

PHOTO-TOXICITÉ RÉTINIENNE & POLLUTION LUMINEUSE : INTÉRÊTS & APPORTS DE L'OPHTALMOLOGIE VÉTÉRINAIRE

RETINAL PHOTO-TOXICITY & LIGHT POLLUTION : INTERESTS & CONTRIBUTION OF THE VETERINARY OPHTHALMOLOGY

Par Serge-Georges ROSOLEN^(1, 2) & Marianne BERDUGO^(3, 4),
(Mémoire soumis le 30 Octobre 2019,
Accepté le 18 Janvier 2020)

RÉSUMÉ

Deux rapports de l'ANSES (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) ont souligné les risques potentiels que l'exposition à des systèmes d'éclairage utilisant des diodes électroluminescentes (DEL), plus particulièrement parce qu'elles émettent de courtes longueurs d'onde (lumière perçue bleue), pouvait exercer sur les santés humaine, animale et environnementale. Deux dangers ont été identifiés : la phototoxicité rétinienne et la dérégulation de l'horloge biologique (chrono-disruption). L'exposition à une lumière intense entraîne la mort de cellules rétiniennes pouvant conduire à la cécité. L'exposition chronique à des lumières phototoxiques de faible intensité accélère le vieillissement des tissus rétiniens pouvant conduire à des maladies dégénératives telles que la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Les auteurs de ces rapports ont jugé qu'il serait opportun d'évaluer l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez l'animal de laboratoire. L'objet de cet article est d'illustrer l'apport que l'ophtalmologie vétérinaire pourrait fournir par des observations cliniques pertinentes chez des animaux de compagnie, considérés comme des animaux-patients, et chez les animaux de rente soumis collectivement à des environnements lumineux imposés par les pratiques d'élevage et considérés, par leur nombre, comme des sentinelles environnementales. Les effets délétères de la lumière sont résumés dans une partie consacrée à l'animal de laboratoire, puis sont décrites les principales méthodes de diagnostic clinique de dysfonctionnements rétiniens, communes à l'ophtalmologie humaine et vétérinaire. À l'évidence, le concept d'unicité de la santé (*One health, One medicine*) s'applique à cette problématique de pollution lumineuse : les médecines humaine et vétérinaire se doivent de travailler de concert pour une appréciation systémique des relations homme-animal-environnement.

Mots-clés : rétine, photo-toxicité, pollution lumineuse, ophtalmologie vétérinaire, méthodes d'exploration de la rétine animale.

(1) Centre de Recherche Institut de la Vision, INSERM/Sorbonne Universités/CHNO des XV-XX, « transmission de l'information visuelle: pharmacotoxicité rétinienne et neuro-protection ». Paris, France. ORCID : 0000-0003-4419-3257.

Courriel : serge.rosolen@inserm.fr

2. Clinique Vétérinaire Voltaire, 92600 Asnières, France.

Courriel : sg.rosolen@orange.fr

3. Université de Paris, Université Paris Descartes, Université Sorbonne Paris Cité, Faculté de Médecine, Paris, France

4. Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, Sorbonne Université, USPC, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, « Physiopathology of ocular diseases; Therapeutic innovations » 75006 Paris, France. ORCID : 0000-0002-4299-837X.

Courriel : marianne.berdugo@inserm.fr

ABSTRACT

Two reports of the French ANSES (Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) highlighted the potential risks of exposure to lighting systems using light-emitting diodes (LED), especially because emitting short wavelengths (blue light), on the human, animal and environmental health. Two dangers have been identified: the retinal phototoxicity and the biological circadian rhythms deregulation (chrono-disruption). Acute exposure to intense light induces retinal cell death that can lead to blindness. Chronic exposure to low-intensity phototoxic light accelerates the aging process of retinal tissues, that can lead to degenerative diseases such as Age-related Macular Degeneration (AMD). The authors of these reports considered that it would be appropriate to evaluate the extrapolation to humans of the results obtained in laboratory animals. The purpose of this article is to illustrate the contribution that veterinary ophthalmology could provide through relevant clinical observations in companion animals, considered as animal-patients, and in livestock collectively subjected to artificial light creating bright environments imposed by farming practices, considered to be – because of their large numbers – environmental sentinels. The deleterious effects of light are summarized in a section devoted to the laboratory animal and then the main methods of clinical diagnosis of retinal dysfunction, common to human and veterinary ophthalmology, are described. Obviously, the concept of uniqueness of health (One health, One medicine) applies to this problem of light pollution: human and veterinary medicine must work together for a systemic appreciation of human-animal-environment relationships.

Key words : retina, phototoxicity, light pollution, (animals), veterinary ophthalmology methods for animal retinal exploration.

INTRODUCTION

Deux rapports de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation de l'environnement et du travail) publiés en 2010 et en 2019 ont souligné les risques potentiels que l'exposition à des systèmes d'éclairage utilisant des diodes électroluminescentes (DEL) ou *Light Emitting Diodes* (LED), terme anglais également usité en français, plus particulièrement celles émettant des courtes longueur d'onde (lumière perçue bleue) (<https://www.anses.fr/fr/content/led-et-lumière-bleue>) pouvaient exercer sur la santé humaine et sur l'environnement. La Directive européenne pour l'éco-conception (2005/32/CE) dite « EuP » (*Energy using Products*) prévoit l'amélioration des performances énergétiques de certains produits de consommation courante. Sa mise en application à l'horizon 2020 prévoit l'interdiction progressive de commercialiser les lampes les plus consommatrices d'énergie pour les remplacer par des DEL/LED qui en outre durent plus longtemps. Deux dangers ont été identifiés dans le cadre d'une généralisation de l'emploi des DEL/LED : la phototoxicité rétinienne et la perturbation des rythmes circadiens. La phototoxicité rétinienne liée, soit (1) à une exposition intense et aiguë à la lumière (effet thermique) entraînant la mort de cellules rétinienne, soit (2) à une exposition chronique à des lumières phototoxiques de faible intensité (effets photochimiques) accélérant le vieillissement des tissus rétinien et pouvant conduire à des maladies dégénératives telles que la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA). Les lésions photochimiques qui affectent la rétine externe, photorécepteurs et cellules de l'épithélium pigmentaire (EPR) apparaissent de façon retardée. Deux types de lésions photochimiques ont été décrites qui résultent (1) d'interaction avec les pigments visuels au niveau des photorécepteurs et (2) d'interaction avec la lipofus-

cine au niveau des cellules de l'EPR. Ces interactions provoquent la production de radicaux libres cytotoxiques en grande quantité. Le second danger concerne la perturbation des rythmes circadiens liée à l'augmentation (en surface et en temps) de l'emploi de lumières artificielles pour l'éclairage public (éclairage nocturne, installations sportives, transports...), domestique (jouets, ordinateurs, smartphones, ...) et professionnel (produits à visée thérapeutique, éclairage des bâtiments d'élevage,...) altérant les photopériodes (durée des périodes de lumière et d'obscurité et leur alternance) regroupées sous le terme de chrono-disruption. Les risques que fait peser cette « pollution lumineuse » sont d'autant plus inquiétants que la composition spectrale de ces lumières artificielles est fondamentalement différente de celle de lumière naturelle qui, tant chez l'homme que chez les animaux, régule l'horloge biologique via la production de mélatonine. Dans le premier rapport, l'ANSES attirait l'attention sur les effets toxiques pour la rétine de la lumière émise par les DEL/LED riche en courtes longueurs d'onde (perçue comme bleue). Les effets liés à l'exposition à la lumière émise par les DEL/LED sont mieux documentés dans le second rapport (<https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-aux-effets-sur-la-santé-humaine-et-sur-l'environnement>) qui contient de nouvelles données expérimentales. Un grand nombre d'études ont été effectuées chez les animaux de laboratoire mais pour les auteurs du rapport « il serait opportun d'évaluer l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus, souvent dans des conditions extrêmes, chez des rongeurs nocturnes ». De plus, ces auteurs signalent également que « l'influence potentielle des DEL/LED sur la santé et le bien-être animal n'a été que très peu explorée ».

Pour toutes ces raisons nous avons entrepris une requête bibliographique du Web of Science (WOS), principale plateforme de bases de données multidisciplinaires scientifiques générant également des indicateurs bibliométriques, en utilisant les mots-clés *light, retinal damage, animals*, afin d'évaluer l'intérêt et les apports que l'ophtalmologie vétérinaire pourrait apporter par des observations cliniques pertinentes chez les animaux de compagnie (chiens, chats, cheval ...) et de rente (bovins, ovins, porcins, ...), espèces diurnes vivant étroitement au contact de l'homme pour les premiers et soumis à des environnements lumineux imposés par les pratiques d'élevage, pour les seconds. Cette requête a détecté 3800 références, dont 46% portent sur les rongeurs, 39% sur les primates, 12% sur les animaux de rente (bovins, ovins, porcins, volaille et poissons) et moins de 3% pour les animaux de compagnie (chien, chat, cheval). La plupart rapportent des études *in vitro* ou *ex vivo*, effectuées sur des rétines isolées. Les études *in vivo* concernent essentiellement les rongeurs, espèces animales au mode de vie nocturne, mal voyantes (rétine pauvre en cônes), dépourvues de macula, et dont la longévité est réduite. L'utilisation des primates - proche de l'homme d'un point de vue anatomo-physiologique (mode de vie diurne et possédant une macula) - est limitée pour des considérations éthiques à quelques individus jeunes, maintenus dans des conditions qui n'ont rien à voir avec leur environnement naturel. La plupart des références concernent les aspects moléculaire et cellulaire des processus physiopathologiques liés au stress oxydatif et leurs conséquences sur la rétinopathie diabétique et la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA). Une seule fait référence aux impacts de la pollution lumineuse sur l'écologie et aucune ne concerne les animaux de compagnie ou de rente. Ces résultats sont étonnants au vu des données de la démographie animale européenne fournie par l'enquête VetSurvey de 2019 réalisée par la Fédération Vétérinaire Européenne qui recense 297 millions d'animaux de compagnie (dont 7 millions de chevaux), 107 millions de bovins, 88 millions de moutons, 153 millions de porcs, 397 millions de poules pondeuses et près de 3 milliards de poissons d'aquaculture. L'activité vétérinaire se situant au carrefour des santés humaine, animale et environnementale, l'objet de cet article est d'illustrer le complément que l'ophtalmologie des animaux de compagnie et de rente pourrait apporter aux observations des chercheurs qui utilisent les animaux de laboratoire. Après quelques rappels sur les effets visuels et non visuels de la lumière sur la rétine, nous envisagerons les effets délétères d'un excès de lumière chez l'animal de laboratoire, puis les méthodes diagnostiques pour les documenter chez les animaux de compagnie considérés comme de véritables patients et chez les animaux de rente qui, par leur nombre, peuvent être considérés comme des sentinelles environnementales.

LUMIÈRE NATURELLE, LUMIÈRES ARTIFICIELLES, POLLUTION LUMINEUSE

Le soleil est la source de la vie sur terre, essentiellement dépendante de sa lumière et de sa chaleur. La rotation de la terre sur elle-même se traduit par un cycle de 24 heures tandis que sa révo-

lution autour du soleil est responsable de variations saisonnières sur un cycle annuel. À ces variations se superposent des variations locales dues aux conditions météorologiques mais on peut considérer, qu'à l'échelle des temps géologiques, à une latitude donnée, les conditions environnementales sont stables : à l'équateur, les durées du jour et de la nuit sont identiques. Les rythmes biologiques circadiens sont synchronisés sur ces alternances lumière/obscurité. La lumière est un ensemble de radiations électromagnétiques avec ses deux aspects : corpusculaire (ou discontinu, la lumière étant assimilée à un ensemble d'énergies élémentaires appelés photons) et ondulatoire (ou continu qui traduit les propriétés de propagation, transmission, diffraction, réflexion, réfraction). Si elle traverse un prisme et que son énergie est suffisante, elle est décomposée en radiations de différentes longueurs d'onde : c'est le phénomène de la décomposition spectrale. Pour qu'elle soit visible, c'est à dire pour procurer une sensation, la lumière doit contenir tout ou partie des longueurs d'onde comprises dans une bande très étroite du spectre électromagnétique (380-780 nm), seul intervalle où les radiations sont efficaces sur le système visuel chez l'Homme et les Vertébrés, notamment les Mammifères (Peichl, 2005). Elle contient d'autres radiations en deçà et au-delà de cet intervalle mais celles-ci sont inefficaces pour la vision des Vertébrés. Le pic d'énergie pour les longueurs d'onde de la lumière visible naturelle est compris entre 400 et 500 nm. Si l'énergie de la lumière visible est suffisamment intense, elle procure une sensation blanche (achromatique). La lumière du jour émise par le soleil (lumière naturelle) est de composition relativement constante mais son intensité varie en fonction de l'heure du jour, d'une saison à l'autre et d'un point du globe à l'autre (**figure 1A**). Il existe d'autres sources émettant de l'énergie rayonnante (**figure 1B**) dont certaines ont des caractéristiques proches de celles de la lumière naturelle ; ce sont les tubes fluocompacts et les diodes électroluminescentes (DEL/LED). Lorsqu'un corps passe d'un état excité instable créé par un apport initial d'énergie (un courant électrique, par exemple) à un état stable, le retour à la stabilité s'accompagne de la restitution de l'énergie initiale sous forme d'énergie lumineuse dite fluorescente. Cet effet est à la base de la construction de tubes fluocompacts. L'excitation et la restitution d'énergie se font dans un gaz, mélange d'argon et de vapeur de mercure, qui excite à son tour la fluorescence de poudres déposées sur les parois du tube. Les longueurs d'onde émises sont comprises entre 400 et 700 nm, visibles pour l'homme. La lumière obtenue se compose d'un spectre de raies émises de façon discontinue. Les DEL/LED émettent une énergie lumineuse par un mécanisme de type fluorescence : l'excitation et la restitution de l'énergie s'effectuent dans un semi-conducteur inséré dans une résine. La lumière émise a un large spectre qui couvre, de façon continue, toutes les longueurs d'onde comprises entre 380 et 780 nm. L'énergie de leur émission pour les radiations comprises entre 400 et 500 nm est supérieure à celle des autres longueurs d'onde. Leur rendement lumineux est d'environ 100 Lumens/Watt, alors que celle des lampes à incandescence et des lampes halogène n'est que de 10 à 30 Lumens/Watt. La technologies des DEL/LED permet d'obtenir une lumière plus

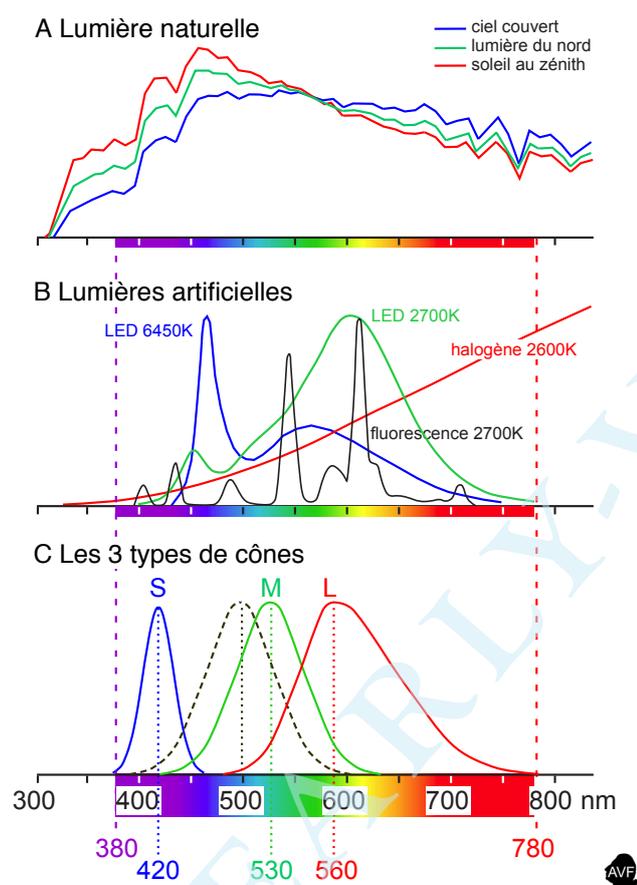


Figure 1 : lumières naturelles & lumières artificielles

A. Répartition spectrale continue d'énergie relative de la lumière solaire à travers l'atmosphère, variable selon le moment du jour et la saison

B : Répartition spectrale d'énergie relative d'une lampe halogène (courbe rouge), un tube fluo-compacte (courbe noire) et une diode électroluminescente (DEL) de 6500 K (courbe bleue) ou de 2700 K (courbe verte). On note dans l'avant-dernier cas la forte puissance dans les courtes longueurs d'onde.

C : Spectres d'absorption des photopigments de la rétine humaine. La courbe noire concerne la rhodopsine des bâtonnets, ces derniers étant 20 fois plus nombreux que les cônes. Les courbes en couleurs concernent les trois types d'opsines des cônes. Les cônes L (les plus nombreux : 60%) présentent une probabilité maximale d'absorber les photons de grandes longueurs d'onde (centrées sur 560 nm), les cônes M (30%), une probabilité maximale d'absorption des photons pour les moyennes longueurs d'onde (centrées sur 530 nm) et les cônes S (10%), une probabilité maximale d'absorption des photons pour les courtes longueurs d'onde (centrées sur 420 nm).

puissante et moins consommatrice en énergie. C'est une notion importante à prendre en considération car, en France, l'éclairage représente 10% de la consommation électrique totale (source ADEME 2010). Concernant la lumière visible qui procure une sensation blanche, une notion supplémentaire est à prendre en considération : la température de couleur. Cette notion permet de nuancer la sensation produite par la teinte. Elle s'exprime en degré Kelvin (°K). Plus la température de couleur augmente,

plus la teinte perçue est « froide ». Les DEL/LED blanches dont la température de couleur est supérieure à 6000 °K sont perçues comme « froides » (lumière bleutée). Les DEL/LED blanches dont la température de couleur est inférieure à 3000 °K sont perçues comme « chaudes » (lumière jaune-orangée). Quand le soleil est au zénith, la lumière du jour présente un spectre de longueurs d'ondes moyennes et sa température de couleur se situe autour de 5500 °K ; lorsqu'il s'abaisse sur l'horizon, son spectre s'enrichit en grandes longueurs d'onde dont la température de couleur est autour de 3000 °K. La maîtrise technique de la fabrication et de l'utilisation des systèmes d'éclairage mimant la lumière naturelle a radicalement modifié le mode de vie et le comportement humain en lui permettant de s'affranchir de la contrainte naturelle du cycle jour/nuit. L'urbanisation a accéléré ce phénomène qu'on peut aisément constater sur des photographies satellitaires de nuit des pays industrialisés. On parle de pollution lumineuse. Humains et animaux (Navara *et al.* 2007), notamment Mammifères mais aussi Invertébrés (Knop *et al.* 2017), subissent les influences de cet éclairage artificiel. L'éclairage domestique permet de substituer les lumières artificielles à la lumière naturelle. Non seulement il est possible de vivre 24h/24 dans un environnement éclairé sans avoir besoin de sortir de chez soi, mais des lumières artificielles issues d'objets quotidiens usuels (télévision, ordinateurs, smartphones, etc.) inondent notre environnement dès notre plus jeune âge. Notre exposition à la lumière naturelle et artificielle augmente avec notre longévité ainsi que ses conséquences sur notre métabolisme et notre santé. La mise en application de la directive européenne n°2005/32/CE sur l'éco-conception (*EnergyUsingProducts* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32005L0032>) va conduire au remplacement, à l'horizon 2020, des lampes à incandescence, fluocompactes et à halogène par des DEL/LED, beaucoup moins consommatrices d'énergie et de durée de vie beaucoup plus longue.

L'ŒIL UN RÉCEPTEUR BIOLOGIQUE DE LUMIÈRE

Il nous a semblé nécessaire de rappeler quelques notions indispensables à la compréhension des problématiques abordées dans ce texte, notamment en rappelant les effets majeurs que produit la lumière sur la rétine : la formation d'images (effet visuel) et l'indication à l'organisme du moment de la journée (effet non visuel).

La fonction visuelle de l'œil

Au cours de l'évolution, la fonction visuelle s'est adaptée au milieu (aquatique, puis terrestre et aérien) et au mode de vie (nocturne, crépusculaire, diurne) des espèces. Chez les Vertébrés, l'œil est de type caméculaire (**figure 2A**). C'est un instrument d'optique avec un objectif [le segment antérieur et ses lentilles (cornée et cristallin)], un diaphragme (l'iris) et une chambre noire (le segment postérieur) comportant un écran protecteur absorbant l'excès de lumière (photons incidents) et un capteur

(la rétine) qui transforme l'énergie en un message électrophysiologique (influx nerveux) interprétable par le cerveau. Les qualités du système optique de l'œil permettent de projeter un large champ visuel sur une très petite surface (la rétine) dont la partie centrale (la macula) possède, du moins chez les Primates, une résolution spatiale très élevée (acuité visuelle) mais une résolution temporelle (sensibilité au mouvement) relativement faible alors que c'est l'inverse en rétine périphérique. Chez les Mammifères, le développement de la macula va de pair avec le développement de la main nécessitant une grande acuité visuelle pour effectuer des gestes précis. La rétine des Mammifères est constituée d'un tissu nerveux (la neurorétine) et d'un épithélium (l'épithélium pigmentaire) associés à deux systèmes vasculaires (l'un rétinien et l'autre choroïdien). Elle est mince, transparente ou pigmentée. Elle tapisse la face interne du bulbe de l'œil depuis le bord pupillaire de l'iris jusqu'au disque du nerf optique. Elle comprend deux parties séparées par l'*ora serrata* : l'une, antérieure, est dépourvue de cellules sensorielles ; l'autre, postérieure, constitue la rétine sensorielle qui recouvre le fond de l'œil (**figure 2B**) entre l'*ora serrata* et la tête du nerf optique (papille optique). Elle permet de transmettre au cerveau les informations qui encodent la scène visuelle. Elle se compose dans son épaisseur de deux parties : l'une, interne et épaisse, est transparente, la neurorétine, l'autre, externe et plus mince, est sombre, l'épithélium pigmentaire rétinien ou EPR (**figure 2C**).

La neurorétine

L'œil transforme la lumière en un signal biologique organisé dans l'espace et le temps grâce à deux types de cellules photoréceptrices, les cônes et les bâtonnets (**figure 2C**), sièges de la transduction visuelle (transformation du signal électromagnétique (la lumière) en une différence de potentiel à l'origine de l'initiation du message visuel. Chez les Primates, la zone rétinienne centrale appelée *macula* apparaît sous forme d'une tâche jaune liée à la présence de pigments. Au centre de la *macula*, il existe une dépression avasculaire, appelée la *fovéola* (**figure 2E**), dépourvue de bâtonnets. Cônes et bâtonnets cohabitent sur toute la rétine mais leur proportion varie. Les bâtonnets sont les plus nombreux. Chez l'Homme adulte et les Primates, on compte en moyenne 4,6 millions de cônes pour 92 millions de bâtonnets, soit 20 fois moins de cônes que de bâtonnets. Les cônes se répartissent sur la totalité de la surface rétinienne mais leur densité est plus forte dans les 10° centraux (zone maculaire) qui comportent 10% de tous les cônes. Cette densité augmente encore dans la zone fovéolaire où l'on compte 10 000 cônes (Wassle *et al.* 1989) pour une surface rétinienne inférieure à 0,1 mm². Cette zone centrale dépourvue de bâtonnets est inexistante chez les autres Mammifères et on ne décèle pas de pigments permettant de repérer une macula par un examen de fond d'œil. Cependant il existe une zone, appelée *area centralis*, où la densité des cônes est plus importante mais où persistent des bâtonnets. On l'observe chez le chat (Rapaport & Stone, 1984), le hamster (Tiao &

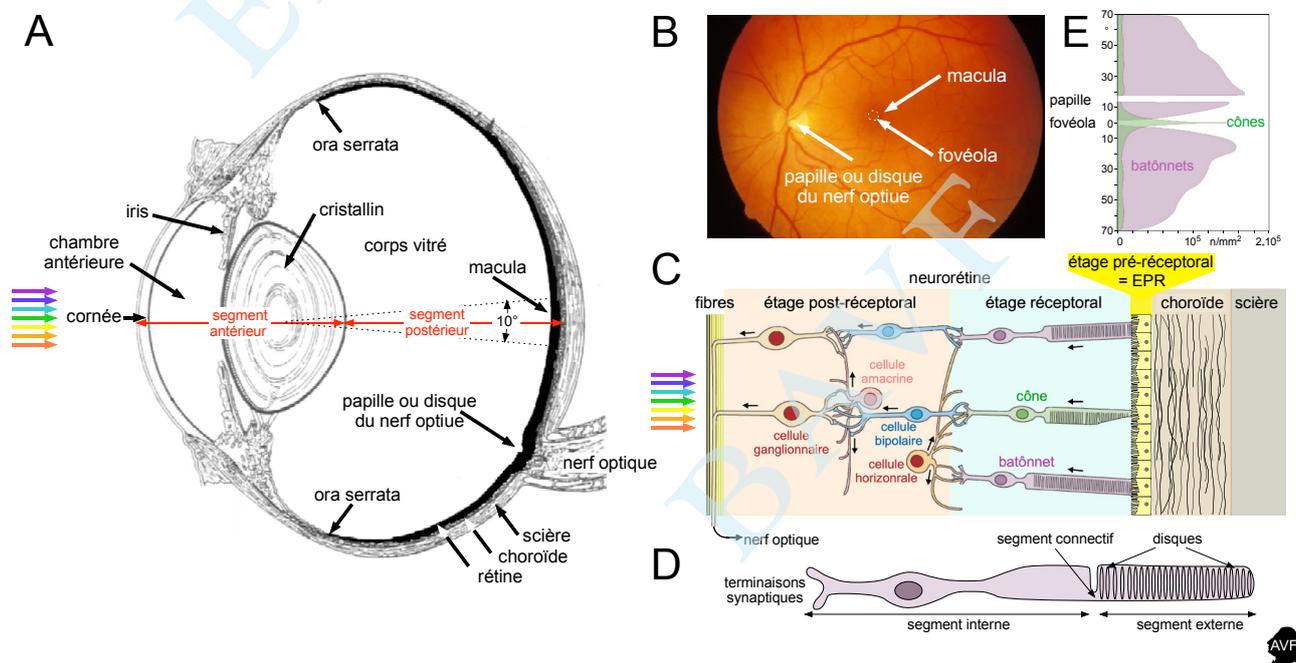


Figure 2 : Photo et schémas de l'œil et de la rétine des Mammifères.

A. Coupe transversale d'œil de Mammifère (d'après Nickel, 1975).

B. Fond d'œil humain normal. (images Inserm/Le Hoang, Phuc)

C. Schéma des différents types de neurones de la rétine (adapté de Purves *et al.* 1997).

D. Schéma d'un bâtonnet.

E. Répartition relative des bâtonnets et des cônes dans une rétine de primate. Abscisse : nombre de récepteur par mm² ; Ordonnée : excentricité en degré d'angle, centrée sur la fovéola (d'après Purves *et al.* 1997).



Blakemore, 1976), le porc (Beattie & Brockbank, 2005), le lapin (Provis, 1979) et le chien (Beltran *et al.* 2014). Chez les espèces à yeux frontaux (chien, chat) l'examen histologique permet de la situer en zone temporale par rapport à la papille (ou disque optique) (Mowat *et al.* 2008 ; Rapaport & Stone, 1984).

Les photorécepteurs des Mammifères

Les cônes, support de l'analyse des détails et de la vision des couleurs, fonctionnent efficacement lorsque l'énergie de la lumière est importante (vision diurne = « photopique »), alors que quelques photons suffisent à stimuler un bâtonnet (**figure 2D**) (vision nocturne = « scotopique »). Il existe plusieurs types de cônes dont la proportion varie en fonction des espèces animales et de leur mode de vie. Chez l'Homme et les Primates de l'ancien monde les cônes se répartissent en trois types selon leur capacité d'absorber des photons de longueur d'onde donnée (**figure 1C**). Les cônes L (*Long wavelengths*) présentent une probabilité maximale d'absorption des photons de grandes longueurs d'ondes (centrées sur 560 nm) ; pour les cônes M (*Middle wavelengths*) et S (*Short wavelengths*), il s'agit de probabilités maximales d'absorption des photons de moyennes longueurs d'onde (centrées sur 530 nm) et de courtes longueurs d'onde (centrées sur 420 nm). Les cônes L et M sont les plus nombreux et se répartissent par paquets alors que les cônes S qui représentent environ 10% de tous les cônes se répartissent en mosaïque sur la totalité de la surface rétinienne (Roorda & Williams, 1999). D'un point de vue fonctionnel, on distingue trois étages dans l'architecture de la rétine (**figure 2C**) : un étage pré-réceptoral correspondant à l'EPR, un étage réceptoral constitué des cônes et des bâtonnets, et un étage post-réceptoral qui assure l'encodage du message visuel par les cellules bipolaires, horizontales, amacrines et ganglionnaires. Chez les Vertébrés, la lumière doit d'abord traverser les étages post-réceptoral puis réceptoral avant d'atteindre l'EPR. Les cellules ganglionnaires, dont les axones se regroupent dans le nerf optique, constituent la sortie du système vers des centres visuels.

Les différents cycles rétinien

Les mécanismes de transduction, d'encodage et de transmission de l'information générée dans le système visuel par les photons sont bien connus. Un mémoire résumant ces phénomènes a été publié dans le BAVF (Rosolen & Rigaudière, 2003) et de nombreux ouvrages et sites web permettent de trouver des informations très détaillées et régulièrement mises à jour. L'étage réceptoral est constitué de photorécepteurs (cônes et bâtonnets) qui possèdent à la surface de leurs disques externes des molécules photosensibles : les photopigments. Ces derniers sont constitués d'une partie protéique, l'opsine, dans laquelle est enchâssé un chromophore, l'isomère 11-cis du rétinol. Cônes et bâtonnets ont le même chromophore mais diffèrent par la nature de leur opsine et, par conséquent, par les propriétés spectrales d'absorption de leurs pigments. Le photopigment des bâtonnets est unique ; il s'agit de la rhodopsine, molécule capable d'absorber les photons de longueur d'onde centrés précisément sur 498 nm. Il existe plusieurs types de cônes chez les Vertébrés (**figure 1C**). L'absorption du photon par leur photopigment conduit à

l'isomérisation du chromophore pour faire passer le rétinol de sa forme 11-cis en tout-trans et induire des changements de conformation de l'opsine. L'ensemble des événements décrits ci-dessous a été bien étudié au niveau du bâtonnet. À l'obscurité, les cellules photoréceptrices sont parcourues par un courant constant appelé « courant d'obscurité » dont il résulte un état de dépolarisation et la libération de leur neurotransmetteur : le glutamate, vers les cellules sous-jacentes. À la lumière, l'isomérisation du chromophore confère à l'opsine la capacité d'activer une chaîne dont il résulte la fermeture (temporaire) des canaux cationiques (canaux sodium), soit l'arrêt du flux entrant d'ions sodium au niveau de la membrane plasmique du segment externe : il en résulte une hyperpolarisation du photorécepteur et un arrêt temporaire de libération du glutamate. Cette hyperpolarisation se propage ensuite de proche en proche jusqu'à la terminaison synaptique où elle est transmise aux cellules des couches suivantes. Au cours d'un éclaircissement continu, l'équilibre entre les proportions de canaux sodium ouverts et fermés assure un niveau relativement stable d'hyperpolarisation. La grande différence entre le mode de fonctionnement des cônes et celui des bâtonnets réside dans le niveau lumineux nécessaire pour faire varier leur potentiel : il est faible (scotopique) pour les bâtonnets et élevé (photopique) pour les cônes. Pour des niveaux élevés et d'intensité croissante, l'hyperpolarisation des bâtonnets sature rapidement c'est-à-dire reste identique même si l'intensité de la lumière augmente alors que celle des cônes continue de croître. Le retour à l'état d'obscurité provoque l'entrée massive d'ions sodium dans le segment externe des photorécepteurs, ce qui entraîne la dépolarisation de leur membrane plasmique. Ainsi à l'inverse du fonctionnement des autres cellules de l'organisme, et en l'absence de stimulus lumineux, le photorécepteur est dépolarisé donc curieusement d'un point de vue neurophysiologique, dans un état excité (en effet, en l'absence de stimulus, il est dépolarisé avec libération de son neurotransmetteur.).

L'Épithélium Pigmentaire Rétinien (EPR)

L'EPR est formé d'une couche monocellulaire ; il est intimement adhérent à la choroïde. A son pôle apical il présente des interdigitations de la membrane plasmique autour des segments externes des photorécepteurs (**figure 2C**). Il est soit non pigmenté, soit pigmenté par de la mélanine. Ses cellules peuvent contenir des produits dégradés sous forme de lipofuscine. Il est avasculaire mais est nourri par des capillaires issus de la choroïde. L'EPR est le siège de deux grands processus concourant l'un, au bon fonctionnement de la cascade de transduction visuelle, et l'autre, à la survie des photorécepteurs.

Cycle de synthèse et renouvellement du chromophore (ou cycle des rétinoides)

Le bon fonctionnement rétinien implique que le chromophore dans sa forme tout-trans inactive soit régénéré dans sa forme 11-cis, photosensible, par une chaîne complexe, puis redirigé vers le segment externe du photorécepteur où il se lie à l'opsine pour former un pigment photosensible. Aussi, même si le renouvellement du photopigment peut se faire durant l'exposition à la

lumière, une période d'obscurité est-elle nécessaire au cycle de synthèse et de renouvellement du chromophore.

Maintenance rétinienne : le renouvellement des photorécepteurs

Les cellules de l'EPR sont indispensables à la survie des photorécepteurs en maintenant leur cohésion et en assurant leur trophicité. Elles jouent pour eux le rôle de macrophage, rôle essentiel car leur segment externe est constamment en renouvellement. La phagocytose s'effectue en plusieurs étapes et les catabolites sont recyclés et retournent vers les photorécepteurs sous forme d'acides gras permettant leur intégration et la poursuite du cycle visuel. Les phagosomes fusionnent avec des lysosomes en phagolysosomes qui dégradent les segments des photorécepteurs phagocytés. Les produits de dégradation se retrouvent sous forme de granules de lipofuscine qui s'accumulent avec l'âge, parfois avec excès. L'EPR possède dans ses mélanosomes des pigments de mélanine qui absorbent environ 60% des photons libres qui n'ont pas interagi avec les pigments visuels. Les 40% restant sont absorbés par la lipofuscine qui est donc bénéfique dans un premier temps. Ce processus est circadien et son pic d'activité se situe le matin. Ce rythme diffère cependant pour les bâtonnets et les cônes : les premiers perdent davantage de disques lors du passage de l'obscurité à la lumière et c'est l'inverse pour les seconds. Chez le rat, après 24h en lumière constante, ce cycle est perturbé et n'est plus synchronisé : la phagocytose se fait de façon aléatoire dans la journée (Bobu *et al.* 2013).

La désactivation de la cascade de transduction visuelle est une condition *sine qua non* au bon fonctionnement rétinien. Quelle qu'en soit la raison, son entrave conduit à des processus pathologiques.

La fonction non-visuelle de l'œil : synchronisation de l'horloge circadienne

Dès 1928, Keeler avait observé des réflexes photomoteurs chez des souris dépourvues de photorécepteurs (Keeler, 1928). En outre, de telles souris continuaient de synchroniser leur rythme circadien avec l'alternance jour/nuit (Ebihara & Tsuji, 1980). On a ensuite découvert chez le rat que certaines cellules ganglionnaires de la rétine qui innervent les noyaux supra-chiasmatisques (et non les corps géniculés latéraux), étaient dépolarisées par la lumière (Berson *et al.* 2002). Entre temps, un nouveau photopigment, la mélanopsine, est décrit dans les mélanophores, le cerveau et l'œil d'un batracien (*Xenopus laevis*) (Provencio *et al.* 1998). Concomitamment, on a démontré, chez le rat et la souris, que ce pigment dont la sensibilité spectrale est centrée sur 480 nm, est celui des cellules ganglionnaires intrinsèquement photosensibles (Gooley *et al.* 2001 ; Hattar *et al.* 2002). La rétine informe donc les noyaux suprachiasmatisques de l'hypothalamus de l'heure solaire, via une voie non-visuelle. Ces noyaux sont le siège de l'horloge circadienne centrale qui détermine la production de mélatonine. Celle-ci atteint son pic d'activité au milieu de la nuit pour diminuer le matin (Dibner *et al.* 2010). L'horloge circadienne est perturbée par une exposition lumineuse insuffi-

sante le jour et trop forte la nuit. Au moment du lever du soleil, la lumière solaire émet une forte proportion de radiations de courtes longueurs d'onde (400-500 nm). C'est donc un moment propice pour qu'elle interagisse avec les cellules à mélanopsine dont le pic de sensibilité est centré sur 480 nm.

Les conséquences d'un excès de lumière et/ou d'une perturbation des cycles circadiens

Les conséquences locales sur la rétine

Absorbés par les systèmes biologiques, les rayons lumineux peuvent provoquer des dommages photo-thermiques ou photo-mécaniques. Ainsi nécrose et apoptose des photorécepteurs et de l'EPR sont observées chez les rats exposés longuement aux DEL/LED selon la composition spectrale de leur lumière (Jaadane *et al.* 2015 ; Jaadane *et al.* 2017 ; Krigel *et al.* 2016). Ces rayonnements provoquent également des dommages photo-chimiques. On distingue deux types d'interaction. (1) L'interaction entre le photon et le chromophore produit des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) qui provoquent des lésions cellulaires en altérant les lipides membranaires, les protéines de structure et de fonction et les acides nucléiques. (2) L'interaction entre des photons et la lipofuscine contenue dans l'EPR décrite ultérieurement chez le singe entraîne une hypopigmentation de l'EPR visible au fond d'œil et similaire à celle observée chez des sujets âgés (Ham *et al.* 1978). Ces mécanismes sont communs avec le vieillissement cellulaire « naturel » par exposition chronique à la lumière. Il peut être accéléré par une surexposition lumineuse ; ou par des maladies génétiques et métaboliques, comme on l'observe chez l'animal de compagnie du fait de son espérance de vie prolongée.

Les conséquences du dérèglement des cycles circadiens (chrono-disruption)

La diminution de la période d'obscurité, nécessaire au renouvellement du chromophore et des cycles des rétinoides, se traduit par une diminution de la sécrétion de mélatonine (Dominoni *et al.* 2013). Ce processus perturbe en aval tous les mécanismes dépendant de la chronobiologie : (1) processus immunitaires et inflammatoires (Fonken *et al.* 2013 ; Mauriz *et al.* 2013), (2) endocriniens (Garcia *et al.* 2014), (3) cardiovasculaires (Slominski *et al.* 2012 ; Zhou *et al.* 2018) et (4) comportementaux. L'altération du cycle veille/sommeil peut influencer la prise de poids (Cipollanet *et al.* 2014). Notons la prévalence de l'obésité féline observée par la médecine vétérinaire, qui atteint 65%. Elle constitue un facteur de risque majeur dans l'apparition du diabète de type 2 dont la prévalence est passée de 8 en 1970 à 124 en 1999 pour 10 000 sujets (Prahl *et al.* 2007); certaines races étant plus affectées que d'autres (O'Neill *et al.* 2016). L'augmentation de la durée d'exposition à l'éclairage domestique pourrait figurer parmi les facteurs de risque reconnus. La chrono-disruption chez la mère est également à l'origine d'effets délétères sur le fœtus de rat ou du hamster (Mendez *et al.* 2012), notamment au niveau des systèmes immunitaires et métaboliques, tels l'intolérance au glucose ou la résistance à l'insuline (Varcoe *et al.* 2011). L'augmentation

de l'exposition à la lumière artificielle occasionne des perturbations métaboliques qui, par exemple, accroissent les risques de survenue de cancer du sein chez les femmes travaillant dans des emplois postés (Stevens *et al.* 2014). Cette observation doit être mise en perspective avec un article récent qui montre qu'une chrono-disruption est à l'origine de tumeurs ovariennes chez le poisson zèbre (*Danio rerio*) (Khan *et al.* 2018).

Les effets de la « lumière bleue » sur la rétine des animaux

La lumière de courtes longueurs d'onde, de forts niveaux lumineux, est perçue bleue chez l'homme et sera donc dénommée « lumière bleue ». Il est important de préciser que le terme « lumière bleue » se réfère à deux entités distinctes : la lumière bleue qui régule les rythmes circadiens est centrée sur 480 nm (bleu turquoise) tandis que celle qui induit le maximum d'effets photo-toxiques rétinien se situe autour de 415 à 455 nm (bleu franc ou bleu-violet). Plusieurs études réalisées chez l'animal, principalement chez les rongeurs, ont montré que l'exposition à la lumière pouvait provoquer des lésions rétinien variables selon la longueur d'onde (Wenzel *et al.* 2005). Les trois types de mécanismes cités précédemment ont été proposés. Les effets photo-mécaniques s'observent lors de l'intensification brutale de l'énergie qui entraînent des lésions irréversibles de l'EPR puis des photorécepteurs. Ces effets ne dépendent pas de la longueur d'onde de la lumière mais seulement de son intensité. Les effets photo-thermiques s'observent quand la rétine est soumise pendant un court instant à une lumière très intense qui augmente la température locale (Organisciak & Vaughan, 2010). Les effets photo-chimiques s'observent quand le complexe EPR/rétine est soumis à une intensité lumineuse trop forte compte tenu de sa longueur d'onde. Sur le plan expérimental, on distingue deux types de situations : forte intensité lumineuse pendant moins de 12 heures et intensité lumineuse moins forte mais de durée allant de 12 à 48 h (Wenzel *et al.* 2005 ; Krigel *et al.* 2016). Le premier type a été identifié sur des rétines de singe rhésus (Ham *et al.* 1978) dont l'extension des lésions était corrélée avec la baisse de la concentration en oxygène (Ruffolo *et al.* 1984). Le fait que de nombreux antioxydants réduisent ces effets délétères montre l'implication du stress oxydatif (Dillon, 1991). D'autres études ont montré que la lipofuscine est le chromophore qui médie la toxicité rétinienne de la lumière bleue (Rozanowska *et al.* 1995 ; Sparrow *et al.* 2000). Le second type a été décrit chez le rat (Noell *et al.* 1966) chez qui les cônes semblent plus sensibles que les bâtonnets (Van Norren & Schellekens, 1990). Ce processus provoque la production locale de DRO ainsi qu'une accumulation de lipofuscine entraînant à son tour des perturbations du métabolisme des photorécepteurs. De plus, quand la lipofuscine accumulée absorbe la lumière bleue, celle-ci devient phototoxique (Sparrow *et al.* 2000). La plus forte toxicité est observée dans la bande spectrale 415-455 nm (Arnault *et al.* 2013). La plupart des auteurs ont étudié les effets immédiats de l'exposition à la lumière bleue mais d'autres se sont intéressés aux effets cumulatifs (Krigel *et al.* 2016). Pour une même quantité de lumière reçue, plusieurs expositions entraînent des lésions plus importantes

qu'une seule (Organisciak *et al.* 1989). Les lésions provoquées par la lumière bleue augmentent avec l'âge (Osteen *et al.* 1974). La sévérité des lésions dépend du moment de l'exposition : chez le rat, elle est trois à quatre fois plus importante quand l'exposition a lieu la nuit que si elle a lieu le jour (Organisciak *et al.* 2000). Les rats pigmentés ne sont que partiellement protégés par leur pigment de la toxicité des DEL/LED : ils développent tout de même du stress oxydant dans la rétine (Krigel *et al.* 2016). Bien que ces observations aient été faites dans des espèces nocturnes et doivent être confirmées dans les espèces diurnes, il convient d'admettre qu'il existe un effet cumulatif de l'exposition à la lumière bleue (en particulier dans la bande spectrale 400-460 nm) sur la production de lipofuscine. Sachant que la lipofuscine intervient dans les mécanismes aboutissant à la DMLA, on comprend que l'exposition à la lumière bleue est un facteur de risque supplémentaire pour le développement de cette maladie (Algvere *et al.* 2006).

INTÉRÊTS ET LIMITES DE L'ANIMAL DE LABORATOIRE COMME MODÈLE DE DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (DMLA)

Dans la plupart des cas on a placé les animaux de laboratoire dans des conditions extrêmes d'exposition qui ne reflètent pas l'environnement auquel sont soumis les hommes et les animaux de compagnie ou d'élevage. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) est la troisième cause de déficience visuelle dans le monde et la première cause de cécité chez les personnes de plus de 65 ans. On pense qu'à l'horizon 2020 plus de 200 millions de personnes seront atteintes (Wong *et al.* 2014). Il n'existe actuellement pas de traitement, ni préventif ni curatif. Bien que le principal facteur de risque soit l'âge et que la pathogénie soit multifactorielle, la lumière y joue un rôle important en induisant des mécanismes moléculaires et cellulaires liés au stress oxydatif (Ding *et al.* 2009). Ces mécanismes sont complexes et nécessitent le recours à des modèles animaux afin de mieux connaître la physiopathologie de la maladie et élaborer des stratégies thérapeutiques. Les animaux de laboratoire ont permis de proposer un modèle physio-pathologique : sous l'effet de la lumière, les lipides insaturés présents dans le segment externe des photorécepteurs sont peroxydés puis phagocytés et métabolisés par les lysosomes des cellules de l'EPR. Une partie des résidus non digérés forment la lipofuscine dont le chromophore A2E (Sparrow *et al.* 2012) est très sensible aux courtes longueurs d'onde (Godley *et al.* 2005 ; Rozanowska *et al.* 1995). Avec l'âge, la quantité de lipofuscine augmente car les résidus non métabolisés s'accumulent dans la partie basale des cellules de l'épithélium pigmentaire pour former des agrégats (Algvere *et al.* 2006). L'exposition de la lipofuscine à la lumière bleu-violet provoque la production de DRO et la modification du fonctionnement interne de la cellule où l'on observe une migration des mitochondries [organelles très riches en mélatonine, dont les propriétés anti-antioxydantes sont connues (Reiter *et al.* 2016)], vers le noyau et une diminution du potentiel mitochondrial (Marie *et al.* 2018), caractérisant l'existence de

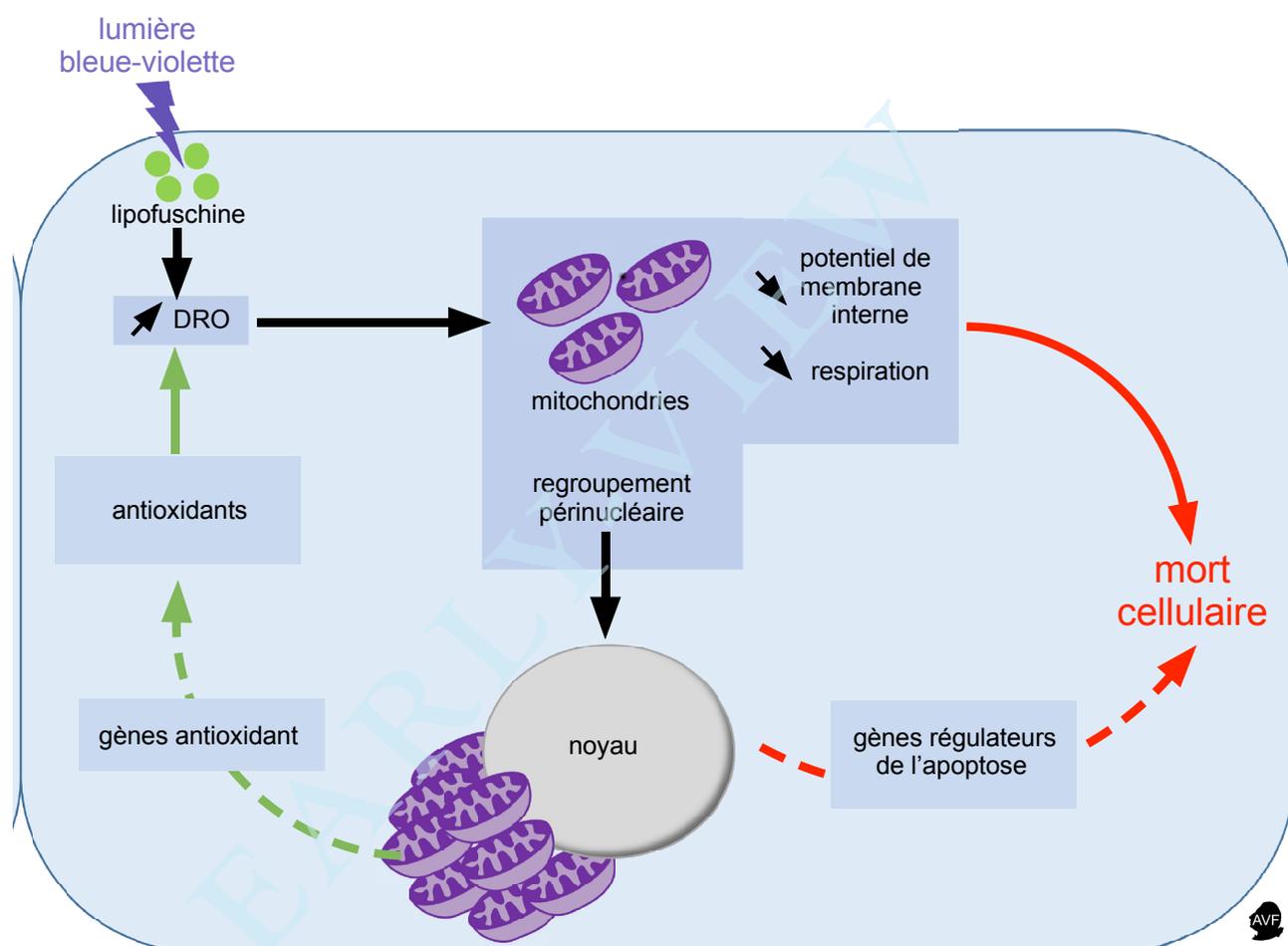


Figure 3 : Mécanismes de phototoxicité dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien âgé, d'après Mélanie Marie (Marie et al., 2018).

Les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien accumulent avec l'âge des produits issus de la dégradation incomplète du segment externe des photorécepteurs, tels que la lipofuscine. Ces composés photosensibles réagissent avec les longueurs d'onde les plus énergétiques de la lumière visible produisant des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). Le stress oxydatif réduit l'activité des mitochondries et provoque leur regroupement autour du noyau. C'est ainsi qu'est déclenchée la transcription de différents facteurs antioxydants ou pro-apoptotiques.

stress oxydatif. La **figure 3** résume les hypothèses de mécanismes de toxicité de la lumière visible bleu-violette sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien âgé. On notera que les agrégats résiduels n'ont été observés « naturellement » que chez le porc et les Primates, deux groupes d'animaux dépourvus de *tapetum lucidum* (Ollivier et al. 2004), structure choroïdienne riche en zinc (anti-oxydant naturel) (Organisciak et al. 2012). Les animaux de laboratoires (essentiellement des rongeurs) présentent un intérêt pour vérifier des concepts et valider des stratégies thérapeutiques aux niveaux moléculaire et cellulaire, mais ne permettent pas l'extrapolation directe vers l'homme car ce sont des espèces de petite taille, pour la plupart nocturnes, dépourvus de macula, mal voyants, de longévité réduite et surtout qui n'expriment pas cliniquement des maladies homologues de celles rencontrées chez l'Homme. Le cas des Primates est différent mais ce sont des animaux souvent difficiles à manipuler et dont l'usage est limité pour des raisons éthiques, réglementaires et économiques. Il paraît donc nécessaire et complémentaire d'étudier les effets de la lumière chez des espèces animales de plus grande taille

qui présentent des caractéristiques anatomo-fonctionnelles plus proches de celles de l'homme et qui vivent dans le même environnement que l'Homme et dont on peut suivre l'évolution spontanée des maladies.

L'ANIMAL DE COMPAGNIE : UN ANIMAL-PATIENT VIVANT AVEC L'HOMME

Les animaux de compagnie vivent au contact de l'homme et dans les mêmes conditions environnementales y compris d'éclairage. Ces animaux, notamment le chien et le chat, expriment cliniquement, et de façon spontanée, des maladies homologues à celles rencontrées chez l'homme (**figure 4**) (Rosolen, 2016). On observera des anomalies de développement de l'iris (**figure 4a**), des cataractes affectant jeunes (**figure 4b**) et adultes (**figure 4c**), des glaucomes (**figures 4d & e**), des maladies de la papille (**figure 4f**), des dystrophies de l'EPR (**figure 4g**), des atrophies rétinienne localisées (**figure 4h**) ou généralisées (**figure 4i**) comme c'est le cas dans des maladies héréditaires communes à

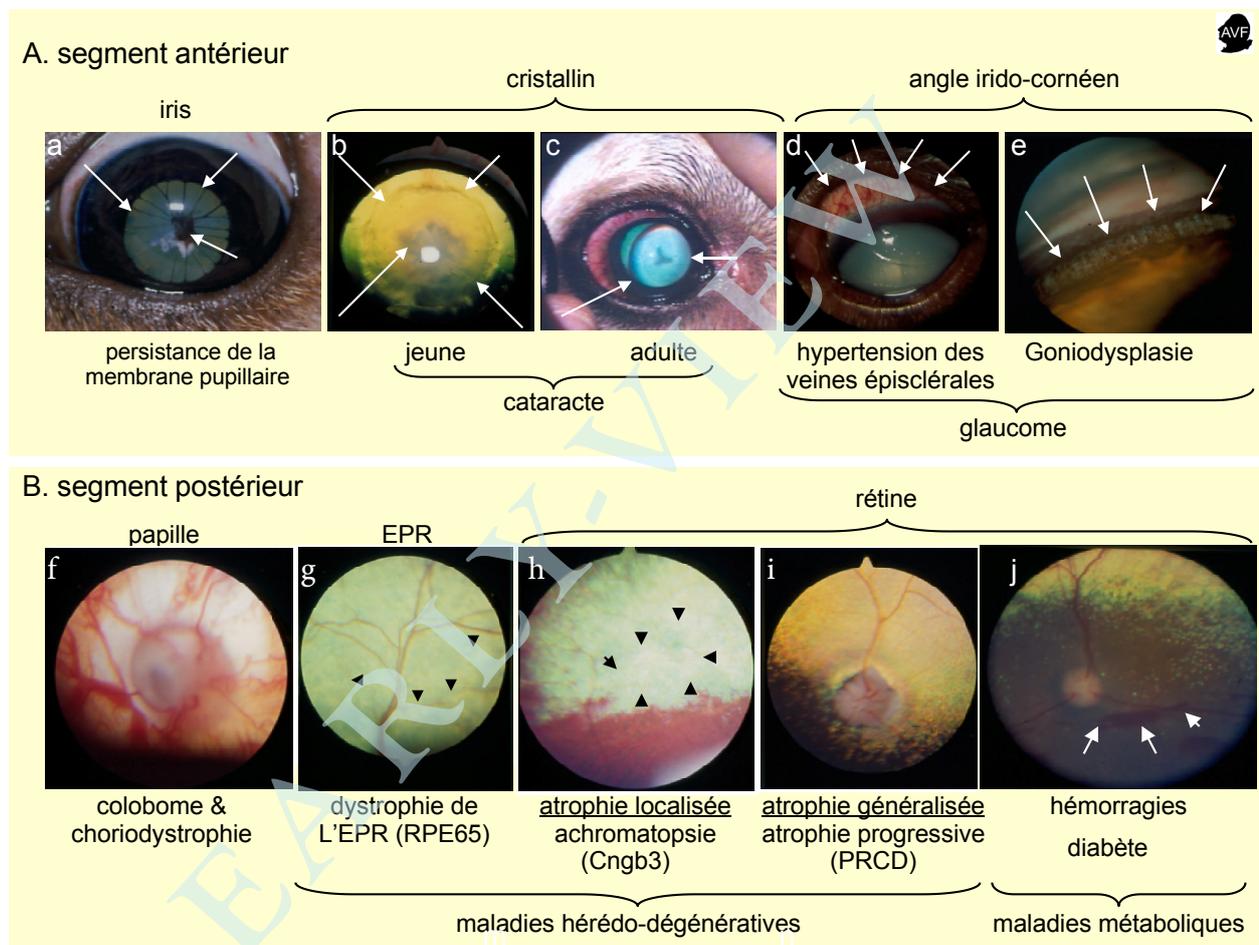


Figure 4 : Exemple de maladies oculaires canines similaires à celles rencontrées chez l'Homme.

A. Segment antérieur. On peut observer des anomalies de développement comme la persistance de la membrane pupillaire (a), des cataractes affectant le jeune (b) ou l'adulte (c), des hypertensions des vaisseaux épiscléraux (d) dont l'origine peut être due à des goniodystrophies (anomalies de l'angle irido-cornéen) pouvant aboutir à des glaucomes avec perte de la vue.

B. Segment postérieur. On peut observer des anomalies de développement de la papille optique (f) d'origine génétique (anomalie de l'œil du Colley) et des dystrophies de l'EPR (g) comme l'amaurose congénitale de Leber que l'on trouve chez le Briard et l'enfant. Cette dernière est liée à une mutation affectant le gène RPE65. Il existe des atrophies hérédo-dégénératives localisées (h) comme l'achromatopsie (déficience des cônes liée à une mutation du gène Cngb3) ou généralisées (i) comme l'atrophie progressive des bâtonnets et des cônes (PRCD) que l'on observe chez l'homme et différentes races de chiens. Enfin, on rencontre aussi des maladies inflammatoires et métaboliques comme le diabète (j).

l'homme et au chien et des hémorragies associées à des maladies inflammatoires ou métaboliques comme le diabète (figure 4j).

Quelques particularités du fond d'œil et de la rétine des animaux de compagnie : absence de macula et présence d'un Tapetum lucidum (TL)

Le fonctionnement de la rétine est homogène au sein des Vertébrés mais, d'un point de vue ophtalmoscopique, son aspect et sa vascularisation sont l'objet de grandes variations. En particulier son apparence est liée à l'occurrence et à la variabilité, selon les espèces, d'une structure choroïdienne spécifique, le Tapetum lucidum (TL), absent chez les Rongeurs, le Porc et les Primates. Situé entre la choroïde et l'EPR, on l'observe par examen direct du fond d'œil car, en regard, l'EPR est dépigmenté. C'est ainsi

que le TL couvre plus des deux tiers de la surface rétinienne chez le chat. On lui attribue la fonction d'augmenter le rendement des photons incidents (en rétrodiffusant vers les photorécepteurs les photons qui n'ont pas interagi à leur premier passage), améliorant ainsi la vision nocturne. La figure 5A présente des coupes de zones tapétale et non tapétale d'une rétine de chien. En regard de la première, l'EPR est dépigmenté alors qu'en regard de la seconde, aussi appelée Tapetum nigrum (TN), l'EPR est pigmenté. On constate de nombreuses variations intraspécifiques de la couleur du TL, elle-même dépendant de la couleur de la robe (figure 5B); il est bleu-vert quand la robe est foncée et orangé quand elle est claire. Dans certains cas, il n'est pas visible car l'épithélium est pigmenté sur toute sa surface et on parle d'un aspect tigroïde du fond d'œil. Il est absent chez les races présentant un phénotype sub-albinotique (chien siberian Husky ou chats siamois). Ces particularités anatomiques sont importantes à prendre en



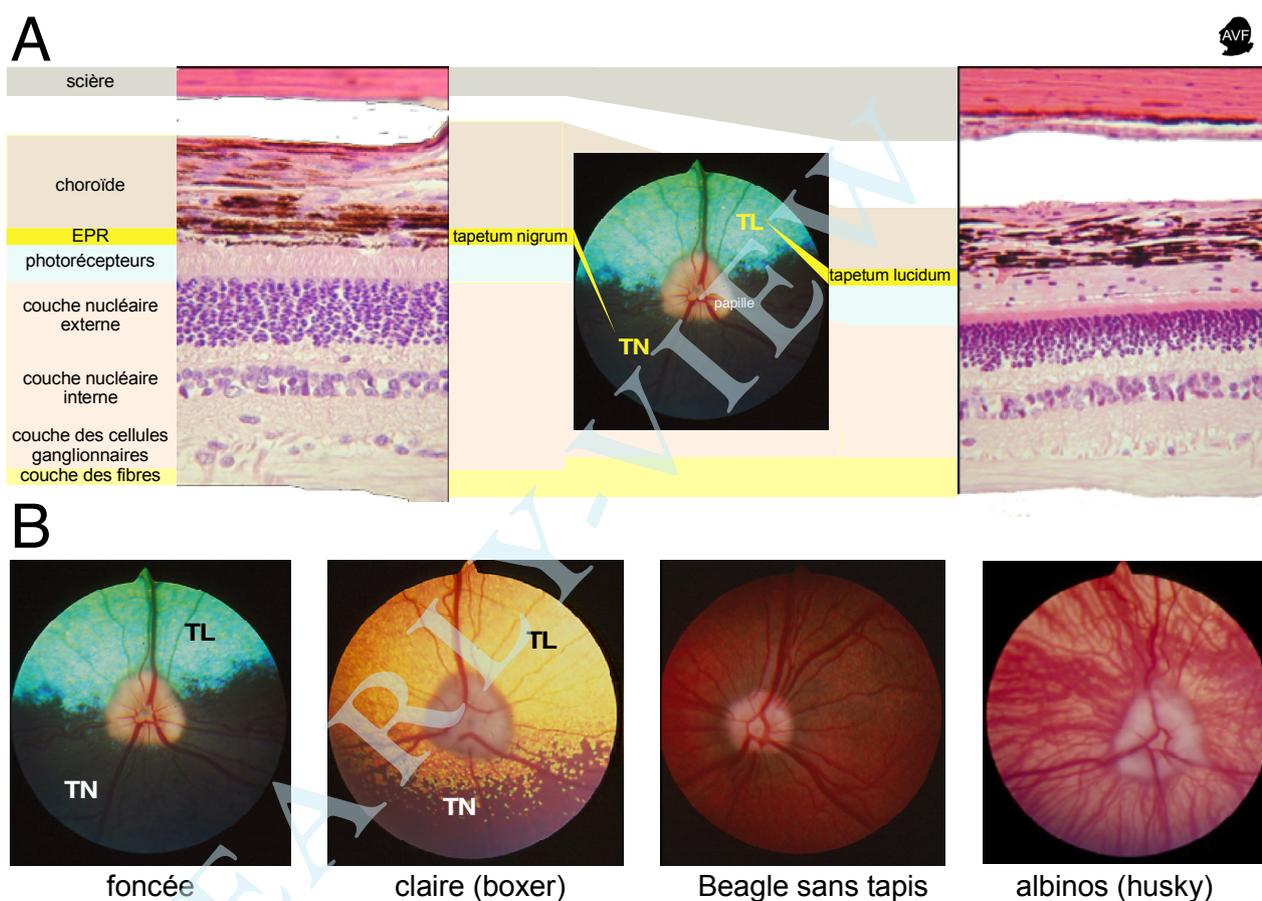


Figure 5 : Particularités anatomiques du fond d'œil & de la rétine de chien : absence de macula et présence d'un Tapetum lucidum (TL).

A : en regard du TL, structure choroïdienne, l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) est dépigmenté tandis qu'en regard du Tapetum nigrum (TN) il n'y a pas de TL et l'EPR est pigmenté.

B : la couleur du reflet tapétal dépend de la composition du TL et elle est liée à la couleur de la robe du chien. Orangé chez les chiens de robe claire, il est souvent bleu chez les chiens à robe noire. Les races du phénotype subalbinotique (siberian husky) sont caractérisées par une absence de pigment : le fond d'œil apparaît rouge. Chez certains individus, l'EPR est totalement pigmenté et il n'y a pas de tapis visible.

considération lors d'examen ophthalmologiques cliniques de routine, de suivi pathologique ou en vue du dépistage précoce d'affections rétinienne d'origine toxicologique.

Explorer la fonction rétinienne au cours du temps chez des animaux de compagnie

Les animaux de compagnie sont de plus en plus médicalisés et leur longévité augmente avec l'apparition corollaire de maladies liées au vieillissement affectant l'œil (cataractes, dégénérescences rétinienne chez le chien) mais aussi liées à des troubles métaboliques. C'est le cas du diabète, notamment du type 2, fréquent chez le chat. Cette espèce présente des rétinopathies diabétiques similaires à celles de l'homme (figure 6). Elles affectent des individus très souvent obèses (voir infra). On retrouve des anomalies du fond d'œil : des vaisseaux tortueux (a), des microhémorragies localisées (b) qui s'étendent jusqu'à la choroïde (c) et aboutissent assez souvent à des décollements rétiniens (d). Le déroulement temporel de l'évolution des lésions est souvent très rapide en moins d'un mois. Ainsi, les espèces les plus médicalisées après l'Homme

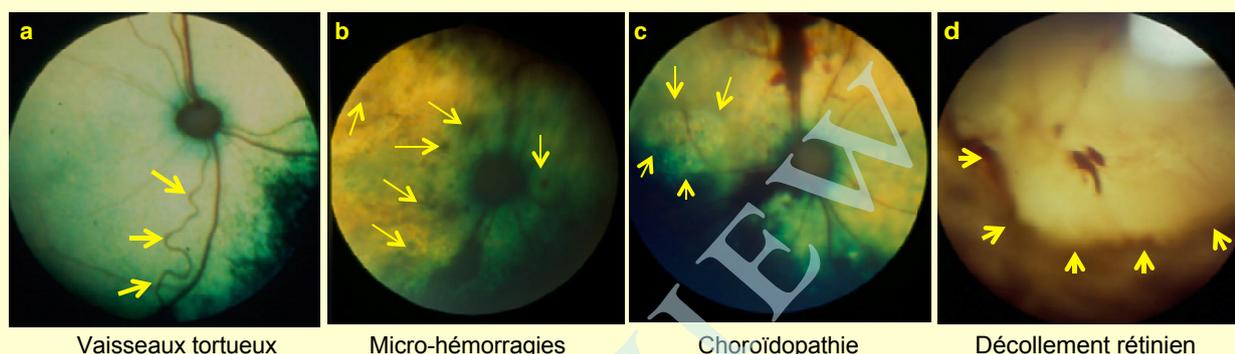
s'avèrent être des modèles animaux spontanés uniques pour étudier le vieillissement et ses conséquences. Chiens et chats sont considérés comme de véritables patients pour lesquels il est possible d'évaluer la fonction rétinienne en utilisant les techniques et les procédures utilisées dans l'exploration anatomofonctionnelle de la rétine chez l'Homme. La notion de « médecine comparée » prend ici tout son sens.

Quelques exemples d'explorations anatomiques de l'œil des Carnivores : OCT & optique adaptative

La tomographie en cohérence optique ou Optical Coherence Tomography (OCT) est une technique d'imagerie non invasive permettant d'obtenir *in vivo* des images en coupe optique des segments antérieur et postérieur de l'œil. Les nouvelles générations d'appareils utilisant une technique appelée Spectral Domain (SD) ou Fourier Domain sont disponibles sur le marché vétérinaire. Grâce à l'utilisation d'un spectromètre, il est possible d'acquérir des images à la vitesse de 25 000 à 40 000 scans/seconde avec une résolution spatiale de quelques microns rendant ainsi « visibles »



A. les différents types de lésions observées



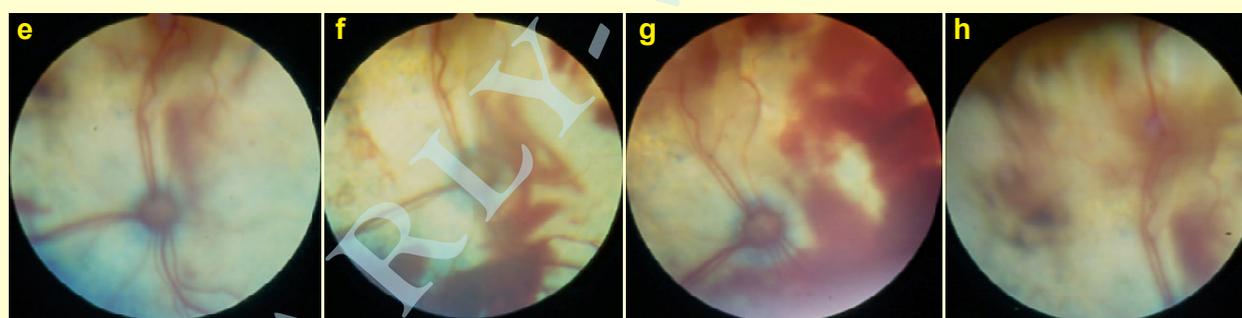
Vaisseaux tortueux

Micro-hémorragies

Choroïdopathie

D décollement rétinien

B. déroulement temporel de l'évolution des lésions



JO

J8

J16

J30



Figure 6 : Exemple de différentes formes de rétinopathies diabétiques chez le chat.

A : On observe successivement : tortuosité des vaisseaux (a), microhémorragies localisée (b) qui peuvent s'étendre à toute la rétine et à la choroïde (c) pour aboutir dans la majorité des cas à des décollements rétiens (h) entraînant la cécité.

B : L'évolution des lésions peut être fulgurante (moins de 30 jours). Elles débutent en zone péri-papillaire, s'étendent rapidement en surface et en profondeur pour aboutir dans la plupart des cas à des décollements rétiens irréversibles.

les différentes couches cornéennes (épithélium, stroma...) et rétinienne (fibres nerveuses, strates des photorécepteurs et des cellules bipolaires...) ainsi que leurs interfaces (membrane de Descemet, endothélium cornéen, jonction entre les segments externes et internes des photorécepteurs) (Rosolen *et al.* 2012). On peut considérer l'OCT comme un échographe haute résolution dont les ultra-sons sont remplacés par la lumière cohérente. L'équipement comprenant une lampe à fente et un rétinographe permet de localiser facilement une lésion, même très petite, sur le fond d'œil. La **figure 7** présente un exemple d'examen OCT réalisé chez un chat non anesthésié. On peut observer la *lamina cribrosa* au niveau de la papille optique (**figure 7A**) ainsi que la neurorétine (dans le détail de ses couches) et la choroïde jusqu'en périphérie (**figure 7B**). Qu'il s'agisse des biomicroscopes (lampes à fente), des rétinographes, des ophtalmoscopes conventionnels ou à balayage laser (*Scanning Laser Ophthalmoscopy*, SLO) ou même des systèmes de tomographie en cohérence optique (OCT), les instruments d'imagerie rétinienne restent incapables de visualiser des structures telles que les photorécepteurs ou les capillaires, dont le diamètre est de l'ordre de quelques microns. Même avec les instruments les plus performants, la résolution spatiale est limitée à 20 μm . Cette limitation ne provient pas de défauts optiques des instruments mais de l'œil lui-même.

En effet, il est affecté de défauts optiques appelés aberrations oculaires qui résultent de déformations des ondes lumineuses incidentes lors de leur passage à travers les milieux transparents de l'œil, qui ne sont pas totalement homogènes. On distingue les aberrations d'ordres inférieurs, liées aux amétropies sphériques (myopie, hypermétropie) et à l'astigmatisme (horizontal ou vertical), et des aberrations d'ordres supérieurs, dont la correction optique est difficile. Le principe de l'Optique Adaptative consiste à mesurer les aberrations optiques qui altèrent les ondes lumineuses et à les compenser optiquement en utilisant des algorithmes issus de l'astrophysique. La mesure des aberrations est réalisée par un analyseur de front d'onde. Leur compensation optique est obtenue par l'insertion d'un miroir déformable au sein du système d'observation (téléscope ou microscope). Un calculateur recueille en temps réel les données de l'analyseur et pilote l'orientation du miroir, de manière à compenser les aberrations en introduisant une déformation du front d'onde opposées à celles générées par les milieux traversés (atmosphère ou milieux intraoculaires). Ainsi les images finales sont formées par un système globalement dépourvu d'aberrations. Grâce à cette technique, il est possible de visualiser des éléments de la rétine avec une résolution de l'ordre de quelques microns. La durée d'acquisition est de quelques millisecondes. La **figure**

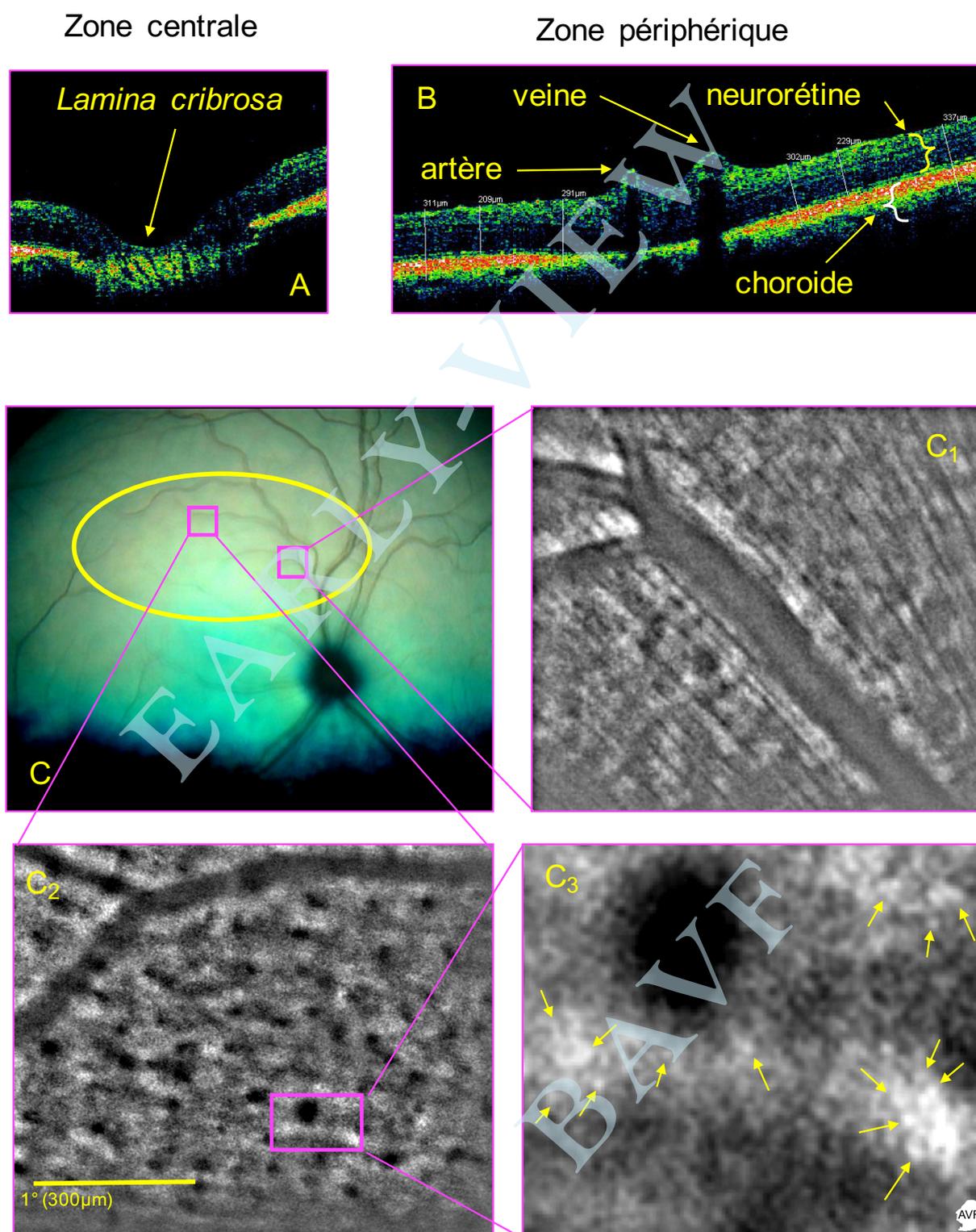


Figure 7 : Exploration anatomique de l'œil par tomographie par cohérence optique (OCT) et optique adaptative (OA).

A-B : Examen OCT réalisé à l'aide d'un OCT Spectral Domain chez un chat témoin vigile. Il est possible d'obtenir des images de la zone centrale au niveau de la papille et de visualiser la lamina cribrosa ainsi que des images plus périphériques. En B, on distingue la choroïde et la neuro-rétine ainsi que les artères et les veines superficielles. Le logiciel permet de mesurer les épaisseurs des différentes couches. Les images obtenues sont des images reconstruites par le logiciel.

C : Visualisation d'éléments rétiniens par Optique Adaptative chez un chat témoin.

La rétino-graphie montre les emplacements des zones imagées (C). La dimension des images est de 2° au minimum. En C1 on reconnaît les différentes structures vasculaires (visualisation des parois vasculaires). Un agrandissement d'une zone riche en photorécepteurs (C2) permet de les visualiser avec précision (flèches jaunes en C3) et de les compter (Rosolen, Lamory et al. 2010). Contrairement à l'OCT, les images obtenues sont des images réelles. La technologie utilisée est issue de l'astrophysique.

7C présente un examen en optique adaptative réalisé chez un chat (Rosolen *et al.* 2010) légèrement sédaté afin que son axe optique reste fixe pendant le temps d'acquisition des images. Les parois des éléments vasculaires sont visibles dans la **figure 7C1**. Les éléments de la neurorétine sont visibles dans la **figure 7C2**. Les flèches de la **figure 7C3** indiquent des amas de cônes. Ces deux techniques non-invasives permettent d'effectuer des suivis longitudinaux des rétines du même animal sans avoir nécessairement recours à une contention pharmacologique. La plupart des établissements vétérinaires spécialisés en ophtalmologie utilisent des OCT.

Explorer la fonction rétinienne visuelle : l'électrorétinographie (ERG)

L'électrorétinogramme (ERG) représente la réponse électrophysiologique de la rétine à une stimulation lumineuse brève (flash) ou à des variations de l'organisation spatiale de la luminance (pattern ou multifocal). La réponse est proportionnelle à la surface rétinienne fonctionnelle, donc au nombre de photorécepteurs activés. L'ERG peut traduire préférentiellement la réponse du système des cônes ou celle du système des bâtonnets selon la composition de la stimulation utilisée (facteurs temporel, énergétique, spatial et spectral), l'ambiance dans laquelle est effectué l'examen, l'état d'adaptation de la rétine au moment de l'examen et les caractéristiques anatomo-physiologiques de l'espèce étudiée. Le tracé électrorétinographique est constitué d'une succession d'ondes caractérisées par leur morphologie, leur amplitude et la durée de leur apogée, (c'est-à-dire celle qui s'écoule entre le temps où la stimulation est délivrée et le moment où l'onde culmine), encore dit temps de culmination. L'ERG flash se compose de plusieurs séquences. Deux sont obtenues par des stimulations de niveau lumineux variable (scotopique ou photopique), délivrées à basse fréquence temporelle (0.1-4 Hz). Pour le système photopique, la première déflexion négative (onde a) reflète la cinétique de l'hyperpolarisation des photorécepteurs [hyperpolarisation de tous les cônes et hyperpolarisation des cellules bipolaires OFF (Bush & Sieving, 1994)], la deuxième déflexion positive (onde b) traduit la dépolarisation des cellules bipolaires ON de tous les cônes limitée par l'hyperpolarisation des cellules bipolaires des cônes L/M (Sieving *et al.* 1994). Pour le système scotopique, l'onde a, quand elle est discernable, reflète l'hyperpolarisation des bâtonnets (Robson & Frishman 1998) et l'onde b, celle de la dépolarisation des cellules bipolaires des bâtonnets (cellules bipolaires ON) (Robson & Frishman, 1998). Enfin, chez les Carnivores qui présentent un *Tapetum lucidum* il existe une déflexion négative suivant immédiatement l'onde b (Rosolen *et al.* 2005a). Une autre séquence de l'ERG flash est obtenue en utilisant le même type de stimulation mais délivrée à haute fréquence temporelle (10-30 Hz). Effectué en ambiance photopique à 30 Hz, cette séquence reflète la cinétique (hyperpolarisation-dépolarisation) du signal post-receptoral issu des bipolaires diffuses des cônes (L/M) qui se poursuit par les cellules ganglionnaires parasols à l'origine de la voie magno (Kondo & Sieving, 2001). Les dysfonctionnements rétiens précèdent souvent les lésions ; c'est pourquoi l'électrorétinographie (ERG)

est un examen fonctionnel de choix dans le suivi des toxicités, qui ne requiert pas la participation du sujet, et réalisable dans les conditions cliniques. Il fournit des données quantifiables, reproductibles et comparables au cours du temps. Les appareils commerciaux employés en médecine humaine proposent souvent une version pour la médecine vétérinaire avec deux photostimulateurs équipés de DEL/LED et adaptables à l'écartement des yeux. Afin d'obtenir des réponses reproductibles chez le chien, les protocoles d'examen ont été standardisés (Narfstrom *et al.* 2002 ; Rosolen *et al.* 2008). Cependant les facteurs suivants peuvent affecter les ERG : type d'anesthésie, hypercapnie (Varela Lopez *et al.* 2010), température corporelle (Kong & Gouras, 2003), présence de TL (Rosolen *et al.* 2005a) et âge (Rosolen, 2005b). L'observation comparative d'ERG obtenus dans des conditions identiques de stimulation et de recueil chez plusieurs espèces animales (**figure 8**) confirme leur corrélation avec le mode de vie de l'animal. Ainsi, pour des stimulations de luminance croissante, les réponses apparaissent plus tôt chez le chat, plus adaptées aux ambiances crépusculaires que chez le chien. Le même phénomène est observé chez le porc vis-à-vis du singe, confirmant leur préférence pour des zones moyennement éclairées. L'examen fonctionnel par recueil d'ERG permet donc d'évaluer de façon objective et prédictive les altérations de la fonction rétinienne des animaux, notamment au cours des phénomènes toxiques.

Explorer le fonctionnement des cellules intrinsèquement photosensibles: la pupillométrie chromatique

En faisant varier le diamètre pupillaire, le réflexe pupillaire permet de réguler la quantité de lumière qui entre dans l'œil et stimule la rétine. Son intérêt clinique est démontré non seulement en ophtalmologie mais aussi en neurologie et en médecine interne. C'est un examen peu invasif, facile à réaliser en clinique, qui permet d'évaluer de façon objective les fonctions rétinienne et visuelle. Jusqu'au début des années 2000, on pensait que ce réflexe n'était déclenché que par les cônes et les bâtonnets. Cependant, en pratiquant cet examen, les cliniciens avaient noté qu'il existait une constriction pupillaire persistante après l'arrêt de la stimulation lumineuse (**figure 9B**). La découverte récente de la mélanopsine (voir infra), présente dans certaines cellules ganglionnaires explique ce phénomène, appelé réponse pupillaire post-illuminatoire (RPPI). Cette réponse est mise en évidence en utilisant une stimulation « bleue » de composition spectrale centrée sur 480 nm et de niveau lumineux photopique, délivrée pendant une seconde. Il faut parfois plusieurs secondes pour revenir au diamètre pupillaire initial (**figures 9A & B**). La discrimination entre le réflexe pupillaire à la lumière lié à l'activité des cellules ganglionnaires (nerf optique) et celui lié à l'activité des photorécepteurs rétiens se fonde sur la composition spectrale du stimulus. Les cellules ganglionnaires répondent à un stimulus « bleu » tandis que les photorécepteurs répondent à un stimulus « rouge » de niveau lumineux photopique. De nombreux travaux chez l'Homme (Kankipati *et al.* 2010) et l'animal (Whiting *et al.* 2013) ont montré son intérêt dans des situations pathologiques affectant le nerf optique et/ou la rétine. Un pupillomètre

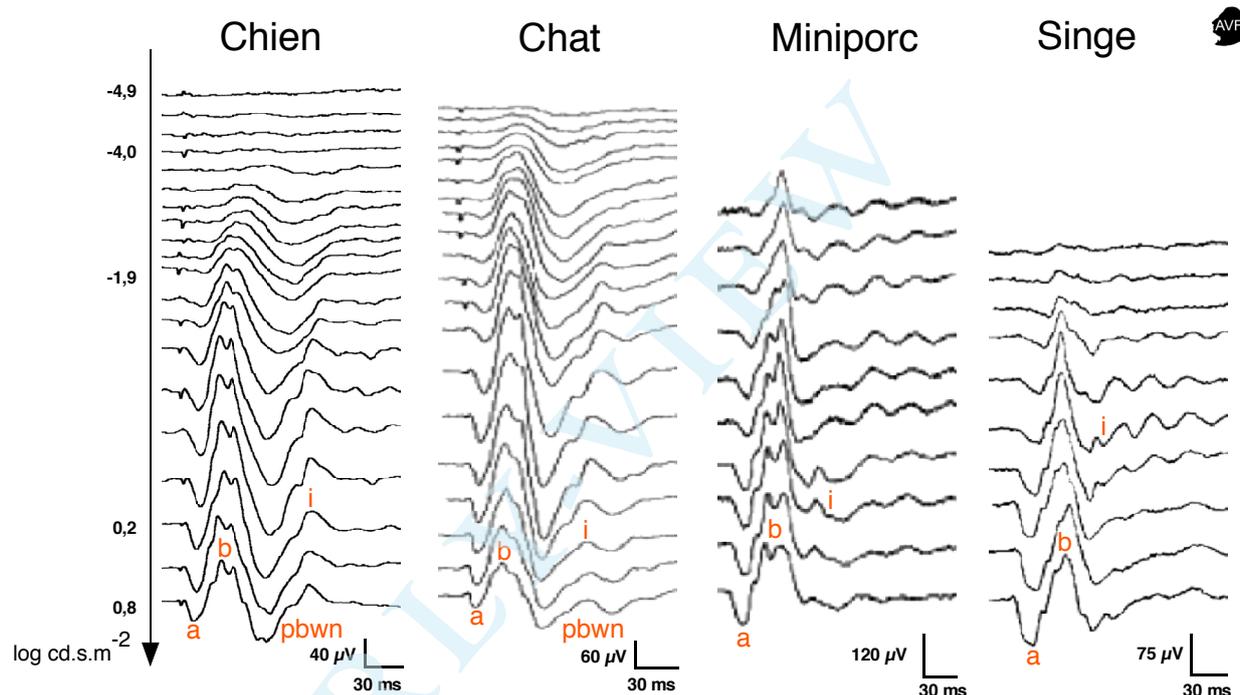


Figure 8 : Exploration fonctionnelle de la rétine (ERG) chez différentes espèces animales.

Les tracés correspondent à des courbes luminance-réponse réalisées dans les mêmes conditions chez le chien, le chat, le porc et le singe (*Cynomolgus*). Les tracés montrent le seuil de réponse du système scotopique (bâtonnets) puis du système photopique (cônes). Les différentes ondes (a, b et i) et la déflexion négative suivant l'onde b (pbwn) sont identifiées en rouge. Les résultats reflètent le mode de vie des espèces concernées : la rétine du chat, prédateur mésopique, répond à des stimulations lumineuses de plus faibles intensités que celle du chien. La rétine du porc est plus sensible que celle du *Cynomolgus*. Cela explique que le porc, animal diurne, recherche des zones moyennement éclairées en comparaison aux Primates.

couplé à un photostimulateur chromatique à DEL/LED « rouge » (630 nm) et « bleu » (480 nm) développé par la société SIEM-Biomédicale permet de mesurer en quelques minutes la RPPI chez le chien, le chat et le cheval vigiles. La **figure 9A** montre un exemple de RPPI chez un chien. La **figure 9C** compare des chats témoins à des chats présentant des signes cliniques de diabète (polyphagie, polyuro-polydipsie) depuis plus de trois ans, traités à l'insuline, mais sans signe ophtalmologique de cataracte ni de rétinopathie (voir **figure 6**). La pupillométrie chromatique révèle un ralentissement significatif du temps de constriction pupillaire chez les chats diabétiques. Ce ralentissement, observable en utilisant la stimulation « bleue », pourrait correspondre aux premiers signes d'altérations neurologiques, observables au niveau du nerf optique. Ce dispositif non invasif est fréquemment utilisé en clinique ophtalmologique vétérinaire.

Évaluer le stress oxydatif

La lumière, l'oxygène et le monoxyde d'azote (NO) produisent des radicaux libres. Lorsque l'équilibre entre la formation et l'élimination de radicaux libres est rompu en faveur de leur production, on parle de stress oxydatif. Les radicaux libres (molécules ou atomes possédant un électron célibataire) sont des corps chimiques très instables induisant la peroxydation des lipides, des protéides et des acides nucléiques. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur-exprimant certains gènes, le stress oxydatif est la principale cause de nombreuses maladies, soit comme

facteur déclenchant, soit comme facteur de complications. Il favorise l'apparition de maladies plurifactorielles telles que le diabète. La lumière étant à la fois le signal et un producteur de radicaux libres potentiellement délétères, l'œil est très vulnérable aux attaques des radicaux libres. En outre, « excroissance » du cerveau, la rétine est le tissu qui consomme le plus d'énergie, de glucose et d'oxygène : les photorécepteurs, les cellules bipolaires OFF et les cellules horizontales sont dépolarisés en permanence à l'obscurité, ce qui signifie que ces « neurones » sont constamment actifs. À l'instar du cerveau, la production endogène de NO y est continue, voire accrue dans certaines conditions pathologiques. Parmi les marqueurs identifiables du stress oxydatif utilisés en ophtalmologie vétérinaire chez le chat (Kayar *et al.* 2015) et le chien (Peres Rubio *et al.* 2016), la glutathion peroxydase est l'un des marqueurs les plus intéressants avec la superoxyde dismutase (Tomsic *et al.* 2016), du fait de leur rôle d'antioxydant. Ainsi, l'animal de compagnie considéré comme un animal-patient présente-t-il l'avantage de permettre aux vétérinaires d'effectuer un suivi longitudinal des effets du vieillissement et de l'exposition accrue aux lumières artificielles dans les mêmes conditions environnementales que leurs maîtres, et en utilisant la même instrumentation et les mêmes marqueurs biochimiques que ceux utilisés chez l'homme. Cependant, comme les espèces animales de laboratoire, ils n'ont pas de macula et évaluer l'impact d'une exposition accrue à la lumière artificielle est difficile à réaliser chez des patients qui ne peuvent s'exprimer verbalement pour effectuer

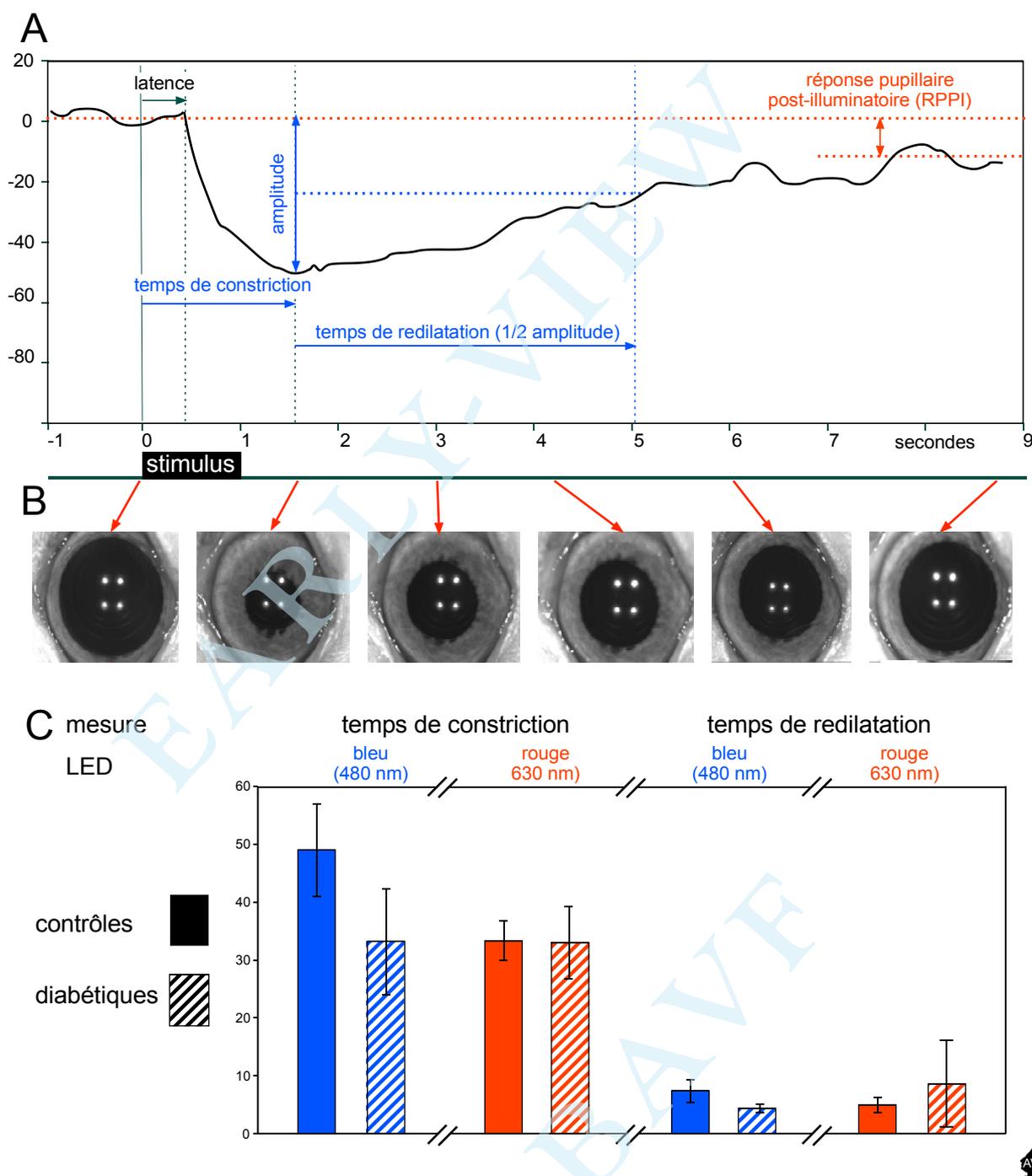


Figure 9 : Exploration des cellules intrinsèquement photosensibles par pupillométrie chromatique (bleue).

A-B. Pupillométrie chromatique (stimulation bleue centrée sur 480 nm) chez un chien vigile. Deux types de stimulus sont possibles : bleu (centré sur 480 nm) et rouge (centré sur 630 nm). La réponse est provoquée ici par une stimulation chromatique bleue durant une seconde. Cette stimulation permet d'obtenir spécifiquement la réponse des cellules ganglionnaires à mélanopsine. Il s'agit d'une courbe normée dont l'ordonnée correspond au pourcentage de diminution de la surface pupillaire (A). On peut noter qu'à 8,7 secondes, la surface pupillaire (B) n'a pas encore repris totalement sa valeur initiale. L'écart entre ces deux surfaces correspond à la réponse pupillaire post-illuminatoire (RPPI). L'analyse semi-automatique du tracé permet de déterminer la latence, le temps de constriction et le temps de redilatation. Ce dernier correspond au temps nécessaire pour atteindre la moitié de l'amplitude de la constriction. La valeur de la réponse pupillaire post-illuminatoire (RPPI) est également calculée semi-automatiquement à l'aide d'un curseur mobile.

C. Pupillométrie chromatique réalisée chez des chats diabétiques (colonnes hachurées), traités à l'insuline depuis trois ans et ne présentant aucun symptôme clinique oculaire ; comparaison avec des animaux rémoins (colonnes pleines) de même âge.

Les résultats obtenus avec la stimulation bleue révèlent un ralentissement significatif du temps de constriction pupillaire chez les chats diabétiques. Ce ralentissement, observable uniquement en utilisant la stimulation bleue correspond à une atteinte en premier lieu des cônes « bleus », comme c'est observé chez l'Homme. Il pourrait également correspondre aux premiers signes d'altérations neurologiques observables au niveau du nerf optique.

un examen de champ visuel ou exprimer des sensations comme des éblouissements. Cela explique probablement l'absence de références bibliographiques cliniques concernant la phototoxicité rétinienne chez les animaux de compagnie. Le sujet de la toxicité lumineuse émergeant en santé humaine, il est du devoir des vétérinaires ophtalmologistes d'explorer les conséquences sur la vision des animaux de compagnie, à la fois pour eux-mêmes mais aussi comme témoins de l'exposition des hommes.

L'ANIMAL DE RENTE : UN ANIMAL-SENTINELLE D'UN ENVIRONNEMENT LUMINEUX IMPOSÉ

Si les effets de la lumière sur les animaux de compagnie sont générés par la pollution lumineuse subie par l'Homme, il en va différemment en matière d'élevage. C'est l'Homme qui impose à l'animal un éclairage pour augmenter les productions. La disponibilité saisonnière des productions animales (lait, viande, œufs,...) est une préoccupation fort ancienne (Balasse *et al.* 2003); ce qui a conduit les éleveurs à transformer les conditions d'élevage pour réduire la durée des cycles de reproduction, augmenter la production et la qualité des productions, et la rendre pérenne tout au long de l'année. Les manipulations photopériodiques font désormais partie de l'arsenal des professionnels de l'élevage. Au cours des dernières décennies, les traitements photopériodiques ont été utilisés chez de nombreuses espèces animales : Poissons (Bœuf & Le Bail, 1999), Oiseaux (Chemineau *et al.* 2007), Porcins (Andersson *et al.* 1998), Ovins (Forbes, 1982) et Bovins (Dahl *et al.* 2000). Ces traitements consistent à définir et à appliquer pour chaque espèce et pour chaque type de production des programmes lumineux spécifiques en durée d'exposition, en variation de durées, en intensité lumineuse ; également en longueur d'onde, chez les Poissons (Migaud *et al.* 2007) et les Oiseaux (Yang *et al.* 2016). Chez les Bovins, outre les effets sur la reproduction, la durée du jour artificiel agit directement sur la production et la composition du lait et/ou sur le métabolisme général des femelles laitières. L'allongement de la durée d'exposition à la lumière permet d'augmenter la production de lait mais limite le contenu en matières grasses chez les Bovins (Stanisiewski *et al.* 1985), mais aussi chez les Ovins (Bocquier *et al.* 1997) et les Caprins (Flores *et al.* 2015). Ainsi, fixer la durée de l'éclairage à 16 h par jour, de septembre à avril, augmente la production de la vache laitière de 6 à 12 % selon les auteurs. La photopériode a aussi un effet régulateur du système immunitaire chez les Bovins laitiers (Auchtung *et al.* 2004) et les truies allaitantes et leurs porcelets (Niekamp *et al.* 2006), animaux très sensibles aux infections virales. Il est d'autant plus important de maîtriser l'éclairage que les directives européennes en matière de bien-être animal imposent des normes, destinées également à limiter l'apport d'hormones. Elles permettent en effet de synchroniser les périodes de reproduction et de croissance, sans recourir à des traitements médicamenteux. Cependant, l'application de traitements photopériodiques nécessite de bien connaître le comportement de l'espèce animale à laquelle ils s'adressent. Considérons le porc, domestiqué voilà

plus de 10 000 ans (Groeneveld *et al.* 2010): la vue ne lui sert pas seulement pour se nourrir et fouiller le sol, elle lui sert également pour communiquer avec ses congénères, éduquer les porcelets, repérer l'emplacement et la couleur de la nourriture (Nicol & Pope, 1994) et éviter les conflits avec les individus dominants – puisqu'il s'agit d'une espèce très hiérarchisée (Ewbank *et al.* 1974). Placé dans un environnement lumineux, il choisira un endroit moyennement éclairé (Taylor *et al.* 2006). Le **tableau 1** présente les normes recommandées en fonction de l'espèce et du type de production, et qui tiennent compte du bien-être. Il n'est question cependant que d'éclairage (exprimé en lux) et de photopériode (cycle lumière/obscurité par 24 heures) afin que les animaux disposent d'un temps de repos à l'obscurité. Notons que les caractéristiques spectrales des sources lumineuses ne sont pas précisées dans les recommandations, alors que la phototoxicité des DEL commerciales est maintenant prouvée, toxicité décuplée lorsqu'elles sont placées à une courte distance de l'œil (Behar-Cohen *et al.* 2011 ; Jaadane *et al.* 2015). Le développement des productions avicoles intensives est dû pour une part importante aux programmes d'allongement de l'illumination, applicable à chaque période de la vie des reproducteurs. Pour chaque espèce et pour chaque type de production, des programmes lumineux spécifiques (en durée d'exposition, variation de la durée, intensité et longueur d'onde de la source lumineuse) ont été appliqués dès deux ou trois semaines après l'éclosion et jusqu'à la fin de la saison de reproduction. Depuis une trentaine d'années, la majorité des poules pondeuses sont soumises à des régimes fractionnés journaliers (plus d'une alternance lumière/obscurité quotidienne), ce qui implique d'utiliser des bâtiments étanches à la lumière naturelle (Chemineau *et al.* 2007). En ce qui concerne l'utilisation des lumières monochromatiques (c'est-à-dire centrées sur un groupe très restreint de longueurs d'onde), les résultats sont parfois contradictoires car peu d'études comparent des lumières émises par le même type de source. En outre, sous le terme de lumière « rouge » les auteurs désignent aussi bien une lampe à incandescence qu'une DEL/LED à grande longueur d'onde. Cependant ils s'accordent pour affirmer que les lumières de courtes longueurs d'onde (perçues « bleues » et « vertes ») favorisent la croissance alors que les lumières de grandes longueurs d'onde (perçues rouges) favorisent la reproduction. Les poulets de chair soumis à une lumière « bleue » ont leurs fonctions immunitaires améliorées (Seo *et al.* 2016) ainsi que la qualité gustative de leur chair (Ke *et al.* 2011). Leur croissance est augmentée et particulièrement leur masse musculaire, en utilisant une lumière « verte » (Rozemboim *et al.* 2013). En ce qui concerne les poules pondeuses, la lumière « bleue » accélère leur croissance (Yang *et al.* 2016) et la lumière « rouge » stimule leur reproduction, la production d'œufs et l'épaisseur de leur coquille (Min *et al.* 2012). L'utilisation de DEL/LED « bleues », répandue en élevage aviaire intensif, pourrait avoir des conséquences néfastes sur la santé du personnel (Lockley *et al.* 2003 ; Vandewalle *et al.* 2007). Cet aspect commence à être pris en compte par les professionnels de l'élevage aviaire qui souhaitent optimiser les productions tout en protégeant le personnel (Pan *et al.* 2015). On peut considérer que les animaux de rente sont soumis de façon constante et

	Espèce	Eclairage (Lux)	Photopériode (Jour/nuit)	Effets recherchés
Bovins et Caprins	Bovins laitiers	150/200	16/8	Augmenter la production de lait Améliorer la fécondité Réduire l'intervalle entre les vêlages Détecer des maladies Améliorer le bien-être des animaux
	Bovins à viande	100	16/8	Détecer des maladies Améliorer le bien-être des animaux
	Caprins laitiers	200	16/8	Augmenter la période de lactation (printemps-été) Détecer des maladies & des complications de mise bas
	Caprins laitiers	200	8/16	Tarir la lactation et augmenter le taux de matières grasses (fromages) Augmenter le rut & les chaleurs. Période de chaleur en automne = jour court
Porcins	Truie gravide	100/150	16/8	Stimuler la période de chaleurs (printemps) Détecer des maladies Améliorer le bien-être
	Truie allaitante	100/150	16/8	Stimuler la lactation Stimuler la croissance des porcelets (prise de nourriture à la lumière uniquement) Détecer des maladies Améliorer le bien-être
	Porc charcutier	100	16/8	Stimuler la croissance (prise de nourriture à la lumière uniquement) Détecer des maladies Améliorer le bien-être
	Truie d'élevage	150	16/8	Stimuler les chaleurs & le rut
	Local de saillie	200/300	16/8	Stimuler le rut & l'ovulation Détecer des maladies faciliter l'insémination (éleveur) Améliorer le bien-être

Tableau 1 : Conditions d'éclairages et photopériodes appliquées à l'optimisation de l'élevage (l'éclairage est mesuré dans les bâtiments d'élevage à hauteur des yeux des animaux).

répétitive aux mêmes expositions lumineuses pendant plusieurs années. Cela rappelle les emplois postés chez l'homme. Peu de références bibliographiques traitent de la photo-toxicité rétinienne proprement dite en élevage, à l'exception d'une étude (Vera & Migaud, 2009) qui démontre que de fortes intensités lumineuses utilisées en continu provoquent des dégénérescences rétinienne chez les poissons d'élevage. L'analyse bibliographique n'a pas révélé de travaux similaires chez les mammifères d'élevage, alors qu'il serait possible de prélever à l'abattoir les rétines de ces animaux pour les analyser.

CONCLUSION

Bien que ne possédant pas de macula, les mammifères domestiques, qu'ils soient de laboratoire, de rente ou de compagnie, n'en demeurent pas moins des modèles indispensables pour mieux comprendre et évaluer les impacts de la pollution lumineuse générée par le développement des éclairages artificiels et pour élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Chaque catégorie concourt à la complémentarité de l'ensemble : l'animal de laboratoire pour identifier des mécanismes et élaborer des stratégies thérapeutiques, l'animal de compagnie, très médicalisé, dont le vétérinaire peut suivre individuellement les maladies oculaires

générées dans les conditions environnementales auxquelles l'Homme est lui-même soumis, et les animaux de rente, véritables sentinelles soumises en nombre à des facteurs environnementaux et en particulier lumineux contrôlés. C'est pourquoi médecins et vétérinaires ophtalmologistes doivent travailler ensemble. Dès 1823, Royer-Collard, directeur du périodique *La Nouvelle Bibliothèque Médicale* écrivait en introduction du premier tome de la première année : « *La Médecine vétérinaire est la sœur de la Médecine humaine; elles sont fondées toutes les deux sur les mêmes bases; elles se touchent par mille côtés; elles s'enchaînent l'une à l'autre par un nombre infini de liens* ». En 2005, Jakob Zinsstag (Zinsstag et al. 2005) renchérisait dans la revue *The Lancet* : "Potential of cooperation between human and animal health to strengthen health's systems"; et en 2007, Martin Enserink (Enserink 2007) complétait, dans *Science*, l'idée d'une fusion entre les deux médecines pour un bénéfice mutuel. Cet exposé développant des bases indispensables à la compréhension du fonctionnement visuel humain et animal est un prérequis indispensable à l'étude de la phototoxicité rétinienne qui offre l'occasion de joindre nos forces pour lutter contre les effets potentiellement délétères des excès d'utilisation de la lumière artificielle sur les santés humaine et animale, d'autant que le remplacement des lampes à incandescence et au néon par des DEL/LED est déjà avancé.



REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Daniel Le Bars (DR émérite Sorbonne Universités – CNRS, UMR-8246 ; INSERM U-1130 ; NPS ; IBPS) pour son aide à la rédaction du manuscrit et sa relecture attentive

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS

Nous avons utilisé la base de données du Web Of Science (WOS), plus grande base de données scientifiques consultable à l'Université Paris-Sud/Paris Saclay, qui possède également un outil bibliométrique permettant d'appliquer plusieurs filtres dont celui du nombre de citations. Cette revue de synthèse comporte des notions de base pour comprendre et mettre en oeuvre l'exploration anatomo-fonctionnelle rétinienne chez les animaux domestiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Alverve PV, Marshall J, Seregard S. Age-related maculopathy and the impact of blue light hazard. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:4-15.
- Andersson H, Rydhmer L, Lundstrom L, Wallgren M, Andersson K. Influence of artificial light regimens on sexual maturation and boar taint in entire male pigs. *Anim. Repro. Sci.* 1998;51:31-43.
- Arnault E, Barrau C, Nanteau C, Gondouin P, Bigot K, Vienot F, *et al.* Phototoxic action spectrum on a retinal pigment epithelium model of age-related macular degeneration exposed to sunlight normalized conditions. *PlosOne* 2013;8(8):e71398.
- Auchtung TL, Salak-Johnson JL, Morin DE, Mallard CC, Dahl GE. Effects of photoperiod during the dry period on cellular immune function of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 2004;87:3683-89.
- Balasse M, Smith AB, Ambrose SH, Leigh SR. Determining sheep birth seasonality by analysis of tooth enamel oxygen isotope ratios: The late stone age site of Kaasteelberg (South Africa). *Journal of Archaeological Science* 2003;30:205-15.
- Beattie JR, Brockbank S, McGarvey JJ, Curry WJ. Effect of excitation wavelength on the Raman spectroscopy of the porcine photoreceptor layer from the area centralis. *Molecular Vision* 2005;11:825-32.
- Behar-Cohen F, Martinsons C, Vienot F, Zissis G, Barlier-Salsi A, Cesarini JP, *et al.* Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: any risks for the eye? *Progress in Retinal and Eye Research* 2011;30:239-57.
- Beltran WA, Cideciyan AV, Guziewicz KE, Iwabe S, Swider M, Scott EM, *et al.* Canine retina has a primate fovea-like bouquet of cone photoreceptors which is affected by inherited macular degenerations. *PlosOne* 2014;5(9):e90390
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retina ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 2002;295:1070-73.
- Bobu C, Sandu C, Laurent V, Felder-Schmittbuhl MP, Hicks D. Prolonged light exposure induces widespread phase shifting in the circadian clock and visual pigment gene expression of the Arvicanthis ansorgel retina. *Molecular Vision* 2013;19:1060-73.
- Bocquier F, Ligios S, Molle G, Casu S. Effect of photoperiod on milk yield, milk composition and voluntary food intake in lactating dairy ewes. *Annales de Zootechnie.* 1997;46:427-38.
- Boeuf G & Le Bail PY. Does light have an influence on fish growth? *Aquaculture.* 1999;177:129-52.
- Bush RA & Sieving PA. A proximal retinal component in the primate photopic ERG a-wave. *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* 1994;35:635-45.
- Chemineau P, Malpoux B, Brillard JP, Fostier A. Seasonality of reproduction and production in farm fishes, birds and mammals. *Animals.* 2007;1:419-32.
- Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism and obesity: a review. *Journal of Pineal Research.* 2014;56:371-81.
- Dahl GE, Buchanan BA, Tucker HA. Photoperiodic effects on dairy cattle: a review. *Journal of Dairy Science.* 2000;83:885-93.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology.* 2010;72:517-49.
- Dillon J. The photophysics and photobiology of the eye. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology.* 1991;10:23-40.
- Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2009;28:1-18.
- Dominoni DM, Goymann W, Helm B, Partek J. Urban-like night illumination reduces melatonin release in European blackbirds (*Turdus merula*): implications of city life for biological time-keeping of songbirds. *Frontiers in Zoology.* 2013;10:60. doi:10.1186/1742-9994-10-60
- Ebihara S, Tsuji K. Entrainment of the circadian activity rhythm to the light cycle – effective light-intensity for a Zeitgeber in the retinal degenerate C3H mouse and the normal C57BL mouse. *Physiology and behavior.* 1980;24:523-27.
- Ewbank R, Meese GB, Cox JE. Individual recognition and dominance hierarchy in domesticated pig – role of sight. *Animal Behaviour.* 1974;22:473-80.
- Flores MJ, Delgado JA, Flores JA, Pastor FJ, Duarte G, Vielma J, Hernandez H. Artificial long days increase milk production in subtropical lactating goats managed under extensive grazing conditions. *Journal of Agricultural Science* 2015;153:335-42.
- Fonken LK, Weil ZM, Nelson RJ. Mice exposed to dim light at night exaggerate inflammatory responses to lipopolysaccharide. *Brain Behavior and Immunity.* 2013;34:159-63.
- Forbes JM. Effects of lighting pattern on growth, lactation and food-intake of sheep, cattle and deer. *Livestock Production Science;* 1982;9:361-74.
- Garcia JJ, Lopez-Pingarron L, Almeida-Souza P, Tres A, Escudero P, Garcia-Gill FA *et al.* Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review. *Journal of Pineal Research.* 2014;56:225-37.
- Godley BF, Shamsi FA, Liang FQ, Jarrett SG, Davies S, Boulton M. Blue light induces mitochondrial DNA damages and free radical production in epithelial cells. *Journal Biol Chem.* 2005;280:21061-6.
- Gooley JJ, Lu J, Chou TC, Scammell TE, Saper CB. Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nature Neuroscience.* 2001;4:1165-85.
- Groeneveld LF, Lenstra JA, Eding H, Toro MA, Scherf B, Pilling D *et al.* Genetic diversity in farm animals – a review; *Animal Genetics* 2010;41:6-31.
- Ham WT, Ruffolo JJ, Mueller HA, Clarke AM, Moon ME. Histologic analysis of photo-chemical lesions produced in rhesus retina by short-wave-length light; *Free Radical*

- Research Communications. 1978;17:1029-35.
- Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science*. 2002;295:1065-70.
 - Jaadane I, Boulenguez P, Chahory S, Carre S, Savoldelli M, Jonet L *et al.* Retinal damage induced by commercial light emitting diode (LED). *Free Radic Biol Med*. 2015;84:373-84.
 - Jaadane I, Villalpando Rodriguez GE, Boulenguez P, Chahory S, Carre S, Savoldelli M, *et al.* Effects of white light-emitting diode (LED) exposure on retinal pigment epithelium in vivo. *Journal of Cellular and molecular Medicine*. 2017;21:3453-66.
 - Kankipati L, Girkin CA, Gamlin PD. Post-illumination PupilResponse in subjects without ocular diseases. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2010;51:2764-69.
 - Kayar A, Dokuzeylul B, Kandemir FM, Kirbas A, Bayrakal A, Or ME. Total oxidant and antioxidant capacities, nitric oxide and malondialdehyde levels in cats seropositive for the feline coronavirus. *Veterinari Medicina*. 2015;60:274-81.
 - Ke YY, Liu WJ, Wang ZX, Chen YX. Effects of monochromatic light on quality properties and antioxidation of meat in broilers. *Poultry Science*. 2011;90:2632-37.
 - Keeler CE. The geotopic reaction of rodless mice in light and in darkness. *The Journal of General Physiology*. 1928;11:361-8.
 - Khan ZA, Labal RK, Yumnamcha T, Devi SD, Mondal G, Devi HS, *et al.* Artificial light at night (ALAN), an alarm to ovarian physiology: a study of possible chronodisruption on zebrafish (*Danio rerio*). *Science of Total Environment*. 2018;628-629:1407-21.
 - Knop E, Zoller L, Ryser R, Erpe CG, Horler M, Fontaine C. Artificial light at night as a new threat to pollination. *Nature*. 2017;548:206-21. doi:10.1038/nature23288.
 - Kondo M & Sieving PA. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modeling analysis of component origins using glutamate analogs. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2001;42:305-12.
 - Kong J & Gouras P. The effect of body temperature on the murine electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*. 2003;106:239-42.
 - Krigel A, Berdugo M, Picard E, Levy-Boukris R, Jaadane I, Jonet L, Dernigoghossian M, Andrieu-Soler C, Torriglia A, Behar-Cohen F. Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity. *Neuroscience*. 2016;339:296-307.
 - Lockley SW, Brainard GC, Czeisler CA. High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:4502-05.
 - Marie M, Bigot K, Angebault C, Barrau C, Gondouin P, Pagan D, *et al.* Light action spectrum on oxidative stress and mitochondrial damage in A2E-loaded retinal pigment epithelium cells. *Cell Death Diseases*. 2018;9(3):287. doi: 10.1038/s41419-018-0331-5.
 - Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, Gonzalez-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *Journal of Pineal Research*. 2013;54:1-14.
 - Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilchez N, Galdames HA, Spichiger C, Richter HG, *et al.* Timed maternal melatonin treatment reverses circadian disruption of the fetal adrenal clock imposed by exposure to constant light. *PlosOne*. 2012;7(8):e42713. doi: 10.1371/journal.pone.0042713
 - Migaud H, Cowan M, Taylor J, Ferguson HW. The effect of spectral composition and light intensity on melatonin, stress and retinal damage in post-smolt atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture*. 2007;270:390-404.
 - Min JK, Hossain MdS, Nazma A, Jae CN, Han TB, Hwan KK, *et al.* Effect of monochromatic light on sexual maturity, production performance and egg quality of laying hens. *Avian Biology Research*. 2012;5:69-74.
 - Mowat FM, Petersen-Jones SM, Williamson H, Williams DL, Luthert PJ, Ali RR, *et al.* Topographical characterization of cone photoreceptors and the area centralis of the canine retina. *Molecular Vision*. 2008;14:2518-27.
 - Narfstrom K, Ekesten B, Rosolen SG, Spiess B, Percicot CL, Ofri R. Guidelines for clinical electroretinography in the dog. *Documenta Ophthalmologica*. 2002;105:83-92.
 - Navara KJ & Nelson RJ. The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences. *Journal of Pineal Research*. 2007;43:215-24.
 - Nickel R, Schummer A, Seiferle E. *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band IV. Nervensystem, Sinnesorgane*: Berlin und Hamburg: Paul Parey, 1975.
 - Nicol CJ & Pope SJ. Social-Learning in sibling pigs. *Applied Animal Behaviour Science*. 1994;40:31-43.
 - Niekamp SR, Sutherland MA, Dahl GE, Salak-Johnson JL. Photoperiod influences the immune status of multiparous pregnant sows and their piglets. *Journal of Animal Science*. 2006;84:2072-82.
 - Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by lights in rats. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1966;5(5):450-73.
 - O'Neill DG, Gostelow R, Orme C, Church DB, Niessen SJM, Verheyen K, *et al.* Epidemiology of diabetes mellitus among 193,435 cats attending primary-care veterinary practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016;30:964-72.
 - Ollivier FJ, Samuelson DA, Brooks DE, Lewis PA, Kallberg ME, Komaromy AM. Comparative morphology of the Tapetum lucidum (among selected species). *Veterinary Ophthalmology*. 2004;7:11-22.
 - Organisciak DT, Darrow RM, Barsalou L, Kutty RK, Wiggert B. Circadian-dependent retinal light damage in rats; *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2000;41:3694-701.
 - Organisciak DT, Jiang YL, Wang HM, Pickford M, Blanks JC. Retinal light damage in rats exposed to intermittent light – comparison with continuous light exposure. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1989;30:795-805.
 - Organisciak DT & Vaughan DK. Retinal light damage: mechanisms and protection. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2010;29:113-34.
 - Organisciak DT, Wong P, Rapp C, Darrow R, Ziesel A, Rangarajan R, *et al.* Light-induced retinal degeneration is prevented by zinc, a component in the age-related disease study formulation. *Photochemistry and Photobiology*. 2012;88:1396-407.
 - Osteen WK, Anderson KV, Shear CR. Photoreceptor degeneration in albino rats – dependency on age; *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1974;13:334-39.
 - Pan J, Yang Y, Yang B, Dai W, Yu Y. Human friendly light-emitting diode source stimulates broiler growth. *PlosOne*; 2015;10.
 - Peichl L. Diversity of mammalian photoreceptor properties: adaptations to habitat and lifestyle? *Molecular and Evolutionary Biology*. 2005;287A:1001-12.
 - Peres Rubio C, Hernandez-Ruiz J, Martinez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Ceron JJ. Spectrophotometric assays for total antioxidants capacity (TAC) in dog serum: an update. *BMC Veterinary Research*. 2016;12:166. doi 10.1186/s12917-016-0792-7
 - Prah A, Guptill L, Glickman NW, Tetrack M, Glickman LT. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2007;9:351-58.
 - Provencio I, Jiang GS, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: an opsin in melanophores, brain, and eye. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95:340-45.
 - Provis JM. Distribution and size of ganglion cells in the retina of pigmented rabbit – quantitative analysis. *Journal of Comparative Neurology*. 1979;185:121-37.
 - Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, Mcnamara JO, Williams SM. *Neuroscience*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates; 1997.
 - Rapaport DH & Stone J. The area centralis of the retina in the cat and other mammals – focal point for function and development of the visual system. *Neuroscience*. 1984;185:121-37.
 - Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an

- antioxydant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*. 2016;61:253-78.
- Robson JG & Frishman LJ. Dissecting the dark-adapted electroretinogram. *Documenta Ophthalmologica*. 1998;95:187-215.
 - Roorda A & Williams DR. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature*. 1999;397:520-2.
 - Rosolen SG & Rigaudière F. Exploration de la fonction visuelle sensorielle chez l'animal – rappels anatomo-physiologiques. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2003;15-24.
 - Rosolen SG, Chalier C, Rigaudière F, Lachapelle P. The ERG of the beagle dog: evidence associating a post b-wave negativity with the tapetum lucidum. *Documenta Ophthalmologica*. 2005a;110:145-53.
 - Rosolen SG. Ageing of the eye in animals. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2005b;158:195-211.
 - Rosolen SG, Kolomiets B, Varela O, Picaud S. Retinal electrophysiology for toxicology studies: applications and limits of ERG in animals and ex vivo recordings. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2008;60:17-32.
 - Rosolen SG, Lamory B, Harms F, Sahel J-A, Picaud S, LeGargasson J-F. Cellular-resolution in vivo imaging of the feline retina using adaptive optics: preliminary results. *Veterinary Ophthalmology*. 2010;13:369-76.
 - Rosolen SG, Rivière MLK, Lavillegrand S, Gautier B, Picaud S, LeGargasson JF. Use of a combined slit-lamp SD-OCT to obtain anterior and posterior segment images in selected animal species. *Veterinary Ophthalmology*. 2012;15:105-15.
 - Rosolen SG. Interest of the use of canine model in therapeutic approaches of pigmentary retinopathies. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2016;200:1559-73.
 - Rozanowska M, Jarvisevans J, Korytowski W, Boulton ME, Burke JM, Sarna T. Blue light-induced reactivity of retinal age pigment – in vitro generation of oxygen-reactive species. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270:18825-30.
 - Rozenboim I, El Halawani ME, Kashash Y, Piestun Y, Halevy O. The effect of monochromatic photostimulation on growth and development of broiler birds. *General and Comparative Endocrinology*. 2013;190:214-19.
 - Ruffolo JJ, Ham WT, Mueller HA, Millen JE. Photochemical lesions in the primate retina under conditions of elevated blood-oxygen. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1984;25:893-98.
 - Seo HS, Kang M, Yoon RH, Roh JH, Wei B, Ryu KS, *et al.* Effects of various LED light colors on growth and immune responses in broilers. *Journal of Poultry Science*. 2016;53:76-81.
 - Sieving PA, Murayama K, Naarendorp F. Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vision Neuroscience*. 1994;11:519-32.
 - Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;351:1029-48.
 - Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2000;41:1981-89.
 - Sparrow JR, Gregory-Roberts E, Yamamoto K, Blonska A, Ghos SK, Ueda K, *et al.* Progress in Retinal and Eye Research. 2012;31:121-35.
 - Stanisiewski EP, Mellenberger RW, Anderson CR, Tucker HA. Effect of photoperiod on milk-yield and milk-fat in commercial dairy herds; *Journal of Dairy Science*. 1985;68:1134-40.
 - Stevens RG, Brainard GC, Blask DE, Lockley SW, Motta ME. Breast cancer and circadian disruption from electric lighting in the modern world. *Cancer*. 2014;64:207-18.
 - Taylor N, Prescott N, Perry G, Potter M, LeSueur C, Wathes C. Preference of growing pigs for illuminance. *Appl. Animal Behaviour Science*. 2006;96:19-31.
 - Tiao YC & Blakemore C. Regional specialization in golden hamster retina. *Journal of Comparative Neurology*. 1976;168:439-57.
 - Tomsic K, Seliskar A, Lukanc B, Svete AN. Plasma total antioxidant capacity and activities of blood glutathione peroxidase and superoxide dismutase determined in healthy dogs by using commercially available kits. *Acta Veterinaria-Beograd*. 2016;66:534-48.
 - Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, Sterpenich V, Darsaud A, Rauchs G, *et al.* Brain responses to violet, blue, and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and brainstem. *PlosOne*. 2007;11. E1247.doi:10.1371/journal.pone.0001247
 - Van Norren D & Schellekens P. Blue-light hazard in rat. *Vision Research*. 1990;30:1517-20.
 - Varcos TJ, Wight N, Voultzios A, Salkeld MD, Kennaway DJ. Chronic phase shifts of the photoperiod throughout pregnancy programs glucose intolerance and insulin resistance in the rat. *PlosOne*. 2011;6.
 - Varela Lopez O, Alvarez Vazquez JC, Cantalapiedra AG, Rosolen SG. Effects of hypercapnia on the electroretinogram in sevoflurane and isoflurane anaesthetized dogs. *Documenta Ophthalmologica*. 2010;121:9-20.
 - Vera LM & Migaud H. Continuous high light intensity can induce retinal degeneration in atlantic salmon, atlantic cod and European sea bass. *Aquaculture*. 2009;296:150-58.
 - Wassle H, Grünert U, Rohrenbeck J, Boycott BB. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate retina. *Nature*. 1989;341:643-46.
 - Wenzel A, Grimm C, Samardzija M, Reme CE. Molecular mechanisms of light-induced photoreceptor apoptosis and neuroprotection for retinal degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2005;24:275-306.
 - Whiting REH, Yao G, Narfstrom K, Pearce JW, Coates JR, Dodam JR, *et al.* Quantitative assessment of the canine pupillary light reflex. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013;54:5432-40.
 - Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(2):e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
 - Yang YF, Jiang JS, Pan JM, Ying YB, Wang XS, Zhang ML, *et al.* The relationship of spectral sensitivity with growth and reproductive response in avian breeders (*Gallus gallus*). *Scientific Report*. 2016;6:19291.doi: 10.1038/srep19291
 - Zhou H, Ma Q, Zhu P, Ren J, Reiter RJ, Chen Y. Protective role of melatonin in cardiac ischemia-reperfusion injury: from pathogenesis to targeted therapy. *Journal of Pineal Research*. 2018;64(3). doi: 10.1111/jpi.12471