précise**. Ils vous permettent de voir les couleurs. La vie en rose.

Ainsi, la grande qualité des cônes est de vous autoriser, en principe, la meilleure des acuités visuelles.

En plus d'être aussi sensibles aux détails que notre équipe de rédaction, ce sont ces cellules qui perçoivent efficacement les mouvements.

Leur terrain de jeu? Le centre de la rétine. Ce centre de la vision précise, correspondant à une « tâche jaune », s'appelle aussi **macula**. Et le centre-même de cette macula, une petite dépression centrale, s'appelle...... Fovéa. Et le centre de cette fovéa s'appelle... Fovéola. Cette dernière, la fovéola, ne contient que des cônes, et ne mesure que 0,5 mm. Comme ça, vous le savez. C'est depuis cette zone pourtant inframillimétrique, la fovéa, que provient l'essentiel de l'information visuelle transmise à votre cerveau. Voici une raison d'en prendre soin.

Les seuls défauts que l'on peut trouver aux cônes : ils vieillissent (nous les pardonnons...), et ils sont intrinsèquement fragiles. https://en.wikipedia.org/wiki/Cone_cell
Par exemple, lors d'un décollement de la rétine, la choroïde (tunique vasculaire de l'œil) se détache, et les cônes dégénèrent instantanément. C'est précisément ceci qui explique la baisse rapide d'acuité visuelle.

Les cônes contiennent un photopigment essentiel : la iodopsine (aussi appelée photopsine). Contrairement aux bâtonnets qui ne contiennent qu'un type de rhodopsine, les cônes, eux, ont trois types d'iodopsine.

Ces trois types de pigment vont classiquement répartir les cônes en trois catégories de cellules. Chacune est, grâce à son pigment majoritaire, davantage sensible à une plage de longueur d'onde donnée.

- les cônes **B** - comme Bleu -, sont sensibles aux longueurs d'ondes dites courtes (environ 430nm),
- les cônes **V** - comme Vert -, sont sensibles aux longueurs d'ondes dites moyennes (530 nm),
- les cônes **R** - comme Rouge -, sont sensibles aux longueurs d'ondes longues (560 nm).

Afin de mieux appréhender ces notions, nous vous invitons à vous reporter à la partie traitant du spectre de lumière visible.

C'est cette répartition en trois catégories de cônes qui est à l'origine de la vision trichromatique de l'être humain. Ainsi, vous pouvez reproduire toutes les couleurs à partir du bleu, du vert, et du rouge! Attention, elles ne sont pas à confondre avec les trois couleurs primaires (bleu, jaune, et rouge). Et si tous les cônes sont stimulés à intensité égale, vous voyez alors du blanc. Il s'agit des prémices de la clairvoyante **théorie de trichromie de Young-Helmholtz**, datant de 1802. (https://fr.wikipedia.org/wiki/Th%C3%A9orie_de_Young%E2%80%93Helmholtz).

Vous pouvez retrouver ici la biographie de l'éminent Thomas Young https://fr.wikipedia.org/wiki/Thomas_Young. Ici, vous pourrez lire la biographie de Hermann von Helmholtz, qui est parvenu à vérifier expérimentalement cette théorie en 1859. https://fr.wikipedia.org/wiki/Hermann_von_Helmholtz

La beauté de la Science est qu'elle évolue sans cesse. En 1998, une découverte majeure dans le monde des voies optiques a été faite **par**. Un quatrième type de cône (ou un troisième type de photorécepteur) a été mis en lumière. Mais ses implications sont si fortes d'enseignement que nous gardons le suspense. Nous devons d'abord tâcher de maîtriser quelques notions essentielles.

1.3 Sensibilité et rythmicité

Les photorécepteurs sont des cellules uniques en leur genre.

Par endroits, leur membrane cellulaire se plisse : cela forme des lamelles ou **disques**. Ces disques s'empilent les uns sur les autres, comme une colonne de pièces de monnaie. Or, dans ces disques, sont contenus les fameux pigments visuels (rhodopsine, iodopsine).

Plus cette membrane cellulaire se plie, plus la surface réceptrice augmente. Ceci concerne particulièrement les bâtonnets : ils contiennent en moyenne 2000 disques, et sont ainsi 1000 fois plus sensibles que les cônes.

Or, ces disques de pigment visuel sont périodiquement **renouvelés**. Comme un abonnement quotidien. Comment? Par un mécanisme de phagocytose : phénomène d'ingestion et destruction effectué une cellule. Et cette mission destructrice est justement assumée par... les villosités de l'épithélium pigmentaire rétinien! Schématiquement, les disques des cônes sont phagocytés le soir, et les disques des bâtonnets sont phagocytés le matin. Cette régulation périodique, cyclique, joue un rôle majeur dans ce que l'on appelle communément... Le **rythme circadien**. Cette notion clé est développée ultérieurement.

1.4 Le cycle visuel : biochimie de la phototransduction

Nous vous épargnons le mécanisme complexe du cycle visuel.

Voici notre simplification.

Lorsque les pigments visuels absorbent l'énergie des photons, ils la convertissent en signaux neuronaux. Pour cela, l'opsine ou la rhodopsine contient un chromophore : le **rétinal 11-cis**. Ce chromophore est transformé en rétinol tout-trans. L'opsine est alors « libérée » de son rétinol, et elle devient capable d'entamer une série de réactions chimiques. Les acteurs de cette cascade de réactions sont des protéines et enzymes tels que : la transducine, une phosphodiesterase (enzyme, PDE), le GMP cyclique (GMPc), et des canaux Calcium/Sodium.

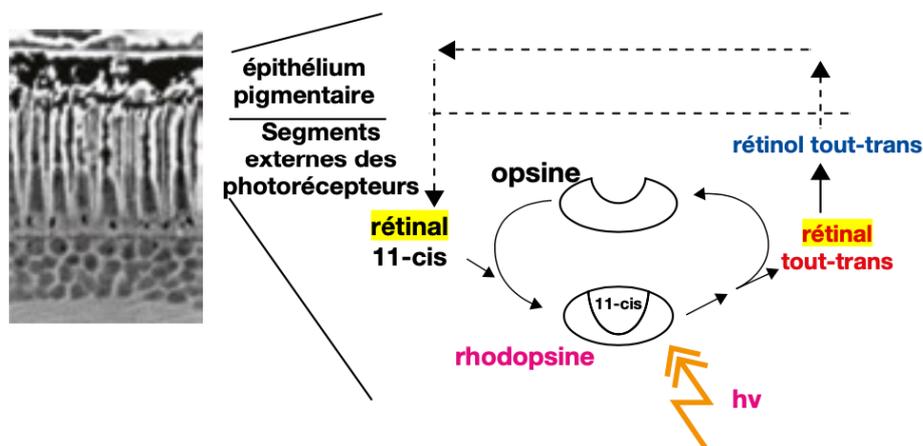


FIGURE 3 : le cycle visuel

Quel est le premier résultat de ce processus?

L'**hyperpolarisation de la membrane** du photorécepteur.

Ceci invite le bâtonnet ou le cône à transmettre alors moins de glutamate dans la fente synaptique. Plus les photons reçus (comptés) par le photorécepteur sont nombreux, moins le relarguage de glutamate dans cette fente est stimulé, et donc plus le signal électrique sera fort. C'est à dire que, dans le cas des cônes, cet abricot que vous voyez sera intensément orange, et non d'un orange pâle.

Enfin, le rétinol tout-trans est converti en rétinol tout-trans, puis est capté par l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Il y sera stocké et réutilisé pour être envoyé à nouveau aux photorécepteurs. Le cycle visuel de la vie!

Si vous souhaitez aller plus loin, vous retrouverez ici des informations complètes sur [la phototransduction](#).

Puis, après la couche des photorécepteurs, les deux couches suivantes sont occupées par des neurones bien spéciaux.

2. Les cellules bipolaires : l'entre-deux

Les cellules bipolaires s'appellent ainsi car elles font le pont entre les cellules photoréceptrices (précédemment décrites) et la couche suivante : les cellules ganglionnaires. Elles ont ainsi « deux pôles ».

Elles se répartissent en cellules horizontales et en cellules amacrines. Nous n'allons pas plus loin dans les détails.

L'information, qui était jusqu'ici lumineuse, commence véritablement son voyage électrique. Ces neurones sont spécialisés dans la vision. Vous comprenez pourquoi la rétine est purement et simplement considérée comme un prolongement du système nerveux! Ou encore « la fenêtre de l'âme ».

Retenez simplement que les cellules bipolaires **transmettent** le message électrique aux cellules ganglionnaires.

3. La porte de sortie vers le cerveau : les ipRGC

Image meme sortie autoroute

Les cellules qui ferment la marche au sein de la rétine sont les cellules ganglionnaires de la rétine.

Répondant aussi au nom de « neurones ganglionnaires de la rétine », ces cellules sont seulement au nombre d'un million par œil. Soit 126 fois moins que les cellules photoréceptrices (bâtonnets et cônes).

Elles font suite aux cellules bipolaires. Avec leurs prolongements nerveux appelés axones, elles se rejoignent toutes au niveau de la **papille optique**. C'est au niveau de cette papille que se forme le **nerf optique**, qui fait le pont jusqu'au cerveau proprement dit.

La papille, légèrement décalée par rapport au centre de la rétine, a une particularité physiologique. Elle est dépourvue de cellules photoréceptrices. Elle forme ainsi ce qui s'appelle la « tâche aveugle ». Vous ne percevez pas de trou dans votre champ visuel? C'est normal, votre cerveau est bien fait : il compense à merveille les informations manquantes.

Selon leurs fonctions et leurs projections cellulaires, les cellules ganglionnaires sont schématiquement séparées en cinq types - que nous ne développons pas :

1. les cellules ganglionnaires « P » (Parvocellulaire, ou midget cells)

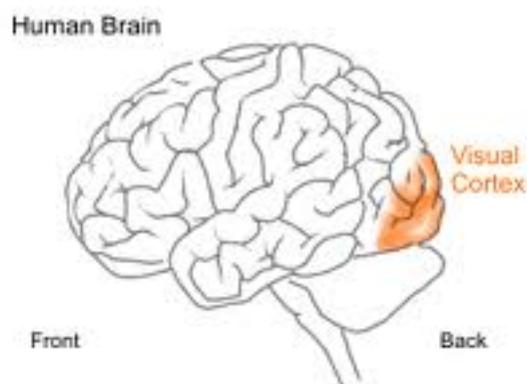
2. les cellules ganglionnaires « M » (Magnocellulaire, ou parasol cells)
3. les cellules ganglionnaires bistratifiées (koniocellulaires)
4. les cellules ganglionnaires responsables des mouvements oculaires saccadés
5. les cellules ganglionnaires **intrinsèquement photosensibles** (ou ipRGC : intrinsically photosensitive retinal ganglion cells).

Ces dernières, les cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (par souci de simplicité, nous les appellerons régulièrement à l'anglosaxonne : ipRGC) sont impliquées spécifiquement dans quatre fonctions, et donc dans quatre pathologies.

- La première, sur laquelle nous reviendrons bien vite, est leur implication dans le signal douloureux de la **migraine**. Elles possèdent des projections spécifiques qui les rendent coupables des crises de migraine déclenchées et exacerbées par la lumière bleue.
- La seconde, sur laquelle nous nous étendrons aussi largement, est leur capacité à entraîner et maintenir le **rythme circadien**.
- La troisième est d'être responsable du **réflexe photomoteur** (ou réflexe pupillaire), qui correspond à la constriction de la pupille lorsqu'elle est exposée à la lumière (myosis). Si la cellule ganglionnaire intrinsèquement photosensible venait à ne plus assurer ses fonctions, il existerait une perte du réflexe photomoteur physiologique. Cela est à l'origine d'une « dilatation pupillaire », ou mydriase.
- La quatrième est leur implication dans la pathologie du **glaucome chronique**. Car en tant que neurones, ces cellules possèdent des « prolongements » appelés axones. En cas de dégénérescence de ces derniers, le nerf optique qu'ils constituent dégénère à son tour. Ceci n'est autre que la marque de fabrique du glaucome chronique

Vous le comprenez, ces cellules ganglionnaires à mélanopsine, et particulièrement leur sous-type « intrinsèquement photosensible » sont d'une importance capitale pour votre organisme. Nous aurons l'occasion de revenir en détails sur leurs implications.

La question reste en suspens : après le nerf optique, où se dirige le message électrique qui me permettra de me représenter mentalement cet abricot?



c. Un objectif : le cortex visuel

La destination de ce message électrique se trouve dans le lobe occipital, à l'arrière du cerveau. Plus précisément, il s'agit du cortex visuel primaire (ou cortex strié, aire V1). Pour y parvenir, l'influx suit le nerf optique, et continue tranquillement son chemin le long des voies optiques : **chiasma**, **corps géniculés**, et enfin le **cortex visuel**. Ce cortex visuel vous permet de **traiter l'information** visuelle, et d'agir ou réagir en conséquence. Pour votre compréhension, nous ne trouvons pas d'utilité suffisante à aller davantage dans les détails du fonctionnement de ces voies visuelles, bien que ces dernières restent indispensables.

Votre compréhension, en revanche, est indispensable. Alors permettez-nous de vous résumer le processus en onze lignes.



Ce qu'il faut retenir de ce chapitre sur la vision

La rétine neurosensorielle, soutenue et encouragée périodiquement par la rétine pigmentaire, reçoit le message lumineux grâce à ses cônes, bâtonnets, et cellules à mélanopsine intrinsèquement photosensibles. Ce message lumineux a une énergie, et donc des conséquences.

Il se passe alors une cascade de réactions chimiques qui impliqueront :

- d'une part la naissance au **message électrique**, transmis aux cellules bipolaires, puis aux cellules ganglionnaires.
- d'autre part des **conséquences photochimiques** sur les cellules qui ont reçu ce message.

L'influx nerveux fait son chemin jusqu'à l'arrière du cerveau, dans le lobe occipital, où se trouve le cortex visuel.

Bravo! Vous êtes dorénavant au clair sur les bases du processus de la vision. Il s'agissait d'un pré-requis essentiel pour aborder la suite sereinement.

Encore un peu de courage, il vous reste deux concepts à maîtriser.

Le premier est biologique : celui du vieillissement normal et pathologique. En effet, toutes les cellules constituant votre organisme, et notamment celles dont nous venons de parler, sont destinées à une chose peu ravissante mais indissociable de la vie : mourir.

2. Le vieillissement à toutes les échelles

Pourquoi l'aborder? Parce que ses implications sont vitales, et parce que ses conséquences sont nombreuses.

Vitales, car sans le vieillissement cellulaire, nos cellules seraient immortelles, ce qui est contraire à la notion de vie telle qu'on la connaît. Oui : le vieillissement cellulaire est un phénomène entièrement naturel.

Lorsque plusieurs cellules perdent leur capacité à mourir de façon programmée et qu'elles constituent une prolifération cellulaire autonome, anarchique, le tissu résultant est un tissu néoplasique (généralement, un cancer).

Vitales, à nouveau, car un excès de vieillissement cellulaire induit potentiellement des pathologies graves ou invalidantes, telles que les maladies dégénératives, cardiovasculaires, ou rhumatologiques.

Nombreuses, car le vieillissement est une évidence qui touche l'intégralité de votre organisme. Les conséquences peuvent donc intervenir en divers systèmes : rétine, système nerveux central, système endocrine, système digestif...

Comment l'aborder?

Pour comprendre la pathologie, il est d'abord requis de connaître les mécanismes physiologiques. Ensuite, il vous sera aisé de constater que la pathologie se résume à un excès de contrainte face aux capacités physiologiques de votre organisme.

a. Concept de vieillissement

Le vieillissement correspond à une détérioration progressive des **capacités fonctionnelles**. C'est un processus intrinsèque, lié à l'âge, impliquant une perte de viabilité et une augmentation de la vulnérabilité. Elle peut faire référence à une cellule isolée tout comme à un organisme entier.

a.1 Un processus inévitable et utile

Pour les organismes multicellulaires, la sénescence est un processus et donc un **destin inévitable**.

Les seuls éléments qui peuvent relativement contredire cela sont au nombre de deux.

D'abord, la sénescence peut être retardée. Par exemple, en 1934, il a été prouvé qu'une restriction calorique pouvait prolonger la durée de vie de 45% (résultats expérimentaux, chez des rats).

Mais véritable exception qui confirmerait la règle serait représenté par l'Hydre, un organisme d'environ 1 centimètre vivant dans les eaux douces, réputé comme « immortel ». Elle introduisait le concept de « sénescence négligeable ». Mais, pour méditer sur ces capacités extraordinaires, nous nous permettons cette parenthèse culturelle.



« Les dieux nous envient parce que nous sommes mortels, parce que chacun de nos instants peut être le dernier, et que tout est beaucoup plus beau car nous sommes condamnés. »

Achille, Guerre de Troie

Revenons à la Science.

Le vieillissement biologique diffère du vieillissement chronologique. En effet, deux organismes de la même espèce peuvent vieillir à des rythmes différents. Ou même, différentes parties du corps peuvent vieillir à des rythmes différents.

Le concept de vieillissement a ainsi donné lieu à des débats sur les **théories de l'évolution des espèces**. Selon certains, tels qu'Auguste Weismann en 1891, premier biologiste à avancer une thèse de l'évolution basée sur la sénescence, cette dernière serait un « déclin analogue à ceux des objets mécaniques, mais avec un processus de mort désigné par la sélection naturelle afin d'éliminer l'organisme vieux, et donc fatigué, d'une population. » Par exemple, une gazelle âgée aura davantage de difficultés à échapper à un lion, tout comme une rétine âgée est beaucoup plus vulnérable face à l'environnement.

Le théoricien de l'évolution George Williams a écrit : "Il est remarquable qu'après un exploit apparemment miraculeux de morphogénèse, un métazoaire complexe soit incapable d'accomplir la tâche beaucoup plus simple de **simplement maintenir** ce qui est déjà formé » Autrement dit, selon lui, il est possible de penser comme curieux que la complexité « miraculeuse » de la vie ne soit finalement pas capable de réussir à se maintenir. Mais peut-être que, justement, cette incapacité de se maintenir est une condition de la vie : laisser la place à ses prédécesseurs.

Or, pour se maintenir, il faut être capable de répondre au stress avec brio.

a.2 Répondre au stress : harmonie ou déséquilibre

Il est possible de penser que le principe même de la vie est indissociable de celui du **conflit**. Dès la naissance d'un être humain, par exemple, le conflit apparaît : le nouveau-né a l'obligation vitale de s'adapter aux nouvelles conditions de vie. Puis, ce conflit se présentera sous différents visages tout au long de sa vie.

La façon de vivre cette « succession de batailles » dépend particulièrement de la capacité d'y répondre.

De quelle nature est l'« agresseur »? D'où vient-il?

Le plus souvent, il s'agit d'un agent physique, psychique, ou émotionnel. Classiquement, son origine se trouve dans **l'environnement** : un lion qui vous court après, un rayonnement de lumière bleue qui attaque votre rétine...

Un stress est une agression de l'organisme entraînant un déséquilibre. Ce déséquilibre doit impérativement être compensé par un **travail d'adaptation** chez « l'agressé-e ». Si les capacités d'adaptation de l'organisme sont suffisantes, cette contrainte est maîtrisée. Cette adaptation peut être une réparation, mettant en jeu tout un système ayant cette fin. Elle peut aussi être un remplacement. Le vieillissement des dents humaines, par exemple, n'est pas représenté par la perte de dents - qui est, au contraire, un phénomène précoce au cours de la vie -, mais plutôt par l'absence de remplacement de celles-ci. Une même contrainte, si elle s'applique sur un organisme plus vieux, plus vulnérable, aura des conséquences tout autres que si elle impactait un organisme véritablement capable d'y répondre.

Si le stress peut être pensé comme un concept physique, psychique, ou émotionnel, vous comprenez dès maintenant l'étendue de ses cibles. Nous allons nous intéresser à la cible biologique la plus décrite au cours d'un phénomène de stress : la cellule. Celle-ci nous donnera les pistes de la compréhension du vieillissement.

b. Expliquer le vieillissement cellulaire

La cellule est l'**unité biologique** fondamentale de tous les êtres vivants. Capable de se reproduire sans intervention extérieure, elle est le composant essentiel de l'organisme par excellence. Elle est capable de **se diviser** de façon autonome. C'est par exemple le cas lorsque la cellule-œuf, résultat de la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde, débute le processus de la vie. C'est encore le cas tout au long de la vie de l'être vivant, lorsque les cellules se renouvellent pour continuellement former les tissus.

1. La théorie de la sénescence cellulaire

1.1 La sénescence répllicative

La théorie de la sénescence cellulaire pourrait avoir des similarités intéressantes avec la théorie de l'évolution des espèces basée sur le vieillissement. Selon certains, la théorie de la sénescence cellulaire postule que le vieillissement de l'organisme est une conséquence de l'accumulation de cellules moins utiles physiologiquement à la survie

de l'organisme. Celles-ci sont alors détectées et prédestinées à un arrêt proche de leurs fonctions. Cet arrêt se caractérise surtout par l'**arrêt de la division** cellulaire. Ainsi, il s'agirait de deux extrémités - l'une à l'échelle cellulaire, l'autre à l'échelle de l'organisme entier - d'un même spectre. Le vieillissement des cellules peut s'apparenter à celui des individus et des populations.

En 1960, deux chercheurs américains - Leonard Hayflick et Paul Moorhead - ont montré que des cellules normales atteignaient un **maximum physiologique** de doublements de la population cellulaire. Ce maximum était d'environ une cinquantaine de divisions. Les cellules étudiées étaient des fibroblastes, constituant les tissus conjonctifs. Une fois cette limite supérieure du nombre de divisions atteinte, les fibroblastes devenaient sénescents. Il s'agit de la sénescence réplivative, ou « **limite de Hayflick** ».

Ceci peut faire penser à hypothèse moléculaire de la sénescence - c'est à dire à une échelle encore plus petite que celle des cellules. Cette dernière concorderait avec une transmission génétique de cette « caractéristique limitante », et serait donc un **facteur interne** et héréditaire du vieillissement cellulaire. Nous sommes en présence d'un facteur de stress qui est indissociable de l'existence d'une cellule.

1.2 Le « phénotype sénescence » : SASP

Mais surtout, il est reconnu que la sénescence cellulaire dépend de **facteurs externes**. Ceux-ci induisent de véritables dommages à la cellule.

De quelle nature sont ces dommages? Les plus étudiés sont des lésions physiques des constituants cellulaires :

- leur noyau s'hypertrophie,
- les mécanismes de protéolyse (segmentation de protéines en petits fragments appelés acide aminés) sont déficients,
- des protéines oxydées s'accumulent, et la formation de pigments (matériel insoluble) comme la lipofuscine s'accumule elle aussi. Cela contribue à un déséquilibre en protéines dans la cellule.
- enfin, la cellule sénescence sécrète certaines protéines témoignant de leur vieillissement. Ce « trait de caractère », si nous pouvons l'appeler ainsi, est appelé par l'acronyme « SASP » : **Senescence-associated secretory phenotype**. Initialement, le SASP est :

- immunosuppresseur (il diminue l'immunité par la sécrétion de TGF- β 1 et le TGF- β 3)
- profibrotique (il participe à la formation d'un tissu dit « cicatriciel », fibreux)
- mais il progresse pour devenir pro-inflammatoire (caractérisé par la sécrétion de cytokines l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-8) et fibrolytique

Image cellule sénescence

Très bien, nous espérons ne pas vous avoir perdu dans ces notions scientifiques. Laissez-vous porter par ces notions, et concentrons-nous sur un constituant encore plus petit que les cellules. Un constituant qui se trouve dans les noyau de ces dernières. Il s'agit du plus petit constituant de l'être vivant : l'acide désoxyribonucléique (ADN).

2. L'ADN contre le temps et l'environnement

image code-barre

Vous pouvez vous représenter l'ADN comme un code-barre qui détermine entièrement l'identité - et même partiellement l'avenir - d'une cellule.

D'un point de vue plus exact et scientifique, l'ADN est une séquence de nucléotides - molécules organiques, composées de différents atomes - qui constitue la grande partie des **chromosomes**. Ces chromosomes sont présents dans les **noyaux** des cellules vivantes, et portent les caractéristiques génétiques de la cellule (l'identité dont nous parlons quelques lignes plus haut). Ces caractéristiques génétiques déterminent une part immense des « qualités et défauts » de la cellule en question.

Or, c'est au niveau de cette séquence d'ADN, cet endroit infiniment petit, qu'ont lieu des **conflits**. Ces mêmes conflits, dont nous vous parlions tout à l'heure! Ils ont principalement lieu à l'interface entre l'environnement et la vie. Ils vont déterminer l'avenir des cellules et donc celui de l'organisme qu'elles forment.

Or, vous le savez, dans un conflit, il existe généralement un-e attaquant-e et un défenseur-euse.

Du côté de la défense, il s'agit dans notre cas de toute la complexité biologique - génétique, moléculaire, cellulaire, ... - d'un être vivant. Protéines, enzymes, pigments cellulaires, cellules immunitaires... Chacun joue un rôle crucial et complémentaire. Du côté de l'attaque, nous choisissons de schématiser celle-ci en quatre groupes.

3. Expliquer le vieillissement

- Par le raccourcissement des télomères

Nous allons vous parler d'un phénomène peu connu du grand public, mais ne prenez pas peur. Il s'agit du raccourcissement des télomères.

De quoi parle-t-on?

Un télomère est une extrémité d'un chromosome. Le plus souvent, ce télomère n'intervient pas dans l'encodage des informations génétiques (il ne détermine pas le « code barre »), mais il choisit en revanche la stabilité du génome. C'est à dire qu'il permet la stabilité de l'ensemble des chromosomes. Donc, bien qu'il ne crée pas les nucléotides de l'ADN, il reste très important pour l'information génétique.

Avec le temps, ces extrémités de chromosomes se raccourcissent. Par cet effet, le télomère ne peut plus jouer son rôle « stabilisateur ». La cellule interprète l'absence de stabilisation comme une lésion de son ADN. Elle choisit alors d'entrer en sénescence et arrêter sa propre croissance et induire sa propre mort. Cette mort est prévue, elle est programmée, ce qui lui vaut le surnom d'« apoptose ».

Quelles causes?

Le **temps** qui passe ne serait pas la seule cause de cette déstabilisation d'origine télomérique. Une étude danoise portant sur près de 65 000 personnes a montré que la réduction de taille des télomères était aussi associée, en plus de l'âge : à l'index de masse corporelle (IMC), au sexe masculin, à la pression artérielle systolique, à la

consommation de tabac et d'alcool, au stress. En résumé, son association à la **sédentarité** est fortement suggérée. Elle serait aussi associée aux cancers.

Quelles conséquences?

Comme elles touchent toutes les cellules de l'organisme, les conséquences sont très nombreuses.

Par exemple, un raccourcissement accru des télomères serait un marqueur de risque de maladies **cardiovasculaires** et de vulnérabilité aux infections. Une étude chez 143 hommes de plus de 60 ans a montré que le risque de mortalité par maladie cardiovasculaire était 3,4 fois plus élevée en cas de raccourcissement télomérique accru, et le risque de mortalité par une infection 8,5 fois plus élevé.

Vous souvenez-vous de la limite de Hayflick et du résultat expérimental des 50 divisions maximales pour les fibroblastes? Celle-ci représentait la sénescence répliquative. Et bien, cette même sénescence répliquative n'est autre que le résultat du raccourcissement des télomères.

Autre conséquence, il arrive que certaines certaines cellules mutent (voir ci-dessous la notion d'ADN). Ainsi, elles échappent aux mécanismes de contrôle de la sénescence répliquative. Autrement dit, elles « cachent leur vieillesse » à l'organisme! Devenant quasiment immortelles, elles continuent de proliférer et deviennent des cellules **cancéreuses**. Il a été décrit que, dans 85% des tumeurs, cette évasion de la sénescence cellulaire provient de l'activation de certains gènes d'enzyme appelés télomérase.

D'accord, le raccourcissement des télomères cause des dommages à l'ADN. Mais la sénescence cellulaire dépend-elle aussi d'autres phénomènes que le raccourcissement de l'extrémité des chromosomes?

Oui, et, encore une fois, par des mécanismes qui impactent l'ADN.

- Par les oncogènes, la fusion cellulaire, et le défaut d'autophagie

Il existe encore quatre mécanismes connus comme étant à l'origine de lésions de l'ADN. Nous choisissons de n'expliquer que succinctement les trois premiers.

1. L'activation d'oncogènes

Ces gènes déstabilisent le génome, induisent des mutations, et sont connus pour être à l'origine de cancers. Lorsqu'ils sont exprimés de façon chronique, ils sont associés à une activation de la sénescence cellulaire. Les deux exemples les plus étudiés et connus sont BRAFV600E et Ras.

Nous n'irons pas plus loin dans les détails!

2. La fusion cellule-cellule (fusion cellulaire, ou hybridation cellulaire)

L'objectif principal de celle-ci serait de reprogrammer l'expression génétique cellulaire. Cependant, en fonction de l'intensité de cette fusion, le résultat peut être bénéfique pour l'organisme tout comme il peut lui être délétère.

3. Le défaut d'autophagie

Le concept d'autophagie revient à « se manger soi-même ». Pour la cellule, ou l'un de ses organites, ce processus a lieu à travers l'action de ses propres organites, les lysosomes. Par exemple, il s'agit d'un mécanisme connu pour l'un des organites cellulaires connus : la mitochondrie. Cette mitochondrie est l'actrice majeure du métabolisme énergétique et aérobie de la cellule. Lorsqu'elle devient dysfonctionnelle - pour une raison ou pour une autre! -, la mitochondrie est susceptible de générer du stress oxydant (ou stress oxydatif, concept abordé ci-dessous). Ce stress est délétère pour la cellule. La cellule est alors capable de le détecter, et d'actionner « l'autophagie des mitochondries », autrement dit la « mitophagie ». Ainsi, elle se protège elle-même du stress oxydant.

Ces trois mécanismes sont à l'origine d'une destabilisation du génome

- Par l'oxygène

Nous allons vous parler d'un phénomène un peu plus célèbre : celui des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Ils ont plusieurs autres noms : espèces réactives de l'oxygène (ERO), ou reactive oxygen species (**ROS**) pour les anglosaxons. Nous les désignerons par cette dernière appellation : ROS.

Les ROS désignent un ensemble d'entités chimiques qui sont oxygénées : on parle de radicaux libres, ions oxygénés, peroxydes.

Physiologiquement, leur production endogène naturelle provient ne cause pas de lésion majeure. Elles jouent un rôle important dans le **métabolisme aérobie** (métabolisme de l'oxygène) et la communication entre les cellules.

Mais la caractéristique commune de ces espèces chimiques est qu'elles sont très réactives. Or, ce qui est puissant est potentiellement dangereux... En effet, leurs conséquences sur l'organisme peuvent être larges et intenses. Elles sont capables d'**oxyder** d'autres molécules ou atomes. L'oxydation est une réaction chimique au cours de laquelle un atome d'oxygène se greffe à un autre composant - dit oxydé. Par exemple, dans le cas du fer, son oxydation peut détruire le portail de votre garage.

De même que pour le portail de votre garage constitué de fer, les ROS peuvent s'attaquer aux portails des cellules - les membranes cellulaires, constituées de lipides -. Elles peuvent aussi altérer les protéines, et enfin... l'ADN.

Ces notions sont abordées en détails dans la partie 1.4, mais en voici un aperçu.

En subissant ces dommages, l'ADN voit apparaître des **mutations** qui empêcheront sa réplication. Or, la réplication de l'ADN est un phénomène vital en vue de la distribution du matériel génétique lors de la future division cellulaire en deux cellules filles.

Parfois, ces dommages causés à l'ADN peuvent être réparés. Mais dans le cas contraire, surtout s'ils sont intenses ou chroniques, ils s'accumulent avec le temps. Cela nuit à l'activité puis à la viabilité de la cellule. Elle choisira alors d'émettre des signaux indiquant qu'elle est en mauvaise santé. Enfin, elle programmera sa propre mort. Il s'agit là de l'une des explications les plus reconnues de la sénescence cellulaire.

Au final, la santé cellulaire est régulée par un certain nombre de processus biologiques cellulaires. Des voies de régulation génétique conservées coordonnent des processus distincts du vieillissement cellulaire pour maintenir la santé cellulaire. Étant donné que la santé cellulaire est régulée sur un large éventail d'échelles, de l'échelle moléculaire à l'échelle cellulaire, et à travers chaque division spatiale de la cellule, les processus de régulation de la santé cellulaire sont liés : une mauvaise qualité des protéines entraîne des organites défectueux, des organites défectueux entraînent une augmentation des ROS, et une augmentation des ROS entraîne une baisse supplémentaire de la qualité des protéines. Chacun de ces processus est lié à la régulation du vieillissement au niveau cellulaire, ce qui se répercute finalement sur le contrôle du vieillissement de l'organisme entier.

La compréhension des processus de régulation globale qui contrôlent la santé de la cellule conduira à une meilleure compréhension du vieillissement, ce qui pourrait nous permettre de mieux traiter et prévenir les maladies dégénératives liées au vieillissement, comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, les maladies de sénescence incorrecte ou d'échec de la sénescence, comme le cancer, et de ralentir le vieillissement lui-même, améliorant ainsi la qualité de vie avec l'âge.



Ce qu'il faut retenir de ce chapitre sur le vieillissement cellulaire

Votre organisme est fait de cellules. Or, les cellules **vieillissent**.

C'est un phénomène **naturel** et utile servant à la sélection naturelle, et surtout inévitable : « le temps passe ».

Le principe de sénescence répliquative découvert par Hayflick explique qu'il est lié à l'arrêt programmé d'une fonction cellulaire majeure : la division.

Les cellules sénescents sont reconnaissables par un « phénotype » - une étiquette - surnommé « SASP ». C'est-à-dire qu'elles ont des marqueurs à différentes échelles affichant leur vieillesse.

Mais c'est aussi un phénomène qui peut être **pathologique**, si le stress appliqué aux cellules dépasse leurs capacités d'adaptation. Et cela dépend notamment de l'environnement auquel vous choisissez - ou non - de soumettre vos cellules.

Lorsqu'il est excessif, les cellules meurent trop vite et/ou en trop grand nombre.

Lorsqu'il est déficient ou insuffisant, les cellules deviennent « biologiquement immortelles », c'est à dire cancéreuses.

L'**explication** de la sénescence cellulaire est multiple et reste un sujet actif de recherche. Les voies les plus connues sont souvent intriquées mais parfois indépendantes :

- **lésions de l'ADN**

- raccourcissement des extrémités des chromosomes (télomères)
- activation d'oncogènes
- fusion cellulaire
- défaut d'autophagie
- accumulation de Reactive Oxygen Species (ROS), responsables de **stress oxydant**.

Bien que nous ayons cités des conséquences cardiovasculaires et tumorales de ce processus de sénescence, nous ne saurions limiter son implication à ces seules conséquences. Ce ne sont que des exemples mieux étudiés que d'autres. En effet le vieillissement cellulaire est probablement corrélé à une proportion majeure des maladies déjà connues : maladies neurodégénératives, métaboliques, insuffisances d'organes.

Bien.

Vous avez réussi à nous suivre jusqu'ici. Vous êtes au clair sur la vision et le vieillissement des cellules. À présent, laissez-nous vous faire voyager dans une explication plus détaillée d'un mécanisme capital. Un mécanisme qui n'a seulement été effleuré du doigt jusqu'ici : le stress oxydant.

3. Le stress oxydant

Le stress oxydant, aussi appelé stress oxydatif, est l'un des piliers du mécanisme de nombreuses maladies. Il explique aussi les bienfaits des anti-oxydants les plus célèbres. Nous avons pensé nommer ce chapitre « Stress oxydant, le combat du troisième millénaire », mais notre responsable éditorial ne nous a pas donné son feu vert. Vous le savez déjà : **le stress excessif ou chronique est rarement recommandable**. Peut-être ressentez-vous déjà du stress au quotidien, et votre bon sens vous fait comprendre de quoi nous parlons.

Et bien, pour les cellules, c'est le même combat.

Pour autant, l'organisme est montré parfois des mécanismes qui peuvent sembler paradoxaux. **Le stress oxydant est indissociable de la vie**. Il est utile à de nombreuses fonctions cellulaires que nous allons détailler. C'est seulement lorsqu'il est excessif, chronique, ou lorsque les cellules ne peuvent pas y réagir avec suffisamment de panache, que les conséquences deviennent pathologiques. S'il est totalement insuffisant, le résultat est, là-encore, pathologique. Autrement dit, il s'agit d'une question d'équilibre.



a. Les Reactive Oxygen Species (ROS)

Nous vous avons déjà présenté les ROS au cours des pages précédentes. Laissez-vous guider dans les détails passionnants de ces espèces réactives.

Vous souvenez-vous de notre référence au film Troie? Nous nous permettons d'y refaire allusion. 🛡️ L'armée grecque avait un soldat renommé : Achille.

Et bien, le stress oxydant a aussi son soldat. À vrai dire, ils sont plusieurs : **les ROS**.

a.1 ROS endogènes et exogènes

Le mécanisme des lésions oxydatives repose sur des espèces que nous vous avons déjà présentées : les **ROS** (Reactive Oxygen Species, ou Dérivés Réactifs de l'Oxygène - DRO). Nous les avons introduit lors des explications du vieillissement cellulaire.

Un(e) ROS, qu'est-ce-que c'est?

Ce sont des **molécules hautement réactives** formées en raison de leur affinité pour des électrons du dioxygène (O_2). Nous choisissons de vous présenter les exemples ci-après, une fois les mécanismes éclaircis.

Ce qu'il faut simplement retenir des lignes ci-dessus, c'est que ces molécules sont hautement réactives. Et donc que chacune de leur action aura des conséquences - une réaction - de force égale.

1. Définitions préalables : de l'atome à l'oxydation

Un **atome** est un le constituant premier de la matière et a la particularité d'être si petit qu'il est indivisible.

Son noyau est constitué de protons (charge électrique positive) et de neutrons (charge neutre). Vous remarquez qu'il n'y a pas de charge négative! Pour cela, il possède autour de lui une **orbitale**, qui est une fonction mathématique. Elle décrit le comportement ondulatoire d'une particule bien connue qui gravite autour de lui. Un peu comme la lune gravite autour de la Terre. Ici, la lune est représentée par un (ou plusieurs) **électron(s)**. Il s'agit d'une particule élémentaire, chargée d'électricité négative, qui gravite autour du noyau de l'atome.

Mais la vie n'est pas un long fleuve tranquille. Les électrons ne gravitent pas toujours autour des mêmes noyaux d'atomes. Et vous connaissez probablement l'expression « **électron libre** ». Continuellement, surviennent une succession de **réactions**.

Intéressons-nous à la réaction d'**oxydoréduction**, ou réaction redox. Au cours de celle-ci se produit un transfert d'électrons entre deux espèces chimiques. Deux résultats :

- le composé qui capte les électrons est appelé « oxydant » : il est réduit,
- le composé qui cède les électrons est appelé « réducteur » : il est oxydé.

Intéressons-nous au cas de l'oxygène - ou dioxygène (O_2) -. Il possède deux électrons non appariés sur des orbitales séparées, dans sa couche électronique externe. Cette structure électronique rend **l'oxygène très amateur d'électrons**. Il va ainsi voler les électrons de certaines espèces (ou composés). En perdant ces derniers, les espèces qui se sont faites « voler » sont déçues d'avoir perdu leurs électrons. En conséquence, elles deviennent très réactives. Et beaucoup plus réactives que l'oxygène, qui leur a pourtant donné naissance. Elles deviennent alors... des ROS.

Voici quelques exemples des ROS les plus connus :

- les radicaux libres, tel que le radical hydroxyle
- l'ion superoxyde
- l'oxygène singulet
- les peroxydes
- l'alpha-oxygène ($\alpha-O$).

2. Et d'où viennent les ROS?

2.1 De vous-même!

Bien que vous imaginiez déjà les ROS comme des molécules mal-intentionnées, sachez qu'elles font d'abord partie de la physiologie. Pourquoi? Car les réactions d'oxydation (ou oxydoréduction) ont continuellement lieu dans votre organisme.

La production endogène de ROS peut provenir :

1. Des mitochondries des cellules

Ces dernières sont les « centrales énergétiques » des cellules. Autrement dit, des organites spécialisés dans le métabolisme aérobie (métabolisme de l'oxygène). Elles ont le rôle de générer la majeure partie de son énergie sous forme d'adénosine triphosphate - ATP. Ce sont elles qui vous permettent de contracter vos muscles, respirer, et de faire bon nombre d'autres choses utiles à la vie des cellules. Dans les mitochondries se passent une multitude de réactions d'oxydation, conduisant à la formation de ROS.

C'est dans ce « **temple de l'oxygène** » - la mitochondrie - que les ROS participent activement au métabolisme de l'oxygène. En effet, ces dernières y jouent le rôle d'intermédiaire à de nombreuses réactions. La respiration cellulaire est le premier mécanisme de production connu de ROS. Ainsi, principalement parce que vous respirez - nous l'espérons -, vous êtes une source naturelle de ROS.

2.2 D'autres composants cellulaires producteurs de ROS

Nous pouvons citer le **réticulum endoplasmique**, les enzymes du **cytoplasme** cellulaire, et la **membrane** cellulaire.

Le réticulum endoplasmique est un organite impliqué dans la biosynthèse des protéines. Le cytoplasme est la partie extérieure au noyau cellulaire, principalement composé d'eau et de protéines, et donnant la forme de la cellule à travers son cytosquelette. La membrane cellulaire est comme le portail ou l'enveloppe de la cellule permettant de la protéger de son environnement.

2.3. Des tissus stéroïdogènes : le **cortex de la surrénale**, **l'ovaire** et le **testicule**

Une autre source de production de ROS dans les cellules est constituée par les tissus stéroïdogènes. Dans ces tissus, la production de stéroïdes est à l'origine de réactions d'oxydation créant des ROS.

Comment cela se passe-t-il?

Les réactions d'oxydoréduction déjà décrites sont catalysées par des systèmes mitochondriaux qui dépendent du transfert d'électrons d'une molécule à une autre. Dans ce cas précis, il s'agit d'un transfert du NADPH au P450. Nous vous rappelons qu'au

cours de ce processus, certains électrons "fuient" et sont captés par le dioxygène (O₂). Cela a pour effet de produire une ROS : le superoxyde. Vous pouvez aussi noter que les mitochondries participent en soi à la stéroïdogénèse.

Pour faire face à ces ROS, les tissus stéroïdogènes ont une forte concentration locale en **antioxydants** tels que :

- certaines vitamines : la vitamine A (β-carotène), vitamine C (acide ascorbique), et E.
- des enzymes anti-oxydantes : glutathion peroxydases, peroxiredoxines.

Nous aborderons à nouveau de ces mécanismes de défense anti-oxydante, de leurs sources et de leurs intérêts pour l'organisme.

2.4 Des **cellules immunitaires**

Les ROS sont aussi produites au cours de la signalisation des cellules immunitaires. La voie impliquée est appelée « NOX », ou **voie NADPH Oxydase**. Elle se situe sur la face externe de la membrane des cellules.

Les cellules immunitaires bien connues pour être concernées par cette production sont les **phagocytes**. Il s'agit de cellules qui ont pour fonction, entre autres, de manger d'autres cellules, déchets ou composés. Parmi elles, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles et les macrophages produisent des ROS lorsqu'ils sont stimulés.



Ce qu'il faut retenir de la production des ROS

La production endogène de ROS vient principalement de :

- la respiration cellulaire **mitochondriale**,
- la production de **stéroïdes** : par la surrénale, les ovaires, les testicules,
- la voie **NOX** située dans la **membrane** cellulaire : notamment par les cellules immunitaires.

2.5 La stimulation exogène de la formation de ROS

La formation de ROS peut être induite par une variété d'agents externes, tels que :

- les rayonnements ionisants (radiations),
- les polluants,
- les métaux lourds,
- le tabac,
- la fumée,
- des médicaments : l'halothane notamment, et certains antibiotiques.

Concernant les rayonnements induisant la production de ROS, nous pouvons retenir :

- les rayonnements cosmiques,
- la radioactivité,

- les rayonnements électromagnétiques : rayons gamma, rayons X, **rayons ultra-violets, lumière bleue**.

Nous reviendrons sur ces notions en temps propice, dans quelques pages.

3. Les ROS ont des missions physiologiques

Nous avons déjà touché du doigt certains aspects de leur production et de leurs fonctions. Vous savez donc que les ROS sont produits par le métabolisme normal et sont impliquées dans des conditions physiologiques.

Les cellules les plus productrices de ROS sont les hépatocytes (cellules du foie) et les macrophages (cellules inflammatoires). En outre, elles induisent la différenciation et l'apoptose des cellules, contribuant ainsi au processus naturel de vieillissement.

Les missions physiologiques des ROS les plus décrites sont :

1. la signalisation cellulaire

À l'intérieur des cellules, les ROS fonctionnent comme des « seconds messagers ». Elles activent de multiples voies de transduction d'un signal à l'intérieur de la cellule. Cela facilite les actions de diverses molécules (facteurs de croissance, cytokines), ou encore la signalisation calcique.

Une bonne signalisation cellulaire participe à l'équilibre du milieu biologique, abordé dans le point suivant.

2. l'homéostasie du milieu biologique

Il s'agit d'un état de stabilité des conditions internes de l'organisme (physiques et chimiques).

3. la communication entre les cellules

Elle permet aux cellules de s'organiser entre elles, et de former des tissus idéalement sains et fonctionnels.

4. la différenciation cellulaire, vieillissement et apoptose

5. la contraction musculaire, régulation du tonus vasculaire

6. une activité bactéricide et bactériostatique

En tant que composés présents à des taux faibles et stables dans les cellules normales, **les ROS sont indispensables** au fonctionnement cellulaire ainsi à celui d'un organisme entier. Mais, encore une fois, dans l'organisme, tout est une question d'harmonie...

a.2 Le déséquilibre en ROS

La limite entre les effets bénéfiques et ceux pathologiques des ROS survient lorsque l'**équilibre physiologique** est rompu. C'est dans le cas d'une balance excédentaire en

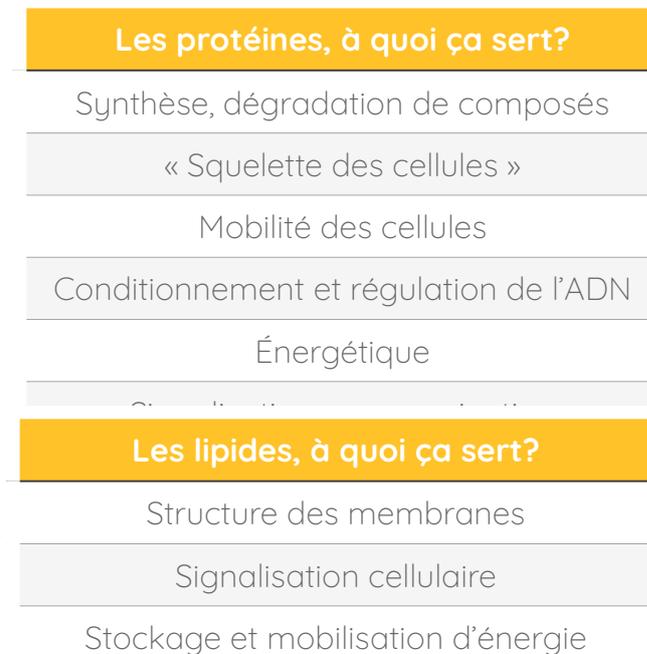
ROS dans les cellules que ceux-ci deviendront toxiques pour l'organisme. Cette toxicité survient schématiquement dans deux cas :

- lorsque la production de ROS est incontrôlée,
 - lorsque l'élimination des ROS par le système antioxydant est inefficace ou dépassée.
- Dans ces deux cas, l'effet résultant est une augmentation du stress oxydant.

2.1 Facteurs de stress

Il existe un continuum entre l'échelle microscopique des cellules et celle de l'organisme entier. Les conditions environnementales (exogènes) ou intrinsèques (endogènes) qui favorisent le déséquilibre d'une simple cellule peuvent être les mêmes que celles qui déséquilibrent l'organisme entier.

Les facteurs endogènes et exogènes de stress sont listés ci-dessous (liste non exhaustive) :



Facteurs endogènes de stress	Facteurs exogènes de stress
Inflammation	Rayonnements UV, lumière bleue
Infection	Chaleur, sécheresse, froid, salinité
Carence en nutriments	Toxicité des métaux
Troubles du sommeil	Bruit
Altération de l'homéostasie hormonale	Tabac, polluants, fumée

Facteurs endogènes de stress	Facteurs exogènes de stress
Hyperglycémie	Facteurs psychologiques
Facteurs psychologiques	Exercice physique intense
Cancers	Déséquilibre alimentaire

Certaines sources de stress sont étroitement corrélées à une augmentation de la production de ROS. Par exemple, les **rayonnements** ionisants, la chaleur, la sécheresse, le froid, la salinité, les métaux lourds, le stress chronique, mais aussi l'inflammation, les infections, l'hyperglycémie, les cancers.

b. Le stress oxydant... à l'échelle cellulaire

L'un des principaux facteurs contribuant aux dommages oxydatifs est le radical **superoxyde**, qui, comme vous le savez maintenant, s'échappe du métabolisme des mitochondries. Il se convertit ensuite en **peroxyde d'hydrogène** (H₂O₂). Le peroxyde d'hydrogène est capable de voler des électrons à d'autres molécules. Il oxyde donc ces molécules, altérant les fonctions de celles-ci.

Lorsque la concentration intra-cellulaire en ROS - comme le superoxyde - augmente, elle est susceptible de dépasser les capacités de la cellule à réparer ces lésions (par des enzymes telles que la catalase ou la superoxyde dismutase - SOD). Il s'agit d'un déséquilibre entre oxydants et antioxydants. C'est alors que les radicaux libres s'accumulent. La cellule se retrouve **endommagée**, et ce, surtout si la source de production des ROS est augmentée de façon intense ou chronique.

À l'échelle cellulaire, les effets néfastes spécifiques du stress oxydant sont principalement au nombre de quatre.

1. des dommages à **l'ADN** ou à l'ARN
2. l'oxydation des acides aminés dans les **protéines**
3. l'oxydation des acides gras polyinsaturés dans les **lipides** : peroxydation des lipides
4. accessoirement, la désactivation d'enzymes spécifiques (par l'oxydation de leurs cofacteurs)

Source : Brooker RJ (2011). Genetics: analysis and principles (4th ed.). McGraw-Hill Science.

Généralement, la combinaison de ces lésions spécifiques conduit à une fragilisation grandissante et au **vieillessement prématuré** de la cellule cible, puis à sa mort.

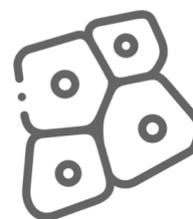
Stress oxydant



ADN



Protéines



Lipides de la **membrane cellulaire**

Mutations

Peroxydation lipidique

b.1 Dommages ADN et ARN

L'ADN (Acide Désoxyribonucléique) est une grande molécule (macromolécule) située dans le noyau des cellules vivantes, ayant la particularité d'être acide. Sa plus grande caractéristique est de constituer les **chromosomes** et donc de porter avec lui les **caractères génétiques** de l'être vivant.

Pour porter ces caractères génétiques, l'ADN se compose d'une succession de **nucléotides**, répartis au nombre de quatre : adénosine, cytidine, guanosine, thymidine. C'est leur enchaînement qui constitue l'information génétique.

Or, les ROS sont capables d'**oxyder ces bases** de l'ADN cellulaire. Chaque base simple de l'ADN peut être lésée : la désoxyadénosine (base adénine), la désoxythymidine (thymine), la désoxyguanosine (guanine), la désoxycytidine (cytosine).

En subissant ces dommages, l'ADN voit apparaître des **mutations** qui empêcheront sa réplication. Or, la réplication de l'ADN est un phénomène vital en vue de la distribution du matériel génétique lors de la future division cellulaire en deux cellules filles.

Si les lésions ne sont pas réparées par les systèmes de défense cellulaire, les mutations persistent, s'accumulent, puis se transmettent d'une cellule à une autre au cours des divisions.

Cela nuit à la l'activité puis à la viabilité de la cellule. Elle choisira alors d'émettre des signaux indiquant qu'elle est dysfonctionnelle et/ou en mauvaise santé. Enfin, elle programmera sa propre **mort**.

Il s'agit là de l'une des explications les plus reconnues de la sénescence cellulaire.

Des progrès importants ont été réalisés dans la mesure précise des lésions de bases générées par oxydation dans l'ADN des cellules.

Cette étude, par exemple, a identifié certains territoires particulièrement ciblés dans l'ADN, tels que le 2-désoxyribose. Les nucléotides peuvent être aussi modifiés par

l'apparition d'aldéhydes réactifs provenant de la dégradation d'hydroperoxydes lipidiques (des lipides qui ont été oxydés - notion abordée ultérieurement). Pour la compréhension de la suite, sachez que l'ADN est destiné à être transcrit en ARN messenger dans le noyau. Cet ARN messenger est ensuite « modifié » (maturation post-transcriptionnelle), sort du noyau pour investir le cytoplasme, où il est « traduit » en protéine. Un assemblage de nucléotides (trois nucléotides, plus précisément) appelé codon, donnera un **acide aminé**. Ceux-ci, une fois assemblés, forment les protéines.

b.2 Dommages protéiques

Les protéines sont donc formées d'**acides aminés**, eux-même provenant de la traduction d'ARN messenger, qui eux-même proviennent de la séquence d'ADN précédemment abordée. Message à retenir : **un ADN en bonne santé donnera généralement une protéine en bonne santé**. L'inverse est également vrai.

Or, vous vous doutez que les protéines ont des fonctions vitales. Elles assurent d'innombrables missions au sein de la cellule et des tissus. Elles font littéralement fonctionner la merveilleuse physiologie de l'organisme, notamment par leurs :

- fonctions **enzymatiques**, permettant les réactions chimiques : dégradation de composés, ou synthèse de composés
- fonctions **structurelles** : impliquant le cytosquelette des cellules (actine, collagène...)
- fonctions de **mobilité** : myosine
- fonctions de conditionnement de **l'ADN** : histones
- fonctions de **régulation** de l'expression génétique : facteurs de transcription
- fonctions **énergétiques** : ATP synthase
- fonctions de **signalisation** cellulaire : récepteurs membranaires.
- fonctions de **communication** intercellulaire : chimiokines, par exemple.

Or, lorsque ces petits acides aminés sont oxydés, ils deviennent irréversiblement inactifs. C'est-à-dire qu'ils deviennent indisponibles à la synthèse de protéines, ou dysfonctionnels.

Cela mène donc à une dysfonction partielle voire une perte d'activité totale de la protéine lésée. Les conséquences dépendent de la protéine concernée. Dans tous les cas, une protéine dysfonctionnelle ou lésée est un problème majeur dans l'organisme, source de pathologies.

b.3 Dommages lipidiques

Les lipides constituent votre **matière grasse**. Ils sont principalement représentés par les acides gras et leurs dérivés (triglycérides, phospholipides).

Pour les plus pointilleux·ses, les lipides ne concernent pas que les acides gras et leurs dérivés, mais également leurs métabolites comme le **cholestérol**.

Si vous pensez qu'il faut vous débarrasser des lipides, vous vous trompez!

Les lipides sont indispensables :

- aux structures biologiques (cellules, organites), en particulier au niveau des membranes,
- à la signalisation cellulaire : c'est la signalisation lipidique.
- au stockage de l'énergie : c'est la lipogénèse. Cette énergie sera ensuite utilisable!

D'autant que certains lipides sont « rares », dans le sens où ils ne sont retrouvés que dans l'alimentation. Ce sont les acides gras essentiels, au nombre de deux :

- acide alpha-linolénique (de la fameuse famille des oméga 3)
- acide linoléique (de la famille des oméga 6).

Impact délétère général du stress oxydant	
Accélération du vieillissement	Maladies rénales : - néphropathie diabétique, - insuffisance rénale chronique
Vision : - DMLA, - cataracte	Maladies inflammatoires : - polyarthrite rhumatoïde, - maladie de Crohn
Neurodégénératif	Système immunitaire
Cancers	Grossesse Maladies néonatales
Cardiovasculaire	Infertilité masculine
Diabète	Psychiatrique
Maladies respiratoires : - asthme, - BPCO	Dysimmunité

Très bien. Et que font les ROS aux lipides?

Vous vous en doutez maintenant : les ROS vont **oxyder** les lipides, et ainsi affecter particulièrement la **membrane des cellules**.

Or, cette dernière a des fonctions vitales :

- Elle sépare le contenu cellulaire du milieu extérieur.
- Elle maintient la communication de la cellule avec le milieu extérieur (extracellulaire).
- Elle choisit d'autoriser ou refuser le passage à certaines substances.

- Elle stabilise la composition du milieu intracellulaire.

Et si les lipides de la cellule - en particulier ceux de sa membrane - sont lésés... Alors la cellule est lésée.

Comment se déroule ce phénomène de « peroxydation lipidique » ?

L'Histoire se répète. Il s'agit encore une fois, pour les ROS, de « voler » des électrons. Mais cette fois-ci, leur victime sont les lipides. Cela se déroule par une réaction en chaîne des radicaux libres, touchant particulièrement les **acides gras polyinsaturés**. Pourquoi eux? Car ils contiennent de multiples double-liaisons entre lesquelles se trouvent des « ponts méthylène » (-CH₂-). Ce sont justement ces ponts méthylènes qui possèdent des atomes particulièrement réactif : l'**hydrogène**. Comme toute réaction radicalaire, la réaction comporte trois grandes étapes bien décrites :

1. l'initiation,
2. la propagation,
3. la terminaison.

Le résultat? Il est connu sous le nom (logique) de **peroxyde lipidique** ou produit d'oxydation lipidique (POL).



Ce qu'il faut retenir : stress oxydant et cellules

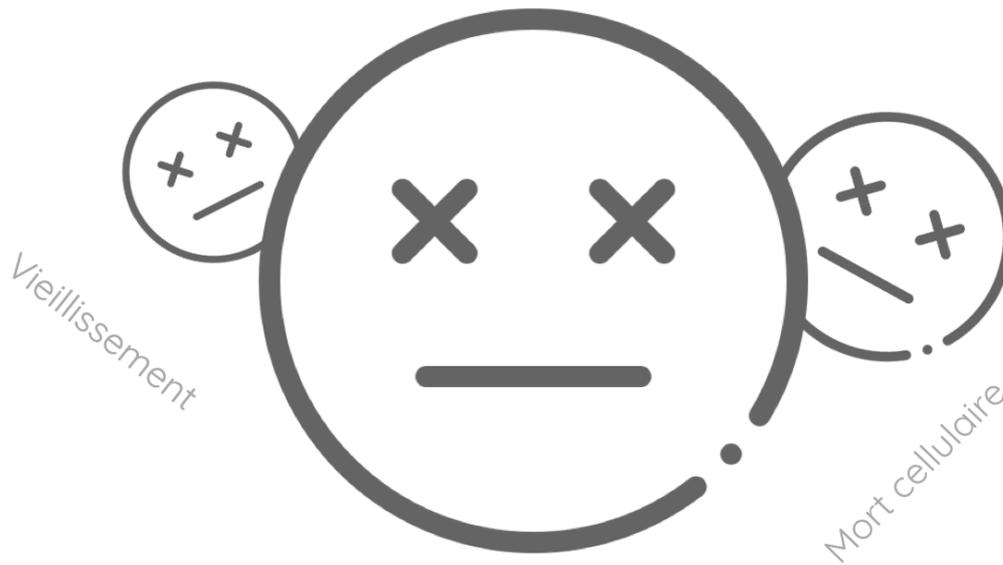
Ce qui compose les cellules (**ADN, protéines, lipides**) est sensible au stress oxydant, en particulier dans les milieux très oxygénés comme la **rétine**.

Or, l'ADN, les protéines, et les lipides, ont d'innombrables fonctions vitales (à découvrir ci-dessus).

Si ce stress est excessif par rapport aux facultés de défense anti-oxydante de la cellule, celle-ci est vouée à :

1. la perte de ses fonctions (partielle ou totale),
2. le vieillissement prématuré,
3. la mort cellulaire programmée.

Nos trente mille milliards de cellules...



...sujettes au stress oxydant.

c. Le stress oxydant et la santé

Quelles sont les conséquences d'un stress oxydant incontrôlé sur la santé?

c.1 Accélération du vieillissement

Les dommages oxydatifs causés par les ROS sont un facteur important du **déclin des fonctions physiologiques**.

En ce sens, des études ont modifié le génome d'animaux afin d'étudier les effets de l'absence d'enzymes anti-oxydantes, telle que la superoxyde dismutase (SOD). La durée de vie de ces animaux était réduite.

<https://science.sciencemag.org/content/328/5976/321>

Cette observation se base sur plusieurs théories possibles.

La première est la **théorie radicalaire** du vieillissement. Cette théorie veut que le vieillissement soit dû à l'accumulation de ROS dans les cellules, et donc à l'accumulation de lésions oxydantes au sein de celles-ci. Pour satisfaire votre curiosité, sachez que cette théorie date de 1956, lorsque le scientifique Denham Harman l'a énoncée dans son

laboratoire en Californie. Elle concernait d'abord spécifiquement le radical superoxyde puis a été étendue dans les années 1970 aux autres ROS.

Cette théorie s'appuie sur deux principes :

1. La durée de vie est inversement proportionnelle au rythme métabolique. Or, ce rythme métabolique est proportionnel à la consommation d'oxygène.
2. Le principe de toxicité de l'oxygène hyperbare ainsi que l'irradiation, qui peuvent s'expliquer par la présence de ROS.

Cependant, certaines études restent sans conclusion certaine sur la corrélation entre stress oxydant et vieillissement accéléré.

En effet, cette théorie radicalaire supposerait que les ROS sont par définition des molécules délétères pour la cellule. Or, c'est uniquement lorsqu'un **déséquilibre** entre oxydation et anti-oxydants apparaît que les lésions apparaissent.

D'autres théories - souvent liées à la première - tentent alors d'en affiner l'explication.

Ainsi, la théorie de la **stabilité métabolique** est une piste qui reconnaît que les ROS restent nécessaires au maintien des fonctions des cellules. Selon celle-ci, le véritable facteur de longévité est la capacité des cellules à maintenir une concentration stable en ROS.

La théorie de la **transduction du signal de l'insuline**, formulée par Gregory Brewer, veut que le comportement sédentaire induit ce déséquilibre dont nous parlons - le « déséquilibre redox » -. Et qu'ensuite, ce déséquilibre cause un dysfonctionnement de la mitochondrie. Une fois la mitochondrie dysfonctionnelle, cela favoriserait l'accélération du vieillissement.

Enfin, la théorie des **dommages à l'ADN** reste celle qui confère le plus de plausibilité à l'explication radicalaire du vieillissement. Selon celle-ci, l'accumulation non réparée des dommages à l'ADN entraîne l'accélération du vieillissement. Ces dommages ADN sont des altérations de sa structure. Elle concerne évidemment l'ADN du noyau (ADN nucléaire) mais aussi l'ADN de la mitochondrie car, vous vous en souvenez, celle-ci est une actrice majeure en ce qui concerne l'oxydation des molécules.

Ainsi, les dommages à l'ADN peuvent contribuer au vieillissement par deux mécanismes :

1. Mécanisme direct : l'augmentation du **dysfonctionnement** cellulaire. Schématiquement, un ADN altéré donnera une protéine dysfonctionnelle, et la cellule qui exprime cette dernière ne sera pas fonctionnelle.
2. Mécanisme indirect : l'augmentation de **l'apoptose** et de la sénescence cellulaire. De façon sommaire, une cellule dysfonctionnelle saura informer le système immunitaire qu'elle est « en mauvaise santé », et programmer sa propre mort.

Au total, l'explication d'un vieillissement accéléré par le stress oxydant est une notion tout à fait probable, qui comporte cependant encore quelques zones d'ombres. La raison précise réside sûrement au carrefour de ces différentes théories avancées.

c.2 Système visuel : rétine et cristallin

La **rétine** est l'écran sur lequel l'image que vous voyez se forme et est véhiculée au cerveau. Le **cristallin** est la lentille de votre œil servant justement, en amont, à réfracter les rayons lumineux afin que l'image se forme correctement sur votre rétine.

Ces milieux sont très oxygénés. Or, le stress oxydant impacte particulièrement les milieux très oxygénés. Cette propriété rend la rétine et le cristallin extrêmement sensibles aux dommages oxydatifs. C'est à dire que leurs cellules sont vulnérables de vieillir de façon prématurée.

Le vieillissement des cellules de la macula, une zone de la rétine spécialisée dans la vision précise, est en cause dans la **dégénérescence maculaire**. Sa physiopathologie la mieux connue est « liée à l'âge » : DMLA. Cependant, les facteurs environnementaux entrent sur le devant de la scène depuis l'avènement de la lumière artificielle et l'exposition à d'autres facteurs de risque connus (sédentarité, tabac...).

Le vieillissement du cristallin est la cause de son opacification, résultant en la maladie bien connue et fréquente de la **cataracte**.

Dans ce paragraphe, ces notions sur le système visuel ne sont qu'effleurées. Elles font l'objet d'une analyse beaucoup plus profonde - clinique, cellulaire, génétique, environnementale - un peu plus loin dans ce livre.

c.3 Maladies neurologiques : Parkinson, Alzheimer, Sclérose en plaques

Le stress oxydant est incriminé dans le mécanisme des **maladies de Parkinson, d'Alzheimer, et de la sclérose en plaque**.

Celles-ci s'accompagnent en effet d'une accumulation de dommages oxydatifs.

Concernant les maladies de Parkinson et Alzheimer, il faut d'abord savoir qu'avec l'âge, les capacités cognitives diminuent : il s'agit de la sénescence « physiologique ». Mais, au cours d'une maladie neurodégénérative, ce vieillissement est accéléré.

Par exemple, une étude a porté sur des tests cognitifs auprès de rats âgés ayant reçu des métabolites mitochondriaux (acetyl-L-carnitine et R- α -acide lipoïque). Les rats avaient de meilleures performances aux tests après avoir reçu les métabolites mitochondriaux. Ces résultats expérimentaux suggèrent, selon les auteurs, que les métabolites ont réduit les dommages oxydatifs et amélioré la fonction mitochondriale. En effet, l'accumulation de ROS, par exemple en cas de mitochondries dysfonctionnelles, peut à son tour affecter l'efficacité de ces mitochondries et augmenter encore la production de ROS.

D'autres résultats sont en faveur d'un lien étroit entre dommages oxydatifs et déclin des capacités cognitives.

Premièrement, les gerbilles âgées présentent des niveaux plus élevés de protéines oxydées que les gerbilles plus jeunes.

Aussi, cette étude a appliqué un traitement particulier aux souris de deux générations différentes (jeune et âgée). Ce traitement est un produit spécial : le « PBN », un composé piégeant les radicaux libres. Plus précisément, il diminue la concentration en protéines oxydées et empêche la perte d'activité d'un enzyme, la glutamine synthétase. Ce sont des effets qui accompagnent les **lésions d'ischémie/reperfusion** dans le cerveau. Le PBN a entraîné une diminution des protéines oxydées chez les gerbilles âgées. De plus, ces gerbilles ont mieux exécuté les tâches cognitives pendant le traitement et, lorsque ce dernier a été interrompu, la concentration en protéines oxydées a à son tour augmenté. Cela amène encore à penser que l'oxydation des protéines cellulaires peut être un déterminant essentiel de la **fonction cérébrale**. Les résultats de l'étude indiquent aussi qu'il existe une augmentation inéluctable de la **vulnérabilité** des tissus face à l'oxydation. Et que cette vulnérabilité peut être retardée par en se protégeant de l'excès de radicaux libres.

c.4 Cancers

Des concentrations élevées en ROS ont été détectées dans presque tous les cancers, où ils favorisent de nombreux aspects du développement et de la progression des tumeurs. En effet, les dommages faits à l'ADN, aux protéines cellulaires, et aux lipides, entraînant des lésions fatales pour la cellule, contribuent au processus de formation d'un cancer. C'est la **carcinogénèse**.

Tout d'abord, la plupart des **facteurs de risque** associés au cancer interagissent justement avec les cellules en générant des ROS. Pour ne citer qu'un exemple, l'inactivité physique favorise le stress oxydant.

En effet, les cellules cancéreuses présentent un stress oxydant plus important que les cellules normales.

Cela s'explique entre autres par :

1. la stimulation de gènes dits « **oncogènes** » (gènes favorisant le développement de cancers),
2. l'augmentation de l'activité **métabolique**,
3. le dysfonctionnement des **mitochondries**.

Ceci s'explique principalement par le fait que les ROS activent des **facteurs de transcription**. Ces derniers sont des protéines indispensables pour initier et réguler la transcription d'un gène, et donc par la suite l'expression d'une protéine. Les facteurs de transcription activés par les ROS sont notamment :

- le facteur NF- κ B (nuclear factor-kappa B),
- la protéine activatrice-1 (AP-1),
- le facteur HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1)
- la protéine STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3)

L'activation de ces protéines entraîne à son tour l'expression d'autres protéines qui, elles, contrôlent de nombreux paramètres cellulaires impliqués dans la carcinogénèse. Ces paramètres vitaux sont par exemple :

1. L'inflammation chronique

L'inflammation est une réaction à des stimuli nocifs et à certaines conditions, comme une infection ou une lésion tissulaire. Elle entraîne l'apport de composants sanguins (plasma et cellules immunitaires) au site de l'infection ou de la lésion.

Lorsqu'elle devient chronique, l'inflammation pose souvent des problèmes au fonctionnement de l'organisme.

Les recherches expérimentales et épidémiologiques ont révélé des liens étroits entre les ROS, l'inflammation chronique et le cancer. Les ROS induisent une inflammation chronique par l'induction de COX-2, de **cytokines** inflammatoires (TNF α , interleukine 1 (IL-1), IL-6), de **chimiokines** (IL-8, CXCR4) et de facteurs de transcription pro-inflammatoires (NF- κ B). Ces chimiokines et leurs récepteurs favorisent à leur tour l'invasion et les métastases de divers types de tumeurs.

Les ROS dérivées de cellules immunitaires appelées **macrophages** peuvent induire l'afflux de lymphocytes T régulateurs (autres cellules du système immunitaire) dans la zone qui entoure directement la tumeur : le microenvironnement tumoral.

2. La transformation des cellules tumorales

Par les dommages ADN qu'elles causent, les ROS sont capables de créer une accumulation de mutations. Lorsque celles-ci ne sont pas réparées, et qu'elles s'expriment, ces mutations sont à l'origine d'une transformation des cellules : c'est le phénotype tumoral, dit « transformé ».

3. La survie des cellules tumorales

Les ROS facilitent la survie des cellules cancéreuses et la progression dans leur cycle cellulaire. Cette progression est pilotée par des protéines spécialisées - les **facteurs de croissance** et les récepteurs tyrosine kinases -, qui, justement, nécessitent des ROS pour être activées.

Après la transformation maligne, de nombreuses cellules cancéreuses présentent une augmentation soutenue de la production intrinsèque d'espèces réactives de l'oxygène. Cela maintient leurs caractéristiques « oncogènes » - le terme scientifique étant leur phénotype oncogène -. L'adaptation redox, par la régulation à la hausse des molécules **anti-apoptotiques**, permet aux cellules cancéreuses de favoriser leur survie et développer une résistance aux médicaments anticancéreux.

4. La prolifération des cellules tumorales

La prolifération incontrôlée est une caractéristique phare des cellules cancéreuses.

Par exemple, les ROS peuvent augmenter les concentrations en ARNm des cyclines. Ces protéines participent au cycle cellulaire. Cela accélère la transition entre deux phases du cycle cellulaire (phase G1 à la phase S, pour les plus scientifiques de nos lecteurs ou lectrices).

Aussi, il est retrouvé que de faibles doses de ROS comme le peroxyde d'hydrogène et le superoxyde favorisent la prolifération des cellules dans de nombreux types de cancers. Les agents pouvant inhiber la production de ROS peuvent également inhiber la prolifération des cellules cancéreuses.

5. L'angiogénèse et les métastases

Avec l'augmentation de la croissance de la tumeur, davantage de vaisseaux sanguins naissent, et se développent pour faciliter l'apport d'oxygène et de nutriments au centre de la tumeur. Mais ces néovaisseaux sont des vaisseaux « de mauvaise qualité ». Le flux sanguin dans ceux-ci y est souvent dérégulé, instable. Par conséquent, la pression en **oxygène y est en réalité faible** et anarchique. C'est cela qui augmente le stress oxydant.

Tant in vitro qu'in vivo, il est démontré que les ROS modulent les molécules de signalisation impliquées dans l'angiogénèse - MMP et **VEGF**, pour les citer -. Cette signalisation est en cause dans l'apparition de métastases. Cette dernière conséquence passe par l'augmentation de protéines spécifiques : AP-1, CXCR4, AKT, et la diminution de PTEN.

À l'inverse, il a été montré, au cours du cancer du sein, que l'administration d'un puissant capteur de ROS et de l'azote, atténue l'angiogénèse. Pour cela, il diminue la densité des microvaisseaux ainsi que la prolifération des cellules qui en forment la paroi : les **cellules endothéliales**.

6. Contrôle de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs.

Ces gènes sont contrôlés par les ROS. Comme leur nom l'indique, ces gènes sont capables d'induire la protection et/ou réparation de l'ADN. Il s'agit notamment de :

- p53, ou TP53 pour « tumor protein 53 »
- RB : gène du rétinoblastome
- PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

7. Dysfonctions métaboliques

Les mutations de l'**ADN mitochondrial** dans les cellules tumorales entraînent une déficience de l'activité du complexe respiratoire I. Ceci contribue en réponse à un cercle vicieux : la surproduction de ROS.

8. ROS et cancers : associations prouvées

Ces éléments permettent de comprendre pourquoi il est aujourd'hui prouvé que le stress oxydant intervient dans la physiopathologie de nombreux cancers tels que :

- le **cancer colorectal**
- le cancer de la **prostate**
- le cancer du **sein**
- le cancer du **poumon**
- le cancer de la **vessie**.

Ces associations sont prouvées sur le plan clinique. Mais la plausibilité biologique de ce phénomène est telle que des études sont en cours pour tenter de préciser et étendre la connaissance de l'impact des ROS dans les cancers.

Pour aller plus loin dans la relation ROS & Cancer : L'**explication moléculaire**.

En oxydant l'ADN, les ROS induisent :

- des modifications des bases non volumineuses (8-oxoguanine et formamidopyrimidine)
- des modifications des bases volumineuses (cyclopurine et adduits éthéniques),
- des sites abasiques (sites AP : apurinique-apyrimidique)
- des cassures simple brin
- des adduits à l'ADN
- des pontages intra-brins et inter-brins.

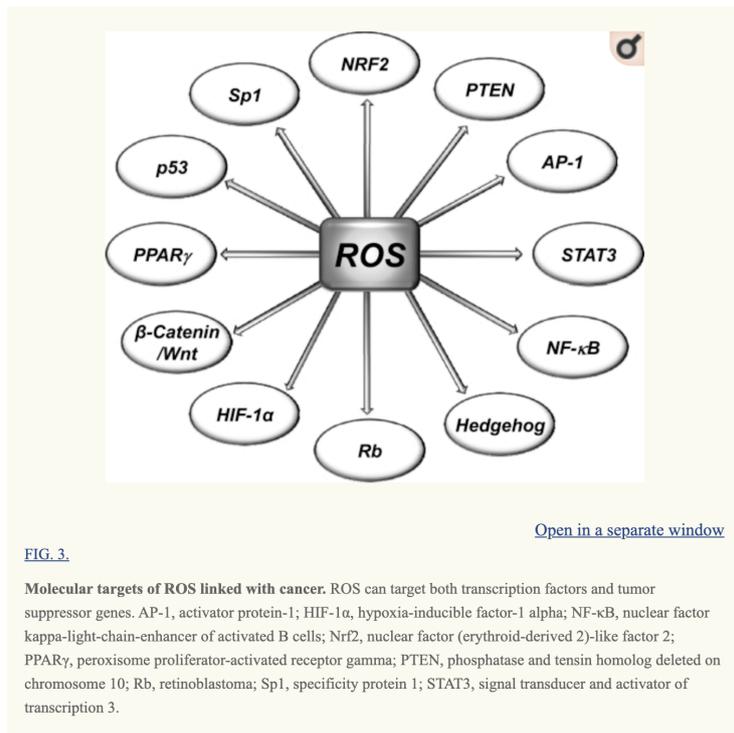
Il est estimé que les ROS endogènes modifient environ **20 000 bases d'ADN par jour** dans **une seule cellule**.

Parmi les bases ADN oxydées, la **8-oxoguanine** est celle qui est le plus fréquemment impliquée. Du fait de son oxydation, et au cours de la réplication de l'ADN, l'enzyme « ADN polymérase » effectue un **mauvais appariement** de la 8-oxoguanine avec l'adénine, ce qui entraîne une mutation : la guanine devient thymine (G → T). Il en résulte une instabilité génomique qui contribue à la carcinogénèse.

Les cibles moléculaires des ROS associées aux cancers

c.5 Maladies cardiovasculaires

Le stress oxydant est associé à l'apparition et l'entretien de nombreuses processus pathologiques et maladies cardiovasculaires.



1. Dysfonction endothéliale

L'endothélium est une monocouche de cellules qui constitue une partie de la paroi vasculaire. Il est en contact direct avec le sang qui les traverse. Il y joue activement des rôles cruciaux de modulation : du tonus vasculaire, de l'adhésion cellulaire, de la résistance à la formation de thrombus, de la prolifération des cellules musculaires lisses et de l'inflammation de la paroi vasculaire. Ça en fait des missions...

Pour cela, de nombreux agents sont mis à contribution dans l'endothélium. La molécule vasoactive la plus connue et étudiée parmi ces agents est l'oxyde nitrique (ON), aussi appelé monoxyde d'azote.

Le stress oxydant a justement un impact sur ce monoxyde d'azote. En coopération avec l'inflammation, qui est le second moteur de dysfonction endothéliale, des systèmes enzymatiques oxydatifs sont capables d'**inactiver le monoxyde d'azote**. Pour les plus curieux-ses, ces systèmes enzymatiques s'appellent : NADPH oxydase (voie NOX, abordée précédemment), xanthine oxydase, cyclooxygénases (voie COX, abordée précédemment), lipooxygénases, myéloperoxydases, et la monoxygénase du cytochrome P450.

L'inactivation du monoxyde d'azote conduit à un niveau élevé d'**anion superoxyde** (O₂⁻), et représente ainsi le mécanisme critique de la dysfonction endothéliale.

Explication de la dysfonction endothéliale

Les cellules musculaires lisses tapissent la paroi des vaisseaux.

En conditions d'oxydation pathologique, elles sont lésées par ce stress du fait de :

- l'altération de la réduction de l'oxygène dans leurs mitochondries,
- une surcharge intracellulaire en Calcium (Ca²⁺),
- la sécrétion de ROS par les cellules immunitaires telles que les leucocytes.

Par exemple, les polynucléaires neutrophiles (PNN) favorisent le dysfonctionnement endothélial par l'oxydation de protéines de signalisation cellulaire cruciales telles que les tyrosines phosphatases.

Les conséquences de la dysfonction endothéliale sont nombreuses et potentiellement graves : rupture de plaque athéromateuse, remodelage et lésion vasculaire, état pro-coagulant et thrombose, et enfin inflammation.

2. Inflammation

Vous avez sûrement lu la définition de l'inflammation précédemment, dans la partie traitant de la relation entre cancérogénèse et stress oxydant. Son principal objectif est l'élimination des agents pathogènes, délétères pour l'organisme. Mais l'inflammation est aussi, en soi, un facteur de maladie cardiovasculaire.

Or, la production prolongée de ROS est considérée comme centrale dans la progression des maladies inflammatoires. Pour illustrer cela, voici deux exemples :

1. Le radical superoxyde peut rapidement se combiner avec le NO pour former des espèces azotées réactives (**RNS**), telles que le **peroxynitrite**. Les RNS, à leur tour, induisent un stress nitrosatif, qui s'ajoute à la charge pro-inflammatoire des ROS.

2. Les **NADPH oxydases**, qui sont présentes par exemple chez les phagocytes et les cellules endothéliales, génèrent une réponse inflammatoire importante.

3. Athérosclérose

L'athérosclérose reste la principale cause de décès cardiovasculaire dans les pays développés. Elle est d'ailleurs considérée aujourd'hui comme une maladie inflammatoire chronique.

Les preuves s'accumulent sur ce point : les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels se traduisent en fait par un stress oxydant, et contribuent ainsi à l'athérosclérose. Les études actuelles se concentrent sur des cibles spécifiques - accrochez-vous - : les ROS mitochondriaux, les nanotechnologies, les thérapies géniques et les anti-miARN.

Par exemple, des recherches tentent d'identifier de nouvelles modalités thérapeutiques permettant de cibler sélectivement le stress oxydatif dans l'athérosclérose. Par exemple, des modulateurs synthétiques de LOX-1 qui inhibent les effets du **cholestérol oxydé** (tels que l'Ox-LDL) sont en cours de développement.

Focus sur l'**ox-LDL** et **LOX-1**

Un taux élevé de « mauvais cholestérol » sous forme de lipoprotéines de basse densité (LDL - Low density lipoproteins) constitue un facteur de risque connu et considérable dans la genèse de l'athérosclérose. Or, **la version oxydée** de cette lipoprotéine - l'ox-LDL - joue un rôle plus important dans sa genèse et sa progression. En effet, celle-ci entraîne un dysfonctionnement endothélial qui conduit à l'expression de molécules d'adhésion et au recrutement de monocytes dans l'espace sous-endothélial. L'ox-LDL est absorbé par les macrophages via les des molécules appelées « récepteurs scavenger », tels que SR-A1, SR-A2 et LOX-1.

LOX-1 est une protéine située à la membrane des cellules endothéliales qui a pour fonction de « recevoir » l'ox-LDL. Elle a récemment été mise en lumière sur le plan scientifique.

Il est démontré que :

- l'ox-LDL augmente l'expression de LOX-1.
- l'ox-LDL favorise la croissance et la migration des cellules musculaires lisses, des monocytes, des macrophages et des fibroblastes.
- l'ox-LDL et LOX-1 interviennent dans la genèse et la progression de l'athérosclérose.

De plus, les ROS **diminuent les niveaux d'oxyde nitrique** (NO), ce qui entraîne un dysfonctionnement des cellules endothéliales (concept abordé ultérieurement).

Elles augmentent aussi l'expression de diverses molécules d'adhésion telles que ICAM-1 et VCAM-1, ce qui entraîne le recrutement de cellules inflammatoires.

Enfin, les ROS augmentent l'expression de divers facteurs de croissance et activent des voies de signalisation « stressantes » pour la cellule : JNK, Pim-1, pour les nommer. Cela entraîne la **prolifération des cellules musculaires lisses** de la paroi vasculaire.

4. Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque touche 1 à 2 % de la population adulte.

En France, un million de personnes seraient touchées. Elle représente la cause de 150 000 hospitalisations par an et 70 000 décès.

Elle se traduit par l'incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme, ce qui résulte en une mauvaise perfusion des organes. Le symptôme le plus fréquent est un « essoufflement » (une dyspnée) et une fatigue disproportionnée par rapport à l'effort produit.

Or, le stress oxydant joue un rôle important de l'insuffisance cardiaque. Par les voies déjà expliquées, non spécifiques au système cardiovasculaire, l'accumulation de ROS est délétère entre autres par :

- les modifications des voies de signalisation intracellulaire,
- la signalisation redox,
- les dommages ADN.

Or, dans un cœur « défaillant », la production de ROS est **accrue**. Dans les cellules qui contiennent ces mitochondries s'observe alors un cycle pernicieux :

1. Dommages à l'ADN mitochondrial (ADNmt),
2. Déclin fonctionnel des mitochondries et des cellules,
3. Émergence d'une nouvelle génération de ROS,
4. Induction de lésions des cellules musculaires du cœur par les ROS :

- altération directe de la **fonction** contractile, par la modification des protéines centrales du couplage excitation-contraction.

- activation d'une grande variété de protéines « kinase » impliquées dans l'**hypertrophie** cardiaque

- activation de facteurs de transcription, servant de médiateurs à l'**apoptose** des cellules cardiaques.

- stimulation de la prolifération des fibroblastes cardiaques et activation des métalloprotéinases. Ceci entraîne le **remodelage** de la matrice extracellulaire.

Le cœur est un muscle autonome, qualifié d' « automatique ». C'est à dire qu'il se contracte de façon rythmique et involontaire, à l'inverse des muscles striés squelettiques. Or, le stress oxydatif est également impliqué dans le dysfonctionnement des **muscles squelettiques**. À son tour, ce dysfonctionnement peut s'associer à l'intolérance à l'exercice et à la résistance à l'insuline dans l'insuffisance cardiaque. Par conséquent, le stress oxydatif est impliqué dans la pathophysiologie de la dysfonction du muscle cardiaque mais aussi du muscle squelettique.

5 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (chronique) est caractérisée par une pression artérielle trop élevée, de façon chronique. Elle est la résultante physique de l'éjection du sang par le cœur dans les vaisseaux sanguins.

La prévalence mondiale de l'hypertension a été estimée à 1,13 milliard en 2015, avec une prévalence globale chez les adultes d'environ 30-45%. Outre Atlantique, aux États-Unis, un adulte sur deux est atteint. Avec l'âge, la maladie augmente en fréquence : plus de 60% des personnes âgées de plus de 60 ans souffrent d'hypertension artérielle.

Or, les preuves indiquent que le stress oxydant serait un facteur contribuant à la pathogénie de l'hypertension :

1. Premièrement, comme vous le savez dorénavant, les ROS sont capables d'induire une contraction et un **dysfonctionnement endothélial**. Or, les forces mécaniques ayant lieu au sein des vaisseaux - notamment le « cisaillement laminaire » et le « cisaillement oscillatoire », sont de plus en plus reconnues comme étant impliquées dans la formation de NO et de ROS vasculaires.

2. Dans les vaisseaux sanguins et le myocarde, ils provoquent un remodelage **hypertrophique**.

3. Mais aussi, dans les reins, les ROS favorisent la **réabsorption du sel**, et diminuent la filtration glomérulaire.

4. Les ROS augmentent également l'**activité sympathique** du système nerveux autonome.

Le système nerveux sympathique gère l'activité des organes et vos fonctions automatiques : respiration, battements du cœur... Ses deux médiateurs principaux sont des catécholamines, que nous avons déjà évoqué : l'adrénaline et la noradrénaline.

5. Enfin, les ROS augmentent la concentration intracellulaire de Ca(2+) libre, qui est un déterminant majeur de la réactivité vasculaire.

6 Fibrillation atriale

La fibrillation atriale (FA) - ou fibrillation auriculaire - est un trouble du rythme cardiaque. Elle a pour effet d'accélérer irrégulièrement les battements du cœur. Elle touche presque un million de personnes en France.

Comment est-ce que les ROS sont liés à la fibrillation atriale?

La meilleure piste est constituée par le **récepteur de la ryanodine** de type 2 (RyR2). Il est le principal canal intracellulaire de libération du Ca²⁺ dans les myocytes de l'oreillette, qui est la partie du cœur qui dysfonctionne dans cette maladie. Le stress oxydant va modifier la viabilité de ce canal, ce qui induit en conséquence une modification de **l'homéostasie du Ca²⁺ intracellulaire**. Or, cette homéostasie calcique est un paramètre qui, lorsqu'il est dérégulé, est impliqué dans la pathogenèse de la FA.

Ces éléments amènent à comprendre pourquoi la thérapie antioxydante exerce des effets bénéfiques dans :

- l'hypertension,
- l'athérosclérose,
- les cardiopathies ischémiques (angor, infarctus)
- l'insuffisance cardiaque.

c.6 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est la maladie métabolique la plus répandue et la plus grave dans le monde. Elle touche quasiment 5 millions de personnes - dont un million qui ne le savent pas - en France, et 170 millions dans le monde.

Elle se caractérise par une **hyperglycémie**. Le contrôle de cette dernière ne freine que lentement la progression des nombreuses complications de la maladie. En effet, l'hyperglycémie déclenche plusieurs voies de signalisation métabolique qui conduisent à l'inflammation. Car si le diabète est une maladie métabolique, elle est aussi **inflammatoire**.

Or, ces voies de signalisation déclenchées par l'hyperglycémie sont liées à la production de ROS, et à la mort de cellules qui cause les complications de la maladie.

1. L'hyperglycémie et les ROS

L'hyperglycémie active une voie métabolique particulière ayant été précédemment suggérée comme la « voie métabolique dangereuse dans le diabète ». Il s'agit de la voie du diacylglycérol (DAG)-protéine kinase C (PKC) et la NADPH-oxydase. D'autres

composés métaboliques dépendants de l'hyperglycémie, tels que les AGE (produits finaux de glycation avancée) et le MGO (méthylglyoxal), sont impliqués dans la production de ROS.

Pour faire simple, en cas d'hyperglycémie prolongée, on remarque :

1. Des réactions de **glycation** dans les tissus. Cela donne, par exemple, des protéines glyquées telles que l'hémoglobine glyquée (HBA1c).
2. Cela produit des produits finaux de glycation avancée (**AGE**)
3. Au cours de ce processus, des **ROS** sont produits.
4. Le cercle vicieux s'entretient dans les mitochondries. Leur chaîne de transport d'électrons est activée, ce qui entraîne la production de plus grandes quantités de ROS.
5. L'insuline et l'angiotensine II sont également des hormones induisant des ROS.
6. L'augmentation de ces ROS entraîne - comme vous le savez maintenant, à la lecture des parties précédentes - un vieillissement prématuré des cellules puis leur **apoptose**.

Or, à l'échelle microscopique et biochimique, le diabète de type 2 est caractérisé par deux problèmes :

- le dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas
- la résistance à l'insuline.

2. Les ROS impactent les cellules β pancréatiques

Les cellules β pancréatiques sont retrouvées dans les îlots de Langerhans. Leur fonction est simple et cruciale : **sécréter l'insuline** qui permettra d'abaisser la concentration de sucre (glucose) dans le sang.

Ces deux éléments entraînent l'aggravation du diabète (et de l'athérosclérose, évoquée précédemment)

Une étude montre que la toxicité du glucose sur les cellules β pancréatiques passe par des intermédiaires : les ROS.

Par ailleurs, les cellules β pancréatiques sont particulièrement vulnérables aux ROS du fait de leur faible expression des enzymes antioxydants, telles que la catalase et la glutathion peroxydase.

3. Les ROS induisent une insulino-résistance

Les ROS ont altèrent la signalisation de l'insuline, entraînant une **résistance** à cette hormone. Ceci est un facteur de risque majeur de diabète. Notez que les espèces réactives de l'azote (Reactive Nitric Species - RNS) ont des effets similaires.

Source : O.O. Erejuwa, Oxidative stress in diabetes mellitus: is there a role for hypoglycemic drugs and/or antioxidants, Oxid. Stress Dis. (2012), pp. 217-246

Pour corroborer ces données, il a été observé chez des patients atteints de diabète de type 2, que la résistance à l'insuline pouvait être améliorée par un antioxydant : **l'acide lipoïque**.

Focus sur les ROS et l'insulino-résistance

La **voie JNK** est connue pour être impliquée dans le développement et la progression de la résistance à l'insuline. Elle est activée par différents facteurs :

- les acides gras libres (d'où le rôle synergique suggéré des dyslipidémies)
- les cytokines inflammatoires telles que le TNF α
- et finalement... Les ROS.

Une autre voie - celle de l'IkappaB kinase β (**IKK**) est activée par les mêmes facteurs, et aurait les mêmes conséquences sur la résistance à l'insuline. et est impliquée dans le développement de la résistance à l'insuline.

4. Les 4 cibles connues du stress oxydant dans le diabète de type 2

1. Les protéines : par leur **glycation**.
2. Les lipides

Le diabète entraîne une augmentation de la sensibilité des cellules à la **peroxydation lipidique**.

3. Les vitamines anti-oxydantes : vitamine A, C, E
4. Les enzymes anti-oxydantes

- Le diabète induit des altérations de l'activité des enzymes **glutathion peroxydase** et **glutathion réductase**. Cela rend les cellules sujettes au stress oxydant et, par conséquent, aux lésions cellulaires.

- La **catalase** neutralise le peroxyde d'hydrogène. Vous le savez, ce dernier est une ROS très active dont les dommages sont conséquents (lipides, ARN, ADN). En cas de déficience en catalase, les cellules β du pancréas subissent un stress oxydatif conduisant à leur dysfonctionnement, puis au diabète.

- La **superoxyde dismutase** (SOD)

La superoxyde dismutase fournit une défense de première ligne contre les lésions cellulaires médiées par les ROS. En effet, elle neutralise le **superoxyde** - une autre ROS.

c.7 Maladies respiratoires inflammatoires : asthme, BPCO

Le déséquilibre en ROS est également impliqué dans les maladies respiratoires.

D'abord, ces liens de cause à effet sont supposés avec le cancer du poumon, l'allergie, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la fibrose pulmonaire.

Mais ce lien de cause à effet est surtout démontré pour deux pathologies : l'**asthme** et la bronchopneumopathie chronique obstructive (**BPCO**).

À nouveau, les sources de ROS se retrouvent être les mêmes qu'au cours des paragraphes précédents. Soulignons ici le rôle du tabac, des polluants atmosphériques, ou encore des leucocytes comme les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

1. Inflammation des voies aériennes

De nombreuses études aux méthodes variées - utilisation d'inhibiteurs, d'animaux transgéniques, mesures de ROS dans les voies respiratoires - concordent sur une évidence. Le stress oxydant contribue à l'initiation et à l'aggravation des troubles respiratoires inflammatoires.

D'abord, les polynucléaires neutrophiles sont impliqués dans le développement et la progression de toutes les caractéristiques pulmonaires de la BPCO. Ils libèrent en effet des médiateurs destructeurs. Pour les nommer, il s'agit de l'**élastase neutrophile**, et de **métalloprotéinases**.

2. Conséquences appliquées à l'asthme et la BPCO

Une fois libérées en excès, et en concours avec l'inflammation, les ROS vont impacter deux types de cellules importantes dans les voies aériennes.

D'une part, les **cellules épithéliales**, qui sont responsables de la barrière entre l'air et l'organisme. Elles ont notamment la mission de sécréter le mucus respiratoire.

D'autre part, les **cellules musculaires**, qui sont responsables de jouer sur le calibre des voies aériennes.

Cela est à l'origine de quatre conséquences caractéristiques :

- une bronchoconstriction : diminution du calibre des bronches, laissant donc passer moins d'air dans les voies aériennes
- une augmentation de la sécrétion de mucus : rôle inflammatoire et obstruction mécanique,
- un effet sur la vascularisation des voies aériennes
- une hyperréactivité bronchique : augmentation de la réactivité des voies aériennes à un stimulus quelconque.
- et enfin, des lésions tissulaires.

Une fois les cellules épithéliales lésées, celles-ci vont potentiellement adopter un comportement **pro-apoptotique**. C'est à dire débiter un processus de mort programmée.

Enfin, un dysfonctionnement des **muscles squelettiques** est souvent observé dans la BPCO. Ce dernier peut justement résulter de déséquilibres en ROS.

Au total, les conséquences inflammatoires, vasculaires, musculaires des ROS constituent une explication prouvée et de plus en plus acceptée à la physiopathologie de l'asthme et de la BPCO.

c.8 Maladies rénales

Le stress oxydant est aussi en cause dans le développement de maladies rénales. Ils perturbent l'intégrité du tissu rénal et ses fonctions. Les lésions sont de type ischémique, toxique, et immunologique.

1. D'où viennent les ROS dans le rein?

Comme vous vous en doutez dorénavant, les deux sources principales de ROS sont les **mitochondries** des cellules rénales, ainsi que la voie de la NADPH Oxydase.

1.1 Les mitochondries : Complexe I, II, III, IV

En 1961, il a été découvert que les mitochondries ne servaient pas qu'à produire l'énergie de la cellule. Comme vous le savez, elles génèrent aussi des ROS. Ce résultat passe par un mécanisme complexe trouvant son origine dans la **chaîne respiratoire**. Il s'agit d'une chaîne de réactions de transport d'électrons, qui oxyde des coenzymes tels que le NADH par exemple.

Ces mécanismes du transfert des électrons passent classiquement par **4 complexes** :

- Complexe I : NADH - coenzyme Q oxydoréductase
- Complexe II : succinate - coenzyme Q oxydoréductase
- Complexe III : coenzyme Q - cytochrome C oxydoréductase
- Complexe IV : cytochrome C oxydase

1.2 La voie de la NADPH Oxydase

Vous apprenez ici qu'il existe sept isoformes (Nox1-5, Duox1, Duox2). Nous faisons attention à ce que vous puissiez vous coucher moins bête! La voie **Nox4** est la forme prédominante dans le rein, bien que Nox2 soit également exprimée. Cette voie Nox4 est notamment impliquée dans des maladies que nous allons expliquer succinctement : la néphropathie diabétique et l'insuffisance rénale chronique.

Bien sûr, les ROS dérivés des Nox sont aussi impliquées dans la physiologie normale du rein. Par exemple, elles interviennent dans l'efficacité des processus suivants:

- la néoglucogenèse,
- le transport du glucose,
- la réabsorption tubuloglomérulaire,
- l'hémodynamique rénale
- le transport des électrolytes.

1.3 La voie de l'angiotensine II (et de l'aldostérone)

L'angiotensine II est un peptide étroitement impliqué dans la régulation de la pression artérielle, à travers le **système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)**.

Or, elle peut être à l'origine de lésions rénales. Elle est capable de stimuler la formation intracellulaire de ROS telles que l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, que vous connaissez à présent.

Comment procède-t-elle? Elle stimule les deux premières voies que nous avons évoquées ci-dessus : celle des mitochondries et celle de la NADPH Oxydase.

Par exemple, elle stimule la formation de sous-unités de la NADPH oxydase liée à la membrane et facilite l'assemblage des sous-unités.

De plus, il est suggéré que l'angiotensine II a des effets sur la transcription de l'ADN, et que ces effets sont justement régulés par des seconds messagers importants : les ROS. Ces changements subtils peuvent ainsi influencer le programme génétique des cellules rénales. Le risque est une **altération du transcriptosome**.

Ainsi, du fait des voies de signalisation impliquant les ROS, celles-ci ont des effets fonctionnels et structurels sur les cellules rénales.

Première conséquence connue : l'expression de p27Kip1, une protéine régulatrice du cycle cellulaire, médiée par l'AngII dépend de la production de ROS. Lors d'un déséquilibre en ROS, le cycle des cellules rénales est lui aussi susceptible d'être déséquilibré.

2. Quels sont les effets des ROS sur le rein?

Les fonctions rénales impactées par le stress oxydant sont diverses.

La première des conséquences des ROS sur la fonction rénale est la **réduction du débit** que les reins sont capables de filtrer (le débit de filtration glomérulaire - DFG). Cela s'explique par la sécrétion de molécules ayant des capacités de vasoconstriction : prostaglandines, thromboxane, facteur d'activation plaquettaire, ainsi que par l'inactivation de l'oxyde nitrique.

Seconde conséquence : elles modifient aussi la **perméabilité** de la barrière de filtration glomérulaire, de par l'activation de protéase et la diminution de synthèse de protéoglycanes.

Enfin, la production de ROS est capable d'induire une **hypertrophie des tubules** rénaux.

Au total, le mécanisme de la toxicité rénale des ROS passe principalement par l'induction de lésions biochimiques induisant l'**apoptose des cellules**, ou parfois une hypertrophie « paradoxale » des cellules. Le mécanisme de l'apoptose est complexe et a été évoqué précédemment dans ce livre.

3. Les antioxydants dans le rein

Dans le rein, il existerait des **protéines cytoprotectrices** telles que l'hème oxygénase (HO-1), la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (évoquées précédemment), qui sont capables de rétablir un déséquilibre causé par les ROS.

Mais parfois, leur aide est insuffisante et les conséquences cliniques naissent.

4. Les maladies rénales associées au stress oxydant

4.1 La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique correspond aux conséquences chroniques du diabète sur la fonction rénale. Elle cause notamment :

- une perméabilité à l'albumine, causant son élimination dans les urines,
- une diminution du débit de filtration glomérulaire, à long terme,
- et une hypertension artérielle.

En France, près d'une personne diabétique sur trois est en insuffisance rénale chronique. Le risque de mortalité par rapport à la population générale est multiplié par 20 voire 200.

Or, il a été prouvé qu'en cas d'**hyperglycémie, la production de ROS augmente**.

Par la suite, vous le savez : les ROS entretiennent la voie de l'**inflammation**.

Celle-ci passe notamment par l'augmentation de l'expression de gènes pro-inflammatoires et par l'infiltration de leucocytes dans le rein.

D'autre part, les ROS favorisent l'**apoptose** des cellules rénales.

Ce sont en particulier ces deux conséquences qui sont en cause dans le déclenchement de la néphropathie diabétique.

Pour le traitement ou la prévention de la néphropathie diabétique, il existe des protéines cytoprotectrices ayant des activités anti-oxydantes. Elles constituent une bonne option thérapeutique selon cet article. Il s'agit de :

- la catalase,
- la superoxyde dismutase (SOD)
- l'hème oxygénase (HO-1).

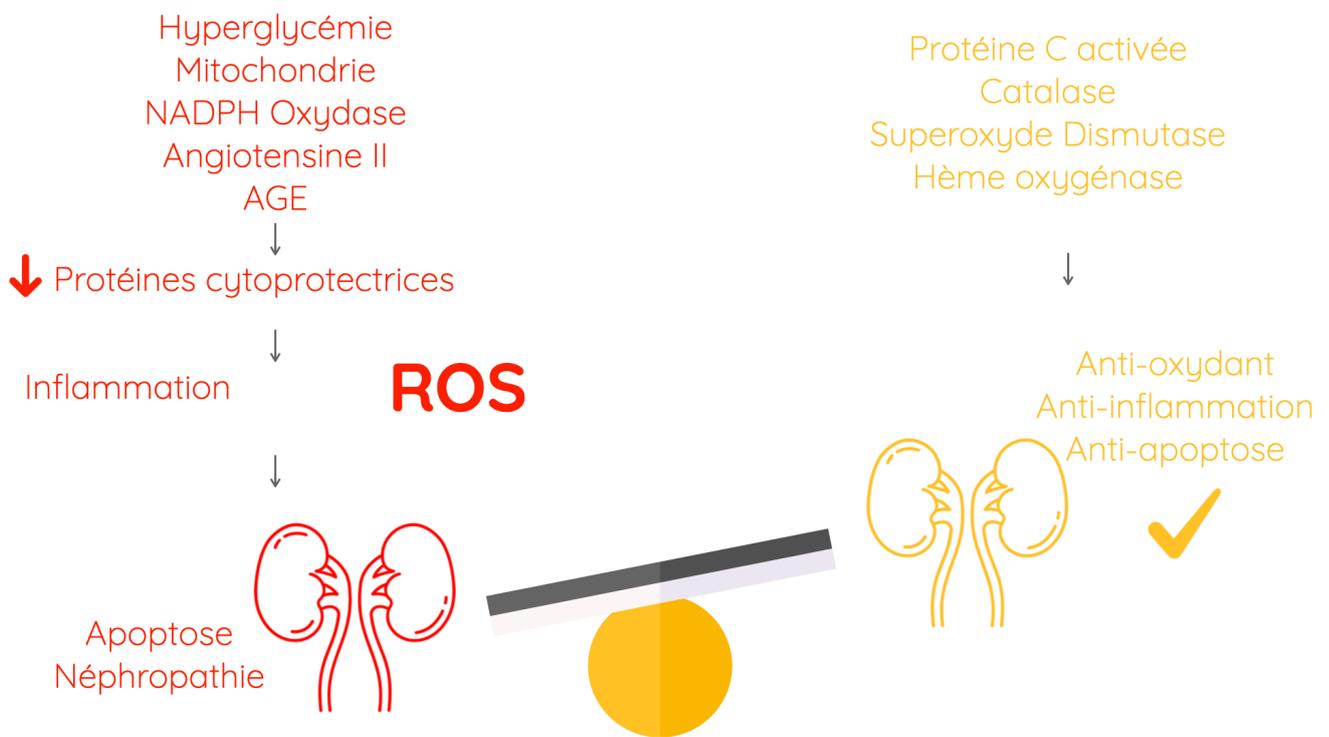
Leur objectif principal est de réduire l'apoptose dans le rein diabétique. Les bénéfices ont été démontrés chez des modèles animaux.

4.2 L'insuffisance rénale chronique (IRC)

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé publique mondial associé à de graves complications. En France, l'IRC terminale concerne 50 000 personnes.

Or, des preuves de plus en plus nombreuses indiquent qu'une production élevée de **ROS joue un rôle majeur** dans la pathogénie de l'IRC. Par ses mécanismes que vous connaissez - peroxydation lipidique, dommages ADN, oxydation protéique, troubles de la signalisation cellulaire - les dommages cellulaires s'accumulent.

Pour lutter contre cela, il existe un facteur de transcription qui régule la réponse anti-oxydante. Il s'agit, au niveau du rein, du **Nrf2** (Facteur nucléaire 2 liée à l'érythroïde). Pour réguler l'expression de protéines antioxydantes, il fait participer à une voie complexe faisant intervenir les protéines suivantes : Keap-1, MAPK, PI3K/AKT, CK2, PERK.



Finalement, la production de ROS dans le rein prend plusieurs origines. Certaines sont spécifiques à cet organe (par exemple, l'angiotensine II), d'autres sont communes à de nombreux autres milieux (par exemple, les mitochondries). Les effets de ces dernières ne sont pas négligeables, avec notamment l'inflammation, et l'apoptose des cellules. Les lésions qui en résultent mènent à une perte de la fonction rénale : baisse du débit de filtration glomérulaire. Le risque principal est l'insuffisance rénale chronique, qui est d'ailleurs démultiplié par l'hyperglycémie en cas de diabète.

c.9 Maladies inflammatoires

1. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche plus de 300 000 personnes en France, et quatre fois plus souvent les femmes. Aucune thérapeutique n'est véritablement efficace à l'heure actuelle pour en guérir.

C'est pourquoi cette maladie auto-immune inflammatoire chronique est invalidante. Le système immunitaire attaque lui-même les articulations, entre autres par le biais d'anticorps (appelés auto-anticorps).

Selon de nombreuses études, le mécanisme de la polyarthrite rhumatoïde passe par le stress oxydant. En effet, il contribuerait à l'initiation et à l'entretien de l'inflammation à deux échelles :

- l'inflammation locale, dans le milieu articulaire
- l'inflammation systémique.

1.1 Inflammation locale : destruction liée à l'oxydation

L'une des voies les plus importantes étant impliquée dans la PR est directement liée au stress oxydatif. En effet, les cytokines pro-inflammatoires de la PR sont responsables de l'activation d'une protéine (MAPK - protéine kinase activée par des agents mitogènes) qui, à son tour, entraîne l'activation d'un facteur de transcription : le facteur nucléaire κ B (NF- κ B). Ce dernier induit la transcription de divers gènes associés au **maintien de l'inflammation**.

Or, les ROS - et en particulier le peroxyde d'hydrogène - sont capables d'activer la voie du NF- κ B. C'est pourquoi le stress oxydatif est associé à la dérégulation de la signalisation moléculaire au cours de la PR.

De façon encore plus intéressante le NF- κ B est le pivot d'une boucle de rétroaction positive. Autrement dit, un **cercle vicieux inflammatoire**. En effet, il peut non seulement être activé par les cytokines inflammatoires (interleukine 1 - IL-1 - et TNF- α), mais aussi stimuler la production de ces mêmes molécules.

Selon cet article, c'est la surproduction de TNF-alpha, cytokine inflammatoire bien connue, qui est la cause principale de la libération de ROS au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans tous les cas, ces cytokines inflammatoires vont favoriser le recrutement de cellules inflammatoires et favoriser la destruction du milieu local. Ainsi, le stress oxydant est capable d'induire la **mort des chondrocytes** (cellules matures du tissu cartilagineux). Ceci est impliqué notamment dans les phases précoces d'initiation de la polyarthrite rhumatoïde.

1.2 Inflammation systémique : réaction du système immunitaire

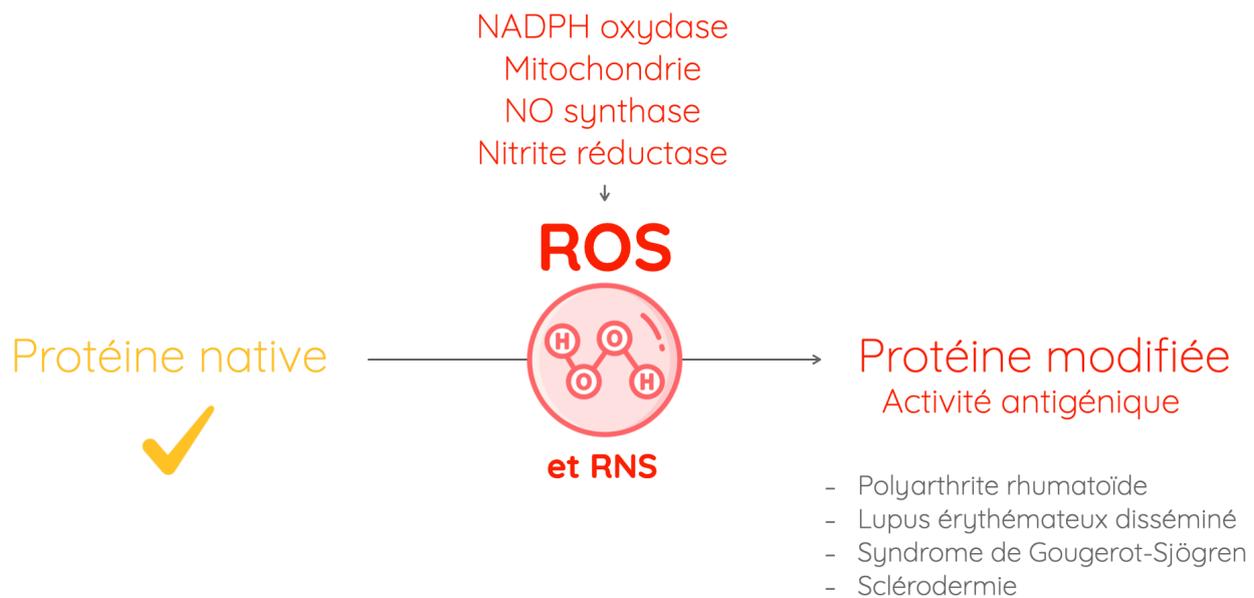
Vous le savez si vous nous avez lu : le stress oxydant impacte le système immunitaire.

Les ROS sont associées à dérèglement des fonctions des lymphocytes T (types spécifiques de cellules immunitaires). Elles seraient capables de fixer leur seuil d'activation, conduisant à la formation de **lymphocytes T auto-réactifs**. C'est à dire que ces lymphocytes sont capables d'attaquer eux-même le cartilage.

Les ROS sont aussi capables de transformer les propriétés des protéines présentes dans le cartilage. Par conséquent, les protéines initialement formées, et qui sont normalement reconnues comme étant « inoffensives » deviennent, une fois oxydées, subitement **immunogènes**. Elles sont repérées par les cellules immunitaires circulantes et interprétées comme étant dangereuses pour le corps - même si ce n'est pas le cas! C'est ainsi que le système immunitaire se dérègle et s'auto-active contre le cartilage, dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'une **rupture de tolérance**.

Les cascades intra-articulaires pro-inflammatoires peuvent être amplifiées par la production directe de ROS par les macrophages locaux. Mais ce n'est pas tout. Cette même cascade peut être activée par la production de deux anticorps.

- Les anticorps de la polyarthrite rhumatoïde



1. L'ACPA (Anti Citrullinated Peptide Antibodies, ou anti-CCP pour anti-Cyclic Citrullinated Peptide).

2. Le Facteur Rhumatoïde.

Ces deux types d'anticorps sont appelés **auto-anticorps** car ils ont pour rôle délétère de s'attaquer aux « cellules du soi ». Ils sont produits par les lymphocytes B matures (plasmocytes) dans le tissu synovial.

À noter que ces anticorps sont détectables dans le sang et sont donc d'une grande utilité pour **diagnostiquer la maladie**.

Mais les lésions de la polyarthrite rhumatoïde vont au-delà des articulations à proprement parler.

- Les lésions vasculaires de la polyarthrite rhumatoïde

Dans le contexte des lésions vasculaires, le dysfonctionnement endothélial chez les patients atteints de PR est largement décrit. Que ce soit dans la macrocirculation (gros vaisseaux) ou dans la microcirculation (capillaires), il est remarqué une corrélation entre l'activité de la maladie et les lésions vasculaires. La majorité des informations relate des lésions microvasculaires. La physiopathologie est similaire à celle identifiée dans la dysfonction endothéliale des maladies cardiovasculaires (notion abordée précédemment).

Par exemple, on observe expérimentalement une amélioration de la fonction de l'endothélium vasculaire lorsque la cytokine IL-1 (interleukine 1) est inhibée. Or, la production de cette protéine inflammatoire est favorisée par le stress oxydant par l'intermédiaire du NF-κB. Cela met en lumière l'impact vasculaire de cette protéine à travers celui du stress oxydant.

Au total, ces éléments amènent à la conclusion que le stress oxydant joue un rôle initiateur et d'entretien dans la polyarthrite rhumatoïde. Les mécanismes moléculaires exacts restent encore partiellement indéterminés. Cependant, des études et l'exploration de possibilités de traitement se basant sur des thérapies anti-oxydantes sont en cours.

2. La Maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) est une maladie du système digestif, principalement de l'intestin, caractérisée par une inflammation chronique entrecoupées de périodes de « crise ». Elle constitue l'une des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec la rectocolite hémorragique. Son étiologie est inconnue. Elle touche 250 000 personnes en France, avec 8 000 nouveaux patients atteints par an.

2.1 Comment le stress oxydant atteint la muqueuse digestive?

Le stress oxydant est un facteur important dans la maladie de Crohn. Les causes des lésions digestives liées au stress oxydant sont principalement inflammatoires.

Tout d'abord, il est observé une production accrue de ROS en cas de maladie de Crohn. Comme vous pouvez vous en douter à la lecture des pages précédentes, cette production vient des cellules phagocytaires présentes dans les intestins. En effet, il est démontré que les monocytes de patients atteints de la maladie de Crohn libèrent de grandes quantités de ROS. De plus, il est connu que les MICI actives sont caractérisées par une infiltration persistante de polynucléaires neutrophiles dans le site lésé.

D'abord, les ROS participent à la physiopathologie de la maladie de Crohn à l'échelle de l'ADN. En effet, les dommages qu'elles induisent sont bien décrits. Par exemple, l'oxydation de celui-ci est à l'origine de la formation de **8-hydroxyguanine** (8-OHDG). Le taux de 8-OHDG est significativement plus élevé dans la partie enflammée de l'intestin du patient atteint de la maladie de Crohn.

L'afflux de neutrophiles et de macrophages dans la paroi intestinale au cours de l'inflammation provoque un degré élevé de dommages tissulaires en raison de leur libération de **myéloperoxydase**. La myéloperoxydase métabolise le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et les ions chlorure pour former un puissant agent oxydant, **l'acide hypochloreux**. Celui-ci serait 100 à 1000 fois plus toxique que le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène.

Il est aussi à noter le rôle des enzymes **cyclooxygénase** et **lipooxygénase**. Celles-ci génèrent des ROS lorsqu'elles sont activées. Au terme d'une mécanique faisant intervenir - une nouvelle fois - le NFκB, cela conduit à la production d'une cytokine inflammatoire : **l'interleukine-8** (IL-8).

Tout ceci participe au recrutement et à l'activité de cellules inflammatoires et d'autres mécanismes qui vont aboutir aux lésions de la muqueuse digestive.

2.2 Les anti-oxydants dans la maladie de Crohn

Il est observé une diminution de l'activité du cuivre ainsi que de la superoxyde dismutase (SOD) dans les tissus subissant l'inflammation de la maladie de Crohn, par rapport aux témoins. Les enzymes catalase et glutathion peroxydase sont elles aussi localement régulées à la baisse dans cette maladie.

Mais les enzymes anti-oxydantes ne sont pas les seuls anti-oxydants à être diminués en cas de maladie de Crohn. En effet, il est aussi observé une réduction des antioxydants non enzymatiques :

- le β -carotène,
- le tocophérol,
- le glutathion.

Cette diminution constatée au cours de la maladie de Crohn présente expérimentalement une intensité qui est corrélée à la gravité de la maladie.

c.10 Maladies néonatales

L'oxygène représente un risque pour la santé des nouveaux-nés, en particulier chez les prématurés en réanimation.

En effet, ces derniers sont extrêmement sensibles à la toxicité de l'oxygène. Cela s'explique d'abord par le fait que la **pression partielle** d'O₂ dans le sang artériel chez le fœtus (PaO₂) est de l'ordre de 22mmHg. Chez l'adulte, elle est normalement comprise entre 75 et 100 mmHg.

Aussi, ses **capacités antioxydantes** sont particulièrement faibles. Par exemple, ses concentrations en vitamine E sont 80% plus faibles que celles de l'adulte. Les nouveau-nés prématurés sont alors plus vulnérables face à l'oxygène, et sont souvent soumis à des conditions d'**hyperoxie relative**. Or, l'effet délétère de celle-ci vient de l'incapacité du nouveau-né à réguler l'**accumulation de ROS** qui en résulte. Selon une étude, la surexposition néonatale au dioxygène, même si elle est brève, à une saturation en oxygène > 95% doit être évitée autant que possible. Il s'agirait effectivement d'un « fléau » pour la santé des nouveaux-nés.

Les lésions sont d'autant plus fréquentes et graves lorsque la naissance concerne un prématuré. Elles prédominent dans les tissus déjà fortement oxygénés de façon physiologique : la rétine, et les poumons. En effet, la surexposition au dioxygène pour le nouveau-né - et à fortiori pour le prématuré - entraîne des lésions oxydatives responsables :

- d'une part de toxicité oculaire : rétinopathie du prématuré
- d'autre part de toxicité pulmonaire : dysplasie bronchopulmonaire.

c.11 Infertilité masculine

L'exposition des spermatozoïdes au stress oxydatif est un agent causal majeur de l'infertilité masculine.

Pourquoi? Du fait des lésions ADN que ce stress peut induire. Pour entrer davantage dans les détails, le stress oxydatif est la principale cause de **fragmentation de l'ADN** des spermatozoïdes. En générant une élévation de 8-OHdG, un dommage oxydatif de l'ADN, est associé à la dysgénèse des spermatozoïdes, à leur dysfonction et à fortiori à l'infertilité masculine.

Les études cliniques ayant mis en évidence une augmentation des ROS dans le sperme des hommes infertiles datent de 2004, 2012 et 2013.

Vous vous souvenez effectivement que les ROS ont pour effet la **peroxydation des lipides**, et en particulier des acides gras polyinsaturés. Et bien, vous savez maintenant que l'acide docosahexapentanoïque est l'acide gras prédominant dans les spermatozoïdes immatures (Lenzi et al., 2000). Une étude américaine aurait prouvé que cet oméga 3 est indispensable à la spermatogénèse. En raison de la forte proportion de cet acide polyinsaturé, les **membranes des spermatozoïdes** en cours de maturation sont particulièrement vulnérables à la peroxydation lipidique.

Pour autant, l'association avec la fertilité féminine n'a pas pu être prouvée à l'heure où nous écrivons ce livre.

c.12 Effets psychologiques : dépression, anxiété

En 2005, le Professeur en Psychologie Docteur Jay Gingrich a indiqué dans ses travaux que "le stress oxydant est le nouveau stress".

Nous le rejoignons sur cette idée. Entre autres parce que le cerveau est excessivement sensible à l'accumulation de ROS, et ce pour **deux raisons**.

D'abord par sa consommation d'oxygène hors norme. Alors que votre substance grise (et blanche) représente 2% de votre poids, il consomme pourtant **20%** de votre quota d'oxygène...lorsqu'il est au repos!

La seconde cause est sa richesse en lipides. Près de 50 % de la masse du cerveau est constituée de lipides - dont 70 % sont des oméga 3 -.

Ces deux éléments pourraient faire partie des explications pour lesquelles les troubles mentaux suivants ont été prouvés comme associés au stress oxydant :

- **dépression**
- **trouble bipolaire**
- **trouble anxieux**. Cette étude, notamment, s'est intéressée en profondeur à la relation le stress oxydant et le stress émotionnel.
- **schizophrénie**.
- **troubles du spectre autistique**. Vous pouvez lire ici une étude qui avance un lien entre le stress oxydant et les mécanismes des troubles du spectre autistique.

Ainsi, des preuves de plus en plus nombreuses lient la pathologie médiée par les radicaux libres, l'altération de la capacité antioxydante, la neurotoxicité et l'inflammation dans les troubles neuropsychiatriques.

Pourquoi un parallèle entre les ROS et Achille n'est pas si extravagant

(vous avez bien lu.)

Au cours de la Guerre de Troie, Achille avait-il réellement choisi d'être d'un côté des belligérants? Il n'était ni vraiment pour les grecs, ni vraiment pour les troyens. Mais il n'était pas neutre pour autant. Quel paradoxe.

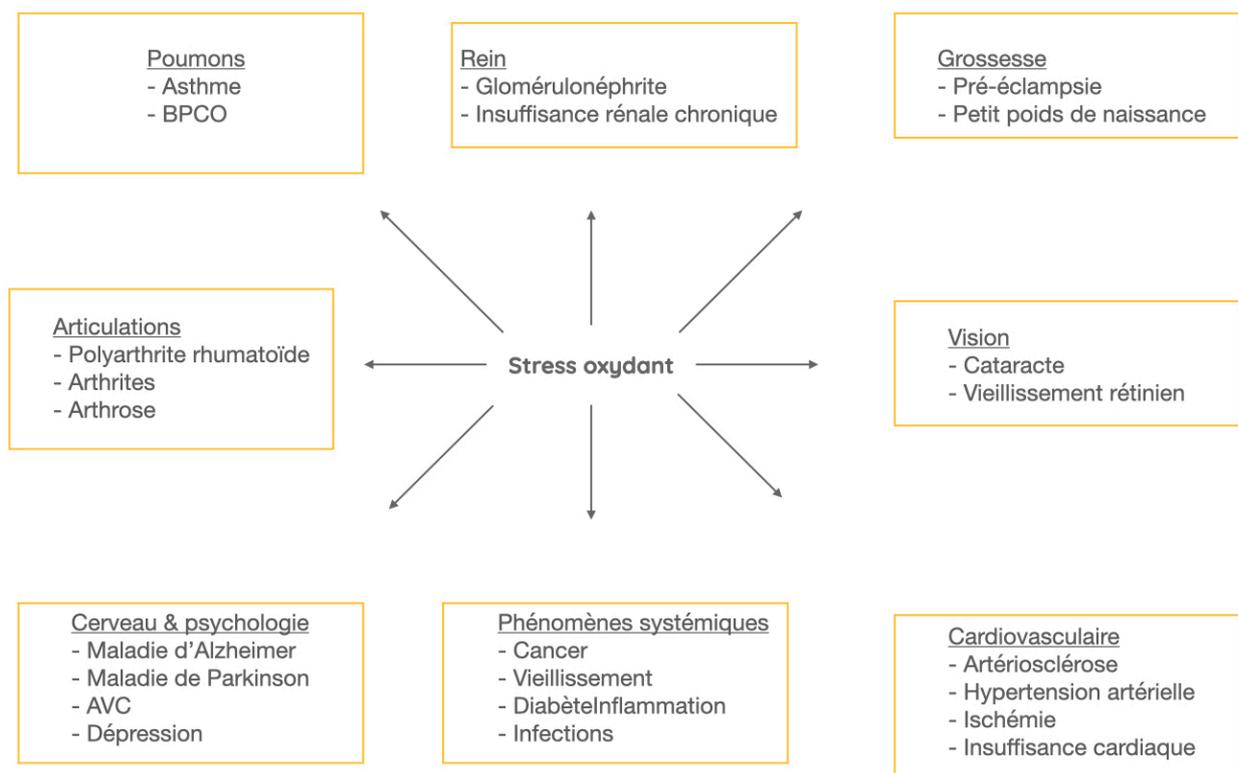
À leur façon, les ROS sont, eux aussi, des indépendants. Presque des agents doubles. Ils peuvent (ré)agir en tant que facteurs **nocifs, protecteurs** (ou de **signalisation**). Dans tous les cas, ils ne sont pas neutres non plus.

De quel côté penche la balance? Tout dépend des mécanismes de production et d'élimination des ROS. Or, cet équilibre dépend précisément :

- du moment : âge, période de stress physique,
- de l'endroit : tissus oxygénés particulièrement sensibles,
- de l'alimentation : riche en anti-oxydants ou non,
- de l'exposition aux sources exogènes de ROS : rayonnements électromagnétiques tels que la lumière ultraviolette ou la lumière bleue.

Voici un résumé des associations **prouvées** entre le stress oxydant et la pathologie à l'échelle clinique.

Les études scientifiques et l'avancée des connaissances médicales n'étant pas infaillible, de nombreuses associations potentielles ne sont pas énoncées dans ce tableau.





Résumé : Stress oxydant et santé générale

Au total, le stress oxydant est prouvé comme étant impliqué dans de nombreux processus pathologiques.

1. Vieillesse prématurée des cellules, des tissus, des organes.
2. Dégénérescence du système visuel : cataracte, dégénérescence maculaire
3. Maladies neurodégénératives : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques
4. Cancers : du colon, de la prostate, du sein, du poumon, de la vessie
5. Maladies cardiovasculaires : athérosclérose, infarctus, insuffisance cardiaque, hypertension, conséquences de la dysfonction endothéliale
6. Diabète de type 2
7. Maladies respiratoires : asthme, BPCO
8. Maladies rénales
9. Inflammation chronique, notamment articulaire : polyarthrite rhumatoïde.
10. Infertilité masculine
11. Maladies néonatales
12. Maladies psychiatriques/psychologiques : dépression

Vous voilà éclairé par quelques dizaines de pages sur le stress oxydant. Nous espérons ne pas vous avoir perdu en cours de chemin, ni vous avoir apeuré au point de ne plus savoir que faire. Nous nous empressons de vous apporter quelques bonnes nouvelles.

d. Les anti-oxydants

d.1 Les différents types d'anti-oxydants

Les composés aux propriétés anti-oxydantes sont classiquement rangés en deux groupes :

1. Les anti-oxydants enzymatiques

Un enzyme est une protéine ayant une fonction de **catalyse** de réactions chimiques. C'est-à-dire que son rôle est de permettre le déroulement d'une réaction chimique, et même de la favoriser. L'enzyme anti-oxydant a pour rôle de neutraliser les espèces réactives d'oxygène - en intégrant des ions hydrogènes à l'anion superoxyde, par exemple. En effet, vous vous en rappelez, ces composés chargés négativement ont un électron « en trop », sont instables, et cherchent à réagir ~~avec tout ce qui bouge~~.

Trois exemples phares d'enzymes anti-oxydants :

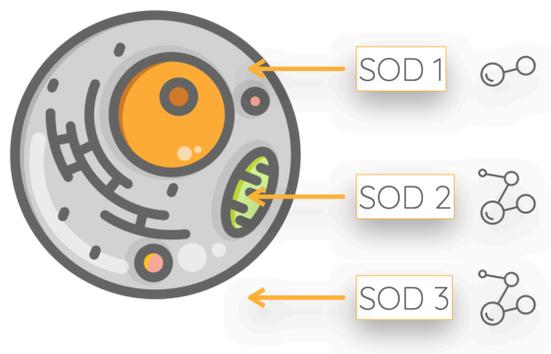
- la Superoxyde Dismutase
- la Catalase

- la Glutathion Peroxydase.

Focus : Superoxyde Dismutase

Approfondissons les connaissances sur un enzyme déjà évoqué dans ce livre : la Superoxyde Dismutase (SOD). Ou plutôt, sa famille.

Cette famille d'enzyme catalyse - c'est à dire qu'elle favorise - la transformation de l'anion superoxyde ($O_2 \bullet^-$) en oxygène et en peroxyde d'hydrogène. En tant que telles, elles constituent une défense antioxydante importante dans **presque toutes les cellules exposées** à l'oxygène. Chez les mammifères, il existe trois formes de Superoxyde Dismutase.



- La **SOD 1** est un dimère (deux unités) principalement située dans le cytoplasme de la cellule,
- La **SOD 2** se trouve dans les mitochondries,
- La **SOD 3** est extracellulaire.

Ces deux dernières sont composées de quatre sous-unités : ce sont des tétramères. Leur différence tient notamment dans la composition de leur centre réactif : la SOD2 a un ion manganèse tandis que les deux autres contiennent des ions **cuivre et zinc**.

Superoxyde Dismutase



2. Introduction aux anti-oxydants non-enzymatiques

Si le plus connu de cette famille est la vitamine C (ou acide ascorbique), nous pouvons y joindre d'autres exemples :

- le glutathion sous sa forme réduite, à ne pas confondre avec l'enzyme glutathion peroxydase,
- la **vitamine A** (β -carotène),
- la **vitamine C** (acide ascorbique),
- la vitamine E (tocophérol).
- les flavones, et les hydroquinones.

Tous ces anti-oxydants appartiennent aux familles, plus grandes, des phénols et des thiols.

Ils permettent le maintien d'une **harmonie** avec la pression oxydante que votre organisme rencontre et produit lui-même. Les anti-oxydants n'ont pas tous les mêmes pouvoirs, les mêmes spécificités moléculaires : ils se complètent les uns les autres. Par exemple, la glutathion peroxydase intervient classiquement après l'action de la superoxyde dismutase.

Enfin, vous pouvez noter que l'organisme serait également capable de synthétiser lui-même un antioxydant puissant : l'acide alpha-lipoïque (aussi appelé lipoate). Pour cela, il a cependant besoin d'un acide amine appelé cystéine.

Image 18. Pyramide des enzymes anti-oxydants

Intéressons-nous au mécanisme et aux bienfaits de deux vitamines dont la renommée est inégalée. Nous parlons de la vitamine A et de la vitamine C, bien sûr!

De par leur action anti-oxydante notamment, ces vitamines exercent des rôles vitaux pour votre organisme.

d.2 La vitamine A

La vitamine A réunit les composés qui ont des propriétés biologiques similaires à celles du **rétinol**, que nous vous présentons juste après. Elle est formée par certains caroténoïdes, et notamment le fameux **β-carotène** dont vous avez déjà entendu parler.

1. Pourquoi la vitamine A est-elle bénéfique à la vision?

1.1 Sources et fonctions de la vitamine A

Il s'agit tout d'abord d'une vitamine **liposoluble** : c'est à dire qu'elle se dissout dans les graisses, et non dans l'eau. Cette propriété lui permet par exemple d'accéder plus facilement au **cerveau** en traversant la « barrière hémato-encéphalique ».

Elle est ainsi importante pour plusieurs de nos fonctions vitales :

- une acuité visuelle de qualité,
- un système immunitaire fort,
- une santé cutanée résistante,
- et enfin, une bonne santé reproductive. Vous avez bien lu.

Notre source principale de vitamine A sont les **aliments**. Il existe deux types de vitamine A, qui sont justement trouvées dans des aliments différents : d'une part la vitamine A préformée et d'autre part la provitamine A.

- l'autre nom de la vitamine A préformée est le « rétinol », et se trouve principalement dans les sources **protéiques** : viande, poisson, oeufs...
- de l'autre côté, le corps convertit les **caroténoïdes** contenus dans les fruits et légumes : abricots, carottes, épinards...

Les deux sont nécessaires à une santé équilibrée.

Bien que la déficience en vitamine A soit rare dans les pays développés, notre mode de vie occidental favorisant à tort l'alimentation riche en calories et pauvre en nutriments essentiels constitue un risque de déficience. Les personnes particulièrement exposées sont les femmes enceintes - ou pendant l'allaitement -, et les enfants.

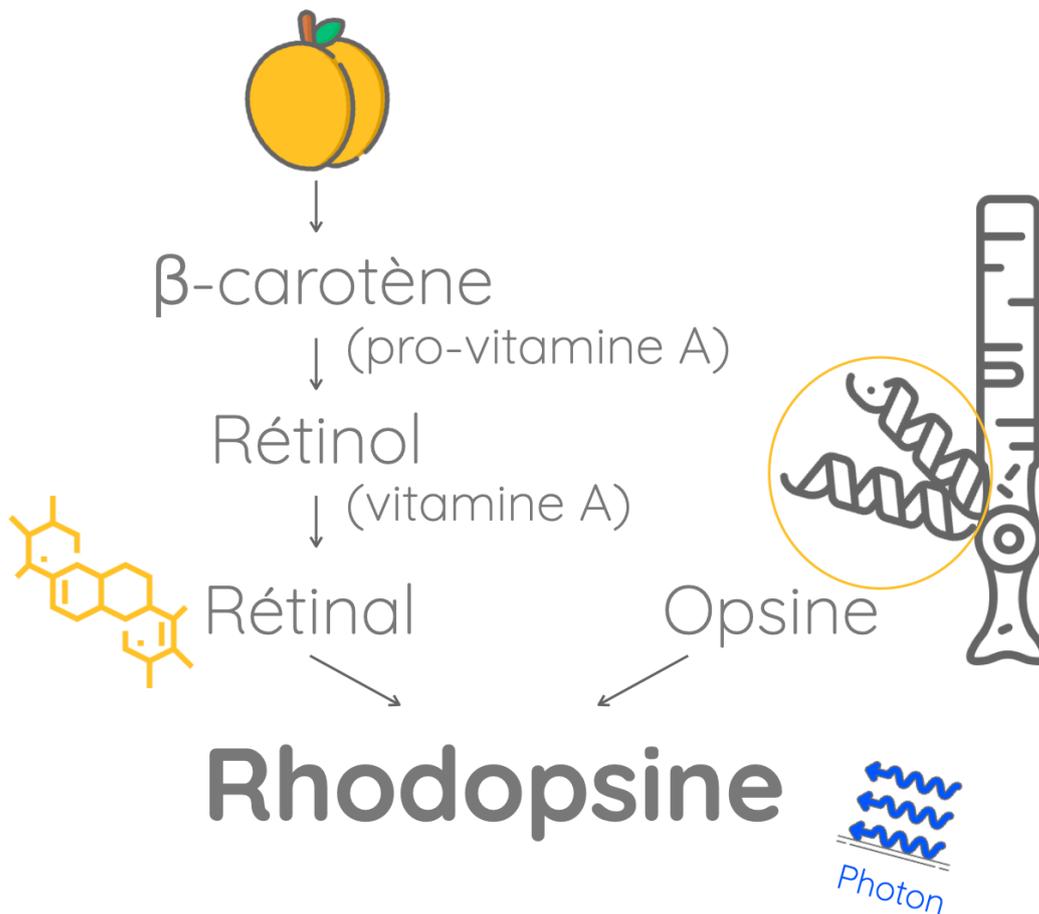
1.2 Formation et rôle de la rhodopsine

Les photorécepteurs appelés **bâtonnets**, que vous avez rencontrés dans les pré-requis, sont situés dans la rétine. Plus précisément, ils forment - aux côtés des cônes et des cellules ganglionnaires rétinienne à mélanopsine - la **rétine neurosensorielle**. Ils sont indispensables à la vision « grossière » et nocturne.

Intéressons-nous à une protéine qu'ils présentent à leur surface : la rhodopsine. Car la vitamine A, justement, sert à la **synthèse de cette rhodopsine**. Cette protéine se « construit » lorsque deux protéines se fixent l'une sur l'autre :

- d'une part l'opsine
- d'autre part le rétinol.

Qui sont-ce? 😊



Le rétinol n'est autre qu'un aldéhyde de la vitamine A (rétinol), qui elle-même provient du β -carotène (pro-vitamine A). Ce β -carotène est fourni par l'alimentation, notamment végétale : un bon abricot, une carotte, des épinards...

Une fois la molécule de rhodopsine formée, elle est fin prête à recevoir le **photon** transportant une énergie donnée (fonction de sa longueur d'onde). La rhodopsine peut alors changer de conformation. Pour entrer dans les détails, la conformation 11-cis de la rhodopsine devient « tout-trans », c'est à dire « **métarhodopsine II** ». Cette conversion active à son tour une autre protéine (la transducine) qui elle-même active un enzyme (une phosphodiesterase) qui transformera un nucléotide cyclique en nucléotide simple (un GMPc en GMP).

Ce phénomène provoque une **hyperpolarisation de la membrane du bâtonnet**, et donc une diminution de la fréquence de décharge du neurone. Le **message électrique** à l'origine du phénomène de la vision est ainsi transmis. C'est le début de l'influx nerveux nécessaire à la vision.

Il apparaît donc logique que la rhodopsine, et par extension la vitamine A, soit essentielle à une bonne santé rétinienne et donc visuelle. En cas de déficience, - voire de carence,

plus grave - en vitamine A, les conséquences sont variées et dépassent celles du système visuel.

2. Carence en vitamine A : quels symptômes?

2.1 Yeux secs

Les troubles oculaires et visuels sont effectivement les plus connus lorsqu'il en vient à considérer la déficience en vitamine A. Il s'agit d'un des symptômes les plus **précoces**. Dans les cas extrêmes de carence, cela peut même mener à une cécité totale, notamment par la mort de la **cornée**. En effet, nous verrons plus bas que la vitamine A est - au même titre que la vitamine C - essentielle au maintien des tissus conjonctifs contenant du collagène. Ces faisceaux de protéine de collagène sont un constituant majeur de la cornée.

Une étude a montré que d'une supplémentation en vitamine A pendant 16 mois diminuait la prévalence de sécheresse oculaire de 63% chez une population d'enfants.

2.2. Troubles visuels, notamment nocturnes

La carence sévère en vitamine A peut être la cause d'une vision nocturne déficiente. Cela pourrait être l'une des causes de la prévalence plus élevée de cécité nocturne au sein des pays émergents, au-delà des causes traumatiques.

Une étude réunissant des femmes souffrant de troubles visuels nocturnes s'est intéressée aux effets d'une supplémentation chez ces dernières. Leur capacité à adapter leur vision à l'obscurité a été augmentée de 50% après seulement six semaines de traitement.

2.3 Retard de croissance

Les enfants ayant des apports trop faibles en vitamine A pourraient voir leur croissance ralentir.

Plusieurs études ont montré que la supplémentation en vitamine A, avec ou sans autres nutriments, pouvait améliorer la croissance. La plupart de ces études ont été réalisées dans des pays émergents.

Il est important de noter qu'un essai réunissant plusieurs études est parvenu à la conclusion que c'est bien **la combinaison de vitamine A avec d'autres nutriments** qui aurait le plus grand impact sur la croissance, et que la supplémentation seule aurait moins d'effet.

2.4 Infections des voies aériennes

Des infections respiratoires fréquentes peuvent être le signe d'une déficience en vitamine A.

La supplémentation pourrait aider à combattre ces dernières, mais les résultats des études restent mitigés.

Une étude équatorienne a montré que les enfants qui prenaient 10 000 UI (unités internationales) de vitamine A par semaine développaient moins d'infections respiratoires que ceux qui recevaient un placebo.

Une autre étude a montré que des concentrations sanguines élevées en β -carotène chez les personnes âgées pouvaient les protéger des infections respiratoires.

Cependant, ce risque n'est pas suffisamment mis en évidence pour conseiller une supplémentation à celles et ceux qui ne souffrent pas de véritable déficience vitaminique A. Il s'agit d'une décision médicale.

2.5 Infertilité

La vitamine A est nécessaire à la santé de la reproduction. Que ce soit pour les femmes, ou pour les hommes. Elle a également son rôle à jouer dans le bon développement psychomoteur et la croissance des enfants.

Vous avez pu lire précédemment que le stress oxydant était associé à une **infertilité chez les hommes**. En effet, la vitamine A est un acteur anti-oxydant dont les bienfaits restent indispensables à une **spermatogénèse** de qualité. De plus, des apports anormaux en vitamine A (une déficience en vitamine A, mais aussi une hypervitaminose A), seraient associés à des **malformations congénitales**.

2.6 Une cicatrisation difficile en cas de blessure cutanée

Une cicatrisation cutanée retardée, altérée, ou hypertrophique après une agression cutanée (blessure, chirurgie), pourrait être liée à de faibles apports en vitamine A. À nouveau, la vitamine A stimule la formation de **collagène**, un composant important de notre peau que nous vous avons déjà présenté.

Des recherches suggèrent que l'apport de vitamine A, qu'il soit oral ou topique (crème, lotion) peut renforcer la peau. Par exemple, une étude a démontré que l'application de pommade enrichie en vitamine A permettait de prévenir les blessures cutanées associées au diabète.

Une autre étude a observé que les personnes âgées qui traitaient des blessures cutanées par l'application de crème enrichie en vitamine A réduisaient de 50% de la surface de leur blessure, comparativement à celles qui n'avaient pas utilisé la précieuse crème.

Enfin, nous trouvons opportun de vous informer que quelques études rapportent qu'une carence en vitamine A serait la cause de perte de cheveux. Messieurs, à vos carottes. 🥕

2.7 Peau sèche

De par son action sur la formation de **collagène** mais aussi son apport au **système immunitaire**, la vitamine A prend soin de la peau. En effet, un système immunitaire en

bonne santé est crucial au bon fonctionnement de notre barrière la mieux gardée : la peau.

Le fait de ne pas avoir de bons apports en vitamine A serait l'une des causes d'un symptôme très commun : la peau sèche (ou xérose cutanée).

Par ailleurs, ce symptôme survient particulièrement dans le cadre du développement de maladies cutanées d'origine immunitaire, tels que l'**eczéma** ou le **psoriasis**.

L'eczéma est une maladie qui entraîne un assèchement de la peau, un prurit (sensation de grattage), et une inflammation (rougeur, chaleur et gonflement de la peau).

Plusieurs études ont montré que les **rétinoïdes**, une prescription médicale avec une activité vitaminique A, serait efficace dans le traitement de l'eczéma. Leur mode d'action principal implique la régulation de la croissance et de la différenciation des cellules épithéliales (épidermiques).

L'une de ces études s'intéressant au cas de patients souffrant d'eczéma chronique a observé une amélioration des symptômes sous rétinoïdes. En prenant 10 à 40 mg de rétinoïdes par jour, les patients ont bénéficié en trois mois d'une **diminution de 53% de leurs symptômes**.

Certes, les problèmes de peau sont courants, et particulièrement celui de la peau sèche. Ceux-ci peuvent avoir diverses causes, mais la déficience chronique en vitamine A semble bien être l'une d'elles.

2.8 La vitamine A : anti-acné efficace

Nous avons compris ci-dessus que la vitamine A joue un rôle dans la cicatrisation cutanée en aidant à combattre l'**inflammation**, le **stress oxydant**, et en favorisant la **production de collagène**.

Une étude réalisée chez 200 adultes trouvait précisément que les taux de vitamine A chez les personnes qui souffraient d'acné étaient de **80 µg** (microgrammes) **plus faibles** que ceux qui ne souffraient pas d'acné.

La vitamine A, en application locale ou systémique (prise orale), est bien un traitement reconnu de l'acné.

Des recherches montrent par exemple que les crèmes contenant de la vitamine A peuvent **réduire** la surface et la visibilité des lésions d'acné **de moitié**.

La forme la mieux connue et la plus efficace aujourd'hui de traitement anti-acnéique est la prise orale de vitamine A : l'**isotrétinoïne** (Roaccutane). Ce traitement est très efficace, mais au prix d'effets secondaires majeurs, ce qui justifie une évaluation, une prescription et un suivi médicaux attentifs.

2.9 La carence en vitamine A en quelques mots

Un apport faible en vitamine A peut donc causer : une mauvaise vision nocturne, une infertilité, des troubles inflammatoires de la peau (telle que l'acné), un retard de croissance et infections diverses - notamment respiratoires.

Cette précieuse vitamine se trouve dans la viande, les oeufs, et autres produits animaux, mais également dans les légumes rouges, oranges, jaunes et verts (riches en caroténoïdes). Pour être sûr-e d'avoir des apports suffisants en vitamine A, il est donc conseillé de consommer ces aliments de façon variée.

Si vous pensez souffrir d'une déficience voire une carence en vitamine A, consultez votre médecin. En effet, grâce à une bonne alimentation - voire, dans certains cas, une supplémentation -, il sera relativement possible de corriger cette déficience. Cela vous aidera probablement à éviter les déconvenues que nous venons de citer.



Résumé : 8 symptômes de la carence en vitamine A

1. Yeux secs
2. Vision nocturne déficiente
3. Retard de croissance
4. Susceptibilité aux infections
5. Infertilité
6. Cicatrisation cutanée inefficace
7. Peau sèche
8. Acné

3. Aliments riches en vitamine A (et en pro-vitamine A)

Voici une liste de 20 aliments riches en vitamine A et de 20 autres aliments qui vous apporteront de la pro-vitamine A.

Tâchez d'en faire bon usage. Mais aussi, attachez votre ceinture : certains ne font probablement pas partie de votre régime habituel...

Les chiffres suivis d'un astérisque représentent les apports journaliers recommandés en vitamine A ou pro-vitamine A. Cette quantité calculée selon une portion individuelle.

- 20 aliments riches en vitamine A

1. Feta : 3% des apports journaliers recommandés en vitamine A.
2. Caviar : 4%* (Nous vous avons prévenu.)
3. Crème et lait
4. Bleu d'Auvergne
5. Truite
6. Oeufs
7. Roquefort
8. Camembert
9. Cheddar

11. Fromage de chèvre
12. Thon
13. Saumon : 25%*
14. Maquereau
15. Huile de foie de morue : 150%*
16. Pâté de foie
17. Huiles de poisson
18. Saucisse de foie : 165%*
19. Foie d'agneau : 235%*
20. Foie de boeuf : 712%*

- 20 aliments riches en pro-vitamine A

La provitamine A est davantage retrouvée dans les **légumes** plutôt que dans les fruits. Toutefois, quelques variétés de fruits restent de solides alliées. Notre corps peut produire de la vitamine A grâce aux caroténoïdes α et β contenus dans les fruits et légumes. Ces caroténoïdes sont communément appelés « provitamine A ».

Cependant, nous attirons votre attention sur la génétique. En effet, près de **la moitié de la population** porte une mutation qui a pour effet de réduire fortement les capacités de conversion de la provitamine A en vitamine A.



10 légumes riches en vitamine A

10 fruits riches en vitamine A

21.	Salade / L	1.	Fruit de la passion
22.	Épinards	2.	Goyave
23.	Crucifères	3.	Nectarine
24.	Poivron	4.	Mangue
25.	Carotte (cuite)	5.	Abricot
26.	Chou vert	6.	Pêche
27.	Chou-fleur	7.	Melange de fruits
28.	Courge d'hiver	8.	Pêche
29.	Potiron	9.	Raisin
30.	Patate douce	10.	Mangue : 100g



Notre sélection facile

1. Œufs, fromage de chèvre, saumon, maquereau,
2. Carotte, chou vert, patate douce,
3. Abricot, melon.

Vous connaissez maintenant 40 aliments à mettre dans votre assiette! 39 si le caviar vous intéresse moins...

Comme la vitamine A est liposoluble, il peut être préférable de consommer les aliments qui en contiennent avec des aliments riches en acides gras de bonne qualité : **acide gras polyinsaturés** et **monoinsaturés**.

Nous vous rappelons que la supplémentation en vitamine A n'est pas quelque chose d'anodin. Si vous pensez en avoir besoin, nous vous recommandons d'en discuter avec votre médecin avant toute décision.

Bien. La vitamine A n'a plus de secret pour vous. Nous serions ravis de vous présenter la suite logique de l'alphabet, mais votre temps presse. Nous nous focalisons donc

uniquement sur deux vitamines ayant un effet anti-oxydant majeur. Et le nom de la deuxième est... Un indice? Il commence par un C.

d.3 Les bienfaits de la vitamine C

Archétype de la vitamine aux exploits anti-oxydants, la vitamine C (aussi appelée acide ascorbique) apporte des bénéfices majeurs pour votre équilibre de vie et votre santé.

Nous en avons réuni cinq, bien qu'il en existe davantage. La plupart de ces bénéfices se base sur sa capacité à neutraliser les ROS tels que le peroxyde d'hydrogène.

1. Système immunitaire : la vitamine C est anti-inflammatoire et anti-infectieuse



La vitamine C agit contre l'inflammation, mais aussi contre les infections virales et bactériennes. Comment? En renforçant le système immunitaire.

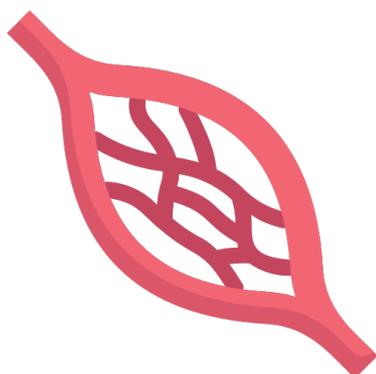
D'abord, la vitamine C permet d'encourager la **synthèse** des globules blancs, tels que les lymphocytes et les phagocytes. Une fois formées, ces cellules verront également leurs **fonctions** de défense améliorées, toujours grâce à la vitamine C!

Par exemple, les phagocytes comme les polynucléaires neutrophiles ont particulièrement besoin de la vitamine C. Cela leur permet d'améliorer leurs fonctions de :

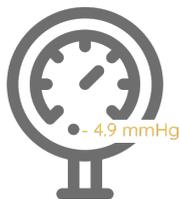
- chimiotactisme : le fait d'attirer une cellule grâce à un message biochimique -,
- et de phagocytose : la capacité de la cellule à ingérer des particules étrangères, généralement pathogènes.

Enfin, la vitamine C permet de décomposer **l'histamine**, qui est le composant principal de l'inflammation retrouvée dans les réactions allergiques.

2. Cardiovasculaire : la vitamine C et les vaisseaux sanguins



2.1 La vitamine C abaisse la pression artérielle



Les études ont montré que la vitamine C permettait de diminuer la pression artérielle. Et ce, que ce soit chez les personnes qui souffrent d'hypertension artérielle ou celles qui n'en souffrent pas. En moyenne, la supplémentation en vitamine C permettrait de réduire la pression artérielle systolique de **4,9 mmHg** et la pression artérielle diastolique de 1,7 mmHg.

Cependant, celles et ceux qui souffrent d'hypertension artérielle ne devraient pas se limiter à la prise d'une supplémentation en vitamine C comme traitement de celle-ci. L'explication ? L'une d'elles serait justement que les espèces réactives d'oxygène, dont vous venez de percer le secret, seraient à l'origine d'un **durcissement** de la paroi des artères.

2.2 La vitamine C diminue le risque d'infarctus



La maladie cardiaque est la première cause de décès dans le monde. Comment la vitamine C agit-elle sur cette maladie? En étant bénéfique sur **ses facteurs de risque** : une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie, ou une hypertension artérielle. En impactant positivement ces facteurs de risque, la vitamine C contribue à la santé cardiaque.

Une analyse de grande envergure réunissant 9 études (méta-analyse) a recueilli les données de près de 300 000 participants et a montré qu'après 10 ans, les personnes qui avaient pris 700mg de vitamine C chaque jour avaient 25% de risque en moins de développer une maladie cardiaque.

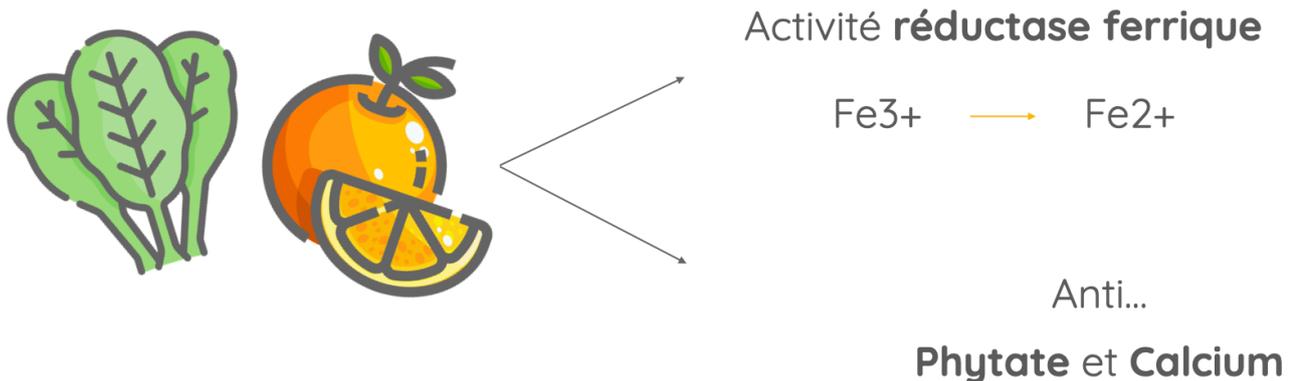
De façon intéressante, c'est lorsque les participants avaient de bons apports en vitamine C grâce à **l'alimentation**, et non la supplémentation, que l'effet était le plus bénéfique.

2.3 La vitamine C favorise l'absorption intestinale du fer

Le fer est en partie absorbé dans l'intestin grêle. Il entre ensuite dans la constitution de l'hémoglobine et de la myoglobine, qui permettent l'oxygénation de nos tissus. Si notre organisme manque de fer, les conséquences de cette anémie peuvent être lourdes. Le vitamine C agit sur **deux mécanismes** permettant d'augmenter l'absorption intestinale du fer.

D'une part, elle favorise l'activité réductase ferrique qui conditionne l'absorption du fer dans les entérocytes. C'est à dire qu'elle permet de transformer le Fer ferrique en fer ferreux.

D'autre part, elle inhibe l'activité des éléments qui empêchaient l'absorption intestinale du fer. Ces éléments sont principalement les composés dérivés du calcium et



du phosphore (phytates).

Ainsi, la vitamine C encourage l'absorption du fer, qui est contenu par exemple dans les graines et céréales.

2.4 La vitamine C contre l'acide urique



La goutte est une maladie causée par l'hyperuricémie - l'augmentation des concentrations d'acide urique dans le sang. Il en résulte des crises d'**arthrite** (douleurs aux articulations d'origine inflammatoire) le plus souvent au niveau du gros orteil (hallux).

Des études ont démontré que la vitamine C permettait d'abaisser l'uricémie. Les bénéfices cliniques sur les crises de goutte en elle-même restent cependant à démontrer.

L'explication de ces effets bénéfiques sur les articulations se trouve dans ses capacités à constituer le **collagène**.

Nous vous expliquons plus en détails les fonctions du collagène dans la partie suivante. Vous pouvez retenir ici que le collagène forme le tissu conjonctif sur lequel vont se déposer les minéraux.

La vitamine C stimule ainsi le métabolisme des **chondrocytes** et assure le bon déroulement de la synthèse des **protéoglycanes**. Ces derniers ont pour fonction de lubrifier les articulations, en piégeant l'eau du liquide synovial.

2.5 La vitamine C et la peau

- La vitamine C renforce la fonction de barrière cutanée

La peau étant le siège d'une activité et d'une veille immunitaire forte, la vitamine C fait naturellement partie de cet enjeu. Elle est activement transportée vers la peau, où elle peut y agir comme antioxydant et maintenir la fonction de barrière cutanée.

La conservation de ces fonctions est particulièrement cruciale chez les personnes du troisième âge, du fait du phénomène naturel d'immunosénescence, ou vieillissement du système immunitaire.

- La vitamine C stimule la synthèse de collagène et d'élastine

La peau est schématiquement constituée de trois couches :

- l'épiderme, qui est la couche la plus superficielle
- le **derme**, qui est le tissu conjonctif de soutien dans lequel se retrouve notamment collagène et vaisseaux
- l'hypoderme, qui est du tissu adipeux.

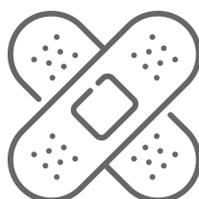
Or, la vitamine C est bénéfique sur le collagène - et donc le derme - par deux voies. Premièrement, elle est présente dans les **fibroblastes**. Il s'agit des cellules qui permettent, justement, la formation de collagène.

De plus, la vitamine C permet en soi de **stabiliser** la molécule de collagène.

Avoir de bons apports en vitamine C vous permet donc de garder votre réserve de collagène, mais également d'en améliorer sa formation.

C'est pourquoi il est reconnu que la vitamine C permet d'atténuer les rides, ou adoucir les cicatrices acnéiques. Elle est discutée également dans le traitement direct de l'acné. En effet, en cas de déficience en vitamine C, la peau peut devenir rugueuse voire granuleuse. Des pseudo-boutons acnéiques apparaissent sur les faces postérieures des bras, des cuisses, et des fesses... Il s'agit de la kératose pilaire.

- La vitamine C améliore nos capacités de cicatrisation.



La cicatrisation est un processus naturel faisant intervenir des agents immunitaires, et la production de collagène. Et la vitamine C joue un rôle prépondérant dans la cicatrisation des blessures.

Les études ont montré que le fait de prendre de la vitamine C quotidiennement pouvaient **raccourcir** le temps de cicatrisation cutanée.

Par ailleurs, même le temps de guérison d'une pneumonie pourrait y être sensible. Au cours d'une étude, ce temps a été raccourci chez les patients lorsqu'ils prenaient une supplémentation en vitamine C.

Le stress oxydant	La vitamine C
Il altère : - ADN - Protéines - Membranes cellulaires	Système immunitaire : - anti-inflammatoire - anti-infectieux
Il entraîne : - Sénescence cellulaire - Mort cellulaire	Cardiovasculaire : - pression artérielle - facteurs de risque cardiaques
Il impacte : - les articulations - le cœur et les vaisseaux - la peau	Métabolisme du fer et de l'acide urique Peau : - collagène - protection contre les ultraviolets - cicatrisation

- La vitamine C inhibe la production de mélanine.

La mélanine est un pigment présent dans nos cellules épidermiques (kératinocytes), qui est à l'origine de la **pigmentation** de la peau. C'est pourquoi la vitamine C est parfois utilisée pour traiter une tâche pigmentaire (ou tâche brune).

Attention à ne pas confondre la mélanine - pigment de la peau - avec la mélatonine, qui est l'hormone du sommeil que vous allez découvrir et maîtriser avec ce livre.

- La vitamine C protège la peau des ultraviolets.

Le rayonnement ultraviolet est un rayonnement électromagnétique (concept abordé ultérieurement). Vous avez pu lire précédemment que les rayonnements électromagnétiques sont une source exogène importante de formation de Reactive Oxygen Species (ROS). Parmi toutes ses conséquences abordées précédemment, vous avez probablement retenu que ces ROS induisent des **mutations au niveau de l'ADN** de vos cellules. Lorsque ces mutations s'accumulent, les cellules peuvent proliférer de façon non contrôlée, puis envahir les tissus. Si la prolifération a lieu dans la peau et infiltre les couches de la peau, il s'agit alors ici d'un cancer de la peau.



Vitamine C

La vitamine C participe à la protection de l'ADN contre ces lésions, encore une fois grâce à son action antioxydante. C'est pourquoi la vitamine C a une place envisagée au sein des molécules qui pourraient participer à la prévention des cancers.

💡 Résumé

Au total, la vitamine A et la vitamine C sont deux molécules puissamment antioxydantes indispensables au maintien de l'équilibre cellulaire. La vitamine E (tocophérol) est aussi une vitamine aux bienfaits anti-oxydants majeurs.

Mais à présent, nous allons nous intéresser à une molécule aux orioruétés antioxydantes bien moins connue du grand public. Pourtant, celle-ci est **plus efficace que la vitamine C et que la vitamine E!**

d.4 La mélatonine : l'anti-oxydant plus puissant que les vitamines

La mélatonine est une hormone passionnante.

Son pouvoir anti-oxydant est plus fort que celui de la vitamine C et E.

Au cours des prochains paragraphes, nous nous efforçons de ne vous expliquer **uniquement** son activité anti-oxydante, en ne faisant que survoler d'autres notions impliquant la mélatonine. Cependant, à travers les prochains chapitres de ce livre - en particulier ceux traitant de la lumière bleue et du rythme circadien -, vous aurez l'occasion de saisir ces notions supplémentaires.

1. Qu'est-ce que la mélatonine?

La mélatonine est une hormone principalement sécrétée par la glande pinéale - mais pas uniquement -. Cette glande, aussi appelée épiphyse et située dans le cerveau, a pour fonction la plus connue la **régulation des cycles de veille et de sommeil**.

La sécrétion de mélatonine augmente physiologiquement lorsqu'il commence à faire nuit pour signaler à l'organisme que l'heure de dormir arrive. À l'inverse, sa sécrétion est inhibée par la lumière de façon générale : qu'il s'agisse d'un environnement lumineux par exemple à 10 heures du matin, ou encore par un écran projetant sa lumière bleue contre votre rétine en soirée.

Synthétisée à partir du tryptophane, la molécule de mélatonine dérive de la **sérotonine**.

Mais la mélatonine est une hormone pleine de surprises.

Aujourd'hui, ses implications physiologiques sont connues pour être vastes et indispensables. Elles vous sont expliquées en détails dans ce livre, dans des parties dédiées. Pour les citer simplement ici, la mélatonine a montré qu'elle jouait des rôles transverses et vitaux :

- dans certaines fonctions primitives :
 - sommeil
 - comportement saisonnier : rythme physiologique en fonction des saisons
 - sexualité et fertilité
- dans les fonctions de nombreux organes du corps :
 - système digestif, foie, pancréas
 - système cardiovasculaire : notamment la régulation de la pression artérielle
 - système cutané
 - système nerveux : anti-neurodégénératif (diminue la perte de cognition dans la maladie d'Alzheimer), anti-migraine
 - dents, os
- dans des fonctions systémiques :
 - régulation de la cancérogenèse : propriétés oncostatiques, anti-métastatique

- système immunitaire : anti-inflammatoire, anti-infectieux, diminution de la sénescence physiologique
- et enfin, combat contre le stress oxydant.

Ces bienfaits font souvent intervenir un mécanisme intriqué ou commun.

Cette énumération des bienfaits et combats de la mélatonine a simplement pour objectif d'illustrer à quel point cette hormone est cruciale dans l'**harmonie** et la **fonctionnalité** de votre physiologie.

À présent, intéressons-nous en détails à son action anti-oxydante, qui passe par deux mécanismes principaux: l'un est direct, l'autre est indirect.

2. Action anti-oxydante directe : la mélatonine piège les radicaux libres (ROS et RNS)

2.1 Histoire et molécules concernées

En 1993, les premiers effets anti-oxydants de la mélatonine ont été découverts. Cette année, il a été démontré que la mélatonine neutralisait le radical hydroxyle (-OH) (**35-36**), ce qui a par la suite été confirmé par de nombreux rapports (**37**).

Puis, ces capacités de neutralisation ont été étendues **aux trois ROS majeurs** :

1. Le radical hydroxyle (-OH)
2. Le radical superoxyde (O_2^-)
3. Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Enfin, d'autres neutralisations d'espèces réactives ont été mises en évidence : celle de l'oxygène singulet, de l'acide hypochloreux (HOCl), l'oxyde nitrique (NO) et l'anion peroxynitrite (ONOO-) (**41 à 44**), ou encore le radical trichlorométhylperoxyde (CCl₃OO-) [**85**].

Si la mélatonine est capable de piéger les espèces réactives de l'oxygène elle peut également neutraliser les espèces réactive azotées (Reactive Nitrogen Species - **RNS**). - Il a été démontré que la mélatonine inhibait l'activité de la **NO synthase**, en plus de son activité de piégeage du NO et du peroxynitrite [**84**]. Comme abordé dans les parties précédentes, les RNS ont des effets schématiquement comparables à ceux des ROS.

Il a ainsi été démontré que la mélatonine permet spécifiquement de terminer la chaîne de réaction radicalaire et d'éviter les intermédiaires pro-oxydants. [**33, 38**].

Mais où a lieu cette neutralisation? Principalement dans les **organites des cellules**. Pour y parvenir, la mélatonine a la capacité de pénétrer à l'intérieur des cellules - c'est à dire de traverser les membranes cellulaires - grâce à ses propriétés à la fois lipophiles et hydrophiles. Cette propriété s'appelle l'**amphiphilie**. C'est pourquoi la mélatonine se

trouve principalement dans le **cytoplasme** des cellules, ainsi qu'en situation périnucléaire.

Une fois en place, la mélatonine est capable d'agir en tant que véritable **protecteur cellulaire**.

Il est intéressant de noter que cette action directe de piégeage des radicaux est **indépendante des récepteurs** de la mélatonine, qui sont des protéines dont nous vous reparlerons au cours du chapitre s'intéressant au rythme circadien.

2.2 Inhibition de la peroxydation lipidique et de l'oxydation de l'ADN

Nous ne vous faisons pas l'affront de vous répéter que les ROS sont capables d'oxyder les lipides par un mécanisme de peroxydation (lipidique). De façon plus spécifique, ce sont les acides gras poly-insaturés qui sont le plus concernés, et donc particulièrement les **membranes des cellules**.

Nous ne vous faisons pas non plus l'impertinence de vous rappeler que les ROS causent des lésions dans les **noyaux** des cellules, principalement à l'ADN.

La mélatonine a montré des effets anti-oxydants en agissant spécifiquement sur ces deux voies lésionnelles. Ces deux propriétés sont des premières pistes menant à la compréhension de l'exemple neurologique présenté dans le paragraphe suivant!

2.3 Exemples concrets

Tout d'abord, les propriétés lipophiles de la mélatonine sont particulièrement mises en évidence en neurologie, du fait de ses capacités à traverser la **barrière hématoencéphalique**, puis à y agir en tant que véritable protecteur cellulaire.

La mélatonine prévient les changements dégénératifs du système nerveux central dans les maladies d'**Alzheimer et de Parkinson**.

Pour s'intéresser à un autre exemple concret, ses propriétés anti-oxydantes jouent un rôle important dans la physiologie de la reproduction. Pendant le processus d'**ovulation**, la mélatonine est capable d'éliminer les ROS produits dans les follicules. Ces propriétés la rendent capable de réduire le stress oxydant :

1. au cours de la maturation des ovocytes,
2. mais aussi pendant le **développement de l'embryon**.

Mais les effets anti-oxydants de la mélatonine ne se résument pas à un piégeage de radicaux libres. Elle agit aussi sur cette homéostasie par ses métabolites et par ses effets collatéraux sur l'expression d'autres molécules anti-oxydantes.

3. Action anti-oxydante indirecte

3.1 Les métabolites de la mélatonine

Au cours du piégeage direct de radicaux libres se tiennent des réactions chimiques. Jusqu'ici, rien de nouveau.

Mais au cours de ces réactions, il se trouve que des **métabolites** sont formés. Parmi eux, citons-on en trois :

- la 3 hydroxymélatonine cyclique (3OHMc)
- la N1-acétyl-N2-formyl-5-méthoxykynuramine : AFMK, qui sera plus simple à lire et à retenir
- l'**AMK**.

Or, ces métabolites sont, eux aussi, d'excellents piégeurs de ROS (et de RNS). D'ailleurs, l'efficacité anti-oxydante de du dernier composé évoqué - l'AMK - a même été décrite comme **supérieure** à celle des autres métabolites, ainsi que supérieure à celle de la mélatonine!

La mélatonine et ses métabolites fonctionnent selon le principe de la « **répartition des tâches** ». Cela veut dire qu'il se déroule une véritable **cascade anti-oxydante** de la mélatonine :

- Certains métabolites sont principalement des **capteurs** de radicaux libres,
- d'autres agissent comme des agents **chélateurs de métaux**,
- enfin, d'autres agissent comme des **inhibiteurs de la production** de radicaux hydroxyles (OH⁻).

3.2 La stimulation d'autres anti-oxydants

ROS et RNS neutralisés par la mélatonine et ses métabolites	Enzymes anti-oxydants stimulés par la mélatonine
Radical hydroxyle (-OH)	Superoxyde Dismutase (SOD)
Radical superoxyde (O ₂ ⁻)	Glutathion Peroxydase (GPx)
Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	Catalase
Radical Alkoxyde	Glutathione reductase
Oxygène singulet	Glutamyl-cysteine ligase
Radical trichlorométhylperoxyde (CCl ₃ OO ⁻)	Cyclooxygénase et Lipooxygénase
Peroxynitrite	Hème-oxygénase (HO)
Oxyde nitrique (NO)	Myéloperoxydase
Acide hypochloreux (HOCl)	NO synthase

- Stimulation d'enzymes anti-oxydants

La mélatonine augmente la production d'antioxydants endogènes, notamment les enzymes. Pour y parvenir, elle participe à la **régulation de l'expression des gènes** jouant un rôle dans la balance oxydante. Autrement dit, elle stimule d'une part l'expression des gènes codant pour les protéines (dont les enzymes) anti-oxydantes, et inhibe d'autre part celle des gènes codant pour les protéines oxydantes.

Plus spécifiquement, elle augmente la concentration en ARN messager des enzymes antioxydantes incontournables, que vous connaissez déjà :

- la superoxyde dismutase : SOD,
- la glutathion peroxydase
- la catalase

[48, 49].

De façon générale, il est possible de considérer que la mélatonine interagit de façon **synergique** avec les autres anti-oxydants.

- Stimulation de composés anti-oxydants non enzymatiques : le glutathion

Comme évoqué précédemment, le glutathion fait aussi partie de la grande famille des molécules anti-oxydantes. Ses spécificités sont d'être particulièrement puissant, de faible poids moléculaire, et d'être non enzymatique.

Cet article également relate l'impact anti-oxydant de la mélatonine

3.3 La mélatonine fait respirer les cellules

En raison de sa petite taille et de sa nature amphiphile, la mélatonine augmente l'efficacité de la chaîne mitochondriale de transport d'électrons. Ainsi, elle **réduit la fuite d'électrons** et empêche ainsi, **en amont**, la production de ROS. Mieux vaut prévenir que guérir! Autrement dit, la mélatonine fait respirer les cellules.

La mélatonine favorise aussi la production énergétique (sous forme d'ATP), et protège spécifiquement

Ceci participe à l'homéostasie mitochondriale. Une harmonie qui mène à l'efficacité métabolique, et surtout qui réduit les lésions oxydantes.

Enfin, la mélatonine possède une propriété chélatrice déjà évoquée qui peut contribuer à réduire la toxicité induite par les métaux [83].

4. Un tableau vaut mille mots

Voici un tableau qui s'attache à présenter, d'une part, les espèces neutralisées par la mélatonine et ses métabolites, et d'autre part les enzymes antioxydants dont l'expression génique est stimulée par la mélatonine.

<https://www.intechopen.com/books/melatonin-molecular-biology-clinical-and-pharmaceutical-approaches/an-overview-of-melatonin-as-an-antioxidant-molecule-a-biochemical-approach>



Résumé : la **mélatonine**, anti-oxydant surpuissant

1. Mécanisme direct

- Neutralise ROS et RNS
- Réduit les lésions ADN, l'oxydation protéique, et la peroxydation lipidique.

2. Mécanisme indirect

- Trois métabolites puissants de la mélatonine, aux noms compliqués : 3OHMc, AFMK, AMK
- Stimulation de l'expression d'autres anti-oxydants : enzymes (SOD, Glutathion peroxydase, catalase), glutathion

3. Restaure la fonction et l'efficacité mitochondriales

4. Effets cliniques anti-oxydants prouvés :



Cardioprotection



Neuroprotection

- réduit la dégénérescence nerveuse, diminue la formation de plaques β -amyloïdes,
- diminue l'insulinorésistance cérébrale
- améliore la fonction du nerf sciatique,
- diminue le déclin cognitif



Fonctions reproductives : diminue le stress oxydant des follicules ovariens.

Au total, les capacités antioxydantes de la mélatonine sont vastes et impliquent de nombreux mécanismes. Elles sont explorées tant in vitro qu'in vivo.

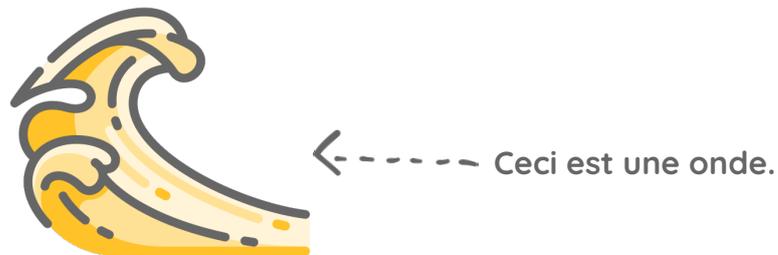
Pour autant, ces mécanismes anti-oxydants ne représentent qu'une partie des bienfaits de la mélatonine.

Afin de pleinement prendre conscience des enjeux et les explications liés aux modifications actuelles des modes de vie - digitalisation massive, dérèglement subi du rythme circadien -, nous choisissons d'aborder succinctement certains concepts physiques. En effet, avec la compréhension de ceux-ci, il sera par la suite beaucoup plus aisé de faire le lien avec les **conséquences d'un environnement submergé de lumière bleue.**

II. Principes physiques

1. Le phénomène ondulatoire

a. L'onde



Une onde est une **perturbation**.

Elle à l'origine d'une force présente dans un milieu donné (par exemple, l'eau, ou l'air), qui perturbe ce milieu.

Autre caractéristique importante définissant une onde : cette perturbation se **propage**.

Il existe trois types d'onde:

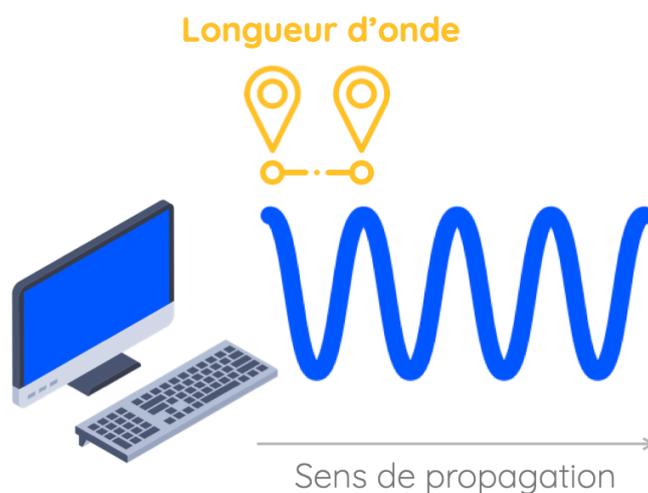
Couleur	Longueur d'onde	Fréquence
Ultra-violet	< 380 nm	> 750 THz
Violet et Bleu	380 à 500 nm	700 THz
Vert	500 à 580 nm	600 THz
Jaune	580 à 600 nm	520 THz
Orange	600 à 630 nm	500 THz
Rouge	630 à 670 nm	430 THz
Infra-rouge	> 670 nm	< 430 THz

1. l'onde **mécanique** : par exemple les vagues créées par la cuillère dans votre café, ou le son qui se propage dans l'atmosphère.
2. l'onde **gravitationnelle** : une déformation de l'espace-temps. 🤔
3. l'onde **électromagnétique** : une oscillation du champ électrique et magnétique par des particules chargées. Dans le cas d'une onde de lumière, cette particule serait un photon de lumière. Les ondes électromagnétiques transportent une **information** (par exemple, elle vous permettent de voir), mais elles transportent surtout une énergie (concept abordé ultérieurement).

Vous le savez maintenant, nous cherchons à comprendre les choses et les ranger dans des tiroirs. Pour cela, il est commun de caractériser chaque onde électromagnétique par sa **longueur**.

Image différents types d'ondes (gravitationnelle, mécanique, électromagnétique)

b. La longueur d'onde



La longueur d'onde est une **distance**. Elle sépare deux maxima consécutifs de l'amplitude de cette onde. Pour cela, il faut que cette onde se propage dans un milieu homogène (comme l'air, dans des conditions normales).

Sur le plan pratique, cette grandeur permet de **caractériser** chaque onde. À l'image d'un **code-barre**. Dans le cas des ondes lumineuses, chaque longueur d'onde du spectre est liée à une perception de couleur différente.

Intéressons-nous au cas de la longueur d'onde des rayonnements électromagnétiques.

Image « Théorie Onde »

Comme ceci constitue un sujet extrêmement vaste, nous choisissons de ne vous présenter dans ce livre qu'une partie de ce spectre : celui de la lumière **ultra-violette** et celui de la lumière **visible**.

Le spectre de la lumière visible comprend des rayonnements électromagnétiques dont les longueurs d'onde varient de **380 nanomètres** (nm) à l'extrémité bleue du spectre à environ **780 nm** à l'extrémité rouge.

Un nanomètre, c'est quoi? C'est 0,000000001 mètre (un milliardième de mètre 🕶️).

Or, pour vulgariser des notions fondamentales, chaque radiation lumineuse porte sur elle-même comme une carte d'identité et un passeport :

- sa **carte d'identité** est sa longueur d'onde,
- son **passeport** est l'énergie qu'elle transporte grâce à son photon.

2. Le rayonnement électromagnétique

a. Le rayonnement visible

La lumière visible comprend une **large gamme** de rayons lumineux correspondant chacun à une couleur perçue différente.

Elle est dite **polychromatique** : c'est-à-dire qu'elle donne la perception de différentes couleurs : bleu, vert, jaune, orange, rouge, ainsi que les nuances de chacune de ces couleurs. Un très joli arc-en-ciel, somme toute.

Une fois combinés, ces rayons lumineux colorés créent ce qui s'appelle la "lumière blanche ».

En effet, vous pouvez noter dès à présent que la lumière visible peut être classée, justement, selon sa **source** en lumière naturelle et artificielle.

La lumière naturelle est typiquement émise par le soleil. Il s'agit du meilleur exemple de lumière blanche.

La lumière artificielle, elle, vous parvient par votre éclairage domestique, l'éclairage de votre rue, l'écran de votre ordinateur et bien d'autres sources. Celles-ci sont détaillées plus loin dans ce livre afin de pouvoir en comprendre son omniprésence, ses dangers, et s'en protéger.

Image spectre sans lunettes

a.1 Introduction à la lumière bleue

La lumière « bleue » correspond à une partie du spectre de lumière visible. Plus précisément, il s'agit de la partie qui est la plus « à gauche ».

Image du même spectre sans lunettes avec rond entourant lumière bleue => « ici! »

Et oui, ici, le bleu est la couleur de la Gauche.

Vous savez déjà que le rayonnement lumineux peut être défini par sa longueur d'onde. La lumière bleue se répartit sur une plage de longueur d'onde allant de **380 à 500 nm**.

La lumière bleue peut être distinguée en deux types :

- lumière bleu-violet (environ 380 à 480 nm), la plus dangereuse.

- lumière bleu-turquoise, ayant une longueur d'onde grossièrement autour de 500 nm.

Vous pouvez noter dès maintenant que la lumière bleu-turquoise serait bénéfique pour le sommeil, voire nécessaire au maintien d'un équilibre biologique. Selon quelques études, elle permettrait de prévenir le trouble affectif saisonnier (dépression saisonnière, le plus souvent hivernale, abordée ultérieurement).

a.2 Relation de Planck-Einstein

Il n'y a pas de lumière sans **photon**.

Un photon est un corpuscule élémentaire. Il correspond à une quantité définie d'énergie lumineuse. Lorsqu'ils sont plusieurs, et même nombreux, ils constituent donc un flux d'énergie. Il s'agit, justement, de la lumière que vous percevez. Or, ce flux se déplace, et vient frapper les cellules de votre œil qui le reçoivent.

Plus précisément, ils sont comptés par les cellules photoréceptrices de la rétine neurosensorielle, et sont ainsi à l'origine du message électrique. Ce phénomène de phototransduction a été expliqué précédemment dans ce livre. Ici, nous nous concentrons sur cette notion de **contact** - voire de conflit - entre le photon et la cellule qui le reçoit.

Lors de ce contact, il transmet une quantité d'**énergie** qui lui est propre.

Pour les plus scientifiques de nos lecteurs·rices, les notions abordées dans les prochaines lignes sont relativement récentes à l'échelle de la vie de l'être humain. Elles ont été découvertes il y a un peu plus d'un siècle. Il s'agit de la relation de Planck-Einstein.

1. Un tout petit peu d'Histoire...

En 1900, **Max Planck**, éminent physicien allemand, pense que l'on peut quantifier l'énergie dans le phénomène du corps noir. Un corps noir est un corps capable d'absorber toutes les radiations électromagnétiques qui parviennent à sa surface

Cinq ans plus tard, **Albert Einstein** (devons-nous le présenter?) s'intéresse à cette hypothèse et suppose que la lumière transporte cette énergie par de **petites quantités indivisibles**. Il était donc sur la voie de la notion de photon, introduite plus tard. Ces travaux sont à l'origine d'une relation liant l'énergie du photon à sa fréquence (et donc à sa longueur d'onde).

Voici le fruit de ces travaux :

$$E = h \cdot \nu$$

où :

- E est l'énergie du photon en joules (J), et non en électron-volt (eV),
- h est la constante de Planck, environ égale à $6,63 \cdot 10^{-34}$ J.s,
- ν est la fréquence de l'onde électromagnétique associée au photon, en Hertz (Hz).

Pour ces travaux, les deux physiciens seront récompensés par un prix Nobel de physique : Max Planck en 1918, et Albert Einstein en 1921.

2. Application de la relation de Planck-Einstein à la lumière bleue

2.1 La fréquence de l'onde de lumière bleue

La fréquence d'une onde correspond au **nombre de fois** que le phénomène périodique de l'onde se reproduit par unité de temps. Plus clairement, il s'agit du nombre de périodes par unité de temps.

Or, dans le cas d'une onde électromagnétique, la fréquence de l'onde et sa longueur sont justement liées par une relation :

$$\nu = c/\lambda$$

où :

- ν est la fréquence de l'onde électromagnétique associée au photon, en Hertz (Hz),
- c est la célérité de propagation de l'onde, en mètres par seconde ($m \cdot s^{-1}$),
- λ est longueur d'onde, en mètres (m)

Si l'on applique cette relation à la lumière bleue, le résultat est une fréquence approximant les 700 THz. C'est à dire que la période d'une onde de lumière bleue se reproduit environ **700 000 000 000 000 fois par seconde**. Oui, ça fait beaucoup.

Et, si vous êtes curieux et scientifique - nous apprécions occasionnellement les pléonasmes -, vous pouvez arriver à une déduction de la relation présentée ci-dessus...

2.2 Que déduire de tous ces chiffres?

Précisément, ceci :



L'énergie portée par un photon **est d'autant plus haute** que la longueur d'onde de sa lumière est basse.

Autrement dit, il existe une relation inverse entre la longueur d'onde des rayons lumineux et la quantité d'énergie qu'ils transportent. Une lumière ayant une longueur d'onde de 430nm transporte (et transfère) une énergie plus élevée qu'une lumière ayant une longueur d'onde de 630nm.

Pourquoi allons-nous dans ces énigmatiques détails?

Car vous avez maintenant tout pour comprendre pourquoi le **deuxième prénom de la lumière bleue** est « lumière à **Haute Énergie Visible** » (HEV). Il s'agit en fait de la **lumière visible ayant le plus d'énergie**, et donc la plus grande nocivité potentielle. Deux éléments font d'elles une lumière fréquemment en contact avec notre système visuel :

1. Elle représente à elle seule près d'**un tiers** de toute la lumière visible
2. Notre **environnement** la rend omniprésente. Ceci est un problème lourd de conséquences abordé ultérieurement.

À l'inverse, les rayons situés à l'extrémité rouge du spectre visible ont des longueurs d'onde plus grandes et, par conséquent, une quantité d'énergie moindre. À source d'intensité égale, l'infrarouge fait moins de mal à vos yeux que le rayonnement bleu. À titre d'exemple, un photon de lumière bleue transporte une quantité d'énergie estimée à 3 eV, tandis qu'un photon de lumière infra-rouge transporte une quantité d'énergie d'environ 1,5 meV. C'est à dire que la lumière bleue est approximativement **2 000 fois plus énergétique que la lumière infra-rouge**.

b. Le rayonnement invisible

La rayonnement invisible se décompose en rayons Gamma, rayons X, rayons ultra-violets, et infrarouges. Il s'agit toujours de rayonnement électromagnétique.

Image du même spectre, avec entouré l'invisible « Les voici. »

b.1 Rayons Gamma, rayons X, rayons infrarouges, micro-ondes, et ondes radio

Avec l'objectif de n'aller que vers l'information directement utile et utilisable, nous choisissons de ne pas détailler ces concepts en profondeur.

Voici des liens vers une célèbre encyclopédie en ligne, Wikipédia, qui vous enseignera l'essentiel et bien davantage sur :

- les rayons gamma, découverts par Paul Villard en 1900, produits par les noyaux des atomes et à l'origine de la « radioactivité gamma »,
- les rayons X, découverts par Wilhelm Röntgen en 1895, incontournables en imagerie médicale depuis plus de cent ans,
- les rayons infrarouges, découverts par William Herschel en 1800. À travers une expérience faisant intervenir un thermomètre à mercure et un prisme de verre, il parvenait à démontrer que la chaleur pouvait se transmettre par un rayonnement de même nature que la lumière visible.
- les micro-ondes, qui ont servi à l'invention du célèbre four à micro-ondes par Percy Spencer (1894 - 1970). Vous vous souvenez que les longueurs d'ondes comprenant le spectre visible se comptent en centaines de nanomètres? Et bien, un exemple de « micro-onde » a une longueur d'onde d'environ 30 centimètres. Leur nom vient du fait que leur longueur d'onde est cependant plus courte que celles de la bande VHF, qui était utilisée par les radars lors de la Seconde Guerre mondiale (ondes radio).
- enfin, justement, les ondes radioélectriques (ondes radio), qui ont - à titre d'exemple - une longueur d'onde d'environ 1 mètre. Leur est extrêmement large et répandue. Vous l'utilisez à travers vos téléphones (4G, 5G), mais aussi par les ondes WiFi, la radio (oui, oui), la télévision, et les radars si à tout hasard vous travaillez dans un sous-marin, par exemple.

À présent, nous pouvons introduire le rayonnement ultra-violet, en tant que rayonnement faisant partie du spectre invisible. Nous nous concentrerons ensuite sur son impact sur l'organisme.

b.2 Le rayonnement ultra-violet : introduction

Il existe **trois types** de rayonnement UV. Ils sont classés en fonction de leur longueur d'onde : UVA, UVB, et UVC. Les différences entre ceux-ci sont détaillées ultérieurement. Ce que vous savez déjà est que plus la longueur d'onde est courte, plus le rayonnement UV est énergétique et donc nocif. Si les verres des lunettes Fauvéa vous protègent de la lumière bleue, ils bloquent aussi 100% des rayons ultraviolets présents sur la planète (UVA, UVB, UVC).

À présent, vous voilà armé·e·s de tous les pré-requis : les principes biologiques et physiques qui vous permettront de **comprendre** pleinement les enjeux que vous réserve ce siècle digital. Car l'inondation quotidienne, constante, imposée, de vos yeux par la lumière bleue comporte sa part de conséquences.

Nous souhaitons déjà vous féliciter d'avoir lu ces **A REVOIR à revoir** pages. Pour cela, vous bénéficiez ici et grâce à votre attention de 35% de réduction sur toute la boutique Fauvéa avec le code ISAACNEWTON.

Il nous paraît opportun de citer à nouveau la troisième loi de Newton.



« L'action est toujours égale à la réaction ; c'est-à-dire que les actions de deux corps l'un sur l'autre sont toujours égales et de sens contraires. »

Isaac Newton (1642 - 1727)

Image Newton

Nous abordons implicitement les **réactions** de votre organisme face à l'**action** de la lumière bleue.

Les victimes de ces réactions sont principalement votre **rétine** et votre **rythme circadien**. Mais le problème a plus que deux conséquences. La rétine et le rythme circadien sont des **rouages fondamentaux** pour votre bien-être quotidien et votre santé générale.

Les répercussions d'un dérèglement du rythme circadien sont telles qu'elles sont difficiles à imaginer : elles nécessiteraient plus d'une centaine de pages à être expliquées et approfondies. Une fois l'étendue et la profondeur de cet impact imaginées, votre réaction vous permettra, nous l'espérons, de faire les bons choix.

B. Les dangers des ultraviolets

La lumière ultra-violette est un rayonnement électromagnétique invisible, dont le spectre se situe juste au-delà de celui de la lumière bleue. Ses longueurs d'onde étant plus courtes, l'énergie qu'elle transporte est encore plus grande. Par conséquent, les dommages causés par ce rayonnement sont plus importants.

Mais ses risques sont **mieux connus** du grand public que ceux de la lumière bleue. Pour cette raison, crème solaire (écran total) et lunettes anti-UV font partie de l'arsenal indispensable de défense.

Et, comme vous avez déjà lu de nombreuses pages de ce livre, nous partons du principe que vous avez du bon sens. Ce bon sens vous a déjà fait comprendre une chose : le danger vient surtout de ce que l'on ne connaît pas.

Parce que ce livre s'intéresse davantage aux effets de la lumière bleue, nous choisissons de n'aborder, à propos des ultra-violets, que les notions essentielles qui les concernent. Et nous pensons que l'essentiel est d'être prévenu·e de leurs **dommages** potentiels sur votre **peau** et sur vos **yeux**.

I. Les ultraviolets et la peau

La région UV couvre la gamme de longueurs d'onde de 100 à 400 nanomètres en trois bandes : UV_A, UV_B, UV_C. Leur longueur d'onde décroît avec la lettre qui les caractérise. Mais surtout, leurs différences de longueur d'onde implique une large variété d'effets sur la peau.

Image spectre avec UVA / UVB / UVC

1. Les UV_A : 315-400 nm

Les UV_A, de longueur d'onde relativement longue, représentent environ 95 % du rayonnement UV atteignant la surface de la Terre. Ce sont ceux qui pénètrent le plus efficacement dans votre peau, du fait de leur **quantité** (ou prévalence). Ils la pénètrent si efficacement qu'ils peuvent en atteindre les couches les plus profondes : derme et hypoderme.

Leurs effets? Les UV_A sont responsables du **bronzage** immédiat. Ils sont aussi connus pour contribuer au **vieillessement** de la peau. A comme « **Âge** » ! Les rides, c'est en

partie leur faute. Pendant longtemps, il a été suggéré que les UV_A ne pouvaient pas causer de dommages durables. Des études récentes suggèrent fortement qu'ils peuvent, eux aussi, favoriser le développement de cancers de la peau.

2. Les UV_B : 280-315 nm

Les UV_B, de longueur d'onde moyenne, ne peuvent pas pénétrer au-delà de la couche la plus superficielle de la peau : l'épiderme. L'explication vient de leur **rareté** relative. Plus le rayonnement est dit « prévalent », plus il a un pouvoir pénétrant fort.

Pour une exposition aiguë, les UV_B sont principalement connus pour être responsables :

- du bronzage dit « retardé » (deux à trois jours après l'exposition solaire),
- des **brûlures**,
- et des bulles qui peuvent résulter.

Mais les UV_B ont une longueur d'onde plus courte que les précédents. Ils sont très actifs biologiquement : ce sont eux qui sont connus pour induire de véritables **mutations de l'ADN**. Ainsi, sur le long terme, leur rôle est prouvé dans la **carcinogénèse**. Ils induisent des cancers de la peau (**mélanomes, carcinomes** basocellulaires, carcinomes épidermoïdes). Heureusement, la plupart des UV_B solaires sont filtrés par l'atmosphère. Mais la fraction qui parvient à échapper à cette première barrière suffit à être extrêmement dangereuse.

Pour le retenir : B comme « **Brûlure**, mais pas seulement... »

3. Les UV_C : 100-280 nm

Les UV_C, de courte longueur d'onde, sont le type de rayonnement UV le plus nocif.

Heureusement, ces rayons sont **intégralement filtrés** par l'atmosphère. Ainsi, ils n'atteignent même pas la surface de la Terre, et encore moins la surface de votre peau. Voici un intérêt supplémentaire d'éviter de trouer notre couche d'ozone, mais ceci est un autre sujet.

Pour le retenir : C comme **Courte** longueur d'onde. 😊

4. Bronzage, coup de soleil et cancer

C'est l'énergie débordante des UV qui rend possible votre bronzage. L'épiderme - nous vous rappelons qu'il s'agit de la couche la plus superficielle de votre peau - comporte, entre autres, deux types de cellules auxquelles nous pouvons nous intéresser. Il s'agit, d'une part, des kératinocytes, et d'autre part de leurs voisins : les mélanocytes. Sous l'effet de l'exposition solaire, l'objectif de ces derniers est de synthétiser un pigment - la

mélanine - qui aura pour mission de recouvrir et protéger le noyau des kératinocytes. Attention à ne pas confondre la mélanine avec deux autres composés que nous abordons plus loin dans ce livre : la mélatonine et la mélanopsine.

Il existe un transfert de ce pigment mélanique entre le mélanocyte et plusieurs kératinocytes adjacents. Afin de schématiser ce processus de **transfert** comme si un même mélanocyte était capable de placer une petite casquette protectrice de mélanine sur la tête de plusieurs kératinocytes adjacents. Ce pigment noirâtre est capable d'accumuler une grande partie des rayons UV, dans le but que ceux-ci n'atteignent pas - ou peu - les noyaux des kératinocytes.

En effet, lorsque les UV frappent le noyau des braves kératinocytes, ceux-ci accumulent des mutations de leur ADN. Le **stress oxydant**, cela vous rappelle-t-il quelque chose? Nous vous invitons à vous référer à ce chapitre pour en saisir les précisions. par le phénomène de stress oxydant déjà expliqué longuement.

Et, si les mutations dépassent les capacités de réparation de la cellule puis deviennent trop importantes, alors les cellules épidermiques ont schématiquement deux destins envisageables.

1. Mourir de façon aiguë : c'est le **coup de soleil**.

2. Accumuler ces mutations et acquérir des caractéristiques tumorales.

À long terme, les kératinocytes deviennent capables de proliférer de façon anarchique et autonome, puis, lorsqu'ils infiltrent les couches plus profondes de la peau (derme, hypoderme), il s'agit alors d'un cancer. Plus précisément, d'un cancer épithélial :

carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde.

Les mélanocytes sont, eux aussi, par des procédés similaires, sensibles aux ultraviolets. Le risque encouru, lorsqu'ils accumulent des dommages de leur ADN et deviennent proliférants, est le développement d'un **mélanome**.

Ce surrisque de cancer de la peau est la principale raison pour laquelle les cabines de bronzage sont particulièrement mises sous le feu des projecteurs.

Enfin, la surexposition à long terme au rayonnement ultraviolet (notamment de type UV_A) est susceptible d'impacter la synthèse et les fonctions du **collagène**, présent dans le derme. Ce collagène, impacté par un phénomène d'oxydation chronique, perd alors ses facultés de soutien de l'architecture du tissu cutané. Avec le temps, il **dégénère** et favorise l'apparition de **rides**.

Pour protéger sa peau de ce rayonnement ultraviolet, la crème solaire (écran total) fait partie de l'attirail vital.

Cependant, il faut garder à l'esprit que la Nature n'a pas pensé les ultraviolets comme intrinsèquement malveillants. Tout est une question de mesure. En effet, les ultraviolets ont aussi des effets **bénéfiques**. Pour n'en citer qu'un, vous savez probablement qu'ils participent à la synthèse de la vitamine D. Cette vitamine vous permettra à son tour d'absorber efficacement le **calcium** dans les aliments.

Au sein de chaque cellule de l'organisme, la balance entre oxydation et mécanismes de défense anti-oxydant est capital. Pour découvrir l'épique combat entre rayonnement

ultraviolet et antioxydants, nous vous recommandons de lire notre [superbe article traitant des bienfaits de la vitamine C](#).



Résumé : Les ultraviolets et la peau

1. Les UV_A, 95% de la radiation ultraviolette totale, pénètrent profondément les tissus car ils sont nombreux. Ils sont responsables du **bronzage** immédiat et de la dégénérescence des fibres de collagène (**rides**).

A comme « Âge. »

2. Les UV_B, peu nombreux à pénétrer la peau, restent superficiels. Ils sont responsables des **coups de soleil** et de leur brûlures, mais surtout des **cancers** de la peau.

B comme « Brûlure, ou comme Bad. »

3. Les UV_C, par chance, ne vous concernent pas. Tant que la couche d'ozone tient bon. Leur longueur d'onde est très courte, et donc leur énergie très forte. Le pouvoir ionisant des UV_C est tel qu'il aurait des conséquences fâcheuses sur l'organisme.

C comme « Courte longueur d'onde. »

II. Les ultraviolets et les yeux

Les effets des ultraviolets sur les yeux varient, certes, en fonction du **type** d'ultraviolet mais surtout selon la **durée** d'exposition. Celle-ci peut être aiguë ou chronique, et dans les deux cas leur incidence peut être lourde.

Voici un bilan non exhaustif des affections oculaires et visuelles causées par les UV. La répartition suivante s'organise depuis les expositions intenses et aiguës vers les expositions chroniques sans protection efficace.

1. Impact sur la cornée

a. Photokératite

La photo-kératite est provoquée par une exposition aiguë, souvent prolongée au cours d'une journée, et sans protection face au rayonnement ultraviolet. Cela cause une inflammation de la **cornée**.

Les **symptômes** sont :

- rougeur
- vision floue : diminution de l'acuité visuelle
- larmolement
- photophobie (sensibilité à la lumière)
- douleur générale des yeux.

Par exemple, elle survient souvent dans deux contextes : après une journée à la plage, ou sur les pistes de ski. Une douce journée au cours de laquelle la protection a été oubliée : lunettes de soleil et chapeau. Du fait de sa prévalence à la montagne, elle est aussi appelée « **cécité des neiges** ».

Heureusement, elle est généralement **temporaire**.

Son traitement nécessite des gouttes de larmes artificielles, des compresses froides, et éventuellement la prise d'antibiotiques.

Mais une photokératite négligée peut être lourde de conséquences.

Les risques sont :

- la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA - notion expliquée ultérieurement)
- une cataracte (notion expliquée ultérieurement)
- une xérose oculaire (sécheresse de l'œil)
- un mélanome de l'œil.

b. Kératopathie actinique

Il s'agit d'une dégénérescence de la cornée. Elle est encore appelée dystrophie de Bietti, dystrophie élastique, ou kératopathie du Labrador. Elle touche 14% des Inuits, très exposés au soleil.

2. Impact sur la conjonctive : la pinguécula et le ptérygion

Ces deux lésions sont dûes à une exposition intense aux ultraviolets sans protection efficace.

La pinguécula est une petite masse blanche ou jaune, en relief, à l'intérieur de la **conjonctive**. La conjonctive est le revêtement transparent qui recouvre la sclère (le blanc de l'œil), juste à l'extérieur de l'iris (la partie colorée).

Elle correspond à une **dégénérescence des fibres de collagène** dans le stroma de la conjonctive. Cela vous rappelle probablement les effets des UV sur le collagène de la peau. En effet, la physiopathologie est similaire : seul le lieu diffère.

Notez que la pinguécula est plus fréquente du côté nasal que du côté externe de l'iris. Cette lésion est bénigne mais a tendance à rester dans le temps. C'est pourquoi il est conseillé de la traiter, en particulier si elle devient inflammatoire.

Si cette masse atteint la cornée, on parle alors de ptérygion, aussi appelé « **œil du surfeur** ». Si sa croissance se poursuit, alors elle peut entraîner une **fibrose** de la cornée. Cela peut être à risque de distorsion permanente de la vision. Parfois, une intervention chirurgicale est nécessaire pour enlever un ptérygion.



Notez que ces deux lésions ont des taux de récurrence élevés.

3. Impact sur le cristallin : la cataracte

La cataracte est une maladie qui concerne 20% des personnes âgées de plus de 65 ans. Elle correspond à l'opacification pathologique du **crystallin**.

Cette zone anatomique de l'œil vous a été présentée dans les principes biologiques pré-requis. Mais, la répétition étant source d'apprentissage, voici quelques rappels. Le cristallin est la lentille de votre œil située à l'arrière de la cornée.

La première fonction que vous avez pu lire à son sujet, dans ce livre, est de vous protéger des ultraviolets.

Mais son autre grande fonction est l'**accommodation**. Le cristallin, en tant que lentille convergente, permet de réfracter les rayons lumineux entrant dans votre pupille. Cela vous rappelle peut-être vos cours d'optique du lycée. 🧐 Son rôle est donc de dévier les rayons pour qu'ils forment l'image adéquate sur votre rétine. À l'instar d'un **rétroprojecteur** qui projette l'image sur l'écran de cinéma (la rétine).

Sous l'effet de la contraction du muscle ciliaire, le bombement passif du cristallin permet la vision rapprochée.

Pour des notions d'anatomie plus précises, nous vous invitons à vous référer aux pré-requis abordés en partie A.

En fonction du lieu exact de l'altération du cristallin, sont distingués principalement trois types de cataracte :

- cataracte nucléaire : si le centre du cristallin est atteint.
- cataracte corticale : si la périphérie du cristallin est atteinte.
- cataracte sous-capsulaire postérieure : si la partie arrière (postérieure) du cristallin est atteinte.

Les signes et symptômes les plus courants de la cataracte sont :

- une vision trouble, floue ou faible
- voir la nuit devient de plus en plus ardu (vision nocturne)
- une photophobie (sensibilité à la lumière et à l'éblouissement)
- vous avez besoin d'une lumière plus vive pour la lecture
- vous percevez des "halos" autour des lumières
- vous changez fréquemment de prescription de lunettes ou de lentilles de contact
- une décoloration ou un jaunissement des couleurs
- une diplopie monoculaire (vision double dans un seul de vos yeux).

Donc, en cas d'opacification de ce segment anatomique de l'œil, l'accommodation n'est plus efficace. Il en résulte une **baisse d'acuité visuelle** progressive (en fonction de l'avancée de cette opacification), qui nécessitera un traitement chirurgical : remplacer la lentille.

La cataracte est le plus souvent **liée à l'âge**, mais elle peut aussi être congénitale chez l'enfant, ou encore consécutive à divers affections telles que :

- un traumatisme de l'œil
- un diabète
- une rétinite pigmentaire.

Si deux personnes âgées sur trois (85 ans et plus) sont touchées, c'est que la physiopathologie de la cataracte trouve vraisemblablement son explication dans le phénomène de **dégénérescence**.

Et, justement, cette dégénérescence prend son sens par l'accumulation de dommages liés au **stress oxydant**. Encore lui. Et l'un des principaux facteurs d'oxydation vient de l'exposition aux ultraviolets ou à la lumière bleue. Ces dommages induisent l'accumulation des radicaux libres - que vous connaissez déjà grâce aux pré-requis des précédents posts -, et opacifient graduellement le cristallin.

Intéressons-nous à une étude réalisée en 2000 mais toujours forte d'apprentissage. Au cours de celle-ci, 180 rats ont été exposés aux rayons ultraviolets (d'une longueur d'onde de 300nm) à des durée d'exposition différente (de 5 minutes à 120 minutes), mais à la même dose (précisément 8 kJ/m², ce qui est considéré comme une faible dose), puis la différence entre les yeux des rats exposés et non exposés a été évaluée. Résultat : La durée d'exposition aux ultraviolets a fortement influencé le développement de la cataracte, et ce malgré une faible dose d'exposition. L'étude suggère une corrélation entre la durée d'exposition aux ultraviolets et le risque de développer une cataracte.

Depuis, ce risque a été reconnu par d'autres études. D'une part pour sa plausibilité biologique et physicochimique, et d'autre part pour les résultats expérimentaux démontrant cette relation que nous allons voir avec deux études de grande envergure dans les posts suivants.

Elle a été mise en évidence avec les rayons UV_B, notamment par deux autres études.

La première s'est intéressé à la comparaison d'une population aborigène (64 307 personnes) vivant dans des zones à forte irradiation ultraviolette et d'une population similaire mais vivant dans des zones faiblement exposées. D'une part, elle confirmait l'association causale entre rayonnement ultraviolet et ptérygion (abordée précédemment), mais d'autre part, les personnes fortement exposées sont aussi susceptibles de contracter la maladie de la cataracte plus tôt dans leur vie, et de souffrir autrement d'un handicap visuel voire d'une cécité.

Sans avoir des résultats strictement identiques, cette étude parvenait aux mêmes conclusions :

1. Les personnes présentant des opacités du cristallin avaient une exposition aux UV_B **21 % plus élevée** à chaque année de leur vie que les personnes sans ces opacités.
2. Un doublement de l'exposition aux UV_B au cours de la vie entraînait une **augmentation de 60% du risque** de cataracte corticale.
3. Les personnes présentant une exposition annuelle « élevée » aux UV_B **multipliaient par trois** leur risque de cataracte corticale.

En France, l'étude POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'âge) réalisée auprès de 2 600 sujets, a montré que **la cataracte est trois fois plus fréquente** et **plus précoce (5 à 10 ans)** chez les gens exposés aux rayons solaires.

4. Impact sur la rétine : la dégénérescence maculaire

La dégénérescence maculaire est, comme son nom l'indique, la dégénérescence de la macula. C'est la première cause de cécité en France, et dans la plupart des pays occidentaux.

La **dégénérescence** est un phénomène pathologique du vieillissement, de dégradation progressive.

La **macula** est une zone de la rétine qui vous a déjà été présentée en partie A.I.

(Principes biologiques). Il s'agit d'une petite tache jaune où se trouvent de nombreux photorécepteurs appelés **cônes**, responsables notamment de la **vision précise**.

Ce phénomène vous est expliqué dans les moindres détails ultérieurement, lorsque vous lirez les effets de la surexposition à la lumière bleue.

Voici les principaux symptômes de cette maladie :

- les lignes apparaissent déformées ou ondulées, ce qui est constaté au test d'Amsler,
- la vision est floue, trouble : baisse de l'acuité visuelle,
- les couleurs sont ressenties comme de faible intensité,
- vous avez des difficultés à lire cette page,
- des zones blanches ou des zones sombres apparaissent dans votre champ visuel.

Lorsqu'elle est induite par le vieillissement, la dégénérescence maculaire est dite liée à l'âge : **DMLA**. Lorsqu'elle survient précocément, c'est à dire chez un sujet jeune, on parle de dégénérescence maculaire précoce : **DMP**.

La dégénérescence maculaire peut être congénitale, et dans ce cas il est usuel de parler de dégénérescence maculaire juvénile. La forme la plus fréquente touche près d'une personne sur 10 000 : c'est la **maladie de Stargardt**.

Dans tous les cas, plusieurs études constatent que l'exposition aux UV est susceptible de favoriser l'apparition de la DMLA.

En effet, la rétine est extrêmement sensible aux dommages photochimiques causés par une exposition continue à la lumière - qu'elle soit bleue ou violette -. Cette sensibilité vient de sa exposition privilégiée, de son rôle crucial dans le système visuel, mais également de sa forte oxygénation par la choroïde.

En conditions normales, la cornée et le cristallin empêchent une grande partie des rayons ultraviolets d'atteindre la rétine.

Or, les données épidémiologiques indiquent une association entre l'intensité et la chronicité de l'exposition à la lumière et la gravité de la DMLA.

5. Mélanome

Le mélanome est un type de cancer qui se développe à partir des mélanocytes, qui sont des cellules produisant un pigment particulier : la mélanine. Cette maladie se développe principalement sur la peau, mais peut aussi apparaître dans l'œil sous l'effet des rayons ultraviolets.

On parle alors de **mélanome uvéal**.

Les localisations les plus fréquentes sont :

- **l'iris** (la partie colorée de l'œil), principalement à sa partie inférieure,
- **la choroïde**. Il s'agit de la couche de la paroi du globe oculaire située entre la sclère et la rétine. Richement vascularisée, elle assure la nutrition de l'iris et des photorécepteurs dans la rétine.

Image SCHEMA UV => PEAU + YEUX

Votre compréhension de la lumière ultraviolette est à présent aussi limpide que les verres des lunettes Fauvéa.



Les ultraviolets et les yeux

Les ultraviolets sont filtrés :

- Entièrement par la couche d'ozone, pour les UV_C
- Partiellement par la cornée et le cristallin, pour les UV_A et UV_B.

Mais, si les conditions d'expositions dépassent les capacités d'adaptation de vos yeux (de par leur **intensité** ou leur **chronicité**), alors des lésions puis des maladies peuvent se manifester au sein de :

- votre conjonctive : **pinguécula**
- votre cornée : **ptérygion** et **photokératite**
- votre cristallin : **cataracte**
- l'uvéa (iris, choroïde) : **mélanome**
- votre rétine (et plus précisément la macula) : **dégénérescence maculaire**.

Les raisons principales de ces lésions font écho à celles avancées précédemment dans ce livre.

1. D'abord, le potentiel irradiant des ultraviolets induit un **effet photochimique**. Cela cause un excès de **stress oxydant** qui altère l'ADN, accumule des lésions cellulaires, menant à une dystrophie du tissu, à sa fibrose, et à la perte de ses fonctions, et à la dégradation des membranes.

La mélanine - pigment trouvé dans la peau, les cheveux et les yeux - absorbe l'énergie des longueurs d'ondes de 300 à 700 nm. Cela permet de **freiner les réactions photochimiques** nocives : elle piège les ROS (particules instables) qui auraient provoqué l'accumulation de débris cellulaires. Elle freine aussi le vieillissement prématuré de la rétine. Mais **le capital mélanine diminue avec l'âge**.

2. Aussi, par **l'effet Joule** (autrement dit, la chaleur). Il est capable de brûler les cellules, causer un érythème, une kératinisation, et même d'atteindre l'épithélium pigmenté de la rétine.

Ça y est. Vous avez fait vos armes. Vous êtes mentalement équipés pour vous protéger des ultraviolets. Vous ne tenez plus assis... et bouillonnez maintenant d'en apprendre davantage : pourquoi la lumière bleue est-elle dangereuse pour vos yeux? Nous vous communiquons un premier spoiler : globalement par les mêmes mécanismes lésionnels que celles des ultraviolets.

Mais les différences avec les ultraviolets sont cruciales. Nous les comptons au nombre de trois :

1. Les **conditions d'exposition** ne sont pas les mêmes. Vous êtes constamment éclairés par la lumière artificielle, et souvent forcés de travailler devant un écran.
2. Les **conséquences** sur votre rythme circadien, une fois prévisualisées, vous paraîtront impensables.
3. Les **connaissances** sur le sujet ne sont pas les mêmes. Et, un ennemi qu'on ne connaît pas est toujours plus dangereux qu'un ennemi que l'on connaît.



« Qui connaît l'autre et se connaît lui-même peut livrer cent batailles sans jamais être en péril.

Qui ne connaît pas l'autre mais se connaît lui-même, pour chaque victoire, connaîtra une défaite.

Qui ne connaît ni l'autre ni lui-même, perdra inéluctablement toutes les batailles. »

Sun Tzu (544 av. J.C - 496 av. JC)

Image Sun Tzu

C. La lumière bleue

Jusqu'à l'avènement de l'éclairage artificiel, le soleil était la principale source de lumière. Comme évoqué précédemment, le soleil nous transmet une lumière naturelle, dite polychromatique, blanche, couvrant toutes les longueurs d'onde du spectre visible. Certes, ce bouquet de lumière comporte sa part de rayonnement bleu. Mais celle-ci s'harmonise naturellement avec l'ensemble des longueurs d'ondes qui parviennent jusqu'à notre œil.

Nos ancêtres passaient leurs soirées dans une obscurité douce. D'abord avec le feu, puis la bougie, l'éclairage au gaz, et les lampes incandescentes.

Aujourd'hui, nous remercions **Thomas Edison** d'avoir mis la civilisation sur la voie de la lumière « inépuisable ».

Or, si vous pouvez lire cet article, c'est que vos soirées sont probablement éclairées.

Éclairées par les Diodes électroluminescentes (**LED**), ces ampoules révolutionnaires de par leur intensité comparativement à une faible consommation énergétique.

Selon les statistiques, la source de lumière bleue que nous préférons est omniprésente : l'**écran**. Télévision, ordinateur, tablette, smartphone, nous ne vous faisons pas un dessin. Particulièrement depuis le contexte connu en 2020, notre utilisation d'outils digitaux a explosé. Nous passons **la majeure partie de notre journée** en face d'un écran, et le plus souvent avec une LED à proximité.

Veillez noter que nous déclinons la responsabilité des dommages irréversibles causés à votre rétine ou tout impact à la lecture de ce livre sans protection performante contre la lumière bleue. Nous aussi, rédacteurs·rices, sommes surexposés à la lumière bleue. Mais cette surexposition est compensée par une protection efficace (et raffinée).

Maintenant, quel angle d'attaque exploiter pour révéler tout ce qu'il y a à révéler sur la lumière bleue?

Nous choisissons de revenir succinctement à la **source** du problème.

Paupière

- rides
- coup de soleil
- photosensibilité
- tumeur maligne (cancer) : carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde

Surface oculaire (cornée, conjonctive)

- pingouécula, ptérygion
- kératopathie actinique (« du Labrador »)
- photokératite (« cécité des neiges »)
- tumeurs de la cornée et de la conjonctive

Cristallin

- cataracte

Uvée

- mélanome (choroïde, iris)
- uvéite
- lésions de la barrière hémato-rétinienne

Corps vitré

- liquéfaction

Rétine

- dégénérescence maculaire liée à l'âge

I. Les sources de lumière bleue

Nous nous intéressons ici aux sources lumineuses dont le spectre **se concentre** particulièrement sur la plage de longueur d'onde bleue. Celles-ci sont principalement

liées à deux industries que nous côtoyons, dans notre société occidentale, chaque heure de chaque journée :

- la technologie du **numérique** : smartphone, tablette, ordinateur, écran de télévision...
- l'**éclairage** urbain et domestique : ampoules LED, fluocompactes, signalisation...

De façon curieuse et inquiétante, ces deux types de source lumineuse sont omniprésentes à l'heure où ces lignes sont écrites. Or, chaque choix a des conséquences. Et celui de l'énergie lumineuse à utiliser quotidiennement n'y fait pas exception. Mais, avant de décrire et expliquer ces conséquences, et avant de comprendre dans quelle direction nous allons, commençons par savoir d'où nous venons.

1. De la lumière naturelle à la lumière artificielle

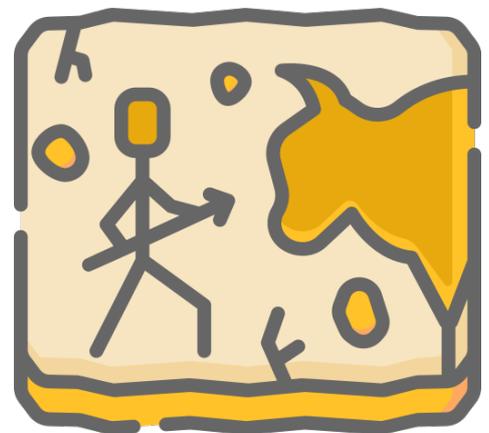


Image frise chronologique : feu / bougie / gaz / éclairage électrique (ampoule)

 Pendant la grande majorité de l'existence de l'espèce humaine, la nuit et le jour ont été éclairés par la lumière naturelle.

Le clair de lune et le soleil faisaient le travail, et l'équilibre était pérenne. Le seul véritable risque lié à cette exposition se trouvait en journée : c'était celui des ultraviolets. Ainsi, le soleil déterminait la façon de vivre. L'être humain s'y est habitué à travers la transmission de caractères héréditaires qui déterminent génétiquement le rythme circadien de chacun-e. Sur le plan de l'évolution, **nos yeux** sont ainsi conçus pour être exposés pendant environ 12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité. Et cela, le progrès des technologies lumineuses n'a pas encore sur le modifier.

🔥 Il y a 400 000 ans, **tout s'est accéléré**. Dans les cavernes, nous avons commencé à repousser l'obscurité, et à la remplacer par une lueur réconfortante, propice aux récits d'aventures. Celle du **feu**. La domestication de cette énergie était, comme vous le savez, une étape cruciale de l'évolution humaine. Il s'agit d'un mode d'éclairage que l'on peut

Technologie	Luminosité produite pour un Watt d'énergie
Lampe à huile	0,1 lumen
Ampoule à incandescence	16 lumen
Ampoule fluorescente (néon)	70 lumen
LED	300 lumen

considérer comme naturel ou « semi-naturel ».

🕯️ Nous avons fait entrer le feu dans nos vies en utilisant du bois, puis avec des torches, lampes à pétrole ou à huile, bougies, et autres mèches enflammées. Après une courte ellipse temporelle, l'éclairage au **gaz** a révolutionné les modes de vie. Il faisait, lui aussi, intervenir les flammes. Ce sont les Chinois qui ont commencé à utiliser du gaz naturel au IV^{ème} siècle av. J.-C. Chez les Occidentaux, nous nous sommes contentés pendant longtemps des lampes à huile, puis le gaz nous a éclairé à partir des années 1800.

Toutes ces sources généraient de la **chaleur**, donc une grande quantité de lumière signifiait aussi une grande quantité de chaleur.

À cette même époque, si l'invention de l'électricité a été permise successivement par Coulomb (1785) puis Volta (première pile électrique en 1800), c'est Thomas Edison qui a permis d'éclairer les usines et les foyers par l'électricité. L'ampoule à incandescence a changé l'ordre établi. C'était en **1879**.

Cette invention mettait en lumière le début de la lumière **artificielle**, qui prenait vie par l'éclairage électrique.

Nous avons eu accès à des niveaux d'éclairage jusque là inconnus, à toute heure du jour et de la nuit. Vous pouvez noter, pour la suite, que le rendement lumineux de cet éclairage à incandescence était de 16 lumens par Watt (l/W).

C'est donc il y a moins de deux siècles - soit une poussière temporelle à l'échelle de l'Histoire de l'Homme - que nous avons véritablement **conquis la nuit**. Et toutes ces sources que nous décrivons sont des méthodes d'éclairage qui diffusaient encore une lumière chaude, jaunâtre, non concentrée en longueurs d'onde bleues.

Dans les années 1940 les ampoules **fluorescentes** et les tubes fluorescents (néons) ont révolutionné l'éclairage car ceux-ci consommaient beaucoup moins d'énergie : elles ne génèrent que très peu de chaleur. Le rendement lumineux était d'environ 70 lumens par Watt (l/W)

Mais, alors que les techniques précédents produisaient une lumière chaude, aux longueurs d'ondes élevées, cette nouvelle technologie émettait déjà une lumière à l'extrémité bleue voire violette du spectre.



Dans les années 1950, les **téléviseurs** en noir et blanc ont fait leur apparition dans les salons. Trente ans plus tard, les couleurs qu'ils diffusaient faisaient vaciller l'ambiance des vendredi soir.

Les diodes électroluminescentes (DEL, ou **LED** pour light-emitting diode) sont aussi nées au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle. Cependant, ces LED se présentaient seulement sous leurs couleurs verte et rouge.



Le **coup de tonnerre technologique** a eu lieu il y a quelques décennies seulement. En 1992, des chercheurs japonais et américains ont mis au point les ampoules **LED bleues**. Il s'agit de Isamu Akasaki, Hiroshi Amano, et Shuji Nakamura. Le prix Nobel de Physique leur a été remis en 2014 pour cette invention.

Cette découverte a permis la mise au point de sources de lumière blanche beaucoup moins consommatrices d'énergie que ce qui était utilisé jusqu'ici. Cela a aussi permis de développer des disques optiques de grande capacité de stockage de données. Le laser utilisant une lumière bleue permettait de stocker quatre fois plus de données que celui qui met en jeu l'infrarouge. Il a enfin, et surtout, permis d'éclairer les écrans à cristaux liquides : télévision, smartphones, tablettes...

Le tout était rendu possible pour un rendement énergétique stupéfiant. Les LED conçues depuis cette date offrent un **rendement lumineux** pouvant atteindre 300 lumens par Watt (l/W), contre respectivement 70 l/W pour les néons et 16 l/W pour les ampoules à incandescence. La lampe à huile, elle, offre 0,1 l/W.

Cette évolution s'est réalisée de façon presque brutale, universelle, et massive. Et ce, pour une raison finalement simple : un **ratio efficacité / coût imbattable**.

En effet, cette basse consommation allait de pair avec les contraintes environnementales d'économie d'énergie, que nous connaissons bien.

Mais devons-nous privilégier ce ratio quantité/prix? Qu'en est-il de celui de la **sécurité/prix**? Car leurs **effets néfastes** sont là et deviendront de plus en plus parlants.



Nouvelle ellipse temporelle. Quelques décennies plus tard, chaque appareil électronique disposant d'un **écran**, tels que le téléphone portable, la tablette et l'ordinateur, émet maintenant une lumière concentrée dans les longueurs d'onde bleues. Les ampoules **LED** et ampoules **fluorescentes** compactes présentent toutes deux des pics aigus de longueurs d'onde bleues dans leur spectre.

En Europe, **plus aucune source lumineuse à incandescence n'est disponible**. Elles ont été purement et simplement retirées du marché. Autrement dit, le secteur européen de l'éclairage est quasiment exclusivement basé sur des solutions à LED. Leur **compacité** mais aussi leurs possibilités spectrales vastes rendent l'éclairage omniprésent et même « tendance » : rétro-éclairage des smartphones, jouets, vêtements...

Lumière

Naturelle



Artificielle

Incandescente

Fluorescente

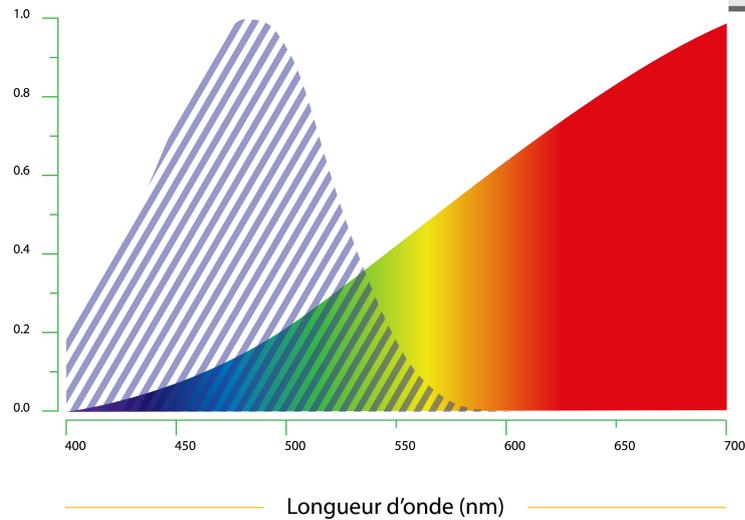
Diode électroluminescente
(LED)

Écrans

Éclairage
domestique

Éclairage
urbain

Lampe incandescente



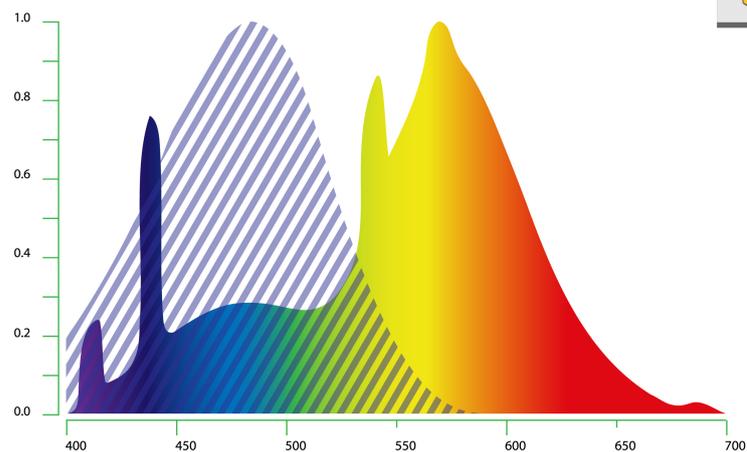
Lampe incandescente



Cellules à mélanopsine

2. Différents spectres d'émission

Lampe fluorescente



Longueur d'onde (nm)



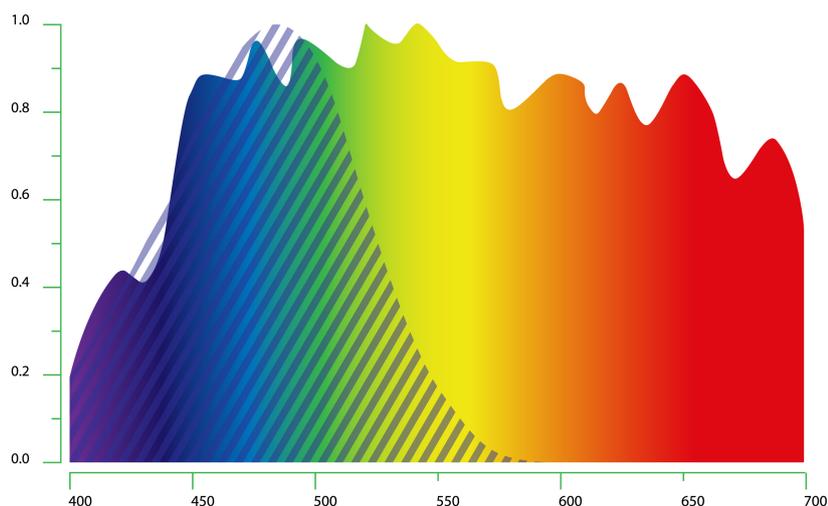
Lampe fluorescente



Cellules à mélanopsine

La lumière naturelle et la lumière artificielle ont des **spectres d'émission** lumineuse différents. C'est-à-dire qu'ils envoient une répartition et une quantité différentes de photons de telle ou telle longueur d'onde.

Lumière naturelle



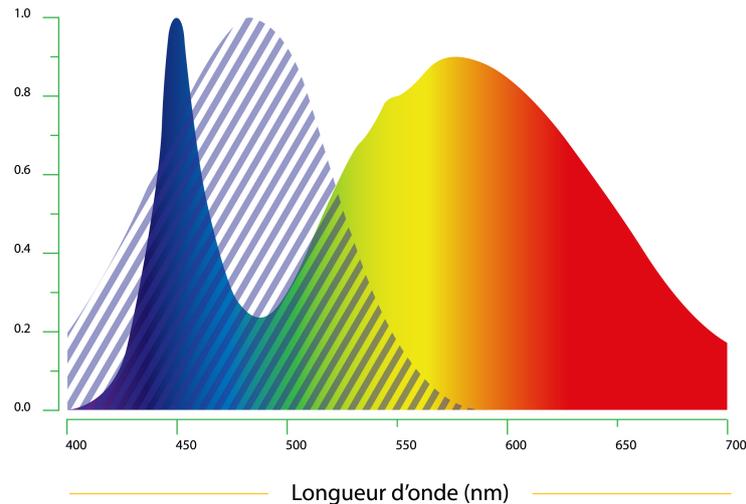
Longueur d'onde (nm)



Lumière naturelle



Cellules à mélanopsine



LED 4000K



Cellules à mélanopsine

La lumière naturelle est relativement équilibrée : elle fait intervenir des photons de divers horizons (de diverses longueurs d'onde). Le résultat : une « recette équilibrée » qui parvient au système visuel.

La lumière artificielle, elle, a évolué. D'abord, elle était « chaude » : les lampes anciennes émettaient une lumière prédominant sur les longueurs d'ondes rouges, c'est à dire peu énergétiques.

Puis, la science a fait son chemin. Les progrès technologique ont amené la lumière artificielle à prédominer sur la longueur d'onde bleue. Cette prédominance s'est ensuite transformée en **concentration intense** sur la longueur d'onde bleue. L'explication : ce ratio énergie / coût auquel nous nous sommes intéressés précédemment. Intéressons-nous y un peu plus en détails.

Les LED dites « blanches » utilisent en fait des diodes bleues à base de cristaux (par exemple les GaN) associées à un phosphore jaune (YAG). C'est l'invention des chercheurs japonais et américains dont nous vous avons parlé précédemment. Le résultat de cette association? Un « **blanc froid** », qui a une température de couleur corrélée (CCT) élevée (le plus souvent au-delà de 5500K). Alors que les lampes à incandescence émettaient moins de 5% de lumière bleue, **les LED émettent jusqu'à 35% de lumière bleue dans le spectre visible.**

Connaissez-vous la notion de **luminance**? Il s'agit de la sensation visuelle de luminosité d'une surface. Autrement dit, elle correspond à la puissance de la lumière par unité de surface. Surprise : les LED ont une faible surface d'émission. Ceci explique cela : **les LED ont une luminance extrêmement élevée**. Elles sont bien plus « brillantes » que les autres sources lumineuses à éclairage égal.

Si la concentration en rayonnement de longueur d'onde bleue est très intense pour les LED, elle l'est aussi pour les lampes **fluorescentes**. Et notre organisme, dont le fonctionnement est lentement dicté par la transmission héréditaire de gènes, n'est ni armé face à ces changements, ni compétent pour y réagir.

3. Liste des sources de lumière bleue

Nous réunissons ici la liste actuelle des sources de lumière bleue. Cette classification peut se faire selon l'intensité de l'émission de lumière bleue. En effet, ce qui a le plus de conséquence sur l'organisme est le **contraste** entre la quantité de rayonnement bleu qui vous parvient et la quantité de rayonnement des longueurs d'ondes correspondant à d'autres couleurs (et donc à d'autres quantités d'énergie).

a. Sources de lumière bleue **peu nocives**, car « diluées »

Nous les qualifions de « diluées », car la longueur d'onde de la lumière transmise n'est pas concentrée en rayonnement bleu. Elle fournit, au contraire, un panel de longueurs d'ondes différentes qui se complètent les unes aux autres.

Ce sont justement ces sources de lumière qui ont été utilisées « de tous temps », au fil des découvertes humaines.

- Lumière naturelle : soleil, lune
- Éclairage au feu, à la bougie, à l'huile, au gaz, et par d'autres méthodes « semi-naturelles »
- Lampes à incandescence.

Remarquez-vous une chose?

Certes, le soleil, la lune et la bougie restent, en fonction des modes de vie de chacun, une façon de s'éclairer. Mais, dans notre société occidentale, moderne, et digitale, vous conviendrez que ces options sont loin d'occuper la première place du podium.

L'éclairage à l'huile, au gaz, ou par les lampes à incandescence, sont tombés en désuétude depuis les progrès technologiques de la seconde moitié du XX^{ème} siècle.

b. Sources de lumière bleue **nocives**, car « concentrées »

Aujourd'hui, ces sources de lumière sont celles qui sont utilisées massivement pour s'éclairer et s'informer.

En effet, au-delà de leur densité en transmission de rayonnement bleu, ces sources de **lumière** ont la particularité d'être souvent des **sources d'information**. Or, vous conviendrez que l'information est reine au XXI^{ème} siècle. Le résultat ? La surexposition.

La lumière bleue n'est pas synonyme d'écran. Elle est également extrêmement diffusée par les éclairages, notamment en ville et dans nos foyers. Plusieurs études épidémiologiques montrent une association entre le niveau d'exposition aux éclairages nocturnes et certains troubles : troubles du sommeil, problèmes métaboliques et cancers, notamment du sein. Nous vous décrivons ces risques ultérieurement.

Revenons aux sources de lumière bleue.

Tous les écrans et LED « modernes »

- Téléviseurs
- Moniteurs
- Smartphones, tablettes
- Liseuses
- Technologie Ultra Haute Définition (UHD), LED 4K, 5K...16K.
- Terminaux d'affichage public, bornes publiques de réservation de produits ou services
- Écrans et terminaux dans l'habitacle des voitures
- Réalité virtuelle

Éclairage

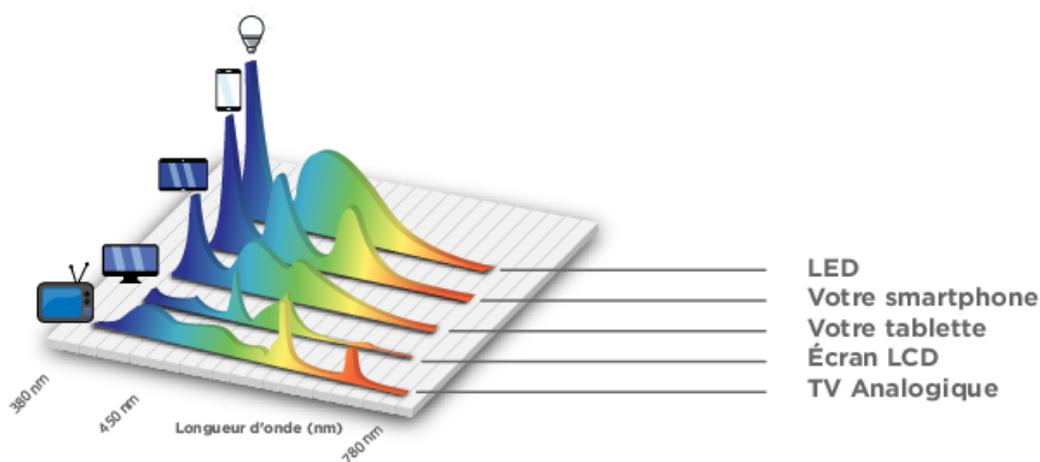
- Éclairage fluorescent : ampoule fluorescente compacte (fluo-compacte, ou « ampoule basse consommation »)
- Lampes à décharge : néon, lampe à vapeur de mercure, à vapeur de sodium, xénon
- Flashs des appareils, phares de voiture, signalisation routière

Activités particulièrement exposées

- Travail digital : télé-travail, e-learning et recherche d'information, administratif, métiers
- Détente digitale : Youtube, Netflix, télévision, lire un e-book, jeux vidéos
- Communication digitale : réseaux sociaux, conversations privées, envoi de vidéos
- Orientation et sport : GPS, Google Maps, montres connectées
- Éducation et éveil : tablettes pour enfant, jeux éducatifs

Remarquez-vous une chose?

Toutes ces sources de lumière et d'information, sans exception, font partie intégrante du quotidien d'une personne vivant dans la société occidentale de ce siècle digital. Parfois, celles-ci sont devenues indispensables.



Focus sur les LED

Les « Light-Emitting Diode », ou Diodes Électroluminescentes, ne font pas l'unanimité.

- Un peu d'Histoire

La première émission de lumière par un semi-conducteur, c'était en 1907 (Henry Joseph Round). Le premier brevet est déposé en 1927, mais le nom de diode électroluminescente arrivera bien plus tard.

Dans les années 1990, les Japonais Shuji Nakamura, Isamu Akasaki et Hiroshi Amano conçoivent les **LED bleues**. Ils seront récompensés d'un prix nobel de physique en 2014. Aujourd'hui, aux côtés des ampoules fluorescentes, elles remplacent avec férocité les **lampes à incandescence**.

- Fonctionnement et intérêt

Les premières LED commercialisées permettaient de produire de la lumière rouge, verte, puis jaune.

Aujourd'hui, la méthode la moins chère - et la plus utilisée - pour fabriquer une LED consiste à combiner :

- une diode émettant une longueur d'onde courte
- un luminophore jaune.

Cela permet de produire de la lumière « blanche ». Pourtant, **c'est bien le bleu qui domine**.

Contrairement aux lampes à décharge et aux lampes à incandescence, les diodes électroluminescentes n'émettent que très peu voire pas de couleur chaude et infrarouge. La loi de Haitz prévoit que les performances des LED doublent tous les trois ans, pour des prix divisés par dix tous les dix ans.

Cela explique pourquoi, dès 2014, Los Angeles a été la première métropole à remplacer ses 140 000 ampoules (à incandescence) par des diodes électroluminescentes. Autre avantage : la **réduction de l'impact carbone**.

L'intérêt de leur utilisation est d'être **extrêmement énergétique** et ce pour une **faible coût**...

⚡ Mais pour chaque action existe une réaction d'intensité égale... et de sens contraire.

c. Les personnes surexposées à la lumière bleue

Votre bon sens vous fera admettre que, dans notre société occidentale, moderne, digitalisée, et ce même sans avoir l'emploi du temps des métiers que nous allons citer, nous sommes **tous et toutes** surexposés à la lumière bleue.

Mais certaines le sont plus que d'autres. Et souvent du fait des tâches qui leur incombent au quotidien. Voici une liste non exhaustive des métiers, emplois, et fonctions qui exhortent les yeux à fixer un écran pendant longtemps.

- Métiers spécifiques du numérique

Développeur·euse, webmaster, webdesigner, chef·fe de projet web, responsable SEO, data analyst, expert·e en cybersécurité, infographiste, animateur·rice, ingénieur·e du son

- Entrepreneur·es du web et e-commerçant·es

Blogueur·euse / rédacteur·rice web, coach, youtubeur·euse, influenceur·euse, marketing digital, service clientèle, business developer

- Administration, gestion, expertise, service

Commercial·e, expert·e comptable, avocat·e, notaire, gestionnaire de patrimoine, juriste, agent de police, agent de finances publiques, agent immobilier, secrétariat, e-professeur·e, agent de service hospitalier, psychologue, analyste, chef·fe des ventes, préparateur·rice de commande, réceptionniste, chargé·e de ressources humaines

- Création

Ingénieur·e audio-visuel, réalisateur, illustrateur, écrivain, journaliste, paysagiste, architecte,

- Collégiens, lycéens, et étudiants après 2020

E-learning, examens en ligne,

À ces métiers, emplois et fonctions, il est possible d'y ajouter celles et ceux qui travaillent cachés de la lumière naturelle et qui sont, par conséquent, en contact avec les sources de lumière artificielle.

II. Qu'est ce qu'un siècle?

Qu'est-ce qu'un siècle face à 24 000 siècles?

Parfois, les gens mentent. Mais les chiffres ne mentent pas.

Il y a un siècle, la surexposition à la lumière bleue concernait environ... 0% de la population.

Il y a **2,4 millions d'années**, le premier représentant du genre Homo - Homo rudolfensis - naissait et mourait en Afrique de l'Est. Et, au cours des 24 000 siècles qui ont suivi, la proportion de personnes surexposées à la lumière bleue a toujours été la même : 0%.

En 2020, une enquête de Santé Publique France a révélé que près de la moitié des 18-24 ans confient passer **plus de 7 heures par jour** devant un écran **durant leur temps libre**. Concernant les tranches d'âges au-delà de 25 ans, cette proportion est plus proche d'une personne sur 3. À ces chiffres, ajoutons deux limites :

- ils ne s'intéressent qu'au temps libre - hors travail -, alors que les moyens de travailler et apprendre sont aujourd'hui, eux aussi, digitalisés.
- ils sont uniquement déclaratifs.

Vous nous voyez venir... Les chiffres contrastent avec l'évolution de l'espèce humaine, qui **n'a jamais connu une telle exposition** à la lumière bleue : intense et chronique.

1. Les habitudes digitales : état des lieux

II. Un point sur nos habitudes digitales

Pour mesurer l'impact de l'utilisation de ces nouveaux appareils sur la vision et la posture des utilisateurs, Ipsos a réalisé une large enquête à l'échelle internationale dans quatre pays (Brésil, Chine, France et Etats-Unis), auprès de quatre mille personnes âgées de 18 à 65 ans.

L'utilisation multi-écrans s'intensifie

Les appareils ne sont plus seulement utilisés de manière séquentielle, mais de plus en plus simultanément. Combinés, ils font payer un lourd tribut aux yeux, quelle que soit la distance, qu'ils soient vus de loin ou de près : par exemple, 72 % des personnes interrogées ont regardé la télévision tout en utilisant un écran plus petit, comme un

smartphone, une tablette, un lecteur de livres électroniques ou une console de jeux, ce qui les oblige à regarder constamment d'un écran à l'autre. 69 % ont utilisé un ordinateur en alternant avec un ou plusieurs écrans plus petits.

89% have felt discomfort or pain in their eyes, which they associate, at least in part, with their use of screens.

2. Pourquoi est-ce important?

Car notre organisme n'est pas prêt.

Les deux plans sur lesquels l'organisme n'est pas armé pour faire face à cette surexposition sont cruciaux. Il convient de s'attarder sur des notions anatomiques :

- le système **oculaire et visuel**: le cristallin, la rétine, les voies rétiniennes non visuelles (cellules rétiniennes à mélanopsine) ont les mêmes caractéristiques que chez nos ancêtres des précédents millénaires ;
- le **système nerveux central** proprement dit a, lui aussi, le même mode d'emploi que nos ancêtres.

Mais, comme ces parties du corps ont des fonctions, il est utile de réfléchir aux conséquences quotidiennes d'un changement brutal de notre environnement. Pour n'en citer que trois, les voici :

- la **phototransduction**, et tout ce qu'elle permet,
- le **rythme circadien**, et tout ce qu'il permet,
- la **psychologie**, et tout ce qu'elle permet.

Pourtant, l'adoption massive des appareils électroniques, de ces sources de lumière, et de ce mode de vie « digital » ne soulève, dans la population générale, que très peu d'interrogations. Elle ne rencontre que peu de réticence. Nous adoptons naturellement le surnaturel. Seulement celles et ceux qui s'interrogent sur les dangers actuels et futurs de cette surexposition - tels que vous, lectrice, lecteur - sont capables de s'en inquiéter.

Certes, l'intensité des symptômes de cette exposition au quotidien varie d'une personne à l'autre en fonction d'un même stimulus lumineux. C'est la variation inter-individuelle. Mais la vulnérabilité vis-à-vis de la lumière bleue est innée. Elle est propre à l'histoire génétique de votre système visuel et cérébral. Vos yeux et votre cerveau n'ont pas été conçus pour recevoir, traiter, et interpréter ces rayons lumineux énergétiques et artificiels. Si l'on suit la théorie de Darwin, en tant qu'êtres humains, nous devrions nous adapter à ces conditions. Néanmoins, comparez ce **temps nécessaire à l'Évolution** de nos organes sensoriels et cognitifs à la **vitesse de l'évolution des outils technologiques** que nous utilisons. Il y a vingt ans, nous n'utilisons pas de téléphone. Dans 500 ans, nos yeux n'auront probablement pas modifié l'ADN de leurs cellules. Si nous devons résumer cela en une idée, dont les auteurs et autrices assument la subjectivité, il s'agirait d'écrire la phrase suivante... Notre ADN a davantage de chances d'avoir écrit quelque chose ressemblant à : « tu es fait-e pour être actif-ve physiquement et psychologiquement, dormir, manger, te reproduire, en fonction de la rotation de la Terre autour du Soleil et autour d'elle-même », plutôt que « tu es fait-e pour vivre dans

des conditions lumineuses artificielles et inventées il y a une poussière d'années à l'échelle de l'Histoire de l'être humain. »

III. Les trois dangers de la lumière bleue

Vous parvenez à l'**intuition** que votre surexposition à la lumière bleue constitue un danger. Pour vos yeux, et pour vous-même.

Bravo, votre intuition a été confirmée par de nombreuses études, expériences et articles. Parmi les nombreuses sources d'expertise française, citons par exemple le rapport de l'Anses de 2019, mis à jour en septembre 2020. En effet, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail avait déjà conduit une première expertise en 2010.

Le photon de lumière bleue est hautement agressif. L'énergie qu'il transporte est proche de celle du rayonnement ultra-violet, si vous avez tout suivi. Et cette énergie se dépose sur votre rétine.

Il n'existe aucune norme internationale à propos de la toxicité de l'exposition à la lumière bleue. Certains pensent que la politique actuelle à propos de cette exposition est : « voyons d'abord les conséquences, agissons ensuite ».

Deux questions se posent :

Deux questions se posent.

1. Quels risques pour aujourd'hui?

2. Quels risques pour demain?

Nous avons l'honneur de compartimenter cette réponse, bien qu'amenée à évoluer dans le temps, en trois parties.

1. Premièrement, nous expliquons les **symptômes** ressentis directement dans votre **quotidien** :

- fatigue oculaire numérique,
- migraine,
- troubles du sommeil,
- troubles de l'humeur, anxiété...

Vous allez le lire : la liste est longue et fournie de preuves scientifiques.

2. Dans un second temps, attachons-nous à comprendre les dangers et maladies que risquent les **yeux**. Et, plus particulièrement, le cristallin et la rétine.

3. Enfin, nous déchiffrons dans un (long) chapitre les risques du **dérèglement de votre rythme circadien**.

Pour n'en citer que quelques uns ici, il s'agit par exemple de :

- la maladie cardiaque,
- le diabète,
- les troubles neurologiques,
- la dépression.

1. Les symptômes quotidiens

L'exposition à la lumière bleue, et ses conséquences sur votre rythme circadien, vous causent des symptômes quotidiens que vous attribuez probablement à d'autres facteurs.

Parmi ceux-ci figurent principalement :

- le syndrome de la **fatigue oculaire numérique**, comprenant des symptômes oculaires, vertébraux, mais aussi migraineux,
- les troubles du **sommeil**,
- les symptômes **cognitifs** sur le long terme : troubles de la concentration, de la mémoire, de la productivité
- les symptômes **psychologiques** sur le long terme : dépression, trouble bipolaire, anxiété, fatigue générale et mentale.

Certains de ces symptômes sont directement corrélés à l'exposition à la lumière bleue. D'autres symptômes, plus chroniques et insidieux, peuvent être davantage associés à une perturbation du rythme circadien qu'à une exposition directe à une certaine plage de longueur d'onde.

Commençons par les fenêtres de l'âme. Les yeux.

a. La fatigue oculaire numérique

Aussi appelé fatigue visuelle numérique, cet ensemble de symptômes se regroupe aujourd'hui dans un **véritable syndrome**. Ce sont les premiers effets néfastes ressentis de la lumière bleue. Le plus souvent, vous les subissez chaque jour, devant un écran. Les anglosaxons l'appellent le « Digital eye strain ».

La **description**, en quelques mots?

C'est la fameuse douleur oculaire du soir, les yeux secs, les yeux qui pleurent, qui brûlent, qui piquent, qui grattent.

Mais aussi la migraine déclenchée après quelques heures d'écran, et qui a du mal à passer.

Et les cervicalgies chroniques, lorsque vous êtes courbé-e devant votre ordinateur.

Et les vertiges, à force de fixer longuement et intensément un point si près de vous.

Et l'insomnie, qui découle du décalage de votre rythme circadien.

L'**explication**, en quelques mots?

Ce n'est pas une intolérance à la lumière bleue. Encore moins une allergie. Vous êtes simplement humain. Et **un être humain sur-sollicité se fatigue**.

La **solution**, en quelques mots?

Si vous cherchez comment soigner la fatigue oculaire efficacement, nous vous recommandons d'**investir en vous-même**. Avec la protection qui allie le luxe et la haute technologie.

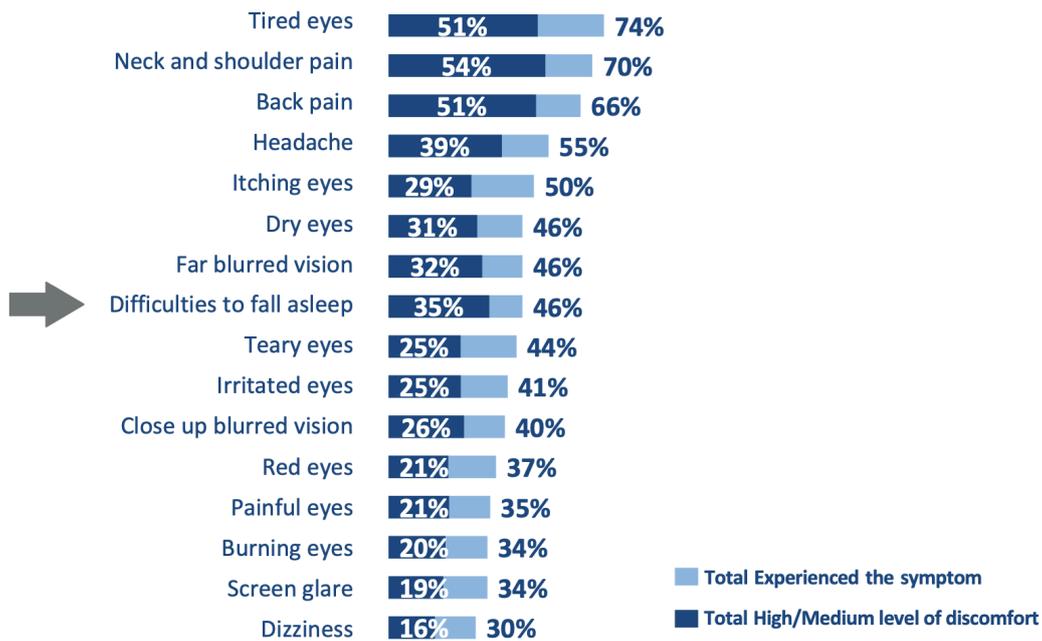
Plongeons ensemble au cœur des symptômes de la fatigue oculaire.

a.1 Des yeux malmenés

Tous les symptômes oculaires du syndrome sont majorés en fin de journée, après une utilisation prolongée de votre ordinateur, tablette, liseuse ou téléphone. Mais également après une exposition intense à la lumière artificielle des éclairages de votre lieu de vie et de travail.

1. Les 10 symptômes oculaires de la fatigue visuelle numérique

Level of discomfort experienced for each symptoms



Base: All Respondents

Question a: Have you ever experienced these symptoms, even rarely?

Question b: How would you evaluate the level of discomfort when you experience these symptoms?

Voici la liste :

- les yeux fatigués,
- les yeux rouges et irrités,
- les yeux secs, ou à l'inverse, les yeux qui pleurent,
- une véritable douleur oculaire, ou une douleur autour des yeux,
- la sensation d'éblouissement dans les yeux, ou les yeux qui ne supportent pas la lumière (photophobie),
- la sensation de voir double d'un seul œil (diplopie monoculaire),
- la sensation de voir une mouche devant les yeux,
- une baisse de la vue (acuité visuelle),
- des difficultés à passer de la vision de près à la vision de loin (accommodation, ou mise au point)
- la paupière qui tremble ou qui saute.

Ces symptômes apparaissent typiquement en fin d'après-midi ou en début de soirée et restent intermittents. Cependant, l'intensité du syndrome peut être telle que vous en venez à subir ces symptômes de façon chronique.

Source : étude IPSOS (France, États-Unis, Chine, Brésil).

2. 5 facteurs favorisants

Parfois, les symptômes de la fatigue oculaire numérique sont accrus simplement par les conditions dans lesquelles vous travaillez. Cela peut être :

- Un éclairage environnant trop puissant,
- Une luminosité de votre écran trop forte,
- Une position de travail non ergonomique devant votre ordinateur.
- Des problèmes de vision non corrigés : myopie, astigmatisme, presbytie,
- Une distance écran-œil trop courte.

Suivez l'une de ces trois recommandations!

La distance entre l'écran d'ordinateur et vos yeux doit idéalement être de **deux fois la valeur de la diagonale de votre écran.**

C'est à dire approximativement la **longueur d'un bras** devant vous.

Notre conseil : voyez large. Essayez de prendre **un mètre.**

Les études sont unanimes sur ce sujet : plus la distance entre une LED et vos yeux est grande, moins vous subissez l'impact de sa lumière. Cela s'explique par la notion de **décroissance exponentielle** de l'intensité des ondes électromagnétiques, y compris dans un milieu comme l'air.

3. Les deux grandes explications oculaires

Dans les deux cas, il s'agit de la conséquence d'une sollicitation trop longue ou intense de votre système visuel.

- L'explication musculaire

Vous êtes si intensément concentré-e sur votre écran, que les muscles de vos yeux se fatiguent. C'est pour cela que vous avez mal aux yeux quand vous les bougez.

Mais aussi, cela explique votre mauvaise accommodation. En effet, les muscles ciliaires (muscle de Müller et muscle de Brücke), situés dans les corps ciliaires, agissent sur votre cristallin. Ils permettent de le courber, le bomber. C'est ce qui s'appelle l'**accomodation**.

Demandez à quelqu'un de faire continuellement la même chose, il se fatiguera.

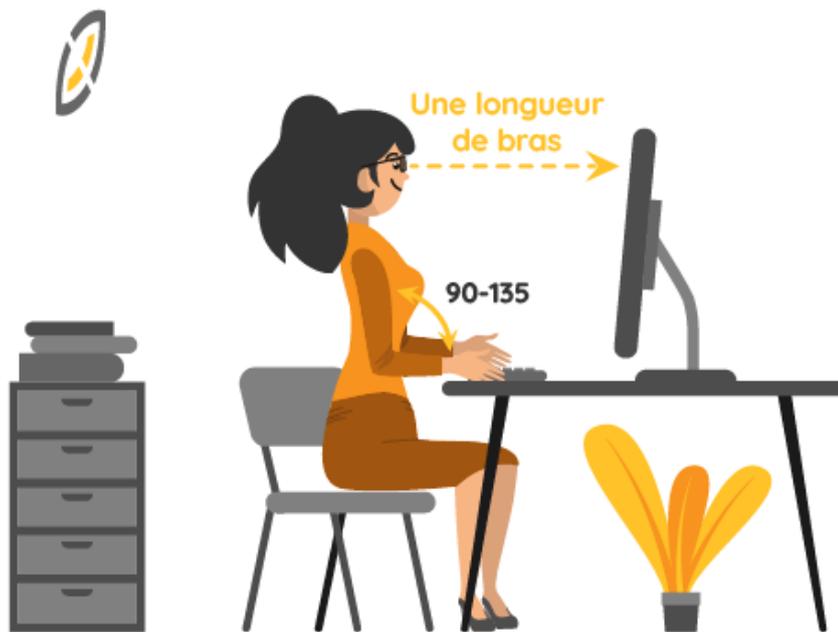
Demandez à un muscle ciliaire d'accomoder sans pause, il se fatiguera aussi!

- L'explication palpébrale

Avez-vous remarqué que, devant l'écran, le **clignement de vos paupières** est rare.

Si vous ne décrochez pas votre œil de votre écran, c'est parce que la lumière bleue de votre écran stimule violemment votre système visuel. Vos yeux s'assèchent, ils s'irritent, ils « brûlent ».

De même, si votre paupière saute ou tremble, ce n'est pas seulement une histoire de magnésium. Mais une histoire de fatigue. 😞



a.2 Douleurs aux cervicales et aux épaules

Les cervicalgies et les douleurs aux épaules seraient en réalité le **symptôme le plus fréquent** du syndrome de la fatigue oculaire numérique.

D'après une étude américaine réalisée par The Vision Council auprès de 10 000 adultes, **30%** des personnes qui souffrent de fatigue visuelle ressentent ces douleurs.

La solution la plus directe? Vous vous en doutez, oui, mais vous ne la maîtrisez pas encore. Votre **position de travail** devant l'ordinateur.

Elle vous permet d'optimiser efficacement l'ergonomie devant l'écran et de soulager les douleurs aux cervicales.

Pour travailler sur l'ordinateur, vous devez avoir :

1. les yeux à la même hauteur que votre écran,
2. les mains dans le prolongement de vos avant-bras,
3. l'angle formé par vos coudes supérieur à 90* : cela implique une position assise relativement « haute » par rapport à votre bureau.
4. les pieds reposant à plat sur le sol,

Quel est le lien entre ces conseils d'ergonomie de travail et la lumière bleue? Par la stimulation de votre vigilance et de votre concentration à court terme, la lumière bleue vous incite à adopter des postures dites « **attitudes vicieuses** ».

Leur correction participera au soulagement des douleurs cervicales.

a.3 La lumière bleue au cœur de la migraine

Après une intense journée devant un écran, il vous arrive de ressentir un mal de tête insupportable? L'intensité varie d'une personne à l'autre et d'un moment à l'autre. Dans tous les cas, l'impression générale est la suivante :

- la lumière est trop vive
- vous avez mal aux yeux
- vous avez mal à la tête.

Il s'agit là d'un grand ennemi des travailleur-euses d'aujourd'hui : la migraine de la fatigue oculaire numérique. Si vous êtes sujet-te à ce problème invalidant, vous savez bien trop de quoi nous parlons.

1. L'explication conventionnelle de la migraine

La théorie jusqu'ici admise depuis 1940 avance une origine **vasculaire** à la migraine.

La dure-mère fait partie de vos méninges, qui servent à envelopper le système nerveux central. Celle-ci, ainsi que ses vaisseaux nourriciers (les artères) seraient en fait très sensibles à la douleur. Lorsque l'une de ses artères se **dilate**, la boîte crânienne, qui est incompressible par définition physiologique, ne peut s'y adapter rapidement. Une inflammation locale se produit, et les neurones transmettent un message douloureux à l'hypothalamus.

Les études s'intéressant à l'explication vasculaire de la migraine sont nombreuses, valides, bien qu'anciennes.

2. La phobie de la lumière... artificielle

Pour **80%** des personnes sujettes aux migraines, c'est la **lumière** qui déclenche mais aussi exacerbe les céphalées.

Parfois, la crise de migraine s'accompagne d'une impression d'avoir les yeux qui ne supportent pas la lumière. Le mot photophobie prend son origine de la langue grecque : « peur de la lumière ». Mais vous vous en doutez, il ne s'agit pas d'une véritable peur, ou phobie. C'est un symptôme. Il est commun à la migraine, ainsi qu'à d'autres troubles ophtalmiques et neurologiques. Autrement dit, une gêne voire une douleur ressentie « dans » les yeux en raison de l'exposition à la lumière.

Cette intolérance à la lumière peut exister pour toute source de lumière et tout spectre de lumière. Que ce dernier soit rouge, jaune, ou bleu, il n'y a pas de discrimination.

Mais le constat est sans appel : la photophobie est le plus souvent déclenchée par les sources de lumière **artificielle**. Or, c'est cette lumière qui inonde les yeux de sa lumière bleue.

3. La lumière pulsée

Si l'utilisation d'écran est particulièrement source de céphalées (maux de tête), ce n'est pas qu'une histoire d'onde qui vous serait continuellement transmise. En effet, bien que vous voyiez la lumière de votre écran de façon continue, celle-ci est en réalité une lumière **pulsée**.

Chaque écran génère sa lumière en alternance, et selon une fréquence donnée. Par exemple, l'écran des appareils numériques « haut de gamme » assurent une fréquence de rafraîchissement de 120Hz. Celle-ci a été massivement décriée pour l'effet de « **cinétose** » qu'il produisait chez de nombreux d'utilisateur-rices.

Mais si cette lumière pulsée est répandue par les écrans, elle l'est aussi par les lampes fluorescentes, extrêmement populaires. Le fait que cette lumière soit pulsée, non continue et singulièrement éblouissante, contribue au déclenchement de crises de migraines.

4. Quatre études qui mettent la puce à l'oreille

La lumière bleue en tant que véritable facteur déclenchant de la migraine : d'accord, mais pourquoi?

La découverte du **mécanisme** sous-jacent est une avancée majeure et récente.

D'abord, comprenez que la lumière bleue ne stimule pas seulement vos voies visuelles. Elle interagit aussi intensément avec des voies neurales spécifiques, **qui ne dépendent pas de la vision**. Et ce sont ces mêmes voies qui sont impliquées dans la physiopathologie de la migraine!

Comment a-t-on commencé à s'en douter?

IMAGE MIGRAINE ou vidéo

D'abord, les chiffres.

Cette relation causale spécifique entre la lumière bleue - et, de façon plus générale, la lumière artificielle - et la migraine a fait l'objet de nombreuses études scientifiques. Permettez-nous de vous en citer **quatre**.

1. Selon l'Association américaine d'optométrie, parmi les causes de migraine prédomine l'utilisation de l'écran.

Les chercheurs de la Harvard Medical School du Beth Israel Deaconess Medical Center ont mené en 2016 une étude sur 69 personnes souffrant de migraine invalidante. Elles ont été exposées à différents types de lumière : bleue, verte, ambrée et rouge. Elles ont

ensuite été interrogées sur l'amélioration ou l'aggravation de leurs maux de tête à un moment donné.

Vous savez déjà quelle lumière a aggravé les céphalées ? La lumière bleue exacerbait le mal de tête des patients.

Comme vous le savez déjà, la lumière bleue génère l'énergie et les signaux les plus intenses à la fois dans la rétine et dans le cortex cérébral.

Notez que les chercheurs de cette étude ont également découvert que l'exposition à une lumière verte pouvait aider à soulager une migraine.

2. Une étude française  réalisée auprès de 4927 étudiants a recueilli les réponses à un questionnaire s'intéressant à deux variables : le temps d'écran et la plainte migraineuse. Sans surprise, les participants qui passaient le plus de temps sur des écrans se plaignaient bien davantage de migraines. Cette étude a aussi mis en lumière le fait que **les écrans les plus petits** (smartphones, montre connectée) étaient tout autant à risque de migraine que les écrans plus grands (télévision, ordinateur).

3. En 2019, une autre étude a examiné auprès de 123 participants les effets de l'utilisation intensive de smartphone sur l'apparition de migraines. Elle s'est aussi intéressée à la relation avec les troubles du sommeil et la qualité de vie. Elle a conclu que l'utilisation des nouvelles technologies chez ces patients augmentait:

- la **durée** de la migraine,
- la **fréquence** des crises de migraine.

Elle a par ailleurs rapporté que le fait d'être addict-e à son téléphone :

- altérait la qualité du sommeil,
- augmentait la somnolence diurne : avoir l'envie de dormir tout au long de la journée,
- et même diminuait la qualité de vie.

Nous illustrerons ces résultats lorsque nous aborderons les notions de sommeil, de rythme circadien, et leurs conséquences sur la santé générale.

4. C'est une expérience auprès de sujets **aveugles** qui a fait évoluer les théories.

Les personnes en question ont été incluses dans l'étude sur les deux critères d'inclusion suivants : être aveugle, et subir régulièrement des migraines avec photophobie.

Malgré leur handicap, les sujets pouvaient **deviner lorsqu'une chambre était illuminée**. Cette étude indique que l'exacerbation des céphalées par la lumière est toujours présente chez des sujets migraineux qui sont pourtant aveugles, et qu'elle est absente chez ceux qui ont perdu soit leur nerf optique ou soit les yeux. Elle montre également que la lumière module l'activité d'un sous-ensemble de neurones thalamiques trigéminovasculaires qui reçoivent des informations de la rétine et se projettent vers de multiples zones corticales.

Ces résultats surprenants ont amené les chercheurs à émettre l'hypothèse suivante : la lumière pourrait être **détectée** par les yeux **sans forcément être vue**. Subtile nuance! La lumière serait susceptible d'induire une photophobie sans même emprunter les voies visuelles classiques.

Et pour l'explication sous-jacente, il a fallu un bond scientifique en 1998 que nous vous décrirons. Ce bond en avant a donné la raison du lien spécifique entre lumière bleue et migraine.

5. Le véritable lien neurologique

Pour mieux situer la découverte de cette explication, il convient d'abord de comprendre **deux chemins** neuronaux spécifiques qui relient les yeux au cerveau.

- Premier chemin neuronal

Le premier, considéré comme classique, est supporté par les **voies visuelles** optiques que l'on connaît.

L'information passe par la macula, puis le nerf optique, le chiasma optique, le tractus optique, et enfin le cortex visuel. Cette voie est celle qui vous permet de voir puis concevoir un abricot lorsqu'il est devant vous.

Image voies visuelles

Mais, comme le laissait entrevoir l'expérience avec les sujets aveugles, le message lumineux (puis électrique) emprunterait aussi un autre chemin. Celui-ci est physiologique et s'avère être indispensable au fonctionnement de l'organisme.

- Second chemin neuronal

1. Il part de **cellules rétinienne**s qui ne sont ni des cônes, ni des bâtonnets. (Nous gardons un peu de suspense quant à leur identité mais, si vous avez lu attentivement la première partie de ce livre, vous avez déjà des éléments de réponse.)

2. L'information est relayée par des « **neurones de la migraine** » : le système trigéminovasculaire.

3. Elle parvient au thalamus postérieur.

4. Elle atteint le cortex visuel et somatosensoriel.

Puis le cortex somatosensoriel possède justement des missions de :

- réception des signaux douloureux,
- localisation de ces signaux,
- évaluation de leur intensité.

5. Puis ce cortex émet des projections neuronales, entre autres, vers les **centres de la douleur**.

- Pourquoi et comment ces neurones de la migraine s'activent-ils?

Nous vous avons brièvement présenté le chemin emprunté pour créer une information douloureuse. C'était une façon de ne pas vous encombrer avec des concepts trop pointus. Mais nous pouvons maintenant entrer plus profondément dans les détails. Schématiquement, et dans l'état actuel des connaissances, les « neurones de la migraine » sont sensibles à **deux influx** :

1. Comme vous le savez déjà, ils sont sensibles à l'information d'origine **vasculaire**. La dilatation et l'inflammation des artères de la dure-mère stimule ces neurones de la migraine. Il s'agit de la cause classiquement acceptée de la migraine.

2. Mais ils sont aussi sensibles à l'information d'origine **oculaire**. Le messenger porteur de cette information? Des cellules rétiniennes bien spécifiques, découvertes en 1998.

Leur nom : les cellules ganglionnaires de la rétine!

a.4 Les ipRGC : cellules ganglionnaires de la rétine (intrinsèquement photosensibles)

1. Des cellules qui ont le bras long...

Les douces inconnues.

Leur nom est aussi long que la liste de leurs fonctions.

Attachez votre ceinture, nous allons vous présenter les **cellules ganglionnaires de la rétine intrinsèquement photosensibles**.

L'œil est étudié depuis des siècles. Les cônes et les bâtonnets sont connus depuis presque deux siècles. Mais il a fallu attendre le tournant du second millénaire pour comprendre que ces deux types de cellules n'étaient pas les seules à savoir **interpréter la lumière**.

En **1998**, un troisième type de photorécepteur a été découvert. Il est possible que vous lisiez dans la littérature que ce type de cellule est classé parmi les cônes, et serait ainsi un « quatrième » type de cône (aux côtés des cônes B, V et R - déjà abordés dans les pré-requis).

Oui, nous plaçons le projecteur sur l'un des cinq sous-types des cellules ganglionnaires rétiniennes : celles qui sont dites « **intrinsèquement photosensibles** ». Elles représentent moins de 5% des cellules ganglionnaires rétiniennes, et pourtant leurs fonctions sont indispensables.

Pour votre culture générale, les anglosaxons l'appellent les **ipRGC**, pour : intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. Et pour votre compréhension, que nous devons simplifier du mieux que nous le pouvons, nous les appellerons régulièrement de cette façon!

Ces deux catégories différentes de photorécepteurs - que nous pourrions schématiser grossièrement comme « visuels (cône, bâtonnet) et non visuels (ipRGC) » - n'ont ni les

mêmes fonctions, ni les mêmes parents. En effet, leur différence est aussi phylogénétique. C'est à dire qu'elle est inscrite dans leur ADN.

Nous avons donc, schématiquement :

- d'un côté, les cônes et bâtonnets.

Vous connaissez déjà ces deux photorécepteurs car nous les avons abordés précédemment.

Ils sont responsables de la **vision** que nous qualifierons de « consciente ».

- de l'autre côté, les ipRGC.

Elles sont impliquées dans un système rétinien **non visuel**. D'où leur nom (intrinsèquement photosensible). Ce système a des projections neuronales diverses et envoûtantes. En effet, les ipRGC ont des fonctions physiologiques et des implications pathologiques variées, parmi lesquelles nous connaissons aujourd'hui :

1. les voies de la **migraine** : les ipRGC se projettent vers les neurones de la migraine dans le thalamus postérieur.

2. le réflexe photomoteur (ou réflexe pupillaire),

3. le **glaucome chronique** : nous vous en avons expliqué les raisons en première partie de ce livre. En tant que neurones, ces cellules possèdent des « prolongements » appelés axones. Or, lors de la dégénérescence de ces derniers, le nerf optique qu'ils constituent dégénère à son tour. Ceci n'est autre que la marque de fabrique du glaucome chronique

4. le rythme circadien : par le noyau suprachiasmatique. L'explication est abordée plus loin dans cet article. Les ipRGC sont donc indispensables à la qualité du **sommeil**.

5. la régulation de votre humeur, et le trouble affectif saisonnier. Ceci dépendrait des mêmes voies que celles du rythme circadien. En effet, ces cellules sont étroitement impliquées dans la régulation de vos **rythmes biologiques** (voir plus loin), et ce au-delà des journées. Les quatre saisons, ce sont les ipRGC!

C'est écrit dans leur nom, les ipRGC sont « sensibles à la lumière ». Mais comment font-elles, précisément? Par deux procédés :

- **indirectement**, avec l'influx synaptique provenant de ses « compagnons » : cônes et bâtonnets,
- **directement**, ou plutôt « intrinsèquement », par l'activation de leur propre pigment spécifique, dont nous vous reparlons bien vite!

2. Les ipRGC et la **migraine**

Voici trois études qui s'appliquent à démontrer le rôle des ipRGC dans la migraine

1. Selon cette étude, la photorégulation de la migraine (et des céphalées en général) est exercée par cette voie rétinienne spécifique, et sans faire intervenir la formation d'image. Cette voie des ipRGC **module l'activité des neurones thalamo-corticaux** dont nous vous avons parlé (les « neurones de la migraine »). Ces neurones sont eux-même sensibles aux signaux de la dure-mère, déjà connus pour déclencher les crises de migraine.

2. Cette étude de Juillet 2020 s'est intéressée à mesurer l'inconfort visuel en fonction d'une stimulation successivement des cônes ou des ipRGC. Elle a été réalisée chez des personnes souffrant de migraines et chez des personnes n'en souffrant pas. Il a été retrouvé que la migraine était associée à une **amplification des signaux d'inconfort** des ipRGC. Cette relation entre migraine et amplification de la voie des ipRGC n'a été retrouvée que pour la photophobie.

Ainsi, les ipRGC sont aussi plus puissantes dans le déclenchement des signaux douloureux.

La phototransduction du pigment des ces ipRGC (la mélanopsine, dont nous vous reparlons) est capable de relayer des signaux lumineux **influencer la photophobie** migraineuse en l'absence de classique.

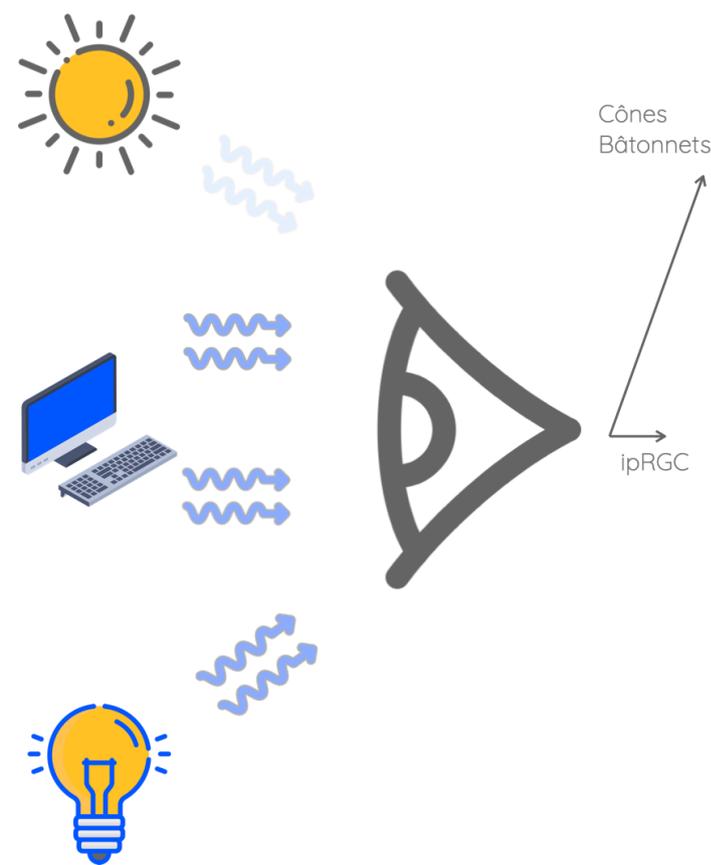
3. Cette étude datant d'octobre 2020 a également permis de définir la contribution du pigment de la mélanopsine à la photophobie migraineuse.

Elle indique d'une part que les cellules à mélanopsine sont responsables d'une **luminance** - sensation visuelle de luminosité - **1,5 fois supérieure** à celle des cônes. Aussi, il est retrouvé que les personnes sujettes aux migraines ont un **seuil d'hypersensibilité** de ces ipRGC plus bas. C'est pourquoi les auteurs de l'étude recommandent une stratégie d'éclairage qui emploie des luminaires faiblement



pour vision

3. définir



Voies visuelles

Vision

Voies non visuelles

(Rétino-hypothalamique)

Court terme

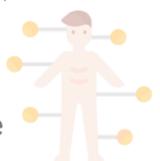
- **mélatonine** ;
expression des gènes circadiens
- **migraine**
- **humeur**
- performance **cognitive**
- cortisol
- température corporelle
- fréquence cardiaque
- vigilance
- débit sanguin cérébral
- réponse EEG

Long terme

Rythme circadien

= l'immense majorité des fonctions physiologiques

- **sommeil**
- **métabolisme**
- **sexualité**
- **défenses immunitaires**
- **psychologie**
- ...



excitateurs de la mélanopsine et à faible énergie lumineuse, afin de limiter la photophobie.

3. Le rôle insoupçonné des ipRGC dans l'**aura** migraineuse

Les ipRGC ont encore des affinités neuronales avec d'autres aires corticales qui, elles, ont des fonctions spécifiques : cognitives, visuelles, et même motrices. Il s'agit de l'une des explications les plus plausibles pour éclaircir les symptômes de l'aura migraineuse.

Nous avons déjà mis en exergue ce fameux « système de la migraine » à travers le système trigéminovasculaire, les cellules ganglionnaires rétinienne à mélanopsine, les méninges (la dure-mère), et le thalamus postérieur.

Mais les relations internes entre les différentes aires cérébrales sont plus subtiles. Et une compréhension de celles-ci pourrait expliquer de nombreux symptômes transitoires éprouvés lors d'une aura migraineuse. Parmi ceux-ci, nous citons :

- la perte de **mémoire** à court-terme, du fait d'un lien des ipRGC avec le cortex rétrosplénial,
- les troubles de l'**attention**, du fait d'une association avec le cortex pariétal,
- les troubles **visuels**, du fait de projections sur le cortex visuel,
- la fatigue **musculaire** et la mauvaise coordination motrice, du fait d'un lien avec le cortex moteur

Avec toutes ces aires corticales mises en jeu, vous pouvez ainsi comprendre pourquoi **la migraine se trouve elle aussi au carrefour** d'autres fonctions (et dysfonctions) cérébrales. Il ne s'agit pas d'un simple mal de tête sans explication, et encore moins isolé!

4. Pigment à part... cellule à part!

Vous vous souvenez de la rhodopsine des cônes, et de l'opsine des bâtonnets? Ces fameux pigments visuels qui vous permettent d'y voir clair dans ce vingt-et-unième siècle.

Et bien, les cellules ganglionnaires à mélanopsine n'en font qu'à leur tête. Elles affichent fièrement leur propre pigment (ou chromophore) - non visuel, cette fois. Il est écrit dans la version francophone de leur nom : « cellules ganglionnaires rétinienne à mélanopsine ». Et vous l'avez deviné, il s'agit de la **mélanopsine**. Il s'agit d'un sous-type d'opsine. Nous vous présentons cette protéine incontournable juste après l'explication du lien entre les ipRGC et la migraine.

Vous en déduisez naturellement que la mélanopsine est le photopigment contenu dans les ipRGC? Bien joué.

Cette protéine appartient à la famille plus large des protéines rétinienne photosensibles appelées **opsines**.

Ce photopigment permet aux ipRGC de recevoir la lumière, d'interpréter son intensité, et de faire le lien avec les différentes voies cérébrales qui seront responsables des fonctions physiologiques (et dysfonctions pathologiques) abordées précédemment. Plusieurs études se sont proposées d'expliquer ces voies de signalisation. Mais, dans un souci de simplicité et d'accessibilité, nous ne rentrerons pas dans des détails aussi pointus, et nous n'en citerons que quelques unes.

Le chromophore des ipRGC

Un chromophore est un groupement d'atomes qui crée un « nuage d'électrons » pouvant entrer en résonance avec un rayonnement incident, et l'absorber. C'est ce qui est à l'origine des couleurs que nous percevons : elles correspondent aux couleurs complémentaires qui sont réfléchies par les objets.

Le chromophore peut servir à la **détection** de la lumière (par les photorécepteurs tels que les ipRGC), ou encore à l'**absorption** de l'énergie transmise par la lumière (permettant la photosynthèse des végétaux, par exemple).

Dans le cas des ipRGC, cette étude propose que les ipRGC utilisent une voie de régénération de leur chromophore faisant intervenir :

- des cellules spécialisées : la « glie de Müller », tout comme le font les cônes,
- la protéine RPE65 : Retinoid Isomerohydrolase 65.

Pour renouveler ce chromophore, les ipRGC pourraient faire intervenir d'autres voies.

Comment prouver que les ipRGC ne mettent pas en jeu la formation d'images visuelles? En regardant ce qui se passe lorsqu'une expérience élimine les ipRGC!

Cela a pour effet de supprimer :

- les réponses médiées par la mélanopsine
- ainsi que les réponses des cônes et bâtonnets qui étaient en lien avec les ipRGC.

Et ceci a été montré dans trois études indépendantes, à l'aide d'un anticorps anti-mélanopsine. Cet anti-corps était conjugué à une autre protéine, selon l'étude 1, l'étude 2, ou l'étude 3.

Ceci a permis d'éliminer spécifiquement les ipRGC, tout en laissant les autres cellules ganglionnaires de la rétine et la vision intactes! Malgré la diversité des méthodes employées, les résultats montrent **systematiquement** de graves déficits du **photoentraînement circadien**. Cela démontre que les ipRGC sont essentielles à la régulation du rythme circadien alors qu'elles n'interviennent pas dans les voies visuelles.

Force est de constater un élément supplémentaire. Si vous êtes sujet-te aux crises de migraine, vous remarquerez probablement que celles-ci se déclenchent plus souvent - ou sont aggravées - par votre exposition aux écrans des appareils numériques et aux LEDs.

La lumière **bleue** déclenche-t-elle davantage la migraine que les autres types de lumière?

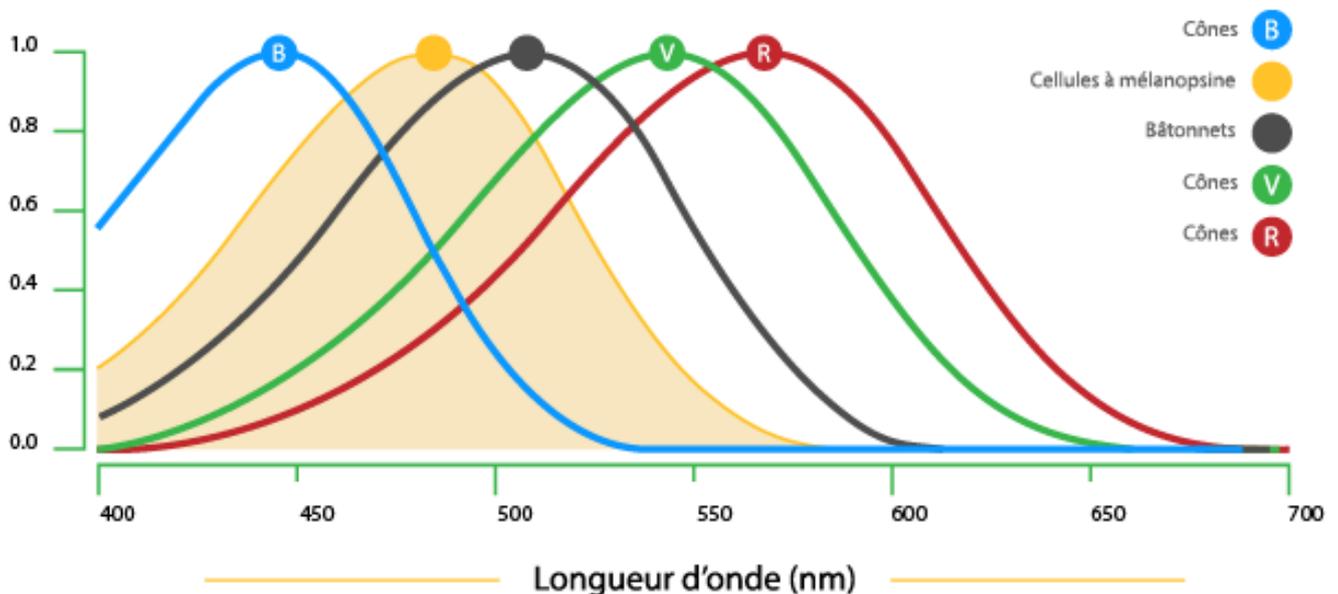
Pourquoi?

5. Pigment hypersensible... cellule hypersensible

- Les ipRGC sont spécifiquement stimulées...

Par une **plage précise de longueur d'onde**. Jouons au juste prix avec le pic de sensibilité de ces ipRGC. Vous pensez que ce pic se situe en dessous de 500nm? Bravo, vous suivez assidûment le déroulé de ce livre. En effet, leur sensibilité maximale se situe sur la plage de **470nm**. C'est à dire que la transmission d'un message venant de ces cellules est d'autant plus intense lorsqu'elles reçoivent un signal lumineux ayant une longueur d'onde proche de 470nm.

Les photorécepteurs : des cellules sensibles



- Pourquoi les ipRGC sont-elles profondément sensibles à la lumière bleue?

Par le biais de ces cellules, la lumière bleue cause des migraines plus fréquentes, plus longues, et plus fortes. Quelle en est la cause précise? Un **récepteur** basé sur la mélanopsine. Ce dernier lie la sensibilité lumineuse des ipRGC aux crises de migraines. Le gène de ce récepteur s'appelle **OPN4** (enchanté), et il se situe sur le chromosome 10 humain. Comme ça, vous le savez!

Notre interprétation supplémentaire : cette voie si particulière de l'information pourrait expliquer la raison pour laquelle le fait de fermer les yeux ou de se placer dans le noir

peut, certes, aider à faire passer une crise de migraine, mais rarement immédiatement. En effet, si la migraine dépend de voies non visuelles, ce n'est pas forcément le fait de ne plus voir de lumière qui résoudra instantanément la crise.

- ipRGC M1 ou non M1, il faut choisir...

Afin de contextualiser cette phrase, il faut se rappeler que les cellules ganglionnaires de la rétine dites **conventionnelles** influencent les **fonctions cognitives** supérieures, **l'attention**, la **vision** des formes et des couleurs.

À présent, les plus curieux-ses peuvent savoir que les ipRGCs sont sous-classées en fonction des connaissances sur leur rôle : ipRGC M1 et ipRGC « non M1 » (M2 à M5).

Or, d'après des expérimentations (enregistrements rétiniens et modèles d'innervation cérébrale), les cellules non-M1 pourraient contribuer aux fonctions cognitives supérieures, à la vision des formes et des couleurs.

Enfin, l'**humeur** est affectée par la lumière (comme dans le cas du trouble affectif saisonnier). Or, une association entre une mutation de la mélanopsine et le trouble affectif saisonnier a été récemment décrite.

Pour le **sommeil** et la **vigilance**, la phototransduction de la mélanopsine est là encore nécessaire.

De toutes ces informations sur les ipRGC, trois peuvent être retenues :

1. Il existe un **point de départ oculaire** aux crises de migraines. Il ne serait donc pas uniquement vasculaire et méningé. La photophobie migraineuse peut être expliquée par la stimulation excessive des ipRGC.

2. La **grande responsable** est la lumière bleue. Elle stimule les ipRGC de façon encore plus intense que toute autre lumière (ou longueur d'onde). Or, ces ipRGC sont spécifiquement impliquées dans le processus de déclenchement et d'aggravation d'une crise de migraine.

3. Les ipRGC ne sont pas seulement en lien avec la migraine. Leurs projections neuronales sont à l'origine d'autres fonctions d'importance capitale, et ce via les voies non visuelles telles que :

- le rythme circadien, et donc le sommeil : décalage de phase de la mélatonine, décalage de phase du gène PER3 (concept abordé ultérieurement), structure du sommeil

- les fonctions cognitives supérieures : performances psychomotrices, activité électroencéphalographique (EEG)

- l'attention,

- augmentation de la vigilance et de la fréquence cardiaque

- l'humeur.

La fatigue oculaire numérique

Parmi les **symptômes quotidiens** de la surexposition à la lumière bleue, la fatigue oculaire numérique figure en tête de liste.

1. Elle se décompose en plusieurs symptômes :

- Symptômes **oculaires** :

- les yeux fatigués, irrités, secs,
- une sensation de brûlure, de pleurs, de picotements intenses,
- une vision floue

- Douleurs aux **cervicales** et aux épaules. La position de travail devant l'ordinateur doit être une préoccupation majeure.

- **Migraines**, surtout en fin de journée.

2. Elle s'explique par :

- Vos conditions d'**exposition** à la lumière bleue :

- efficacité de votre protection,
- distance entre vos yeux et l'écran,
- durée d'exposition,
- intensité d'exposition...

- Des **voies neurales spécifiquement** activées par la lumière bleue :

- les cellules ganglionnaires rétiniennes à mélanopsine (intrinsèquement photosensibles)
- les neurones de la migraine.

Ces voies neurales vont **bien plus loin que la vision**. Elles sont impliquées dans de nombreuses fonctions indispensables au fonctionnement de l'organisme.

Image lumière => cerveau => flèches avec beaucoup de csq

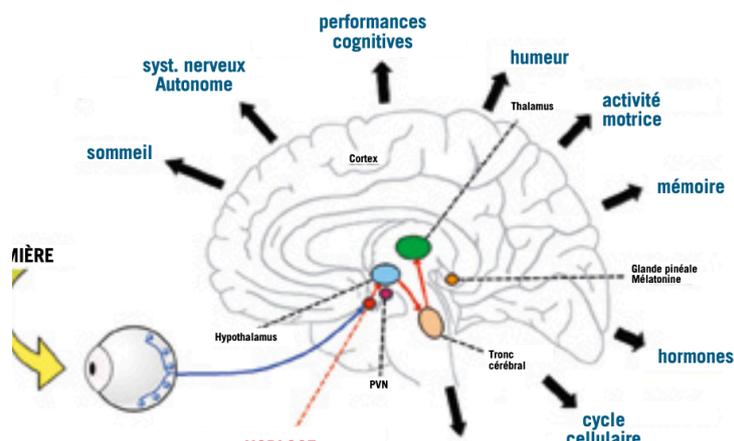


FIG.

À présent, nous découvrez la suite des symptômes quotidiennement éprouvés en lien avec l'exposition à la lumière bleue. En effet, nous ne faisons que les citer car leur explication prend de profondes racines dans des concepts scientifiques qui vous sont expliqués dans les prochaines pages de ce livre.

b. Fatigue générale et troubles du sommeil

Nous parions qu'il vous est déjà arrivé, un soir, dans votre lit, de scroller sur votre smartphone pendant des heures. À creuser le fil d'actualité de votre réseau social préféré, encore et encore. Ou de regarder des vidéos sur Youtube, ou une série sur Netflix.

Et que ce processus tarde dans la soirée, puis se répète.

Saviez-vous que ces habitudes bouleversent votre horloge biologique et donc votre sommeil?

b.1 Un besoin vital négligé

Le sommeil est un pilier de votre santé et de votre vie. Jusqu'ici, rien de nouveau! Si nous reprenons la célèbre Pyramide de Maslow, le sommeil est un besoin physiologique.

Ces trois phrases sont écrites pour rappeler le caractère **vital** du sommeil.

Près de **la moitié** de celles et ceux qui utilisent des appareils numériques ont des **troubles du sommeil**.

Source : Etude IPSOS menée auprès de 4 populations (France, Brésil, Chine, États-Unis)

Les statistiques révèlent deux choses. En moyenne, vous êtes d'accord pour le dire aujourd'hui : « je dors moins ». De plus en plus de personnes se plaignent : « je dors moins bien ».

Une étude de Santé Publique France datant de 2019, réalisée chez 25 319 personnes, pointe du doigt un temps moyen de sommeil total préoccupant : **6 heures et 42 minutes**. En semaine, il est de 6 heures et 34 minutes.

Il était de 7h12 en 2012.

C'est 1h30 de moins qu'il y a 50 ans. Or, en l'espace de 50 années, pensez-vous que la physiologie du corps humain a-t-elle eu le temps de s'adapter à ce changement d'habitude? Il y a très peu de chances que ce soit le cas... Cet article est aussi là pour le souligner.

Par ailleurs, il a été remarqué que les statistiques sur le sommeil des français·e·s varie considérablement d'une tranche d'âge à l'autre.

Par exemple, un jeune actif sur trois dort **moins de 6 heures** par jour en semaine. Pour les étudiant·e·s, ils sont « tous en dette de sommeil », selon le Président de l'Institut National du Sommeil, Professeur Paquereau. Plus de **trois quarts des étudiants** ressentent de la **somnolence** pendant leur journée.

Les adolescent·e·s ne dorment en moyenne que 6h30 à 7h30 par nuit.

Les enfants dorment 20 minutes de moins qu'il y a quinze ans. Et une heure de moins qu'il y a cent ans.

Sur le plan de la pathologie, environ **16%** de la population française dit souffrir d'**insomnie chronique**.

Mais ces statistiques résonnent d'autant plus lorsque l'on connaît le temps de sommeil recommandé pour une vie équilibrée.

b.2 Le temps de sommeil idéal selon l'âge

Quel est le temps de sommeil idéal?

Le vôtre.

Le nombre d'heures exact qu'une personne devrait dormir n'est pas défini clairement. Chacun et chacune est différent : c'est ce qui s'appelle la variation inter-individuelle. Mais il existe un moyen de l'estimer. Et il se fait par la **sensation** que vous avez au réveil. Il suffit de se poser une question simple : « De combien de temps de sommeil moyen avez-vous besoin pour vous sentir **en forme le lendemain**?

Mais cela n'empêche pas des organisations anglo-saxonnes telles que la Sleep Foundation de présenter des chiffres recommandés et applicables, qui servent de base à vos besoins personnels. Voici un tableau présentant le temps de sommeil idéal selon l'âge.

Pour les bébés par exemple, le temps de sommeil idéal dépend fortement de l'âge. Il est de 18 heures par jour les trois premiers mois, de 11 heures et deux siestes à un an, et de 12 heures à trois ans.

b.3 Mauvais sommeil, mauvais coton...

Les longues et paisibles nuits de sommeil que vous connaissiez enfant vous semblent peut-être lointaines? S'endormir est parfois devenu votre combat, et vos matins sont emplis d'épuisement?

Pour vous motiver d'abord à inverser la tendance, voyons ensemble quelles sont les conséquences de ce problème. Nous envisagerons ensuite les causes d'un mauvais sommeil.

	Âge	Heures de sommeil quotidiennes	Nombre de siestes quotidiennes
Nouveau-né	0 à 3 mois	14 à 18 heures	3 à 10
Nourrisson	4 à 11 mois	12 à 15 heures	1 à 4
Bébé	1 à 2 ans	11 à 14 heures	1 à 2
Maternelle	3 à 5 ans	10 à 13 heures	0 à 1
Âge scolaire	6 à 13 ans	9 à 11 heures	0
Adolescent	14 à 17 ans	8 à 10 heures	0
Jeune adulte	18 à 25 ans	7 à 9 heures	0
Adulte	26 à 64 ans	7 à 9 heures	0

Source : sleepfoundation.org

À court terme, les études montrent qu'une dette de sommeil vous procure une **qualité de vie moindre**. Au cours de vos journées, vous êtes :

- moins motivé·e,
- moins vigoureux·se,
- moins jovial·e,
- moins concentré·e, donc moins fiable,
- moins productif·ve.

Mais à long terme, les conséquences sont plus profondes. La corrélation est établie entre manque de sommeil chronique et :

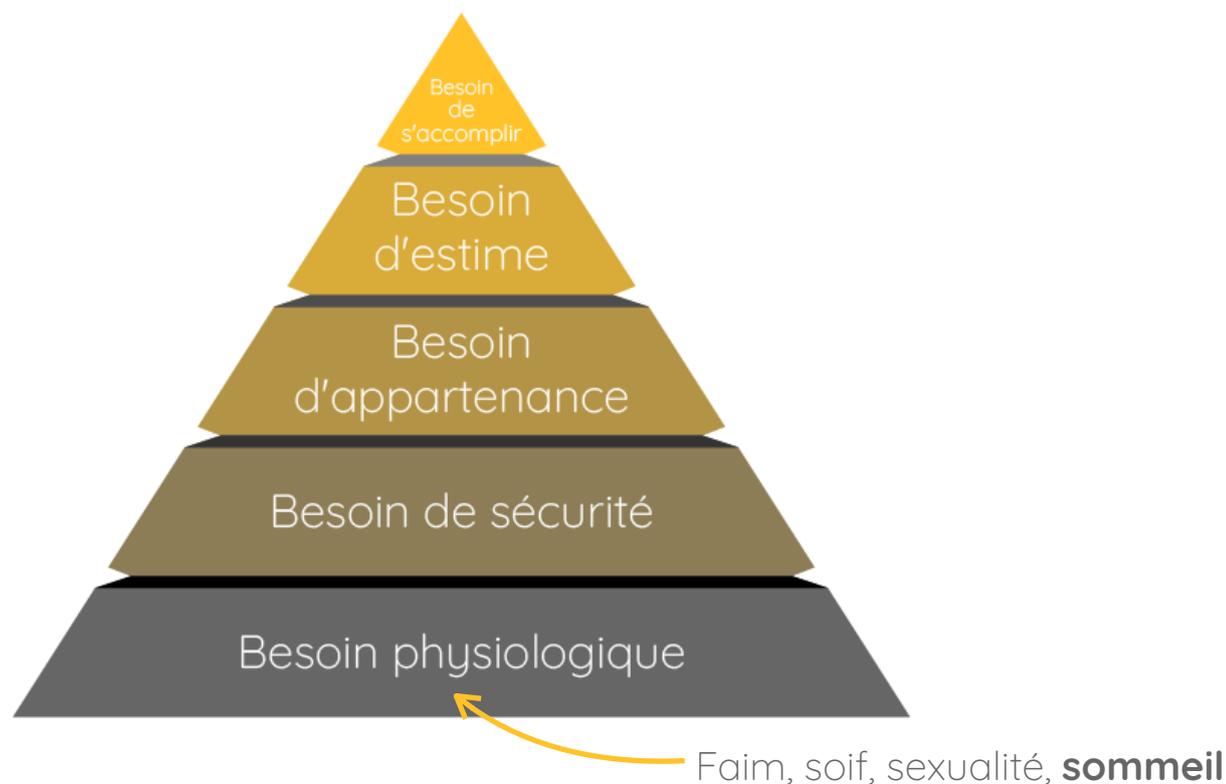
- hypertension artérielle,
- diabète,
- obésité,
- et mort subite.

La morbidité **cardiovasculaire** (AVC, maladie cardiaque) est augmentée de 48% selon l'étude de la Warwick Medical School menée chez 500 000 personnes.

Les conséquences psychiques à long terme d'un sommeil court ou de mauvaise qualité sont aussi sur le devant de la scène : dépression, anxiété.

Quelles sont les causes d'un mauvais sommeil?

Parmi les premiers facteurs de mauvaise qualité de sommeil, nous retrouvons bien sûr le



bruit en tête de liste. Mais il existe un fléau, puissant, omniprésent, qui altère votre sommeil. Et voici notre habile transition vers le vif du sujet : **la lumière bleue**.

Les effets de la lumière bleue sur le sommeil sont **prouvés**. Ils influencent non seulement vos heures de sommeil mais aussi la qualité de celui-ci.

Aujourd'hui, la lumière bleue impacte le sommeil de tous et de toutes. Pour autant, l'intensité de ses effets reste variable selon :

- votre terrain physiologique : par exemple, avant 10 ans et après 50 ans, la sensibilité à la lumière bleue est augmentée.
- la durée d'exposition,
- l'intensité d'exposition,
- votre horaire d'exposition à la lumière bleue.

Comment expliquer l'impact de la lumière bleue sur votre sommeil?

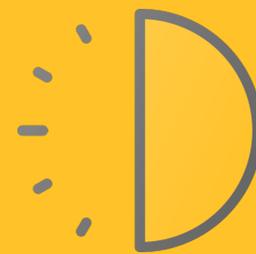
La réponse est si complète et intéressante qu'elle fait l'objet d'un chapitre spécifique de ce livre. Ce dernier traite une notion à la fois fondamentale et pointue : celle du **rythme circadien**.

1h30

de sommeil en **moins**
qu'il y a cinquante ans.

Près de la moitié

des 25-45 ans considère qu'ils
dorment **moins** que ce dont ils
ont **besoin**.



b.4 La lumière bleue trompe votre cerveau

La lumière bleue retarde votre endormissement par deux voies connues :

- elle décale sévèrement votre rythme circadien,
- elle stimule immédiatement et intensément votre système nerveux central.

1. Retard de sécrétion de la mélatonine

Il existe une glande située dans la boîte crânienne appelée **glande pinéale**, ou épiphyse, dont nous reparlerons en détails dans le chapitre sur le rythme circadien. Pour présenter rapidement ses fonctions principales, cette glande sécrète la **mélatonine**. Il ne faut pas confondre cette hormone avec la mélanine (pigment responsable de la pigmentation de la peau), et la mélanopsine (pigment des photorécepteurs dont nous vous avons beaucoup parlé : les ipRGC). Cette hormone, la mélatonine, est d'abord connue comme étant **l'hormone du sommeil**. Mais vous pouvez, dès à présent, garder à l'esprit qu'elle réserve bien d'autres surprises : il incombe de nombreuses autres missions à la mélatonine.

+28%

Le risque de **diabète de type 2** lorsque les nuits durent **moins de 6 heures**.

x4

le risque d'attraper un **rhume** lorsque l'on manque de sommeil.

FP Cappuccio et coll. Diabetes Care, 2010 AA Prather et coll., Sleep, 2015

Or, il est prouvé que l'exposition à la lumière agit intensément sur cette sécrétion de mélatonine. Plus précisément, la lumière fait croire à votre glande pinéale qu'il fait jour, et **empêche** la sécrétion de mélatonine.

Pourquoi? Car l'exposition à la lumière est le premier facteur de régulation du rythme circadien.

Conséquence : cette exposition, lorsqu'elle a lieu alors que la lune pointe le bout de son nez, **dérègle** votre horloge biologique interne.

Même une lumière faible peut bloquer la sécrétion de mélatonine et décaler votre rythme circadien. Seulement huit lux - un niveau de luminosité dépassé par la plupart des lampes de table et même par certaines veilleuses - ont un effet néfaste sur votre sommeil. Cela est notamment démontré par un chercheur américain spécialisé dans le sommeil qui a beaucoup travaillé sur le sujet au début des années 2000 : Stephen Lockley.

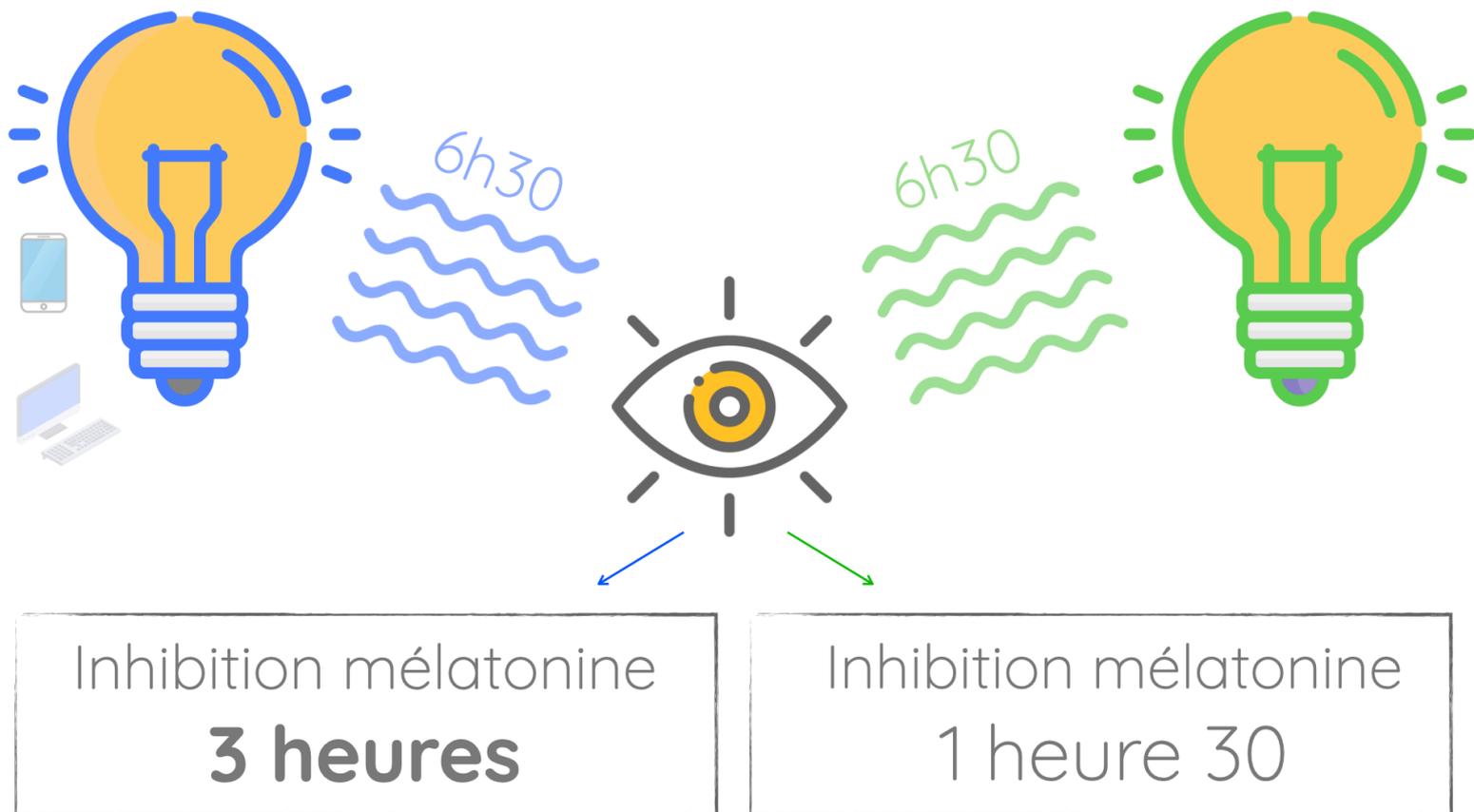
Mais le tableau est plus sombre...

Quelques circonstances sont capables d'exacerber cet effet :

- si la longueur d'onde de la lumière prédomine sur la couleur **bleue** (LED, écran, lumière artificielle, lumière fluorescente)
- si l'exposition est **tardive** dans la journée
- si l'exposition est **intense**, typiquement en l'absence de lunettes spécifiquement conçues pour protéger de la lumière bleue.

Alors que la lumière, quelle qu'elle soit, peut supprimer la sécrétion de mélatonine, la lumière bleue, présente la nuit, le fait avec davantage de puissance. Des chercheurs de Harvard (Brainard, Czeisler et Lockley) ont mené une expérience sur la lumière bleue qui remonte à 2003 et amorçait déjà une conclusion. Elle a consisté à comparer les effets de 6 heures et demi d'exposition à deux types de lumière d'intensité identique :

- la lumière bleue (longueur d'onde de 460 nm au cours de l'étude)



- la lumière verte (longueur d'onde de 555nm au cours de l'étude)

La lumière bleue a inhibé la sécrétion de mélatonine pendant environ **deux fois plus longtemps** que la lumière verte et a induit un décalage du rythme circadien deux fois plus important. Ce décalage était de 3 heures pour la lumière bleue contre 1 heure et demi pour la lumière verte.

Voilà de quoi expliquer les matins difficiles.

Par ailleurs, l'utilisation d'une **liseuse** n'est pas bien meilleur : il serait associé à un décalage de phase d'une heure et demi selon les études.

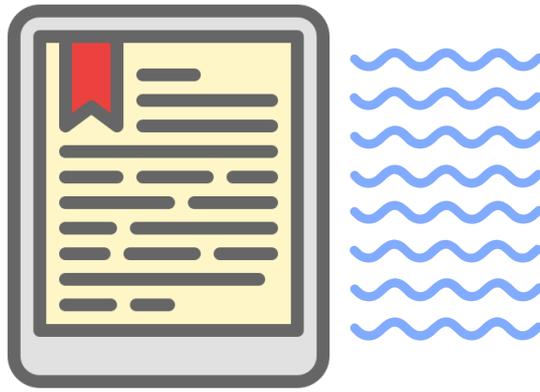
L'effet de la lumière dépend logiquement de son intensité. Une exposition intense retarde davantage la sécrétion de mélatonine qu'une exposition peu intense.

Mais...

Alors que l'on croyait auparavant qu'il fallait des niveaux de lumière supérieurs à 1 000 lux pour affecter le rythme circadien, les études récentes montrent que **quelques dizaines de lux suffisent**.

Et il y a encore plus surprenant. Des travaux en laboratoire montrent qu'une faible intensité de lumière (quelques lux), ou même des durées d'exposition très courtes (des flashes lumineux de **quelques millisecondes**) **suffisent** pour affecter l'horloge biologique. De simples bougies peuvent bloquer la sécrétion de mélatonine...

L'effet de la lumière sur l'horloge dépend aussi de son spectre (sa couleur) et sera d'autant plus important qu'il sera riche en longueurs d'ondes bleues (environ 470-500



nm). Pour une même intensité lumineuse perçue, **la lumière bleue active 70 à 100 fois plus les ipRGC** que la lumière blanche d'une lampe fluorescente de même intensité. Afin de schématiser cette notion, un photon de lumière bleue compte autant que 70 photons de lumière blanche.

Enfin, l'effet de la lumière dépend de l'heure à laquelle elle est perçue. Une exposition **après 16 heures** retardera bien davantage la sécrétion de mélatonine qu'une exposition à 10 heures.

Cela laisse imaginer l'impact d'une LED bourrée de lumière bleue, fixée pendant 2 heures... devant sa série préférée.

Maintenant, quelle est la cause de ce décalage?

Si nous devons citer un seul fautif, nous répondrions qu'il s'agit de la lumière artificielle. Comme si la technologie nous permettait de faire un pas en avant, mais d'un autre côté, nous forçait à reculer d'un pas d'une même longueur.

Mais, si nous devons pointer du doigt notre système physiologique, alors nous pouvons citer, à nouveau, les cellules ganglionnaires de la rétine intrinsèquement photosensibles : **ipRGC.**

Ce sont ces cellules, dont nous vous avons parlé au chapitre précédent, qui sont les principales responsables du décalage de sécrétion de la mélatonine. Or, celles-ci sont **spécifiquement sensibles à la plage de longueur d'onde « bleue »** (470nm).

Ici, nous nous attachons à décrire les conséquences de la lumière bleue sur le sommeil. Cependant, pour comprendre l'explication précise de l'inhibition de la sécrétion de mélatonine, il s'agit de lire encore quelques pages pour arriver au chapitre sur le rythme circadien!

De plus, les cônes et les bâtonnets semblent, eux aussi, jouer un rôle dans la régulation de l'horloge biologique. Leur sensibilité ainsi que leur impact restent différents de ceux



des cellules à mélanopsine. Bien que les mécanismes décrits soient étudiés et prouvés, il reste quelques zones d'ombre à explorer.

2. Stimulation éphémère du système nerveux central

La lumière bleue **retient votre attention** de façon non physiologique.

Imaginez-vous boire dix tasses de café, chaque jour. Cela aurait, d'une part, des conséquences sur votre santé sur le long terme. Mais cela dérèglerait aussi votre quotidien.

Pour la lumière bleue, ce parallèle ne vient pas comme un cheveu sur la tasse de café. Par des méthodes faisant intervenir l'enregistrement par électroencéphalogramme, une étude a montré que, lorsqu'exposé à la lumière bleue intensément et de façon **aiguë**, un sujet avait des temps de réaction plus courts et moins de pertes d'attention. Mais l'effet serait inverse en cas d'exposition chronique. C'est ce qui explique par exemple que les sessions de travail nocturne devant un écran semblent productives au début.

D'une part, les rayons de longueur d'onde bleue inhibent particulièrement les **ondes cérébrales Delta**, qui sont associées au sommeil. D'autre part, le rayonnement bleu potentialise les ondes cérébrales Alpha, associées à la vigilance et l'alerte. Vous pourriez ainsi être capable d'utiliser la lumière bleue comme un véritable **inhibiteur de sommeil**. Mais cette vigilance qui vous semblerait accrue sur le moment reste seulement un résultat « superficiel », éphémère. En effet, si vous avez l'impression que la lumière bleue vous stimule le temps de quelques minutes, en réalité elle fatigue à la fois vos yeux, votre cerveau et votre organisme.



« Lumière bleue » ne veut pas dire **couleur bleue** !

Votre œil regarde une photo d'un arbre sur un écran. Il est d'un vert éclatant.

Ou encore un feu rouge, au coin de la rue.

Ou un néon blanc, une « ampoule basse consommation », une lumière fluorescente...

Quelle est la longueur d'onde qui parvient le plus à vos yeux ?

La longueur d'onde correspondant à ces LED et lumières fluorescentes prédomine bien sur le bleu. Pourtant, oui, votre œil **perçoit** une couleur différente.

Pour vulgariser cette notion, vous pouvez considérer que la quasi-totalité des lumières **artificielles** ont un spectre d'émission particulièrement intense sur les longueurs d'ondes correspondant au **bleu**.

L'habit ne fait pas le moine.

La perception ne fait pas la longueur d'onde.



b.5 Pourquoi la couleur bleue?

Pourquoi n'est-ce pas le rouge, le vert, le rose fushia, qui est si énergétique, stimulant, bouleversant?

Pourquoi est-ce le bleu qui a ces propriétés sur notre organisme, et qui lui signale que l'on doit s'éveiller ou dormir?

Les causes précises restent confinées dans l'ombre... mais nous avons un élément de réponse. Réfléchissons d'abord. Vous-êtes vous déjà penché-e sur le surnom de notre Terre? La **planète bleue**.

Pourquoi? Car le bleu pénètre plus facilement à la surface des océans. Et ceux-ci représentent deux tiers de la surface de notre planète. Or, ce sont dans les océans que **la vie**, et donc les photorécepteurs, ont évolué pour la première fois! Les autres longueurs d'onde visibles sont probablement venues compléter le spectre de façon « accessoire ».

Ainsi, être capable de percevoir le bleu il y a des millions d'années était probablement une condition nécessaire à la vie aquatique.

c. Symptômes cognitifs

En excitant le système nerveux central à court terme, l'exposition à la lumière bleue peut donner l'impression d'être plus concentré-e...le temps de quelques minutes.

C'est par exemple ce que suggèrent les résultats de [cette étude](#). Les expérimentations montrent en effet une amélioration des tâches cognitives sur le court terme par l'exposition à la lumière bleue.

Mais réfléchissons un instant.

Est-il plausible que les conditions « surnaturelles » que nous imposons à notre organisme nous soient bénéfiques sur le long terme? L'exposition à une lumière artificielle pendant 80% d'une journée ne nous fait-elle pas courir certains risques? En dérégulant notre rythme circadien, en malmenant notre santé visuelle, est-il sage de penser qu'il vaut mieux être exposé à la lumière bleue pour être efficace dans son travail?

Votre bon sens vous apportera des éléments de réponse.

Ces conditions de travail et de vie s'éloignent de celles pour lesquelles nous aurions été faits. Elle apparaissent comme non conformes à notre nature. Il en résulte des répercussions sur nos fonctions cognitives qui, elles, sont naturelles.

Les symptômes cognitifs liés à l'exposition chronique à la lumière bleue ne sont pas tous connus. Les plus fréquemment discutés au cours des études sont :

- les troubles de l'attention et de la **concentration**,
- les troubles de la **mémoire**,
- chez les travailleur·euses, la perte d'efficacité et de **productivité** qui en découlent.

L'une de ces études s'est attachée à demander la réalisation d'une série de tâches cognitives à des participants qui étaient exposés à la lumière d'un écran pendant trois heures et demie. Les résultats sont sans appel. L'humeur, **l'attention** soutenue, le **temps de réaction**, la mémoire à court terme (verbale), et la mémoire visuelle étaient altérées. La vigilance, en revanche, a été améliorée sur le court terme.

De plus, le fait de filtrer la lumière bleue a augmenté les performances mnésiques, et a amélioré l'humeur des participants. La conclusion de cette étude indique que le fait de bloquer la lumière bleue est la meilleure approche pour en éviter ses dangers.

Nishant Bansal et al. International Research Journal of Engineering and Technology (IRJET)

Mais les capacités cognitives ne sont pas qu'une composante organique. Elles sont liées à **l'esprit**. Une psychologie en mauvaise santé, et les conséquences débordent sur les autres sphères du comportement et des performances humaines. Or, en cas de dérèglement du rythme circadien, surtout si ce dernier dure ou s'il est intense, l'esprit peut être malmené.

d. Symptômes psychologiques

L'exposition chronique à la lumière bleue peut occasionner des symptômes psychologiques. Ils peuvent être aiguës, ou alors durer dans le temps.

Quel est le premier résultat que vous ressentez lorsque les contraintes dépassent vos ressources?

Cette perturbation génère un **stress** pour votre physiologie. Dans le cas de la lumière bleue, ce stress s'exerce à **plusieurs échelles** :

1. à l'échelle **biochimique et moléculaire** : c'est le stress oxydatif (concept abordé précédemment),

2. à l'échelle **cellulaire et tissulaire** : mort cellulaire par apoptose (concept abordé précédemment),

3. à l'échelle **clinique** : symptômes de la fatigue oculaire numérique, migraine, sommeil, maladies rétinienne et autres maladies du système visuel, désynchronisation du rythme circadien.

4. et même à l'échelle **sociétale** : nous prenons l'exemple des travailleur-euses à bout de souffle du vingt-et-unième siècle.

Puis, lorsque les contraintes sont trop fortes ou permanentes, lorsque le stimulus est jugé comme excessif par l'organisme, se crée alors une **faille**. Celle-ci se traduit par une réaction de l'organisme, ou par une réaction de l'esprit. Elle peut être :

- une fatigue générale, souvent accrue par un mauvais sommeil,
- une fatigue nerveuse ou mentale,
- une irritabilité,
- une baisse de l'humeur,
- de l'anxiété,
- des troubles de l'attention,
- une perte d'efficacité de travail, et donc une baisse de votre productivité,
- des pertes de mémoire à court, moyen et long terme,

Certes, ces symptômes peuvent avoir d'autres causes que l'exposition à la lumière bleue. Elles constituent des biais inévitables que nous ne pouvons prendre en compte dans ce livre. En revanche, nous pouvons vous expliquer en quoi la lumière bleue retentit sur votre quotidien.

d.1 L'humeur

Avez-vous remarqué que votre moral est moins bon si vous êtes trop souvent ou trop longtemps devant un écran? Ou que vos hivers sont plus tristes que vos étés?

1. Dépression et trouble bipolaire

La lumière bleue dégrade la qualité de votre rythme circadien par des mécanismes que nous vous décrivons dans un chapitre dédié. Or, un rythme circadien dérégulé est associé à une augmentation du risque de dépression et de trouble bipolaire.

Pour aller plus en profondeur dans les explications de cette relation, nous vous invitons à vous reporter au chapitre « Rythme circadien ».

2. Trouble affectif saisonnier

Ici encore, nous vous invitons à vous reporter au chapitre « Rythme circadien ».

d.2 L'anxiété et la fatigue mentale

L'explication de l'anxiété déclenchée par la lumière bleue trouve son sens, ici aussi, dans le bouleversement du rythme circadien. Nous vous invitons à vous reporter à ce chapitre, un peu plus loin.

L'avez vous remarqué? Nous avons écrit des pages entières sur la lumière bleue, et nous ne vous avons pas expliqué les dégâts que votre système visuel risque. Entre la cataracte, la dégénérescence maculaire, le glaucome chronique, et d'autres pathologies ou lésions encore peu connues, l'étendue des retentissements peut s'avérer stupéfiante. Vous comprenez peut-être à présent la **force de l'engagement** de Fauvéa dans le combat contre ce fléau.

Attachons-nous alors à exposer les **dangers qu'encourent vos yeux** face à un environnement lumineux artificiel et digital.

Après quoi, nous pourrions explorer le retentissement de la désynchronisation chronique et intense de votre **rythme biologique**, induite involontairement par vos habitudes de vie, et particulièrement par vos **habitudes digitales**. Nous nous attacherons à élucider le mécanisme de ces risques.

2. Lésions oculaires et visuelles

Le photon de lumière bleue pénètre le système visuel en apportant, sous son coude, une certaine quantité d'énergie. Si vous avez lu attentivement les premières pages de ce livre, vous savez que, du fait des caractéristiques intrinsèques de la lumière bleue, son énergie est particulièrement élevée. Cela se vérifie par la relation de Planck-Einstein.

Lors de son chemin lumineux, également décrit précédemment dans les pré-requis anatomiques et fonctionnels, le photon traverse la cornée, le cristallin, et parvient à la rétine.

Image anatomie oeil

Les lésions induites par le rayonnement électromagnétique de lumière bleue sont de trois types : structurelles, thermiques et photochimiques. Nous nous intéressons principalement, à travers ce livre, aux lésions de type photochimique.

À chacune des étapes du voyage réalisé par le photon, l'énergie qu'il transporte est susceptible d'induire des modifications, principalement **photochimiques**, de la structure qu'il rencontre. Cette énergie est :

- soit dissipée sous forme de chaleur,
- soit piégée par la réaction photochimique.

En fonction des circonstances - âge de la personne exposée, durée d'exposition, intensité d'exposition - la réponse à cette variation du milieu varie. Sur le plan fonctionnel, il s'agit en fait d'une **agression du milieu oculaire**. Sur le long terme, des lésions sont susceptibles d'apparaître.

L'utilisation massive des outils digitaux et de la lumière artificielle est très récente. Leur avènement est tout à fait nouveau à l'échelle de l'Histoire humaine. Ainsi, il est probablement trop tôt pour objectiver précisément l'étendue des dégâts. Mais ce **manque de recul** n'empêche :

- ni de **constater** des lésions déjà connues,
- ni d'**anticiper** la plupart des dommages potentiellement subis par les structures oculaires et visuelles.

Vous l'aurez compris : la lumière bleue n'implique pas que des symptômes gênants votre quotidien. Son second impact se calcule sur le long terme, et il implique **vos yeux**. Si elle est essentielle à la vision, la lumière est donc aussi responsable de modifications pathologiques du tissu oculaire. Vous avez pu lire précédemment qu'une **exposition aiguë** à une lumière intense peut causer, entre autres, une photokératite (par exemple chez les adeptes de ski). Des **expositions plus faibles mais chroniques** peuvent, considérées à l'échelle d'une vie entière, entraîner une accumulation de déchets photochimiques qui, elle, conduira à la mort des cellules.

Pour s'en protéger, vos yeux disposent de **moyens de défense**. La cornée et le cristallin protègent naturellement la rétine et les structures oculaires postérieures contre différentes sources de rayonnement. Par exemple, comme vous le savez, moins de 1 % de la lumière ultraviolette atteint la rétine. Avec l'âge également, le jaunissement du cristallin permet un meilleur blocage de la lumière visible hautement énergétique. Il protège ainsi partiellement la rétine et son épithélium pigmentaire. D'ailleurs, cet effet protecteur disparaît avec la chirurgie de la cataracte, qui est désormais l'une des chirurgies oculaires les plus courantes dans le monde.

Image absorption cornée - cristallin - macula

a. Nocivité sur la cornée et la conjonctive

Vous connaissez l'anatomie de l'œil grâce aux pré-requis de ce livre. Pour rappel, la cornée se trouve à l'extrémité avant du globe oculaire : elle est la **première structure** que la lumière rencontre lorsqu'elle traverse l'œil. La conjonctive - ou communément le « blanc de l'œil » - est, elle aussi, très superficielle. Mais, contrairement à la cornée, elle ne fait pas partie du système visuel.

a.1 Souffrance des cellules épithéliales cornéennes : la xérophtalmie et la kératite

Une courte définition s'impose.

Un **épithélium** est un tissu formé de cellules juxtaposées. Il recouvre par exemple la surface du corps au niveau de la peau (épiderme), ou il tapisse l'intérieur des organes creux (épithélium digestif, par exemple).

La cornée, elle aussi, possède sa couche épithéliale.

Image cornée

Certaines études ont montré qu'après une irradiation par la lumière bleue, les capacités de **survie des cellules épithéliales cornéennes diminuaient**. La cause principale de ce phénomène a été démontrée : la lumière bleue augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène (**ROS**) dans les cellules épithéliales de la cornée! Et oui, nous en revenons au stress oxydant. Ce dernier constitue la matrice commune à la plupart des lésions induites par la lumière bleue.

Ce mécanisme pathologique est à l'origine d'une oxydation des nucléotides de l'ADN des cellules épithéliales de la cornée. Il en résulte une inflammation du milieu environnant, au cours de laquelle est observée l'intervention de :

- l'interleukine 1 β (IL 1 β)
- « protéines NLRP », notamment de la protéine NLRP3.

Cela déclenche une augmentation de la pression osmotique des cellules épithéliales, une modification de leurs propriétés (notamment leur forme), et entretient l'inflammation.

Les dommages oxydants, l'**inflammation**, mêlés à l'apoptose seraient impliqués dans le mécanisme de la **sécheresse oculaire** (xérophtalmie). Or, une sécheresse oculaire prolongée, répétée, ou intense, est susceptible d'entretenir cette inflammation.

Il s'agit d'une **kératite**.

Une étude s'est intéressée à l'application d'un extrait antioxydant, éliminant les radicaux libres (ROS). Cela améliorait les symptômes oculaires chez les souris souffrant de xérophtalmie! Les auteurs avancent, ici aussi, que la lumière bleue est associée à un assèchement du milieu oculaire.

La phototoxicité de la lumière bleue sur les cellules épithéliales de la cornée a aussi été mise en évidence par des méthodes de culture cellulaire in vitro. Les résultats : la lumière bleue **empêche** les cellules épithéliales de la cornée à entrer en phase de **mitose**. La mitose est le processus de division cellulaire qui est nécessaire à la vie des tissus. Cet effet inhibiteur est à la fois :

- **dose**-dépendant : plus l'exposition est intense, plus les cellules épithéliales souffrent
- et **temps**-dépendant : plus l'exposition est longue, plus les cellules épithéliales souffrent.

Il est décrit que les **microvillosités** de la couche épithéliale perdent le soutien du film lacrymal, conduisant à la xérophtalmie. Le film lacrymal correspond à une sorte de fine pellicule de larme qui recouvre la cornée et la conjonctive, afin, justement, de les protéger d'une éventuelle sécheresse.

Voici une autre étude qui a démontré la souffrance des cellules épithéliales cornéennes et conjonctivales. Au cours de celle-ci, l'exposition à la lumière bleue a induit :

- une diminution de la viabilité des cellules,

- une altération de la morphologie des cellules dû à un **stress hyperosmolaire**,
- une altération du potentiel de la membrane mitochondriale,
- une surproduction de ROS et - en conséquence - le déclenchement du système anti-oxydant faisant intervenir le glutathion.

Mais les effets de la lumière bleue sur la cornée ne se limitent pas aux cellules épithéliales.

a.2 Souffrance des cellules stromales

Le stroma est le tissu conjonctif qui soutient l'épithélium, à l'image d'une **charpente** qui soutient les tuiles d'un toit (les tuiles étant les cellules épithéliales). Cette charpente est naturellement indispensable à la vie et au fonctionnement du tissu qu'il constitue.

Et, malgré son rôle incontournable, le stroma est sensible. Une irradiation par la lumière bleue inhibe également la **division** des cellules stromales de la cornée. À nouveau, cet effet dépend de la dose et du temps d'exposition.

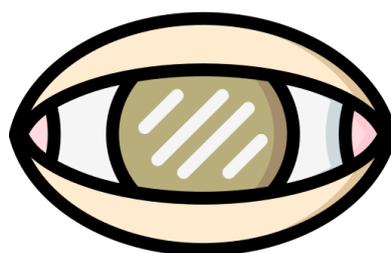
Cette inhibition serait dûe à l'effet de la lumière bleue sur les capacités d'**autophagie** des cellules stromales.

À nouveau, l'explication principale de la lésion cellulaire tient de la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (**ROS**), de leur accumulation, et des modifications physicochimiques qu'elles induisent dans le milieu.

b. Nocivité sur le cristallin : la cataracte

Vous avez pu lire, au cours du chapitre traitant des ultraviolets, que la cataracte concerne une personne âgée sur cinq. Il s'agit de la **première cause de cécité dans le monde**.

Cette maladie correspond à l'**opacification** pathologique du cristallin.



Pour rappel, le cristallin est la lentille de votre œil située immédiatement en arrière de la cornée. Ses deux principales fonctions sont :

1. la **protection** vis-à-vis des rayonnements électromagnétiques à forte énergie (ultraviolets, lumière bleue).

Cette fonction a seulement été découverte dans les années 1980.

2. l'**accommodation**, consistant à réfracter les rayons lumineux entrant dans votre pupille.

Celle-ci autorise une certaine puissance optique qui se mesure en dioptries, qui permet de former une image de bonne qualité sur votre rétine! À l'instar d'un rétroprojecteur qui projette l'image sur l'écran de cinéma.

Sous l'effet de la contraction du muscle ciliaire, le bombement passif du cristallin permet la vision rapprochée. C'est justement cette capacité qui se perd lentement et physiologiquement avec l'âge. Le résultat est une rigidification du cristallin, responsable de la presbytie.

Pour des notions d'anatomie plus précises, nous vous invitons à vous référer aux pré-requis abordés en partie A.

Les différences entre cataracte nucléaire, corticale et sous-capsulaire postérieure sont anatomiques. Elles sont décrites dans le chapitre sur les effets des ultraviolets.

Les signes et symptômes de la cataracte que vous pouvez éprouver sont :

- une vision trouble, floue ou faible
- une vision nocturne déficiente,
- une photophobie (sensibilité à la lumière et à l'éblouissement)
- le besoin d'une lumière plus vive pour la lecture
- le fait de percevoir des "halos" autour des lumières
- le fait de changer fréquemment de prescription de lunettes ou de lentilles de contact
- une décoloration ou un jaunissement des couleurs
- une diplopie monoculaire (vision double dans un seul de vos yeux).

La lumière bleue est-elle à risque d'induire la cataracte? C'est ce qu'affirment de nombreux ophtalmologistes. Par exemple, le directeur d'un institut ophtalmologique indique que l'exposition aux écrans **avancerait l'âge de la cataracte de 10 ans**. Cependant, les études qui s'intéressent cette relation se font davantage à l'échelle cellulaire et tissulaire. Du fait d'un manque de recul important face à la nouveauté des écrans, aucune n'a pour le moment établi cliniquement le lien de causalité. Il s'agit d'hypothèses basées sur des mécanismes cellulaires qui, eux, sont prouvés.

Dans une étude très récente, le stress oxydant a été considéré comme un mécanisme majeur de la pathogenèse de la cataracte liée à l'âge.

b.1 Les ROS dans le cristallin

Le cristallin contient des protéines structurales, des enzymes et des métabolites de protéines capables d'absorber la lumière afin de protéger la rétine. Dans le cas de la

lumière particulièrement énergétique, telle que l'ultraviolet et la lumière bleue, leur absorption par le cristallin est donc primordiale. Mais, en exerçant cet effet protecteur, le cristallin subit toutefois des réactions photochimiques qui mènent à la production de ROS dans son milieu.

Vous l'avez deviné : le **stress oxydant** est un facteur majeur dans la physiopathologie de la cataracte liée à l'âge.

1. Les mitochondries

Il est prouvé que la lumière bleue induit la production de ROS dans les mitochondries des cellules épithéliales du cristallin, ce qui conduit au développement de la cataracte. Cette autre étude indique que les mitochondries sont l'une des principales sources de ROS dans le cristallin.

Cela conduit à l'accumulation de stress oxydant dans les mitochondries des **cellules épithéliales** du cristallin. Or, cela serait le facteur le plus puissamment responsable de la formation de la cataracte.

En effet, en cas d'accumulation de ces ROS, la **balance de l'oxydation** penche alors du côté oxydant. Avec le temps, cette balance « négative » fait subir au cristallin une diminution de sa transparence, c'est à dire son **opacification**.

2. Peroxydation des lipides

Le cristallin est un milieu riche en lipides. Si un déséquilibre de l'état redox du cristallin conduit à la formation de la cataracte, c'est en partie du fait d'une perturbation de son organisation lipidique. La base commune de la maladie serait notamment les **hydroperoxydes de phospholipides** (LOOH).

3. Enfants et personnes âgées : un cristallin vulnérable

Au cours de la morphogenèse et de la maturation du cristallin - qui continuent **jusqu'à l'âge de vingt ans** - ainsi qu'au cours du **vieillessement**, le « statut redox » du cristallin est particulier. Il a tendance à générer lui-même des oxydants (O_2^- , H_2O_2 , OH^- , hydroperoxydes lipidiques) en tant que produits physiologiques normaux! C'est l'une des raisons pour lesquelles le cristallin devient inévitablement plus fragile avec l'âge. Le cristallin s'oxyde avec le temps, et par ce procédé il s'opacifie et jaunit.

Nous reviendrons sur d'autres aspects physiologiques rendant le cristallin particulièrement vulnérables avant 20 ans et après 50 ans.

Ici encore, la question est celle de l'équilibre entre pression oxydante et défenses anti-oxydantes. Et pour cela, justement, le cristallin travaille assidûment à l'obtention et au maintien de cette harmonie.

b.2 Antioxydants du cristallin

Comme vous le savez, les mécanismes anti-oxydants locaux ne sont pas spécifiques au cristallin. Ainsi, dans cette partie anatomique de l'œil aussi, interviennent des enzymes dont vous avez déjà entendu parler :

- la superoxyde dismutase (SOD),
- la catalase,
- les lipides peroxydases.

Une altération des défenses antioxydantes - enzymatiques ou non enzymatiques - du cristallin est naturellement mise en cause dans la physiopathologie de la cataracte. Si vous avez lu avec intérêt le chapitre de ce livre sur le stress oxydant, les notions expliquées ici vous sont aussi limpides qu'un cristallin tout neuf.

L'utilisation d'antioxydants est une stratégie intelligible pour protéger le cristallin du stress oxydant. Des études montrent qu'une augmentation de l'expression des enzymes antioxydantes dans le cristallin piège directement les radicaux libres et réduit les effets du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

La protection anti-oxydante est capable de maintenir la transparence du cristallin, et ralentir le développement de la cataracte.

Pour cela, il existe aussi les caroténoïdes. Ce sont des pigments qui ressemblent à des lipides, et ont des propriétés à la fois anti-oxydantes et photo-protectrices. Or, les seuls caroténoïdes présents dans le cristallin sont la **lutéine** (L) et la **zéaxanthine** (Z). Ces composés sont spécifiquement capables d'absorber la lumière bleue.

La recherche démontre que la lutéine et la zéaxanthine sont capables de protéger l'ensemble des constituants du cristallin du stress oxydant : son ADN, ses protéines, ses lipides. Lors d'un stress oxydant accru, l'activité de ces substances protectrices est améliorée pour assurer la protection du cristallin.

b.3 Le cristallin face aux LED (3K, 6K, 7K)

L'exposition aux LED est une « menace oxydante ». Au sein de la lumière blanche de ces diodes, il existe bel et bien une concentration de son spectre sur la lumière bleue. Et l'une des premières structures anatomiques à y être exposée est le cristallin.

Dans le but de clarifier la dangerosité des éclairages domestiques, cette étude a analysé l'effet photobiologique de la lumière blanche des LED. Elle s'est intéressée à différentes **températures de couleur corrélées (CCT)** sur les cellules épithéliales du cristallin cultivées. Les cellules ont été cultivées et exposées à une lumière LED blanche multichromatique avec des températures de couleur de **2954, 5624 et 7378 K**.

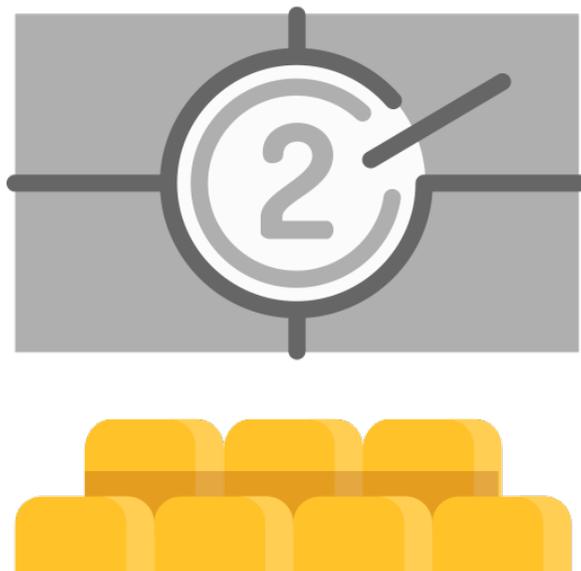
De nombreux paramètres ont été mesurés au cours de cette étude :

- la viabilité des cellules
- les dommages subis par l'ADN
- la génération de ROS intracellulaires
- l'arrêt d'un cycle cellulaire et l'apoptose.

Les résultats? La lumière LED ayant une température de couleur corrélée de **7378K** a engendré une **surproduction de ROS** intracellulaires, de **graves dommages à l'ADN**, l'arrêt **du cycle cellulaire** (G2 / M), et **l'apoptose** des cellules.

Ces résultats indiquent que les LED blanches avec un CCT élevé peuvent causer des dommages photobiologiques importants aux cellules épithéliales du cristallin.

c. La rétine



La rétine est l'écran de cinéma qui reçoit l'image projetée par l'avant de l'œil (réfractée par la cornée et le cristallin). Elle transmet ensuite le message sous la forme « électrique » à la suite de votre cerveau.

Pour cela, **chaque jour, votre rétine absorbe l'énergie de millions de milliards de photons.**

La macula est jaune **car...**

La raison pour laquelle la macula est jaune est la suivante : la **lutéine**, le caroténoïde que nous vous avons présenté deux pages plus tôt, s'est déposé devant les photorécepteurs. Il est très probable qu'elle se soit déposée à cet endroit justement du fait de sa couleur jaune. En effet, comme le jaune est la **couleur complémentaire du bleu**, ce caroténoïde contribue à protéger les photorécepteurs et l'EPR en absorbant la lumière bleue.

Image couleurs complémentaires

Introduction à la toxicité de la lumière bleue

En laboratoire, les études montrent qu'une exposition à la lumière bleue **même faible** cause des **dommages irréversibles** aux cellules de la rétine, et plus particulièrement celles situées dans la macula. De quelles cellules parlons-nous?

1. Les cônes, servant à la vision diurne et précise, particulièrement concentrés dans le centre de la macula : la fovéa
2. Les bâtonnets, servant à la vision nocturne et grossière, particulièrement présents au pourtour de la macula
3. Les ipRGC, que vous connaissez bien grâce aux pages précédentes.
4. L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR).

À cette page du livre, à travers votre bon sens mais aussi les pré-requis anatomiques, biologiques, fonctionnels et physiques abordés, vous pouvez déjà avoir vos premières hypothèses sur les mécanismes de ces dommages. Et nous allons vous expliquer pourquoi vos hypothèses sont justes.

Commençons simplement par des preuves in vivo qui sont parlantes. Il est retrouvé que les lésions photochimiques de la rétine surviennent « plus aisément » à cause de la lumière bleue que pour une autre lumière. C'est-à-dire qu'elles surviennent pour pour des seuils d'exposition plus bas lorsque la lumière est bleue, contrairement au vert ou au rouge par exemple. Cette toxicité préférentielle est entre autres démontrée chez :

- le rat
- le lapin
- le singe

En effet, la lumière bleue provoque des changements dans la rétine qui miment parfaitement ceux d'une pathologie connue. Pourtant, cette maladie était initialement connue seulement pour liée au temps qui passe ou à des causes génétiques. Il s'agit de la dégénérescence maculaire.

c.1 La dégénérescence maculaire

Le versant de cette maladie qui est le mieux connu est celui qui est dit « lié à l'âge ». Ainsi, nous nous intéressons plus en profondeur à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

1. Épidémiologie : qui, combien?

La DMLA représente la **première cause de cécité en France** : elle concerne un million de françaises et français.

Maladie chronique et invalidante, elle concerne surtout les personnes de plus de 50 ans. Après 70 ans, une personne sur trois est atteint de DMLA. Des études récentes estiment que cette maladie touchera environ 288 millions de personnes dans le monde en 2040. Pour information, la cataracte, quant à elle, bien que fréquente en France, est une maladie qui joue les premiers rôles dans les pays en voie de développement.

2. Signification et diversité de la maladie

La dégénérescence maculaire correspond à... la dégénérescence de la macula.

Deux petites définitions.

La **dégénérescence** est un phénomène pathologique du vieillissement, de dégradation progressive. Il s'agit d'un processus dynamique correspondant à une altération anatomique et donc fonctionnelle.

La **macula** est une zone de la rétine qui vous a déjà été présentée en partie A.I. (Principes biologiques). Elle correspond à une « tâche » au centre de la rétine. C'est la zone où l'acuité visuelle est maximale car il s'y trouve la plus grande densité en cônes. Et ce, d'autant plus en son centre : la fovéa. Comme vous le savez, ce type de photorécepteurs est en charge de la **vision précise**.

La dégénérescence de ces cellules est à l'origine des principaux **symptômes** de cette maladie :

- les lignes apparaissent déformées ou ondulées, ce qui est constaté au test d'Amsler,
- la vision est floue, trouble : baisse de l'acuité visuelle,
- les couleurs sont ressenties comme de faible intensité,
- vous avez des difficultés à lire cette page?
- des zones blanches ou des zones sombres apparaissent dans votre champ visuel.

Parfois, la dégénérescence de la macula survient **précocement** : chez un sujet jeune. On parle logiquement de dégénérescence maculaire précoce : DMP.

Elle peut même être **congénitale**, et dans ce cas il est usuel de parler de dégénérescence maculaire juvénile. Il en existe plusieurs formes, mais celle qui est la plus commune touche près d'une personne sur 10 000 : c'est la **maladie de Stargardt**.

3. « DMLA », et non DMDA!

La DMLA s'appelle DMLA car il est observé une **association** avec l'âge.

Mais **elle ne s'appelle pas** « dégénérescence maculaire **due** à l'âge ». La relation de causalité n'est pas évoquée car elle n'est clairement pas la seule à expliquer la maladie.

Certes, il est prouvé que le vieillissement est un facteur important dans la pathogénie de la maladie. Mais la sénescence d'un tissu, et a fortiori la dégénérescence de la macula - est aussi influencée par des **facteurs de risque autres** que le temps qui passe.

Les facteurs de risque connus de cette maladie sont en fait :

1. ceux qui mènent à une augmentation du **stress oxydant**, tels que :
 - le fait de fumer,
 - l'alimentation, notamment pro-oxydante et carencée en caroténoïdes,
 - l'exposition excessive à un rayonnement électromagnétique énergétique.
 - et bien sûr, l'âge.

2. ceux qui mènent à une dysfonction des **vaisseaux**, tels que l'hypertension artérielle.

3. ceux qui suggèrent une prédisposition **génétique** à la maladie : les antécédents familiaux.

D'autres facteurs sont certainement mis en jeu, mais restent difficilement vérifiables et non prouvés pour le moment.

Mais une chose est sûre : **la dégénérescence a ses raisons**, et elles sont plus subtiles que celle, inéluctable, du temps qui passe.

Tâchons alors de mieux comprendre les causes déjà connues. Pour cela, il nous faut plonger au cœur des tissus et de leurs cellules, qui vont nous permettre de distinguer deux entités cliniques de la maladie.

4. Les deux formes de DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est classiquement répartie en deux entités distinctes, selon le mécanisme pathologique mis en jeu.

4.1 La DMLA sèche (atrophique)

Scotome, drusen, oxydation... Quelques mots compliqués.

La DMLA sèche représente 80% des DMLA.

Ici, la macula s'amincit (s'atrophie) jusqu'à ce qu'elle perde les photorécepteurs (les cônes, principalement) et l'épithélium pigmentaire rétinien. C'est cela qui entraîne la baisse d'acuité visuelle dans le champ visuel central, et cela s'appelle un **scotome**. Ce dernier est perçu comme une tâche, une sensation de flou visuel, voire un véritable « trou » dans le champ visuel.

Image scotome

Ce processus est **lent** et progressif, et la DMLA sèche n'est pas connue pour provoquer de véritable cécité totale. La vision périphérique reste conservée autour de ce « trou visuel ».

Mais **pourquoi est ce que la macula s'atrophie?** Bien que les mécanismes ne soient pas encore compris dans les moindres détails, il est remarqué une lésion commune aux DMLA atrophiques : **les drusen**. Les drusen sont des dépôts blanchâtres à jaunâtres qui s'accumulent dans la macula et autour d'elle du fait d'une **élimination inefficace** des déchets produits lors du cycle visuel. Normalement, la macula utilise des nutriments qu'elle puise dans le sang (dans la tunique vasculaire de la rétine : la choroïde) afin d'initier le processus de la vision, puis rejette des déchets dans les vaisseaux de cette même choroïde. Si des facteurs ajoutés viennent fragiliser les mécanismes de détertion, ceux-ci peuvent être débordés voire inefficaces, et l'accumulation de drusens se constate alors au fond d'œil. Ces facteurs peuvent justement être tous ceux qui vont jouer sur la fonctionnalité des cellules de la rétine.

Traitement de la DMLA sèche

L'évolution de la DMLA sèche est lente : c'est pourquoi la **surveillance** de cette maladie reste indispensable.

Et, toujours à propos de la DMLA sèche, il existe une bonne et une mauvaise nouvelle.

- La mauvaise nouvelle est qu'il n'existe **pas de traitement**.

- La **bonne nouvelle** est que, du fait du problème de santé publique posé par la DMLA, la recherche est très active sur le traitement de cette maladie.

D'une part, l'équipe scientifique de Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute aurait trouvé une nouvelle cible thérapeutique : une protéine répondant au doux nom de vitronectine. Cette protéine serait l'une des responsables de la formation des drusen, par son action consistant à assembler les composants des dépôts.

D'autre part, la transplantation de cellules souches est une solution prometteuse dans le traitement de la DMLA sèche.

Mieux comprendre pour mieux soigner

Intéressons-nous à cette lésion : les drusen. En connaît-on davantage sur leur nature?

Oui.

Ces dépôts sont composés :

- d'un noyau lipidique riche en cholestérol, qui est entouré d'une coque d'hydroxyapatite (un minéral de la famille des phosphates)
- de **lipofuscine**, un pigment auquel nous allons consacrer quelques paragraphes dans les pages suivantes,
- d'une couche de vitronectine, dont nous venons de parler,
- de protéines inflammatoires et protéines oxydées : TIMP3, C5, C5b-9 (protéines du système du complément), fibrinogène, immunoglobulines...
- de zinc et autres minéraux.

Ces dépôts prennent place entre l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la membrane basale sur laquelle ce dernier repose (membrane de Bruch).

Les constituants de ces drusens sont principalement des déchets **oxydés**, qui ne sont pas éliminés par le système vasculaire choroïdien. Ce mécanisme physiopathologique faisant intervenir l'oxydation de composés vous rappelle sûrement quelque chose! Leur accumulation peut être un processus naturel, simplement du fait du vieillissement des tissus, mais elle peut surtout être **accélérée** par les autres sources de production d'espèces réactives de l'oxygène.

Quel est l'intérêt de cela? En fait, si la balance entre oxydation et activité anti-oxydante est défavorable, ces drusen s'accumulent et causent une **ischémie locale de la rétine**.

Ceci correspond à une baisse de l'apport sanguin.

Schématiquement, cette ischémie a deux conséquences :

1. Les cellules du milieu rétinien **souffrent** de cette déficience en apport sanguin. Les premières à être affectées sont celles de l'épithélium pigmentaire rétinien, ainsi que les photorécepteurs présents (les cônes, principalement). Ils dégèrent, et meurent, ce

qui explique la lente baisse de vision. Nous vous expliquons ultérieurement les mécanismes de cette mort cellulaire.

2. Les vaisseaux existants vont réagir. Ils tentent d'apporter davantage de sang à la rétine, dans l'objectif initial mais délétère de mieux la nourrir. C'est alors que le risque d'apparition de **néo-vaisseaux** augmente. Ces phénomènes s'expliquent par la sécrétion d'un facteur de croissance appelé le **VEGF** (facteur de croissance de l'épithélium vasculaire). C'est ce mécanisme qui est à l'origine de l'une des possibilités d'évolution de la DMLA sèche.

Évolution de la DMLA sèche

Dans la moitié des cas de DMLA sèche, son destin est dit instable. Elle peut évoluer :

- vers une dégénérescence atrophique plus importante de la rétine,
- vers une aggravation locale, exsudative, sous le spectre d'une **forme humide de DMLA**.

4.2 La DMLA humide (exsudative)

La DMLA humide correspond à 20% des DMLA.

Nous ne vous l'avons pas encore dit : les néo-vaisseaux dont nous vous parlons ont une spécificité. Ils sont grêles, fragiles, non fonctionnels. De ce fait, ils laissent malheureusement diffuser du sérum dans le milieu interstitiel (entre les vaisseaux).

Cette **exsudation** cause :

- un soulèvement de la rétine du fait de l'oedème créé. Apparaissent alors de petits **kystes rétiens externes** (KRE) . Ils résultent probablement de macrophages activés (cellules immunitaires) qui tentent d'ingérer des **lipoprotéines oxydées**. Ces kystes sont détectés par la tomographie en cohérence optique (OCT).
- des hémorragies rétinienne.

Contrairement à la forme sèche où les lésions sont lentement évolutives, celles de la forme humide sont typiquement aiguës. La baisse d'acuité visuelle peut être brutale à cause d'une **hémorragie rétinienne**. Il s'agit d'une urgence ophtalmologique qui peut entraîner une cécité totale.

Traitement de la DMLA humide :

Cette fois, pour la forme humide, le traitement existe et est validé.

Mais il est en fait **préventif**. Il repose sur des anticorps qui ont pour mission d'empêcher l'action angiogénique du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire (**anti-VEGF**, tel que le bevacizumab). La posologie de ce traitement se réalise en injections intra-vitréennes. En prévenant la formation des néo-vaisseaux fragiles, cet anticorps évite l'apparition de ses complications : exsudation, hémorragie, et perte brutale de la vision.

Pour autant, alors qu'il s'agit de la solution la plus efficace, l'autre aspect préventif reste peu mis en avant. Nous parlons ici d'une prévention venant plus **en amont** que les injections intra-vitréennes d'anticorps.

5. Le traitement le plus efficace

Si vous pouvez lire ce livre, vous avez probablement une acuité visuelle performante. Et vous pouvez la préserver. Et, pour cela, rien de tel qu'une vérité vieille comme le monde, déjà retrouvée dans les écrits latins médiévaux :

Mieux vaut **prévenir** que guérir.

La situation délicate en question (la DMLA) est plus facilement empêchable que résolvable. Or, pour prévenir, il vaut mieux **savoir**.

Il s'agit d'**éviter** l'exposition aux facteurs de risque de lésion rétinienne aiguë et chronique.

Certes, l'être humain fait face à un processus inévitable : le vieillissement. Il n'est donc pas envisageable de se soustraire entièrement à :

- l'accumulation de ROS avec le temps,
- la baisse des capacités d'élimination des déchets oxydés.

Mais ces effets appartiennent au cours physiologique des choses. Or, l'enjeu, face au risque, est plutôt de ne pas progresser dans le continuum physiopathologique qui mène à la DMLA.

Trois habitudes de vie qui réduisent les risques

Un excès d'espèces réactives de l'oxygène dans le milieu rétinien mène à la pathologie. C'est pourquoi l'essentiel de la prévention de la DMLA passe par celle du stress oxydant.

Il est fortement suggéré que la progression des deux formes de DMLA, sèche et humide, est ralentie par l'adoption précoce d'habitudes de vie saines et « **anti-oxydantes** », qui sont schématiquement les suivantes :

- manger sainement, avec un apport adéquat en nutriments anti-oxydants (vitamines, enzymes, caroténoïdes)
- pratiquer une activité physique régulière, parfois aérobie, parfois intense.
- ne pas fumer.

Il est par exemple constaté que le fait d'avoir un bon apport en anti-oxydants, tels que l'en **α**-tocopherol ou autres vitamines anti-oxydantes, en zinc, réduit le risque de développer une DMLA avancée.



En l'état actuel des connaissances sur la DMLA, vous pouvez déjà agir dans l'intérêt de votre macula.

Pour cela, c'est une question de balance!

1. **renforcer les défenses** anti-oxydantes, notamment par :

- une alimentation équilibrée et riche en anti-oxydants
- une activité physique régulière, idéalement quotidienne
- selon les cas, une supplémentation anti-oxydante éventuelle, en concertation avec votre médecin.

2. **limiter l'exposition** aux facteurs pro-oxydants et inflammatoires évitables.

Ceux-ci sont principalement représentés par :

- le tabac,
- la sédentarité,
- l'hypertension artérielle,
- l'exposition visuelle au rayonnement électromagnétique visible de haute énergie (lumière bleue, lumière ultraviolette).

c.2 Lumière sur la rétine

L'exposition à la lumière bleue-violet **accélère la dégénérescence** de la macula, et est fortement soupçonnée de jouer un rôle majeur dans le déclenchement de la maladie. Pourquoi?

1. Constats expérimentaux

Commençons par ce qui est observé.

L'impact de l'irradiation induite par la lumière bleue sur la fonction et la morphologie de la rétine est déjà prouvé, et son implication est telle qu'elle est encore activement à l'étude.

Les résultats de cette étude, par exemple, alertent sur les modifications biochimiques, morphologiques et fonctionnelles induites par une irradiation même intermittente de la rétine par la lumière bleue.

Modifications biochimiques et physiques du milieu rétinien

Exposée à la lumière bleue pendant seulement deux heures, la rétine montre déjà dans cette étude expérimentale :

- un stress et une **inflammation** locaux, avec expression accrue de la protéine GFAP,
- une augmentation locale (rétinienne) de l'**ADN oxydé**, représenté par le 8-OHdG (8 hydroxy-deoxyguanosine). Ce composé souligne l'excès de stress oxydant dans la rétine,
- une diminution de l'amplitude des ondes a et b sur électrorétinogramme.

Modifications morphologiques du milieu rétinien

Il est retrouvé, dans les mêmes conditions :

- une activation des cellules de la **microglie** (cellules immunitaires du système nerveux), et une infiltration de celles-ci dans le tissu rétinien lésé. Ceci a été étudié au microscope électronique,
- une **mort massive des photorécepteurs**, par différents mécanismes, dans la région centrale de la rétine (la macula). Ce résultat est retrouvé par cette seconde étude, réalisée sur la rétine de rats.

Cette mort peut survenir :

- par nécrose, notamment par la voie de signalisation RIP
- par apoptose, ou mort cellulaire programmée.

L'apoptose des cellules est un phénomène qui a été expliqué précédemment avec la notion de stress oxydant. Elle fait intervenir les voies suivantes :

- celle des protéases correspondant à la voie des caspases,
- celle de la L-DNase II
- l'Apoptosis Inducing Factor (AIF)

La protéine **p-53**, surnommée « gardienne du génome », est aussi impliquée dans le processus lésionnel.

D'autres études ont montré que la lumière bleue était capable d'**accélérer l'apparition** et le développement de la DMLA après une chirurgie de la cataracte survenue plusieurs années auparavant. De plus, c'est bien le spectre de lumière bleue qui est majoritairement à l'origine des dommages rétiniens.

Cette étude expérimentale montre, elle aussi, que la lumière bleue modifie la qualité et l'architecture cellulaire des rétines de lapin.

Il a été retrouvé que la lumière bleue cause :

- un **oedème** dans les cellules (les cellules gonflent),
- une **désorganisation** architecturale du tissu rétinien (segment interne et externe des photorécepteurs),
- un amincissement de la couche rétinienne, menant à terme à son **atrophie**.

Or, le temps d'exposition à la lumière bleue était très court dans cette étude : 24 heures seulement. Et pourtant, **ces 24 heures ont suffi à induire les lésions** décrites ci-dessus. Nous sommes bien loin de l'exposition de 10 heures **par jour**, réparties sur des années ou décennies, des années ou de décennies, à l'échelle d'une vie humaine.

D'autres lésions rétiniennes sont en cours d'évaluation. Du fait de la surexposition croissante à la lumière bleue, il est probable que de nouvelles lésions rétiniennes soient découvertes et mieux expliquées au cours des futures décennies.

Parmi les conséquences activement étudiées figure celle du **vieillessement prématuré** du tissu rétinien induit par la lumière bleue. Car ce vieillissement mène inéluctablement à la mort du tissu. Mais, pour comprendre le mécanisme d'une telle lésion sur le long terme, il faut d'abord s'intéresser aux effets immédiats et à court terme de la lumière bleue sur la rétine.

2. La phototoxicité dans la rétine

Comment la lumière bleue est-elle capable de faire vieillir la rétine?

Réponse : en déclenchant son oxydation.

Vous savez déjà que, lorsque votre œil est exposé à une lumière, ce dernier reçoit des photons. Le rôle des photorécepteurs présents dans votre rétine est de compter le nombre de photons qui leur parviennent. Ainsi, ils en déduisent une intensité lumineuse. Mais **l'énergie** portée par ces photons entraîne une série de réactions chimiques délétères pour les cellules de la rétine (cônes, bâtonnets, cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, cellules ganglionnaires...). Du fait de leur concentration en **photopigments** - opsine, rhodopsine, mélanopsine, lipofuscine -, ces cellules sont alors très exposées aux lésions.

2.1 Le rétinol tout-trans

Le mécanisme complexe du cycle visuel est abordé dans les notions pré-requises, en partie A. Lorsque les pigments visuels absorbent l'énergie des photons, ils la convertissent en signaux neuronaux. Pour cela, l'opsine ou la rhodopsine contient un chromophore : le **rétinal 11-cis**. Lors du contact avec le photon, ce chromophore est transformé en **rétinal tout-trans**. L'opsine est alors « libérée » de son rétinol, et elle devient capable d'entamer une série de réactions chimiques. Les acteurs de cette cascade de réactions sont des protéines et enzymes tels que : la transducine, une phosphodiesterase (enzyme, PDE), le GMP cyclique (GMPC), et des canaux Calcium/Sodium.

Mais l'exposition des photorécepteurs à la lumière bleue a un effet stimulant. L'activation du rétinol tout-trans est excessive. Ce dernier s'accumule dans les segments externes des photorécepteurs. Pour mieux visualiser ce processus, nous vous invitons à jeter un œil au schéma récapitulatif de ce chapitre, ci-dessous.

Est-ce grave?

Oui. Le rétinol tout-trans est une molécule impliquée dans l'**activation du stress oxydant**. En effet, elle entraîne la production de ROS (reactive oxygen species, notion expliquée précédemment), et plus spécifiquement :

- le radical superoxyde
- le peroxyde d'hydrogène, qui est particulièrement puissant.

Ces dernières, les ROS, s'accumulent elles aussi dans les segments externes des photorécepteurs. Par des mécanismes déjà expliqués dans ce livre, ces ROS ont des effets dévastateurs sur les cellules lorsqu'elles ne sont pas préparées à faire face à leur excès. En effet, les ROS induits par la lumière bleue **altèrent les fonctions cruciales de la biochimie cellulaire**.

De façon non exhaustive, il est constaté que les ROS :

- altèrent les mécanismes de défense cellulaire de la rétine,

- agressent l'ADN des cellules, et détruisent leur acide ribonucléique messager (ARNm)
- dénaturent leurs protéines,
- oxydent leurs lipides.

Concernant les lipides, les ROS attaquent notamment les acides gras polyinsaturés des **membranes cellulaires**. C'est la peroxydation lipidique, déjà discutée précédemment dans le chapitre évoquant le stress oxydant. En effet, la rétine étant considérée - à raison - comme le « prolongement du cerveau », il y est observé, comme dans le cerveau, une forte concentration en lipides. Cela explique une **grande sensibilité de la rétine à la peroxydation lipidique**. À cette sensibilité s'ajoute la forte consommation en dioxygène de la rétine, dont les apports sont assurés par la tunique vasculaire de l'œil : la **choroïde**.

Ces facteurs oxydants, s'ajoutant au vieillissement naturel des cellules, amènent à des troubles structurels et fonctionnels des cellules photoréceptrices. Leur segment externe est alors incomplètement digéré par les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. On parle de **phagocytose incomplète**.

Cet article, par exemple, indique que le rétinol tout-trans est impliqué dans la mort des cellules rétiniennes. Cette mort intervient chez les cellules rétiniennes, qu'elles exercent des fonctions photoréceptrices (cône, bâtonnet) ou non (EPR)

C'est ainsi qu'un pigment clé est synthétisé puis s'accumule sous forme de granule dans l'épithélium pigmentaire de la rétine. Dans la famille des pigments, nous demandons... la lipofuscine.

2.2 La lipofuscine

La lipofuscine est un pigment (encore un!). Elle est surnommée « **pigment de l'âge** », et vous allez rapidement comprendre pourquoi. Elle n'est pas spécifique de la rétine : avec le temps, la lipofuscine s'accumule dans la plupart des tissus qui vieillissent. Mais la rétine n'y fait pas exception, bien au contraire.

L'histoire de la lipofuscine

Physiologiquement, les photorécepteurs présents dans la rétine (cônes, bâtonnets...) ont un segment externe ainsi que des pigments visuels (opsine, rhodopsine). Ceux-ci sont dégradés par l'épithélium pigmentaire rétinien. Cela illustre la synergie entre photorécepteurs et épithélium pigmentaire rétinien, détaillée en partie A.I. (Pré-requis biologiques). Ce phénomène autorise la **régularité du cycle visuel** et, à terme, le rythme circadien de toute une vie!

Comme vous avez pu le lire, cette dégradation laisse quelques traces, et plus précisément un déchet pigmentaire : la lipofuscine. Mais son apparition en quantités restreintes dans les cellules de la rétine est tout à fait normale.

Dès l'âge de **10 ans**, la lipofuscine commence à s'accumuler physiologiquement dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Puis, à partir de l'âge de **30 ans**, les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien sont progressivement obstruées par des produits toxiques. En conditions normales, ces produits sont éliminés par dans le système

sanguin (la choroïde). Mais la présence de lipofuscine dans les cellules est un véritable signe distinctif du processus de vieillissement. Elle se caractérise par son **autofluorescence jaune lorsqu'elle est exposée à la lumière bleue**.

Sous d'un stress oxydant excessif, les segments externes des photorécepteurs subissent une dégradation incomplète. Le résultat? Une production encore plus grande de lipofuscine, et d'autres déchets oxydés.

De quoi est composée la lipofuscine?

Elle est faite :

- principalement de **lipides** - d'où son nom,
- de protéines,
- et de plusieurs chromophores (ou fluorophores), responsables de son autofluorescence donnant un aspect « jaune ».

L'un de ces fluorophores est l'**A2E** (N-rétinylidène-N-rétinyléthanolamine, à vos souhaits). Ce dernier est un composant photosensible majeur qui joue un rôle prépondérant dans la mort des cellules de la rétine. Nous détaillons plus loin son implication pour les plus scientifiques et curieux-ses de nos lecteurs et lectrices.

Où s'accumule-t-elle précisément?

La lipofuscine s'accumule dans les **lysosomes** des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Les lysosomes sont des organites cellulaires que l'on peut vulgairement décrire comme « les poubelles des cellules ». Mais des poubelles servant au recyclage, bien sûr.

La lipofuscine se présente sous forme de particules sphériques (granules) de l'ordre du micron. Elle se retrouve principalement dans les régions de la rétine qui entourent les zones d'**atrophie rétinienne**. Sans surprise, elle entre en tant que constituant majeur d'une lésion dont nous avons parlé précédemment... **Les drusens**. Nous vous rappelons que ces dépôts sont les substrats essentiels à la maladie de la dégénérescence maculaire atrophique (sèche). Ils induisent potentiellement à une néovascularisation fragile de la rétine, puis à la perte totale de la vision par hémorragie rétinienne (DMLA exsudative).

Existe-t-il d'autres facteurs connus influençant la formation de lipofuscine dans l'EPR?

Oui.

Facteurs retardant la formation de lipofuscine (dans la rétine)	Facteurs favorisant la formation de lipofuscine (dans la rétine)
Mélanine	Oxydation directe de la rétine - exposition lumineuse : effet photochimique - haute concentration en oxygène dans la rétine
Anti-oxydants rétinien - Vitamine C, vitamine E - Superoxyde dismutase, - Catalase - Glutathion peroxydase	Déficiência en anti-oxydants
Alimentation saine avec déficit calorique	Déficit en enzymes lysosomales

Source : [Lipofuscin of the Retinal epithelium](#), Kennedy et al.

Le danger de la lipofuscine

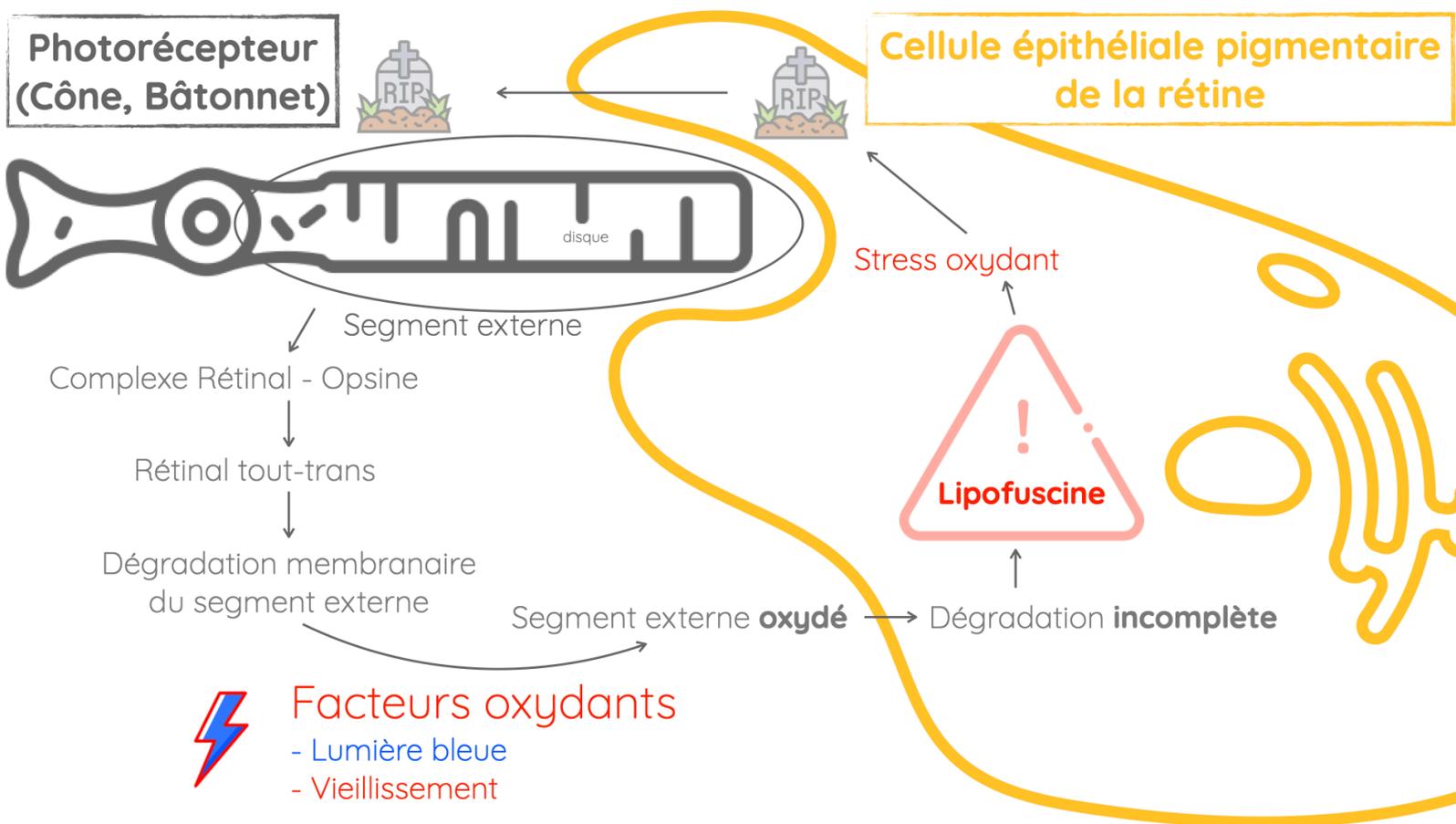
Initialement, la lipofuscine a pour mission d'intercepter les rayons lumineux pour protéger les cellules dans lesquelles elle est produite. Mais, après une accumulation excessive, et du fait de sa concentration en A2E, elle induit en réalité une **photosensibilisation**. La lipofuscine est extrêmement sensible aux changements photochimiques du milieu rétinien.

C'est alors que s'installe un **cercle vicieux**. Ce dernier va rendre la rétine encore plus sensible à la lumière et au stress oxydant. Une fois privés des fonctions de soutien de l'épithélium pigmentaire rétinien, les photorécepteurs ne peuvent pas fonctionner et dégénèrent à leur tour. Le résultat est un vieillissement prématuré, puis la mort des cellules de la rétine :

- les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine
- les photorécepteurs : cône, bâtonnets, ipRGC

Finalement, les maladies rétiniennes liées à l'accumulation de lipofuscine peuvent, à peu de choses près, être rapprochées biochimiquement des **maladies de surcharge**.

L'impact de la lipofuscine sur la barrière hémato-rétinienne



Les déchets oxydés qui s'accumulent dans la rétine n'affectent pas seulement les cellules photoréceptrices et celles de l'épithélium pigmentaire. Ils modifient aussi les relations entre les cellules de l'EPR et leur **système d'irrigation sanguine**.

C'est pourquoi la lipofuscine rend la vie dure à l'épithélium pigmentaire! Elle l'empêche :

- d'une part, de puiser les nutriments nécessaires au cycle visuel dans le sang,
- d'autre part, d'éliminer les déchets oxydés par le cycle visuel et accrus par le stress oxydant.

Cela conduit à une boucle de rétroaction délétère qui active elle aussi :

- la production plus importante de déchets oxydés,
- l'accélération du vieillissement cellulaire
- une mort cellulaire encore encore plus précoce.

Pour mieux comprendre les effets délétères de l'accumulation de lipofuscine, il est nécessaire d'étudier l'un de ses constituants clés.

En fait, le seul composant structurellement caractérisé de la lipofuscine présent dans la rétine humaine est ce fameux composé bis-rétinoïde : l'A2E.

2.3 L'A2E : qu'est ce que c'est?

Prenons les choses simplement...et successivement.

D'abord, l'A2E est un **fluorophore**. Un fluorophore est une substance chimique capable d'émettre de la lumière fluorescente.

Ensuite, l'A2E est un fluorophore **essentiel**. C'est à dire que, sans lui, le cycle visuel ne peut être efficient.

Enfin, l'A2E est un fluorophore essentiel **photosensible**. En effet, en constituant la majorité de la lipofuscine, l'A2E joue un rôle capital dans la phototoxicité de ce pigment. Photosensible, mais pas seulement. L'A2E présente un **pic d'absorption** maximale précis. Et ce, autour d'une plage de longueur d'onde qui vous rappellera quelque chose... Nous vous laissons réfléchir à un chiffre... 440nm. Oui : l'A2E **est spécifiquement excité par la lumière bleue**.

Et que se passe-t-il, une fois qu'il est excité?

1. D'abord, vous ne serez pas surpris-e d'apprendre que l'A2E, une fois excité par la lumière bleue, induit la **formation de ROS**. C'est en fait lui qui est responsable de la **photoréactivité aérobie** de la lipofuscine (et donc, à terme, de la mort des cellules rétinienne). Cela impose un stress oxydatif supplémentaire aux cellules de l'EPR.

Les effets néfastes de l'A2E ne sont pas simplement dûs à sa photoréactivité. Ils sont également attribuables à sa **structure amphiphile**. Qu'est-ce qu'une structure amphiphile? En fait, l'A2E possède à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe. Cette « ambiguïté » a pour effet de **perturber l'intégrité de la membrane** des cellules de l'EPR. Ce qui peut, encore une fois, faire parler l'association entre la dégénérescence maculaire atrophique liée à l'âge (DMLA) et l'accumulation excessive de lipofuscine.

Aussi, l'A2E **inhibe** certaines fonctions cellulaires clés. En effet, il empêche spécifiquement les lysosomes de dégrader les structures des photorécepteurs. Cela retarde leur recyclage et altère le cycle visuel.

De ce fait, un **retard dans la dégradation cellulaire des lipides** se produit, ce qui induit une accumulation de matériel « non digéré » dans le cytoplasme des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. L'A2E contribuerait ainsi largement au développement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Une étude a réussi à démontrer in vitro comment l'accumulation d'A2E déclenche précisément la mort des cellules de la rétine.

Ses résultats indiquent que l'exposition à la lumière cause la mort des cellules **uniquement** lorsque elles ont été **mises en culture avec de l'A2E**. Cette phototoxicité est activée par un(e) enzyme, **la caspase-3**, et favorisée par la protéine **p-53**. Or, celle-ci est justement connue pour être l'actrice majeure du processus de mort cellulaire programmée : **l'apoptose**.

De façon plus inquiétante, les résultats retrouvent un **effet dose-dépendant** : plus la concentration en A2E est élevée, plus l'effet toxique de la lumière est important.



Photosensibilisateur puissant, producteur de Reactive Oxygen Species (ROS), déclencheur d'apoptose cellulaire... **l'A2E n'est pas la molécule que l'on souhaiterait inviter chez soi.**

Pourtant, les photons hautement énergétiques activent bien sa synthèse, son accumulation, et impliquent des conséquences. Et, chaque jour, votre rétine absorbe **l'énergie de millions de milliards de photons.**

2.4 Les mitochondries des ipRGC

Vous savez déjà que les mitochondries - centrales énergétiques des cellules - sont les principales productrices d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Mais, face à la lumière bleue, **elles en sont aussi les cibles.**

Or, les cellules de la rétine fonctionnent dans un milieu particulièrement **aérobie**, car leur oxygénation est cruciale. Ainsi, elles possèdent un grand nombre de mitochondries, et donc sont particulièrement sensibles au stress oxydant. Par exemple, **les axones** des cellules ganglionnaires de la rétine intrinsèquement photosensibles (ipRGC) sont riches en mitochondries.

La lumière bleue est capable de provoquer la mort des cellules constituant la rétine, et plus spécifiquement celle des :

- cellules épithéliales pigmentaires
- photorécepteurs (dont les cellules ganglionnaires de la rétine intrinsèquement photosensibles - ipRGC - souvent classées à part),

2.5 Les deux façons de mourir (pour une cellule de la rétine)

Une étude menée par l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) a montré que la lumière bleue engendre **deux phénomènes toxiques** parallèles qui induisent la mort des cellules de la rétine :

- d'une part, **l'apoptose** des cellules, stimulée notamment par la caspase-3,
- d'autre part, **la nécrose** des cellules. Or, en se nécrosant, une cellule endommage ses voisines. Ceci est un autre facteur expliquant pourquoi la toxicité de la lumière bleue est plus élevée que celle des autres longueurs d'onde.

Dans des conditions aérobies, la lumière bleue est donc capable de déclencher, aggraver et entretenir l'oxydation de la rétine, et la mort de ses cellules.

Si cet impact est d'abord moléculaire, biochimique, cellulaire et tissulaire, ce dernier peut aussi s'exprimer cliniquement.

3 Conséquences cliniques

L'excès de lipofuscine intracellulaire (et de son A2E) augmente le risque de lésions photochimiques dans la rétine. Cliniquement, cette accumulation de déchets oxydés dans la rétine se traduit par deux spectres de maladie.

1. Le premier est celui de la **dégénérescence maculaire**.

Certaines études indiquent que l'accumulation de lipofuscine est le premier facteur étiologique conduisant à la DMLA.

2. Le second est celui de la **rétinopathies pigmentaires** (ou rétinite pigmentaire).

Les effets aggravants de la lumière bleue sur ces pathologies sont prouvés sur le plan biochimique, cellulaire, tissulaire et animal. Sur le plan clinique, la plupart des experts s'accordent sur le fait que **l'exposition chronique à la lumière bleue est impliquée dans le développement des pathologies oculaires telles que la DMLA et la cataracte**.

Mais certains restent sceptiques. Alors, si elles existent, pourquoi les preuves cliniques ne sont-elles pas formelles?

D'abord car il est peu aisé d'évaluer précisément l'exposition de chacun à la lumière bleue. Ce problème vient notamment de sa **quasi-omniprésence** environnementale (elle est « partout ») et temporelle (elle est « permanente »), et pourtant variable. En effet, ses facteurs d'exposition sont nombreux et changeants : habitudes, métiers, personnalité, saisons...

Aussi, du fait de **ses effets délétères** fortement soupçonnés, il est impossible de réaliser un protocole d'étude avec en demandant à des sujets, même volontaires, de s'exposer expressément à ce facteur de risque probable pour en étudier les conséquences sur le long terme.

Au total, si personne ne peut prédire précisément quels effets in vivo aura cette surexposition à la lumière bleue à long terme, chacun peut en comprendre - voire envisager instinctivement - les dangers potentiels qui, eux, sont déjà prouvés in vitro.

Pour reprendre l'exemple de la pathologie de la DMLA, l'exposition à la lumière bleue est donc considérée par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) comme un facteur de risque et facteur aggravant potentiel, « fortement soupçonné » de cette pathologie.

À l'heure où ces lignes sont écrites, nous sommes séduits par une idée. Celle de faire un parallèle entre le vingtième et le vingt-et-unième siècle.

L'exposition actuelle à la lumière bleue est une habitude, une constante quotidienne, dont les conséquences suscitent pourtant des débats. Cette **popularité**, mais aussi le **scepticisme face à son impact** nous rappellent ceux autour du **tabac** au cours du siècle dernier. « Et dire qu'il y a des décennies, nous pensions que le fait de fumer était bon pour la santé. Quelle erreur! », nous étonnons-nous aujourd'hui. Lorsque nous regarderons en arrière, nous dirons-nous la même chose à propos de notre exposition à la lumière artificielle?

L'être humain apprend par l'erreur, mais, parfois, cette erreur met du temps à être mise en lumière, et la réaction se fait tardivement.

Trois études épidémiologiques qui alertent

1. L'étude Chesapeake Bay Waterman a montré qu'un groupe de sujets atteints de DMLA sévère avait été fortement exposée à la lumière bleue au cours des vingt années précédentes.
2. L'étude européenne EUREYE, menée auprès de 4763 personnes, a avancé un lien entre l'exposition à la lumière bleue sur toute une vie et l'apparition de DMLA humide chez des personnes présentant un faible niveau d'antioxydants dans leur alimentation (vitamine C et E, zinc).
3. Une étude a démontré que les niveaux d'exposition à la lumière du soleil (rayonnement électromagnétique ultraviolet) chez les adolescents et les jeunes adultes étaient associés à une élévation importante du risque de développer une DMLA précoce et des anomalies au niveau des pigments de la rétine.

4. Qui est vulnérable?

3.1 Tous.

Parfois, plutôt que de chercher les bonnes réponses, il vaut mieux d'abord **se poser les bonnes questions**. Après quoi il est possible d'agir en conséquence.

Il est évident que les enjeux de la lumière bleue - et artificielle de façon générale - dépassent ceux d'une seule et unique catégorie de personnes. À partir du moment où **toute la population** y est exposée, où sont démontrées une corrélation épidémiologique et une relation de causalité expérimentale in vitro et in vivo avec des répercussions délétères, **mieux vaut s'interroger**.

La rétine de chaque citoyen de la société moderne (modernisée) est frappée chaque jour par des millions de milliards de photons, et par extension à un ordre de grandeur presque équivalent de photons de lumière bleue.

Pour autant, toujours sur le plan oculaire et visuel, **quatre** groupes de la population sont **encore plus à risque**. L'âge, le terrain, les antécédents médicaux sont des facteurs prédisposant aux complications.

3.2 Les enfants et les adolescents

Premier facteur de vulnérabilité : une surexposition saisissante

Les statistiques du temps passé devant un écran chez l'enfant et l'adulte étaient les suivantes en 2018 :

- un enfant de 8 à 12 ans passe 4 à 6 heures par jour à regarder un écran

- un adolescent passe 9 heures par jour devant un écran, souvent sur son téléphone.
- un adulte a un temps d'écran moyen quotidien de 10 heures et demi, souvent au travail, mais aussi sur Netflix et Youtube.

Et vous conviendrez que, depuis 2018, votre utilisation des appareils numériques a augmenté. Citons peut-être les événements sanitaires de 2020 qui vous ont obligé à passer plus du temps chez vous.

Pour les enfants et les adolescents, ces dispositifs se sont rapidement imposés comme de véritables outils d'**apprentissage**, d'éveil de **l'attention**, de **développement cognitif**. Mais ceux qui y sont surexposés le sont aussi pour d'autres raisons surajoutées, parmi lesquelles :

- un comportement **addictif** plus facilement adopté à leur âge,
- des troubles du **sommeil** conduisant à un usage augmenté des outils numériques,
- ou encore la **veilleuse** qui expose les plus jeunes à la lumière artificielle même la nuit.
- un écosystème favorisant des interactions sociales numériques chez les enfants de plus de 10 ans : applications, réseaux sociaux vidéos,, etc.

Second facteur de vulnérabilité : la « perméabilité » de leur cristallin

Les enfants et les adolescents ont des yeux encore plus vulnérables que ceux des adultes. Cela s'explique par deux notions anatomiques.

1. Leur **pupille** est **plus large**. Elle laisse donc entrer davantage de lumière dans leurs yeux.

2. Leur **cristallin** est **plus transparent**. Avant la fin de sa maturation, c'est-à-dire vers l'âge de 15 à 20 ans, le cristallin est incapable d'effectuer correctement sa mission protectrice. Au lieu d'être absorbé ou atténué par le cristallin, chaque rayon de lumière - a fortiori la lumière à haute énergie visible - frappe directement la rétine. Et ce, avec toute son énergie.

Revenons succinctement à l'exemple des adultes.

Tant qu'il est en bonne santé et ne vieillit pas excessivement, le cristallin des adultes absorbe la quasi-totalité des longueurs d'ondes en dessous de **400 nm**. Mais ce travail a des conséquences sur sa fonctionnalité et, s'il est excessivement exposé à ce type de rayonnement, les conséquences peuvent être invalidantes. Nous pensons particulièrement au lien avec la cataracte.

Or, la lumière bleue correspond à une longueur d'onde supérieure à cette plage. Ainsi, chez l'adulte, et sans protection visuelle, environ **40%** de son rayonnement est transmis à la rétine.

À l'inverse, le cristallin des plus jeunes transmet l'intégralité des longueurs d'onde - et, par la même occasion, l'intégralité de l'énergie des photons - jusqu'à **300 nm**. Expliqué différemment, leur cristallin est **incapable d'absorber** efficacement cette fameuse plage de 300-500nm, pourtant nocive.

En effet, chez les enfants, **65%** des rayonnements de lumière bleue (qui, rappelons-le, entrent aussi en plus grand « nombre » du fait de l'anatomie de leur pupille) seraient transmis jusqu'à la rétine.

Les travaux de Fishman sur le rayonnement ultraviolet retrouvent des résultats congruents :

- avant l'âge de 10 ans, le cristallin transmet 75 % des rayons ultraviolets
- après l'âge de 25 ans, la transmission des UV à travers un cristallin mature - mais en bonne santé - est seulement de 10 %.

C'est précisément cette **vulnérabilité accrue** de la rétine au cours des vingt à vingt-cinq premières années de la vie qui serait la principale explication de l'accumulation rapide de lipofuscine à ces âges. Avec l'effet cumulé de la lumière bleu-violet, ce n'est qu'ensuite que cette lipofuscine se révélera toxique pour la rétine.

Troisième facteur de vulnérabilité : un système visuel en cours de développement

Le système visuel se développe très progressivement chez l'enfant.

Un bébé développe une vision stéréoscopique (c'est à dire faisant intervenir les deux yeux, pour apprécier les reliefs par exemple) à l'âge de six mois.

Il est capable de distinguer toutes les couleurs à un an.

Enfin, son acuité visuelle ne commence à fonctionner de manière optimale (10/10, en théorie) que lorsqu'il atteint l'âge de six ans.

Pendant ces premières années de vie, il est crucial de respecter le développement de ces aptitudes visuelle. Pour cela, le principe de précaution amène à limiter les dangers auxquels peut être exposé l'enfant. Ces dangers sont représentés notamment par la lumière ultra-violette et la lumière bleue.



Chez les enfants comme les adolescents, les rayons de lumière bleue **pénètrent** non seulement en plus grande quantité (par la pupille), mais aussi leur **chemin** se fait plus facilement (à travers le cristallin et le segment postérieur de l'œil).

Les rayons parviennent alors **plus nombreux** et **plus fort** sur la rétine des plus jeunes.

Au total, c'est l'effet cumulé de cette exposition, qui s'applique au long de la vie, qui contribue à la précocité du déclenchement, à l'accélération, à l'aggravation des affections oculaires sévères.

Si les enfants sont doublement plus exposés à la nocivité de la lumière, il apparaît évident de prendre conscience du problème dès le plus jeune âge et réagir en conséquence.

3.3 Les personnes de plus de 50 ans

Certes, nous serions tenté-es de penser que, comme le cristallin s'opacifie chez cette catégorie de la population, ce dernier est davantage compétent dans la protection de la rétine vis-à-vis du rayonnement lumineux.

Mais ce cristallin qui s'opacifie **vieillit** : ses protéines deviennent perdent de leur superbe, et de leur fonctionnalité.

Les modifications du cristallin avec l'âge sont :

- Physiques

1. Augmentation « exponentielle » de la diffusion dynamique de la lumière.

Les particules du cristallin diminuent en taille, expliquant un coefficient de diffusion qui augmente. Ce coefficient resterait quasiment constant jusqu'à l'âge de 40 ans, puis doublerait à 65 ans, et triplerait à 77 ans.

Graphique diffusion dynamique de la lumière

2. Perte en élasticité (augmentation de sa rigidité)

Comme vous le savez déjà, c'est l'élasticité du cristallin qui permet l'accommodation. Des études par résonance magnétique indique que 90% de la rigidité du cristallin est dûe à celle de son noyau. Jusqu'à l'âge de 40 ans, la souplesse du cristallin est majeure du fait de son noyau qui est élastique, puis, après cet âge, la situation s'inverse.

- Protéiques

1. Changements biochimiques et métaboliques

Des changements des protéines constituant le cristallin induisent la libération de fragments de cristallin. Ces processus sont notamment : la thiolation, la désamidation, la glycation, la carbamylation, la cys-méthylation, la phosphorylation, l'acétylation, ainsi que la protéolyse.

Aussi, il existe physiologiquement une voie « **ubiquitine-protéosome** » dans le cristallin. Elle permet la **dégradation des protéines oxydées**. Or, avec le vieillissement, cette activité diminue dans le cristallin. Ceci a donc pour effet d'accumuler des protéines oxydées, des produits **glyqués** (AGE - advanced glycation end products et « produits de Maillard ».)

2. Changements conformationnels

Ces modifications biochimiques vont induire la formation d'**agrégats de haut poids moléculaire**, insolubles, dans le cristallin. Ceci est la cause principale de l'augmentation de la diffusion dynamique de la lumière, de la perte de transparence et de la rigidification du cristallin.

Le plus souvent, c'est l'accumulation d'opacités jaunâtres dans le noyau du cristallin. Ces opacités ont un plus grand pouvoir d'absorption spectrale que des protéines non agrégées, et ce **surtout à l'extrémité bleue du spectre visible** (du fait de leur couleur jaunâtre). **C'est précisément ce qui modifie la sensation des couleurs perçues.**

3. Perte de la fonction de protéine chaperon

Les protéines chaperon du cristallin, telles que l'**a-cristalline**, permettent d'empêcher la formation des agrégats protéiques. Or, dès l'âge de 40 ans, il est observé un véritable déclin de l'activité chaperonne de cette protéine.

Ceci est amplifié par la réduction de la défense anti-oxydante avec l'âge.

4. Déclin des défenses anti-oxydantes

Avec l'âge, les protéines sont de plus en plus exposées aux risques de l'oxydation. Par exemple, les concentrations de **glutathion réduit** diminuent de façon quasiment linéaire avec l'âge (tandis que son corollaire oxydé augmente). Dans la maladie de la cataracte nucléaire, la concentration en glutathion dans le noyau du cristallin est quasiment nulle.

Une étude montre en effet l'apparition, dès l'âge de 30 ans, d'une véritable **barrière empêchant l'entrée du glutathion dans le noyau du cristallin**. Cela expliquerait pourquoi le noyau du cristallin est particulièrement à risque d'oxydation.

La lumière parasite intraoculaire mesurée augmente continuellement avec la gravité de la cataracte, comme l'estime le score moyen du Lens Opacities Classification System (LOCS), qui fait la moyenne de la couleur nucléaire, de l'opacité nucléaire, de l'opacité corticale et des scores sous-capsulaires postérieurs (figure 2c) [43]. La lumière parasite intraoculaire moyenne pour le score LOCS le plus bas (0,1) est d'environ 1,0 log[s], avec un score LOCS pour une cataracte légère (supérieure à 0,75) d'environ 1,4 log[s], où s est le paramètre de lumière parasite. Cela correspond à une multiplication par plus de trois de la lumière parasite.

Also, the population is growing older worldwide, and with longer life comes greater risk for cumulative UV damage.

Si l'on ajoute à cela le fait que non seulement les générations plus âgées ont adopté avec enthousiasme l'utilisation des appareils électroniques, mais qu'en outre l'espérance de vie augmente d'un an tous les cinq ans⁶, il est évident que, compte tenu de ces facteurs cumulatifs, notre exposition à la lumière bleue augmente sur tous les fronts.

Macula des personnes âgées

Affaiblissement des mécanismes de défense

Même si la diminution progressive de l'exposition de la rétine à la lumière bleue avec l'âge est un mécanisme protecteur, d'autres effets, moins utiles, du vieillissement entrent également en jeu.

Le pigment maculaire, qui est composé de caroténoïdes tels que la lutéine et la zéaxanthine, filtre efficacement les rayonnements de courtes longueurs d'onde avant d'atteindre les photorécepteurs et l'EPR et offre une protection naturelle contre les

lésions dues à la lumière bleue.^{32,33} Les molécules de pigment maculaire jouent un autre rôle bénéfique en faisant office de phagocytes de radicaux libres.

Malheureusement, les études suggèrent que les niveaux de pigments maculaires diminuent avec l'âge (figure 8).^{34,35}

Résultat, alors que la lumière bleue atteignant la rétine des yeux âgés diminue, l'efficacité des défenses naturelles et des mécanismes de réparation diminue simultanément, elle aussi. La rétine vieillissante reste donc sensible aux lésions photochimiques de la lumière bleue, alors même que son niveau d'exposition diminue.

3.4 Les personnes qui travaillent face à un écran et/ou dans des conditions lumineuses artificielles

3.5 Les patients atteints de dégénérescence rétinienne familiale

- Ceux qui sont au contact de source de rayonnements et de chaleur : soudeurs, verriers, les utilisateurs d'UVA thérapie et les chercheurs qui travaillent au contact de LED «La prévention du risque fait totalement partie de notre mission de soignant» (Light Emitting Diode). On peut même évoquer la longueur du temps passé devant un écran d'ordinateur ou d'autres appareils émettant des UV.

- Les opérés de cataracte, bien que les implants soient de plus en plus traités anti-UV.

- Les hypermétropes dont le verre convexe agit comme une loupe, concentrant les rayons sur la rétine.

- Les personnes âgées qui ont accumulé de la lipofuscine, pigment présent dans l'EPR et qui est une agrégation de molécules dégradées. La lipofuscine, responsable de la photoréactivité de l'EPR, augmente avec l'âge, entraînant la production de radicaux libres ce qui favoriserait la DMLA.

3.6 Les personnes qui ont fait une opération des yeux (cornée)

Le risque de progression de la DMLA après une opération de la cataracte renforce l'hypothèse selon laquelle l'exposition à la lumière bleue-violette joue un rôle dans la pathogenèse de la DMLA, le risque de progression de la DMLA étant multiplié par trois et directement attribué à une augmentation spectaculaire de l'exposition à la lumière bleue 21-24.

Les patients aphaques, qui n'ont pas de cristallin pour absorber les UV, peuvent également être exposés à un risque élevé.⁹⁹⁻¹⁰¹ De même, les patients dont la cornée est mince - y compris ceux dont la cornée a été amincie par une correction visuelle au laser et ceux qui présentent des ectasies cornéennes naturelles, telles que le kératocône et la dégénérescence marginale pellucide - peuvent être exposés à un risque élevé, car le stroma cornéen absorbe une quantité très importante d'UV.

Affaiblissement des mécanismes de défense

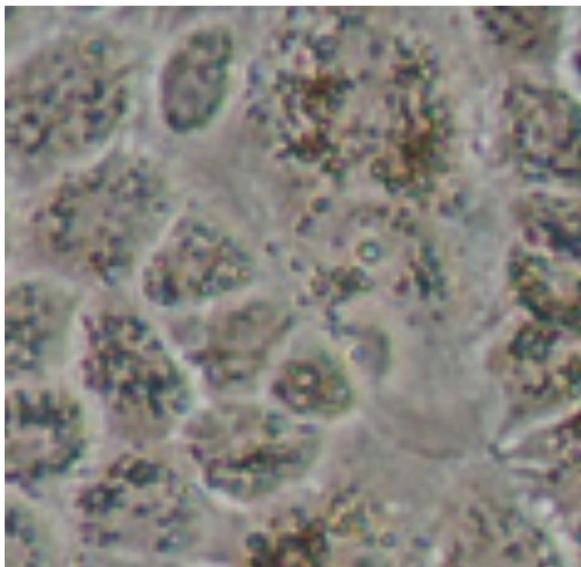
Même si la diminution progressive de l'exposition de la rétine à la lumière bleue avec l'âge est un mécanisme protecteur, d'autres effets, moins utiles, du vieillissement entrent également en jeu.

Le pigment maculaire, qui est composé de caroténoïdes tels que la lutéine et la zéaxanthine, filtre efficacement les rayonnements de courtes longueurs d'onde avant d'atteindre les photorécepteurs et l'EPR et offre une protection naturelle contre les lésions dues à la lumière bleue.^{32,33} Les molécules de pigment maculaire jouent un autre rôle bénéfique en faisant office de phagocytes de radicaux libres.

Malheureusement, les études suggèrent que les niveaux de pigments maculaires diminuent avec l'âge (figure 8).^{34,35}

Résultat, alors que la lumière bleue atteignant la rétine des yeux âgés diminue, l'efficacité des défenses naturelles et des mécanismes de réparation diminue simultanément, elle aussi. La rétine vieillissante reste donc sensible aux lésions photochimiques de la lumière bleue, alors même que son niveau d'exposition diminue.

Obscurité



Lumière

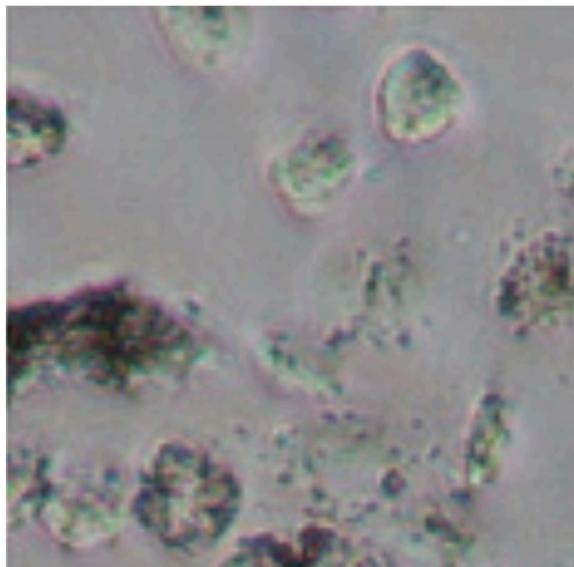


FIG. 3 | Cellules d'épithélium pigmentaire rétinien de porc traitées à l'A2E maintenues à l'obscurité ou exposées à la lumière.
À gauche, les cellules maintenues à l'obscurité sont saines car elles présentent une forme hexagonale et sont jointives les unes aux autres (à confluence).
Au contraire, l'exposition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

<https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/dmla-quelles-sont-ondes-lumineuses-responsables-perde-vision>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0420.2005.00627.x>

plus la quantité de lipofuscine est importante, plus les cellules rétinienne sont sensibles à la lumière, émettant davantage de signaux de mort cellulaire (apoptose apoptose Mort cellulaire programmée. Processus d'autodestruction des cellules déclenché par un signal.).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26432918/>

Étude LED : 3K vs 7K pendant 24 heures, puis **mesure des protéines + ROS**

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité chez les personnes âgées. La dernière revue systématique des enquêtes épidémiologiques a révélé que l'exposition excessive à la lumière augmente le risque de DMLA. Avec l'augmentation drastique de l'utilisation de la lumière des diodes électroluminescentes (DEL) à haute énergie dans notre environnement domestique de nos jours, on suppose qu'elle constitue une menace oxydative potentielle pour la santé oculaire. L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) est la principale source oculaire de cytokines pathologiques, qui régulent l'inflammation locale et l'angiogenèse. Nous avons émis l'hypothèse que la lumière LED à haute énergie pourrait perturber l'expression des cytokines pathologiques de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), contribuant ainsi à la pathogenèse de la DMLA. Des cellules primaires de l'EPR humain ont été isolées à partir d'œillets de donneurs d'yeux normaux et ensemencées dans des puits de plaque pour croître jusqu'à confluence. Deux diodes électroluminescentes (DEL) blanches multichromatiques largement utilisées avec des températures de couleur corrélées (CCT) de 2954 et 7378 K ont été utilisées dans cette expérience. Les cellules d'EPR primaires confluentes ont été exposées à la lumière des LED blanches pendant 24 heures. Les protéines et les ARNm du VEGF-A, de l'IL-6, de l'IL-8 et du MCP-1 ont été mesurés respectivement à l'aide d'un kit ELISA et de la RT-PCR. L'activation des voies de signalisation des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAPK), de l'Akt, de la Janus kinase (JAK)2 et du facteur nucléaire (NF)- κ B après l'éclairage par LED a été évaluée par une analyse par western blotting. Le niveau des espèces réactives de l'oxygène (ROS) en utilisant le diacétate de chlorométhyl- 2',7'-dichlorodihydrofluorescéine. Des inhibiteurs des voies de signalisation pertinentes et des antioxydants ont été ajoutés aux cellules primaires de l'EPR avant l'illumination par LED pour évaluer leurs fonctions biologiques. Nous avons constaté que **la lumière de 7378 K, mais pas celle de 2954 K, a augmenté les niveaux de protéines** et d'ARNm du VEGF-A, de l'IL-6 et de l'IL-8 et a diminué ceux du MCP-1 de manière dépendante du temps. Parallèlement, une activation initiale des voies de **signalisation MAPKs et NF- κ B a également** été observée après l'exposition à la lumière du 7378 K. D'un point de vue mécanique, les antioxydants destinés à éliminer les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les inhibiteurs ciblés des MAPK et du NF- κ B ont bloqué de manière significative les modifications des cytokines spécifiques induites par la lumière 7378 K, respectivement. Nos résultats suggèrent que la lumière du 7378 K, et non celle du 2954 K, induit une augmentation de la régulation du VEGF-A, de l'IL-6, de l'IL-8 et une diminution de la régulation du MCP-1 via l'accumulation de ROS, l'activation des MAPK et des voies de signalisation NF- κ B.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288536/>
toujours

Lésion de la rétine due au stress oxydatif La **lipofuscine** est le résidu des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien phagocyté et digéré par les bâtonnets et les cellules coniques. Il a été démontré que l'enzyme secondaire de l'épithélium pigmentaire de la rétine augmente avec l'âge. Récemment, la N-ellowy-N-retinoid-ethanolamine (N-retinyl-N-retinylidene ethanolamine, **A2E**) est le groupe fluorescent principal de la lipofuscine. Dans les pigments non dégradables, il présente une forte absorption de la lumière bleue par l'apoptose et la nécrose des cellules épithéliales pigmentaires rétiniennes médiées par le stress oxydatif [23]-[24]. Les **mitochondries** sont les principales cibles des radicaux libres d'oxygène associés à la lumière bleue. Dans des conditions aérobies, la lumière bleue stimule le mécanisme d'initiation et d'oxydation de la rétine, induit un grand nombre de radicaux libres, détruit l'acide ribonucléique messenger (ARNm) et les protéines, provoque la nécrose des cellules photoréceptrices et des cellules épithéliales pigmentaires, et détruit l'équilibre dynamique de l'état redox normal de l'organisme. Dans des conditions de stress oxydatif sévère, les cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) présentent un grand nombre de mitochondries dans les axones intraoculaires et les photorécepteurs. Les caroténoïdes maculaires de la couche de Henle de la couche interne du photorécepteur absorbent la lumière bleue à ondes courtes, qui se situe entre 400 et 480 nm, de sorte que les dommages induits par la lumière bleue sur les mitochondries des CGR sont importants. Il a été démontré que l'activation extensive de la protéine d'interaction des récepteurs (RIP)1/RIP3 induit la mort des CGR, ce qui laisse supposer que l'inhibiteur de la kinase RIP peut être utilisé comme neuroprotecteur pour atténuer la nécrose cellulaire induite par la lumière bleue [25]-[26]. Le mécanisme des dommages causés à la rétine par la lumière bleue a été qualifié par Ishii et Rohrer [27] d'"**effet bystander**", car il est déclenché par un stress photo-oxydatif unicellulaire, qui induit des effets biologiques dans les cellules non ciblées. La lumière bleue stimule le stress oxydatif local dans des cellules uniques de l'épithélium pigmentaire de la rétine et provoque un signal actif induit par les ROS. Le rayonnement se propage rapidement à la périphérie, tandis que le signal Ca²⁺ est transmis lentement et de manière inégale aux cellules adjacentes, ce qui induit des modifications du **potentiel de la membrane mitochondriale**. Enfin, les caractéristiques métaboliques des niveaux de base élevés de Ca²⁺ ont entraîné des dommages cellulaires localisés dans les cellules épithéliales du pigment de la rétine [27].

Chez les primates, la lumière bleue peut causer des lésions aussi bien au niveau des cellules photoréceptrices que de l'EPR.^{9,18} L'exposition cumulée à la lumière entre 380 nm et 500 nm peut activer le rétinol tout-trans accumulé dans les segments externes des photorécepteurs (figure 5).¹⁹ Cette photoactivation par la lumière bleue du rétinol tout-trans peut entraîner la production de dérivés réactifs de l'oxygène, tels que le radical superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et d'autres radicaux libres, dans les segments externes des photorécepteurs.

Les dérivés réactifs de l'oxygène attaquent de nombreuses molécules, dont les acides gras polyinsaturés qui composent en majorité les membranes cellulaires. La forte concentration de ces dernières dans la rétine la rend très sensible au stress oxydatif. Le stress oxydatif peut notamment perturber les structures membranaires des segments

externes des photorécepteurs et provoquer une phagocytose incomplète ainsi que la digestion des segments externes oxydés dans l'EPR. Conséquence, la lipofuscine (c'est-à-dire les déchets) s'accumule dans des granules de cellules de l'EPR.

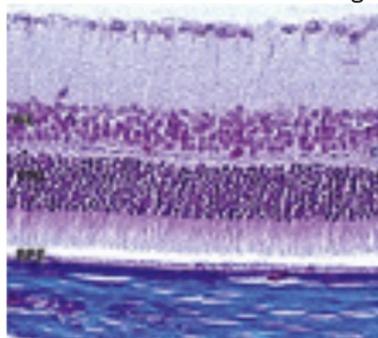
En outre, les résultats expérimentaux ont montré que la lumière bleue pouvait induire une **dégradation des pigments rétinien**s. Les expressions de l'ARNm et de la protéine de la **sous-unité alpha 1D du canal calcique de type L** dans les cellules de la peau et les concentrations de facteur de croissance endothélial vasculaire (**VEGF**) et de facteur de croissance des fibroblastes basiques ont augmenté, et l'expression de la protéine de la sous-unité alpha 1D était positivement corrélée à la concentration de VEGF. Par conséquent, Li et al [28] pensent que la sous-unité alpha 1D peut être impliquée dans les lésions induites par la lumière bleue dans les cellules de l'EPR. épithéliales du pigment rétinien.

IMAGE LUMIERE BLEUE QUI CASSE TOUT (ELEPHANT DANS UNE CHAMBRE).

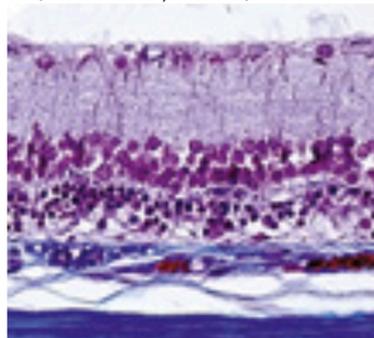
Il existe deux dangers cruciaux que les experts craignent chez toute personne surexposée à l'écran sans protection. L'avis des ophtalmologistes et l'avis des opticiens converge puissamment à ce sujet. Une exposition excessive à la lumière bleue - telle que vous la connaissez aujourd'hui même - augmente le risque de deux maladies dégénératives :

- la dégénérescence maculaire liée à l'âge, et
- la

Dégénérescence rétinienne : un nouveau modèle de lésions induites par la lumière bleue
Photographie sous microscopie optique (agrandissement x400).
Coloration au trichrome de Masson d'une section sagittale de la rétine 14 jours après exposition à la lumière bleue. Environ quatre rangées de noyaux de photorécepteurs subsistent et les segments intérieur et extérieur ont été désorganisés (Iris Pharma, France).



Contrôle.



Après exposition.

dégénérescence

maculaire précoce (avant 50 ans).

Sans surprise, le Schepens Eye Institute (Boston) (<https://masseyeandear.org/research/ophthalmology/seri>) indique que « le rayonnement bleu du spectre semble accélérer la DMLA plus que les autres rayons du spectre ». Des lumières très intenses comme la lumière du soleil ou sa réflexion dans l'océan ou le désert peuvent aggraver la

dégénérescence maculaire. L'Institut recommande de porter des lunettes de soleil pour se protéger des rayons bleus/violet et des UV.

Le cas particulier du bleu-turquoise

La lumière bleue-turquoise, comprise entre 465 et 495 nm, est une condition fondamentale du rythme circadien et donc essentielle au maintien d'une bonne santé et du bien-être.

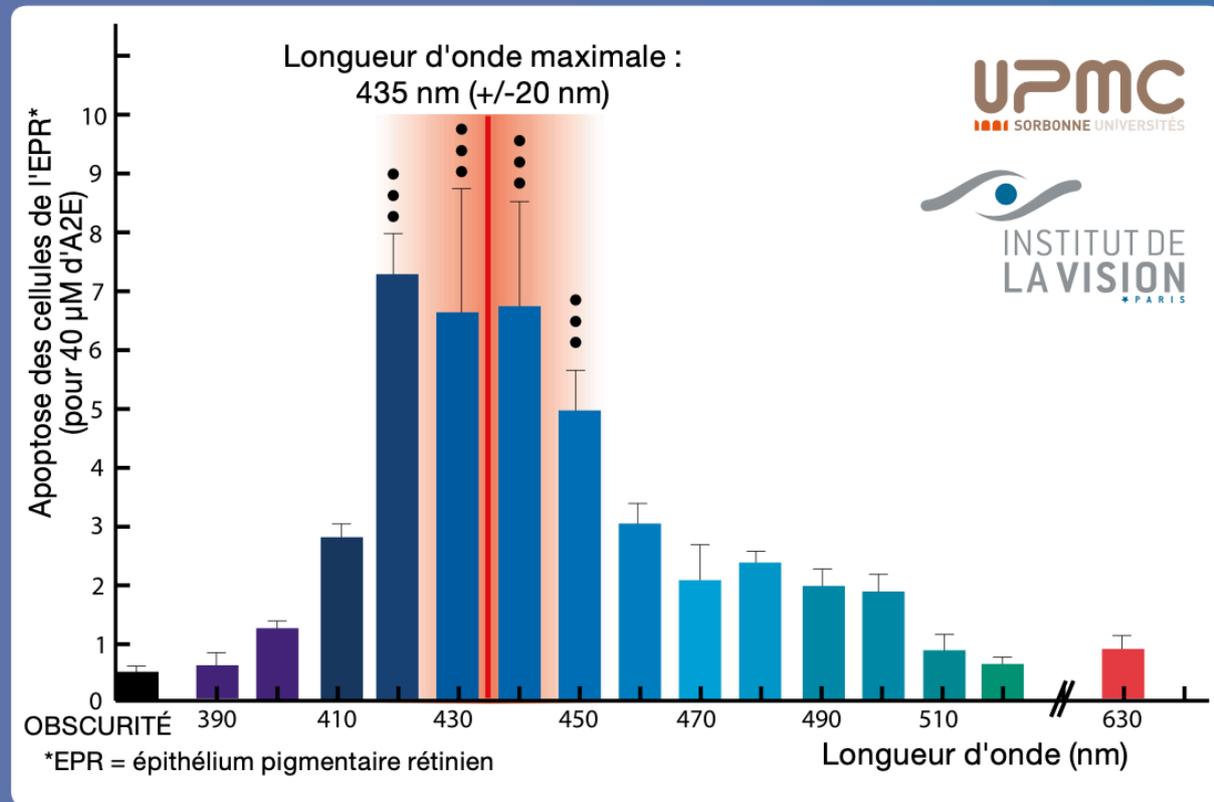
La lumière bleue-turquoise bénéfique

L'apparente insignifiance de la lumière bleue pour la vision a récemment été remise en question dans le cadre d'un forum plus large sur la lumière bleue pour la santé globale. Une série d'études a démontré que la lumière bleue dans la région de 470 nm (lumière bleu-turquoise) est une exigence fondamentale pour initier certains aspects du rythme circadien.^{62- 64} Ces études ont également démontré qu'un petit pourcentage de cellules ganglionnaires de la rétine contient un pigment, la mélanopsine, dont l'absorption de la lumière bleue déclenche un mécanisme via le cerveau qui régule les niveaux de mélatonine dans le sang. Lorsque la rétine est exposée à une lumière à composante bleue, l'absorption par la mélanopsine déclenche un processus par lequel la production de mélatonine est supprimée et la personne exposée se "réveille". En revanche, la désactivation de l'absorption pendant la nuit régule la production de mélatonine et l'individu s'endort (figure 4). Ce processus est à la base de l'état connu sous le nom de désordre saisonnier (SAD) ; il est donc évident que la lumière bleue-turquoise de plus grande longueur d'onde autour de 470 nm est essentielle au bien-être. Nous sommes donc en présence d'un paradoxe apparent : la lumière bleue-violette de courte longueur d'onde à 441 nm est potentiellement nocive, tandis que la lumière bleue-turquoise de plus grande longueur d'onde à 470 nm est essentielle à une vie saine. Il est intéressant de noter que les cellules ganglionnaires responsables de l'absorption de 470 nm sont disposées anatomiquement de telle sorte qu'elles apparaissent avant les composants de la rétine qui absorbent la lumière nocive de 441 nm lorsque celle-ci est transmise de la cornée à la rétine. Ainsi, au cours de notre évolution, les deux mécanismes ont été intégrés pour faciliter la séparation de la santé et du danger.

RISQUE SUR MA VISION DES VERRS FAUVEA?

Il ne faut pas oublier que la fovéa ne contient pas de cellules photoréceptrices d'ondes courtes (les cônes bleus) et que la zone maculaire de la rétine est protégée par la présence d'un pigment jaune. Par conséquent, le bleu ne joue aucun rôle dans les niveaux

Mort des cellules de l'EPR par longueur d'onde²



d'acuité visuelle les plus élevés. Nous sommes tous atteints de tritanopie fovéale, par conséquent nous ne perdons rien de notre capital visuel en filtrant la lumière bleue à ondes courtes.

«Le port de verres protecteurs s'apparente à l'application d'un écran solaire. Cela ne peut pas faire de mal, et sera probablement bénéfique au cours d'une vie.»

Le spectre d'action de phototoxicité de la lumière sur les cellules

RPE a été étudié par J. Sparrow et M. Boulton^[4] qui ont mis en évidence le rôle central de l'accumulation de lipofuscine dans l'amplification

des mécanismes de photo-oxydation aboutissant à une mort cellulaire

par apoptose. La mort du RPE entraîne à son tour la perte des photorécepteurs car ils sont interdépendants. Les granules de lipofuscine se forment en grand nombre lorsque la phagocytose des segments

oxydés des photorécepteurs est incomplète, ce qui entraîne des

cascades d'inflammation et de stress oxydant. Constituées de lipides

et protéines, ces granules renferment une molécule particulièrement photosensibilisante, le bisrétinoïde « A2E », formé à partir de deux ATR, qui a un pic d'absorption dans le bleu autour de 440 nm ce qui explique la nocivité particulière pour le RPE de la lumière bleue, avec un spectre d'action qui ne suit pas exactement le niveau énergétique de lumière.

Les amas de lipofuscine dans le RPE augmentent avec l'âge, durant l'enfance puis de

nouveau après 45 ans (fig.1); également dans des situations pathologiques, comme dans la DMLA ou la rétinite pigmentaire. Par ailleurs, avec l'âge, les maladies oculaires, les mauvais comportements alimentaires, les mécanismes naturels de défense rétinienne

contre le stress oxydant baissent: baisse d'activité enzymatique « détoxifiante » (catalase, SOD...), baisse de fixation au centre de la rétine du pigment maculaire, notamment la lutéine et la zéaxanthine, absorbées par l'alimentation, dont les maxima de spectre d'absorption et de protection sont étonnamment proches du maximum d'absorption toxique de l'A2E. Ainsi, tous les travaux in vitro confirment les dangers d'une exposition cumulée à une certaine lumière bleue, le Mauvais Bleu.

LUMIERE BLEUE : PEAU VS RETINE

Les dommages occasionnés par la lumière sur la peau sont moindres, du fait que les cellules à la surface de l'épiderme sont constamment remplacées par les cellules des couches inférieures. Pour simplifier, le système est renouvelé tous les 5 jours environ. Par contre, les cellules qui tapissent l'intérieur de l'œil, la rétine, sont essentiellement une « excroissance » du cerveau. Par conséquent, comme tous les neurones, elles sont incapables de se diviser.

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

= Les chercheurs de l'Inserm ont pu identifier avec précision les plages de longueur d'onde spécifiquement responsables de la mort des cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets).

a

Nous confions une part de plus en plus importante de notre quotidien à nos appareils numériques. Qu'il s'agisse d'obtenir des informations, de payer un café, de recevoir des instructions ou de nous rappeler nos rendez-vous, les appareils numériques sont devenus les assistants personnels du XXI^e siècle.

Nous vivons des vies multi-écrans et sommes plus productifs grâce à cela. Cependant, nous sommes-nous arrêtés pour réfléchir à l'impact que peut avoir sur notre vision le fait de passer autant de temps à loucher sur de petits écrans ?

3. Détérioration de la barrière hémato-rétinienne

D'autres modèles de souris sauvages du facteur de transcription leucine zipper de la rétine ont été comparés avec les souris sauvages dominées par les cellules coniques après l'exposition à la lumière bleue. On a constaté qu'une grande quantité de condensation nucléaire est apparue dans la couche nucléaire externe de la rétine des souris sauvages, et que des cellules coniques mortes supplémentaires ont été trouvées dans la couche centrale de la rétine des souris à cellules coniques entières. Il a été

démontré que la mort des cellules coniques externes, accompagnée d'une couche complète de macrophages et de microglie activée, médiait l'altération de la fonction de la **barrière sanguine de la rétine** en libérant une variété de facteurs pro-inflammatoires, y compris le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'IL-1, et ils ont détecté un **œdème** rétinien induit par la lumière bleue dans deux modèles de souris grâce à l'imagerie du fond d'œil et à la tomographie par cohérence optique (OCT). En raison de la libération de facteurs pro-inflammatoires, la perméabilité des vaisseaux sanguins est augmentée, et certains composants nocifs du sang tels que les complexes immuns et la lymphotoxine sont extrudés dans la rétine [20]-[21]. Zhao et al[22] ont émis l'hypothèse qu'une partie de la mort cellulaire pourrait ne pas être une conséquence directe de l'exposition à la lumière bleue mais être indirectement causée par la toxicité des composants sanguins exsudatifs, et la participation des composants sanguins peut être prouvée. La gravité de la réaction inflammatoire et le contrôle de la gravité de la dégénérescence des cellules photoréceptrices suggèrent que la lumière bleue peut indirectement provoquer des réactions inflammatoires et des dommages aux cellules photoréceptrices après la destruction de la barrière hémato-rétinienne.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1428711/>

L'énergie seuil pour une augmentation de la perméabilité de l'EPR était de 50 J/cm² (0,014 W/cm² pendant 1 heure) après la lumière bleue et de 1600 J/cm² après la lumière jaune. Le traçage HRP a démontré qu'après une exposition à la lumière bleue, une fuite significative de fluorescéine à la fluorophotométrie correspondait à la présence de HRP dans les cellules de l'EPR et dans l'espace sous-rétinien. Après des expositions à la lumière jaune de < 3700 J/cm² et chez les lapins ne présentant pas de fuite significative de fluorescéine, le HRP était limité aux capillaires choroïdiens et à la membrane de Bruch. Ces résultats démontrent que la composante bleue de la lumière blanche provoque un dysfonctionnement du BRB au niveau de l'EPR 30 fois plus efficacement que la fraction de la lumière blanche de plus grande longueur d'onde.

4. Des maladies génétiques induites par la lumière bleue?

Maladies génétiques induites par la lumière

Un nombre croissant de preuves suggère fortement que l'exposition à la lumière peut modifier l'évolution d'au moins certaines dystrophies rétinienne. Cela s'applique particulièrement à la RP autosomique dominante avec le phénotype de classe B1 (régional), pour laquelle une accélération marquée par la photographie du fond d'œil a été démontrée dans un grand modèle animal.²⁹ Cependant, des essais soigneusement conçus chez des patients de génotype connu sont nécessaires pour confirmer les hypothèses générées par les études des modèles animaux. Jusqu'à ce que de tels résultats soient disponibles, et dans les nombreux cas où les mutations sous-jacentes restent inconnues, il peut être prudent d'éviter toute exposition inutile à la lumière vive, en particulier en milieu clinique.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1857196/>

Titres :

Maladie de Stargardt : sous-produits toxiques de la vision

Maladie d'Oguchi et dégénérescence de la rétine : altération de la désactivation de la rhodopsine

RP autosomique dominante : mutations de la rhodopsine associées à une dégénérescence régionale

Maladie de Stargardt (DMP)

<https://www.pointsdevue.com/article/retinal-light-exposure-after-cataract-surgery-what-are-risks>

La maladie de Stargardt est une maladie autosomique récessive causée par des mutations du gène ABCA4 (figure 7). Les modèles animaux dépourvus du gène ABCA4 présentent des anomalies du cycle visuel, notamment des taux élevés d'A2E, dont la rétinotoxicité a été démontrée [10,15,27]. Comme les taux d'A2E sont modulés par la lumière et l'activation de la rhodopsine, la restriction lumineuse pourrait jouer un rôle dans ce contexte.

Sources :

10. Arnault E, Barrau C, Nanteau C, et al. Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. PLoS One. 2013;8:e71398.

15. Sparrow JR, Miller AS, Zhou J. Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro. J Cataract Refract Surg. 2004;30:873-8.

27. Paskowitz DM, LaVail MM, Duncan JL. Light and inherited retinal degeneration. Br J Ophthalmol. 2006;90:1060-6.

5. Cellules ganglionnaires rétinienne à mélanopsine :
glaucome chronique

- Définition glaucome chronique

- or, dégénérescence maximale : 420 nm!!!

L'exposition à la lumière bleu-violet est un facteur accélérateur de DMLA. Dans le cas d'autres maladies, comme la rétinopathie diabétique ou le glaucome, les

photobiologistes soupçonnent qu'une exposition à la lumière bleue cumulée sur toute la vie pourrait contribuer au stress oxydant de cellules rétinienne spécifiques.

6. Un recul encore extrêmement faible

Modes de vie ont changé

En l'espace d'une seule génération, nous sommes passés d'une exposition aux écrans limitée au visionnage de quelques programmes télévisés à des heures de temps professionnel, récréatif et éducatif passées devant un écran.

Vieillesse de la population

La lumière bleue peut pénétrer le cristallin jusqu'à la rétine et provoquer des lésions photochimiques rétinienne. Les études sur les effets de la lumière bleue sur la rétine sont déjà nombreuses. Mais le recul sur des résultats véritablement représentatifs de l'utilisation massive et récente des LED n'est pas encore optimal. Autrement dit, au cours des prochaines décennies, il est probable de voir apparaître des impacts de nouvelle envergure, jusqu'ici inconnus, de la lumière bleue sur le système visuel.

En effet, la rétine est extrêmement sensible aux dommages photochimiques causés par une exposition continue à la lumière - qu'elle soit bleue ou violette -. Cette sensibilité vient de sa exposition privilégiée, de son rôle crucial dans le système visuel, mais également de sa forte oxygénation par la choroïde.

En conditions normales, la cornée et le cristallin empêchent une grande partie des rayons ultraviolets d'atteindre la rétine.

Or, les données épidémiologiques indiquent une association entre l'intensité et la chronicité de l'exposition à la lumière et la gravité de la DMLA.

Avant l'avènement des appareils numériques, l'on avait l'habitude de cligner des yeux 18 fois par minute en moyenne. Aujourd'hui, devant l'écran, ce chiffre chute. Sécheresse puis inflammation. Première conséquence : inflammation de la cornée (kératite).

Seconde conséquence : vision floue.

Les utilisateurs de smartphones ont tendance à tenir leur téléphone très près du visage, ce qui leur demande un effort d'accommodation intense, entraînant une fatigue oculaire ou des maux de tête.

étude changement habitudes digitales

DU MOMENT OÙ LES GENS SE LÈVENT AU MOMENT OÙ ILS SE RECOUCHENT - Y COMPRIS LORSQU'ILS MANGENT, FONT DE L'EXERCICE ET LISENT - ILS UTILISENT UN APPAREIL NUMÉRIQUE APRÈS L'AUTRE.

Bien que les données sur l'impact de l'exposition à la lumière bleue des LED soient actuellement rares, la confirmation de la tendance à des habitudes numériques différentes et en constante évolution apparaît dans la littérature. Deux enquêtes récentes menées par le US Vision Council et IPSOS, qui ont évalué plus de 13 000 participants du Brésil, de la Chine, de la France et des États-Unis, confirment l'hypothèse

selon laquelle les problèmes découlant des effets de la lumière bleue concerneront une grande partie de la population. L'une des enquêtes (portant sur plus de 4 000 personnes) a révélé que plus de 90 % des personnes interrogées utilisent un ordinateur ou regardent la télévision quotidiennement, tandis que 70 % des participants utilisent un smartphone, la quasi-totalité d'entre eux l'utilisant quotidiennement 3,4. En outre, l'utilisation de l'ordinateur était intensive, environ 60 % des utilisateurs passant plus de 4 à 5 heures par jour sur leur appareil. L'enquête américaine (auprès de près de 10 000 personnes) rapporte que près de 30 % des participants y passent plus de 9 heures par jour 3,5. Les rapports attestent également d'un changement rapide des habitudes en faveur d'une exposition croissante, 89 % de la population passant plus de temps sur des appareils numériques qu'il y a 2 ans et 65 % regardant les appareils numériques de plus près qu'il y a 2 ans 3,4.

Avec le vieillissement de la population, la DMLA est en passe de devenir un problème majeur de santé publique.

la phototoxicité de la lumière bleue pour les cellules de l'EPR semble être concentrée dans une bande étroite de longueurs d'onde centrées sur 435 nm (± 20 nm). Pour la première fois, la plage de longueurs d'onde toxiques du spectre bleu-violet a été identifiée dans des conditions physiologiques d'éclairement solaire, à l'aide d'un modèle de vieillissement de l'EPR.

La rétine se trouve au devant d'un réseau de vaisseaux sanguins qui l'alimente constamment : la choroïde. Entre ces vaisseaux (la choroïde) et la rétine à proprement parler (l'épithélium pigmentaire rétinien) se trouve une membrane dite basale. Il s'agit de la membrane de Brush Elle sert de barrière de filtration semi-perméable : les nutriments provenant du sang la traversent pour aller nourrir les photorécepteurs (cônes et bâtonnets). D'ailleurs, les produits de dégradation cellulaire (déchets), prennent la direction inverse. C'est cette membrane de Brush qui est la plus susceptible aux modifications conduisant à la DMLA.

Drusen : hard or soft. 'Hard drusen' may coalesce into 'soft drusen' which is a manifestation of macular degeneration.

drusen deprive the RPE and [photoreceptor cells](#) of oxygen and nutrients.

The protein composition of drusen includes [apolipoproteins](#) and oxidized proteins, likely originating from blood, RPE, and photoreceptors. De quoi sont composés les drusen? De zinc, mais aussi de protéines oxydées <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC137479/> , venant des photorécepteurs et de l'EPR.

La dégénérescence est favorisée par des longueurs d'onde situées entre 415 et 455 nm.

D'autres paramètres importants ayant un impact sur l'exposition ont été soulevés par le Dr Orduna et le Dr Picaud. La visualisation nocturne des écrans et l'intensité de l'éclairage LED sont susceptibles d'affecter l'ampleur de la dilatation de la pupille, ce qui est important en termes de dommages potentiels pour la rétine. Avec l'éclairage LED, la lumière turquoise est beaucoup plus faible et affecte le réflexe de la pupille, ce qui signifie qu'elle se dilate davantage et laisse donc entrer plus de lumière bleue-violette nocive dans l'œil 7.

L'absence de réglementation/recommandations sur les LED

Des inquiétudes sont de plus en plus exprimées quant à la sécurité oculaire liée à l'utilisation des LED. Contrairement aux UV pour lesquels des mesures de protection ont été mises en place depuis un certain temps, avec l'éducation du public sur l'importance de protéger nos yeux contre les dangers des UV avec des lunettes filtrantes, des visières et l'évitement du soleil, il n'existe actuellement aucune recommandation d'exposition à la lumière bleue ni aucune réglementation relative à l'exposition aux LED. En France, le comité public de l'Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), a souligné le potentiel d'un risque non encore découvert d'exposition chronique tout au long de la journée et de la vie, compte tenu de l'absence de toute réglementation concernant la

lumière bleue des LEDs 25. Parallèlement à l'annexe internationale SSL de 2014 (accord de mise en œuvre 4E), ils ont demandé instamment des évaluations de la sécurité photobiologique pour tous les dispositifs SSL (à base de LED) en utilisant la norme commune CIE S009 / IEC 62471. Ils ont également demandé la mise en place d'un cadre réglementaire afin de développer des lignes directrices pour la protection de la population contre les dangers potentiels induits par la lumière bleue-violette en termes de production, de vente et d'utilisation des LED. Le Dr Picaud, qui était membre du groupe de l'ANSES, a souligné le besoin particulier de réglementations pour les populations à risque - notamment les jeunes et les personnes âgées.

Le principe de précaution

Tirer les leçons des expériences passées (consommation de sucre et tabagisme)

Un parallèle intéressant pour la gestion des dommages potentiels liés à l'exposition à la lumière bleue peut être trouvé dans le cas du sucre, comme l'ont raconté le Dr Tolentino et le professeur Wolffsohn. Il y a une trentaine d'années, les dangers potentiels d'une consommation élevée de sucre étaient inconnus. Au cours des dernières décennies, les quantités de sucre ingérées ont augmenté de façon spectaculaire, tout comme les recherches menées en parallèle. Au cours des dernières décennies, les quantités de sucre ingérées ont augmenté de façon spectaculaire, tout comme les recherches menées en parallèle. Grâce à des études cliniques et précliniques approfondies, la situation s'est inversée et nous sommes désormais conscients des dangers d'une consommation élevée de sucre - un exemple frappant peut être observé dans l'augmentation rapide du taux de diabète chez les aborigènes, une population auparavant peu exposée au sucre transformé. L'histoire du tabagisme raconte une histoire similaire de dangers inconnus identifiés seulement rétrospectivement. Dans les cas où nous ne savons pas si des dangers potentiels existent pour quelque chose qui présente des avantages immédiats indéniables du point de vue de l'utilisateur final, nous devons tirer le

meilleur parti du recul et apprendre des erreurs du passé, notamment en exploitant l'avantage de l'ajout de la biologie moléculaire et des modèles cellulaires avancés à notre ensemble d'outils de recherche - quelque chose que nous pouvons utiliser pour fournir des preuves solides des dangers physiologiques potentiels de l'exposition à la lumière bleue.

La recherche préclinique fournit des preuves solides de la possibilité d'un lien entre la lumière bleue et la toxicité oculaire.

Inflammation par la lumière bleue

Les études de biologie moléculaire menées au cours des deux dernières décennies nous ont permis d'identifier la photo-oxydation comme le principal acteur des voies de l'apoptose et de l'inflammation impliquées dans le développement de la DMLA. Nous savons, grâce à des études in vitro et in vivo sur des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), que la lumière bleue des LED perturbe la régulation des marqueurs inflammatoires (VEGF-A, IL-6, IL-8 et MCP-1) et la signalisation des cytokines pathologiques 26, provoque une régulation élevée des produits oxydatifs, tels que la lipofuscine, et des dommages à l'ADN 27, ainsi que la perte de photorécepteurs et l'activation de l'apoptose 28.

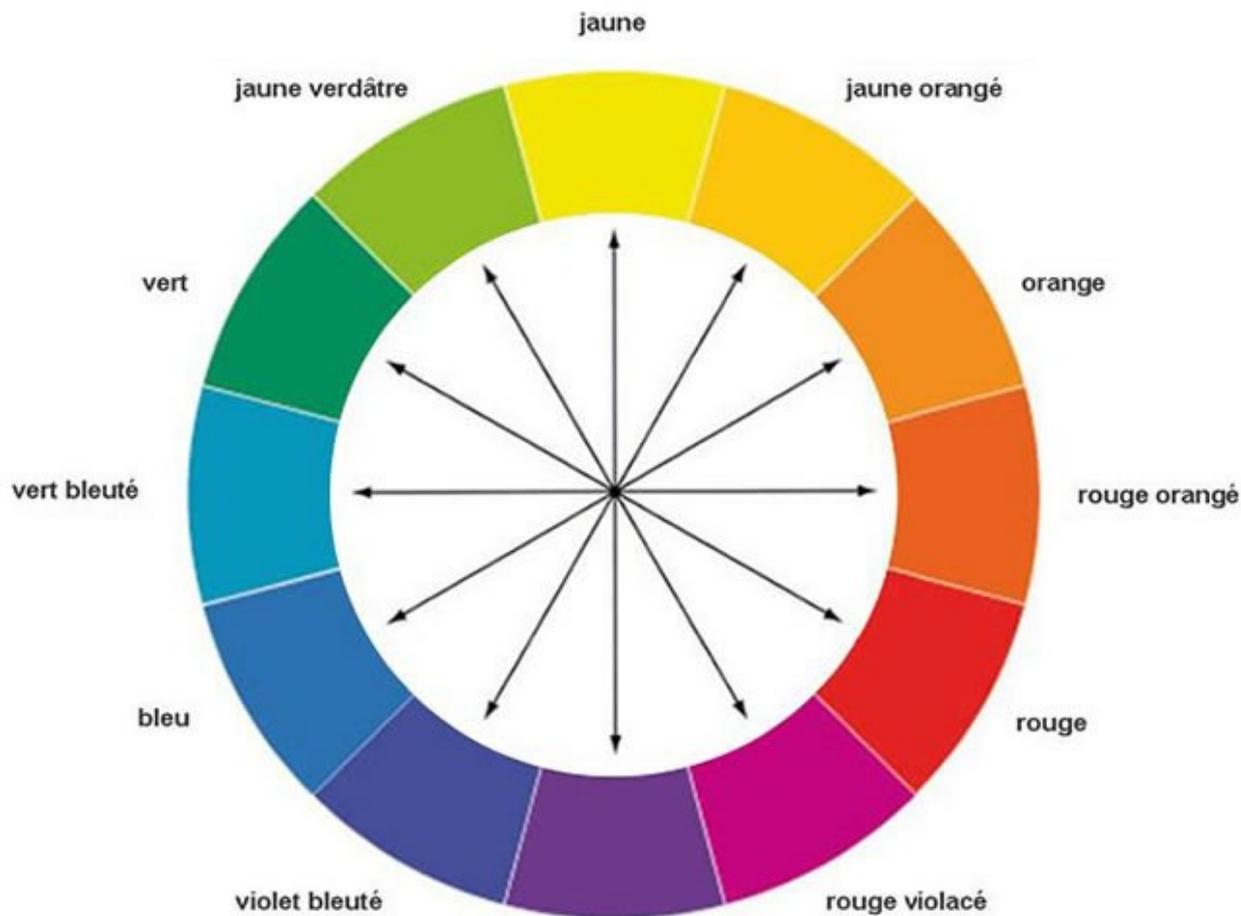
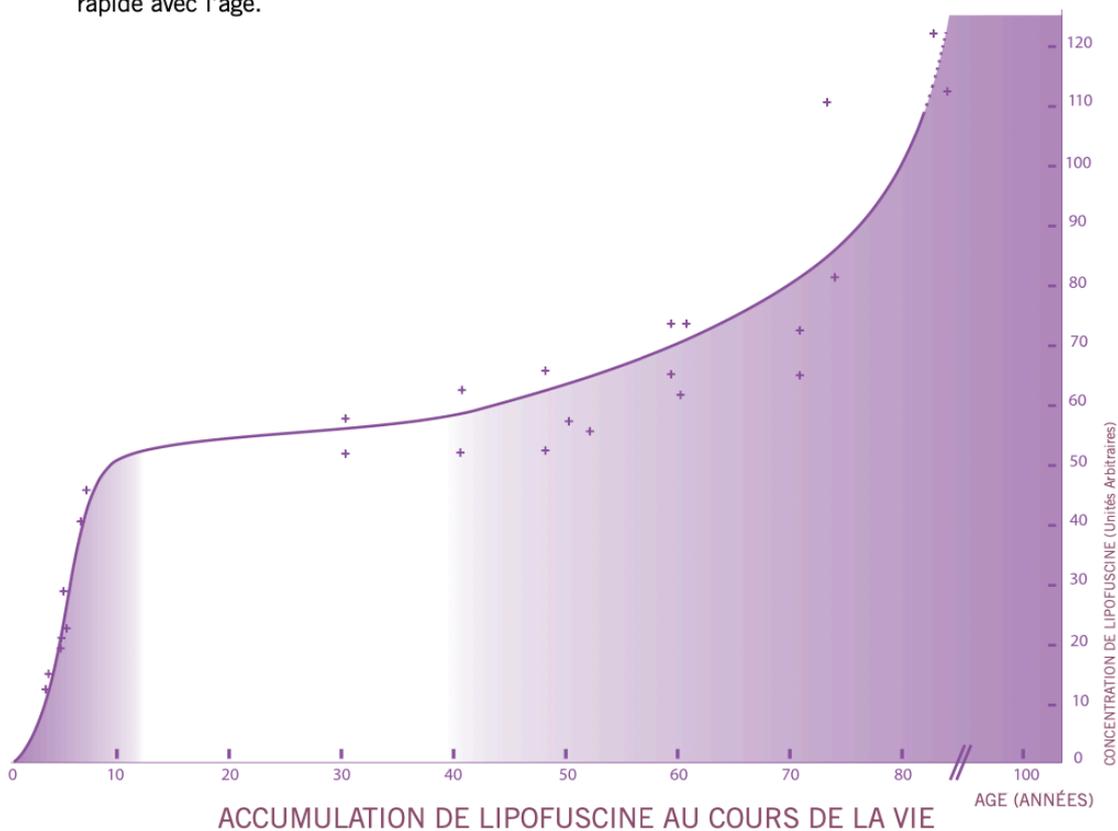
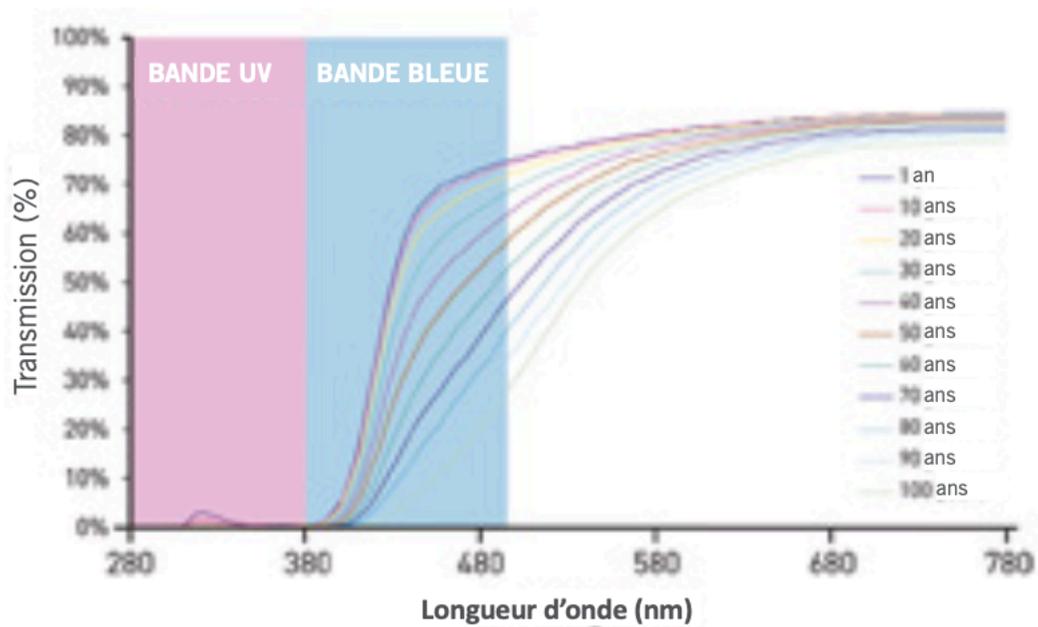


FIG. 3 | Rapide augmentation de la concentration de lipofuscine entre 0 et 10 ans.
 Source: Adaptation de (Wing *et al.*, IOVS, 1978), ex vivo, total EPR. Pour le vivo dans la fovéa et à 7° côté temporal par rapport à la fovéa, voir (Delori *et al.*, IOVS, 2001.), l'augmentation plus rapide avec l'âge.



ACCUMULATION DE LIPOFUSCINE AU COURS DE LA VIE

FIG. 2 | La transmission des milieux optiques de l'œil humain en fonction de l'âge. Adapté des données CIE 203:2012. Ne prend pas en compte les opérations de la cataracte après 60 ans.



d. Un résumé du congrès international des experts (2017)

Il existe une lacune importante dans notre expérience clinique, notamment l'absence d'essais cliniques bien conçus et dotés d'une force statistique adéquate dans le contexte actuel, et il est essentiel de poursuivre la recherche préclinique et clinique dans ce domaine.

les recommandations générales des experts sont d'appliquer les mesures préventives / protectrices notamment dans des populations sélectionnées (jeunes enfants, personnes âgées et potentiellement chez les personnes atteintes de troubles rétinien ou à haut risque génétique, pour lesquelles les bénéfices doivent encore être démontrés cliniquement).

Sources nouvelles :

1. International Organization for Standardization. ISO 20473:2007. Optics and photonics -Spectral bands. Accesible at : <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:st-d:iso:20473:ed-1:v1:en>.
2. Smick, K., Villette, T., Boulton, M. & Brainard, W. Blue Light Hazard: New Knowledge, New Approaches to Maintaining Ocular Health. Report of Round- table March 16, 2013, New York City, NY, USA.
3. D'Erceville S. The world of multiple screens: a reality that is affecting users' vision and posture, Points de Vue, International Review of Ophthalmic Optics, N72, Autumn 2015.
4. IPSOS. Digital devices users: behaviours and needs, May 2014. Quantitative consumer survey conducted in France, United States, China, Brazil, 4 000 respondents.
5. Adamopoulos, D. et al. Digital Eye Strain in the USA: overview by The Vision Council, Points de Vue, International Review of Ophthalmic Optics, N72, Autumn 2015.
6. UN World Population Prospects. The 2015 revision.
7. Viénot, F., Bailacq, S. & Rohellec, J. L. The effect of controlled photopigment excitations on pupil aperture. Ophthalmic Physiol. Opt. J. Br. Coll. Ophthalmic Opt. Optom. 30, 484–491 (2010).
8. Bergqvist, U. O. & Knave, B. G. Eye discomfort and work with visual display terminals. Scand. J. Work. Environ. Health 20, 27–33 (1994).
9. Uchino, M. et al. Prevalence of dry eye disease among Japanese visual display terminal users. Ophthalmology 115, 1982–1988 (2008).
10. Chang, A.-M., Aeschbach, D., Duffy, J. F. & Czeisler, C. A. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 112, 1232–1237 (2015).

11. Cruickshanks, K. J., Klein, R., Klein, B. E. & Nondahl, D. M. Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 119, 246–250 (2001).
12. Delcourt, C. et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) study. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 119, 1463–1468 (2001).
13. Delcourt, C. et al. Lifetime exposure to ambient ultraviolet radiation and the risk for cataract extraction and age-related macular degeneration: the Alienor Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 7619–7627 (2014).
14. Taylor, H. R. et al. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 110, 99–104 (1992).
15. Fletcher, A. E. et al. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 126, 1396–1403 (2008).
16. Tomany, S. C., Cruickshanks, K. J., Klein, R., Klein, B. E. K. & Knudtson, M. D. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 122, 750–757 (2004).
17. Sui, G.-Y. et al. Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Ophthalmol.* 97, 389–394 (2013).
18. Schick, T. et al. History of sunlight exposure is a risk factor for age-related macular degeneration. *Retina Phila. Pa* 36, 787–790 (2016).
19. Hammond, B. R., Renzi, L. M., Sachak, S. & Brint, S. F. Contralateral comparison of blue-filtering and non-blue-filtering intraocular lenses: glare disability, heterochromatic contrast, and photostress recovery. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ* 4, 1465–1473 (2010).
20. Isono H et al. The Effect of Blue Light on Visual Fatigue When Reading on LED-backlit Tablet LCDs. *Proc. 20th International Display Workshops VHFp-9L*, 2013.
21. Klein, R., Klein, B. E., Jensen, S. C. & Cruickshanks, K. J. The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 116, 506–513 (1998).
22. Pollack, A., Marcovich, A., Bukelman, A. & Oliver, M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 103, 1546–1554 (1996).
23. Cruickshanks, K. J., Klein, R. & Klein, B. E. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 111, 514–518 (1993).
24. Klein, R., Klein, B. E. K., Wong, T. Y., Tomany, S. C. & Cruickshanks, K. J. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill* 1960 120, 1551–1558 (2002).
25. Behar-Cohen, F. et al. Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Prog. Retin. Eye Res.* 30, 239–257 (2011).
26. Shen, Y., Xie, C., Gu, Y., Li, X. & Tong, J. Illumination from light-emitting diodes (LEDs) disrupts pathological cytokines expression and activates relevant signal pathways in primary human retinal pigment epithelial cells. *Exp. Eye Res.* (2015). doi:10.1016/j.exer.2015.09.016.
27. Chamorro, E. et al. Effects of light-emitting diode radiations on human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Photochem. Photobiol.* 89, 468–473 (2013).
28. Jaadane, I. et al. Retinal damage induced by commercial light emitting diodes (LEDs). *Free Radic. Biol. Med.* 84, 373–384 (2015).

29. Arnault, E. et al. Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *PloS One* 8, e71398 (2013).
30. Delcourt, C. et al. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 2329–2335 (2006).
31. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 132, 142–149 (2014).
32. Khan, J. C. et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br. J. Ophthalmol.* 90, 75–80 (2006).
33. Chakravarthy, U. et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 114, 1157–1163 (2007).
34. Wang, J. J. et al. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 110, 1960–1967 (2003).
35. Chew, E. Y. et al. Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. *Ophthalmology* 116, 297–303 (2009).
36. Wang, J. J. et al. Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons. *Ophthalmology* 119, 2298–2303 (2012).
37. Nishi, T. et al. The effect of blue-blocking intraocular lenses on circadian biological rhythm: protocol for a randomised controlled trial (CLOCK-IOL colour study). *BMJ Open* 5, e007930 (2015).

UN FUTUR FLOU
you don't want to bet against
science

UN ACTE D'ÉQUILIBRE :
MINIMISER L'EXPOSITION ET
AUGMENTER LA PROTECTION

LOCATION	PERCENTAGE OF MYOPIA	AGE GROUP	YEAR OF THE STUDY
Seoul	96.5%	19 yo	2010 ³
Taiwan	86.1%	18-24 yo	2010 ⁴
Guangzhou, China	84.1%	17 yo	2007 ⁵
Singapore	81.6%	17-29 yo	2009-2010 ⁶

La lumière bleue et la myopie, presbytie

L'incidence de l'asthénopie est en constante augmentation.

La myopie augmente en Asie

Parallèlement, nous observons une augmentation de la myopie dans les pays développés et en développement du monde entier. Elle atteint des niveaux épidémiques. L'Asie orientale, l'Europe et les États-Unis ont tous connu une augmentation spectaculaire du nombre de personnes atteintes de myopie.

La myopie est une élongation du globe oculaire. Si l'incapacité de voir les distances peut être frustrante, voire dangereuse au volant, elle peut être corrigée par des lunettes, des lentilles de contact et la chirurgie réfractive. Cependant, une myopie élevée a été associée à un risque plus élevé de troubles oculaires, notamment de décollement de la rétine et de glaucome.

Selon les chercheurs, les taux de myopie ont doublé, voire triplé, dans de nombreux pays d'Asie orientale au cours des 40 dernières années. Hong Kong, Singapour et Taiwan ont connu des augmentations de taux avoisinant les 80 %. Le professeur Kathryn Rose de l'Université de technologie de Sydney et Ian Morgan de l'Université nationale australienne ont mentionné que la prévalence de la myopie en Asie de l'Est allait de 82 % à 96 % selon les groupes d'âge et les pays.² Les études publiées confirment ces chiffres :

Le Consortium européen d'épidémiologie oculaire (E3) a réalisé une étude approfondie des métadonnées associées à la recherche sur la santé oculaire qui estime que les erreurs de réfraction touchent plus de la moitié de la population adulte du continent - la myopie étant le principal type d'erreur avec 227,2 millions de personnes selon les estimations de la population de 2010. Sur la base de cette étude, la prévalence de la myopie suggère qu'environ 20,1 millions d'Européens présentent donc un risque plus élevé de complications associées telles que le décollement de la rétine.⁷

La même augmentation de la myopie se produit aux États-Unis. L'Académie américaine d'ophtalmologie estime que le taux actuel de myopie est passé de 25 % dans les années 1970 à 40 %^{8, 9}.

les conséquences résultant du fait de passer autant de temps concentré sur les petits écrans

Or, la myopie est un facteur de risque de :

- décollement de rétine,
- glaucome chronique
- ...

L'analyse des études E, qui porte sur plus de 60 000 personnes, montre que le taux de myopie est environ deux fois plus élevé chez les personnes ayant un diplôme universitaire que chez celles dont l'éducation s'est arrêtée à l'école primaire⁹.

Des études épidémiologiques ont montré qu'une quantité plus importante de travail de près entraîne une prévalence élevée de myopie chez les enfants.^{10,11,12}

Des recherches indiquent que le soleil peut être un antidote à la vision numérique. Un projet de recherche australien datant de 2003-2005 montre que le temps passé à l'extérieur, à la lumière naturelle, a une incidence significative sur la présence de myopie chez les enfants.¹³ Un temps plus long d'activité à l'extérieur, comme les sports et les loisirs, était associé à un plus grand nombre de réfractions hypermétriques et à un taux de myopie plus faible chez les élèves de 12 ans étudiés.

D'autres écoles obligent les enfants à sortir davantage pendant la journée et à s'éloigner des tâches exigeant une vision de près, notamment des petits écrans numériques. Les élèves sont envoyés à l'extérieur pendant le déjeuner et la récréation et les portes sont fermées à clé pour les y maintenir.¹⁴ **Les enfants de Mark Zuckerberg n'ont pas de téléphone.**

Le rôle de la lumière du soleil dans la santé de nos yeux n'est pas encore complètement compris. Une théorie suggère que les bonnes longueurs d'onde du spectre de la lumière bleue du soleil (le bon bleu) libèrent de la dopamine dans la rétine, ce qui permettrait de empêcherait le globe oculaire de s'allonger, prévenant ainsi la myopie. Ces longueurs d'onde sont également protectrices pour la vision et d'autres fonctions de santé.

"Notre système visuel est biologiquement conçu pour la vision de loin. La vision de près n'est qu'un réflexe d'accom- pagnement qui nous aide à identifier rapidement les objets à portée de main. Nos yeux ne sont pas conçus pour fixer des écrans pendant des heures."

« Google est devenu notre dieu. »

The Four.

Effets de la lumière bleue sur le développement réfractif

Des preuves épidémiologiques montrent que les activités de plein air peuvent prévenir l'apparition et le développement de la myopie [29], mais la baisse du taux de myopie n'a pas de corrélation évidente avec la durée du travail de proximité et l'intensité des activités de plein air [30]. Une enquête sur l'impact de la lecture sur écran sur l'acuité

visuelle des écoliers a récemment été menée. Les résultats montrent que la lecture sur écran peut entraîner l'apparition et le développement d'une mauvaise acuité visuelle chez les écoliers, et que l'incidence plus élevée de la myopie est en corrélation avec l'augmentation de la durée de la lecture sur écran [31]. D'après la différence entre la lecture sur écran et les activités de plein air, nous avons constaté que les activités de plein air sont exposées à la lumière naturelle, qui est plus concentrée en lumière bleue à ondes courtes que les autres sources de lumière artificielle. L'étude de Rucker et al[32] a suggéré que la lumière du soleil est beaucoup plus riche en lumière à ondes courtes que la plupart des illuminants artificiels, ce qui a tourné à réduire la longueur des yeux par le mécanisme de libération de dopamine rétinienne. En outre, ces recherches ont également montré que la lumière bleue était essentielle à la réduction de l'astigmatisme au cours du développement. Des expériences réalisées sur des animaux ont montré que la lumière bleue monochromatique à ondes courtes inhibait la croissance de l'axe de l'œil et de la cavité vitrée chez les cobayes pour produire une hypermétropie relative [33]-[35]. Il a également été montré que la myopie pouvait être rapidement inversée en hypermétropie après une irradiation à la lumière bleue, ce qui pourrait contribuer à expliquer que la lumière bleue puisse affecter le développement réfractif et inverser la myopie [35]. En outre, l'étude a montré que la lumière bleue à ondes courtes est impliquée dans le développement réfractif du cobaye en induisant une augmentation de la densité des cônes rétiniens et de l'expression rétinienne, mais la cause et l'effet spécifiques ne sont pas clairs. Il sera nécessaire de faire des études supplémentaires [36]. macos/deepLFree.translatedWithDeepL.text
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288536/?report=reader> +++

Le fait d'avoir une vision de 20/20 (10/10) ne révèle rien sur la façon dont les patients utilisent leurs yeux lorsqu'ils regardent un écran."

«Tout rayonnement à longueurs d'ondes courtes s'accompagne de photons à haute énergie et peut exacerber le processus de vieillissement de l'œil.»
Professeur John Marshall, Université de Londres

La déficience visuelle est le handicap le plus courant au monde, touchant 4,3 milliards de personnes dans le monde.¹⁶ La bonne nouvelle est que 80 % de ces déficiences peuvent être évitées ou guéries. Cependant, une telle déficience visuelle a un prix.

- accidents de la circulation
 - perte de productivité au travail
- = véritable handicap



Cependant, étant donné le grand nombre de jeunes qui souffrent de myopie, le coût et l'impact d'une mauvaise vision risquent d'augmenter avec l'âge, notamment en raison de la perte de productivité^{21,22}, des accidents de la route, des chutes et de l'isolement social. À cela s'ajoute le risque considérablement accru que courent les personnes atteintes de myopie élevée de contracter des maladies de la vue connexes.

REFERENCES pour la myopie

1. "More Mobile Phone Access than Toothbrushes, says Google," Mobile Marketing Magazine, Oct. 1, 2012
2. "The simple free solution to Asia's myopia epidemic," CNN, April 6, 2015 (Professor Kathryn Rose, University of Technology Sydney, and Ian Morgan, Australian National University)
3. Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D., Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Aug 15;53(9):5579-83.
4. Lee YY, Lo CT, Sheu SJ, Lin JL. What factors are associated with myopia in young adults? A survey study in Taiwan military conscripts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:1026Y33.
5. Xiang F, He M, Zeng Y, Mai J, Rose KA, Morgan IG. Increases in the prevalence of reduced visual acuity and myopia in Chinese children in Guangzhou over the past 20 years. *Eye (Lond).* 2013 Dec;27(12):1353-8.
6. Koh V, Yang A, Saw SM, Chan YH, Lin ST, Tan MM, Tey F, Nah G, Ikram MK. Differences in prevalence of refractive errors in young Asian males in Singapore between 1996-1997 and 2009-2010. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014 Aug;21(4):247-55.
7. Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2015 Apr;30(4):305-15.
8. Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL 3rd. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Arch Ophthalmol.* 2009 Dec;127(12):1632-9.
9. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1489-97.
10. Bao J, Drobe B, Wang Y, et al. Influence of Near Tasks on Posture in Myopic Chinese Schoolchildren. *Optom Vis Sci.* 2015 Jun 26. [Epub ahead of print].
11. Saw SM, Wu HM, Seet B, et al. Academic achievement, close up work parameters, and myopia in Singapore military conscripts. *Br J Ophthalmol.* 2001 Jul;85(7):855-60.
12. Saw SM, Hong RZ, Zhang MZ, et al. Nearwork activity and myopia in rural and urban schoolchildren in China. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2001 May-Jun;38(3):149-55.
13. Rose KA, Morgan IG, Ip J, et al. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology.* 2008 Aug;115(8):1279-85.
14. By Madison Park, "The simple free solution to Asia's myopia epidemic", CNN, April 6, 2015
15. Brien Holden Vision Institute, Predicted reduction in high myopia for various degrees of myopia control. BCLA: 2012.

16. Vision Impact Institute, "Discover the Impact of Vision Impairment," http://visionimpactinstitute.org/wp-content/uploads/2015/03/VII_leaflet_14117-pages.pdf
17. "The Social and Economic Impact of Poor Vision," Boston Consulting Group and Essilor, May 2012, https://vii-production.s3.amazonaws.com/uploads/research_article/pdf/51356f5ddd57fa3f6b000001/VisionImpactInstitute-WhitePaper-Nov12.pdf
18. Lim MC, Gazzard G, Sim EL, et al. Direct cost of myopia in Singapore. *Eye (Lond)*. 2009 May;23(5):1086-9. <https://visionimpactinstitute.org/research/direct-costs-of-myopia-in-singapore/>
19. Zheng YF, Pan CW, Chay J, et al. The Economic Cost of Myopia in Adults Aged Over 40 Years in Singapore. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 13;54(12):7532-7
20. http://www.ted.com/conversations/44/we_spend_3_billion_hours_a_wee.html
21. Daum KM, Clore KA, Simms SS, et al. Productivity associated with visual status of computer users. *Optometry*. 2004 Jan;75(1):33-47.
22. <https://visionimpactinstitute.org/research/real-world-workplace-return-on-investment-of-a-computer-specific-vision-intervention-benefit-for-presbyopes/>

Mode de vie anti-oxydant

Plusieurs études soutiennent l'intérêt des suppléments d'antioxydants. Le groupe d'étude POLA a démontré un rôle protecteur des xanthophylles, en particulier de la zéaxanthine, pour la protection contre la DMLA et les cataractes 30. L'étude AREDS a montré l'intérêt des suppléments de type AREDS (vitamines C, E et zinc avec cuivre) pour les patients présentant un risque intermédiaire/une DMLA avancée, tandis que l'étude AREDS2 a démontré que la prise de lutéine/zéaxanthine avec ou sans oméga-3 ralentit la progression vers la DMLA tardive 31.

Parmi l'ensemble de la population mondiale, davantage de personnes ont accès à un téléphone portable qu'à une brosse à dents.

Millions of people on this earth can use the technology to text or make a phone call, yet may not have running water and electricity in their residences.

L'oeil ne sert pas qu'à voir

The eye not only sees, but also functions as a clock.

3. Le rythme circadien

IMAGE HORLOGE

Les coqs qui chantent aux premières lueurs du jour... Les ipomées qui déploient leurs fleurs lorsque le soleil se lève dans le ciel... Les lucioles qui scintillent à la tombée de la nuit...

Il est facile de voir que les plantes réagissent à la lumière du soleil, en utilisant les photons du soleil pour produire de l'énergie et stocker du sucre pendant le jour.

Il est également facile d'appliquer la notion de rythme quotidien aux animaux, avec des souris nocturnes qui se déplacent la nuit et des oiseaux diurnes qui gazouillent le matin.

Les rythmes circadiens sont également ancrés chez l'homme.

En fait, tous les animaux et les plantes sont régis par des rythmes circadiens, depuis les algues bleues qui se préparent au lever du soleil jusqu'aux organismes beaucoup plus

complexes qui présentent des schémas nocturnes (actifs la nuit) et diurnes (actifs le jour).

H3. Présentation du rythme circadien

Ce mot tire ses origines du latin : circa : environ (proche, autour de), diem : jour. Autour du jour. On l'appelle également cycle circadien.

Il s'agit du rythme quotidien que nous adoptons pour anticiper les conditions qui changent au cours de nos journées et nos nuits, et pour s'y adapter. Ces conditions environnementales changent initialement à cause de la rotation de la Terre.

La première observation scientifique du rythme circadien a été faite en 1729 par l'astronome Jean Jacques d'Ortous de Mairan . Il a placé un mimosa dans une chambre noire, et a observé que la plante continuait toutefois à déplier ses feuilles le matin et à les refermer le soir!

Le rythme circadien est l'un des trois rythmes biologiques de l'être humain, aux côtés du rythme infradien - plus long, représenté par exemple par le cycle menstruel - et le rythme ultradien - plus court -. Nous choisissons de ne pas vous détailler pas ces deux derniers. Le rythme circadien, contrairement aux autres rythmes, inclut des rythmes physiologiques comportementaux.

Le rythme circadien n'est pas quelque chose de nouveau. Alors, pourquoi s'y intéresser si longuement? Lors du Global Wellness Summit (<https://www.globalwellnesssummit.com/>), il a été prédit que le monde du bien-être se concentrerait avant tout sur la santé du rythme circadien. Pourquoi ? Car notre ère du numérique fait des ravages sur nos rythme circadien naturel.

H3. Fonctions du rythme circadien

Le rythme circadien est votre horloge biologique interne qui régule périodiquement bon nombre de vos fonctions internes, parmi lesquelles figure votre sommeil.

Basé sur des signaux internes (votre physiologie) et externes (l'environnement qui vous entoure), votre cerveau anticipe et réagit face au changement.

Pourquoi est-il vital d'avoir un rythme circadien? D'abord parce que les conditions dans lesquelles nous vivons changent constamment. Ensuite parce qu'à l'échelle phylogénétique, ce dernier a donné aux êtres humains un avantage dans l'évolution des espèces. En effet, il nous a permis - et nous permet toujours - d'anticiper les choses, et donc de s'y adapter. Et c'est là que réside la force de l'espèce humaine.

« It is not the strongest of the species that survive, nor the most intelligent, but the one most responsive to change ». Charles Darwin

Concrètement, le rythme circadien détermine une longue liste de fonctions vitales. D'abord, il module votre température corporelle et régule votre métabolisme. Cela afin de vous maintenir en alerte lorsqu'il le faut. Par exemple : aller chasser dès l'aube, ou échapper à l'attaque d'un Lion. Et pour vous inciter à dormir, lorsque les conditions y sont propices.

Mais pour servir ces fonctions, le rythme circadien joue aussi un rôle majeur dans la qualité de :

- votre système immunitaire,
- votre pression artérielle,
- votre vigilance, votre temps de réaction,
- votre performance intellectuelle et physique,
- vos sécrétions hormonales,
- votre métabolisme général, et notamment osseux, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575491/>
- votre sexualité, <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-126-32468>
- votre appétit et votre digestion,
- vos relations sociales,
- et bien sûr, votre sommeil.

Vous l'avez compris : la qualité de votre rythme circadien détermine le déroulé de votre vie et de votre bien-être. Même les bactéries ont compris qu'elles avaient besoin d'un rythme circadien. https://fr.wikipedia.org/wiki/Rythme_circadien_bact%C3%A9rien

H3. Comment ça marche, le rythme circadien?

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417018300179>

Le rythme circadien fonctionne selon une synchronisation autonome qui dépend toutefois des conditions extérieures.

H4. L'entraînement du rythme circadien

Schématiquement, la période d'un cycle dure 24 heures.

Des expériences effectuées dans le noir, sans repère temporel, ont mis en évidence un cycle intrinsèquement situé entre 23h30 et 24h30, pour une moyenne autour de 24h10. En réalité, elle serait plus proche de 25 heures, et fluctue même entre 20 et 28 heures. (wikipedia rythme biologique) https://fr.wikipedia.org/wiki/Rythme_biolgique
Mais alors, si un cycle ne dure pas exactement 24 heures et que nos journées durent précisément 24 heures, comment notre métronome fait-il pour tourner correctement?

Cette variation de durée impose à votre horloge une synchronisation régulière. En effet, votre emploi du temps physiologique s'ajuste merveilleusement en fonction de vous, et de votre quotidien. Il s'agit du même principe qu'une montre à gousset ancienne qu'il faut remonter mécaniquement. « Se remettre à l'heure ».

Mais ici, cette synchronisation se fait par des processus moléculaires, biochimiques, physiques et comportementaux. Cela s'appelle l'entraînement du rythme circadien.

Dans l'étude de la chronobiologie, l'entraînement correspond à des événements rythmiques faisant correspondre leur période à celle d'une oscillation environnementale. Pour comprendre cette notion plus simplement, intéressez-vous au terme « oscillation ». Lorsqu'un signal protéique devient suffisamment fort, le rythme circadien est en fait

capable d'annuler sa propre activité (ou ses propres effets). Il s'agit d'un mécanisme de rétro-contrôle négatif. Il annule la synthèse de protéines spécifiques lorsqu'il en connaît le bon moment, et en même temps la remplace par la synthèse d'autres protéines spécifiques à l'effet inverse. Ce mécanisme est dynamique : il se répète et s'auto-entraîne. C'est pourquoi cette oscillation est dite autonome. S'il n'était pas autonome, cela voudrait dire que vous devriez vous remettre à l'heure vous-même, chaque soir!

<https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh25-2/85-93.htm>

L'interaction entre votre rythme circadien et votre environnement tend vers un idéal : celui de l'harmonie. L'objectif est simple : être en phase avec son quotidien. C'est ce qui vous permet de vous lever du bon pied pour attaquer votre journée.

Pour cela, votre rythme se sert de plusieurs indicateurs, dont le premier est constitué par le cycle quotidien lumière-obscurité, qui est lui-même déterminé par la rotation de la Terre. La Nature est ainsi bien faite! Vous entraînez bien votre physiologie et votre comportement en fonction d'un évènement périodique environnemental.

Notez que ce comportement rythmique est endogène et inné : il s'agit d'une faculté avec laquelle vous êtes né.e. Plus précisément, vous l'adoptez véritablement dans les premiers mois de votre vie.

H3. De quoi le rythme circadien dépend-il précisément?

La liste est longue, et les facteurs énoncés sont souvent inter-dépendants. Schématiquement, le rythme circadien est sensible à des signaux externes et des signaux internes. Ceux-ci lui permettent de savoir comment synchroniser vos fonctions physiologiques. Le tout, pour une partition harmonieuse dans votre quotidien. Et donc une musique quotidienne qui résonne avec votre bien-être.

H4. Les déterminants externes (environnementaux) du rythme circadien :

- la lumière du jour et l'obscurité du soir. Il s'agit du facteur prépondérant. D'où le conseil suivant de faire comprendre à votre rythme circadien le moment où il fait jour (en faisant pénétrer la lumière) et lui signifier le moment où il fait nuit (baisser la luminosité générale de votre environnement, et réduire voire arrêter la lumière artificielle).
- la lumière bleue et ses conditions d'exposition. Cette dernière trompe votre rythme circadien.
- l'alimentation,
- l'exercice physique,
- la température ambiante. Vous avez davantage sommeil lorsqu'il fait frais, n'est-ce pas?
- vos sensations, par exemple cutanées,
- vos relations sociales,
- vos heures de travail,
- vos propres habitudes et choix de vie.

H4. Les déterminants internes :

Indépendants de votre volonté, les éléments intrinsèques qui régissent votre rythme circadien vous aident à vous adapter aux conditions changeantes de votre environnement.

- L'âge

L'âge est un facteur qui influence largement votre rythme circadien. Les enfants, les adolescents, les adultes et les personnes âgées présentent des différences majeures et propres à leur âge en ce qui concerne leur rythme de veille/sommeil. Nous y revenons un peu plus loin dans une partie consacrée à ce sujet.

- Les coutumes culturelles. Par exemple, les Espagnols prennent leur déjeuner à 15 heures et leur dîner à 22 ou 23 heures. La raison? Le soleil.

- 7 hormones qui impactent votre rythme circadien

IMAGE BOUCLE RYTHME CIRCADIEN <-coeur-> HORMONES.

Ces hormones sont en relation très étroite avec votre rythme circadien. Dépendantes de lui, elles régissent aussi son fonctionnement. En effet, elles suivent un rythme de sécrétion intimement corrélé à votre rythme circadien.

1. La mélatonine : hormone du sommeil par excellence, la mélatonine agit vaillamment dans l'intérêt de votre rythme circadien. Sa sécrétion est étroitement corrélée au fonctionnement d'un pigment visuel dont nous vous avons déjà parlé : la mélanopsine. Nous vous expliquons en détails ce mécanisme un peu plus bas. La mélatonine est sécrétée par la glande pinéale, à l'arrière de votre cerveau.

2. Le cortisol : hormone du stress par excellence, le cortisol vous rend alerte et vigilant dès le matin, ce qui est toujours dans l'intérêt de votre rythme circadien. Cependant, si la cortisolémie est élevée le soir, votre sommeil en souffre.

3. La TSH. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910542/>

4. L'ACTH. <https://academic.oup.com/edrv/article/38/1/3/2959892>

5. L'insuline. Elle aussi, montre un rythme circadien de sa sécrétion : élevée le matin, et diminuée le soir et la nuit. Cela expliquerait que la tolérance au glucose serait meilleure le matin que le soir.

<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpendo.1996.271.2.E246>

6. La leptine.

Une dysfonction chronique du rythme circadien est suffisante pour induire une résistance à la leptine. Ceci a pour effet d'augmenter la masse grasseuse, exposant aux complications de l'obésité.

<https://stm.sciencemag.org/content/7/298/298ec131>

7. L'adénosine

L'adénosine a une structure moléculaire quasiment identique à la caféine. Mais son effet sur les neurones est inverse! Elle ralentit leur activité et augmente le temps de réaction. Et c'est précisément pour cela qu'elle est essentielle au rythme circadien. Sa concentration augmente au cours de la journée, permettant ainsi de laisser venir la fatigue du soir. Le tout, afin de vivre une nuit paisible et réparatrice.

<https://journals.lww.com/neuroreport/Abstract/2001/09170/>

Adenosine_and_caffeine_modulate_circadian_rhythms.29.aspx#:~:text=Extracellular%20adenosine%20accumulates%20in%20some,rhythms%20to%20light%20at%20night.&text=Adenosine%20may%20participate%20in%20resetting,by%20manipulations%20of%20behavioral%20state.

8. La testostérone. Elle suit, elle aussi, son rythme circadien endogène. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/51/6/1365/2678377?redirectedFrom=fulltext>

À travers ces hormones, vous devinez déjà que le rythme circadien agit à plusieurs endroits dans votre organisme. Mais si nous vous disions que cette multifocalité n'intéresse pas uniquement ses fonctions? En effet, le fonctionnement du rythme circadien fait intervenir différentes structures cérébrales.

H3. Fonctionnement du rythme circadien : le métronome de votre vie

Le rythme circadien agit en plusieurs endroits. Et, pour compliquer le tout, chacun de ses composants possède des voies de communication spécifique. Si elle prend principalement sa source à travers la rétine, l'origine de votre rythme circadien débute toutefois dans une structure cérébrale complexe : le noyau suprachiasmatique.

H4. L'horloge maîtresse : les noyaux suprachiasmatiques

IMAGE horloge/pendule

Chez les vertébrés, dont l'homme, l'horloge maîtresse est un groupe d'environ 20 000 neurones qui forment une structure cérébrale (ou plutôt plusieurs) : les noyaux suprachiasmatiques. Ces derniers se trouvent dans une partie du cerveau appelée hypothalamus, c'est à dire sous le thalamus. Il s'y trouve à la partie antérieure, pour être plus précis.

Leur activité est comparable à celle d'une activité électrique, qui est contrôlée par une quinzaine de gènes dits « horloge ». L'expression de ces gènes donne lieu à la synthèse cyclique des protéines du rythme circadien.

Les noyaux suprachiasmatiques sont donc les chef d'orchestre de votre nuit et de votre journée. En effet, des expériences chez le rat ont montré que leur rythme circadien était perdu lors de l'ablation des noyaux suprachiasmatiques.

Un fait intéressant concernant les noyaux suprachiasmatiques. Lorsqu'on l'isole du reste du cerveau, ses cellules conservent un rythme électrique et moléculaire. L'horloge continue de tourner.

H4. Les « oscillateurs esclaves »

Ces noyaux suprachiasmatiques dictent l'activité de petits musiciens (des « oscillateurs esclaves » dans les tissus périphériques). Ces derniers sont capables - à leur échelle - de montrer une périodicité dans leurs fonctions.

Chaque fonction biologique est ainsi dictée par son propre musicien local, qui est plus ou moins efficace en fonction du contexte. Ce musicien local est présent dans tous les tissus essentiels : poumon, foie, cœur, muscles, reins, rétine, et bien sûr le cerveau. Ainsi, il peut travailler à l'unisson avec son horloge maîtresse (le noyau suprachiasmatique). Ses capacités d'adaptation sont relativement étendues, par exemple en cas de travail de nuit, d'exercice physique intense, ou de repas très riche.

Pour démontrer que chaque tissu est concerné, une étude a analysé 64 organes. D'après celle-ci, au cours d'une journée, deux tiers des gènes codants s'expriment de façon cyclique. <https://science.sciencemag.org/content/359/6381/eaao0318> Et ceux-ci sont en grande majorité des gènes spécifiques à chaque organe. Cela montre non seulement la spécificité locale de ces gènes, mais aussi leur mode de fonctionnement commun : cyclique - et plus précisément circadien.

En effet, à l'échelle cellulaire, il a été retrouvé que le rythme des divisions cellulaires (mitoses) est jumelé à celui de l'horloge interne. Par exemple, pour les fibroblastes ont une activité oscillante de leur divisions cellulaires. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958884/#>

La communication entre le noyau suprachiasmatique et ses « oscillateurs esclaves », puis la fonction de ces derniers, s'effectuent entre autres grâce des hormones que nous vous avons déjà présentées : TSH, ACTH, cortisol, par exemple.

Prenons l'exemple des glucocorticoïdes. Les informations venant du noyau suprachiasmatique activent la sécrétion rythmique de la CRH (Corticotropin-Releasing Hormon), qui stimule à son tour la sécrétion circadienne de l'ACTH. Puis, le rythme circadien de la glande surrénale permet la sécrétion des glucocorticoïdes - dont le cortisol -. Quel intérêt?

Le SCN signale au système surrénalien d'augmenter la production de glucocorticoïdes surrénaliens (par exemple, le cortisol est une hormone glucocorticoïde) juste avant le réveil. "Cela favorise l'éveil et la vigilance en augmentant la gluconéogenèse hépatique (à partir des acides aminés et des acides gras), en favorisant la libération du glucose hépatique dans le sang et en augmentant son absorption dans le cerveau et les muscles". Les glucocorticoïdes surrénaliens ont été impliqués comme un signal humoral périphérique pour l'entraînement d'oscillateurs tels que le foie"[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653694/>] Le SCN contrôle également le rythme circadien des hormones insuline, glucagon et adrénaline.

Cela peut sembler être du charabia scientifique, mais cela a des implications pratiques. Pour les personnes qui se réveillent à 3 h 30 ou 4 h du matin toutes les nuits, cela pourrait être dû au pic circadien du taux de cortisol. Personnellement, il m'arrivait assez souvent de voir 4 heures du matin à l'horloge. En bloquant la lumière bleue le soir, en me couchant à une heure raisonnable et en supprimant les grignotages après le dîner, j'ai éliminé les réveils à 4 heures du matin.

Différents tissus et organes de l'organisme possèdent leur propre mécanisme d'horloge. Ces "horloges périphériques" contrôlent le rythme d'expression des gènes - la création de différentes enzymes et protéines cellulaires - dans des tissus tels que la peau, le foie, le pancréas, le cœur et les glandes surrénales.

Le foie est préparé et prêt à produire les enzymes nécessaires à la dégradation des aliments (ou des médicaments) à l'heure où vous mangez normalement. Votre peau

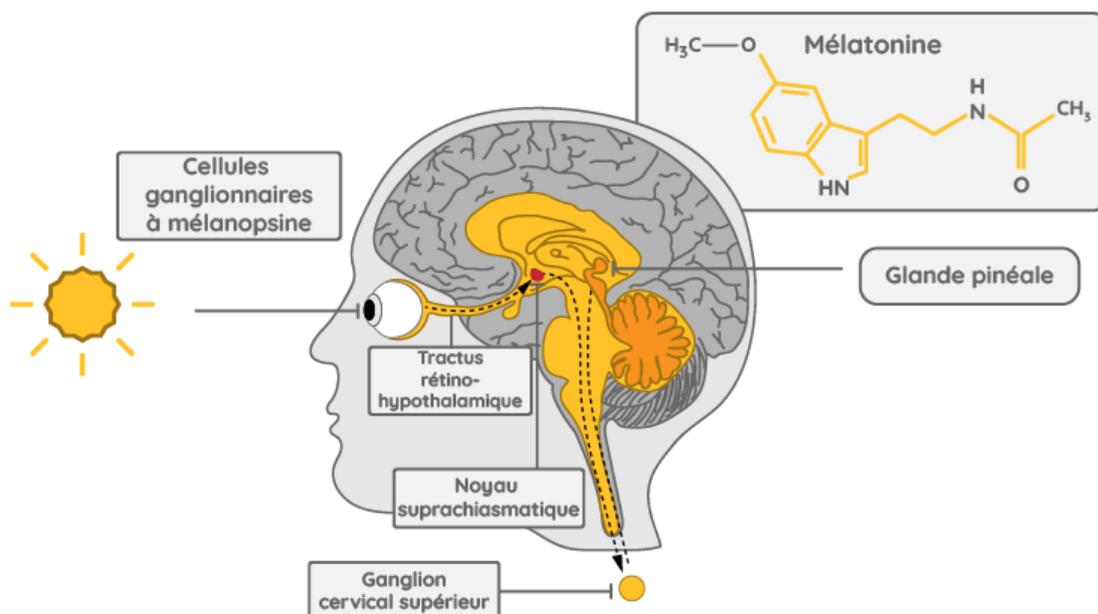
produit différentes enzymes au cours de la journée pour lutter contre l'exposition aux UV et pour fabriquer de la vitamine D. Vos taux de vitamine D augmentent et diminuent également selon un rythme circadien, avec un pic en milieu de journée. Une étude indique que le taux de 25-OH D (le composant de la vitamine D couramment testé) peut varier de 20 % sur une période de 24 heures. (Un élément à garder à l'esprit la prochaine fois que vous ferez faire des analyses de sang)[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788054/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25788054/>].

La clé de ces horloges périphériques est qu'elles sont également affectées par votre pacemaker circadien central (le SCN) dans l'hypothalamus. L'horloge circadienne centrale interagit avec les horloges circadiennes périphériques - et l'ensemble du système doit être synchronisé pour un bien-être optimal.

Par exemple, les glandes surrénales libèrent des glucocorticoïdes, comme le cortisol, à un rythme qui est (idéalement) synchronisé avec le rythme circadien central du corps. L'hypothalamus, où se trouve le noyau suprachiasmatique, contrôle également directement le rythme des glucocorticoïdes. L'axe HHS (axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien) reçoit des informations directement du noyau suprachiasmatique, qui reçoit des informations du cycle naturel lumière/obscurité du soleil[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090048/>][<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090048/>].

Pourquoi est-ce que j'utilise l'axe HHS comme exemple ici ? Parce que l'axe HHS est également très important dans la réponse immunitaire du corps...

H5. Origine des informations circadiennes



Ce noyau reçoit des informations de différentes origines. Il est très sensible. Mais vous vous souvenez que le signal principal dictant l'entraînement de votre rythme circadien est le rythme nyctéméral! C'est à dire que la lumière et l'obscurité sont les deux composantes majeures qui vont influencer votre rythme de veille/sommeil. Vous en déduisez ainsi facilement que ce sont les yeux qui vous apportent les informations les plus précieuses. Et vous avez raison!

À partir de quelles cellules ces informations transitent? Vous le devinez déjà si vous avez lu cet article depuis le début. Oui, l'information provient en grande partie des cellules ganglionnaires rétiniennes à mélanopsine. Pour nos lecteurs·rices les plus averti·e·s, sachez ces cellules ont un lien direct avec le noyau suprachiasmatique ventrolatéral. Cette communication est matérialisée par la voie cérébrale reliant la rétine à l'hypothalamus : le tractus rétino-hypothalamique. Puis, l'information traitée par le noyau suprachiasmatique fait ensuite son chemin vers une glande située cette fois au-dessus du thalamus : la glande pinéale.

H4. La glande pinéale

IMAGE LA GLANDE PINEALE (ou vidéo youtube)

La glande pinéale, ou épiphyse cérébrale, est une glande endocrine. Cela veut dire qu'elle a pour fonction principale la sécrétion hormonale. Située dans l'épithalamus, elle tire son nom de sa forme de « pomme de pin ». Elle mesure un peu moins d'un centimètre.

Du point de vue de l'évolution anatomique, la glande pinéale représente une sorte de photorécepteur atrophié. Chez certaines espèces d'amphibiens et de reptiles, elle représente un organe photosensible appelé œil pariétal, aussi appelé œil pinéal ou troisième œil. Cet œil permet la détection de la lumière.

[Eakin, Richard M.](#) (1973). *The Third Eye*. Berkeley: University of California Press.

René Descartes pensait que la glande pinéale humaine était le "siège principal de l'âme". Lui, qui accordait une importance suprême au problème de l'interaction entre corps et esprit, proposait que cette glande établissait un lien entre émotion et chimie du corps.

Ses contemporains, eux, considéraient la glande pinéale comme une structure neuroanatomique sans qualité ou fonction particulière.

En vieillissant, la glande pinéale commence à se calcifier et à produire moins de mélatonine la nuit. C'est une pente descendante à partir de l'adolescence. Le volume de la glande pinéale non calcifiée prédit la quantité de mélatonine produite la nuit.

Mais aujourd'hui cette petite glande vestigiale est célèbre pour une fonction précise : sa production de mélatonine, dérivée de la sérotonine.

Résumé du processus : de l'information lumineuse au rythme circadien

1. Lorsque la luminosité environnante est faible ou nulle, les cellules rétiniennes à mélanopsine et les photorécepteurs détectent cette information.

2. Ces photorécepteurs envoient l'information « luminosité faible » au noyau suprachiasmatique ventro-latéral. Cela a pour effet de synchroniser le noyau au cycle nyctéméral (cycle jour/nuit).
3. Le noyau suprachiasmatique ventro-latéral traite cette information et la relaie à son tour à d'autres groupes de neurones de l'hypothalamus, tel que le noyau paraventriculaire.
4. L'information voyage au sein de la moelle épinière par le système sympathique, jusqu'au ganglion cervical supérieur, puis parvient à la glande pinéale.
5. Cette dernière module la température de votre corps et votre sécrétion hormonale : elle inhibe la sécrétion de cortisol, et elle active la production de mélatonine.
5. La mélatonine induit chez vous une augmentation de la pression de sommeil qui vous incite alors à rejoindre les bras de Morphée. Pour cela, elle joue aussi sur l'ensemble de votre organisme. En effet, elle communique l'information « mise au repos » à d'autres organes (notamment au système digestif), à votre métabolisme, et à votre température corporelle.

Notez que c'est précisément cette voie - des cellules rétiniennes à mélanopsine à la glande pinéale - qui est perturbée par la lumière bleue.

Les récepteurs de la mélanopsine sont déclenchés, ou excités, par la lumière dans les longueurs d'onde bleues. Avant l'arrivée de l'éclairage électrique, la seule exposition à la lumière dans les longueurs d'onde bleues était due à la lumière du soleil (la lumière du feu et des bougies ne contient que très peu de lumière dans les longueurs d'onde bleues).

À l'époque moderne, les lumières électriques vives et les longueurs d'onde bleues de la nuit perturbent notre mécanisme de remise à zéro de l'horloge circadienne, qui a été conservé au cours de l'évolution. De nombreuses études montrent l'impact de l'exposition à la lumière bleue la nuit sur la mélatonine et notre rythme circadien.

H4. La production de mélatonine

Elle atteint son pic de sécrétion entre 2 et 4 heures du matin. Ensuite, sa concentration ne cesse de chuter pour devenir quasiment nulle au petit matin, un peu après le réveil.

L'acide aminé tryptophane (présent dans les viandes, les produits laitiers et certaines céréales) est transformé par l'enzyme tryptophane-5-hydroxylase en 5-hydroxytryptophane, qui est ensuite converti en 5-hydroxytryptamine (alias sérotonine !). La sérotonine est acétylée pour former la N-acétylsérotamine, puis convertie en N-acétyl-5-méthyltryptamine (alias mélatonine !). Le tryptophane est généralement assez abondant dans les régimes riches en protéines. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412268/>

On peut décrire la production de mélatonine en deux catégories : la production pinéale et la production extra-pinéale.

Production de la glande pinéale

La glande pinéale est un petit organe, de la taille d'un haricot, situé au milieu du cerveau. Elle produit et recycle le liquide céphalo-rachidien, de la même manière que les reins agissent comme un filtre pour le reste du corps.

La glande pinéale produit une grande quantité de mélatonine la nuit. L'exposition à la lumière contrôle la sécrétion de mélatonine, et le coucher du soleil (manque de lumière) permet l'augmentation de la mélatonine la nuit. Lorsque la lumière (en particulier la lumière bleue) frappe vos yeux le matin, elle déclenche la dégradation de la mélatonine et arrête la production de la glande pinéale pour la journée. C'est ce qui définit votre rythme circadien - la mélatonine de la glande pinéale augmente lorsque le soleil se couche et diminue avec le lever du soleil [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017004/>].

Les cellules de la glande pinéale contiennent beaucoup de mitochondries, qui, selon les chercheurs, synthétisent la mélatonine. Lorsque la luminosité diminue au coucher du soleil, la glande pinéale produit de la mélatonine et la libère à la fois dans le liquide céphalo-rachidien et dans la circulation sanguine du cerveau. Le liquide céphalo-rachidien remplit les espaces, ou ventricules, qui entourent les différentes régions du cerveau [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874589/>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017004/>] (je reviendrai sur l'impact de ce phénomène sur la santé du cerveau et la maladie d'Alzheimer).

En vieillissant, la glande pinéale commence à se calcifier, c'est-à-dire à accumuler des dépôts de calcium. Cela se produit tout au long du processus de vieillissement, et il existe de fortes associations entre la quantité de calcification et les maladies neurodégénératives du vieillissement. Ainsi, la production de mélatonine par la glande pinéale diminue progressivement au cours de la vie, à partir de la puberté. Le volume de la glande pinéale non calcifiée est corrélé à la quantité maximale de mélatonine produite la nuit [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1586370/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24214660/>].

Mélatonine extra-pinéale :

Les chercheurs ont découvert plus récemment que la production de mélatonine se produit également en dehors de la glande pinéale. Un grand nombre de vos organes et tissus produisent de la mélatonine, notamment le tractus gastro-intestinal, la moelle osseuse, le foie, le thymus, la rate, le cœur, la peau, les testicules, le placenta et les œufs. Certaines des recherches les plus récentes avancent la théorie selon laquelle toutes les cellules peuvent produire de la mélatonine dans leurs mitochondries [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017233/>].

La mélatonine est principalement sécrétée par la glande pinéale en réponse à l'obscurité [2, 13, 14]. On a découvert par la suite qu'elle était également présente ou synthétisée dans des sites extrapariens tels que la rétine, la glande de Harder, les lymphocytes, le tractus gastro-intestinal, les cellules de la moelle osseuse, les plaquettes

et la peau [13, 15, 16, 17].

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22826693/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503116/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060102/>

La mélatonine extra-pinéale n'affecte pas l'horloge circadienne ou le cycle veille-sommeil. Au contraire, elle joue un certain nombre de rôles différents dans les cellules, notamment celui d'antioxydant et de stimulant du système immunitaire. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212399/>][<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121262/>]

Récapitulatif : La mélatonine est produite dans le cerveau (glande pinéale) pendant la nuit et fait un tas de bonnes choses dans le cerveau, y compris le réglage de votre rythme circadien. Vous fabriquez également de la mélatonine dans le reste de vos cellules, pas seulement la nuit, et elle agit comme un antioxydant et au sein du système immunitaire

H4. Les récepteurs à la mélatonine

Récepteurs de la mélatonine :

Pour que la mélatonine ait un effet de signalisation sur les cellules, elle a besoin d'un récepteur disponible sur la membrane cellulaire. Il existe deux types de récepteurs de la mélatonine, généralement désignés par les termes MT1 et MT2 dans les études. (Plus d'informations sur ces récepteurs dans la section génétique ci-dessous).

La plus forte densité de récepteurs de la mélatonine (MT1) se trouve dans le noyau suprachiasmatique - ou SCN. Le SCN est situé dans l'hypothalamus du cerveau. Il s'agit du centre de votre corps pour le stimulateur circadien. Cette forte densité de récepteurs de mélatonine permet de recevoir le signal du jour (manque de mélatonine) et de la nuit (augmentation de la mélatonine due au manque de lumière) dans votre horloge circadienne centrale[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1855314/>].

La mélatonine en circulation dans la circulation sanguine est rapidement absorbée par les cellules. Les cellules l'utilisent comme antioxydant pendant les dimes de stress oxydatif élevé. La mélatonine peut également être transportée dans la mitochondrie ou être fabriquée dans la mitochondrie (la centrale électrique de la cellule). La mélatonine agit comme un puissant antioxydant pour combattre les abondants radicaux libres produits dans les mitochondries[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864909/>].

Gène MTNR1A - Ce gène code pour le récepteur de la mélatonine MT1.

- deux de ses variants (rs2375801 et rs6553010) seraient liés à une augmentation du risque de métastase hépatique en cas de cancer du foie.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156748/> : pour le premier variant

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156748/> : pour le second variant

- un dernier de ses variants (rs12506228) serait lié à une sensibilité accrue aux conséquences du travail posté (de nuit), et à un risque plus élevée de maladie

d'Alzheimer.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6047434/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806557/>

H4. Mélatonine et cancers

Voir partie

Spoiler : la suppression de mélatonine serait un facteur de risque de cancer

Les actions de la mélatonine

Les actions de la mélatonine

La mélatonine contrôle divers processus physiologiques, notamment les rythmes circadiens, la régulation de l'humeur, l'anxiété, le sommeil, l'appétit, les réponses immunitaires et les fonctions cardiaques [3]. Le cycle veille-sommeil est le rythme circadien le plus évident [4]. Un sommeil plus ou moins long a des effets négatifs sur les processus biologiques et physiologiques, notamment des altérations des voies métaboliques, endocriniennes et immunitaires qui entraînent des problèmes de santé tels que l'obésité, le diabète, l'hypertension et les maladies respiratoires [4, 5, 6]. Le moment de la sécrétion de mélatonine est étroitement associé au moment de la propension au sommeil et coïncide également avec la diminution de la température corporelle centrale, de la vigilance et des performances [7]. La mélatonine régule la formation de la mémoire en affectant directement les neurones de l'hippocampe. La mélatonine a des effets antinociceptifs, antidépresseurs, anxiolytiques, antinéophobes et régulateurs de l'activité locomotrice [3, 8]. La mélatonine joue un rôle important dans la neurogenèse, la neuroprotection, le maintien de l'équilibre oxydant/antioxydant, la modulation du système cardiovasculaire et/ou immunitaire, et le contrôle du diabète. Elle exerce un effet antioxydant direct sur les tissus/organes et des effets antiapoptotiques sur les cellules [9]. D'autres actions de la mélatonine comprennent l'inhibition de la libération de dopamine dans l'hypothalamus et la rétine, l'implication dans le processus de vieillissement et le développement pubertaire, le contrôle de la pression artérielle et le piégeage des radicaux libres [7].

<https://www.intechopen.com/books/melatonin-molecular-biology-clinical-and-pharmaceutical-approaches/an-overview-of-melatonin-as-an-antioxidant-molecule-a-biochemical-approach>

H3. Rythme circadien et fonctionnement de l'organisme

« Mais, c'est le cycle même de la vie : lorsque quelqu'un ou quelque chose meurt, quelqu'un ou quelque chose naît ailleurs. »

Jean Dujardin, OSS 117 : Le Caire, nid d'espions (2006), écrit par Jean-François Halin et Michel Hazanavicius - Michel Hazanavicius

Il s'agissait d'une petite introduction à la notion indispensable suivante : tout n'est que cycle. Et votre rythme circadien, d'autant plus.

Ce dernier impacte profondément le fonctionnement de votre organisme. Mais aussi à son tour, le fonctionnement de votre organisme dicte la qualité de votre rythme circadien.

Nous vous présentons ici quelques raisons de prendre soin de lui.

Génétique et protéomique du rythme circadien

Nous vous accompagnons dans les méandres du rythme circadien. Cette partie peut sembler complexe, mais elle est nécessaire à votre compréhension complète des enjeux autour de votre rythme circadien. Car votre rythme circadien dicte la qualité de vos fonctions vitales et quotidiennes. Son impact sur votre vie et votre santé est largement approfondi plus bas dans cet article. Cette partie axée sur la génétique et la protéomique est un pré-requis théorique conseillé pour la suite.

Nous faisons un bref état des lieux de vos connaissances acquises précédemment : votre organisme a d'innombrables activités internes qui oscillent au cours d'une journée de 24 heures. Tout cela est piloté par les noyaux suprachiasmatiques, qui commandent l'activité de la glande pinéale. L'action se passe ensuite, schématiquement, à travers la mélatonine principalement, mais aussi d'autres hormones qui communiquent avec vos organes et tissus périphériques.

Les humains (comme tous les animaux) possèdent quelques gènes fondamentaux qui régulent nos rythmes internes, tels que la montée et la descente de nos hormones, la fluctuation des niveaux d'enzymes, la réparation cellulaire, la température corporelle et le cycle veille/sommeil.

Or, dans les neurones des noyaux suprachiasmatiques, se trouvent des paires de « protéines de l'horloge » déjà évoquées brièvement.

La concentration intra-cellulaire de ces protéines varie de façon...cyclique. Elle augmente pendant la journée, puis diminue la nuit...pendant qu'une autre paire de protéines de l'horloge augmente!

Il existe donc une paire de protéine dite « positive » et une paire dite « négative », comme une équation perpétuelle qui tend vers l'harmonie à chaque heure de la journée et de la nuit.

Les deux protéines humaines considérées comme « positives » sont : CLOCK et BMAL1.

Les deux protéines humaines considérées comme « négatives » sont : Period (PER1, PER2, PER3), et Cryptochrome (CRY1, CRY2).

The CLOCK and BMAL1 timing need to be regularly set and adjusted.

Clock : Circadian Locomotor Output Cycles Kaput

Ces protéines sont codées par les gènes du même nom. Ils sont au cœur du système circadien, et ainsi ciblent à leur tour d'autres gènes de l'horloge. Ils sont régulés et désactivés par l'augmentation des concentrations des gènes Period (PER1, PER2, PER3) et des cryptochromes (CRY1, CRY2). Cela forme ainsi la boucle de rétroaction du rythme circadien : augmentation de CLOCK et BMAL1, inhibés par l'augmentation de de PER et CRY.

Au cours des différentes études - expérimentales ou non - que nous allons vous présenter, les chercheurs ont souvent pu s'intéresser à la concentration de ces protéines, à un moment donné. C'est-à-dire qu'il a été possible de déterminer quand les protéines CLOCK et BMAL1 sont élevées ou faibles, et quand les protéines CRY et PER sont élevées ou faibles dans les cellules de l'organisme.

Parfois, la notion d'amplitude des gènes apparaît. Il s'agit de la quantité de protéine créé au moment du pic de synthèse.

La notion de période des gènes, quant à elle, correspond au temps qui s'écoule entre ces deux pics.

Il est utile de visualiser la montée et la descente des gènes circadiens comme une onde sinusoïdale, l'amplitude (hauteur) de l'onde étant importante ainsi que la phase (durée) qui nous affecte.

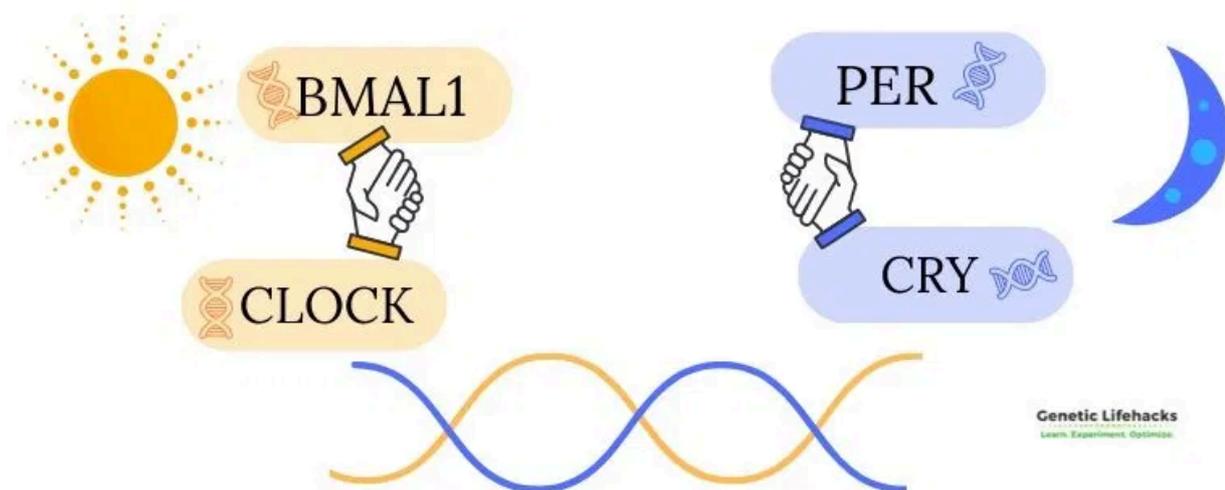
Les études sur les animaux montrent spécifiquement que la mélatonine fait partie de la régulation de certains des principaux gènes de l'horloge. En effet, sans mélatonine, le gène PER1 ne monte et ne descend pas de façon rythmique.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454851/>

Les principaux acteurs génétiques de l'horloge circadienne centrale sont donc CLOCK, BMAL1, CRY1/2 et PER1/2.

Il existe aussi une boucle de régulation secondaire où les gènes REVERBa et RORa sont également importants. Ces deux gènes sont liés à l'acide rétinoïque (un métabolite de la vitamine A).

Circadian Rhythm Genes



Ainsi, le système nerveux central et la quasi-totalité des tissus et cellules périphériques expriment les facteurs de transcription de l'oscillateur circadien CLOCK et BMAL1, qui régulent les fonctions cellulaires.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.2040-1124.2011.00105.x>

H5. Le début de votre journée

Les longueurs d'onde plus courtes de la lumière solaire, dans la gamme 450-480 nm, que nous percevons comme de la lumière bleue, excitent un photorécepteur non formateur d'image (mélanopsine) dans la rétine de l'œil qui signale le début de la journée. Comme une serrure et une clé, la longueur d'onde spécifique de la lumière bleue provoque l'excitation de la molécule, déclenchant le signal de notre horloge circadienne. (Si vous repensez à la biologie végétale, ce même mécanisme est à l'œuvre dans la photosynthèse, une longueur d'onde spécifique de la lumière excitant le pigment chlorophyllien à l'intérieur du chloroplaste).

Les bâtonnets et les cônes constituent les photorécepteurs de l'œil qui forment les images. Les chercheurs ont découvert il y a une vingtaine d'années qu'il existe un troisième type de photorécepteurs dans l'œil, les cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles (ipRGC). Le pigment sensible à la lumière bleue dans ces cellules est connu sous le nom de mélanopsine, comme nous vous l'avons déjà évoqué. Il s'agit d'un mécanisme que nous allons vous expliquer en détails. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654534/>

H4. Rythme circadien et métabolisme

Mais cela affecte-t-il vraiment notre poids et notre métabolisme à ce point ? Le bénéfice vaut-il le compromis - par exemple, vaut-il la peine de se coucher avant 11 heures chaque soir plutôt que de se coucher tard, de s'amuser avec ses amis ou de travailler de longues heures ? Réponse rapide : Oui. Les recherches montrent que cela fait vraiment une différence significative.

Fait peu amusant : une méta-étude portant sur plus de 75 000 personnes a révélé que le fait de dormir 5 heures par nuit ou moins augmentait de plus de 50 % le risque de syndrome métabolique (par exemple, hypertension, hyperglycémie, surpoids). Pour ne pas présenter un risque accru de syndrome métabolique, les participants devaient dormir plus de sept heures par nuit.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26168016/>

Une étude de 15 jours sur des patients hospitalisés a examiné les effets de 5 jours de sommeil insuffisant, imitant les effets d'un manque de sommeil pendant la semaine de travail. L'étude a révélé qu'un sommeil insuffisant entraînait une plus grande dépense énergétique, mais que cette dépense énergétique supplémentaire était compensée par une plus grande consommation de nourriture. Au terme des deux semaines d'essai, les participants avaient pris près de deux kilos. Les femmes étaient plus susceptibles d'être affectées par la prise de poids que les hommes. (Impact du manque de sommeil sur la dépense énergétique quotidienne totale, l'apport alimentaire et la prise de poids)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23814334/>

Une autre étude s'est penchée sur l'insuffisance de sommeil (5 heures de sommeil par nuit) et a constaté que la sensibilité à l'insuline diminuait et que les marqueurs inflammatoires augmentaient.[réf]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4030107/>

Il ne s'agissait donc que de trois études ; il existe des centaines d'autres études sur ce sujet qui montrent des résultats similaires. La science est claire et sans ambiguïté sur ce sujet.

H5. Métabolisme : Mélatonine

Plusieurs acteurs sont impliqués dans ce processus, la mélatonine étant un élément important. La mélatonine, une hormone qui augmente et atteint son niveau maximal la nuit pendant que nous dormons, est importante pour notre métabolisme de base pour plusieurs raisons que je vais détailler ci-dessous. Une lumière de ~480 nm (longueur d'onde de la lumière bleue) frappant la rétine de notre œil arrête la production de mélatonine. C'est étonnamment rapide, 15 secondes de lumière arrêtant la production de mélatonine pendant plus de 30 minutes et deux minutes de lumière bleue supprimant la mélatonine pendant plus de 45 minutes[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374060/>]. Ainsi, allumer la lumière de la salle de bain au milieu de la nuit signifie qu'il faudra beaucoup de temps pour se rendormir.

H5. Métabolisme : Thyroïde basal metabolic rate

Que fait la mélatonine la nuit pendant que nous dormons ? Entre autres choses (comme agir comme un antioxydant), la mélatonine module la sécrétion de leptine, l'hormone de la faim. Il existe également des récepteurs de la mélatonine qui régulent la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes. "Pendant les longues photopériodes, des niveaux plus élevés de TSH β et de DIO₂ favorisent la conversion de la thyroxine (T₄) en triiodothyronine (T₃), augmentant la dépense énergétique et le métabolisme de base. Des niveaux plus faibles de TSH β , pendant une courte photopériode, favorisent une activité dominante de DIO₃, qui convertit la T₄ à la fois en T₃ inverse inactive et en diiodothyronine T₂, augmentant la prise alimentaire et les dépôts adipeux."

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653694/>

H5. Métabolisme du glucose et insulino-résistance

Tout d'abord, jetons un coup d'œil à une étude de 2003 qui est tout à fait logique.

L'étude a porté sur des étudiants en médecine qui étaient "nocturnes" - c'est-à-dire qui se couchaient jusqu'à 1h30 du matin et faisaient la grasse matinée jusqu'à 8h30 - par rapport à ceux qui étaient "diurnes", c'est-à-dire qui se couchaient bien avant minuit et se levaient à l'aube. Les étudiants en médecine nocturnes sautaient le petit-déjeuner et consommaient davantage de calories plus tard dans la nuit. Cela a entraîné une déficience en glucose ainsi qu'une diminution de la sécrétion de mélatonine et de leptine.

On sait depuis des décennies que les gens sont plus sensibles à l'insuline le matin (encore une fois, c'est la raison pour laquelle nous ne devrions pas manger un gros repas le soir)[réf] Une autre étude indique que : "De multiples études ont montré que

chez les humains en bonne santé, tant la sensibilité à l'insuline que la réactivité des cellules bêta au glucose sont plus faibles au dîner qu'au petit-déjeuner". Elle poursuit en expliquant que les modèles de souris montrent que la délétion de l'un des gènes de l'horloge centrale (BMAL1) dans le pancréas entraîne une résistance à l'insuline [De multiples études ont montré que chez l'homme sain, tant la sensibilité à l'insuline que la sensibilité des cellules bêta au glucose sont plus faibles au dîner qu'au petit-déjeuner]. La perturbation circadienne est intimement liée à un mauvais métabolisme du glucose et à la résistance à l'insuline.

Les horloges circadiennes existent dans la quasi-totalité des tissus périphériques, et ce dans quasiment chaque cellule. Il est inscrit dans leur ADN le fait de fonctionner de façon cyclique, en accord avec ce rythme d'environ 24 heures. Le rythme circadien n'est donc pas simplement une horloge cérébrale, comme on tendait à le croire auparavant. Pour revenir sur la multifocalité des lieux d'action du rythme circadien, voici une étude qui a identifié l'existence d'horloges circadiennes dans les tissus périphériques.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9635423/>

Dans une certaine mesure, les gènes de votre horloge périphérique dans vos organes doivent être alignés sur votre horloge circadienne centrale. La dérégulation, ou la désynchronisation, peut être l'un des moteurs de nombreuses maladies chroniques modernes.

Pour cela, votre rythme de veille/sommeil décide de nombreux paramètres métaboliques, eux-même définis par des organes variés : muscle, foie, pancréas, tissu adipeux...

Par exemple, votre foie possède un système de réglage interne qui lui permet de savoir quand vous allez probablement manger et boire. Le foie produit alors les enzymes qui seront probablement nécessaires à la décomposition des aliments et des toxines au moment où vous mangez normalement. Par exemple, si vous buvez votre tasse de café à 6h30 du matin, votre foie l'anticipera! Pour cela, il produira en avance les enzymes nécessaires au métabolisme de la caféine (CYP1A1).

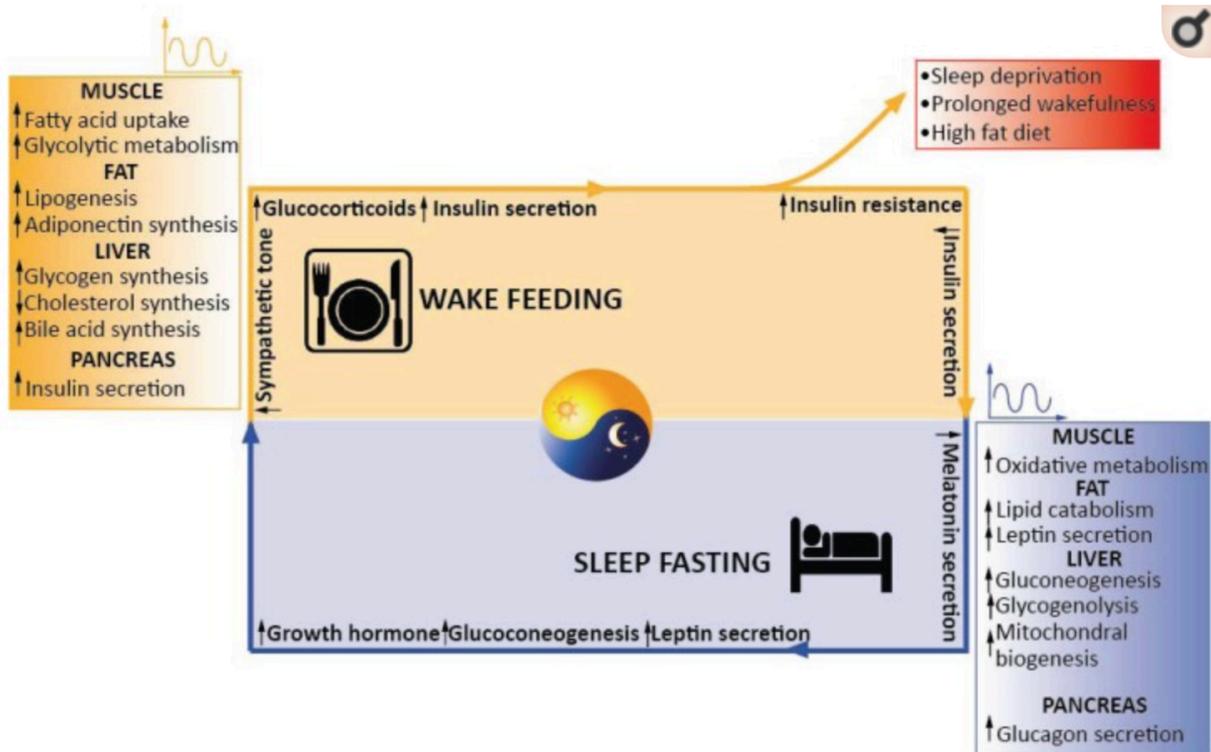
Concrètement, lorsque vous dormez (et jeûnez) :

- vos muscles activent le métabolisme oxydatif
- votre tissu adipeux induit le catabolisme des lipides, et la sécrétion de leptine
- votre foie active la néoglucogénèse, la glycolyse, et l'activité mitochondriale
- votre pancréas active la sécrétion de glucagon
- votre hormone de croissance est sécrétée. (Voilà une raison claire de bien faire dormir ses enfants).
- votre mélatonine est sécrétée, avec un pic entre 2 et 4 heures du matin.

À l'inverse, lorsque vous êtes éveillé-e (et mangez) :

- vos muscles activent le métabolisme glycolytique et augmentent la consommation d'acide gras

- votre tissu adipeux active la lipogénèse, et la synthèse d'adiponectine (qui agit sur l'insulino-résistance)
- votre foie augmente la synthèse de glycogène et d'acides biliaires, et diminue la synthèse de cholestérol
- votre pancréas augmente la sécrétion d'insuline.



H5. Thyroïde et rythme circadien

Les données expérimentales indiquent que l'activité de la thyroïde suit un rythme circadien pulsatile. En effet, la sécrétion de ses hormones est régulée par le chef d'orchestre dont nous vous parlons plus haut : le noyau suprachiasmatique. Ceci vient notamment de l'activité de l'hormone TSH (Thyroid Stimulating Hormon), sécrétée par l'hypophyse.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/716774/>

Pour illustrer cela de façon expérimentale, il a été retrouvé que le fait d'enlever l'hypophyse chez le rat supprimait effectivement la rythmicité des hormones thyroïdiennes circulantes (T4L et T3L). Curieusement, au cours de cette étude, cette hypophysectomie n'avait pas d'effet sur les gènes du rythme circadien (Per1 et Bmal1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288350/#R57>

Toujours chez le rat, il a été retrouvé qu'une lésion du noyau suprachiasmatique cette fois-ci, abolissait encore la rythmicité de la TSH et des hormones thyroïdiennes. Cela

indique à nouveau que le noyau suprachiasmatique, chef d'orchestre du rythme circadien, est étroitement impliqué dans le métabolisme thyroïdien. Il a aussi été démontré qu'une restriction de sommeil abaissait le taux de TSH la nuit. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10543671/>

Mais la thyroïde ne fait pas qu'« obéir » au rythme circadien. Elle jouerait également son rôle dans l'équilibre intégral de ce dernier. En effet, l'expression des gènes du rythme circadien a été retrouvée anormale dans des cas de cancer de la thyroïde.

La relation intime entre rythme circadien et fonctionnement thyroïdien est ainsi fortement suggérée dans ces études. Il en est notamment déduit qu'une perturbation du rythme circadien peut conduire à des maladies de la thyroïde.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7288350/>

H5. Rythme circadien et tonus parasympathique

Une petite étude menée auprès de 40 femmes d'âge moyen (dont la moitié était T/T, l'autre moitié C/T ou C/C) a révélé que les personnes porteuses de l'allèle C perdaient moins de poids (environ 7 livres de moins) et se réveillaient également environ 30 minutes plus tard le matin. Ils prenaient également leur petit-déjeuner environ une heure plus tard que les porteurs de l'allèle T/T. En outre, l'étude a examiné la variabilité de la fréquence cardiaque et plusieurs marqueurs de la fonction du système nerveux autonome. Elle a révélé que "par rapport aux porteurs T/T, les porteurs de l'allèle de risque C présentaient une réduction de 34 à 57 % de l'amplitude du rythme quotidien de l'activité parasympathique...". Les porteurs de l'allèle C présentaient une réduction du tonus parasympathique pendant la nuit et une augmentation du tonus parasympathique pendant la journée. Voyez cela comme une onde sinusoïdale globalement aplatie. L'étude a également révélé que les personnes dont le tonus parasympathique avait une plus grande amplitude (pensez à un graphique en forme d'onde sinusoïdale plus haute) avaient une plus grande perte de poids pendant l'étude de 30 semaines.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799039/>

H5. Rythme circadien et voies respiratoires

Chez les personnes en bonne santé, il existe un rythme circadien de la fonction pulmonaire. Les recherches montrent que les poumons des gens fonctionnent mieux pendant la journée (le mieux vers midi) et que la fonction est au plus bas aux petites heures du matin (généralement vers 4 heures)[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10988127/>][<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910271/>].

Un rythme circadien désynchronisé, par exemple à la suite d'un voyage dans un autre fuseau horaire ou d'une veille soudaine plusieurs heures plus tard que d'habitude, entraîne une plus grande sensibilité et une réaction plus grave à un virus qui provoque une bronchite. On pense qu'il s'agit là d'un mécanisme similaire à celui qui explique les différences d'horaires dans les problèmes d'asthme et de BPCO.

H5. Système digestif et rythme circadien

Le rythme circadien est si important pour votre journée qu'il joue aussi son rôle dans le fonctionnement de votre système digestif.

H6. Fonctions digestives dictées par le rythme circadien :

- la fonction de barrière intestinale,
- la motilité des intestins (ou péristaltisme)
- la digestion, l'absorption des nutriments,
- les hormones jouant un rôle digestif, notamment insuline, IGF1 et cortisol,
- le microbiote intestinal,
- les fonctions hépatiques.

Au cours des deux dernières décennies, les chercheurs ont mis en évidence les gènes qui contrôlent cette horloge intégrée et ont découvert que de nombreuses fonctions de l'organisme sont rythmées. Par exemple, nous ne produisons pas les enzymes nécessaires à la décomposition de différents aliments pendant la nuit, lorsque nous dormons normalement. Il s'avère que 10 à 40 % de nos fonctions cellulaires sont sous le contrôle de l'horloge circadienne[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6663136/>].

H6. Rythme circadien et alimentation

Le premier déterminant circadien en rapport avec votre système digestif est environnemental. Il dépend principalement de ce que vous choisissez de mettre dans votre assiette, et de l'heure à laquelle vous prenez votre repas.

Syndrome du côlon irritable :

Plusieurs essais cliniques ont été menés sur l'utilisation de la mélatonine pour soulager les symptômes du SCI. La mélatonine est produite dans le tractus intestinal dans des conditions normales et elle est également absorbée par les aliments. Des études sur les animaux montrent que l'administration de faibles doses (1-10 mcg/kg) de mélatonine accélère le temps de transit intestinal, mais que des doses plus élevées (100-1000 mcg/kg) ralentissent le temps de transit de manière significative[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12353839/>] Le SII s'accompagne souvent d'une augmentation du temps de transit (diarrhée) ou d'un ralentissement du temps de transit (constipation).

Outre le temps de transit, la mélatonine agit également comme un anti-inflammatoire et un modulateur du système immunitaire dans les intestins. Ces fonctions jouent également un rôle dans l'effet de la mélatonine sur le SII.

Les études cliniques sur la mélatonine donnent des résultats variés. Dans l'ensemble, il semble que la diminution des douleurs abdominales et la régulation du temps de transit soient bénéfiques. Près de la moitié des patients atteints du SII prenant de la mélatonine ont montré une amélioration de leur qualité de vie, qui était significativement supérieure à celle des patients prenant un placebo[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949259/>].

H7. Ce que vous mangez impacte votre rythme circadien

Des travaux de recherche ont mis en évidence des dysfonctionnements de l'horloge de différents organes (foie, et cerveau, ainsi que dans le sérum) lorsque l'alimentation était riche en graisse. Ces dysfonctionnements étaient principalement métaboliques.
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930144/>

H7. Disponibilité de la nourriture

Il s'agit de la disponibilité de la nourriture.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531700/>

Cependant, celle-ci tient davantage de notre mode de vie historique. En effet, une partie de la population mondiale - et si vous pouvez lire cet article, vous en faites partie - n'est plus concernée par ce facteur. La culture occidentale moderne autorise un accès à la nourriture facile et quasiment illimité. Ceci est d'ailleurs source de dysfonctions du rythme circadien, sur lesquelles nous revenons un peu plus loin.

H7. Horaire de prise des repas

Ce que vous mangez est important pour la santé de votre métabolisme, pour votre poids, et votre rythme circadien. Mais les évidences amènent aussi à penser que le moment où vous mangez importe également. Il s'agit d'un choix - bien que souvent dicté par les contraintes sociales ou professionnelles - qui a des conséquences sur votre rythme circadien et sur votre poids.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483233/>

H7. Synchronisation de votre rythme circadien par l'alimentation

L'heure de l'alimentation est un puissant synchroniseur des horloges périphériques intestinales.

Cette symbiose entre horloge biologique principale et horloge intestinale se réalise à travers divers mécanismes. Le mieux décrit d'entre eux est hormonal.

Cette étude réalisée sur des souris a montré qu'en modifiant le moment de libération de l'insuline, leur rythme circadien était altéré sur le plan génétique et comportemental. Elle suggère que l'insuline et l'IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline) constituent un puissant signal de synchronisation.

Ces deux hormones ont deux propriétés intéressantes.

La première est que, lorsqu'elles sont libérées, elles augmentent la synthèse de la protéine PERIOD. Comme évoqué précédemment, cette dernière est l'une des protéines « négatives » jouant un rôle crucial dans votre rythme circadien.

La seconde serait leur rôle dans la communication des informations relatives à l'alimentation aux autres horloges périphériques, cette fois-ci non digestives. Or, ces dernières se synchronisent également avec votre rythme circadien.

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(19\)30166-7](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(19)30166-7)

C'est pourquoi une alimentation en phase avec son rythme circadien est primordiale. Dans le cas contraire, le risque est la « chronodisruption » et les maladies qui lui sont associées. Nous revenons sur celles-ci ultérieurement.

<https://www.nature.com/articles/s41575-020-00401-5>

S'il est possible de ne pas bouleverser son rythme circadien par l'alimentation, comment mettre toutes ses chances de son côté?

H6. Le régime circadien : manger en harmonie avec le soleil

Tout est une question de timing.

Des collations à minuit, un bol de céréales avant d'aller se coucher, ou même le fait de "garder" le dessert jusqu'à 21 ou 22 heures. Tous ces comportements sont tout à fait normaux de nos jours. Il suffit d'ouvrir le réfrigérateur et de mettre quelque chose au micro-ondes pour le réchauffer, à tout moment du jour ou de la nuit. La commodité moderne à son meilleur ; ce n'est pas quelque chose que nos ancêtres auraient été capables de faire.

Ce penchant à manger à toute heure du jour et de la nuit est l'un des facteurs de l'épidémie d'obésité.

Le régime circadien ou "régime de l'horloge biologique" est un mode d'alimentation limité dans le temps qui fonctionne en synchronisant votre environnement avec votre fonctionnement chronobiologique.

H7. Déroulement du régime circadien

Ce régime signifie que vous ne pouvez manger que pendant les heures où il fait jour. Le plus souvent, il s'agit d'une fenêtre de 12 heures ou moins - typiquement de 7 heures à 19 heures. Puis, une fois le soleil couché, vous jeûnez pendant les heures restantes. Autrement dit, vous ouvrez une fenêtre le matin, que vous refermez au coucher du soleil.

H7. Les bénéfices du régime circadien

Des études ainsi que des experts en sciences du sport recommandent ce type de régime pour les bénéfices suivants :

1. Meilleur sommeil

Selon le régime circadien, si votre premier repas est pris à 8 heures du matin, vous finirez de manger avant 18 heures. Or, le fait de finir de manger plus tôt favorise la production de mélatonine.

Cette dernière est une actrice clé dans les processus métaboliques circadiens. Vous le savez, elle est surtout connue comme inductrice de sommeil.

En résumé, plus vous finissez de manger tôt chaque jour, mieux votre métabolisme se comporte. Nous revenons sur ce sujet ci-dessous.

2. Meilleure fonction intestinale et meilleure digestion.

Le complexe moteur migrant (Migrating Motor Complex - MMC) est un système vous permettant une digestion optimale. Activé toutes les 90 minutes environ, il déclenche une

sorte de « vague » du tube digestif, mais seulement si aucun aliment n'est présent. Pour cela, vous devez laisser environ 4 à 5 heures entre les repas pour qu'il fonctionne correctement, et environ une période de 12 heures la nuit. » <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837872/>

C'est pourquoi le régime circadien s'apparente à un jeûne intermittent et vous fait donc bénéficier des atouts de ce dernier.

3. Perte de poids.

Les bénéfices du régime circadien en terme de perte de poids seraient présents pour deux raisons hormonales : l'insuline, et le cortisol.

"nous avons récemment montré que le moment du repas principal permettait de prédire la perte de poids au cours d'une intervention diététique de 20 semaines et que cet effet était indépendant de l'apport calorique total sur 24 heures. L'importance de la répartition calorique au cours de la journée sur la thérapie de perte de poids a été confirmée par une récente étude expérimentale de 12 semaines montrant que les sujets assignés à un apport calorique élevé au cours du petit-déjeuner ont perdu significativement plus de poids que ceux assignés à un apport calorique élevé au cours du dîner. » <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24467926/>

Une autre étude a montré que chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique, ceux qui prenaient leur repas principal plus tard dans la journée étaient beaucoup plus susceptibles de mal réagir et de perdre moins de poids. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948400/>

- Lorsque les aliments sont pris à une heure qui n'est pas dans vos habitudes, la libération d'insuline se fait différemment. Selon les chercheurs de cette étude sur l'insuline et l'IGF-1, cela peut affecter le métabolisme et donc la perte de poids. Le fait de prendre ses repas de façon régulière et en accord avec le soleil contrôle mieux votre réponse insulinique.

En effet, les études montrent que la réponse insulinique est meilleure dans la première moitié de la journée, et moins bonne dans la seconde. Cet effet est entre autres expliqué par une activité hormonale déjà évoquée : celle de la mélatonine.

<https://www.news-medical.net/news/20190426/Circadian-rhythm-plays-a-part-in-weight-loss.aspx>

Par exemple, une étude réalisée en 1982 a montré que les poissons-chats prennent plus de poids lorsqu'ils sont nourris à une heure précise de la nuit.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7086538/>

Un exemple plus récent est une étude menée sur des souris en 2009, qui a révélé que les souris nourries pendant leur période de repos prenaient plus de graisse alors qu'elles consommaient le même nombre de calories que les souris nourries pendant leur période d'activité.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3499064/>

Une étude portant sur une population méditerranéenne de 420 personnes a examiné la perte de poids au cours d'un régime de 20 semaines. Ceux qui mangeaient plus tôt dans

la journée (définis ici comme déjeunant avant 15 heures) ont perdu plus de poids que ceux qui mangeaient plus tard dans la journée.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3756673/>

- Vous êtes-vous déjà demandé pourquoi il est communément conseillé de faire du petit-déjeuner ou du déjeuner le repas le plus copieux, puis du dîner le repas le plus léger?

Car, le matin, vous avez deux pics de sécrétion du cortisol : un en début de matinée, et un en fin de matinée. Cette hormone a pour effet d'accélérer votre métabolisme, et vous permet de transformer les calories de votre petit-déjeuner en énergie utilisable pour la journée. Le matin, votre organisme est davantage propice au fait de brûler les calories. Si vous preniez un dîner très calorique, alors que votre concentration en cortisol est à son point le plus faible de la journée, alors chaque calorie serait un peu plus stockée que si elle avait été prise le matin.

«Le fait de manger tard est associé à une diminution de la dépense énergétique au repos, à une diminution de l'oxydation des glucides à jeun, à une diminution de la tolérance au glucose, à une atténuation du profil quotidien des concentrations de cortisol libre et à une diminution de l'effet thermique des aliments. »

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25311083/>

Conclusion sur le régime circadien

Vous ne voulez retenir qu'un seul message de tous ces éléments? Mangez bien le matin, et évitez les en-cas avant de dormir! Le fait de manger tard le soir est susceptible de désynchroniser votre horloge biologique.

Conseils de vie :

La solution simple consiste à manger plus tôt dans la journée et à ne pas grignoter le soir. Pour certains d'entre nous, c'est plus facile à dire qu'à faire. Faites donc un plan pour vos repas pendant quelques jours. Oui, asseyez-vous avec un crayon et du papier et trouvez des idées pour déplacer vos calories vers les heures du matin. Si vous avez l'habitude de regarder la télévision le soir (avec un bol de pop-corn et une bière), planifiez quelques activités en soirée pour sortir de la maison pendant quelques jours et vous défaire de l'habitude de grignoter. Vous pouvez par exemple vous promener, aller voir un film et éviter les snacks hors de prix, ou dépoussiérer vos chaussures de bowling pour une partie rapide.

Tout cela peut sembler un peu simpliste, mais nous sommes vraiment des créatures flexibles, capables de supporter de manger périodiquement à des moments différents sans effets radicaux. Ce qui compte, ce sont les effets chroniques d'une alimentation au mauvais moment, plutôt que le changement ponctuel de nos habitudes alimentaires quotidiennes.

4. Diminution du risque de diabète de type 2

La tolérance au glucose est plus faible le soir et la nuit que le matin. Cependant, la contribution relative du système circadien par rapport au cycle comportemental (y compris les cycles sommeil/éveil et jeûne/alimentation) n'est pas claire.

Un régime « en temps restreint » peut également inverser la progression des maladies métaboliques telles que le diabète de type 2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491655/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4255155/>

Pour les personnes présentant des variantes du récepteur de la mélatonine, dîner plus tôt peut réduire considérablement le risque de diabète de type 2.

<https://www.geneticlifehacks.com/weight-loss-genetics-circadian-rhythm-genes/>

Nous montrons que l'ampleur de l'effet du système circadien endogène sur la tolérance au glucose et sur la fonction des cellules β pancréatiques était beaucoup plus importante que celle du cycle comportemental pour provoquer la diminution de la tolérance au glucose du matin au soir.

"La tolérance au glucose est plus faible le soir et la nuit que le matin". Oui, l'étude poursuit en quantifiant cela comme étant une tolérance au glucose inférieure de 17% à 20 heures contre 8 heures du matin.

La glycémie postprandiale était 17 % plus élevée (c'est-à-dire que la tolérance au glucose était plus faible) dans la soirée biologique (20 h) que le matin.

<https://www.pnas.org/content/112/17/E2225>

Deuxièmement, le désalignement circadien lui-même (inversion du cycle comportemental de 12 heures) a augmenté le glucose postprandial de 6 %.

expliquée, au moins en partie, par différents mécanismes : au cours du soir biologique par une diminution de la fonction des cellules β pancréatiques (insuline en phase précoce inférieure de 27 %) et au cours du décalage circadien vraisemblablement par une diminution de la sensibilité à l'insuline.

H6. Rythme circadien et poids

Si l'alimentation et le métabolisme dépendent de votre rythme circadien, il est aisé de deviner que ce dernier affectera de facto votre poids.

Ce lien est, entre autres, mis en évidence par cette étude qui s'est intéressée au cas de personnes en surpoids ou obèses. Elle a montré que le programme de perte de poids auquel elles participaient était moins efficace lorsque leur rythme circadien était altéré.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24232497/>

Les effets bénéfiques du régime circadien sur la perte de poids, comme évoqués ci-dessus, sont un autre argument en faveur d'une relation entre le rythme circadien et votre poids.

À l'échelle cellulaire et protéique, l'explication de cette relation est actuellement à l'étude. Le métabolisme musculaire et hépatique sont les principaux acteurs, à travers les protéines Sirtuine 1, BMAL1 (protéine positive de l'horloge), PPAR, et la voie Dgat2. Pour

cela, nous vous suggérons de vous rendre dans la partie traitant du risque de dyslipidémie et d'obésité induit par les troubles du rythme circadien.

H6. Rythme circadien et régime cétogène

Le régime cétogène modifie le système circadien :

Une étude sur les souris a examiné les effets d'un régime cétogène sur les gènes de l'horloge. Elle a révélé que : "Les gènes de l'horloge ont montré des rythmes retardés sous KD. Dans le cerveau des souris nourries au régime cétogène, les amplitudes des gènes de l'horloge étaient régulées à la baisse, tandis qu'une régulation 6 fois plus élevée était observée dans le foie. L'état métabolique sous KD indique une réduction de la satiété dans le cerveau et une réduction de l'anabolisme parallèlement à une augmentation de la gluconéogenèse dans le foie." L'étude a également révélé que le régime cétogène "entraînait une multiplication par 1,5 des taux de glucose et d'insuline dans le sang"[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408964/>] Il existe également d'autres études sur les modifications du rythme circadien induites par un régime cétogène[<http://atvb.ahajournals.org/content/29/10/1571.long>].

Alimentation, métabolisme, poids... Vous nous voyez venir? Nous allons à présent vous parler d'une fonction humaine vécue comme une passion par certain·e·s, et comme une corvée par d'autres.

H4. Rythme circadien et exercice physique

Les deux travaillent en harmonie. D'une part, le rythme circadien affecte les performances sportives, mais ces dernières jouent à leur tour un rôle dans le bon déroulement de votre rythme circadien!

Si vous êtes sportif·ve et que vous vous demandez quel est le meilleur horaire pour vous entraîner, voici des réponses intéressantes.

H5. Le rythme circadien impacte l'exercice physique

Vous le savez déjà : l'exercice physique est une perturbation physiologique majeure.

Or, l'oscillation circadienne de votre rythme de vie a un effet direct sur vos capacités physiques. C'est à dire que vos performances montrent des différences significatives selon l'heure de la journée.

Des études indiquent que la force des muscles squelettiques est maximale en fin d'après-midi. [<https://link.springer.com/article/10.2165/00007256-199621040-00005>]. Ou encore que la capacité d'oxydation maximale se situe en fin de soirée, grâce au phénomène de respiration mitochondriale. [<https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/60/3/JME-17-0196.xml>].

H5. Les explications de l'interaction entre rythme circadien et exercice physique

H6. Explication fonctionnelle

De par ses nombreux liens avec votre système nerveux, le rythme circadien a des effets sur :

- vos capacités neuromusculaires,
- vos capacités cardiovasculaires,
- vos perceptions sensorielles,
- vos fonctions métaboliques,
- mais également votre comportement, et votre performance cognitive.

Toutes ces fonctions se mettent ici en accord pour un objectif commun : la performance sportive.

H6. Explication moléculaire

Si le rythme circadien affecte les résultats de l'exercice, l'explication précise se trouve à l'échelle moléculaire. Aujourd'hui, les réponses moléculaires du muscle à l'exercice sont bien caractérisées. Nous essayons de simplifier ces dernières.

Deux voies de signalisation sont étudiées :

- La cible mécanique du complexe 1 de la rapamycine (mTORC1)
- Le coactivateur 1 du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PGC1 α).

H7. 1. mTORC1 et résistance musculaire

La première, mTOR, contrôle la signalisation anabolique et catabolique de la masse musculaire squelettique. C'est donc cette voie qui dicte à vos muscles s'ils sont en voie d'hypertrophie.

D'après cette étude sur les voies métaboliques musculaires, la protéine PER2 - protéine majeure du rythme circadien - inhibe l'activité de mTORC1. Ceci établit un premier lien moléculaire entre le moment de la journée et la réponse à l'exercice.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07420528.2017.1411360>

Durant le jeûne notamment, la voie de signalisation du glucagon-CREB/CRTC2 indique à la protéine PER2 d'inhiber l'activité de mTORC1. Ainsi, par son effet sur le rythme circadien, le jeûne intermittent empêcherait dans une certaine mesure l'hypertrophie musculaire.

De plus, l'exercice de résistance du matin chez les personnes entraînées, entraîne l'activation de la voie de signalisation mTORC1 (évaluée par la phosphorylation de p70S6K). Alors que l'exercice l'après-midi n'aurait pas cet effet.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07420528.2017.1411360>

Cela pourrait amener à penser que, si l'objectif de l'exercice en force est l'hypertrophie musculaire, il serait plus efficace de s'entraîner en résistance le matin.

H7. 2. Autres voies de signalisation

La seconde, PGC1 α , est augmentée par l'exercice en endurance. Cette voie est contrôlée par un gène lui-même sous contrôle du rythme circadien dans le muscle squelettique.

Enfin, la perturbation des protéines circadiennes (ou protéines horloge) CLOCK et BMAL1 entraînent des altérations structurelles et fonctionnelles au niveau cellulaire dans

le muscle squelettique.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468867319300793>

H5. L'exercice physique affecte le rythme circadien

Quelques études ont montré que l'exercice physique, à son tour, a un impact sur le rythme circadien et le sommeil.

Chez des souris présentant une perturbation de leur système circadien, l'exercice physique a rétabli leur horloge biologique, mais aussi leur fréquence cardiaque et leur température corporelle.

<https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2012.233676>

L'explication moléculaire

Ici encore, l'échelle moléculaire permet d'éclairer des pistes. Des études menées chez l'Homme ont révélé que l'exercice en résistance et en endurance stimulaient l'expression des gènes fondamentaux de l'horloge biologique : ESRRG et TNFSRF12A. Cependant, les mécanismes exacts restent peu précis.

<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00014.2018>

H5. Les horaires à respecter pour faire du sport

La température maximale du corps et la pression artérielle sont atteintes vers 19 heures. Puis, aux alentours de 21 heures, la sécrétion de mélatonine débute son augmentation.

À la lumière de ces informations, vous pouvez en déduire qu'il est préférable d'éviter l'activité physique après 19 heures. Cela vous évitera de désynchroniser votre horloge biologique interne, et préservera la qualité de votre sommeil.

Faites de l'exercice le matin plutôt que l'après-midi :

Une étude a montré que le fait de faire de l'exercice l'après-midi diminuait la production de mélatonine pendant la nuit, par rapport à l'exercice du matin [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160559/>].

H3. Le rythme circadien selon l'âge

H/1. Le rythme circadien chez les bébés et les enfants

Le nouveau-né développe son rythme circadien de façon post-natale, c'est à dire dans les mois suivants sa naissance. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454636/>

Cela explique ses habitudes de sommeil erratiques au cours des premiers jours, semaines et mois de leur vie. C'est notamment ce qui rend la vie dure aux parents!

Puis, heureusement, leur rythme circadien se développe au fur et à mesure. Ils s'adaptent à l'environnement qui les entoure, tandis que leur corps se développe. Les bébés commencent à libérer de la mélatonine vers l'âge de trois mois, tandis que le cortisol commence à être sécrété entre deux mois et neuf mois.

Une fois arrivé à maturité, le rythme circadien des enfants leur permet - en l'absence d'évènement ou élément perturbateur - un horaire de sommeil régulier, et des nuits réparatrices.

Cette étude insiste sur l'importance de n'exposer les enfants à la lumière artificielle qu'en journée. Les en protéger en soirée et la nuit est une véritable action protectrice. En effet, elle avertit sur les conséquences d'une exposition nocturne qui serait grandement dommageable, entre autres, sur leur rythme circadien. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175794/>

H/ 2. Le rythme circadien particulier des adolescents (12-17 ans)

Les adolescents aiment se qualifier de couche-tard. Parfois, leurs habitudes de sommeil peuvent être exaspérantes pour les parents. Pourquoi la plupart des adolescents ont cette particularité à être des « oiseaux de nuit »?

L'explication physiologique

Elle répond en partie aux changements physiques qui se produisent pendant la puberté. En effet, les adolescents connaissent un changement naturel de leur rythme circadien. Pourtant, c'est spécifiquement à cet âge que votre enfant a besoin de plus de sommeil. Les adolescents connaissent un décalage de leur rythme circadien connu sous le nom de retard de phase du sommeil. Contrairement à leur enfance, où ils se couchaient tôt - vers 20 ou 21 heures - les adolescents ne sont fatigués que bien plus tard dans la nuit. Il leur est plus difficile de s'endormir avant 22 ou 23 heures.

Pour expliquer le phénomène plus profondément, les adolescents traversent une deuxième phase de développement. Cette phase consiste en une maturation cognitive. Il s'agit d'un véritable développement cérébral, qui nécessite donc un sommeil supplémentaire mais aussi différent.

Mais un sommeil de qualité ne leur permet pas uniquement la maturation cérébrale. Il joue un rôle crucial dans leurs poussées de croissance. En effet, il est notamment mis en évidence que l'hormone de croissance voit sa sécrétion augmentée lors des phases de sommeil.

Revenons aux horaires de sommeil. Chez les adolescents, l'augmentation quotidienne de la sécrétion de mélatonine peut se faire attendre jusqu'à 22 ou 23 heures. Leur pic de sommeil nocturne se situe entre 3 et 7 heures du matin, ce qui est en décalage vis-à-vis de la plupart des adultes. C'est ce décalage d'endormissement qui se traduit par un besoin de dormir plus tard le matin.

Mais, à cette explication physiologique - le retard de phase du sommeil par la maturation cognitive -, s'y ajoute un autre facteur. Il s'agit d'une contrainte sociale, environnementale, inévitable et addictive.

L'explication socio-environnementale

En effet, les adolescents sont aussi les plus grands adeptes des écrans.

Les principales raisons? Réseaux sociaux tels que Instagram, Snapchat ou Tiktok, ou encore les vidéos Youtube, et les jeux en ligne.

Ces écrans éclairent d'une lumière bleue hautement énergétique. Toute cette lumière artificielle, de longueur d'onde courte, trompe l'axe rétino-hypothalamique décrit ci-dessous. Cela a pour effet de retarder drastiquement la sécrétion de mélatonine. Et cela impacte donc leur sommeil de façon inquiétante.

En effet, ces habitudes ne sont pas indemnes de conséquences.

<https://fauvea.fr/blogs/lumiere-bleue/temps-ecran-enfant-adolescent>

Génétique :

Clock gene, variant rs1801260 , allèle G/G : diminution du risque de dépression saisonnière ; niveau d'activité plus élevé le soir[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26134245/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17221848/>].

H/ 3. Le rythme circadien chez l'adulte

Le rythme circadien d'un adulte est censé être relativement constant. Avec des habitudes saines et une heure de coucher et de lever stables, un adulte dort

régulièrement sept à neuf heures par nuit. La particularité du rythme circadien de l'adulte ? Sa propension au sommeil survient relativement tôt dans la soirée, mais aussi en début d'après-midi.

Avec l'âge, le rythme circadien se modifie donc. L'heure de coucher se présentant de plus en plus tôt, cela explique pourquoi le réveil devient plus facile au petit matin. Et aussi pourquoi la sieste en début d'après-midi devient bien souvent incontournable.

Enfin, à tout âge, votre horloge biologique peut se retrouver dérégulée. Selon les périodes de votre vie, les événements qui surviennent, vous avez une capacité de réponse plus ou moins efficace à ces dérèglements. Pour diverses raisons, les contraintes externes peuvent devenir supérieures à vos capacités intrinsèques, et la désynchronisation de votre rythme circadien peut devenir chronique et invalidante.

H3. Les troubles du rythme circadien

« L'avenir appartient à ceux qui... respectent leur rythme circadien. »
Fauvéa.

Face au rythme circadien, il existe trois types de personnes. Cette répartition se fait sous la forme de trois « chronotypes » :

- le chronotype matinal, équivalent du « lève-tôt ». Et vous vous couchez tôt.
- le chronotype tardif, équivalent du « lève-tard ». Et vous vous couchez tard.
- le chronotype intermédiaire.

H4. Questionnaire rythme circadien

Afin d'évaluer votre chronotype, deux questionnaires existent.

Leur objectif initial : mesurer si votre rythme circadien vous apporte une vigilance maximale plutôt le matin ou plutôt le soir. Selon vos réponses à ces tests, votre chronotype est donc soit matinal, soit tardif, soit intermédiaire.

1. Le premier est le Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ), développé en 1976 par les chercheurs James A. Horne et Olov Östberg. Vous pouvez y répondre en ligne ou le télécharger ici : <https://cet.org/assessments/>

2. Le second serait davantage adapté au diagnostic d'un trouble du rythme circadien. Il s'agit du Basic Language Morningness. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440472/>

Ces questionnaires sont utilisés pour détecter la présence ou non d'un trouble de ce rythme.

Lors d'un trouble du rythme circadien, l'alternance entre votre phase d'éveil et de sommeil ne se synchronise plus avec le cycle jour/nuit. Ceci induit chez vous comme un décalage horaire permanent. Pour votre sommeil, ce trouble peut prendre deux formes.

H4. Les deux troubles du sommeil liés au rythme circadien

Ces deux troubles appartiennent au grand cadre des dyssomnies.

H5. 1. Le syndrome d'avance de phase du sommeil

Ce sont les « lève-tôt »... Mais qui le sont un peu trop.

Ce trouble est le plus rare des troubles du rythme circadien. Toutefois, il touche environ 1% de la population.

Quel est le problème?

Les horaires de votre nuit sont drastiquement avancés par rapport aux horaires dits « habituels ». Typiquement, votre coucher a lieu vers 19 heures et votre réveil vers... 4 heures du matin. Ceci a pour conséquence une somnolence diurne intense en fin d'après-midi.

Le diagnostic de ce trouble se réalise par une polygraphie du sommeil et un dosage régulier de la concentration de mélatonine dans la salive. Ce dernier montre un décalage prononcé vers des horaires « avancés ».

Récemment, il a été démontré qu'une mutation de PER3 à l'origine du trouble familial avancé de la phase du sommeil (les personnes qui en sont atteintes veulent naturellement s'endormir très tôt le soir et se lever très tôt le matin) est également responsable de la dépression saisonnière. La même étude a créé un modèle de souris qui diminue l'expression de PER3, ce qui a montré que non seulement les souris étaient déprimées, mais que la gravité de la dépression était pire avec une photopériode plus courte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801303/>

H5. 2. Le syndrome de retard de phase du sommeil

Ce sont les « oiseaux de nuit »... Mais qui le sont un peu trop.

Le syndrome de retard de phase du sommeil est le plus fréquent des troubles du rythme circadien. 10% des personnes souffrant d'insomnie se plaignent spécifiquement de ce trouble.

L'utilisation massive des écrans et l'exposition à leur lumière bleue hautement énergétique jouent un rôle prépondérant dans l'apparition et l'entretien de ce trouble. En vous tenant artificiellement éveillé·e, tant sur le plan comportemental que sur le plan neurobiologique, la lumière bleue décale votre rythme circadien. Ce phénomène vous est expliqué ultérieurement.

Si vous souffrez de ce trouble, vous éprouvez typiquement une insomnie d'endormissement. Au cours de la nuit, ces difficultés à s'endormir s'accompagnent ensuite de réveils nocturnes fréquents. Parfois, il n'est pas possible de se rendormir. En conséquence, on observe le matin un réveil difficile voire douloureux. Puis, au cours de la journée, c'est la somnolence diurne qui entrave intensément la qualité de vie.

Le diagnostic de ce trouble se réalise également par une polygraphie du sommeil, et un dosage salivaire de la mélatonine.

Pour ce trouble spécifiquement, la supplémentation en mélatonine a prouvé un effet significatif en réduisant le temps nécessaire à l'endormissement (latence de sommeil).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2982730/>

Vous remarquez peut-être un parallèle ici entre cette pathologie, et le décalage physiologique du rythme circadien des adolescents et jeunes adultes. En effet, il s'agit de deux extrémités d'un même spectre.

Chez la plupart des adolescents, ce décalage reste à l'extrémité physiologique des modifications du rythme circadien. Comme évoqué précédemment, elle s'explique par la maturation cognitive. Mais si ce décalage aussi se présenter à l'extrémité pathologique du spectre, c'est le syndrome de retard de phase.

Afin de traiter directement ces troubles, nous vous suggérons d'appliquer les conseils énoncés dans la partie qui y est spécifiquement dédiée : rétablir son rythme circadien. Mais pour mieux vaincre son ennemi, il s'agit d'abord de bien le connaître. Ainsi, voici des pistes pour identifier et comprendre précisément les raisons de ces troubles.

H4. Les causes des troubles du rythme circadien

Lorsque votre rythme circadien ne suit plus le rythme, il entre en conflit avec les besoins de votre mode de vie.

Voici les causes les plus courantes d'un trouble du rythme circadien :

Les facteurs environnementaux

1. Problèmes venant de votre hygiène de sommeil :

- une exposition à la lumière bleue dans les deux heures précédant le coucher,
- le fait de ne pas respecter un horaire de sommeil régulier,
- alimentation : manger ou boire tard le soir,
- exercice physique intense avant le coucher,
- un espace de sommeil inconfortable ou bruyant.

2. Problèmes venant de vos horaires de travail :

- travail de nuit, même régulier : allant donc à l'encontre des heures de lumière naturelle de la journée,
- horaires irréguliers : parfois le jour, parfois la nuit.

3. Antécédents médicaux :

- le stress, la dépression ou le trouble bipolaire,
- des lésions cérébrales, des blessures, la cécité,
- les médicaments.

4. Voyages s'étendant sur plusieurs fuseaux horaires.

Les facteurs génétiques

Oui, vous le savez déjà, la génétique est injuste.

Parfois, le simple changement d'un allèle d'un gène peut changer une ou plusieurs vie(s). Tout au long de cet ebook, vous trouverez de nombreuses relations entre mutations génétiques ou simples polymorphismes nucléotidiques et phénotypes, maladies, ou événements cliniques.

Par exemple, un variant du gène CLOCK associé à un sommeil de courte durée double quasiment le risque d'infertilité masculine.

H5. Avance de phase, retard de phase : message à retenir

Les conséquences de ces deux troubles sont vastes et invalidantes. Au-delà de la fatigue physique intense, elles se traduisent aussi par une fatigue nerveuse. L'impact sur la qualité de vie est exacerbé par son corollaire psycho-social. Anxiété, dépression, et isolement sont des problèmes couramment ressentis au cours de ces troubles du rythme circadien.

Mais si les troubles du rythme circadien affectent votre bien-être quotidien et vos relations sociales, ils impactent aussi votre santé générale sur le long terme. Les conséquences de la désynchronisation circadienne sont nombreuses, probablement sous-estimées, et toutes ne sont pas encore éclairées.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19215573/>

C'est pourquoi nous vous proposons ci-après un état des lieux des connaissances scientifiques sur l'incidence d'une disruption circadienne sur votre état de santé.

Une variante bien étudiée du gène est connue sous le nom de 311T/C ou rs1801260. Those with C/C or C/T are more likely to be obese, and in a clinical trial, they lost 23% less weight than those with T/T on the same type of diet.

Dans l'ensemble, la variante du gène CLOCK entraîne un chronotype "soir". Les patients bipolaires porteurs de l'allèle C sont, en moyenne, susceptibles de rester debout 79 minutes plus tard la nuit et de faire des insomnies en moyenne également [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17221848/>] Les patients ayant subi une chirurgie bariatrique et porteurs de la variante sont plus susceptibles d'être de type soir et de perdre également moins de poids que ceux qui ne sont pas porteurs de la variante [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339606/>].

Environ 30 à 40 % de la population est porteuse de cette variante du gène CLOCK. Pour ces personnes, il peut être encore plus important de surveiller votre exposition à la lumière bleue le soir afin de ne pas lutter contre un manque de mélatonine en plus de votre propension naturelle à rester debout un peu plus tard. Prenez l'habitude de vous coucher à une heure raisonnable et, si possible, décalez votre horaire de travail du matin pour vous permettre de dormir suffisamment. Oui, je sais que c'est plus facile à dire qu'à faire. Même si vous n'êtes pas du genre à vouloir vous lever à 6 h 30, cette variante consiste plutôt en un décalage d'une heure ou deux qu'en une excuse du type "je devrais faire la grasse matinée jusqu'à midi".

H3. Votre rythme circadien détermine votre santé

Presque toutes les fonctions de votre organisme travaillent à l'unisson avec votre rythme circadien. Il est alors aisé de deviner que les troubles du rythme circadien peuvent être à la fois variés et lourds de conséquences. Leurs cibles ? Elles sont si diverses qu'elles vont de votre système cardiovasculaire à votre immunité.

Avant de les présenter, voici une liste la plus exhaustive possible des effets des troubles du rythme circadien sur votre santé :

- les troubles du sommeil,
- l'anxiété,
- la dépression et le trouble bipolaire,
- le trouble affectif saisonnier,
- les troubles de l'alimentation,
- les troubles du comportement,
- la somnolence diurne,
- les troubles des fonctions cognitives : baisse des performances au travail, manque de vivacité d'esprit, plus grande propension aux accidents,
- l'hypertension artérielle,
- les troubles métaboliques : notamment diabète de type 2, dyslipidémies
- les maladies cardiovasculaires : maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral ischémique
- l'obésité,
- les cancers.
- l'immunité
- l'infertilité masculine

H4. Rythme circadien et santé physique

La corrélation entre trouble du rythme circadien et de nombreuses maladies somatiques est bien décrite et connue. Les maladies les plus souvent mises en lumière sont les cancers, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, et l'obésité.

Le plus souvent, ces corrélations ont été mises en évidence à travers des études s'intéressant à des sujets qui sont en travail posté / travail de nuit.

En 2009, plus de 20% des travailleurs-euses dans le monde étaient engagées dans une mission qui les soumettaient à des horaires inhabituels. En effet, ces personnes doivent endurer quotidiennement une désynchronisation de leur horloge biologique : exposition à la lumière inhabituelle, dette de sommeil conséquente... Aujourd'hui, cette proportion des « travailleurs-euses de l'ombre » a augmenté mais n'est pas connue avec exactitude.

Mais nous attirons aussi votre attention vers un changement sociétal récent. Car un autre constat doit être fait.

Aujourd'hui, si les commerçants viennent à vous - dans votre boîte au lettre -, les restaurants viennent à vous - devant votre porte -, le travail - lui aussi - vous suit chez vous.

Ainsi, les travailleurs-euses « d'horaires normaux » sont de plus en plus soumis à des responsabilités qui s'immiscent chez eux (elles) et la nuit. Finir un dossier, répondre à un client, envoyer un e-mail à la dernière minute avant de se coucher. Voici le quotidien de nombreuses personnes. Cette forme de liberté (la possibilité de travailler de chez soi, en télétravail) peut finalement apporter des contraintes. Or, qui dit contrainte, dit conséquences en fonction des capacités d'adaptations de chacun-e.

Quelles sont les conséquences d'un rythme circadien perturbé sur votre santé physique?

H5. Rythme circadien et cancers

En 2007 déjà, l'IARC (International Agency for Research on Cancer), avait classé le travail induisant une disruption circadienne - typiquement le travail posté - comme probablement carcinogène. Il s'agissait du prélude à de nombreuses études et recherches expérimentales sur les effets de ces troubles.

La quantité de recherches scientifiques publiées sur le sujet au cours des dernières années est stupéfiante. Bien que la presse grand public n'en parle pas beaucoup, les preuves solides ont conduit le CIRC (l'organe de recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la santé) à classer en 2007 l'exposition chronique à la lumière la nuit parmi les agents cancérigènes possibles.

En 2016, l'ANSES confirmait cette suspicion.

<https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-confirme-les-risques-pour-la-sant%C3%A9-li%C3%A9s-au-travail-de-nuit>

H6. Le cancer en général : La mélatonine agit comme un piègeur de radicaux libres, diminuant le stress oxydatif et prévenant les dommages à l'ADN. Les lésions de l'ADN au mauvais endroit peuvent provoquer un cancer. Ainsi, en général, la mélatonine pourrait diminuer l'initiation de mutations cancérigènes. En outre, la mélatonine agit par l'intermédiaire du récepteur MT1 pendant la nuit pour protéger contre les ruptures d'ADN double brin. Voici un excellent aperçu de toutes les recherches menées sur la réduction par la mélatonine des dommages causés à l'ADN par les rayonnements, les espèces réactives de l'oxygène et d'autres radicaux libres.

L'Organisation mondiale de la santé considère la lumière nocturne comme un agent cancérigène probable. L'augmentation du nombre de cancers due à la lumière nocturne est, en partie, due à la réduction de la mélatonine.

H6. Cancer du sein

Une étude menée par l'Inserm, basé sur une cohorte de femmes, a montré que les femmes non ménopausées travaillant pendant une durée de trois heures après minuit ont un risque 26% plus élevé de développer un cancer du sein par rapport à la population générale (tous autres facteurs identiques). Et ce chiffre augmente avec le nombre de nuits travaillées.

<https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/travail-nuit-et-cancer-sein-nouveaux-arguments-en-faveur-lien>

Le cancer du sein : De nombreuses études ont examiné le lien entre des taux de mélatonine plus élevés et une diminution du risque de cancer du sein. Ces études montrent plusieurs mécanismes différents par lesquels des niveaux élevés de mélatonine protègent contre le risque de cancer du sein. Par exemple, l'exposition à la lumière la nuit, qui réduit la production de mélatonine endogène, est un facteur de risque bien étudié de cancer du sein. En outre, des études montrent que les femmes atteintes d'un cancer du sein ER+ présentent en moyenne des concentrations plasmatiques nocturnes de mélatonine plus faibles. Une autre façon pour la mélatonine de protéger contre le cancer du sein est de protéger contre les effets néfastes du cadmium, qui agit comme un métallo-œstrogène pour augmenter le risque de cancer du sein [réf][réf].

Cancer du poumon : La mélatonine exogène est étudiée comme traitement combiné à la chimiothérapie pour le cancer du poumon. Les bénéfices pourraient provenir de la capacité de la mélatonine à inhiber les métastases ainsi qu'à ralentir la croissance tumorale[réf].

H6. Cancer de la prostate

La revue de littérature réalisée a porté sur 8 études épidémiologiques disposant d'une évaluation individuelle de l'exposition au travail de nuit ou au travail posté (5 études de cohortes et 3 études cas-témoins), dont deux avaient été prises en compte dans la monographie du Circ. Les études de cohorte ne rapportent pas d'augmentation du risque de cancer de la prostate associé au travail de nuit ou au travail posté, à l'exception de la première publication portant sur une cohorte japonaise de petit effectif. Dans ces études, la mesure d'exposition au travail de nuit est généralement peu précise, basée sur une courte période de la carrière des sujets, ou évaluée à partir d'une matrice emplois-expositions à l'origine d'erreurs de classement. Parmi les 3 études cas-témoins, les résultats montrent des associations avec les durées d'exposition ou des indices d'exposition cumulée au travail de nuit. L'étude la plus récente rapportant des liens entre le travail de nuit et les stades élevés de cancer de la prostate, et étudiant l'effet modificateur du chronotype, apporte des éléments de preuve plus convaincants, mais ces éléments doivent être confortés par de nouvelles études.

Sur la base des études épidémiologiques disponibles, les résultats évoquent la possibilité d'un risque accru, mais les éléments de preuve sont insuffisants, et doivent être confirmés par de nouvelles études.

H6. Autres cancers

Un petit nombre d'études épidémiologiques ont analysé les liens entre le travail de nuit et les cancers de l'ovaire, du poumon, du pancréas, et les cancers colorectaux, de même que plusieurs autres sites de cancer, notamment dans les études de cohorte. Dans ces études, l'exposition au travail de nuit / travail posté est généralement évaluée de façon imprécise, et les co-variables pouvant jouer un rôle de confusion ne sont pas prises en compte systématiquement. Les résultats des études portant sur les mêmes localisations de cancer rapportant des associations avec le travail de nuit sont contradictoires pour une même localisation de cancer.

Sur la base des études épidémiologiques disponibles, il n'est pas possible de conclure quant aux effets du travail de nuit sur les autres sites de cancer.

Mélatonine et cancer

De nombreuses études récentes ont montré que la mélatonine agit directement pour inhiber les cellules cancéreuses. Elle agit à la fois pour supprimer la prolifération des cellules cancéreuses et pour réduire la capacité d'une tumeur à former des métastases[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198052/>].

Le problème des cellules cancéreuses est qu'elles ne meurent pas quand elles sont censées le faire. L'apoptose est le processus par lequel les cellules s'autodétruisent et sont ensuite éliminées. De nombreux médicaments anticancéreux ciblent ce système et augmentent l'apoptose des cellules cancéreuses et normales. La mélatonine augmente l'apoptose dans les cellules cancéreuses tout en étant protectrice dans les cellules normales[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198052/>].

Non, la mélatonine n'est pas aussi puissante que la chimiothérapie et ne la remplace pas. Cependant, elle est utilisée comme complément à la chimiothérapie. Elle est utilisée avec succès dans les cas de cancer du sein[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657801/>], de leucémie[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28011485/>], de cancer du poumon non à petites cellules[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503168/>], de cancer du côlon[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30544713/>], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28788434/>, de cancer ORL[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657801/>], et plus encore[réf].

La mélatonine supprime également l'effet Warburg, qui est la façon dont les cellules cancéreuses alimentent leur croissance. " Dans les conditions d'une exposition à une lumière de faible intensité la nuit et d'une perturbation circadienne qui ne supprime que la production nocturne de mélatonine, tant l'effet Warburg que l'absorption de LA et son métabolisme en 13-HODE dans les xénogreffes de cancer du sein deviennent complètement arythmiques et fonctionnent à un niveau constitutivement élevé pendant toute la journée (toutes les 24 heures). "[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457700/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310824/>]

Ainsi, la mélatonine est dite oncostatique.

Permettez-moi de souligner ici que la production de mélatonine diminue avec l'âge et que le taux de cancer augmente avec l'âge...

Il existe de nombreuses preuves épidémiologiques liant les taux de cancer - en particulier le cancer du sein et de la prostate - à l'exposition à la lumière la nuit, qui diminue le pic de production de mélatonine. Souvent, les gens ne tiennent pas compte de ces données et pensent qu'il doit y avoir une autre raison pour expliquer l'association entre les lumières urbaines et le cancer. C'est une erreur.

Les associations entre le travail posté, la lumière nocturne et le cancer du sein sont connues depuis des décennies. L'Organisation mondiale de la santé considère la lumière nocturne comme un agent cancérigène probable.

La clé qui relie les études épidémiologiques à un mécanisme réel expliquant pourquoi la lumière nocturne provoque le cancer est que la mélatonine agit activement comme un agent anticancéreux pour le cancer du sein. Je vous encourage à jeter un coup d'œil aux études sur la mélatonine et le cancer du sein

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876649/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390929/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457700/>

[https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07420528.2013.842925?](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07420528.2013.842925?journalCode=icbi20)

[journalCode=icbi20](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07420528.2013.842925?journalCode=icbi20)

Une étude particulièrement intéressante examine les longueurs d'onde de différents types d'ampoules en référence à la promotion de la croissance du cancer. (spoiler : Les LED avec beaucoup de lumière bleue favorisent la croissance des tumeurs, les ampoules à incandescence sont meilleures)[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6259078/>]

Génétique circadienne et cancer

Les variantes du gène BMAL1 ont été liées à un risque à la fois

accru[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817863/>] <https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/24/9315.short>

et réduit de cancer[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4722961/>], selon la variante et le type de cancer.

Pour découvrir comment BMAL1 influence le cancer, les chercheurs ont étudié ce qui se passe lorsque BMAL1 est supprimé dans une cellule. L'étude a révélé que dans certains types de cellules cancéreuses, la suppression de BMAL1 augmentait le risque de cancer invasif, mais que dans d'autres cellules, elle déclenchait l'apoptose, qui tuait la cellule cancéreuse[<https://www.nature.com/articles/s41598-018-34433-4>].

rs969485 : A/G : risque accru de cancer du sein en cas de travail de nuit (64%) ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3978690/>

H5. Rythme circadien et diabète de type 2

Des travaux de recherche ont révélé que les personnes qui sont soumises au « travail posté » présentent un risque accru de développer un diabète de type 2, en particulier les femmes. Ce risque ne serait que légèrement atténué par une augmentation du poids. Le fait de prendre des repas désynchronisés par rapport aux schémas habituels affecte principalement les niveaux de glucose et d'insulinosécrétion. En effet, le travail de nuit est associé, en fin de nuit, à une augmentation de la glycémie et à une diminution de l'insulino-sécrétion.

Une étude de Harvard a jeté un peu de lumière sur le lien possible avec le diabète et peut-être l'obésité. Les chercheurs ont placé 10 personnes sur un horaire qui a progressivement modifié le rythme circadien.

Deux résultats :

- La concentration en glucose dans le sang (glycémie) a augmenté, les plongeant dans un état prédiabétique.
- La concentration de leptine dans le sang, l'hormone qui donne une sensation de satiété après un repas, a baissé.

Ainsi, Lockley et d'autres scientifiques ont établi un lien entre le manque de sommeil et un risque accru de dépression, ainsi que de diabète et de maladies cardiovasculaires.

À ces risques directement corrélés à l'exposition à la lumière bleue, s'ajoutent ceux - indirects - liés au dérèglement de votre rythme circadien.

Quelles explications? Il en existe deux principales.

Explication socio-comportementale

Lors d'un trouble du rythme circadien, le temps passé éveillé est majoré. Et cet éveil est de mauvaise qualité. Le comportement alimentaire (choix alimentaires, organisation et régularité des horaires de repas) s'en retrouve détérioré. De plus, la fatigue générale cause inévitablement une baisse de l'activité physique. Ces facteurs sont des risques de développer un diabète de type 2.

Explication cellulaire et biochimique

Une étude réalisée en 2011 a d'abord démontré que le pancréas de la souris possède une horloge circadienne fonctionnelle. Les îlots pancréatiques de Langerhans le composant présentent une activité rythmique, même en étant exclus de l'environnement tissulaire! Or, ces îlots régulent l'expression des gènes impliqués dans :

- la détection de la glycémie,
- la sécrétion de l'insuline,
- et leur propre croissance.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4014914/#:~:text=One%20of%20the%20major%20issues,related%20to%20their%20clock%20function.>

Les auteurs ont montré que les souris chez lesquelles l'horloge circadienne était perturbée avaient une capacité de sécrétion d'insuline moindre :

- à l'état de repos,
- et en réponse à une hyperglycémie.

De plus, chez ces souris, les îlots pancréatiques étaient devenus plus petits.

La disruption circadienne serait alors un facteur de risque de diabète par :

- un défaut d'expression des gènes « horloge » du rythme circadien: CLOCK/BMAL1
- un défaut du développement des cellules Beta des îlots de Langerhans, sécrétrices d'insuline.
- un défaut de l'insulinosécrétion (et donc de la tolérance glycémique)

L'explication précise se trouverait donc dans un défaut de l'exocytose de l'insuline, et non réellement dans le métabolisme du glucose à proprement parler.

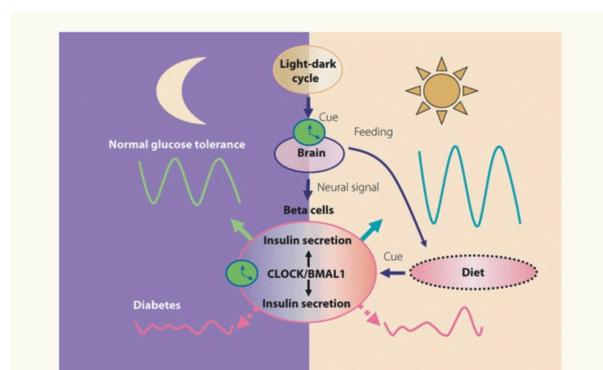


Figure 1

Pancreatic clock machinery and glucose metabolism. Regulatory mechanisms of CLOCK/BMAL1 in pancreatic insulin secretion in day and night through the step of insulin granule exocytosis. Disruption of this mechanism leads to diabetes as a result of a defect in gene expression in the regulation of insulin secretion, and development of pancreatic islets.

D'autres preuves de l'importance de l'horloge circadienne dans la régulation de la PA et des rythmes circadiens de la PA proviennent d'études moléculaires humaines. Dans une étude convaincante portant sur la génétique de la souris, du rat et de l'homme, Woon et al. ont montré une forte association entre BMAL1 et la susceptibilité au diabète de type 2 et à l'hypertension.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17728404/>

Il existe un lien important entre les niveaux de mélatonine et le diabète de type 2 (voir plus loin les gènes impliqués). Une étude récente sur des animaux a inversé le diabète de type 2 avec un agoniste synthétique des récepteurs de la mélatonine.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687198/>

Diabète et BMAL1 :

On a découvert que plusieurs variantes génétiques circadiennes augmentent le risque de diabète de type 2. Certaines, comme les variantes du récepteur de la mélatonine, influencent la libération d'insuline et entraînent une résistance à l'insuline chez les personnes qui mangent trop tard le soir.

Dans le pancréas, des cellules appelées cellules bêta sont responsables de la création et de la sécrétion de l'insuline nécessaire à l'acheminement du glucose vers toutes les cellules de l'organisme. Si le nombre de cellules bêta est insuffisant, le pancréas a du mal à produire suffisamment d'insuline. BMAL1 est impliqué dans la prolifération des cellules bêta du pancréas ainsi que dans la régulation de l'adipogenèse (création de cellules graisseuses)[<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0025231>]

La protéine BMAL1 est codée par le gène ARNTL

- le variant rs6486122, T/T : risque accru de maladies cardiaques, de diabète [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520624/>].

- le variant rs11022775, TT : risque accru de diabète : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3317653/> ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817863/>

Si vous pensez que la désynchronisation circadienne n'est responsable que de conséquences glucidiques, cela reviendrait à sous-estimer la variété des actions de votre horloge biologique.

Mélatonine et diabète

L'ajout de mélatonine à l'exercice physique guérit la résistance à l'insuline, l'hypertension et la fatigue dans un modèle animal de diabète[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578257/>]. Mais qu'en est-il des humains ? Les personnes atteintes de diabète de type 2 présentent un pic de mélatonine nocturne plus faible. Ceci est important car la mélatonine agit dans le pancréas la nuit pour contrôler la libération d'insuline. Une variante génétique du gène du récepteur de la mélatonine est associée à un risque accru de diabète (voir ci-dessous). L'influence de la mélatonine sur le diabète peut être directement liée à son effet en tant qu'antioxydant, en tant que molécule de signalisation dans le pancréas, et à son rôle dans le réglage du rythme circadien. Des études récentes montrent également que la mélatonine peut influencer directement

l'absorption du glucose par le biais du récepteur GLUT1[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25612238/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27981356/>][réf][réf][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27079518/>].

H5. Rythme circadien et dyslipidémies

La perturbation du rythme circadien aurait des conséquences métaboliques également sur le plan lipidique.

Avant d'expliquer cette association, voici quelques constats épidémiologiques.

Association épidémiologique

En 2019, cette étude a montré une association entre travail de nuit et dyslipidémie. Après avoir ajusté ses résultats sur de nombreux facteurs confondants (sociodémographiques, médicaux, nutritionnels), le travail de nuit était associé à une augmentation de 53% du risque de dyslipidémie.

<https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1020-9>

Une seconde étude s'est intéressée aux anomalies métaboliques chez 700 personnes selon leur travail : travail de jour ou travail posté (3x8). Il a été constaté que les personnes qui travaillent en 3x8 avaient plus souvent :

- une hypertriglycémie
- un HDL bas (« bon cholestérol »)

<https://www.atousante.com/risques-professionnels/horaires-travail/consequences-travail-horaires-decales-metabolisme/>

Explication moléculaire

Au niveau moléculaire, le rythme circadien est codé par une boucle de rétroaction composée de :

- protéines activatrices : BMAL1, CLOCK
- protéines répressives : PER, CRY.

Comme énoncé précédemment, l'horloge moléculaire ne se situe pas uniquement dans le pacemaker représenté par les noyaux suprachiasmatiques. Elle est active au sein de quasiment chaque cellule de notre organisme.

Selon cette première étude parue dans Nature, la protéine BMAL1 (aussi connue sous le nom ARNTL) joue un rôle métabolique intéressant dans les muscles. En effet, l'horloge musculaire (ou rythme circadien musculaire) aurait deux actions nouvellement découvertes :

- l'horloge musculaire favorise les cycles quotidiens de stockage des lipides
- l'horloge musculaire inhibe la dégradation des protéines et des lipides par une voie dépendant de la protéine BMAL1. Cette voie, c'est la voie Dgat2.

<https://www.nature.com/articles/s41574-018-0089-y#:~:text=Brain%20and%20muscle%20ARNT%2Dlike,rhythm%2C%20which%20controls%20energy%20homeostasis.>

Des compléments de réponse sont apportés par cette seconde étude, qui s'intéresse également à la voie CLOCK/BMAL1. Cette dernière est impliquée dans le métabolisme des lipides par l'activation du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR). L'absorption et le métabolisme des lipides sont régulés par des enzymes directement contrôlées par le système circadien.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16020918/>

Troisièmement, cette étude confirmerait l'implication de la protéine horloge BMAL1 dans l'utilisation des lipides comme source d'énergie. Elle révèle que la perte de fonctions de BMAL1, induite par un trouble du rythme circadien, conduit à la cascade suivante :

1. Déficience en BMAL1
2. Différenciation prémature des adipocytes, ce qui limite leur capacités de stockage de triglycérides
3. Cela a pour conséquence une augmentation de la quantité d'acides gras circulant librement dans le sang
4. La formation de graisse ectopique. Ceci constitue donc également une piste en faveur d'un lien entre les troubles du rythme circadien et l'obésité.

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0025231>

Enfin, cette étude apporte un complément de réponse moléculaire. Celle-ci a mis en évidence une relation entre l'altération de l'expression des gènes de l'horloge circadienne et l'expression des gènes liés au métabolisme des lipides. Cette relation a été retrouvée dans les tissus adipeux, comme l'étude évoquée précédemment, mais également dans le foie.

Au cours de cette étude, des souris ont été exposées à des conditions lumineuses anormales, t voici les résultats observés :

- des plaques d'athérosclérose se sont formées dans l'aorte de ces souris,
- les concentrations sériques en lipides ont été modifiées,
- l'oscillation de leur gènes circadiens a été modifiée.

L'explication à l'échelle protéique se trouverait dans l'activité de la protéine Sirtuine 1 (Sirt1). Cette dernière, impliquée dans le métabolisme des lipides, dysfonctionnerait en cas de trouble du rythme circadien.

<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/5438589/>

Voici toutes les pistes qui mènent à penser que la régulation de l'homéostasie lipidique passe par un respect minutieux de son horloge circadienne.

H5. Rythme circadien et hypertension artérielle



L'hypertension artérielle est le premier facteur de risque de maladie cardiovasculaire, qui est la première cause de mort dans le monde. - devant les cancers. Plus de ... %.

Hypertension is the primary risk factor for cardiovascular disease (CVD), the leading cause of death of Americans. More than one-third of adults in the U.S., approximately 80 million people, are hypertensive and the American Heart Association predicts that this will increase to more than 40% of the population by 2030[81].

On sait depuis plusieurs décennies que la PA présente un rythme circadien chez l'homme. La pression artérielle chute la nuit pendant le repos, subit une forte augmentation le matin (connue sous le nom de "poussée matinale") et atteint son maximum en fin d'après-midi. Ce rythme circadien de la PA est présent dans les modèles de souris et de rats qui sont couramment utilisés pour modéliser la physiologie cardiovasculaire humaine.

Le rein, le cerveau, le système nerveux, le système vasculaire et le cœur ont été identifiés, grâce à l'utilisation de modèles de souris et d'essais cliniques, comme régulateurs périphériques de la PA.

Le dérèglement de ce schéma circadien de la tension artérielle, avec ou sans hypertension, est associé à un risque accru de maladie cardiovasculaire. Le mécanisme de ce dérèglement est inconnu et constitue un domaine de recherche croissant. Dans cette revue, nous mettons en évidence les recherches sur les modèles circadiens humains et murins qui ont permis de mieux comprendre les rôles de ces horloges moléculaires et leurs effets sur les fonctions physiologiques. Des études supplémentaires spécifiques aux tissus sur le mécanisme de l'horloge moléculaire sont nécessaires, ainsi que des études cliniques incluant des populations plus diverses (différentes races, patients de sexe féminin, etc.), ce qui sera essentiel pour comprendre pleinement le mécanisme de régulation circadienne de la PA. Comprendre comment ces horloges moléculaires régulent le rythme circadien de la PA est essentiel pour le traitement de la dysrégulation circadienne de la PA et de l'hypertension.

Mécanisme de régulation circadienne de la pression artérielle
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910276/>

Dans un tissu donné, 10 à 15 % des gènes sont susceptibles d'être régulés par cette horloge circadienne moléculaire, et les gènes cibles de l'horloge varient en fonction du tissu. Par exemple, le mécanisme de l'horloge a été lié à la régulation des gènes du transport ionique dans le rein et des gènes de la voie métabolique dans le foie [5, 6]. Nous savons maintenant que les composants de l'horloge circadienne fonctionnent dans tous les types de cellules et de tissus. Ce mécanisme est probablement à l'origine des variations quotidiennes de la plupart des fonctions physiologiques, notamment les rythmes veille/sommeil, la respiration, le métabolisme, la température corporelle et la pression artérielle (PA). La régulation circadienne de la pression artérielle est un sujet particulièrement important.

HTA chez le rat par gène Bmal1

Chez le rat, le gène codant pour Bmal1 est situé dans des loci de susceptibilité à l'hypertension. Nous avons analysé le schéma de distribution des SNP dans un intervalle

congénital associé à l'hypertension chez le rat spontanément hypertendu (SHR), et nous montrons que *Bmal1* se situe à proximité d'une région génétiquement divergente entre le SHR et son homologue normotendu (Wistar-Kyoto). Le séquençage de *Bmal1* dans les souches de rats a permis d'identifier 19 polymorphismes, dont une variante du promoteur du SHR qui affecte significativement l'activation de la transcription de *Gata-4* dans les expériences de transfection transitoire. Une étude d'association génétique conçue pour tester la pertinence de ces résultats chez 1 304 individus issus de 424 familles principalement sélectionnées pour le diabète de type 2 a montré que deux haplotypes de *BMAL1* sont associés au diabète de type 2 et à l'hypertension. Cette découverte de génétique comparative, transposée des modèles de souris et de rats à l'homme, apporte la preuve d'un rôle causal des variantes de *Bmal1* dans les composantes pathologiques du syndrome métabolique.

Des souris déficientes en *Cry* ont des surrénales déficientes

Le dysfonctionnement de l'horloge circadienne a été lié à la pathogenèse d'une variété de maladies. Nous montrons que les souris dépourvues des principaux composants de l'horloge *Cryptochrome-1* (*Cry1*) et *Cryptochrome-2* (*Cry2*) (souris *Cry*-null) présentent une hypertension sensible au sel due à une synthèse anormalement élevée du minéralocorticoïde aldostérone par la glande surrénale. Une recherche approfondie de la cause sous-jacente nous a conduit à identifier la 3beta-hydroxyl-stéroïde déshydrogénase de type VI (*Hsd3b6*) comme un nouveau facteur de risque d'hypertension chez la souris. La *Hsd3b6* est exprimée exclusivement dans les cellules productrices d'aldostérone et est sous le contrôle transcriptionnel de l'horloge circadienne. Chez les souris *Cry*-null, les niveaux d'ARN messager et de protéine *Hsd3b6* sont constitutivement élevés, ce qui entraîne une augmentation marquée de l'activité enzymatique de la 3beta-hydroxystéroïde déshydrogénase-isomérase (3beta-HSD) et, par conséquent, une production accrue d'aldostérone. Ces données placent *Hsd3b6* dans une position centrale par laquelle le dysfonctionnement de l'horloge circadienne est couplé au développement de l'hypertension. La transposition de ces résultats à l'homme nécessitera un examen clinique du gène *HSD3B1* humain, dont nous avons constaté qu'il était fonctionnellement similaire au gène *Hsd3b6* de la souris.

La mélatonine nocturne quotidienne réduit la pression artérielle chez les hommes souffrant d'hypertension essentielle

Les patients souffrant d'hypertension essentielle présentent une régulation cardiovasculaire autonome et une fonction de stimulateur circadien perturbées. Récemment, il a été démontré que l'horloge biologique était impliquée dans la régulation cardiovasculaire autonome. Notre objectif était de déterminer si l'amélioration du fonctionnement de l'horloge biologique par la prise nocturne répétée de mélatonine pouvait réduire la pression artérielle ambulatoire chez les patients souffrant d'hypertension essentielle. Nous avons mené un essai croisé, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, chez 16 hommes souffrant d'hypertension essentielle non traitée, afin d'étudier l'influence d'une prise orale aiguë (unique) et répétée (quotidienne pendant 3 semaines) de mélatonine (2,5 mg) 1 heure avant le sommeil sur la pression artérielle ambulatoire de 24 heures et les estimations actigraphiques de la qualité du sommeil. La prise répétée de mélatonine a réduit la pression artérielle systolique et diastolique pendant le sommeil de 6 et 4 mm Hg, respectivement. Le traitement n'a pas affecté la fréquence cardiaque. Les amplitudes

jour-nuit des rythmes des pressions sanguines systolique et diastolique ont été augmentées de 15 % et 25 %, respectivement. Une dose unique de mélatonine n'a eu aucun effet sur la pression artérielle. Une dose répétée de mélatonine (mais pas une dose aiguë) a également amélioré le sommeil. Les améliorations de la pression artérielle et du sommeil n'étaient pas statistiquement liées. Chez les patients souffrant d'hypertension essentielle, la prise répétée de mélatonine au coucher a réduit de manière significative la pression artérielle nocturne. Des études futures portant sur un groupe de patients plus important devraient être réalisées afin de définir les caractéristiques des patients qui bénéficieraient le plus d'une prise de mélatonine. La présente étude suggère que le soutien de la fonction du stimulateur circadien pourrait constituer une nouvelle stratégie dans le traitement de l'hypertension essentielle.

macos/deepLFree.translatedWithDeepL.text

Dans le volet humain de l'étude, deux polymorphismes mononucléotidiques (SNP) de BMAL1 ont été associés au diabète et à l'hypertension en utilisant plus de 10 000 individus issus de plus de 400 familles. Marques et al. ont réalisé des études transcriptomiques non biaisées en utilisant des tissus rénaux d'humains normotendus par rapport à des humains hypertendus. PER1 était significativement régulé à la hausse dans les reins des humains hypertendus par rapport aux normotendus.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042811/>

CRY1/2 KO

Les souris Cry1/2 KO mâles présentent une hypertension sensible au sel par rapport aux souris témoins WT.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20023637/>

nous démontrons que la délétion sélective de l'activateur transcriptionnel de l'horloge circadienne, aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (Bmal1), dans les muscles lisses, mais pas dans les cardiomyocytes, compromet le rythme circadien de la pression sanguine et diminue la pression sanguine sans affecter l'activité locomotrice contrôlée par le SCN dans des modèles murins.

La différence de PAM entre les souris Bmal1 KO globales et les souris témoins était de ~10 mm Hg, tandis que la différence entre les souris Bmal1 KO et les souris témoins pour les muscles lisses était de ~5 mm Hg.

Les entrées périphériques contribuent au contrôle quotidien de la vasoconstriction et de la pression artérielle et suggèrent que l'expression du gène de l'horloge en dehors du SCN devrait être évaluée plus avant pour élucider les mécanismes pathogènes des maladies impliquant une perturbation du rythme circadien de la pression artérielle.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25485682/>

Highlights

- Maintaining normal circadian rhythms in BP is critical for cardiovascular survival

- Circadian clock proteins are master regulators of gene expression in most tissues
- Clock proteins function in every tissue that contributes to BP regulation
- Clock-mediated regulation of target genes underlies circadian rhythms in BP

Autre étude

L'incidence des événements cardiovasculaires potentiellement mortels présente un profil diurne, tendant à être plus élevée le matin qu'à d'autres moments de la journée. L'enregistrement de la pression artérielle à des intervalles prédéfinis dans des circonstances quotidiennes est facilité par la surveillance ambulatoire de la pression artérielle (MAPA). Cette technique montre que les pressions artérielles systolique et diastolique présentent un rythme circadien chez la plupart des individus. Typiquement, à la fin de la nuit, au moment du réveil, la pression artérielle augmente. Cette poussée coïncide avec une augmentation des événements cardiovasculaires. Une étude prospective récente menée au Japon, où l'incidence des accidents vasculaires cérébraux est élevée, apporte des preuves supplémentaires du lien entre les événements cardiovasculaires et la montée de la pression artérielle le matin. La prévalence des événements ischémiques silencieux et des infarctus cérébrovasculaires multiples était la plus élevée chez les sujets âgés étudiés, dont l'augmentation de la pression artérielle au réveil était la plus importante. Un risque accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaires est également observé chez les "non-dippers" (c'est-à-dire les personnes chez qui la chute nocturne normale de la pression artérielle est absente ou atténuée). La MAPA est supérieure à la pression artérielle clinique pour prédire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires, ce qui suggère qu'un contrôle de la pression artérielle sur 24 heures peut être nécessaire pour tirer pleinement parti d'un traitement hypotenseur. Les agents antihypertenseurs ayant une longue durée d'action ont le potentiel de fournir un contrôle de la pression artérielle tout au long de l'intervalle de dosage et donc de couvrir la période critique du début de la matinée lorsque la pression artérielle augmente. Les études cliniques qui ont comparé le telmisartan aux bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II à action plus courte et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine démontrent que le telmisartan a une durée d'action prolongée, avec une efficacité prouvée sur toute la période de 24 heures entre les doses, y compris la période critique du petit matin.

Des études menées sur des rongeurs et des humains suggèrent que les composants de l'horloge dans les reins, le cerveau, le système nerveux, le cœur et le système vasculaire contribuent tous à la régulation du cycle circadien de la PA. L'horloge circadienne moléculaire de ces tissus régule les fonctions physiologiques qui contribuent à la régulation globale de la PA. La PA a un cycle de 24 heures, avec un pic de PA pendant la journée et une chute de 10 à 20 % de la PA pendant la

nuit. La dérégulation du rythme circadien de la PA peut avoir des effets profonds, notamment un risque accru d'accident vasculaire cérébral et de maladie cardiovasculaire.

https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2006/04002/Circadian_rhythm_of_blood_pressure_and_the.3.aspx

Scheer et ses collègues ont démontré les effets bénéfiques de la mélatonine sur la tension artérielle chez les humains hypertendus.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14732734/>

D'autres preuves de l'importance de l'horloge circadienne dans la régulation de la PA et des rythmes circadiens de la PA proviennent d'études moléculaires humaines. Dans une étude convaincante portant sur la génétique de la souris, du rat et de l'homme, Woon et al. ont montré une forte association entre BMAL1 et la susceptibilité au diabète de type 2 et à l'hypertension.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17728404/>

En outre, ce groupe a également démontré que le désalignement circadien induit chez l'homme augmente les niveaux de protéine C-réactive (CRP) [29], un marqueur d'inflammation qui présente une corrélation positive avec le risque cardiovasculaire et l'état redox.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28347188/>

Cette étude intéressante fournit la première preuve d'un lien entre l'horloge et le contrôle de la tension artérielle au niveau génétique. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193082/>

Etudes réalisées chez de jeunes adultes privés de sommeil:
il résulte de la privation de sommeil:

- Baisse de la TSH.
- Baisse de la tolérance glucidique.
- Augmentation du cortisol en fin de journée.
- Augmentation de la balance sympatho-vagale.
- D'où un risque accru de diabète et hypertension artérielle.

Le rythme circadien jouerait un rôle dans la contraction des vaisseaux.

redox-active and redox-derived species in the signalling pathways involved in controlling vascular smooth muscle contraction. liée aux variations circadiennes des processus impliqués dans la génération de ces espèces, suggère un mécanisme cellulaire pour les variations circadiennes de la pression artérielle qui est directement lié à l'horloge circadienne périphérique.

La relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires fait intervenir le facteur relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF), qui est l'oxyde nitrique (NO) produit par la NO synthase endothéliale (eNOS), et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF), qui comprend le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit par la NADPH oxydase (Nox). Ces

deux enzymes semblent être sous le contrôle direct du mécanisme de l'horloge circadienne dans les cellules endothéliales, et la perturbation de l'horloge entraîne un dysfonctionnement endothélial et vasculaire.

La signalisation redox se produit lorsqu'un système biologique se modifie en réponse à un changement du niveau d'une espèce oxygénée réactive (ROS) particulière ou à un changement de l'oxydoréduction.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106991/>

La mélatonine serait en cause dans la régulation de la pression artérielle.

Un domaine susceptible de fournir des indices sur la manière dont la signalisation redox et l'horloge peuvent interagir pour réguler les rythmes de la PA est lié à la mélatonine. La mélatonine est une hormone circadienne sécrétée par la glande pinéale dans l'obscurité et ses propriétés antioxydantes sont bien établies [103]. Scheer et ses collègues ont démontré les effets bénéfiques de la mélatonine sur la tension artérielle chez les humains hypertendus [104]. De plus, ce groupe a également démontré que le désalignement circadien induit chez l'homme augmente les niveaux de protéine C-réactive (CRP) [29], un marqueur d'inflammation qui présente une corrélation positive avec le risque cardiovasculaire et l'état redox. Ces liens entre la mélatonine, la pression artérielle et l'état d'oxydoréduction fournissent des preuves alléchantes que la biologie des radicaux libres contribue à la régulation circadienne de la pression artérielle.

In conclusion, clinical and epidemiological studies clearly show the importance of the BP circadian rhythm. Loss of this rhythm is associated with an increased risk of stroke and other adverse cardiovascular outcomes. Correction of this rhythm is associated in most cases with improved outcomes. Extensive work from rodent models demonstrates that the molecular clock directly affects BP regulation. These pre-clinical studies provide insight into the contribution of a number of BP-regulating systems to circadian BP control.

En conclusion, les études cliniques et épidémiologiques montrent clairement l'importance du rythme circadien de la PA. La perte de ce rythme est associée à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et d'autres résultats cardiovasculaires défavorables. La correction de ce rythme est associée dans la plupart des cas à une amélioration des résultats. Des travaux approfondis sur des modèles de rongeurs démontrent que l'horloge moléculaire affecte directement la régulation de la PA. Ces études précliniques donnent un aperçu de la contribution d'un certain nombre de systèmes de régulation de la PA au contrôle circadien de la PA.

l'horloge moléculaire et ses cibles situées dans le rein, le système vasculaire, le cœur, le cerveau et le système nerveux contribuent toutes à la régulation de la PA (figure 1). Des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier la fonction des horloges spécifiques des tissus dans différentes conditions pathologiques liées à l'hypertension. Les modèles animaux femelles ont été sous-utilisés dans ce domaine, et il s'agit là d'une orientation future importante pour le domaine. Une meilleure compréhension de la fonction des horloges et de la signalisation entre les différentes horloges périphériques permettra d'améliorer notre compréhension et de fournir de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de l'hypertension.

Les principales complications auxquelles sont exposées les personnes hypertendues sont :

- l'[accident vasculaire cérébral](#) (AVC)
- la cardiopathie ischémique ([angine de poitrine](#)
[, infarctus du myocarde](#))
- l'artériopathie des membres inférieurs
- l'[insuffisance rénale chronique](#)
- la rétinopathie
- une maladie neurodégénérative ([Alzheimer](#) et maladies apparentées)

H5. Rythme circadien et maladies cardiovasculaires

Responsables de 16 % de tous les décès enregistrés dans le monde, les cardiopathies ischémiques sont la première cause de mortalité à l'échelle mondiale. Les décès dus à ces maladies sont ceux qui ont le plus augmenté depuis 2000, passant de 2 millions cette année-là à 8,9 millions en 2019.

L'impact du travail posté et le risque accru de maladies cardiovasculaires ont été étudiés. Les recherches ont montré que les travailleurs postés présentant un désalignement circadien avaient une augmentation des marqueurs cardiovasculaires et de la pression artérielle tels que le TNF- α , l'IL-6 et la protéine C-réactive.

This disruption of our circadian rhythms was correlated to an augmented incidence of metabolic and cardiovascular diseases ([Figure 3](#)) [[175,176,177,178,179,180,181](#)].

Nos études ont indiqué que l'hyperlipidémie modifiait à la fois la rythmicité et l'expression des gènes circadiens. La perturbation circadienne induite par le régime alimentaire peut affecter le processus d'athérosclérose et certaines maladies cardiovasculaires aiguës.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2807425/>

Anses : L'association entre travail de nuit/posté et troubles cardiovasculaires est plausible sur la base des facteurs de risque examinés. Néanmoins, il faut noter qu'il existe des biais de sélection et d'information qui affectent la plupart des études. Ils sont liés à la définition et la quantification imprécises de l'exposition, la classification erronée des cas et des témoins, le type d'étude (transversale, longitudinale), les groupes / secteurs examinés, les critères de diagnostic, les méthodes de déclaration, les facteurs de confusion et de risque considérés, et l'« effet du travailleur en bonne santé » (vieillesse, recrutement, surveillance médicale périodique). Compte tenu des éléments de preuve apportés par les études épidémiologiques et les études expérimentales chez l'Homme examinées :

? l'effet du travail de nuit sur les maladies coronariennes (ischémie coronaire et infarctus du myocarde) est probable ;

? l'effet du travail de nuit sur l'hypertension artérielle et sa relation avec l'accident vasculaire cérébral ischémique sont possibles.

Athérosclérose :

Nous avons détecté une altération de l'expression des gènes de l'horloge circadienne et des gènes liés au métabolisme des lipides dans le foie et les tissus adipeux de souris athérosclérotiques manifestant pour la première fois un trouble de l'expression des gènes circadiens. Nous avons également observé un rythme circadien normal dans l'expression de Sirt1 et ses modifications dans le foie et les tissus adipeux de souris athérosclérotiques présentant un trouble de l'expression des gènes circadiens. Les mécanismes spécifiques qui sous-tendent ce phénomène doivent encore être étudiés. Nos résultats fournissent de nouvelles directions de recherche et posent une base théorique pour une étude plus approfondie de la relation entre l'horloge circadienne, les

troubles du métabolisme lipidique et l'athérosclérose.
<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/5438589/>

Mélatonine et infarctus du myocarde

Il a été démontré que la mélatonine, une hormone circadienne aux propriétés antioxydantes marquées, protège contre les lésions myocardiques dues à l'ischémie-reperfusion, en particulier lorsqu'elle est administrée pendant la période de reperfusion. La mélatonine a des propriétés cardioprotectrices via son piégeage direct des radicaux libres et son activité antioxydante indirecte. La mélatonine interagit efficacement avec diverses espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et elle régule également les enzymes antioxydantes et les enzymes pro-oxydantes. En outre, la mélatonine a démontré des propriétés d'abaissement de la pression artérielle, de normalisation du profil lipidique et d'anti-inflammation. L'absence de ces effets cardioprotecteurs due à des niveaux insuffisants de mélatonine pourrait être associée à plusieurs pathologies cardiovasculaires, dont la cardiopathie ischémique. Il a été démontré que les patients souffrant de syndrome coronarien aigu ou ayant subi un infarctus du myocarde présentaient des taux de mélatonine nocturne et une excrétion urinaire de 6-sulfatoxymélatonine réduits. Ces altérations pourraient se traduire par une augmentation du risque cardiovasculaire observé chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et présentant de faibles taux de mélatonine ; de plus, une mutation des récepteurs de la mélatonine pourrait augmenter le risque d'infarctus aigu du myocarde. Par conséquent, on s'attend à ce que l'administration de mélatonine puisse jouer un rôle cliniquement pertinent dans la pharmacothérapie des cardiopathies ischémiques ; une hypothèse soutenue par la faible toxicité et la grande sécurité de la mélatonine.

Une autre étude souligne que les aliments dont il a été démontré à plusieurs reprises qu'ils protègent contre les maladies cardiovasculaires contiennent tous de la mélatonine. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884595/>]

H5. Rythme circadien et obésité

Exposition nocturne à la lumière bleue et obésité

Une étude portant sur 100 000 femmes au Royaume-Uni a révélé que l'exposition à la lumière la nuit - même en tenant compte de tous les facteurs de confusion - était associée à l'obésité.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875371/>

Une étude de moindre envergure menée auprès de personnes âgées japonaises est parvenue à la même conclusion : les personnes exposées à la lumière la nuit présentaient un risque presque deux fois plus élevé de dyslipidémie et d'obésité.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118419/>

Une étude sur les animaux a montré qu'une exposition prolongée à la lumière (16 heures contre 12 heures) augmentait significativement le poids sans que la quantité de

nourriture consommée par l'animal ne change.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964318/>

Nous pouvons inverser l'obésité chez les animaux en modifiant la période d'éclairage.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694154/>

La mélatonine module l'obésité en affectant le microbiome intestinal.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694154/>

LUMIERE BLEUE ET POIDS

Dans Circadian Rhythm Connections, Part 1 : Troubles de l'humeur, j'ai expliqué comment la lumière à une longueur d'onde spécifique (~480nm, lumière bleue) frappe les photorécepteurs contenant de la mélanopsine dans nos yeux, signalant à nos gènes circadiens principaux (CLOCK, BMAL1) dans le cerveau qu'il fait jour.

Notre corps possède à la fois une forte horloge circadienne centrale dans le noyau suprachiasmatique du cerveau et des horloges périphériques dans nos organes. Ces horloges périphériques comprennent le rythme des fonctions du foie, du pancréas, etc. Les gènes de l'horloge centrale sont principalement entraînés par le cycle de la lumière et de l'obscurité, tandis que l'horloge périphérique du foie est remise à zéro plus rapidement ou entraînée par la prise de nourriture. Mais les gènes de l'horloge centrale affectent toujours les horloges périphériques.

La lumière joue également un rôle important dans la prise de poids. Bien que cela semble étrange, les recherches sur ce sujet semblent aboutir à une conclusion irréfutable : la lumière - qu'il s'agisse d'une exposition à une lumière vive pendant la journée ou d'une absence d'exposition à la lumière pendant la nuit - a un impact significatif sur notre poids.

Vous pensez peut-être que tous ces travailleurs postés mangent des sacs de Doritos toute la nuit. Peut-être. Mais même une lumière tamisée la nuit a été associée à une prise de poids dans des études sur les animaux qui tiennent compte du nombre de calories consommées.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770461/>

Une autre étude sur des souris a porté sur les effets d'une lumière faible la nuit (5 à 15 lux - comme une veilleuse) et a montré que des souris nourries avec le même nombre de calories prenaient du poids lorsqu'elles étaient exposées à une lumière faible ou forte la nuit.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2972983/>

La lumière tamisée de la nuit semble également avoir une incidence sur le poids humain. Une vaste étude a examiné la quantité de lumière dans une chambre à coucher la nuit et a établi une corrélation entre une quantité de lumière plus élevée et un IMC plus élevé[<https://academic.oup.com/aje/article/180/3/245/2739112>]. D'autres études ont montré à plusieurs reprises les mêmes résultats[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875372/>].

Notre monde moderne de cubicules et de travail en intérieur affecte également notre tour de taille. Des études montrent qu'il existe un lien entre l'augmentation de la lumière pendant la journée - en particulier la lumière extérieure pendant les heures du matin - et la perte de poids[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383113/>].

Une étude qui a suivi l'exposition à la lumière des personnes a conclu que "le fait d'avoir une majorité de l'exposition quotidienne moyenne à la lumière supérieure à 500 lux (MLiT500) plus tôt dans la journée était associé à un IMC plus faible"[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3973603/>] Une étude sur des personnes vivant dans les latitudes nordiques pendant l'hiver a révélé que la luminothérapie le matin augmentait la perte de poids et supprimait l'appétit[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429094/>].

Conseils de vie :

Dans cette optique, faites de l'extérieur le matin une priorité. Buvez votre café sous le porche, allez au travail à pied ou à vélo, faites votre pause matinale à l'extérieur et déjeunez dehors si possible.

La leptine.

Une dysfonction chronique du rythme circadien est suffisante pour induire une résistance à la leptine. Ceci a pour effet d'augmenter la masse grasseuse, exposant aux complications de l'obésité.

<https://stm.sciencemag.org/content/7/298/298ec131>

Quels sont les effets de la lumière nocturne sur les gens ? Le travail posté semble être un facteur de risque d'obésité. Une étude sur les travailleurs postés (hommes canadiens) a révélé une augmentation de 57 % du risque d'obésité[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650025/>]. Une autre étude sur les travailleurs postés (femmes infirmières coréennes) a révélé une augmentation de 63 % du risque d'obésité[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878177/>].

Vous pensez peut-être que tous ces travailleurs postés mangent des sacs de Doritos toute la nuit. Peut-être. Mais même une lumière tamisée la nuit a été associée à une prise de poids dans des études sur les animaux qui tiennent compte du nombre de calories consommées.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770461/>

Anses :

Plusieurs des études analysées, et notamment les études cas-témoins, montrent une association significative entre le travail posté incluant la nuit et la prise de poids. Les éléments de preuve apportés par les études épidémiologiques sont limités pour conclure à l'existence d'un effet.

Des études suggèrent que l'augmentation de la prise alimentaire (plutôt sucrée) serait une réponse homéostatique compensatoire à la privation de sommeil, qui s'observe lors du travail posté avec horaire de nuit.

Compte tenu des éléments de preuve apportés par les études épidémiologiques et les mécanismes plausibles des études expérimentales, l'effet du travail de nuit sur l'obésité et le surpoids est probable.

Une étude portant sur 93 femmes en surpoids a examiné les effets d'un petit-déjeuner ou d'un dîner plus calorique sur un régime de 12 semaines. Les résultats ont montré que les femmes ayant pris un petit-déjeuner plus riche en calories ont perdu 2,5 fois plus de poids que le groupe ayant pris un dîner plus riche en calories. Le groupe ayant pris un petit-déjeuner plus calorique a également vu ses triglycérides diminuer de 33 %, alors que le groupe ayant pris un dîner plus calorique a vu ses triglycérides augmenter.

De 20 à 50 % des travailleurs de nuit cesseraient leur activité professionnelle nocturne en raison de problèmes de santé.

De multiples mécanismes interviennent:

Notamment l'inégalité socio-économique qui retentit sur l'alimentation, l'activité physique.

Par ailleurs, le stress social, le travail isolé génèrent un sentiment d'insécurité surtout la nuit qui augmente le risque cardio-vasculaire.

Une variante bien étudiée de CLOCK ayant des effets très variés est le rs1801260 (G est l'allèle mineur pour l'orientation 23andMe, également connu sous le nom de 3111T/C). Les porteurs de l'allèle G présentaient un IMC plus élevé et une perte de poids moindre lors d'un régime hypocalorique dans une étude portant sur des patients obèses[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426985/>]. Ils perdent également moins de poids après une chirurgie bariatrique. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339606/>

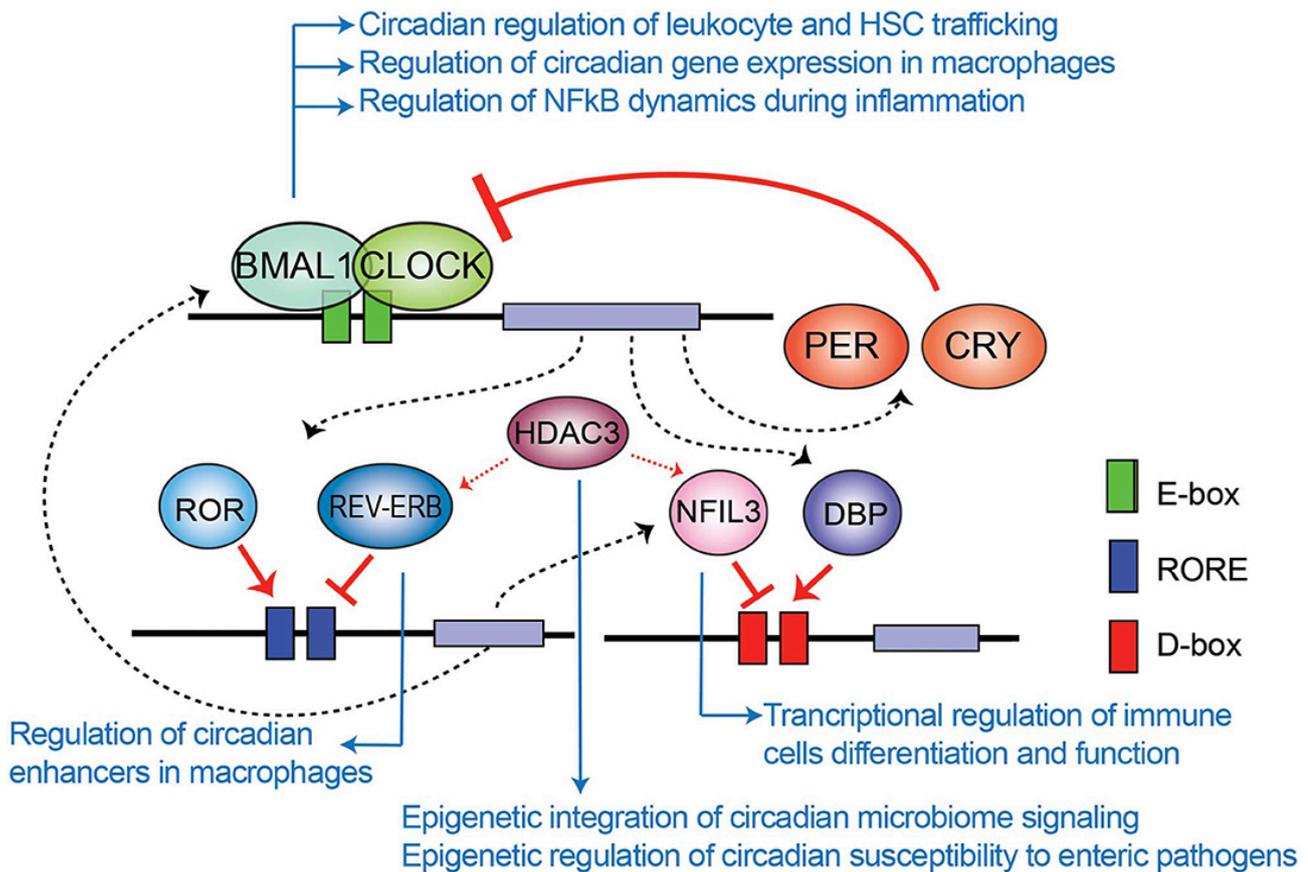
clock gene : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23631200/>

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00096/full>

H5. Le rythme circadien et la perte de poids

Il existe cinq éléments clés pour la perte de poids d'un point de vue circadien : Le moment des repas, l'exposition à la lumière, le sommeil, ce qu'il faut manger et quand, et les variantes génétiques. Tous ces éléments peuvent se conjuguer dans notre monde moderne pour vous donner une propension à prendre du poids - et tous peuvent être piratés pour vous aider à perdre du poids.

Le rythme circadien du système immunitaire :



1. Les macrophages et les lymphocytes jouent un rôle clé dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Les macrophages sont un type de gros globules blancs qui patrouillent et engloutissent les agents pathogènes étrangers, les débris cellulaires et les cellules cancéreuses. On les trouve dans tout l'organisme. Les lymphocytes, que l'on trouve dans la lymphe, sont un autre type de globules blancs et comprennent les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les lymphocytes sont fabriqués dans la région de la lymphe. Les cellules B sont fabriquées dans la moelle osseuse, et les macrophages sont également formés à partir de cellules souches de la moelle osseuse.

Les chercheurs ont découvert que la production de macrophages, de cellules B et de cellules T obéit à un rythme circadien inné. Les globules blancs sont libérés de la moelle osseuse au début de la phase de repos (la nuit pour les humains). Cela entraîne un pic de circulation sérique pour ces cellules immunitaires pendant la période de repos. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090048/>] Pendant la journée, ces cellules immunitaires migrent ensuite dans les tissus de l'organisme où elles vont faire leur travail, se défendant contre les agents pathogènes ainsi que contre le nettoyage cellulaire normal. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32117256/>]

Les niveaux de cortisol, ainsi que les cytokines inflammatoires, atteignent un pic au début de la phase active (première heure du matin) [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090048/>].

Vous voyez où je veux en venir : la période de repos de la nuit (c'est-à-dire le sommeil) est vitale pour la fonction immunitaire de votre corps le lendemain.

Non seulement il existe un rythme pour la production de nouveaux globules blancs, mais à l'intérieur des cellules, il existe également un rythme circadien. Les cellules T, un type de globules blancs produit dans le thymus, ont un rythme circadien à l'intérieur de la cellule. Ces oscillations sont contrôlées en partie par BMAL1, un gène central de l'horloge circadienne.[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778233/>] Les macrophages présentent également leur propre horloge interne, qui affecte la production de cytokines dans les cellules.[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955445/>]

En fait, il existe un rythme pour la circulation des globules blancs dans l'organisme, ainsi qu'un rythme à l'intérieur des cellules pour la production maximale de cytokines.
macos/deepLFree.translatedWithDeepL.text

On pense que le rôle de la mélatonine dans le vieillissement est double : activité antioxydante et stimulation du système immunitaire. La diminution de la mélatonine au cours du vieillissement est parallèle à la diminution de l'activité antioxydante et de l'immunosénescence.

Chez les animaux, il a été démontré que la restriction calorique prolonge la durée de vie. Il s'avère que la restriction calorique chez certains animaux préserve également le rythme de production de la mélatonine. Des études montrent également que l'administration de mélatonine exogène aux animaux augmente la durée de survie de la même manière que la restriction calorique[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1586370/>]. Toutes les études ne montrent pas ce phénomène, qui peut donc être spécifique à une espèce. Les études sur les souris montrent qu'elles vivent plus longtemps lorsqu'on leur donne de la mélatonine en complément tout au long de leur vie, à partir de l'âge adulte [https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1080/01926230390257885] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485648/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17349026/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876649/>] [réf].

Les études sur les animaux montrent également que la supplémentation en mélatonine (à partir de l'âge moyen ou avancé) prévient la diminution de la masse osseuse associée au vieillissement[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24617902/>]. Elle augmente également la fonction mitochondriale[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485648/>] La mélatonine est nécessaire pour bénéficier des avantages de l'exercice physique lors du vieillissement[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711171/>] La supplémentation en mélatonine double également la sensibilité à l'insuline chez les animaux vieillissants[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23565768/>].

Nous ne faisons pas d'études humaines sur la restriction calorique chronique pour prolonger la durée de vie - et il n'y a pas non plus d'études à long terme chez l'homme sur la mélatonine supplémentaire pendant plus de cinquante ans pour en connaître l'effet. Mais... il y a eu des études intéressantes sur des aspects spécifiques du vieillissement. Par exemple, une étude sur les leucocytes (une partie du système immunitaire) montre que la mélatonine contrecarre certains des effets du vieillissement. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21086186/>] Une autre étude souligne que les aliments

dont il a été démontré à plusieurs reprises qu'ils protègent contre les maladies cardiovasculaires contiennent tous de la mélatonine.[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884595/>]

Bien que je ne pense pas que la mélatonine soit une solution miracle pour prévenir tous les aspects du vieillissement, la plupart des études montrent un effet anti-âge global.

La mélatonine contre l'immunosénescence

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549369/>

Nous expliquons ici les actions antioxydantes et immunologiques de la mélatonine, fournissant ainsi des preuves de l'application potentielle de cette indoleamine comme "thérapie de remplacement" pour limiter ou inverser certains des effets des changements qui se produisent au cours de l'immunosénescence.

Selon cette étude, le vieillissement ne serait pas lié au ROS, mais aux dommages cellulaires de façon générale. Les dommages oxydatifs ne sont qu'un type de dommages.

La mélatonine contre le cancer du sein

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876649/>

Les actions anticancéreuses du signal circadien de la mélatonine dans les lignées cellulaires et les xénogreffes du cancer du sein humain impliquent fortement des mécanismes médiés par le récepteur MT1. Dans le cancer du sein humain à récepteur d'œstrogène alpha (ER α) positif, la mélatonine supprime l'expression de l'ARNm de ER α et l'activité transcriptionnelle de ER α via le récepteur MT1. La mélatonine régule également la transactivation d'autres membres de la superfamille des récepteurs nucléaires, des enzymes métabolisant les œstrogènes et l'expression des gènes fondamentaux de l'horloge et des gènes liés à l'horloge. En outre, la mélatonine supprime également le métabolisme aérobie des tumeurs (effet Warburg) et, par la suite, les voies de signalisation cellulaire essentielles à la prolifération cellulaire, à la survie des cellules, aux métastases et à la résistance aux médicaments. La mélatonine démontre une activité cytostatique et cytotoxique sur les cellules du cancer du sein qui semble être spécifique au type de cellule. La mélatonine possède également des actions anti-invasives/antimétastatiques qui impliquent plusieurs voies, notamment l'inhibition de p38 MAPK et la répression de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM). Des études ont démontré que la mélatonine favorise la stabilité génomique en inhibant l'expression des rétrotransposons LINE-1. Enfin, des recherches sur des modèles animaux et humains ont indiqué que la perturbation du signal circadien nocturne de la mélatonine induite par le LEN favorise la croissance, le métabolisme et la signalisation du cancer du sein humain et conduit les tumeurs du sein à une résistance endocrinienne et chimiothérapeutique. Ces données permettent de mieux comprendre et d'étayer les mécanismes qui sous-tendent la démonstration épidémiologique d'un risque élevé de cancer du sein chez les travailleurs de nuit et les autres personnes qui sont de plus en plus exposées aux LEN.

Mélatonine et immunité

La réponse de notre système immunitaire varie au cours des 24 heures. À certaines heures, nous pouvons être plus résistants pour combattre les virus ; à d'autres moments de la journée, nous pouvons être plus sensibles aux agents pathogènes.

Pour toute personne ayant voyagé sur plusieurs fuseaux horaires, cette modification de la réponse immunitaire n'est pas une surprise. Combien de fois vous êtes-vous adapté au décalage horaire, pour finalement attraper un rhume ou ne pas vous sentir bien ? De même, vous avez plus de risques de tomber malade si vous vous couchez tard, que ce soit avant les examens ou en travaillant de nuit de temps en temps.

Cet article présente des informations générales sur l'importance du rythme et de la synchronisation circadiens dans la réponse immunitaire de l'organisme en général, et dans la réponse aux virus tels que le COVID-19 et la grippe. Vous voulez simplement savoir ce qu'est le COVID-19 ?

Lorsqu'il s'agit d'une réponse immunitaire, l'équilibre est essentiel. Vous voulez que l'organisme combatte vigoureusement un agent pathogène, en éliminant les bactéries ou les virus désagréables. Mais... il ne faut pas que la réponse immunitaire soit trop forte (ou trop longue), ce qui entraînerait des dommages à vos propres cellules. La mélatonine module la réponse du système immunitaire.

Votre réponse immunitaire varie en fonction de votre rythme circadien. En général, votre organisme est préparé à une réponse du système immunitaire pendant la journée, la production de cellules du système immunitaire étant moindre la nuit[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33372990/>].

1. Mélatonine et réponse inflammatoire

la pathogenèse de différentes maladies inflammatoires implique également les inflammasomes, des complexes multiprotéiques intracellulaires qui médient l'activation des caspases inflammatoires, induisant ainsi la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Cette revue donne tout d'abord un aperçu de l'importance croissante de la mélatonine dans les états pathologiques à médiation inflammatoire et se concentre ensuite sur ses rôles et ses effets protecteurs contre l'activation des inflammasomes et, en particulier, de l'inflammasome NLRP3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643098/>

Les recherches montrent que la mélatonine stimule la production de plusieurs types de cellules du système immunitaire, notamment les cellules tueuses naturelles (cellules NK - Natural Killer) et les cellules CD4+. Ces deux types de cellules diminuent avec l'âge (tout comme la mélatonine). Une supplémentation en mélatonine peut donc contribuer à améliorer la fonction immunitaire des personnes âgées[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1325257/>].

Il est toutefois important de noter que la mélatonine agit également pour moduler la réponse immunitaire. Lorsque la réponse immunitaire est hyperactive, la mélatonine

réduit les médiateurs inflammatoires et l'infiltration des neutrophiles[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645767/>].

Mélatonine et infections virales

En 1926, Berman a signalé une meilleure résistance aux maladies infectieuses chez des chatons nourris pendant deux ans avec des extraits de glande pinéale de jeunes taureaux. Ainsi, le lien entre la glande pinéale et l'immunité était déjà établi avant la découverte de la mélatonine en 1958 par Aaron Lerner.

Il a été démontré que, dans le cas d'une infection virale, la mélatonine réduit la mortalité et retarde l'apparition de la maladie chez les animaux infectés.

1. COVID

Une étude récente a montré que les personnes prenant de la mélatonine en complément étaient 28% moins susceptibles d'être testées positives pour le COVID-19. [<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000970>]

En plus de soutenir le système immunitaire, la mélatonine pourrait interagir avec l'une des protéines du virus du SRAS-CoV-2.[<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0240149>] Une étude basée sur un réseau prédit également que la mélatonine devrait diminuer le risque de cas positifs de COVID-19.[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350981/>] Des essais contrôlés par placebo devraient nous en dire plus bientôt sur la question de savoir si la mélatonine réduit les infections par le SRAS-CoV-2. Des essais cliniques en cours étudient les suppléments de mélatonine par voie orale comme moyen de prévention du COVID-19.

2. Herpes

D'autres études soulignent les avantages d'une supplémentation en mélatonine dans les infections virales également. Un essai clinique montre que la mélatonine associée à du magnésium, du phosphate et des acides gras est légèrement plus efficace contre l'herpès simplex 1 qu'un médicament standard[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18410585/>][réf]

Des études sur les animaux montrent que l'heure de la journée a une grande importance dans la réplication virale de l'herpès et de la grippe. Les souris infectées juste avant la phase de repos (juste avant le coucher des souris ;-) présentaient une réplication virale 10 fois supérieure à celle des souris infectées au début de leur phase active. De plus, chez les souris dont le gène BMAL1 (horloge circadienne centrale) était désactivé, la réplication virale était plus élevée, quelle que soit l'heure à laquelle elles étaient infectées par l'herpès simplex 1 ou la grippe[réf].

3. Grippe

Des études sur les animaux montrent que l'heure de la journée a une grande importance dans la réplication virale de l'herpès et de la grippe. Les souris infectées juste avant la phase de repos (juste avant le coucher des souris ;-) présentaient une réplication virale 10 fois supérieure à celle des souris infectées au début de leur phase active. De plus, chez les souris dont le gène BMAL1 (horloge circadienne centrale) était désactivé, la réplication virale était plus élevée, quelle que soit l'heure à laquelle elles étaient infectées par l'herpès simplex 1 ou la grippe[<https://www.pnas.org/content/early/2016/08/10/1601895113.abstract>].

4. VHC

Une étude cellulaire a montré que PER2 aide à contrer la réplication virale de l'hépatite C. PER2 est un gène circadien essentiel qui est fortement exprimé la nuit chez l'homme[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620463/>].

5. VRS

Des études animales et cellulaires montrent que la mélatonine est bénéfique dans les myocardites virales et les infections par le VRS. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256303/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256303/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18312297/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256258/>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405774/>]

Dans un modèle viral de maladie aiguë des voies respiratoires, des études animales montrent que le rythme circadien est également important. Les chercheurs ont soumis des souris au décalage horaire (ils ont perturbé leur rythme circadien en modifiant l'éclairage) et ont constaté que les souris étaient plus sensibles à la bronchite virale et à la réplication du virus. La même étude a montré que la délétion du gène BMAL1 (gène de l'horloge centrale) entraînait également une susceptibilité accrue aux problèmes des voies respiratoires dus aux virus. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5638664/>].

5. West Nile virus

Dans des études animales utilisant des souris stressées auxquelles on a administré le virus du Nil occidental, la mélatonine avant l'infection et poursuivie 10 jours après l'infection a réduit la mortalité et la virulence de la maladie.

6. À l'étude contre Ebola

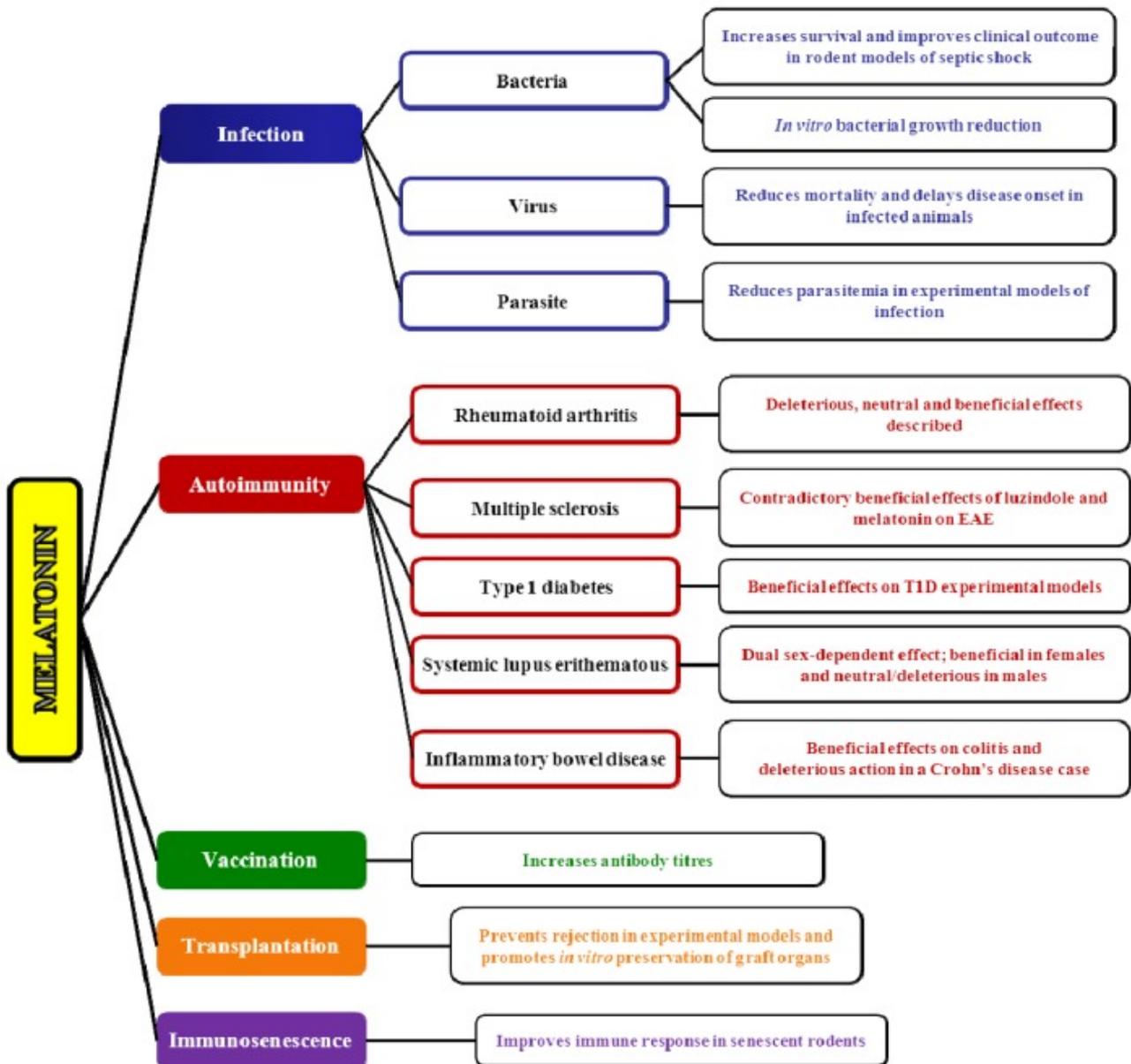
La mélatonine a été proposée dans des études de recherche comme pouvant être potentiellement utile contre le virus Ebola[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645767/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25262626/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25611054/>].

Malheureusement, la production de mélatonine par la glande pinéale diminue avec le vieillissement, car la glande pinéale se calcifie. On pense que la diminution des niveaux de mélatonine avec l'âge est l'une des causes du déclin de la santé à un âge avancé[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5643098/>].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645767/>

Rythme circadien et maladies respiratoires

Avec l'âge, les niveaux de NAD⁺ diminuent. Bien qu'il y ait encore beaucoup de recherches à faire sur ce sujet, l'interaction entre NAD⁺, SIRT1 et le rythme circadien pourrait être importante dans la prévention des maladies, notamment des maladies respiratoires. Ce document de recherche donne un bon aperçu de la manière dont le



NAD⁺ et la SIRT1 interagissent avec le système circadien dans les maladies des voies respiratoires.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910271/>

Rythme circadien et cigarette

Les altérations des fonctions du rythme circadien dans les poumons dues à la fumée de cigarette et au vapotage peuvent augmenter le risque d'une infection respiratoire plus grave. Si la plupart d'entre nous savent que fumer n'est pas bon, les modifications des gènes de l'horloge dues au vapotage peuvent être assez importantes ici aussi [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910271/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811401/>].

Changements circadiens chez les fumeurs et les BPCO :

Les patients atteints de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive, emphysème) présentent un risque beaucoup plus élevé de problèmes liés à la grippe, au rhinovirus, au VRS et au coronavirus. Les recherches montrent que 50 à 70 % des problèmes aigus (c'est-à-dire des problèmes du type "rendez-vous chez le médecin ou à l'hôpital") liés à la BPCO sont dus à des infections virales. La diminution circadienne de la capacité pulmonaire (CVF) qui se produit aux premières heures du matin coïncide avec les visites aux urgences des personnes atteintes de BPCO[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413879/>].

Les chercheurs ont modélisé la BPCO chez des souris en utilisant une exposition chronique à la fumée de cigarette. Ils ont ensuite exposé les souris à la grippe A. Comme on pouvait s'y attendre, les souris exposées de façon chronique à la cigarette ont réagi moins bien à la grippe que les souris témoins qui ne fumaient pas. Lorsque les souris ont été exposées à la grippe, les souris non fumeuses avaient un rythme circadien quelque peu altéré (cycle d'activité et de repos), mais les souris exposées à la fumée de cigarette avaient une altération significative de leur cycle d'activité et de repos. En fait, elles étaient tout aussi actives le jour que la nuit. (Les souris sont nocturnes...) Les chercheurs ont constaté que l'expression génétique du rythme circadien central était modifiée dans les poumons des souris exposées à la grippe et que les modifications de l'expression génétique étaient beaucoup plus importantes chez les souris exposées à la fumée de cigarette[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413879/>].

Vous pensez peut-être que le vapotage est la solution ici... Il s'avère que les e-cigarettes modifient également les gènes de l'horloge circadienne centrale dans les poumons[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811401/>].

Qu'arrive-t-il au système immunitaire lorsque l'on travaille de nuit ?

Une étude (chez l'homme) a examiné le rythme de production des cellules immunitaires et le rythme des cytokines (IL-6, TNF-alpha et IL-1B) chez les participants à l'étude pendant un horaire normal orienté vers le jour, puis après trois jours de travail de nuit. Dans le cas d'un horaire normal orienté vers le jour, il y avait deux pics : un pic de production de cytokines pendant la nuit et un autre pic pendant la journée en raison d'une plus grande proportion de cellules immunitaires dans les tissus.

Lorsque les participants à l'étude ont été soumis pendant trois jours à un horaire orienté vers la nuit (c'est-à-dire au travail de nuit), le pic de production de cytokines a été partiellement déplacé, mais le pic de la proportion de cellules immunitaires n'a pas changé. Une partie du rythme immunitaire s'est donc adaptée au nouvel horaire, mais pas l'autre. L'étude conclut : "Cela a conduit à une désynchronisation des paramètres immunitaires rythmiques, ce qui pourrait contribuer au risque accru d'infection, de maladies auto-immunes, de troubles cardiovasculaires et métaboliques, et de cancer signalé chez les travailleurs postés »[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873990/>].

Si le rythme circadien impacte notre système immunitaire (donc notre réponse aux infections), il y a aussi les infections qui impactent notre rythme circadien! Cela va dans les deux sens.

Les parasites et les virus qui altèrent notre système circadien

Il ne s'agit pas ici d'une voie à sens unique où le rythme circadien humain est la seule chose qui compte dans la lutte contre les agents pathogènes. Cela va dans les deux sens - certains agents pathogènes peuvent altérer le rythme circadien de l'hôte et ainsi provoquer une aggravation de la maladie.

La maladie du sommeil est une maladie tropicale que plus de 10 000 personnes par an contractent en Afrique subsaharienne. Elle est causée par le parasite *Trypanosoma brucei*. La raison pour laquelle cette maladie vraiment terrible est appelée "maladie du sommeil africaine" est que le parasite provoque chez les gens une altération des cycles de sommeil et d'éveil. En 2018, des chercheurs ont découvert que le parasite perturbe en fait le rythme circadien normal de l'organisme. Il provoque une altération des cycles veille/sommeil et des cycles de température corporelle en raccourcissant la période de l'horloge circadienne centrale [<https://www.nature.com/articles/s41467-017-02484-2>].

Des études montrent également que des virus tels que le virus herpès simplex 1 affectent la transcription de différents gènes, dont les gènes circadiens centraux, CLOCK et BMAL1 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738950/>].

Une étude sur le coronavirus canin (pas la même souche que COVID-19) a montré que l'infection virale provoquait des modifications de l'expression des sirtuines. Les sirtuines, en particulier SIRT1, peuvent agir dans le noyau pour activer et désactiver d'autres gènes. La SIRT1 joue un rôle important dans la défense des cellules et la résistance à la mort cellulaire (apoptose). SIRT1 est une protéine dépendante du NAD+ [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210785/>] (En savoir plus sur SIRT1 et le NAD+)

Mélatonine et système immunitaire : agent double

- nécessaire avant de tomber malade

La mélatonine de la glande pinéale est vitale pour le système immunitaire - et est également affectée par le système immunitaire. Il s'agit d'une voie à double sens. Des études ont montré que l'interféron-gamma augmente la production de mélatonine, et que d'autres signaux du système immunitaire peuvent supprimer la mélatonine. Des études sur le sepsis montrent que la mélatonine peut être bénéfique pour réduire la production excessive de cytokines et restaurer la fonction mitochondriale. De nombreuses études animales montrent que la mélatonine renforce la fonction immunitaire avant la stimulation, mais qu'elle peut également atténuer une réponse immunitaire excessive [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148926/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264213/>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645767/>].

Par exemple, cette étude recommande l'adjonction de mélatonine en cas de sepsis grave.

- nécessaire pour moduler la réponse immunitaire

En d'autres termes, la mélatonine est nécessaire avant de tomber malade pour assurer le bon fonctionnement de votre système immunitaire, et une fois que vous êtes malade, la mélatonine peut maintenir la fonction de votre système immunitaire au bon niveau.

Mélatonine et reproduction

1. Augmente fécondité
2. Augmente grossesse

Mélatonine et physiologie de la reproduction

Les ROS produits dans les follicules, en particulier pendant le processus d'ovulation, ont été éliminés par la mélatonine, et la réduction du stress oxydatif peut être impliquée dans la maturation des ovocytes et le développement de l'embryon (Figure 4). Cette étude clinique a démontré que le traitement par mélatonine des femmes infertiles augmente les concentrations intra-folliculaires de mélatonine, réduit les dommages oxydatifs intra-folliculaires et **augmente les taux de fécondation** et de **grossesse**. Il convient de noter que le traitement à la mélatonine pourrait devenir un nouveau remède pour améliorer la qualité des ovocytes chez les patientes souffrant d'infertilité, ce qui est conforme à l'étude la plus détaillée qui a été rapportée récemment [63]. La sécurité de la mélatonine exogène pour les humains a été démontrée dans de nombreuses études [64, 65]. Il a également été rapporté que la mélatonine n'avait pas d'effets néfastes sur le développement des embryons de souris et de rats lors de tests de toxicité réalisés in-vitro et in-vivo [58, 66, 67].

Cet effet permet notamment la maturation des follicules dans les ovaires.

Représentation schématique des rôles présumés de la mélatonine dans le follicule antral ovarien. La mélatonine, sécrétée par la glande pinéale, est absorbée par le sang dans le fluide folliculaire. Les ROS produits dans les follicules, en particulier lors du processus d'ovulation, ont été éliminés par la mélatonine, et la réduction du stress oxydatif peut être impliquée dans la maturation des ovocytes et le développement de l'embryon.

<https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-2215-5-5>

Mélatonine et masse osseuse

La mélatonine est également importante pour la santé de la masse osseuse. Des études animales montrent qu'une production réduite de mélatonine par la glande pinéale entraîne une faible masse osseuse et qu'une déficience du récepteur MT2 de la mélatonine entraîne également une faible masse osseuse. La diminution de la masse osseuse est due à une diminution des ostéoblastes, qui forment le nouvel os [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575491/>].

Les études sur les animaux montrent qu'une supplémentation en mélatonine diminue la perte osseuse normale " post-ménopausique " [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29804160/>].

Les effets de la mélatonine, cependant, peuvent être plus à long terme qu'un retournement rapide. Une étude de six mois sur des femmes périménopausées a montré que 3 mg de mélatonine par nuit n'avaient pas d'effet statistique sur les scores de densité osseuse [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22220591/>].

Un essai clinique d'un an sur des femmes ménopausées souffrant d'ostéopénie a montré que la mélatonine augmentait effectivement la densité minérale osseuse (DMO). Il est intéressant de noter que cette augmentation semblait dépendre de la dose. Les femmes prenant 3 mg de mélatonine par nuit ont vu leur DMO fémorale augmenter de 2,3 %, ce qui était supérieur à l'augmentation de 0,5 % observée dans le groupe prenant

1 mg par jour. Les deux groupes de suppléments ont toutefois obtenu de meilleurs résultats que le groupe placebo[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26036434/>].

Mélatonine et santé dentaire

La mélatonine agit à la fois sur la santé osseuse de la mâchoire et comme anti-inflammatoire pour diminuer l'inflammation parodontale.

En cas de maladie parodontale (inflammation des gencives), il existe une corrélation inverse entre les niveaux de mélatonine dans la salive et le degré d'inflammation. De plus, les niveaux de mélatonine salivaire sont plus élevés (en moyenne) chez les personnes sans maladie des gencives, par rapport aux personnes atteintes de parodontite ou de gingivite[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945031/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23033974/>].

La mélatonine est également importante pour la santé des os de la mâchoire. De nombreuses études animales montrent clairement qu'une supplémentation en mélatonine contribue à augmenter la croissance osseuse autour des implants. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412446/>]

Un essai clinique a révélé que 6 mg de mélatonine en complément diminuaient l'inflammation (IL-6) et réduisaient les saignements des gencives chez les diabétiques de type 2 atteints de maladie parodontale [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328031/>].

Mélatonine et comportement sexuel

H5. Rythme circadien et infertilité

Nous avons choisi de commencer par cette notion, car la fertilité et l'heureux évènement qui la suit sont le commencement du monde.

L'infertilité touche environ 9% des couples [1] et les facteurs masculins contribuent à environ la moitié d'entre eux [2]. Environ un tiers des cas d'infertilité sont inexplicables (infertilité masculine idiopathique), principalement en raison de notre mauvaise compréhension des mécanismes moléculaires de base qui sous-tendent la fertilité masculine [3], [4]. On estime que des facteurs génétiques sont impliqués dans la pathogenèse de 50 % des hommes atteints d'infertilité masculine idiopathique [5]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601062/>

Nous fournissons des preuves que la variabilité génétique du gène CLOCK pourrait être associée à l'infertilité masculine, ce qui nécessite une confirmation supplémentaire et des recherches mécanistiques.

H4. Rythme circadien et accidentologie

Accidentologie et pathologie traumatique

Les travaux étudiés montrent que la fréquence et la gravité des accidents survenant lors du travail posté incluant la nuit sont généralement augmentées. Cette situation s'explique à la fois par les mécanismes physiologiques impliqués (sommolence, dette de sommeil, chronobiologie), mais aussi par des facteurs organisationnels, environnementaux (conditions de travail), et managériaux.

Effets sur le travail :

- effets cognitifs
- accidentologie (accidents de travail et accidents de trajet)

- fiabilité
- performance
- activité de travail

Il semble que nous passons près de 90 % de notre vie dans un environnement intérieur, quel qu'il soit.

H4. Rythme circadien et santé mentale

La santé mentale de la population n'a jamais été autant malmenée que ces dernières années.

En mars 2020, 26.7% des plus des 18 ans souffraient d'un état anxieux, soit le double du taux observé en 2017.

En avril 2020, le taux de dépression était de 20%, et la fréquence des problèmes de sommeil de 67%.

https://www.data.gouv.fr/en/datasets/donnees-denquete-relatives-a-levolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-lepidemie-de-covid-19-coviprev/#_

En conséquence, deux classes thérapeutiques de médicaments ont vu leur consommation accrues de façon drastique et persistante : les anxiolytiques, et les hypnotiques. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-de-ville-en-france-rapport4/>

La première cause de cette augmentation apparaît bien sûr sous la lumière du défi sanitaire mondial. Cependant, devant la fréquence et la persistance de ces troubles depuis plusieurs décennies, nous partons du postulat que les enjeux sanitaires ne peuvent constituer la seule explication à ces chiffres.

D'où notre première question.

Êtes-vous d'accord pour affirmer que votre santé mentale dépend avant tout de votre quotidien?

Or, existe-t-il quelque-chose qui régit plus profondément ce dernier que votre rythme circadien?

D'où notre seconde question.

À quel point la qualité de votre rythme circadien détermine-t-elle l'état de votre santé mentale?

Vous vous en doutez : la science des rythmes circadiens va bien au-delà du simple conseil habituel selon lequel il faut bien dormir. Si le rythme circadien affecte votre sommeil, il va aussi bien plus loin dans votre vie.

H5. Mélatonine et système nerveux

Régénération des nerfs :

Une étude animale a montré que la mélatonine associée au sulfate de chondroïtine ABC contribuait à régénérer les nerfs endommagés dans la région C5-C7 du cou. La mélatonine agit comme un agent anti-inflammatoire qui élimine les radicaux libres, réduit l'œdème au niveau du site de la blessure et réduit la dégénérescence nerveuse. Le sulfate de chondroïtine est le principal composant des cicatrices gliales, et l'enzyme

chondroïtine sulfate ABC le réduit [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301163/>].

Une autre étude animale a utilisé la mélatonine pendant six semaines sur des blessures du nerf sciatique. Les résultats ont montré que la mélatonine administrée pendant la période d'obscurité augmentait la fonction nerveuse du nerf sciatique ainsi que la SOD et le facteur de croissance neurale [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379119/>].

Mélatonine et peau

La peau est le plus grand organe du corps, une barrière protectrice contre le monde extérieur et les toxines. Les cellules de la peau peuvent synthétiser la mélatonine, et la quantité de mélatonine dépend de l'origine ethnique, du sexe, de l'âge. Les Afro-Américains présentent les taux les plus élevés de mélatonine. L'exposition aux rayons UV-B stimule la mélatonine, qui agit comme un antioxydant dans la peau. Elle le fait notamment en favorisant la production de glutathion [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693733/>] Et oui, certaines entreprises produisent aujourd'hui des crèmes pour la peau qui contiennent de la mélatonine. L'un des effets secondaires est que la mélatonine augmente la mélanine, ce qui assombrit la peau.

Mélatonine et métabolisme du fer

Une étude animale a montré que la mélatonine diminuait les effets de la surcharge en fer sur les os et la mort des cellules souches [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28415572/>] Cela est logique car la mélatonine est un chélateur de fer bien connu [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12662350/>] [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571630/>].

Mélatonine et fertilité

Les ovaires et les cellules folliculaires contiennent des niveaux élevés de mélatonine. L'un des aspects de l'augmentation de l'infertilité due au vieillissement est l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène dans le follicule et l'ovocyte. Cela diminue la qualité des ovules, ce qui entraîne souvent des problèmes d'infertilité. La mélatonine a été utilisée dans des essais cliniques pour augmenter la qualité des embryons chez les femmes subissant une FIV, et elle a été utilisée dans plusieurs études sur des femmes atteintes de SOPK pour normaliser les hormones et augmenter la qualité des ovules.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628045/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507336/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28558523/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164374/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3296634/>

La mélatonine peut également jouer un rôle en empêchant le corps de la mère de rejeter le fœtus [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164374/>]

Mélatonine et microbiote intestinal

Il est logique que la mélatonine ait un effet sur les microbes intestinaux puisqu'elle est à la fois un antioxydant et un modulateur immunitaire. Des études montrent qu'une supplémentation en mélatonine modifie la composition du microbiome intestinal, réduit

le poids, diminue la stéatose hépatique et réduit l'inflammation de bas grade[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199741/>] Une autre étude animale a montré que la mélatonine non seulement modifie le microbiome intestinal mais améliore également la barrière intestinale et augmente la motilité gastro-intestinale.

Mélatonine et infections

La cardiomyopathie causée par une infection virale (Coxsackievirus B3), est prévenue par une supplémentation en mélatonine[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564119/>] De nombreuses infections parasitaires s'améliorent avec la mélatonine, notamment le paludisme, la toxoplasmose et la trypanosomiase[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29136773/>] Un prétraitement à la mélatonine diminue les dommages causés aux poumons lors d'une infection par le VRS[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850896/>]

Mélatonine et migraines

Un essai randomisé contrôlé par placebo a montré que la mélatonine (3 mg/nuit) pendant 12 semaines était supérieure au placebo pour la prévention des migraines. Elle était également légèrement supérieure à 25 mg/jour d'amitriptyline (antidépresseur tricyclique couramment prescrit pour la prévention des migraines).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165014/>

Un essai clinique contrôlé par placebo a comparé la mélatonine à l'amitriptyline (médicament sur ordonnance contre la migraine) pour la prévention de la migraine. Les participants à l'étude ont pris 3 mg de mélatonine tous les soirs pendant 4 semaines. Les résultats ont montré que la mélatonine réduisait la fréquence des migraines de 50 %, avec des performances légèrement supérieures à celles de l'amitriptyline et moins d'effets secondaires[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27165014/>]. Des résultats similaires ont également été obtenus en comparant la mélatonine au valproate[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800342/>].

Mélatonine et reflux gastro-œsophagien

Des recherches montrent que les personnes souffrant de reflux gastrique (brûlures d'estomac, RGO) ont des niveaux de mélatonine plus faibles en moyenne que les témoins sains[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218759/>][<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-10-7>].

Une supplémentation en mélatonine peut-elle aider à lutter contre les brûlures d'estomac ?

Un essai contrôlé a testé les avantages des suppléments de mélatonine chez les personnes souffrant de RGO. L'essai a comparé un groupe témoin à trois groupes : mélatonine seule, oméprazole (Prilosec) seul, ou une combinaison de mélatonine et d'oméprazole. L'association de mélatonine (3 mg) et d'oméprazole a permis de soulager plus rapidement les symptômes (4 semaines). Il est toutefois important de noter qu'après 8 semaines de supplémentation en mélatonine (3 mg, seule), tous les participants ont vu leurs symptômes de brûlure d'estomac disparaître. <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-10-7>

Une autre étude randomisée a révélé que les personnes utilisant une combinaison de mélatonine avec du l-tryptophane et des vitamines B avaient une inversion complète du RGO après 40 jours. Cette association s'est avérée plus efficace que l'oméprazole (20 mg) dans le cadre de l'essai. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-079X.2006.00359.x>

La fonction mitochondriale dépend de la mélatonine

Les mitochondries produisent l'énergie, stockée sous forme d'ATP, qui alimente la fonction cellulaire. Les mitochondries peuvent produire de la mélatonine pour l'utiliser à l'intérieur de la cellule. La mélatonine agit comme un piègeur de radicaux libres, régulant la génération de radicaux libres dans les mitochondries [<https://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2439/htm>].

Des études cellulaires montrent que la mélatonine stoppe la fission mitochondriale tout en améliorant la mitophagie (élimination des mitochondries endommagées) dans les cellules du foie [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28981157/>] Dans les cellules du cerveau, "la supplémentation en mélatonine réduit la mort cellulaire et restaure la fonction mitochondriale par la régulation de l'autophagie" [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30157259/>] En cas d'insuffisance hépatique induite par un virus, la mélatonine module la mitophagie, préservant ainsi la fonction mitochondriale en cas de besoin [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468679/>] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7582936/>].

Dermatite atopique : Un essai clinique mené sur des enfants atteints de dermatite atopique (eczéma) a révélé que 3 mg de mélatonine par nuit réduisaient considérablement l'éruption cutanée. Elle a également aidé les enfants à s'endormir 21 minutes plus vite [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26569624/>].

Taux de glucose dans le sang : Une méta-analyse récente montre qu'une supplémentation en mélatonine réduit la glycémie à jeun. De plus, elle augmente la sensibilité à l'insuline, mais elle n'influence pas les niveaux d'insuline globaux [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396207/>].

La pression artérielle : Une autre méta-analyse a regroupé les données des essais cliniques sur la pression artérielle et la supplémentation en mélatonine. Les résultats ont montré que les suppléments de mélatonine réduisent (un peu) la tension artérielle chez les personnes souffrant d'hypertension. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30861561/>]

Domages à l'ADN : Un essai portant sur la prise de 20 mg/jour de mélatonine chez des athlètes pratiquant un entraînement par intervalles à haute intensité a permis de réduire les lésions de l'ADN [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29165732/>].

Mélatonine, Inflammation et obésité :

Une inflammation de bas grade est associée à l'obésité. Un essai contrôlé par placebo a révélé que 6 mg de mélatonine en complément diminuaient les marqueurs inflammatoires (TNF-alpha, IL-6 et CRP) chez les femmes obèses. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25126957/>] Une méta-analyse d'un tas d'études a révélé que la mélatonine réduit systématiquement la CRP et l'IL-6 chez les personnes atteintes du syndrome métabolique. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907916/>]

Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en mélatonine (associée à un régime alimentaire) augmente la perte de poids.[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26327875/>]

H5. Le rythme circadien et la cognition

...

Impact sur la cognition et la vigilance

La maladie d'Alzheimer

:

On pense que le stress oxydatif est l'une des causes de la maladie d'Alzheimer, en raison des dommages causés au cerveau par les radicaux libres. On a constaté une augmentation de l'oxydation des lipides dans les cerveaux autopsiés de la maladie d'Alzheimer. L'autre cause présumée de la maladie d'Alzheimer est l'accumulation de plaques de β -amyloïde dans le cerveau.

Les études sur les animaux sont assez impressionnantes quant à la capacité de la mélatonine à réduire les plaques de β -amyloïde et à les éliminer du cerveau. Certaines études montrent une prévention de la maladie d'Alzheimer et même une amélioration des fonctions cognitives par rapport au groupe témoin. Les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer montrent également que la supplémentation en mélatonine augmente le glutathion et la SOD, deux importantes enzymes antioxydantes, dans le cerveau. La supplémentation en mélatonine seule n'a toutefois pas suffi à ramener les souris atteintes de la MA à des niveaux de contrôle normaux, mais les améliorations étaient significatives[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907977/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16337883/>][<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637859/>][<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-079X.2004.00121.x>].

Une autre étude utilisant un modèle murin de la MA a révélé que la mélatonine réduisait les signes de la maladie d'Alzheimer, y compris les déficits cognitifs. L'étude a révélé que l'effet de la mélatonine n'était pas dû aux récepteurs de la mélatonine mais agissait plutôt de manière indépendante des récepteurs pour éliminer la plaque de β -amyloïde[<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-015-0027-6>].

Outre l'élimination des plaques de β -amyloïde, la mélatonine peut également protéger contre la maladie d'Alzheimer en réduisant les ROS dans les mitochondries des cellules cérébrales[<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-079X.2004.00181.x>], ce qui pourrait être la clé, plutôt que l'élimination de la β -amyloïde. Il n'est pas certain que l'accumulation de β -amyloïde soit à l'origine de la maladie d'Alzheimer ou qu'elle soit présente en même temps que celle-ci.

Une autre théorie de la maladie d'Alzheimer semble être causée, en partie, par une altération de la signalisation de l'insuline dans le cerveau. Certains chercheurs l'appellent le "diabète de type 3" du cerveau. Dans les études sur les animaux, la mélatonine a

montré qu'elle diminuait la résistance à l'insuline du cerveau[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050371/>].

Les niveaux de mélatonine diminuent avec le vieillissement alors que le risque d'Alzheimer dépend fortement du vieillissement. Des études utilisant une lumière constante pour diminuer la production de mélatonine montrent qu'elle provoque des dommages semblables à ceux de la maladie d'Alzheimer dans les cellules, tout en augmentant le besoin d'antioxydants tels que la SOD et la monoamine oxydase[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19221418/>].

Un certain nombre d'études et de revues récentes soulignent le rôle d'une faible production de mélatonine et d'une perturbation du rythme circadien dans l'accumulation de la plaque de β -amyloïde[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31102663/>].

Quels sont donc les résultats des études humaines qui ont utilisé une supplémentation en mélatonine à long terme pour prévenir la maladie d'Alzheimer ? Eh bien, il ne semble pas y avoir d'études sur ce sujet... Presque toutes les études sur la maladie d'Alzheimer se concentrent sur la prévention de l'aggravation de la maladie une fois qu'elle a été diagnostiquée - plutôt que d'empêcher la MA de se produire en premier lieu.

Il existe un certain nombre d'essais sur l'utilisation de suppléments de mélatonine pour résoudre les problèmes de sommeil associés à la maladie d'Alzheimer. La durée des essais cliniques sur la mélatonine varie de 10 jours à 6 mois. Ils montrent certains effets positifs sur la qualité du sommeil, mais ils ne montrent pas que les suppléments de mélatonine inversent les déficits cognitifs de la MA [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645169/>].

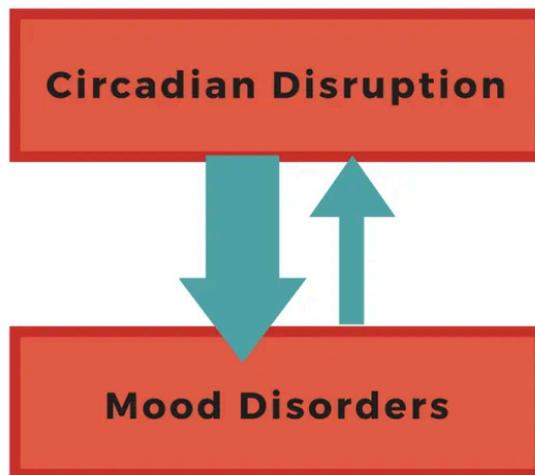
Un essai contrôlé par placebo portant sur la prise pendant six mois de 2 mg de mélatonine à libération prolongée chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer légère à modérée a montré des résultats positifs sur les performances cognitives par rapport au placebo. L'utilisation de la mélatonine n'a pas soudainement guéri la MA, mais elle a permis de diminuer la perte de cognition[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24971004/>].

20% de la population active travaille en horaires décalés ou de nuit: plusieurs accidents industriels résultant d'erreurs humaines en fin de nuit: Bhopâl, Tchernobyl...

Les patients atteints de démence ont également trouvé la lumbinothérapie efficace[réf].
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509051/>

dementia

Mieux comprendre les relations entre sommeil et santé



Le sommeil n'a pas encore livré tous les secrets : En matière de mémorisation, les données expérimentales ont pour l'heure des difficultés à distinguer le rôle spécifique de chacune des phases de sommeil sur ce processus. Si le sommeil lent semble bien impliqué dans les processus de mémorisation, le sommeil paradoxal ne serait pas en reste : en effet, il constitue la majeure partie du temps de sommeil des nouveau-nés et des enfants en bas âge. Et le perturber ou le supprimer engendre des troubles de l'architecture cérébrale chez le rat. De plus en plus de données permettent donc aujourd'hui de lui attribuer un rôle grandissant dans certains processus de mémorisation, et notamment ceux de la mémoire déclarative ou consciente.

Parallèlement, des études ont pointé un lien entre troubles du sommeil et altération des capacités cognitives, via une présence accrue de **plaques séniles**

à l'imagerie. Le lien entre le sommeil et la capacité à évacuer les toxines du tissu cérébral a été ainsi démontré. Toutefois, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués est aujourd'hui nécessaire. Elle permettra notamment de déterminer si les troubles cognitifs sont liés aux troubles du sommeil, ou si ce sont ces derniers qui favorisent à terme le déclin cognitif. Un problème d'œuf et de poule en somme, qui n'est d'ailleurs pas unique : les données épidémiologiques suggèrent aussi un lien entre sommeil et dépression : les troubles du sommeil rendent-ils les personnes vulnérables au risque de dépression ou bien la dépression influence-t-elle la qualité du sommeil ? De même, des observations épidémiologiques montrent un risque accru d'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, ou d'évènements cardiovasculaires (AVC, coronaropathies) chez les personnes présentant une mauvaise qualité de sommeil. Ces observations font aujourd'hui l'objet de recherches qui permettront de mieux en comprendre les mécanismes.

L'œuf ou la poule : troubles psychologiques entraînent troubles circadiens? ou l'inverse?
[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(16\)32823-2/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(16)32823-2/abstract)

Plusieurs théories ont été élaborées au fil des décennies pour expliquer pourquoi le rythme circadien a tant d'importance dans la dépression et les troubles anxieux.

Des recherches récentes montrent que "les troubles psychiatriques pourraient refléter une perte de synchronisation entre les rythmes de l'environnement externe et les rythmes internes de l'individu, entraînant des problèmes d'adaptation majeurs pour l'individu et l'apparition de troubles psychiatriques"[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454851/>].

Lorsque vous n'êtes pas synchronisé avec votre environnement, c'est pour le moins déconcertant.

Normalement, votre température corporelle, votre taux de cortisol, votre mélatonine et votre hormone thyroïdienne augmentent et diminuent tous selon un rythme quotidien spécifique. Les recherches montrent que les personnes souffrant de dépression ont souvent des rythmes quotidiens décalés - désynchronisés par rapport à l'horloge circadienne centrale - pour la température corporelle, le cortisol, la TSH et la mélatonine[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380401/>][<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6450147/>].

H5. Anxiété et rythme circadien

Un déséquilibre dans votre rythme circadien peut également provoquer de l'anxiété. Le travail de nuit affecte à la fois votre capacité à vous endormir et à rester endormi. Cela entraîne une somnolence excessive pendant la journée et impacte votre capacité à fonctionner normalement. Par exemple, les infirmières souffrant de troubles du travail posté ont des scores d'anxiété plus élevés dans les questionnaires.

Une étude s'est aussi intéressée aux effets psychiques du décalage horaire. En modifiant l'heure de l'environnement externe de telle sorte qu'elle n'est plus synchronisée avec l'horloge interne et perturbe le sommeil, les voyageurs présentaient des scores élevés d'anxiété et de dépression. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/52/4/642/2678478?redirectedFrom=fulltext>

H5. Le rythme circadien et la dépression

une méta-analyse de 2017 a abouti à une estimation prudente d'une augmentation de 43 % du risque de dépression pour les personnes travaillant de nuit. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499504/>

Le trouble dépressif majeur (TDM) a également été lié à la perturbation du rythme circadien. Nos niveaux de neurotransmetteurs (sérotonine, norépinéphrine et dopamine) fluctuent tous selon un rythme circadien au cours de la journée. De plus, la MAOA (monoamine oxydase A), qui met fin à la signalisation de la dopamine, est une cible transcriptionnelle des gènes circadiens fondamentaux de l'horloge, BMAL1 et PER2[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379559/>].

Il est intéressant d'examiner le mode d'action des antidépresseurs. Des études montrent que les ISRS raccourcissent ou avancent la période circadienne, et que la fluoxétine (Prozac) provoque également des avances de phase[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654534/>] On pense que les ISRS augmentent la sérotonine dans le SCN (noyau suprachiasmatique), et que s'il faut un peu de temps pour qu'ils soient efficaces, c'est en partie parce qu'ils modifient le rythme circadien du corps, qui met un peu de temps à s'ajuster[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694588/>].

Récemment, il a été démontré qu'une mutation de PER3 à l'origine du trouble familial avancé de la phase du sommeil (les personnes qui en sont atteintes veulent naturellement s'endormir très tôt le soir et se lever très tôt le matin) est également responsable de la dépression saisonnière. La même étude a créé un modèle de souris qui diminue l'expression de PER3, ce qui a montré que non seulement les souris étaient déprimées, mais que la gravité de la dépression était pire avec une photopériode plus courte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801303/>

Cela nous ramène à l'argument de la poule ou de l'œuf. Les troubles de l'humeur sont-ils à l'origine des modifications des rythmes circadiens ou les altérations des rythmes circadiens sont-elles à l'origine des troubles de l'humeur ?[[https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(16\)32823-2/abstract](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(16)32823-2/abstract)] Il semble y avoir des arguments des deux côtés, et il se pourrait que les deux côtés aient raison dans la mesure où les boucles de rétroaction interdépendantes pourraient continuer à entraîner le dysfonctionnement.[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26379559/>]

Un argument de poids en faveur d'un dysfonctionnement circadien à l'origine des troubles de l'humeur est que les variantes génétiques des gènes circadiens de base sont liées à un risque accru de trouble dépressif majeur, de trouble bipolaire et d'anxiété. Un autre lien fort est que la modification du gène CLOCK chez les souris peut produire un modèle de souris de la dépression. Une souche spécifique, appelée souris CLOCK delta19, provoque une période circadienne plus longue avec manie et anxiété pendant la journée, puis un état d'humeur normal lorsqu'elle est dans l'obscurité[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654534/>] La diminution du gène BMAL1 dans le noyau suprachiasmatique des souris induit un sentiment d'impuissance, un désespoir comportemental, de l'anxiété et une prise de poids[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102810/>].

Mais toutes les mutations des gènes circadiens ne provoquent pas de troubles de l'humeur. Les souches mutantes de souris Per1 et Per2 présentent des rythmes circadiens altérés sans altération de l'humeur. Cela a conduit certains à émettre l'hypothèse que la lumière, plutôt que le rythme circadien, joue un rôle causal dans les troubles de l'humeur[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654534/>]

Dans le trouble dépressif majeur, la recherche montre également qu'il y a une perturbation de la phase et de l'amplitude des gènes centraux de l'horloge circadienne. Dans une étude qui a fait date en 2013, des chercheurs ont comparé l'expression des gènes circadiens dans le cerveau de personnes souffrant de dépression à un groupe

témoin. Les résultats ont montré que les personnes déprimées présentaient des modèles de gènes d'horloge cycliques plus faibles, avec un décalage de la synchronisation et des " relations de phase perturbées entre les gènes circadiens individuels "[réf] Alors que les chercheurs savaient depuis des décennies qu'il existait une relation entre le sommeil, la dépression et le rythme circadien, cette étude a clairement montré que les personnes déprimées présentaient une désynchronisation des gènes de l'horloge circadienne centrale.

<https://www.pnas.org/content/early/2013/05/08/1305814110>

Chez les jeunes gens souffrant de dépression, un retard dans la phase circadienne (apparition plus tardive de la mélatonine et baisse plus tardive de la température corporelle centrale) est corrélé à une gravité accrue de la dépression[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177460/>].

L'examen des modèles animaux de dépression apporte de l'eau au moulin des deux côtés de l'argument. Un stress chronique léger provoque un amortissement de l'amplitude des rythmes circadiens chez les souris. Il provoque également un amortissement des amplitudes des variations quotidiennes de température et de la production de corticostérone[réf].

La plupart des gens comprennent intuitivement que les plantes réagissent à la lumière du soleil, en utilisant la photosynthèse pour produire de l'énergie et stocker du sucre pendant le jour. Il est facile d'appliquer l'idée des rythmes quotidiens aux animaux, les souris nocturnes se déplaçant la nuit et les oiseaux diurnes gazouillant le matin. Ce que l'on oublie souvent, c'est que les rythmes circadiens sont profondément ancrés en nous, les humains.

Une étude récente a suggéré que les « couche-tard » pourraient avoir une plus grande prédisposition aux troubles psychologiques que celles et ceux qui se couchent tôt. En effet, le rythme circadien est corrélé :

- à la régulation des émotions,
- aux croyances métacognitives. Schématiquement, il s'agit du fait de « penser au fait penser », d'être conscient de savoir quelque chose.
- à l'assertivité. Il s'agit de la capacité à s'exprimer et défendre ses droits

Cette étude est corrélationnelle, mais suffisante pour souligner l'impact du rythme circadien sur la santé et le fonctionnement mental.

Alors se pose la question suivante : un lien existe-t-il entre rythme circadien et dépression?

La relation entre les problèmes d'humeur et le rythme circadien est particulièrement étudiée chez les personnes qui ont des périodes de sommeil non synchronisées avec le rythme circadien habituel. Typiquement, cela se retrouve lors du travail posté, en 2x8 heures ou 3x8 heures. De multiples études montrent une prévalence accrue de la dépression chez les travailleurs de nuit. Une méta-analyse a montré que les travailleurs de nuit sont 40 % plus susceptibles de développer une dépression que les travailleurs de jour. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581264/>

Mais la relation inverse est aussi retrouvée! Les perturbations du rythme circadien sont courantes chez les personnes souffrant de dépression. Elles présentent souvent des changements dans la structure de leur sommeil, leurs rythmes hormonaux et leurs rythmes de température corporelle.

De plus, les symptômes de la dépression peuvent également avoir un rythme circadien. Par exemple, certaines personnes présentant des symptômes plus graves le matin, comme l'aboulie ou l'apragmatisme. La gravité de la dépression d'une personne est en corrélation avec le degré de désalignement des cycles circadien et du sommeil.

De nombreux traitements efficaces de la dépression agissent aussi sur le rythme circadien.

Nous pouvons prendre l'exemple de la luminothérapie ou de la thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux du trouble bipolaire (IPSRT).

Dépression du post partum :

Les appareils de luminothérapie sont de plus en plus répandus, et les études menées à leur sujet montrent qu'ils sont efficaces pour bien d'autres choses que les troubles affectifs saisonniers. Un essai clinique récent a montré que la luminothérapie était efficace pour la dépression post-partum.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29603017/>

Pendant la journée, le taux de mélatonine devrait être faible - diminué par la lumière vive. Chez les personnes souffrant de dépression, les recherches montrent que les niveaux de mélatonine sont souvent plus élevés qu'ils ne devraient l'être pendant la journée. Cela est peut-être dû au fait que l'éclairage intérieur ne supprime pas suffisamment les niveaux de mélatonine chez une personne (hyposensibilité due à la faible luminosité).

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252236/>

H6. La dépression est-elle génétique?

Définir un polymorphisme

Les variantes suivantes du gène circadien sont liées à la dépression. N'oubliez pas qu'il ne s'agit que des variantes identifiées jusqu'à présent par les chercheurs.

1. CRY1, variant rs10861688 : T/T : risque accru de dépression (spécifiquement de dysthymie) [<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071450>] ; augmentation des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310909/>

2. CRY2, variant rs10838524.

People with seasonal depression, dysthymia, and bipolar disorder have lower levels of CRY2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827563/>

G/G : risque accru de dépression (spécifiquement de dysthymie) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23951166/>

3. PER3, variant rs139315125

G/G : risque accru de dépression, troubles du sommeil retardé, allongement de la période circadienne lorsqu'elle n'est pas réinitialisée par la lumière.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681926/>

4. Gène NPAS2 : code pour une protéine paralogue (similaire) à CLOCK qui peut se lier à BMAL1.

G/G : risque accru de troubles dépressifs, de troubles bipolaires

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3055337/>

5. Gène NR1D1 : code pour REV-ERBa, qui fait partie d'une boucle de contrôle de la production de BMAL1.

variant rs2314339

T/T: increased risk of depression, bipolar disorder[ref][ref], lithium less likely to work for bipolar patients

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661876/>

H5. Trouble affectif saisonnier et rythme circadien

La dépression saisonnière :

La dépression saisonnière touche beaucoup de personnes vivant dans les climats nordiques pendant les mois d'hiver. Elle se définit comme une période de fatigue, de dépression, de désespoir - survenant avec le changement des saisons (généralement à la fin de l'automne ou en hiver).

Les scientifiques pensent que cela est peut-être dû à une réponse aberrante ou altérée à la lumière - soit une luminosité insuffisante de la lumière du soleil, soit un nombre d'heures de lumière insuffisant.

Les recherches montrent que les personnes souffrant de troubles affectifs saisonniers (TAS) ont un retard d'environ 1,5 heure dans la production de mélatonine (par rapport aux témoins sains). Parallèlement à ce retard de production de mélatonine, le rythme de la température corporelle est également retardé. La luminothérapie matinale a permis de rétablir le rythme de la mélatonine et d'inverser les symptômes dépressifs.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8372697/>

Commençons par un exemple: La dépression saisonnière est un trouble bien connu qui se caractérise par l'apparition de symptômes dépressifs en fonction de la variation de la lumière du jour en automne ou en hiver. La dépression saisonnière touche entre 2 et 9 % de la population, selon la latitude. On pense aujourd'hui que c'est la diminution de l'intensité ou de la luminosité de la lumière qui déclenche le TAS plutôt qu'une période de lumière du jour plus courte. Une thérapie efficace pour le trouble affectif saisonnier est la luminothérapie[ref] Plus à lire : Génétique du trouble affectif saisonnier

Une étude sur des rats diurnes (actifs pendant la journée) a révélé qu'une diminution de l'intensité de la lumière pouvait effectivement provoquer un comportement de type anxieux. En d'autres termes, la diminution de l'intensité lumineuse était à l'origine de la

perturbation de l'humeur. Les chercheurs ont également constaté que la diminution de l'intensité lumineuse provoquait une perturbation de l'axe HPA avec une production accrue de corticostérone[réf] La corticostérone chez les rongeurs est équivalente à la production de cortisol chez l'homme.

Aussi appelée « dépression saisonnière », cette pathologie a la particularité de commencer en automne et se terminer au printemps. L'hiver est rude. Les anglosaxons ont trouvé l'acronyme adapté : SAD, pour « Seasonal Affective Disorder ». Environ 3% de la population est concernée par ce trouble. Les personnes les plus touchées sont les femmes (80% des cas).

Pour répondre médicalement à la définition de cette pathologie, les symptômes doivent être ressentis sur deux années consécutives et durer jusqu'au printemps.

Les signes et les symptômes de la dépression saisonnière les plus courants sont :

- Se sentir déprimé la plupart du temps, presque tous les jours.
- Perte d'intérêt pour les activités auparavant appréciées
- Manque d'énergie
- Des problèmes de sommeil
- Des changements d'appétit ou de poids
- Se sentir léthargique ou, à l'inverse, agité
- Difficultés à se concentrer
- Sentiment de désespoir, de dévalorisation ou de culpabilité
- Avoir des pensées noires.

H6. Les causes du trouble affectif saisonnier

1. L'environnement

- La lumière

C'est le Docteur Norman Rosenthal, psychiatre et chercheur, qui a démontré en 1984 le lien entre lumière et dépression. Il a constaté dans un premier temps que la luminothérapie permettait aux personnes dépressives de façon saisonnière de se sentir mieux. Cela lui a permis de suspecter le rôle joué par la lumière sur l'humeur.

D'après les recherches actuelles, la dépression hivernale survient en raison des changements saisonniers qui modifient principalement trois facteurs :

- la durée de la journée
- la luminosité au cours de la journée.
- la température que nous ressentons.

Une étude sur des rats diurnes (actifs pendant la journée) a révélé qu'une diminution de l'intensité et de la durée de l'exposition lumineuse pouvait effectivement provoquer un comportement de type anxieux. En d'autres termes, la diminution de l'intensité lumineuse était à l'origine de la perturbation de l'humeur. Les chercheurs ont également découvert que la diminution de l'intensité lumineuse provoquait une perturbation de l'axe HPA avec une production accrue de corticostérone[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

PMC4724441/] La corticostérone chez les rongeurs est équivalente à la production de cortisol chez l'homme.

Comme vous le savez déjà, la lumière joue un rôle clé dans la synchronisation de votre horloge biologique. Il s'agit du phénomène d'entraînement du rythme circadien. Une fois l'information lumineuse transmise au noyau suprachiasmatique, l'influx nerveux permettra d'inhiber la sécrétion de mélatonine pour signifier à notre corps qu'il n'est pas encore l'heure de dormir. Mais, à travers ce cycle nerveux et hormonal, il est aussi démontré que la mélatonine dérive de la sérotonine. Or, la sérotonine est le neurotransmetteur clé dans la pathologie de la dépression.

Lors d'un changement de saison, les conditions environnementales changent tant que votre rythme circadien, bien que vaillant et flexible, peine à s'y habituer.

En effet, la luminosité perçue un jour d'été ensoleillé serait approximativement de 100 000 lux (unité de mesure de la luminosité), alors qu'elle peine à atteindre 3000 lux au cours d'un jour d'hiver. Malgré les capacités d'adaptation extraordinaires de l'être humain, il est compréhensible que l'organisme et l'état psychologique mental puissent avoir des difficultés à s'y faire.

Votre horloge se retrouvant dérégulée, c'est tout votre écosystème hormonal qui s'en retrouve impacté. Autrement dit, les variations en sérotonine et en mélatonine seraient liés à votre environnement. Et les symptômes liés à ces modifications peuvent être suffisamment importants pour entraîner une véritable dépression.

La suppression de la mélatonine pendant la journée par l'exposition à une lumière vive et l'augmentation de la mélatonine la nuit en raison de l'obscurité font partie intégrante de la santé mentale et physique. Le manque de lumière pendant la journée peut avoir une incidence sur la dépression saisonnière en ne supprimant pas suffisamment la production de mélatonine pendant la journée[<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1477153519884097>].

- La géographie

Plus l'on s'éloigne de l'équateur, plus le nombre d'heures d'ensoleillement fluctue au cours de l'année. C'est pourquoi la prévalence de ce trouble augmente selon un gradient géographique. En Alaska, où le soleil ne se lève pas pendant 1 mois en hiver, 9% de la population souffre du trouble affectif saisonnier.

- L'alimentation

Une étude récente a révélé que les végétariens aux Pays-Bas et en Finlande sont 3 à 4 fois plus susceptibles de souffrir de troubles affectifs saisonniers[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28637035/>] Je ne sais pas si cela signifie que les végétariens sont plus susceptibles de souffrir de TAS ou si les personnes souffrant de TAS sont plus susceptibles d'être végétariennes.

Une autre étude a révélé que le TAS est plus susceptible d'affecter les personnes dont le taux de cholestérol total est faible (<230 mg/dl) que celles dont le taux de cholestérol

est élevé (>230 mg/dl)[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17149538/>] Je ne suis pas sûr qu'un taux de cholestérol élevé soit vraiment une " astuce de vie ", mais c'est intéressant.

2. La génétique

Elle est due à des variantes génétiques dans les gènes qui influencent la réactivité à la lumière et le rythme circadien.

les variantes génétiques qui augmentent la susceptibilité à cette maladie, et les solutions personnalisées qui peuvent fonctionner pour des variantes génétiques spécifiques.

La dépression saisonnière est considérée comme « génétique » selon des études sur les jumeaux indiquant qu'environ 50 % des facteurs de risque sont génétiques[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9211576/>].

- PER3

Gène PER3 :

Un certain nombre d'études ont établi un lien entre le gène PER3 et l'effet saisonnier de la réduction de la durée du jour. Tous les gènes PER (Period) (PER1, PER2 et PER3) jouent un rôle central dans le rythme circadien de notre organisme. Les variantes génétiques PER1 et PER2 peuvent entraîner des perturbations du sommeil et un décalage du rythme circadien. Les variantes génétiques PER3 ont été spécifiquement liées à des changements d'humeur dus à la diminution de la durée du jour en hiver. Le léger décalage du rythme circadien dû à la variante génétique PER3, associé à la modification de la lumière du jour, pourrait être à l'origine de la dépression saisonnière chez certaines personnes.

Les gènes dont les études ont révélé qu'ils étaient liés au risque de trouble affectif saisonnier sont principalement des gènes du rythme circadien qui ont pour fonction de contrôler notre cycle rythmique de 24 heures.

mutation variant PER3 = + de TAS

- OPN4 (gène de la mélanopsine)

La mélanopsine est le photopigment non visuel de votre rétine qui règle l'horloge circadienne. On pense que des niveaux plus faibles de mélanopsine peuvent contribuer au risque de dépression saisonnière en raison des niveaux de lumière plus faibles en hiver. La mélanopsine est impliquée dans le photo-entraînement, le masquage négatif et le réflexe pupillaire lumineux. Fondamentalement, elle est excitée par la lumière dans les longueurs d'onde bleues (~480nm) et transmet au cerveau un signal indiquant qu'il fait jour.

risque accru de dépression saisonnière si certains génotypes du variant rs2675703 : risque x5,6 de dépression saisonnière. Il est également associé à une sensibilité plus forte à la longueur des journées.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18804284/> ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3724237/>

3. La sérotonine

Vous vous demandez peut-être, mais qu'en est-il de la sérotonine ? Tout le monde pense à la sérotonine pour la dépression en raison de la popularité des ISRS comme antidépresseurs.

Plusieurs études sur le trouble affectif saisonnier ont examiné le lien avec la sérotonine. La plupart des études n'ont pas trouvé de lien important avec les gènes de la sérotonine, mais la façon dont la sérotonine est utilisée par le cerveau peut jouer un rôle dans le TAS[réf][réf][réf] Et la façon dont les gens réagissent au TAS, par exemple en mangeant trop, peut être liée à la sérotonine[réf].

Bien que les gènes jouent un rôle majeur dans l'augmentation du risque de dépression saisonnière, il n'existe pas de mutation génétique spécifique à l'origine de la dépression saisonnière. Ce sont plutôt de multiples variantes génétiques qui augmentent le risque, ainsi que la latitude, la durée du jour et éventuellement des facteurs alimentaires.

H6. Traitement du trouble affectif saisonnier

Les personnes souffrant de troubles affectifs saisonniers se sentent mieux en utilisant la lumière du matin pour réaligner leur rythme circadien avec les conditions dans lesquelles elles vivent.

Le traitement de la dépression saisonnière peut inclure la lumbinothérapie, aussi appelée photothérapie. Cette lumbinothérapie est optimale si effectuée pendant les heures du matin, lorsque le système circadien y est davantage sensible. Des recherches récentes indiquent que, comme pour les antidépresseurs pharmacologiques, il faut au moins 2 à 4 semaines pour objectiver l'efficacité de la lumbinothérapie. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15744212/>

Enfin, la prise de médicaments ou une psychothérapie peuvent parfois être nécessaires. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724441/>

H6. La dépression estivale

La dépression estivale existe également, aurait les mêmes causes (changements environnementaux) et les mêmes symptômes, mais est plus rare. Elle est alors principalement due à l'excès de chaleur et/ou à une luminosité élevée.

H5. Trouble bipolaire et rythme circadien

Le trouble bipolaire, également appelé trouble maniaco-dépressif, se caractérise par des épisodes de dépression (faible énergie, perte de motivation) et des épisodes de manie (forte énergie, sommeil réduit, éventuellement déconnexion de la réalité).

Role for the Clock gene in bipolar disorder

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419323/>

Le lien entre la perturbation circadienne et le trouble bipolaire est connu depuis avant les années 1970. Les patients bipolaires présentant une période circadienne raccourcie sont ceux qui répondent au carbonate de lithium[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654534/>], dont il a été récemment démontré qu'il inhibe GSK3beta, ce qui a un impact direct sur les gènes de l'horloge centrale. Le lithium provoque également une augmentation de l'amplitude de la production de la protéine circadienne centrale PER2[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654534/>].

Le risque mondial de trouble bipolaire au cours de la vie est d'un peu plus de 2 %, l'apparition du trouble se produisant le plus souvent entre 17 et 27 ans. Une mutation du gène, CLOCK, fait que les personnes sont plus susceptibles de rester debout un peu plus

tard le soir (chronotype du soir) ; elle est également liée à un doublement du risque de maladie bipolaire. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241867/>]

- PER 3

variant rs707467, C/C : risque accru de troubles bipolaires, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042894/>

rs228697, G/G : risque accru de dépression <https://www.nature.com/articles/tp20169>

- Le gène PER2 rs4663868 (T/T) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661876/>

- Le gène NPAS2 rs11123857 (G/G) (<https://www.nature.com/articles/npp2009230>)

L'examen de modèles animaux de dépression apporte de l'eau au moulin des deux parties. Un stress chronique léger provoque une atténuation de l'amplitude des rythmes circadiens chez les souris. Il provoque également un amortissement des amplitudes des variations quotidiennes de température et de la production de corticostérone. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102810/>

Les troubles du sommeil vont de pair avec l'altération des rythmes circadiens, et les troubles du sommeil sont une caractéristique à la fois du trouble bipolaire et de la dépression. On pense que les rythmes circadiens amortis et décalés peuvent expliquer les troubles du sommeil dans les troubles de l'humeur. En effet, l'atténuation des fluctuations de température (notre température corporelle est censée baisser la nuit) et l'atténuation des rythmes hormonaux jouent un rôle important dans la dépression. Chez les patients bipolaires, il a été démontré que l'expression des gènes circadiens est avancée en phase dans les états maniaques et retardée pendant les périodes de dépression.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694588/>

Une étude récente sur les lunettes anti-lumière bleue pour les patients bipolaires a donné des résultats très positifs. L'étude a porté sur deux groupes de patients, l'un portant des lunettes anti-blanchiment de 18 heures à 8 heures du matin pendant sept jours, tandis que l'autre groupe portait des verres clairs. Après sept jours, le groupe portant des lunettes anti-blanchiment a enregistré une baisse de 14,1 sur l'échelle d'évaluation de la manie de Young par rapport au groupe placebo qui a enregistré une baisse de 1,7.[réf] Simple, peu coûteux et efficace, le blocage de la lumière bleue le soir a eu un impact significatif après seulement une semaine.

Cette échelle Young Mania Rating Scale (YMRS) va de 0 à 60 pour évaluer des symptômes maniaques.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5089565/>

Cette étude suggère que Les lunettes bloquant le bleu (BB) sont une option de traitement potentielle pour la manie bipolaire. Nous avons examiné l'efficacité des lunettes BB chez des patients hospitalisés souffrant de troubles bipolaires dans un état maniaque.

Permettez-moi de conclure en soulignant certaines choses qui peuvent sembler évidentes maintenant :

Nous sommes une société qui est chroniquement stressée.

La plupart d'entre nous passent la majeure partie de la journée à l'intérieur, avec une faible quantité de lumière (par rapport à la lumière du soleil).

Nous disons constamment à notre corps que c'est le matin au lieu de la nuit en utilisant des appareils électroniques dont la lumière bleue frappe nos yeux la nuit.

Tout cela a un effet délétère sur notre rythme circadien.

Obscurité totale la nuit

La thérapie par l'obscurité a été testée pour certains patients bipolaires, l'obscurité forcée pendant 10 heures par nuit entraînant une stabilisation de l'humeur[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241867/>]. Dans le même ordre d'idées, nous pouvons tous bénéficier du blocage de toutes les sources de lumière dans nos chambres à coucher pendant que nous dormons. Procurez-vous des rideaux occultants (peu coûteux en ligne) et couvrez toutes les petites lampes à DEL des chargeurs, etc.

Troubles psychotiques et génétique du rythme circadien

Les maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie et le trouble bipolaire sont étroitement liées à la perturbation des gènes centraux du rythme circadien. Par exemple, chez les personnes atteintes de schizophrénie, des études cellulaires montrent qu'il y a une perte du rythme circadien pour les gènes CRY1 et PER1. Les recherches montrent également qu'il existe une perturbation de l'expression du gène CLOCK.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5886477/>

Par ailleurs, chez les animaux qui présentaient une impuissance de type dépression induite par le stress, les chercheurs ont constaté une expression de CRY supérieure à la normale. Les chercheurs ont découvert que le CRY régulate les niveaux de dopamine dans le mésencéphale.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454851/>

Chez les personnes non dépressives, le taux de CRY2 augmente et diminue de façon rythmique au cours des 24 heures. La privation de sommeil entraîne une forte augmentation du taux de CRY2 chez les personnes en bonne santé. Il est frappant de constater que chez les personnes dépressives, ce schéma ne se produit pas. Le rythme du CRY2 est moins marqué et il n'y a pas de réponse à la privation de sommeil.

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009407>

PER2, variant rs934945

increased risk of severity in psychotic disorders

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25799324/>

A noter

Bien noter que la stimulation circadienne (susceptible en soirée de perturber l'endormissement), est activée non seulement par la composition spectrale mais aussi par l'intensité lumineuse, par le temps d'exposition de l'œil et par l'historique lumineux de l'individu.

Une quantité incroyable de recherches sont menées sur l'impact des perturbations de nos rythmes circadiens, ce qui m'a convaincu qu'il s'agit de l'une des bases les plus importantes d'une bonne santé. Des augmentations significatives du risque de cancer du sein et de la prostate ont montré des liens avec l'exposition à la lumière la nuit, ainsi qu'un risque accru de syndrome métabolique et de diabète.

Mélatonine et TDAH

Il existe de nombreuses études sur les suppléments de mélatonine pour le TDAH. Les problèmes de sommeil vont souvent de pair avec le TDAH, tant chez les enfants que chez les adultes. Le fait de rester debout plus tard tout en étant exposé à la lumière la nuit supprime les niveaux de mélatonine. La prise d'un supplément de mélatonine - ou le simple fait de bloquer la lumière la nuit - peut être utile à certaines personnes atteintes de TDAH.

La plupart des essais sur la supplémentation en mélatonine pour le TDAH montrent une amélioration du sommeil et du comportement. Quelques essais, cependant, n'ont montré qu'une amélioration du sommeil sans effet sur le comportement[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19486273/>][réf].

Mélatonine et troubles du spectre autistique

Une étude portant sur 125 enfants autistes ayant des problèmes de sommeil a montré que la mélatonine augmentait le temps de sommeil de près d'une heure par nuit et diminuait le temps nécessaire pour s'endormir. Un essai de suivi à long terme mené l'année suivante a également révélé que les participants dormaient plus d'une heure de plus, avaient une meilleure qualité de sommeil et une réduction de plus de 50 % des réveils[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132686/>][réf] Une méta-analyse de 18 études antérieures a révélé que la mélatonine améliorait les caractéristiques comportementales et augmentait le temps de sommeil de 73 minutes[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21518346/>].

Aussi, une étude menée sur des adultes autistes a révélé que les patients présentaient une diminution de la sécrétion maximale de mélatonine par rapport à un groupe témoin[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444476/>]. Cela pourrait amener à suggérer que les troubles du spectre autistique pourraient en partie trouver leur cause auprès d'un défaut de la mélatonine.

C'est ce que suggère aussi cette étude : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053727>. Selon elle, la mélatonine peut avoir un impact sur d'autres aspects de l'autisme que le sommeil. Une étude récente sur l'autisme a établi un lien avec deux mutations génétiques dans le gène qui code pour l'enzyme utilisée pour convertir la sérotonine en mélatonine. L'implication ici est qu'une diminution de la

production de mélatonine due à la variante génétique pourrait avoir un lien de causalité avec l'autisme.

H4. Comment rétablir son rythme circadien

Vous faites face à la somnolence diurne, aux baisses d'énergie, au sommeil non réparateur...

Voici des mesures puissantes que vous pouvez mettre en place pour remettre votre rythme circadien sur les rails de votre vie. Ces mesures tentent d'être le plus pratiques et claires possibles.

1. Vos habitudes de vie

IMAGE JOURNEE

- Pendant la journée

1. Régularité de l'horaire de réveil : notamment, évitez la fonction snooze.

2. Lumière vive et précoce.

Laissez entrer la lumière du jour dès que possible : ouvrez les volets, privilégiez la vie en extérieur dans la mesure du possible. Cela favorise votre éveil et participe à l'entraînement de votre rythme circadien.

Prenez votre petit-déjeuner, prenez un café, lisez les nouvelles, promenez le chien...

Prenez l'habitude de commencer votre journée par une demi-heure à la lumière du jour.

3. Vivre autant que possible proche de la lumière

Avez-vous déjà fait de la randonnée et constaté que vous êtes prêt à vous endormir plus tôt et que vous dormez généralement plus fort après avoir été dehors toute la journée ? Les recherches montrent que pour chaque heure supplémentaire passée à l'extérieur par rapport à la ligne de base, le sommeil est avancé de ~30 minutes[réf].

Idée pratique : Alors que beaucoup d'entre nous travaillent à l'intérieur, essayez de prendre votre pause ou votre déjeuner à l'extérieur. Prenez l'habitude de manger dehors (déjeuner, dîner) lorsque le temps le permet. S'asseoir près d'une fenêtre pendant la journée peut également vous aider.

4. Alimentation :

- équilibrée et variée

- boissons froides (eau, thé glacé non sucré)

- évitez les excitants en particulier l'après-midi : café, thé, nicotine

5. Siestes : Avant 40 ans, évitez les siestes qui dépassent 15minutes. Si vous le pouvez, évitez simplement la sieste.

6. Exercice physique régulier, voire quotidien : par exemple marche rapide / sport aérobie en extérieur, au moins 3 heures avant l'heure du coucher.

Cette étude a montré que l'exercice physique participait puissamment au rétablissement de l'horloge biologique interne.

IMAGE SOIR

- Le soir

1. Eclairage

Procurez-vous des ampoules lumineuses à spectre complet pour votre éclairage général ou de bureau. La nuit, utilisez chez vous des lampes à incandescence de faible puissance ou des ampoules de style ancien.

1. Éteindre les écrans deux heures avant votre coucher. Dans le cas où ce n'est pas possible, protégez vos yeux.

Outre la diminution des niveaux de mélatonine, l'exposition à la lumière bleue d'un téléphone portable avant de se coucher entraîne également des modifications du rythme de la température corporelle et du rythme du cortisol.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017916/>

2. Alimentation : mangez léger le soir, et si possible trois heures avant l'horaire du coucher.

3. Bien-être psychique :

- arrêter le travail également deux heures avant votre coucher,
- privilégier : les moments en famille, le yoga, la méditation, la lecture, jouer de la musique...

4. Environnement de sommeil : éclairage faible en soirée puis obscurité totale la nuit, température fraîche de la pièce, matelas de bonne qualité.

5. Régularité de l'horaire du coucher. Cet horaire doit idéalement se faire avant 22 heures, car l'augmentation de sécrétion de mélatonine débute principalement autour de 21 heures. Même le weekend, cet horaire devrait être approximativement le même qu'en semaine.

Votre nuit devrait idéalement durer entre 7 et 9 heures, même si la variation inter-individuelle reste inévitable.

6. Dormez dans le noir complet.

Presque tout le monde (99 %) aux États-Unis est exposé à la lumière artificielle la nuit. C'est également le cas dans la plupart des pays développés. Ce passage à une lumière constante la nuit est un changement radical par rapport à la façon dont les humains ont vécu pendant des centaines de milliers d'années, et cela nous affecte à un niveau biologique fondamental.

<https://www.nature.com/articles/s41398-020-0694-0>

Une lumière inférieure à 3 lux la nuit suffit à supprimer la production de mélatonine (les lampadaires sont à environ 10 lux ; les veilleuses à environ 5 lux).

<https://www.nature.com/articles/s41398-020-0694-0>

Idée pratique : Débarrassez-vous de la veilleuse, cachez tous les voyants lumineux des appareils branchés et installez des rideaux occultants. Essayez de dormir dans l'obscurité totale pendant quelques nuits et voyez comme vous vous sentez mieux le matin.

6. à discuter avec son médecin : la chronothérapie

Dans la catégorie "parlez-en à votre médecin", on trouve un type de thérapie en milieu hospitalier appelé triple chronothérapie. Elle commence souvent par une nuit de privation de sommeil. Ensuite, en ajustant l'éclairage (pas de lumière bleue le soir,

lumière vive le matin) et en modifiant l'heure du réveil, le patient est amené à réinitialiser son rythme circadien.

Cela fonctionne-t-il pour la dépression ? Oui. Une méta-analyse de plusieurs études montre que la triple chronothérapie a un taux de réponse de 50 à 84 % chez les patients, dont la plupart étaient résistants aux traitements (médicaments). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32697712/>

6. Faites-vous confiance.

De façon générale, nous insistons sur l'importance de trouver votre routine idéale, et de vous y tenir.

Pour en retenir l'essentiel, voici un moyen de retenir cette routine ultime du sommeil réparateur :

10-3-2-1-0

- 10 heures avant votre coucher, évitez la consommation de toute substance excitante : café, thé, nicotine...
- 3 heures avant votre coucher, ne consommez plus de nourriture ni d'alcool.
- 2 heures avant votre coucher, évitez d'utiliser les écrans, ou protégez vos yeux.
- 1 heure avant votre coucher, ne travaillez plus.
- 0 : le nombre de fois où vous appuierez sur la fonction « snooze » de votre réveil en suivant ces règles.

2. Votre protection contre la lumière bleue. Tous les bénéfices de cette protection - à court terme comme à long terme - vous sont expliqués ultérieurement.

3. Quelques mesures originales

- Garder les pieds au chaud en dormant. En effet, le fait d'avoir froid au pied est un frein reconnu à un sommeil de qualité.
- Prendre une (ou des) douche(s) froide(s) pendant la journée aurait des vertus sur votre anxiété, votre pression artérielle, votre système immunitaire et votre sécrétion d'endorphines et de cortisol. Ses effets sur le sommeil ne sont pas prouvés.
- Écouter Claude Debussy : les effets bénéfiques de sa Sonate au Clair de Lune sont rapportés.

<https://www.vialma.com/en/articles/the-benefits-of-classical-music-for-sleep>

4. Luminothérapie et médicaments

En concertation avec votre médecin. Il pourra vous prescrire par exemple de la mélatonine ou des somnifères plus puissants. Cependant, il s'agit-là davantage d'une solution de repli temporaire, qui ne rétablira pas réellement votre rythme circadien.

Quelles conséquences sur ma santé pour moi, si mon rythme circadien est dérégulé par la lumière bleue? Restez lectrice, restez lecteur!

En fonction de ces signaux externes, votre cerveau - et plus précisément la glande pinéale ou épiphyse - sécrète une hormone qui vous fera rencontrer Morphée. Son prénom? Mélatonine.

Pourquoi ces conseils?

Un essai clinique de l'uminothérapie (7 000 lux pendant 1 heure le matin après le réveil) a montré qu'elle était deux fois plus efficace qu'un placebo. Le groupe d'étude était composé de femmes enceintes, et près de 70 % des femmes ont obtenu une rémission grâce à la l'uminothérapie[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21535997/>].

Dans un essai clinique randomisé de l'uminothérapie (7500 lux, 1 heure après le lever) pour des adultes plus âgés (60 ans et plus), les résultats ont montré que la l'uminothérapie améliorait l'humeur, augmentait les niveaux de mélatonine pendant la nuit et améliorait l'efficacité du sommeil[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199966/>].

H4 Qu'est ce que la mélatonine ?

La mélatonine est une hormone synthétisée par la glande pinéale pendant la nuit. La glande pinéale la libère et elle circule dans tout le corps. En tant qu'hormone, la mélatonine a diverses fonctions, dont celle de synchroniser le cycle jour-nuit.

H5. Biosynthèse de la mélatonine

Le tryptophane est l'acide aminé précurseur nécessaire à la production de mélatonine. La plupart des aliments contenant des protéines contiennent généralement du tryptophane, et celui-ci est facilement disponible dans le régime alimentaire de la plupart des gens.

Le tryptophane se transforme en sérotonine puis en mélatonine au cours d'un processus en plusieurs étapes. En cours de route, plusieurs cofacteurs sont nécessaires à ce processus, notamment les folates, B6, B12, et éventuellement le zinc et le magnésium .

<https://plato.stanford.edu/archives/fall2015/entries/pineal-gland/>

Notez bien la différence entre mélatonine et mélanine, qui sont entièrement différentes.
Hormone

Mais elle régule aussi l'expression de 500 gènes. En effet, elle ne joue pas seulement un rôle dans le sommeil. Sur le plan digestif par exemple, elle envoie des messages à d'autres parties du corps en préparation du sommeil, notamment au pancréas, où elle se lie à des récepteurs et signale la baisse nocturne de la production d'insuline.

La mélatonine ne sert pas qu'au sommeil

- digestif : communication pancréas
- antioxydant! <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652790/>

La mélatonine module l'obésité en affectant le microbiome intestinal.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694154/>

Il existe un lien important entre les niveaux de mélatonine et le diabète de type 2 (voir plus loin les gènes impliqués). Une étude récente sur des animaux a inversé le diabète

de type 2 avec un agoniste synthétique des récepteurs de la mélatonine.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687198/>

Alors, que fait la mélatonine dans le corps ?

Vous vous demandez pourquoi la production de mélatonine est si importante lorsqu'elle est retardée ou diminuée par la lumière la nuit ? Il s'avère que la mélatonine joue un rôle dans plusieurs systèmes de l'organisme.

La mélatonine a été isolée pour la première fois des glandes pinéales à la fin des années 1950. Des études ont fini par l'associer au sommeil, puis le premier brevet pour la production de mélatonine synthétique en tant qu'aide au sommeil a été déposé en 1995. La production de mélatonine fait partie du rythme circadien naturel de notre organisme : son niveau augmente au moment du coucher, atteint son maximum vers 3 heures du matin pour la plupart des gens, puis chute brutalement vers 6 heures.

Bien qu'on la considère le plus souvent comme l'hormone du sommeil, la mélatonine a bien d'autres rôles à jouer que celui d'une "simple" bonne nuit de sommeil.

Elle agit comme un antioxydant : "Elle réalise cette action par divers moyens : détoxification directe des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et indirectement en stimulant les enzymes antioxydantes tout en supprimant l'activité des enzymes pro-oxydantes"

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500468/>

La mélatonine chélate également les métaux de transition tels que le fer.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27500468/>

La mélatonine joue un rôle dans les rythmes circadiens de la sécrétion d'insuline. Le pancréas possède des récepteurs de mélatonine qui permettent à l'insuline d'être régulée à la baisse par la mélatonine la nuit. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299909000983>

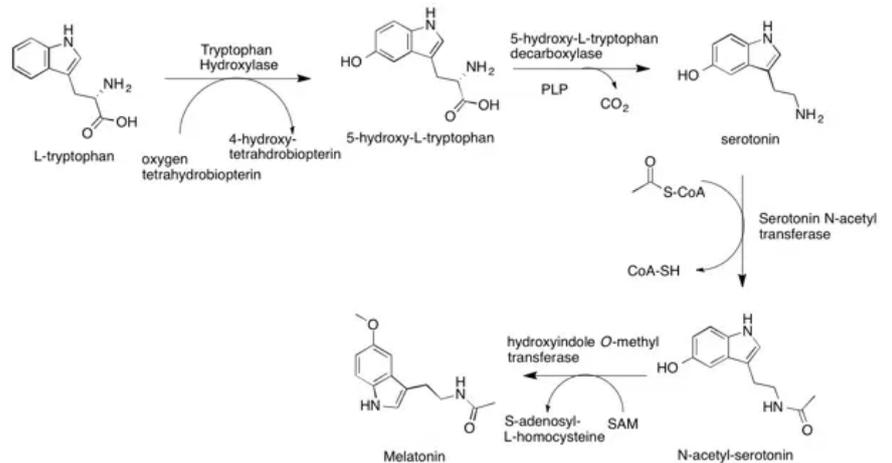
Conséquences de la réduction de production de la mélatonine

La réduction de la production de mélatonine, comme lors du vieillissement, du travail posté ou dans des environnements éclairés pendant la nuit, induit une résistance à l'insuline, une intolérance au glucose, des troubles du sommeil et une désorganisation circadienne métabolique caractérisant un état de chronodisruption menant à l'obésité.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24654916/>

Comment la mélatonine est-elle fabriquée?

un processus en quatre étapes. Il commence par l'acide aminé l-tryptophane, que nous pouvons obtenir à partir d'une variété d'aliments. (C'est de là que vient l'idée que la dinde de Thanksgiving (riche en tryptophane) donne sommeil). Le tryptophane passe par quelques étapes pour se transformer en sérotonine. Le résultat de ce processus permet à la sérotonine d'être disponible pour être utilisée comme neurotransmetteur, ou elle se méthyle pour devenir de la mélatonine.

Plusieurs processus de l'organisme peuvent donc jouer un rôle dans votre taux de mélatonine, notamment une alimentation adéquate en protéines (tryptophane), la production de la bonne quantité d'enzymes nécessaires à la synthèse et la disponibilité de groupes méthyles adéquats pour l'étape finale. Lorsque tous ces processus fonctionnent de manière optimale, l'absence de lumière la nuit déclenche le rôle final dans la production de mélatonine.



H4 Où trouver la mélatonine dans les aliments?

La mélatonine dérive de la sérotonine, qui elle-même vient d'un acide aminé appelé tryptophane. Voici une liste des aliments dans lesquels vous trouverez de la mélatonine :

- riz
- noix, noisettes
- vin rouge (avec modération),
- en tomates, maïs, pommes de terre (mais en quantité inférieure).

Voici des aliments riches en sérotonine, qui se décline en mélatonine :

- bananes
- riz
- noix
- prunes
- maïs
- flocons d'avoine

Comme le tryptophane se transforme en sérotonine, nous vous suggérons ces aliments riches en tryptophane :

- persil
- graines de courge
- parmesan
- morue
- lait et soja

Il faut quelques semaines pour que la production de mélatonine de votre corps soit optimale après avoir commencé à bloquer la lumière bleue la nuit. En attendant, vous

pouvez augmenter votre consommation d'aliments contenant de la mélatonine. Les cerises acides, le raisin et les amandes sont des aliments riches en mélatonine. Il est intéressant de noter que les niveaux de mélatonine fluctuent également dans les plantes, de sorte que le moment de la récolte, la saison et d'autres conditions environnementales peuvent affecter les niveaux trouvés dans les plantes.

Les plantes produisent également de la mélatonine en tant qu'antioxydant. Plusieurs aliments courants contiennent de la mélatonine, ce qui peut augmenter transitoirement votre taux de mélatonine.

Les sources alimentaires comprennent [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5409706/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979282/>

les grains de café, paradoxal n'est-ce pas...

les baies de Goji

les haricots rouges

les pommes

les cerises acidulées

les noix : La mélatonine est présente dans les noix et, lorsqu'elles sont consommées, elles augmentent les concentrations de mélatonine dans le sang. L'augmentation des concentrations de mélatonine dans le sang est corrélée à une augmentation de la capacité antioxydante de ce liquide, comme le montre l'augmentation de la capacité antioxydante équivalente au trolox et de la capacité de réduction ferrique des valeurs sériques.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979282/>

Dans les pommes, la mélatonine agit pour réduire l'oxydation. Lorsque les pommes commencent à brunir, la mélatonine est épuisée car elle élimine les radicaux libres. Par conséquent, le jus de pomme ne contient généralement plus beaucoup de mélatonine. Les pelures de pomme, en particulier les pommes Fuji, contiennent des quantités plus élevées de mélatonine[réf].

Augmenter le tryptophane pour augmenter la mélatonine :

Le tryptophane est un acide aminé qui est transformé par l'organisme en sérotonine puis en mélatonine. Un régime qui restreint le tryptophane entraîne une diminution de la production de sérotonine et de mélatonine.

Un essai clinique a révélé que la bouillie pour petit-déjeuner enrichie en tryptophane augmentait la production de mélatonine pendant la nuit chez un groupe de personnes âgées[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705114/>].

Un autre essai a révélé que, chez des étudiants universitaires, un petit-déjeuner riche en tryptophane associé à une lumière vive pendant la journée augmentait

significativement la production de mélatonine la nuit. Cette étude était intéressante dans la mesure où elle a examiné l'interaction entre le tryptophane le matin, la quantité de lumière pendant la journée et la mélatonine la nuit. Cette interaction à quatre voies a montré que l'association tryptophane + lumière vive était de loin la plus efficace pour augmenter la mélatonine la nuit. Le deuxième facteur le plus efficace, cependant, était tout simplement la lumière vive associée à un petit-déjeuner pauvre en tryptophane[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4247643/>].

Une autre étude menée sur de jeunes enfants a révélé que le tryptophane, la vitamine B6 et la lumière du soleil le matin pouvaient augmenter la sérotonine et la mélatonine[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3423069/>].

Toutes les études, en particulier chez les jeunes, ne montrent pas que le tryptophane du matin augmente la mélatonine du soir[réf] Une clé ici peut être ce qui est mangé en plus du supplément de tryptophane. Un transporteur d'acides aminés L-alpha (LAT1) doit aider le tryptophane à traverser la barrière hémato-encéphalique[réf] L'ajout du complément de tryptophane à un petit-déjeuner riche en glucides au lieu d'un petit-déjeuner riche en protéines peut permettre de transporter davantage de tryptophane vers le cerveau en raison de l'absence d'acides aminés concurrents.

MAIS : Peut-on simplement manger des aliments qui contiennent de la mélatonine ? La mélatonine est une molécule créée par toutes les plantes et tous les animaux. Vous trouverez en ligne des articles vous conseillant de boire du jus de cerise pour obtenir de la mélatonine. Bien que le jus de cerise ait une teneur en mélatonine relativement plus élevée que d'autres jus, les recherches montrent que la quantité n'est pas assez élevée dans un aliment pour avoir un impact sur le sommeil ou donner un avantage antioxydant [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170194/>] (Gardez à l'esprit la rapidité avec laquelle le corps métabolise la mélatonine...).

MELATONIN EXPLICATION

sommeil : cerveau, mélatonine, dès le réveil, empêche de dormir, hormone, le soir, cycle circadien (rythme circadien), s'endormir, matin, veilleuse, rêve LB, soir, soirée,

+ La mélatonine détermine votre rythme saisonnier.

+ La mélatonine inhibe la FSH et la LH <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-126-32468>

+ La mélatonine sert au métabolisme osseux par le peptide MT1/MT2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575491/>

Conclusion mélatonine

La mélatonine est importante pour votre organisme à bien des égards. Elle est produite en grande quantité la nuit dans la glande pinéale, ce qui règle votre rythme circadien et fournit au cerveau des fonctions anti-inflammatoires et immunitaires vitales pendant la nuit. Cette production nocturne de mélatonine pinéale est basée sur le manque de lumière qui frappe la rétine. La mélatonine est également produite jour et nuit à de

faibles niveaux dans les tissus de l'ensemble de l'organisme, contrant les ROS dans les mitochondries et apportant d'autres avantages à l'ensemble de l'organisme.

La mélatonine joue un rôle important dans le vieillissement, la maladie d'Alzheimer, le cancer et de nombreuses autres maladies chroniques. Le décalage circadien de la lumière artificielle la nuit (et le manque d'exposition à la lumière du soleil pendant la journée) peut réduire les niveaux de mélatonine et augmenter le risque de ces maladies chroniques.

Le rythme circadien et la génétique

Certaines personnes peuvent être plus affectées par la lumière bleue le soir ou par de faibles niveaux de lumière la nuit - en fonction de leurs gènes. Il existe à la fois une composante génétique dans la quantité de mélatonine créée et une interaction avec les signaux environnementaux de la lumière.

Gène CLOCK

Une variante bien étudiée de CLOCK ayant des effets très variés est le rs1801260 (G est l'allèle mineur pour l'orientation 23andMe, également connu sous le nom de 3111T/C). Les porteurs de l'allèle G présentaient un IMC plus élevé et une perte de poids moindre lors d'un régime hypocalorique dans une étude portant sur des patients obèses[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426985/>]. Ils perdent également moins de poids après une chirurgie bariatrique. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339606/> Une variante bien étudiée de CLOCK ayant des effets très variés est le rs1801260 (G est l'allèle mineur pour l'orientation 23andMe, également connu sous le nom de 3111T/C).

Les porteurs de l'allèle G ont une activité plus élevée le soir, un début de sommeil retardé et un temps de sommeil global inférieur en moyenne <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17221848/>

Une étude de 2016 a examiné les changements de température corporelle, l'activité et la position dans un groupe de femmes en fonction des porteurs de l'allèle G. Ils ont constaté que les personnes porteuses de l'allèle mineur avaient une activité plus importante le soir, et des variations de température corporelle différentes au cours d'une journée, ce qui permet de conclure à un "rythme circadien moins robuste" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426980/>

Les porteurs de l'allèle G avaient un IMC plus élevé et une perte de poids moindre lors d'un régime hypocalorique dans une étude portant sur des patients obèses[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426985/>]. Ils perdent également moins de poids après une chirurgie bariatrique[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27339606/>]. Les personnes porteuses de l'allèle G avaient une motilité gastrique plus lente[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22709985/>].

Les porteurs de l'allèle G avaient une plus grande résistance à la perte de poids, une consommation plus faible de glucides totaux et de graisses monoinsaturées, et une consommation élevée de graisses saturées. Les concentrations de ghréline (hormone de la faim) étaient également plus élevées[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22310473/>] [réf][réf].

Les rythmes circadiens de la pression artérielle sont plus faibles chez les personnes porteuses de l'allèle G[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27821618/>].

Chez les personnes atteintes de troubles bipolaires, l'allèle G est lié à une augmentation des épisodes maniaques[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148095/>].

Une autre variante du gène CLOCK, rs11932595 (G est l'allèle mineur), a montré qu'elle affectait la fonction circadienne :

G/G : risque légèrement accru de fausse couche, risque d'infertilité masculine, sommeil plus court.

Un risque accru de fausse couche pour les personnes ayant un génotype A/G, G/G. [<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196345>]

Un risque accru (1,9x) d'infertilité masculine pour ceux qui ont l'allèle G.[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601062/>]

rs4864548

G/G => risque accru d'obésité <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18541547/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4250625/>

BMAL1 (gène ARNTL) :

BMAL1 se lie à CLOCK pour augmenter la production des gènes circadiens PER et CRY.

1. L'un des variants de BMAL1, rs3816358 (A est l'allèle mineur), a été étudié en référence au risque

de cancer du sein, de maladie cardiovasculaire et de diabète.

A/A : moins de risque de cancer du sein que les autres travailleurs postés [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25229211/>].

2. variant rs7950226 : risque accru de diabète de type 2 et de diabète gestationnel[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206673/>][<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1958818/>]

Gènes Period

Gène PER1 :

PER1 code pour la protéine 'period circadian protein homolog 1' qui, avec CRY (ci-dessous), constitue l'autre moitié des gènes centraux impliqués dans notre rythme circadien.

Une étude réalisée en 2012 a révélé qu'une variante, rs7221412, modifiait le rythme naturel de l'activité. Les personnes ayant le génotype A/A peuvent se réveiller naturellement environ une heure plus tôt que celles ayant le génotype G/G, tandis que A/G se situe au milieu. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.23636>

PER2) et PER3 :

PER2

Une étude récente a examiné l'expression des gènes de l'horloge après une perte de poids et a constaté que l'expression de PER2 augmentait après une perte de poids. rs2304672

C/C : associé à l'obésité abdominale, au grignotage, au stress lié aux régimes [<https://>

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428932/] lipides plus élevés [<https://academic.oup.com/jn/article/142/7/1213/4743478>].

Une petite étude récente a examiné les haplotypes (groupes de variantes) pour le gène PER2 et a constaté que l'haplotype ancestral avait une suppression moindre de la mélatonine lorsqu'il était exposé à une lumière vive la nuit[réf] Pour cette étude, 23andMe n'inclut pas dans ses données la plupart des variantes de l'haplotype. Il est intéressant de noter que seules les personnes ayant des variants différents du type ancestral ont été affectées par la lumière vive.

Une autre étude s'est penchée sur le gène PER3 et a trouvé un effet similaire[réf] Les personnes possédant une version plus longue du gène (PER3 5/5) avaient une suppression significativement plus importante de la mélatonine par la lumière bleue, tandis que celles qui n'avaient pas l'insertion avaient un effet moindre. Les personnes présentant le génotype PER3 5/5 étaient également plus susceptibles d'être de type matinal. Là encore, les données de 23andMe ne couvrent pas cette variation.

Une variation de PER3 couverte par les données de 23andMe est la rs228697. L'allèle G est lié à la préférence pour le soir et l'allèle C est associé à la préférence pour le matin.

Gènes du cycle de méthylation :

L'étape finale de la synthèse de la mélatonine consiste à méthyler la sérotonine. Le MTHFR joue un rôle important dans le cycle de méthylation et la production de groupes méthyles.

Récepteur de la mélatonine (MTNR1B) :

La mélatonine signale, par l'intermédiaire de ses récepteurs, une régulation négative de la production d'insuline pendant la nuit. Il est donc logique qu'une variation génétique du récepteur de la mélatonine soit liée au risque de problèmes liés à l'insuline.

Le rs10830963 (G est l'allèle à risque) est lié à un risque plus élevé de diabète de type 2, de diabète gestationnel (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084098/>) et de glycémie à jeun[réf][réf] Une étude publiée dans Cell Metabolism explique que cette variante confère "une expression accrue de l'ARNm MTNR1B dans les îlots de Langerhans humains"[réf] Il existe un excellent article sur cette variante sur le blog Dan's Plan. Une étude note : " Il est intrigant de constater que nous et d'autres personnes avons découvert qu'une variante du gène MTNR1B est associée à des taux élevés de glucose dans le plasma, à une réduction de la réponse insulínique précoce au glucose oral et intraveineux, à une détérioration plus rapide de la sécrétion d'insuline au fil du temps et à un risque futur accru de DT2 " <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413116301607>

Un récent essai croisé randomisé a révélé que " la concomitance de l'horaire des repas avec des concentrations élevées de mélatonine endogène entraîne une altération de la tolérance au glucose. Cet effet était plus marqué chez les porteurs du risque MTNR1B que chez les non-porteurs.[réf] De plus, le fait de manger tard n'altère significativement la tolérance au glucose que chez les porteurs du risque et non chez les non-porteurs."

Gène CRY2

Une étude menée auprès de femmes obèses et maigres a permis de suivre l'expression des gènes de l'horloge dans les tissus adipeux sur une période de 24 heures. L'étude a révélé que CRY2 et REV-ERB ALPHA se régulent à la hausse dans l'obésité sur une période de 24 heures[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4218799/>].

CRY2 : https://www.researchgate.net/publication/311561573_The_Core_Circadian_Gene_Cryptochrome_2_Influences_Breast_Cancer_Risk_Possibly_By_Mediating_Hormone_Signaling
Cancer du sein après ménopause, seulement chez les cancers à récepteurs hormonaux négatifs
le rs7123390

les femmes ménopausées avec A/A avaient la moitié du risque de cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes et de progestérone négatifs [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175631/>].

AANAT

Le gène de l'alkylamine N-acétyltransférase (AANAT) contrôle la production rythmique de mélatonine par la glande pinéale.

rs28936679 (A est l'allèle à risque) -Variante rare qui provoque un trouble du sommeil à phase retardée (étude japonaise).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12736803/>

Gène TPH2

Gène TPH2 :

Le gène TPH2 code pour l'enzyme limitant la vitesse de conversion du tryptophane en sérotonine, qui peut ensuite être convertie en mélatonine. Le lien entre le gène TPH2 et les niveaux de mélatonine est indirect, mais je l'ai inclus ici pour illustrer le lien entre les précurseurs de la mélatonine et la perturbation du rythme circadien.

rs4290270

risque accru de réveil précoce, risque accru de dépression

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251472/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952309/>

NR1D1 (REV-ERB Alpha)

REV-ERB alpha est associé à la fois à un mécanisme circadien et à l'action biologique du carbonate de lithium. Pour le trouble bipolaire, les personnes ayant au moins une copie de l'allèle T avaient 3,5 fois moins de chances de s'améliorer sous traitement au carbonate de lithium[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348464/>].

Les porteurs de l'allèle mineur (T) sont moins susceptibles d'être obèses au niveau abdominal[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24173768/>].

L'allèle mineur, T, est associé à un risque plus élevé d'obésité et à un IMC plus élevé[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828941/>].

Autre gène

FTO is a gene with variants that are associated with an increased risk of obesity (nicknamed the fatso gene). A 2015 study found that FTO deficient mice had robust circadian locomotor activity rhythms, while “Overexpression of FTO represses the transcriptional activation by CLOCK and BMAL1.”[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188089] Other studies have shown that over-expression of FTO leads to increased body fat.[www.nature.com/ng/journal/v42/n12/full/ng.713.html]

A retenir : blue light = /2 mélatonine et shifts 3 hours rythme circadien

Solutions

L'hygiène de lumière

Cette notion émergente est maintenant prise en considération avec beaucoup d'intérêt car la lumière permet la remise à l'heure de l'horloge biologique et est synonyme d'éveil pour l'organisme. En activant un ensemble de mécanismes biologiques, la lumière permet une vigilance et un fonctionnement cognitif de bonne qualité pendant la journée. C'est la bonne exposition à la lumière de jour et l'obscurité la nuit qui permettent une synchronisation optimale de l'horloge biologique et un bon sommeil nocturne. Une mauvaise hygiène de lumière peut être responsable de troubles et de pathologies.

Les lunettes anti-lumière bleue : efficaces?

Porter des lunettes bloquant la lumière bleue aide-t-il à mieux dormir?

La science a amené des chercheurs de l'Université de Toronto à comparer le taux de mélatonine sécrété par deux populations.

- le premier groupe était exposé à une lumière intense mais portait des lunettes de protection contre la lumière bleue

- le second était exposé à une lumière de faible intensité, sans porter de lunettes.

Résultat : les taux de mélatonine étaient sensiblement les mêmes dans les deux groupes.

Cela rapproche de la conclusion suivante : la lumière bleue a un puissant pouvoir : supprimer la mélatonine.

Modifier son environnement :

Prévention des lésions causées par la lumière bleue

Avec l'amélioration des conditions de travail et de vie et les changements dans le mode de vie des gens, l'exposition à la lumière bleue est de plus en plus fréquente. La prévention et le contrôle des dommages causés par la lumière bleue deviennent de plus en plus importants, et les produits anti-lumière bleue ne cessent d'apparaître. Dans

quelles circonstances avons-nous besoin de nous protéger de la lumière bleue ? Il n'est pas scientifique d'assimiler toute la lumière bleue comme causant directement des lésions oculaires et de manière unilatérale. Un certain degré de lumière bleue peut non seulement améliorer le contrôle de la chambre noire, ralentir la croissance de l'axe oculaire, prévenir l'apparition et le développement de la myopie, mais aussi réguler les rythmes circadiens [37]-[39]. En outre, en référence aux normes les plus étendues établies pour l'apport quotidien de lumière, la recherche scientifique a montré que les écrans numériques normaux présentent des risques minimes, et la plupart des écrans se situent dans la fourchette standard, mais il ne s'agit que d'une conclusion concernant l'exposition à court terme. Il est nécessaire pour nous de prendre une série de mesures anti-Blu-ray après une exposition à long terme. Nous devrions minimiser l'utilisation d'appareils électroniques la nuit et éviter l'effet de la lumière bleue sur la sécrétion de mélatonine la nuit, afin de garantir un bon sommeil et un temps de fermeture des yeux [37]-[39]. En outre, lorsque nous utilisons un produit riche en lumière bleue la nuit, les lunettes anti-lumière bleue approuvées ou la couverture d'écran peuvent être un bon choix pour éviter les lésions induites par la lumière bleue. Selon le mécanisme des dommages causés par la lumière bleue, nous pouvons utiliser des piègeurs de base antioxydants, des protecteurs de l'activité enzymatique et des agents neuroprotecteurs optiques [8]-[9] pour protéger nos tissus oculaires, mais les médicaments et les effets spécifiques doivent encore être étudiés plus avant.

En résumé, dans une certaine mesure, la lumière bleue peut favoriser le développement de la réfraction de l'œil humain et réguler le rythme circadien, mais les effets nocifs de la lumière bleue sur les yeux humains ne doivent pas être ignorés, la lumière bleue peut également produire différents degrés de dommages à la cornée, au cristallin et à la rétine. Par conséquent, il est nécessaire de prendre des mesures de protection appropriées lors de l'utilisation de produits liés à la lumière bleue, en particulier la nuit.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6288536/?report=reader>

+++

Augmenter la production endogène de mélatonine

Comment augmenter la production de mélatonine de votre propre corps ? Le fait que la production de mélatonine soit bloquée par la lumière - plus précisément par la lumière de longueur d'onde 480 nm ou lumière bleue - crée un décalage avec notre société moderne. Tout ce qui est électronique, de votre téléphone à votre ordinateur portable en passant par votre téléviseur, émet beaucoup de lumière bleue. Et les ampoules basse consommation CFL et LED émettent toutes beaucoup plus de lumière dans les longueurs d'onde bleues que les anciennes ampoules à incandescence. Il a été démontré que le fait de bloquer la lumière bleue le soir à l'aide de lunettes bloquant la lumière bleue (verres de couleur orange) augmentait la production de mélatonine de 50 % en une semaine[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101797/>].

Une étude récente a montré que le blocage de la lumière bleue le soir, grâce à l'utilisation de lunettes bloqueuses de bleu pendant plusieurs heures avant le coucher, augmentait la production de mélatonine de plus de 50 % en seulement deux semaines[réf].

L'utilisation de lunettes bloquant les courtes longueurs d'onde la nuit a augmenté la qualité du sommeil mesurée subjectivement et les niveaux de mélatonine et la durée du sommeil mesurés objectivement, probablement en raison d'une stimulation nocturne réduite des ipRGCs. Les modifications de la réponse de la pupille induite par les ipRGCs suggèrent un décalage de la phase circadienne. Les résultats suggèrent que la réduction de la lumière de courte longueur d'onde après le coucher du soleil peut aider à réguler les habitudes de sommeil.

Avis de Debbie Moon, rédactrice de geneticlifelifehacks

Bien que je ne sois pas prête à revenir à l'utilisation de bougies pour m'éclairer le soir, j'adopte les lunettes anti-lumière bleue tous les soirs et je dors super bien chaque nuit. J'ai avancé mon repas du soir (17 h 30 ou 18 h) et j'ai cessé de grignoter le soir pour donner à mon corps le signal que la journée est terminée. Tout cela m'a permis de perdre du poids sans réduire les calories ni changer ma façon de manger.

- manger : coffee beans, goji berries, kidney beans, apples, tart cherries

Résumé : intérêts de bloquer la lumière bleue :

- Réduction du risque de maladies chroniques comme le diabète de type 2, le cancer du sein, le cancer de la prostate, les maladies cardiaques et les troubles de l'humeur étant pour moi le véritable facteur déterminant.

- Sommeil +50% mélatonine en 2 semaines

Installez des rideaux occultants dans votre chambre à coucher pour éliminer la lumière provenant des lampadaires, des voitures, etc. J'ai été surpris de la différence que cela a fait pour moi. Une façon simple d'expérimenter et de voir la différence par vous-même

serait de suspendre des draps noirs ou des sacs poubelle noirs au-dessus de vos fenêtres pendant quelques nuits.

Le logiciel F.lux réduira la lumière bleue la nuit sur votre ordinateur portable et votre tablette.

Une lumière vive le matin peut aider à équilibrer les effets de la lumière bleue la nuit[réf] Sortez dès le matin et exposez-vous à la vraie lumière du soleil.

Suppléments :

Il existe certaines sources alimentaires qui contiennent un peu de mélatonine. Il a été démontré que le jus de cerise tarte augmente les niveaux de mélatonine.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22038497/>

Ces données suggèrent que la consommation d'un concentré de jus de cerises acides entraîne une augmentation de la mélatonine exogène qui est bénéfique pour améliorer la durée et la qualité du sommeil chez les hommes et les femmes en bonne santé et pourrait être utile pour gérer les troubles du sommeil.

JOURNEE LUMINEUSE

Plus de lumière pendant la journée :

L'autre moitié de l'équation de l'éclairage consiste à augmenter votre exposition à la lumière pendant la journée, surtout le matin. Cela permet de stopper la production de mélatonine et de remettre votre horloge à zéro pour la journée. Le moyen le plus simple d'y parvenir est de sortir. Prenez votre café sur la terrasse chaque matin. Faites une promenade. Allez au travail à pied ou à vélo. Si vous travaillez dans un bureau, asseyez-vous aussi près que possible de la fenêtre pendant la journée.

Si vous vivez sous des latitudes nordiques, vous pouvez envisager de vous procurer des boîtes de luminothérapie pour augmenter votre exposition à la lumière en hiver.

Oui, je viens de vous dire que vous devez vous coucher à l'heure, sortir le matin et manger à heures fixes. Je sais que cela ne semble pas être un conseil bouleversant. Si je l'avais lu quelque part sur un blog, je l'aurais probablement ignoré et j'aurais cherché d'autres informations sur un supplément magique ou un régime spécial super-duper.

Mais la science qui sous-tend la remise sur les rails de votre rythme circadien est écrasante.

Je vous mets donc au défi : Essayez pendant deux bonnes semaines.

Pourquoi deux semaines ? Il faut au moins une semaine à l'organisme pour ajuster l'expression des gènes de l'horloge circadienne. C'est l'une des raisons pour lesquelles les médecins demandent aux patients déprimés d'essayer un antidépresseur pendant plusieurs semaines... (n'oubliez pas que de nombreux antidépresseurs agissent en modifiant l'expression des gènes de l'horloge circadienne).

Et si vous preniez simplement une pilule de mélatonine ? Une étude menée sur des adultes plus âgés a examiné la possibilité de prendre des suppléments de mélatonine à raison de 0,4 mg ou 4 mg. Les deux dosages ont augmenté les niveaux de mélatonine, mais la dose la plus élevée (4 mg) est restée élevée plus longtemps dans la journée, ce qui pourrait interférer avec les niveaux d'insuline. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682489/>

Vous pensez peut-être... "ha ! Je n'ai pas besoin de porter des lunettes bleues ridicules parce que le mode nuit est activé sur mon téléphone/tablette". Eh bien, il s'avère que les chercheurs ont étudié le mode de changement de nuit à quelques réglages différents, et il a fait très peu pour empêcher la production de mélatonine d'être supprimée. Alors, soit (choc !) vous rangez vos appareils électroniques quelques heures avant de vous coucher, soit vous vous procurez une paire de lunettes qui bloquent la lumière bleue.

Les cerises acides, le raisin et les amandes sont des aliments riches en mélatonine.

Pourquoi ne pas prendre une pilule de mélatonine au lieu de bloquer la lumière bleue la nuit ? La production de mélatonine par votre organisme (sans lumière artificielle) est une courbe en forme de cloche. En prenant un comprimé, vous recevez immédiatement une forte dose qui est ensuite métabolisée et éliminée. La plupart des gens ont intérêt à augmenter leur production naturelle de mélatonine.

Répertoire des lifehacks pour un rythme circadien et béton armé :

Ainsi, allumer la lumière de la salle de bain au milieu de la nuit signifie qu'il faudra beaucoup de temps pour se rendormir.

- bright light during the day

La lumière du soleil pendant la journée est vraiment importante. Il est impossible d'obtenir une luminosité suffisante avec des ampoules normales pendant la journée. Essayez de prendre votre petit-déjeuner et votre déjeuner à l'extérieur, ou garez-vous plus loin du travail et marchez un peu au soleil avant de commencer votre journée. Faites-vous une priorité pour profiter de la lumière du soleil. Une étude montre que le fait de s'asseoir à côté d'une fenêtre dans votre bureau peut vous aider. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25424517/>

On a également constaté que le sélénium, un minéral présent dans les noix du Brésil, augmente les niveaux de BMAL1[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282084/>]. Vous pouvez manger des noix du Brésil tous les jours, ou il existe des suppléments de sélénium peu coûteux. Prendre du sélénium en premier lieu le matin peut vous donner le plus d'avantages pour augmenter le BMAL1.

- NUIT NOIRE : Une étude sur les souris portant sur l'effet d'une faible luminosité la nuit a révélé que pour les souris dépourvues de PER3 (similaire aux variantes génétiques ci-dessus), une faible luminosité la nuit provoquait un effet semblable à l'anhédonie[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223197/>]. L'anhédonie est la perte de plaisir ou d'intérêt pour les choses, le sentiment de bla-bla. L'exposition à la lumière nocturne était devenue un énorme problème dans le monde entier, avec des effets de grande portée sur la santé des personnes et des animaux. Si vous avez des variantes génétiques de PER3 (ou même si vous n'en avez pas !), il est important de bloquer la lumière la nuit pour un sommeil sain. Les rideaux occultants ne sont pas très chers, et vous pouvez bloquer toutes les petites lumières LED des chargeurs, etc. en les recouvrant simplement d'un morceau de ruban adhésif foncé.

Pas obligé de VIVRE DANS L'INCONFORT OU LA DOULEUR LORSQU'ILS UTILISENT DES APPAREILS NUMÉRIQUES.

Augmenter la taille des caractères en fonction du dispositif utilisé.

Observez la règle du 20-20-20. Toutes les 20 minutes, regardez 20 pieds devant vous (environ 6 mètres) pendant 20 secondes.

Notre règle : 10-10-10.

DISTANCE ÉCRAN

les LED bleues et blanches froides

(LED nues et LED avec lentille de concentration) à 200 mm

du sujet dépassent les valeurs limites d'exposition fixées par l'ICNIRP au bout d'un temps d'exposition de quelques secondes pour les LED à lumière bleue puissante, et jusqu'à quelques dixièmes de secondes pour les LED blanches froides.

Cependant, lorsque la distance est portée

à un mètre, la valeur limite d'exposition augmente rapidement

à quelques milliers de secondes puis jusqu'à quelques dizaines

de milliers de secondes.

LEs indispensables :

- 1 longueur de bras de votre écran minimum

- 10-10-10 : eyes to relax, muscle to recover, and your focus to regain

- no screen two hours before bedtime (from Harvard). Three hours if you can.

- red dim lights before light time

- lunettes. Surtout si vous travaillez le soir.

- Dormez dans l'obscurité :

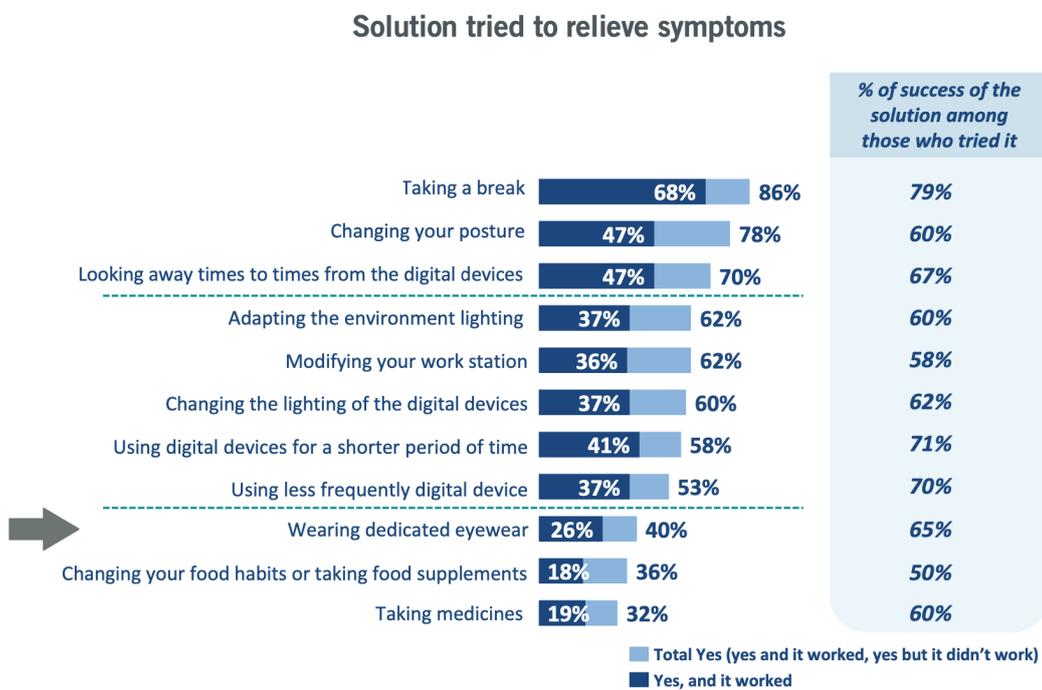
Même une faible lumière la nuit peut avoir des effets sur le corps. Une étude a révélé qu'après deux semaines d'éclairage faible pendant leur cycle d'obscurité, "les souris ont

pris beaucoup plus de masse, réduit la dépense énergétique du corps entier, augmenté l'oxydation des glucides par rapport à celle des graisses et modifié les rythmes circadiens de température »[réf].

- Changement de couleur sur iOS :

Vous pouvez activer une fonction d'accessibilité sur les iPhones pour configurer le téléphone afin qu'il passe complètement au rouge. C'est une fonction pratique si vous devez regarder votre téléphone pour une raison quelconque pendant la nuit. Activation d'un changement de couleur vers le rouge sur les téléphones iOS.

- régime circadien



Base: Think the symptoms are caused by the usage of digital devices (n=3463)

Question: Have you tried the following solutions to relieve your symptoms linked to the usage of digital devices?

Comparaisons fortuites

Une exposition excessive au soleil au cours de la vie peut entraîner un vieillissement comme l'apparition de rides sur la peau. La lumière bleue fait de même avec la rétine.

People lie, numbers don't

Pour une même intensité lumineuse perçue, **la lumière bleue active 70 fois plus les ipRGC** que la lumière blanche d'une lampe fluorescente de même intensité.

Des études récentes ont estimé que la DMLA touchera environ 288 millions de personnes en 2040.

Ainsi, alors que les lampes à incandescence émettaient moins de 5% de lumière bleue, les LED émettent jusqu'à 35% de lumière bleue dans le spectre visible.

Chaque jour, votre rétine absorbe **l'énergie de millions de milliards de photons**.

Il n'existe aucune norme internationale à propos de la toxicité de l'exposition à la lumière bleue.

En effet, chez les enfants, **65%** des rayonnements de lumière bleue (qui, rappelons-le, entrent en plus grand « nombre » du fait de l'anatomie de leur pupille) seraient transmis jusqu'à la rétine.

Parmi l'ensemble de la population mondiale, davantage de personnes ont accès à un téléphone portable qu'à une brosse à dents.

Millions of people on this earth can use the technology to text or make a phone call, yet may not have running water and electricity in their residences.

En tant que planète, nous passons 3 milliards d'heures par semaine à jouer à des jeux vidéo¹⁰.

Bibliographie : Web

Voir les liens hypertextes.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20363317/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21329709/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8112982/>

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

Bibliographie : Papier

Voir les liens hypertextes.

Brooker RJ (2011). Genetics: analysis and principles (4th ed.). McGraw-Hill Science.

Source : V.I. Pérez, A. Bokov, H.V. Remmen, J. Mele, Q. Ran et Y. Ikeno et al., « Is the oxidative stress theory of aging dead? », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1790, no 10, 2009, p. 1005-14.

Théorie de la stabilité métabolique : C. Brink, L. Demetrius, H. Lehrach et J. Adjaye, « Age-related transcriptional changes in gene expression in different organs of mice support the metabolic stability theory of aging », *Biogerontology*, vol. 10, no 5, 2009, p. 549-64.

Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency

Kidney Int., 63 (2003), pp. 179-185

Nishant Bansal et al. *International Research Journal of Engineering and Technology (IRJET)*

faire un ctrlF avec parenthèse crochet pour chercher si oubli d'en enlever

Nocivité des ultra-violets :

08. Pipis A, Touliou E, Pillunat LE, Augustin AJ. Effect of the blue filter intraocular lens on the progression of geographic atrophy. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25:128-33.

12. Lai E, Levine B, Ciralsky J. Ultraviolet-blocking intraocular lenses: fact or fiction. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:35-9.

Nocivité de la lumière bleue :

01. Marshall J. Light in man's environment. *Eye (Lond).* 2016;30:211-4. *Eye* 2016, 30:211-214.

02. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis.* 2016 24;22:61-72.

07. O'Hagan JB, Khazova M, Price LL. Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard. *Eye (Lond).* 2016;30:230-3.

11. Renard G, Leid J. [The dangers of blue light: True story!]. *J Fr Ophtalmol.* 2016;39:483-8.

Rózanowska M, Sarna T. Light-induced damage to the retina: role of rhodopsin chromophore revisited. *Photochem Photobiol.* 2005 ; 81(6):1305-30.

Nocivité de la lumière bleue prouvée chez les animaux :

6. Van Norren, D. and Gorgels T.G.

The action spectrum of photochemical damage to the retina: a review of monochromatic threshold data. *Photochem Photobiol.* 2011; 87(4):747-53.

7. Lawwill, T. Three major pathologic processes caused by light in the primate retina: a search for mechanisms. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 1982; 80: 517-79.

8. Lund, DJ *et al.* Retinal injury thresholds for blue wavelength lasers. *Health Phys.*, 2006; 90(5):477-84.

9. Grimm, C. *et al.* Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina:

effect of photoreversal of bleaching. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2001; 42(2):497-505.

10. Van Norren, D. and Schellekens, P. Blue light hazard in rat. *Vision Res.*, 1990; (30)10:1517-20.
11. Gorgels, T.G. and van Norren, D., Ultraviolet and green light cause different types of damage in rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1995; 36(5):851-63.
12. Putting, B.J. *et al.* Blue-light-induced dysfunction of the blood-retinal barrier at the pigment epithelium in albino versus pigmented rabbits. *Exp. Eye Res.*, 1994; 58(1):31-40.
13. Putting, B.J. *et al.* Spectral sensitivity of the blood-retinal barrier at the pigment epithelium for blue light in the 400-500 nm range. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1993; 231(10):600-6.
14. Putting, B.J. *et al.* Blood-retinal barrier dysfunction at the pigment epithelium induced by blue light. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1992; 33(12):3385-93.
15. Putting, B.J. *et al.* Dysfunction and repair of the blood-retina barrier following white light exposure: a fluorophotometric and histologic study. *Exp. Eye Res.*, 1992; 54(1):133-41.
16. Van Best, J.A. *et al.* Function and morphology of the retinal pigment

Lipofuscine et rétine :

Lipofuscin of the retinal pigment epithelium : a review. Chris J. Kennedy, Pirooska E., Rakoczy and Ian J. Constable

Apports en anti-oxydants et DMLA :

Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2001) 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.* 119, 1417-1436

Le livre que vous avez le courage de lire prend appui sur plus de 750 articles scientifiques, et sur autant de données statistiques, expérimentales et historiques. Malgré cela, ce qui y est présenté reste destiné à fournir un point d'ancrage à vos propres réflexions. Dans le souci d'impacter le plus grand nombre, une partie des notions a été schématisée ou vulgarisée. Les approximations qui en résultent pourront paraître maladroites aux yeux les plus avertis.