

UNIVERSITE DE LIMOGES



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2007

THESE N° ~~368~~

3321/A

MICRONUTRITION
ET
DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 22 juin 2007

Par
Anne-Cécile BROUSSEAUD
Née le 26 mars 1982 à LIMOGES (87)



Devant le jury composé de :

Président du jury :

Monsieur Jean-Louis BENEYTOU, Professeur de Biochimie

Membres :

Monsieur Pierre-Yves ROBERT, Praticien hospitalier en Ophtalmologie
Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences en Chimie Thérapeutique
Madame Anne-Marie BRUTUS, Pharmacien

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

Doyen de la faculté : Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX
Assesseur : Madame le Professeur Dominique CHULIA
Assesseur : Monsieur Francis COMBY

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE THERAPEUTIQUE
	CHIMIE ORGANIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE et MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE et CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE
	PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS :

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scce M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scce M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scce M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scce M. les Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scce M. le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scce M. le Prof. BUXERAUD

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Louis BENEYTOU, Professeur de Biochimie, qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

Je tiens à vous témoigner ma profonde gratitude pour les conseils et les recommandations que vous m'avez fournis pour l'élaboration de cette thèse ainsi que pour votre aimable disponibilité.

Recevez ma profonde reconnaissance et mes hommages les plus respectueux.

A Monsieur Pierre-Yves ROBERT, Ophtalmologiste au C.H.U de Limoges, qui me fait l'honneur de sa présence au sein de ce jury.

Je vous présente ma profonde reconnaissance et vous remercie pour l'encourageante sollicitude prodiguée tout au long de ce travail, qui doit beaucoup à la valeur et à la pertinence de votre jugement.

Soyez assuré de toute mon estime et de mon profond respect.

A Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences en Chimie thérapeutique,
qui a accepté de faire partie des membres de ce jury.

Je vous remercie pour l'ensemble de votre enseignement au cours de mes études
de Pharmacie.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma considération.

A Madame Anne-Marie BRUTUS, Pharmacien,
qui a accepté avec spontanéité de faire partie de ce jury.

Je tiens à vous remercier pour le soutien et l'attention que vous m'avez portée
tout au long de ce travail.

Un grand merci pour m'avoir permis d'apprendre à vos côtés, vous m'avez
inculquée l'art et la manière d'exercer la pharmacie d'officine.

Recevez ici le témoignage de mon affection et de mon admiration.

A la mémoire de mon père,

L'amour qu'il nous portait n'avait d'égal que la fierté qu'il éprouvait à nous voir réussir dans les différentes étapes de notre vie.

Il m'a appris que rien n'est jamais acquis et que tout se mérite.

Papa, je te dédie cette thèse.

A ma mère, pour ton soutien de chaque instant, tes conseils avisés et ton incroyable patience. Reçois ici le témoignage de tout mon amour et de ma profonde reconnaissance.

A ma grand-mère, pour ton inaltérable soutien et ta présence rassurante,

A Julien, pour l'affection et l'exigeante attention que tu m'as toujours portées.

A François-Xavier, pour ta présence fraternelle et ton implication prépondérante tout au long de ce travail.

A Vanessa, pour ton soutien, l'exemplarité et le volontarisme de ton parcours.

A Séverine, pour ton écoute et toute ta bienveillance.

A Elliott, mon neveu adoré, pour le bonheur que tu nous apportes.

A Jacques, pour vos conseils rigoureux et votre relecture assidue.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, pour vos marques d'affection et votre disponibilité.

A mes amis, Emilie, Pierrick, Louis, Marilou, Bruno, Frédérique, Julien, Thibault, Nicolas, Fanny,

Votre sollicitude et vos encouragements m'ont permis d'avancer. Merci pour votre indéfectible amitié et votre soutien tout au long de ce travail.

Je pense aussi à tous ces bons moments partagés.

A mes amis de fac, pour ces belles années passées ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
1^{ERE} PARTIE - LA DMLA : DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE	14
1. DEFINITION	14
2. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ŒIL	14
2.1 Structure anatomique de l'œil	15
2.2 La rétine	16
2.3 La macula	20
3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DMLA	23
3.1 Maculopathies liées à l'âge	23
3.2 La DMLA	26
3.3 Traitement de la DMLA	31
2EME PARTIE : STRESS OXYDATIF ET DMLA	38
1. LE STRESS OXYDANT : RAPPELS	38
1.1 Définition	38
1.2 Origine du stress oxydatif	38
1.3 Les radicaux libres	39
2. LOCALISATION DES RADICAUX LIBRES AU NIVEAU DE L'ŒIL	43
2.1 Irradiation rétinienne	43
2.2 Respiration cellulaire	43
2.3 Acides gras polyinsaturés et peroxydation lipidique	44
3. ANTIOXYDANTS RETINIENS	48
3.1 Systèmes de défense antiradicalaires enzymatiques	48
3.2 Systèmes de défense antiradicalaires non enzymatiques	50
4. FACTEURS DE RISQUES PRO-OXYDANTS DANS LA DMLA	57
4.1 Facteurs de risque génétique	57
4.2 Le tabagisme	57
4.3. Autres : les pathologies générales	58
4.4. La lumière	59
3^{EME} PARTIE : MICRONUTRITION ET DMLA	61
1. VITAMINES, MINERAUX ET OLIGOELEMENTS	61
1.1 Vitamine A	61
1.2 Vitamine E	63
1.3 Vitamine C	65
1.4 Sélénium	67
1.5 Le zinc	69
2. LES ACIDES GRAS POLYINSATURES OMEGA-3	70
2.1 Rôles bénéfiques des oméga-3	71
2.2 Peroxydation lipidique et acide docosahexaénoïque	73
2.3 Sources	74
2.4 Besoins et apports	76
3. LES PIGMENTS XANTHOPHYLLES	76
3.1 Définition	77
3.2 Pigment maculaire et apport en lutéine et en zéaxanthine	77
3.3 Sources	78
3.4 Métabolisme	79
3.5 Besoins et apports	79

4. ROLE DE LA MICRONUTRITION DANS LA DMLA -----	80
4.1 Vitamines et minéraux-----	80
4.2 Lutéine : l'étude LAST -----	86
4.3 L'acide Docosahexaénoïque -----	88
5. LA SUPPLEMENTATION EN PRATIQUE : QUE CHOISIR ? -----	90
5.1 Approche thérapeutique-----	90
5.2 Les compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA-----	91
5.3 Conseils aux patients -----	97
CONCLUSION -----	103
TABLE DES TABLEAUX -----	109
TABLE DES FIGURES -----	110
Liste des abréviations -----	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	112

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative rétinienne invalidante. Elle se manifeste par une altération irréversible de la vision centrale. C'est la première cause de malvoyance après 50 ans dans les pays industrialisés. Sa prévalence augmente avec l'âge et serait de 1,8 % chez les personnes de 50 à 64 ans, de 8,5 à 11 % chez les individus de 65 à 74 ans et de plus de 27 % chez les plus de 75 ans.

Ces dernières années, l'intérêt porté à cette pathologie a considérablement évolué de par les progrès des connaissances concernant la pathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge mais aussi par la publication de nombreuses études qui ont permis de mieux connaître les facteurs de risque impliqués dans la maladie. En effet, l'intervention du stress oxydatif est actuellement avancée et permettrait d'envisager une prévention nutritionnelle pour contrecarrer le déficit en antioxydants.

Au cours de cette thèse, nous allons décrire, après une brève présentation anatomique et physiologique de l'œil, la physiopathologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Nous verrons ainsi la spécificité de cette pathologie qui atteint la zone centrale de la rétine. Puis, lors de la deuxième partie, nous nous intéresserons aux relations existant entre le stress oxydatif et le vieillissement oculaire. Enfin, dans la troisième et dernière partie, nous développerons les différents éléments qui nous permettent d'envisager la possibilité d'une intervention nutritionnelle à visée préventive dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, tout en montrant les difficultés de la mise en place et les limites de cette alternative thérapeutique.

1^{ère} PARTIE - La DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

1. Définition

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est une pathologie du vieillissement : c'est la première cause de baisse sévère de l'acuité visuelle chez des personnes de plus de 50 ans dans les pays industrialisés.

Cette pathologie oculaire est due à une dégénérescence progressive et irréversible des cellules de la macula, zone de la rétine responsable de la vision centrale.

La dégénérescence maculaire entraîne une perte progressive de la vision centrale. Les patients décrivent une difficulté à la lecture, une difficulté à reconnaître le visage des personnes, et une modification morphologique des objets (métamorphopsie). Dans les formes graves, la vision centrale est totalement détruite, et cela peut aller jusqu'à un scotome central. En revanche, la vision périphérique est conservée et les patients gardent une autonomie. Cette maladie présente deux formes : une forme atrophique sèche, la plus courante, et une forme exsudative, plus rare mais aussi plus sévère dans ses complications.

2. Rappels anatomiques et physiologiques de l'œil ^(32,73)

Le globe oculaire, protégé par les paupières, se déplace sous l'action de muscles squelettiques extrinsèques qui le maintiennent dans son orbite osseuse. Ces muscles doivent agir en parfait synchronisme pour assurer les conditions de vision binoculaire.

L'œil a la forme d'une sphère de 23 millimètres de diamètre antéro-postérieur, pèse 7 grammes et son volume est de 6,5 cm³.

Il est formé par une paroi, composée de 3 tuniques, remplie par les milieux transparents et par les annexes.

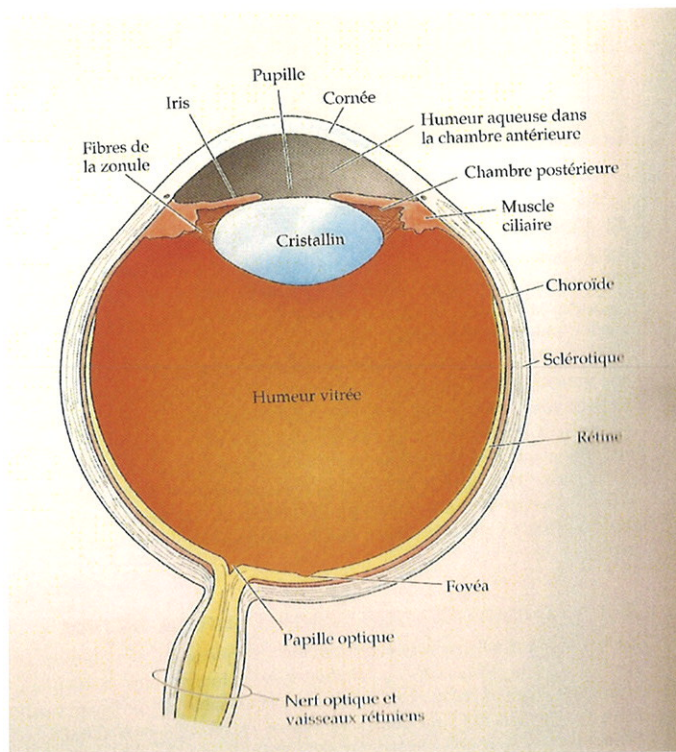


Figure 1 : Anatomie de l'œil humain ⁽⁷⁷⁾

2.1 Structure anatomique de l'œil

2.1.1 La paroi

La paroi postérieure du globe oculaire est formée de 3 tuniques concentriques :

- La tunique la plus externe est la sclère : c'est une coque résistante, fibreuse, blanche, constituant les 4/5 postérieurs du globe. Sa surface externe présente les insertions des muscles oculomoteurs. Elle se prolonge en avant par la cornée, qui constitue la tunique fibreuse antérieure de l'œil.

- La tunique intermédiaire est la choroïde, qui se poursuit en avant par le corps ciliaire et l'iris, ce dernier étant perforé en son centre par la pupille. Le corps ciliaire sécrète l'humeur aqueuse et dirige l'accommodation.

- La tunique la plus interne est la rétine. Elle est située entre la choroïde et le vitré. La face interne de la rétine est bien observée lors de l'examen du fond d'œil : elle est transparente, laissant voir la choroïde richement vascularisée, donnant au fond d'œil sa couleur orangée.

2.1.2 Les milieux transparents

Le contenu de l'œil est constitué de milieux transparents que les rayons lumineux doivent traverser après la cornée, d'avant en arrière pour atteindre la rétine.

- L'humeur aqueuse, liquide incolore, occupe l'espace situé entre la cornée et le cristallin. Cet espace est divisé en deux chambres, antérieure et postérieure, par l'iris. L'humeur aqueuse est sécrétée par les procès ciliaires du corps ciliaire dans la chambre postérieure. Elle traverse ensuite l'orifice pupillaire pour gagner la chambre antérieure, puis est enfin évacuée dans l'angle irido-cornéen, vers les veines épisclérales. Elle a un rôle tensionnel et un rôle métabolique car elle assure la nutrition de la cornée et du cristallin.
- Le cristallin est une lentille biconvexe, située entre la chambre postérieure en avant, et le vitré en arrière. Il est élastique, transparent, non innervé et non vascularisé.
- Le vitré est un gel transparent, non vascularisé et non innervé, qui remplit la partie postérieure de l'œil, entre le cristallin et la rétine.

2.1.3 Les annexes

Parmi les annexes, on trouve les paupières, la conjonctive, la glande lacrymale et les voies lacrymales et enfin les muscles oculomoteurs.

2.2 La rétine

2.2.1 Définition

La rétine est la membrane interne de l'œil. C'est une structure fine et transparente qui tapisse l'intérieur de la coque oculaire et dont l'épaisseur varie du centre à la périphérie⁽²⁰⁾.

Elle est à la base de la sensorialité car elle contient les cellules visuelles : les cônes et les bâtonnets (photorécepteurs).

2.2.2 Organisation (schéma)

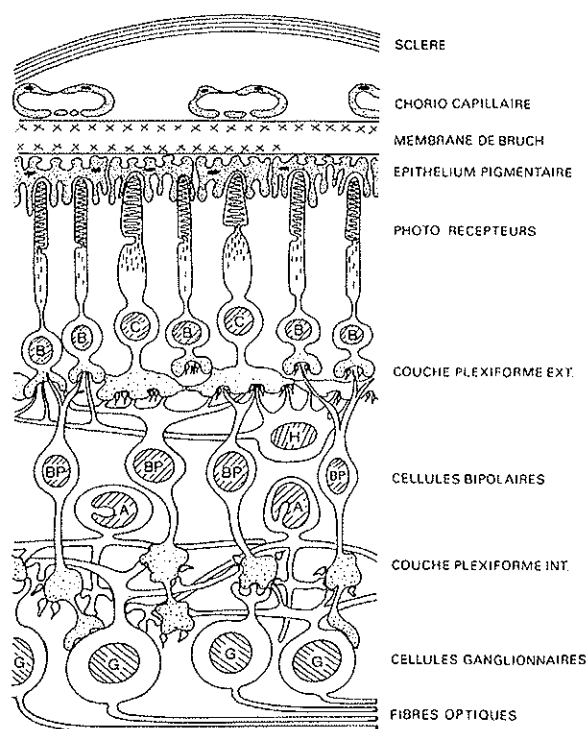


Figure 2 : Structure de la rétine ⁽²⁰⁾

2.2.3 Les différents éléments de la rétine

2.2.3.1 L'épithélium pigmentaire rétinien

L'épithélium pigmentaire rétinien est composé d'une couche unique de cellules de formes hexaédriques s'insérant sur la membrane de Bruch.

Les cellules épithéliales sont remplies de mélanine. Ce pigment absorbe la lumière entre 400 et 800 nm et limite ainsi la quantité de lumière réfléchie et diffractée à l'intérieur de l'œil : les photorécepteurs sont ainsi protégés d'une dégradation de l'image, secondaire à une dispersion aléatoire de la lumière.

La partie apicale de l'épithélium pigmentaire s'insinue entre les articles des photorécepteurs : cela favorise les échanges et confère à l'épithélium pigmentaire de nombreux rôles :

- rôle d'écran : les pigments de mélanine rendent l'épithélium pigmentaire opaque à la lumière. Cela bloque la propagation transrétinienne et transforme le fond d'œil en chambre noire.

- rôle de stockage : il accumule activement la vitamine A à partir du sang choroïdien, la reconstitution de la rhodopsine (protéine photoréceptrice) et l'adaptation rétinienne sont ainsi favorisées.

- rôle d'élimination : les cellules épithéliales se comportent comme des macrophages et réalisent la phagocytose de l'extrémité des cônes et des bâtonnets. Les produits de dégradation sont ensuite recyclés afin d'être réincorporés dans la cellule photoréceptrice ou excrétés de l'épithélium pigmentaire vers les choriocapillaires⁽⁹⁴⁾.

2.2.3.2 Le neuro-épithélium rétinien

Le neuro-épithélium rétinien est constitué de multiples cellules disposées en couches superposées. Il comporte des cellules visuelles et des cellules nerveuses.

Les cellules visuelles, encore appelées photorécepteurs, ont un rôle dans l'absorption de la lumière et les cellules nerveuses, quant à elles, permettent l'acheminement du message visuel⁽²⁰⁾.

2.2.3.2.1 Les cellules visuelles

Ces cellules forment la couche la plus externe du neuro-épithélium rétinien et sont en contact avec l'épithélium pigmentaire de par leurs articles externes.

On distingue deux sortes de cellules photoréceptrices : les bâtonnets et les cônes.

Les bâtonnets et les cônes ont la même structure : ils contiennent trois régions spécialisées contenant des composants moléculaires différents et exerçant des fonctions différentes.

Le segment interne contient les noyaux et les organites, qui maintiennent la structure et le métabolisme de la cellule. Un cil connecteur relie le segment interne au segment externe, constitué de disques membranaires internes empilés, contenant la rhodopsine, et entourés de la membrane plasmique. Les disques sont des invaginations de la membrane plasmique qui se séparent et s'aplatissent pour former des sacs clos et indépendants ⁽⁷⁵⁾.

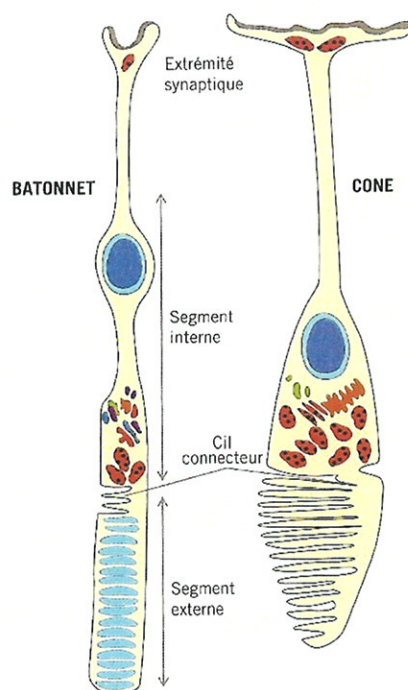


Figure 3 : Structure des photorécepteurs ⁽¹²⁾

a) les bâtonnets

Les bâtonnets tirent leur nom de la forme approximativement cylindrique de ces cellules nerveuses spécifiques.

Ils sont très nombreux (plus de 130 millions) ⁽¹²⁾. Leur densité est maximale en périphérie de la rétine, minimale près de la fovéa.

Leur rôle essentiel est de permettre l'adaptation rétinienne à l'obscurité : ils sont sensibles aux faibles intensités lumineuses et permettent la **vision crépusculaire** et **nocturne**.

Les bâtonnets sont également les récepteurs associés à la détection des mouvements par le cortex visuel.

b) les cônes

Ils sont présents en moins grande quantité que les bâtonnets (6 millions environ) mais ont la même organisation structurale de base que ces derniers.

Leur densité est extrême au niveau de la fovéola (100000 à 300000 par mm²)⁽¹²⁾.

Ils assurent une **vision diurne**, fine et colorée.

Chaque type de cône a une bande passante limitée, dans des longueurs d'ondes correspondant à ce que nous percevons comme des couleurs

Trois types ont été découverts, chacun sensible à une certaine plage de longueurs d'onde: les cônes "S" sont plutôt sensibles aux bleus, les "M" plutôt aux verts et les "L" plutôt aux rouges.

2.2.3.2.2 Les cellules nerveuses

- les cellules bipolaires : elles sont situées à l'intérieur de la rétine. Ce sont les cellules responsables de la communication entre une cellule ganglionnaire et un photorécepteur : elles constituent le premier neurone des voies visuelles. Les neurones bipolaires sont un passage obligé entre les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires, tant pour la voie directe que pour la voie indirecte faisant intervenir les cellules horizontales.

- les cellules ganglionnaires : elles sont rétino-cérébrales et constituent le début du nerf optique. Les cellules ganglionnaires sont les seules à transmettre le signal nerveux sous forme de potentiels d'action. Ces potentiels d'action sont d'ailleurs générés de façon spontanée et c'est donc leur fréquence de décharge qui est modifiée par la présence de lumière dans leur champ récepteur.

Elles améliorent le contraste et la définition du stimulus visuel.

2.3 La macula

2.3.1 Caractéristiques

La macula, aussi appelée tâche jaune, est la zone située au centre de la rétine caractérisée par une concentration maximale de cônes.

La partie de la macula, nommée fovéa, contient en son centre une petite dépression avasculaire : la fovéola, composée de cônes serrés les uns contre les autres. Elle est la zone d'acuité maximale de l'œil : elle permet une vision diurne avec détails fins et couleurs.

La macula est irriguée par les vaisseaux de la rétine en périphérie et par ceux de la choroïde en profondeur ⁽⁸⁴⁾.

2.3.2 La phototransduction ⁽⁷⁵⁾

La phototransduction est la transformation des rayons lumineux en influx nerveux. C'est une suite de réactions assurées par la cellule elle-même. L'absorption de lumière réduit la libération du neurotransmetteur vers le neurone post-synaptique.

La phototransduction se déroule en plusieurs étapes :

- › Un chromophore lié à un récepteur à sept hélices transmembranaires absorbe la lumière (photon) et change la conformation du récepteur.
- › Le récepteur actif catalyse l'échange GDP/GTP sur une protéine G.
- › Les protéines G activent une enzyme, la GMPc phosphodiesterase.
- › La phosphodiesterase diminue rapidement la concentration cytoplasmique de GMPc.
- › La diminution de GMPc cytoplasmique ferme les canaux cationiques contrôlés par le GMPc, et provoque ainsi l'hyperpolarisation de la membrane plasmique.
- › Le changement de potentiel membranaire réduit la vitesse de transmission du transmetteur au niveau de la synapse, entre la cellule photoréceptrice et le neurone post-synaptique de la vision.
- › Le potentiel de membrane ainsi créé permet l'émission de l'influx nerveux.

Cette phototransduction a lieu dans la partie externe des photorécepteurs, plus particulièrement dans les bâtonnets, très sensibles à ces réactions

La rhodopsine est un pigment protéique photosensible présent au niveau des photorécepteurs. C'est un récepteur à sept hélices transmembranaires couplé aux protéines G, composé d'une

apoprotéine, l'opsine, et du rétinol sous sa forme 11-cis. Le 11-cis rétinol est un ligand, lié de façon covalente : en son absence, la rhodopsine est inactive.

La capacité des bâtonnets à détecter des photons isolés est liée à deux propriétés favorables :

- le 11-cis rétinol est stable : moins d'une molécule sur 4.10^8 s'isomérisent spontanément chaque seconde, le niveau basal de la rhodopsine activée est très bas. C'est pourquoi nous ne voyons pas de points lumineux dans l'obscurité.

- les bâtonnets absorbent les photons avec une grande efficacité. Cela est dû à la forte concentration de rhodopsine dans les disques, à l'empilement des disques et à leur orientation vers les photons entrants. La rhodopsine constitue 90 % des protéines de la membrane des disques et 45 % de la masse de la membrane des disques. La moitié des photons qui traversent le segment externe est absorbée, et environ deux tiers des photons absorbés produisent un changement électrique dans la membrane plasmique.

La lumière (photon) apporte de l'énergie au 11-cis-rétinol, ce qui lui permet de se libérer de l'opsine. Ce détachement provoque une série de réactions enzymatiques : la rétinol-isomérase transforme le 11-cis-rétinol en trans-rétinol. Cette modification de conformation engendre un potentiel récepteur dans la membrane plasmique du photorécepteur.

Le trans-rétinol active la transducine, aussi appelée protéine G, située dans la membrane du disque. Cette protéine active une enzyme, la phosphodiésterase, responsable de la transformation chimique du GMPc en GMP.

La chute du taux de GMPc entraîne la fermeture des canaux sodiques et de ce fait, l'hyperpolarisation de la membrane. Le potentiel de membrane ainsi créé permet l'émission de l'influx nerveux.

La rhodopsine est régénérée par la liaison d'une nouvelle molécule de 11-cis-rétinol, dérivé de la vitamine A.

3. Physiopathologie de la DMLA ⁽¹⁹⁾

3.1 Maculopathies liées à l'âge

Depuis 25 ans, la dégénérescence maculaire a fait l'objet de descriptions multiples. Actuellement, la Classification Internationale de 1995 reste la référence pour décrire les maculopathies ⁽⁹⁹⁾.

On distingue aujourd'hui la maculopathie liée à l'âge, correspondant à des lésions débutantes sans retentissement sur l'acuité visuelle, et la Dégénérescence Maculaire liée à l'âge qui elle, menace la vision centrale.

3.1.1 Les drusen

3.1.1.1 Définition

Le premier signe clinique de la DMLA est l'apparition de précurseurs : les drusen. Ils sont dus à l'accumulation de résidus de la phagocytose des photorécepteurs par les cellules de l'épithélium pigmentaire : ce sont des déchets que la rétine peine à éliminer du fait de son vieillissement. A l'examen du fond d'œil, ils apparaissent comme des amas ronds, blanchâtres, de forme et de taille variables. La distinction reste cependant très difficile à faire entre des signes de vieillissement dit « normal » au fil des années et les premiers signes d'un vieillissement dit « pathologique », caractéristique d'une maladie et susceptible d'évoluer finalement vers une perte irréversible de la vision centrale ⁽²¹⁾.

3.1.2 Classification

Il existe plusieurs types de drusen.

3.1.2.1 Les drusen miliaires

Classiquement, les drusen miliaires n'entrent pas vraiment dans le cadre de la maculopathie liée à l'âge mais témoignent davantage d'un simple vieillissement rétinien. Les drusen miliaires correspondent à l'accumulation d'un matériel homogène hyalin, à la base des cellules de l'épithélium pigmentaire.

Ils sont petits, inférieurs à 63 μm , nombreux, disséminés au pôle postérieur de ces cellules, à bords nets, blancs jaunâtres.

Ils évoluent habituellement vers une atrophie très localisée, avec un faible retentissement visuel. Cependant, ils peuvent se regrouper en amas et donner lieu à des drusen séreux et entrer alors dans le cadre de la DMLA.

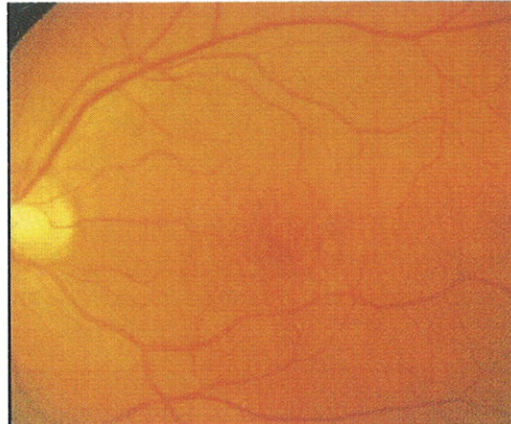


Figure 4 : Drusen miliaires au fond d'œil ⁽⁹³⁾

3.1.2.2 Les drusen séreux (ou corps colloïdes)

Les drusen séreux sont considérés comme les précurseurs de la DMLA et comme le meilleur marqueur de la maculopathie liée à l'âge. Ils sont en général asymptomatiques, découverts lors de l'examen du fond de l'œil. Certains peuvent cependant entraîner une diminution de l'acuité visuelle, de la sensibilité de la vision centrale et une déformation des lignes. Au fond d'œil, ils sont plus ou moins volumineux (supérieurs à 63 μm), polycycliques, irréguliers, assez proches du centre de la macula.

L'évolution spontanée des drusen se caractérise par une augmentation en nombre. La taille augmente également avec une tendance à la confluence de plus en plus marquée. Dans

certains cas, les drusen sont remplacés par de véritables décollements de l'épithélium pigmentaire, appelés drusenoïdes.

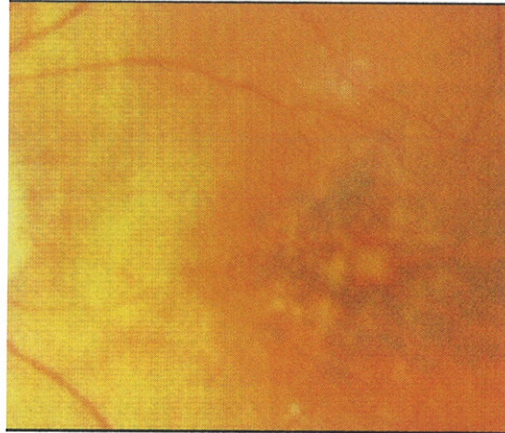


Figure 5 : Drusen séreux au fond d'œil ⁽⁹³⁾

3.1.2.3 Les pseudodrusen

Les pseudodrusen, encore appelés drusen réticulés, correspondent à un aspect régulier du fond d'œil : ce sont des lésions pâles, multiples, polylobées ou ovalaires, mesurant environ 100 μm . Ces éléments sont considérés comme des lésions à très haut risque néovasculaire ou à risque d'évolution vers l'atrophie ⁽⁴⁾. Une surveillance est alors nécessaire pour diagnostiquer une éventuelle baisse d'acuité visuelle ou des métamorphopsies (déformation des lignes droites).

3.1.2.4 Les migrations pigmentaires

Les migrations pigmentaires témoignent de la mort d'un certain nombre de cellules épithéliales. Ces cellules larguent leur pigment, alors capturé par un épithélium pigmentaire dépigmenté et capable de phagocytose. Cela traduit une souffrance de la rétine centrale.

A l'examen du fond d'œil, on observe des amas localisés de pigments, des tâches brunes à bords irréguliers, entourées par une zone de dépigmentation.

Les cellules pigmentées sont groupées en amas, on observe une hypertrophie localisée de l'épithélium pigmentaire ⁽¹⁹⁾.

Elles signent en général le développement d'une dégénérescence maculaire de type atrophique.

Si ces migrations pigmentaires sont associées à des drusen, le risque de néovascularisation choroïdienne est augmenté.

3.2 La DMLA ⁽⁹³⁾

Il existe deux types de DMLA : la forme atrophique sèche et la forme exsudative humide ou néovascularisation choroïdienne.

3.2.1 DMLA atrophique

3.2.1.1 Caractéristiques

La DMLA atrophique est considérée comme la plus fréquente des formes constatées. Elle est en général lentement progressive, bien que ni son déclenchement ni sa vitesse d'évolution ne puissent être effectivement prévus.

Elle correspond à une disparition des cellules de l'épithélium pigmentaire associée à une disparition des photorécepteurs et à un degré d'atrophie de la choriocapillaire sous-jacente.

Elle peut être secondaire à l'évolution de drusen, de migrations pigmentaires ou même encore de formes exsudatives.

La DMLA atrophique a longtemps été considérée comme une forme de gravité moyenne de la DMLA. Cependant, l'absence de thérapeutique efficace et le vieillissement de la population la rendent responsable d'un grand nombre de cécités légales (l'acuité visuelle du meilleur œil est inférieure ou égale à 1/10) ⁽¹⁹⁾.

3.2.1.2 Diagnostic clinique

A l'examen du fond d'œil, les aires atrophiques sont perçues sous la forme de petites lésions blanchâtres arrondies ou ovalaires, parfois polycycliques. Ces plages sont plus pâles que la rétine saine avoisinante. Lorsque l'atrophie est bien constituée, il est fréquent d'observer de gros vaisseaux choroïdiens à travers les plages atrophiques.

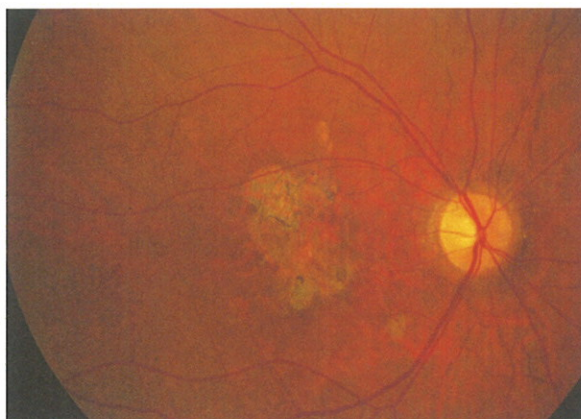


Figure 6 : DMLA atrophique au fond d'œil (Dr ROBERT, document personnel, CHU Limoges)

3.2.1.3 Aspects cliniques

La DMLA atrophique entraîne une baisse de l'acuité visuelle, variable en fonction de la localisation des plages d'atrophie : elle sera sévère en cas de plages atrophiques de localisation fovéolaire.

Les patients évoquent une gêne importante en vision de près lorsque la lumière est insuffisante et un ralentissement de la vitesse de lecture.

Cette forme est habituellement bilatérale et dans ce cas souvent symétrique ⁽²¹⁾.

3.2.1.4 Evolution

L'évolution des formes atrophiques se fait toujours vers une extension en surface. Cette évolution est lente, mais progressive et sans limite. Bien que la région fovéolaire soit souvent épargnée aux stades initiaux, il est fréquent que l'atrophie se constitue en couronne périfovéale et atteigne progressivement le centre de la macula ⁽⁸⁵⁾.

3.2.2 DMLA exsudative

La DMLA exsudative, encore appelée néovascularisation choroïdienne, constitue la forme la plus sévère et la plus évolutive de la maladie.

Elle signe un tournant crucial dans l'évolution de la maladie entraînant des lésions sévères et irréversibles, liées à des diffusions de sérum et de sang, puis une fibrose secondaire et un effondrement de la vision centrale. C'est cette forme qui entraîne une baisse d'acuité visuelle de près avec métamorphopsies ^(19,93).

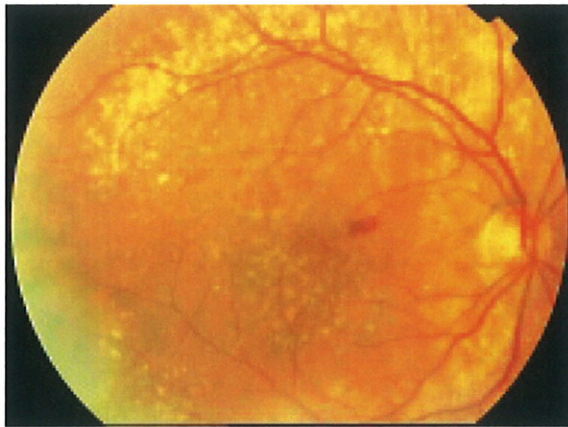


Figure 7 : DMLA exsudative au fond d'œil (Dr ROBERT, document personnel, CHU Limoges)

Il en existe deux types :

- › La néovascularisation choroïdienne visible
- › La néovascularisation choroïdienne occulte

3.2.2.1 La néovascularisation choroïdienne visible

3.2.2.1.1 *Caractéristiques*

La néovascularisation visible est la forme la plus étudiée de la maladie mais ne représenterait que 20 % des formes exsudatives.

Les néovaisseaux franchissent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire et/ou sous la rétine sensorielle.

3.2.2.1.2 Diagnostic clinique

A l'examen du fond d'œil, des modifications sont assez évocatrices. On observe en effet un œdème ou un décollement séreux rétinien, des hémorragies. La néovascularisation est souvent perçue sous la forme d'une lésion blanchâtre entourée d'un liseré pigmenté.

L'angiographie permet de préciser la localisation du néovaisseau par rapport à la fovéola.

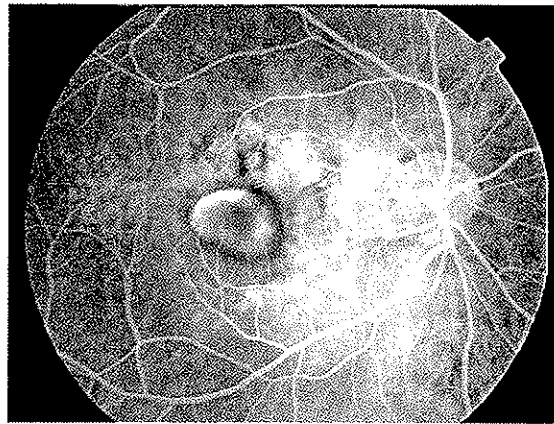


Figure 8 : Néovaisseaux visibles à l'angiographie (Dr ROBERT, document personnel, CHU Limoges)

3.2.2.1.3 Aspects cliniques

De nombreux troubles fonctionnels accompagnent la survenue des néovaisseaux. Les patients se plaignent d'une baisse d'acuité visuelle, d'apparition d'un scotome central et de métamorphopsies.

3.2.2.1.4 Evolution

Elle se fait rapidement vers l'extension de surface.

Des complications surviennent fréquemment : hémorragies, hématome sous-rétinien. L'altération de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs est rapide, ce qui entraîne leur dégénérescence en cas d'évolution prolongée.

En l'absence de traitement, les études ont montré un mauvais pronostic avec constitution d'une cicatrice disciforme.

3.2.2.2 La néovascularisation choroïdienne occulte

3.2.2.2.1 Caractéristiques

Les néovaisseaux occultes seraient beaucoup plus fréquents que ceux de type visible : ils représenteraient 60 à 85 % des néovaisseaux récemment diagnostiqués.

Les classifications exactes des néovaisseaux dépendent essentiellement des examens complémentaires réalisés pour les mettre en évidence, mais aussi des données d'évolutivité.

3.2.2.2.2 Diagnostic clinique

A l'examen du fond d'œil, on retrouve les signes de néovascularisation choroïdienne mais les exsudats sont plus fréquents que lors de néovascularisation de type visible.

L'angiographie au vert d'indocyanine permet le plus souvent de délimiter ces néovaisseaux et reste donc la technique de détection habituelle.

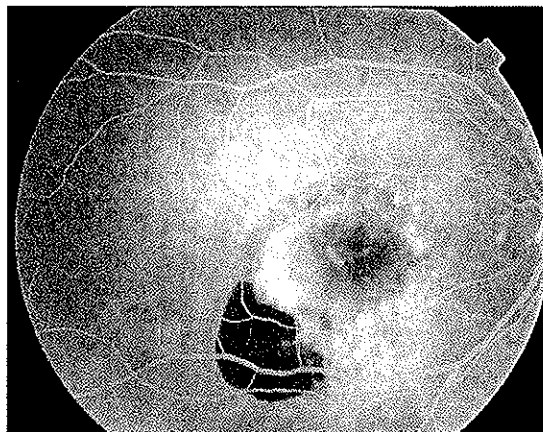


Figure 9 : Néovaisseaux occultes à l'angiographie (Dr ROBERT, document personnel, CHU Limoges)

3.2.2.2.3 Aspects cliniques

Les néovaisseaux occultes sont diagnostiqués en présence d'une baisse d'acuité visuelle associée à des métamorphopsies. L'installation de ces symptômes se fait de manière assez insidieuse et il est en général difficile d'en dater l'apparition.

La baisse de l'acuité visuelle est extrêmement variable d'un patient à un autre.

3.2.2.2.4 Evolution

Elle varie d'un patient à un autre selon que l'on est en présence de néovaisseaux dits « dormants », quasi-silencieux et d'évolution lente ou en présence de néovaisseaux dits « actifs », d'évolution plus rapide et entraînant des hémorragies, un décollement de l'épithélium pigmentaire ou une fibrose sous-rétinienne.

Le pronostic est généralement peu favorable : à 1 an, une baisse sévère de l'acuité visuelle est observée dans plus de 65 % des cas ⁽¹⁹⁾.

3.3 Traitement de la DMLA

Les moyens thérapeutiques actuels de la DMLA sont multiples mais restent décevants. Nous allons nous intéresser aux traitements les plus efficaces et les plus couramment utilisés.

3.3.1 Photocoagulation Laser

La photocoagulation Laser est le premier traitement à avoir montré une efficacité chez des patients atteints de DMLA présentant des néovaisseaux choroïdiens visibles extra ou juxta-fovéolaires ⁽⁵⁾.

Les néovaisseaux choroïdiens sont responsables du pronostic sévère de la maladie avec plus de 70 % de perte de vision centrale. De plus, l'évolution de ces néovaisseaux de type visible est particulièrement importante (environ 10 µm par jour).

Principe : cette technique utilise un gradient de température. La photocoagulation laser est initiée au niveau des pigments rétiniens et choroïdiens, principalement la mélanine de l'épithélium pigmentaire.

Cette technique montre de bons résultats. Elle vise davantage à limiter le risque d'une baisse ultérieure de l'acuité visuelle plutôt qu'à améliorer les performances visuelles.

Le traitement laser des néovaisseaux extra ou juxta-fovéolaires est une urgence thérapeutique ⁽²²⁾.

Son efficacité a été démontrée si elle est pratiquée précocement.

Le suivi doit être régulier pour lutter contre d'éventuelles récurrences.

La photocoagulation laser a cependant des limites :

- la fréquence des récurrences
- le nombre relativement faible d'indications

3.3.2 Photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique est une technique basée sur le concept d'une réaction photochimique⁽³¹⁾.

La procédure se déroule en deux étapes :

- la première correspond à l'injection intraveineuse de vertéporfine (VISUDYNE®), produit sensibilisant. La vertéporfine est un dérivé d'une benzoporphyrine qui se fixe électivement sur l'endothélium choroïdien. Elle est encapsulée dans des liposomes qui vont s'accumuler au niveau des néovaisseaux choroïdiens.

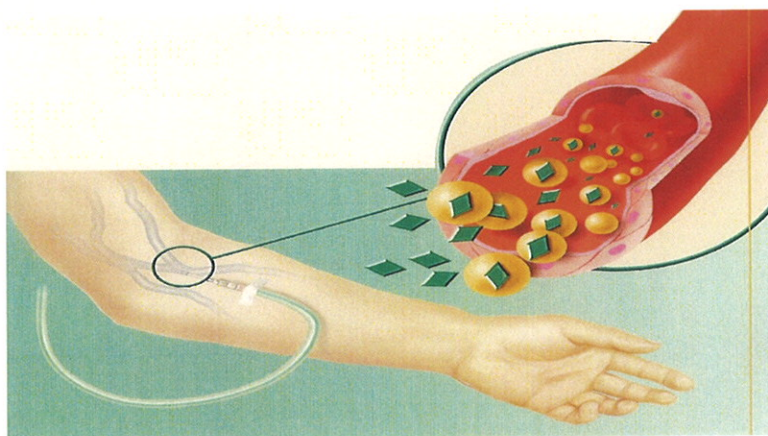


Figure 10 : Première étape de la photothérapie dynamique : injection de la VISUDYNE®⁽³⁹⁾

- la seconde étape consiste en l'activation de la vertéporfine par une lumière du proche infrarouge (690 nm), quinze minutes après le début de l'injection intraveineuse. Cette lumière génère la libération de radicaux libres qui vont oblitérer les néovaisseaux ayant fixé la vertéporfine.

Remarque : la présence d'oxygène est nécessaire à la formation des espèces radicalaires sur lesquelles repose l'effet photochimique.

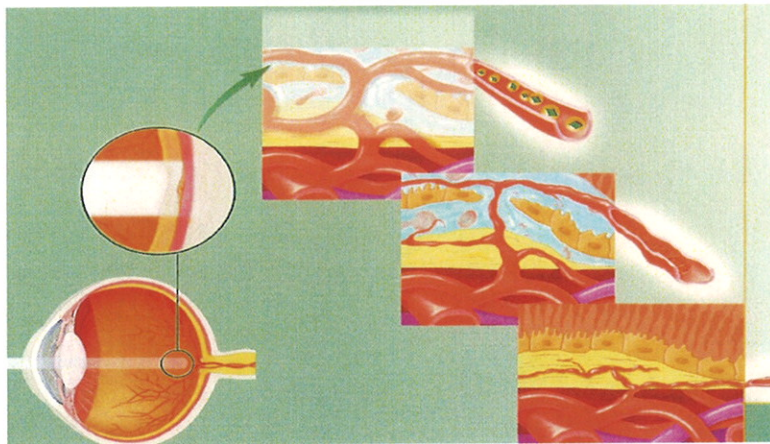


Figure 11 : Principe de l'activité de la VISUDYNE® (39)

A l'heure actuelle, seule la VISUDYNE® est utilisée comme molécule photosensibilisante ; d'autres produits sont en cours d'évaluation.

La photothérapie dynamique est indiquée dans le traitement :

- des néovaisseaux choroïdiens visibles rétrofovéolaires de la DMLA,
- des néovaisseaux choroïdiens occultes rétrofovéolaires secondaires à une DMLA, montrant des signes d'évolution récente ou documentée,
- des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires secondaires à une myopie sévère.

La première séance de photothérapie dynamique est efficace d'emblée mais souvent temporairement. Il est nécessaire d'envisager des traitements répétés tous les trois mois la

première année, voire la deuxième, jusqu'à obtenir une stabilisation durable et un arrêt des proliférations néovasculaires. La persistance de diffusion au début de la prise en charge n'indique en rien un échec ou une non-réponse au traitement ⁽²⁹⁾.

3.3.3 Les injections intra-vitréennes

3.3.3.1 Acétonide de triamcinolone : KENACORT®

L'acétonide de triamcinolone est un corticoïde d'action prolongée.

Les injections intra-vitréennes de cet anti-inflammatoire sont utilisées dans le traitement de la néovascularisation mais ne constituent pas à elles seules le traitement de cette pathologie. Cette pratique se fait hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ⁽¹⁰¹⁾.

Le KENACORT® est utilisé comme adjuvant pour améliorer l'efficacité d'autres traitements, de par son activité anti inflammatoire. La combinaison thérapie photodynamique – triamcinolone est la plus employée mais reste une utilisation hors AMM ⁽⁹⁵⁾. La triamcinolone compenserait les phénomènes inflammatoires induits par la thérapie photodynamique.

Des études sont en cours pour évaluer l'efficacité de cette association mais déjà des résultats prometteurs ont été montrés chez des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de type visible ou occulte ⁽¹⁹⁾.

3.3.3.2 Les anti-VEGF

De nombreux facteurs de croissance sont impliqués dans le développement de néovaisseaux. Le vascular endothelial growth factor (VEGF) identifié en 1983, semble jouer un rôle majeur dans le développement des membranes néovasculaires (visibles ou occultes) ^(19, 93).

Lors d'affections de DMLA, des lésions au sein de l'épithélium pigmentaire et de la membrane de Bruch vont stimuler la surexpression du VEGF dans l'épithélium pigmentaire et la rétine.

Le VEGF se lie aux cellules endothéliales et ainsi stimule l'angiogenèse, augmente la perméabilité vasculaire et l'expression de protéases et de cytokines.

La lutte contre l'action du VEGF peut se faire selon trois mécanismes :

- inhibition de la fixation du VEGF sur les récepteurs
- blocage des récepteurs par un agoniste inactif
- blocage de la production du VEGF

3.3.3.2.1 *Pegaptanib de sodium* : *MACUGEN*[®]

Le pegaptanib de sodium est un oligonucléotide qui agit comme un anticorps (sans activité immunogène cependant) : il se lie à la principale isoforme du VEGF, la sous-unité 165 avec une forte affinité et une grande spécificité, empêchant le VEGF-165 de se fixer à ses récepteurs endothéliaux.

Son activité est double : il inhibe la croissance des néovaisseaux anormaux et prévient la diffusion des vaisseaux au sein de la rétine.

MACUGEN[®] est administré par voie intra-vitréenne. Il est indiqué dans le traitement de la DMLA exsudative, caractérisée par des néovaisseaux choroïdiens ^(19, 63).

N.B. : *MACUGEN*[®] est récemment sorti de la réserve hospitalière (printemps 2007). C'est un médicament d'exception. Sa prescription est réservée aux spécialistes en ophtalmologie. AMM 2006, Remboursement Sécu 2007.

3.3.3.2.2 *Ranibizumab* : *LUCENTIS*[®]

LUCENTIS[®] est un fragment d'anticorps humanisé, conçu pour se lier au VEGF et pour bloquer ainsi son action. Il est administré en injection intraoculaire, dans le traitement de patients présentant une forme exsudative de la DMLA ⁽⁹³⁾. Le protocole d'administration est défini par une phase d'initiation, une injection par mois pendant trois mois, puis par une phase d'entretien, modulée en fonction du patient (évaluation fonctionnelle et morphologique).

Des données préliminaires d'une étude de phase III révèlent que *LUCENTIS*[®] conserve ou améliore la vision chez près de 95 % des patients atteints de la forme exsudative de la

dégénérescence maculaire liée à l'âge. Les résultats ont montré une stabilisation de l'acuité visuelle, une amélioration supérieure à la vision initiale ou encore une amélioration de l'acuité visuelle.

Des événements indésirables oculaires sévères, survenus plus fréquemment chez les patients traités au LUCENTIS[®], étaient rares (< 1 %) et comprenaient des uvéites et des endophtalmites. Les événements indésirables non oculaires sévères étaient aussi fréquents dans le groupe de patients traités que dans le groupe témoin.

LUCENTIS[®] n'était auparavant administré que sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Une ATU permet l'utilisation de spécialités autorisées à l'étranger ou encore en cours de développement. L'efficacité et la sécurité d'emploi de LUCENTIS[®] était présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Le succès des essais de phase III ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Le critère d'efficacité principal de cette étude clinique était la conservation de la vision chez les patients atteints de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (68)

LUCENTIS[®] n'est pas pris en charge par les caisses d'assurance maladie à l'heure actuelle.

3.3.3.2.3 Bevacizumab : AVASTIN[®]

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1.

Ce produit est utilisé dans le traitement du cancer colorectal métastaté (indication AMM). Il se fixe au VEGF et l'empêche ainsi de se lier à ses récepteurs VEGFR-1 (Flt-1) et VEGFR-2 (KDR) sur la paroi des cellules endothéliales ⁽¹⁰⁰⁾ : il inhibe ainsi la croissance des néovaisseaux indispensables à la croissance tumorale

Son utilisation en ophtalmologie se fait hors AMM : il s'agit d'un traitement off-label (comme l'utilisation du KENACORT[®]). Le bevacizumab est capable d'entraîner une régression spectaculaire de la néovascularisation ainsi qu'une amélioration de l'acuité visuelle.

Il est envisageable que ce traitement permette d'améliorer 30 à 40 % des sujets en première intention pour des formes traitées précocement. Il stabiliserait des formes résistantes aux autres traitements ⁽¹⁹⁾.

Le traitement par des molécules agissant au niveau du VEGF semble très prometteur, de nombreuses molécules sont en cours d'études pour traiter la DMLA mais aussi d'autres pathologies comme la rétinopathie diabétique.

CONCLUSION : de nombreuses techniques sont utilisées pour traiter la DMLA. Nous n'avons traité ici que les techniques les plus couramment utilisées. Ces traitements ne s'appliquent qu'à la forme exsudative de la maladie.

Les protocoles d'utilisation restent complexes. Dans sa forme visible, le traitement de choix sera la photocoagulation laser en cas de localisation extra ou juxta fovéolaires des néovaisseaux ou la photothérapie dynamique si la localisation des néovaisseaux est rétrofovéolaire.

Nous verrons par la suite que d'autres techniques, notamment de prévention, peuvent être mises en place, que ce soit dans la forme atrophique ou dans la forme exsudative de cette pathologie.

2ème PARTIE : Stress oxydatif et DMLA

Les recherches épidémiologiques récentes ont largement contribué à établir le rôle du stress oxydatif dans l'étiologie de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (étude POLA – INSERM). Nous montrerons ainsi dans cette partie les relations entre stress oxydatif et vieillissement oculaire.

1. Le stress oxydant : rappels

1.1 Définition

Lors du métabolisme cellulaire, les mécanismes d'oxydation libérant de l'énergie aboutissent à la formation de radicaux libres. Ces radicaux libres sont à leur tour éliminés au niveau de systèmes faisant intervenir des molécules captant des radicaux et des enzymes.

La notion de stress oxydatif correspond à un déséquilibre en faveur de la libération de molécules oxydantes, celles-ci étant responsables de lésions cellulaires diverses, altérant plus ou moins le fonctionnement des cellules ⁽⁷³⁾.

Dès lors que la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, apparaissent des dégâts irréversibles pour la cellule comme des altérations de l'ADN, l'oxydation de protéines constitutives ou enzymatiques et la peroxydation de lipides de la membrane cellulaire ⁽⁴⁰⁾.

1.2 Origine du stress oxydatif

La découverte d'espèces radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé la compréhension des mécanismes biologiques.

Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence, en faible quantité, au cours des réactions énergétiques ou des réactions de défense : cette production est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense s'adaptant à

la quantité de radicaux présents : on dit que la balance prooxydants/antioxydants est en équilibre.

Une rupture d'équilibre est envisagée lors d'un déficit en antioxydants ou d'une surproduction de radicaux.

Ce déséquilibre peut provenir d'une défaillance nutritionnelle, d'une carence en un ou plusieurs des antioxydants apportés par l'alimentation (vitamines, oligo-éléments) ou encore d'anomalies génétiques ⁽⁴⁰⁾.

Le stress oxydatif sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira sur un tissu ou un type cellulaire bien précis et non dans tout l'organisme.

1.3 Les radicaux libres

1.3.1 Définition

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, chargé ou neutre, caractérisé par un électron célibataire (non apparié) sur son orbitale externe.

La demi-vie de ces espèces est particulièrement brève, surtout s'il s'agit de radicaux libres oxygénés car l'électron célibataire va chercher à s'apparier avec un autre électron ce qui confère une grande réactivité acquise par gain d'électron ou gain d'énergie.

Ces espèces peuvent avoir un rôle de réducteur (le radical libre a tendance à donner un électron à une autre molécule qui se trouve réduite) ou d'oxydant (le radical libre est capable de gagner un électron aux dépens d'une autre molécule qui se trouve alors oxydée).

1.3.2 Biochimie

Parmi les dérivés radicalaires activés, on distingue deux types de composés ⁽⁷³⁾.

1.3.2.1 Les radicaux libres dérivés de l'oxygène

a) L'anion superoxyde : $O_2^{\circ-}$

C'est un radical libre chargé négativement, issu de la réduction monovalente de l'oxygène moléculaire.

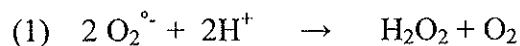


L'anion superoxyde est produit par la presque totalité des cellules aérobies, par des réactions enzymatiques, des protéines enzymatiques, des réactions d'oxydoréduction s'effectuent dans les mitochondries ou le réticulum endoplasmique.

Il joue à la fois un rôle d'oxydant et de réducteur et est impliqué dans la formation du peroxyde d'hydrogène.

b) Le peroxyde d'hydrogène : H_2O_2

Le peroxyde d'hydrogène ne possède pas d'électron libre mais il joue un rôle essentiel au sein de la production de radicaux libres oxygénés. Il existe deux voies de formation du peroxyde d'hydrogène, par dismutation spontanée (1) ou par l'action d'oxydases qui se situent dans les peroxysomes.



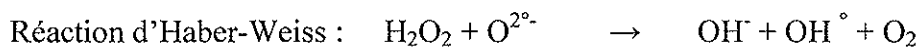
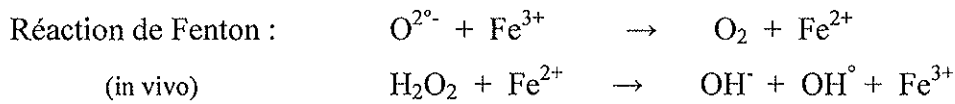
Cette réaction est très activée par la superoxyde dismutase.

Le peroxyde d'hydrogène peut traverser les membranes biologiques.

Il possède un fort pouvoir oxydant et permet la formation du radical hydroxyle en présence de métaux de transition : c'est la réaction de Fenton.

c) Le radical hydroxyle : OH°

Le radical hydroxyle est produit principalement à partir de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène en présence d'ion ferrique.



(ne semble pas s'effectuer in vivo)

Le radical hydroxyle possède une grande réactivité, largement supérieure à celle de l'anion superoxyde. C'est un oxydant très puissant réagissant avec les constituants cellulaires par échange d'électron, par addition sur les doubles liaisons ou par arrachement d'atomes d'hydrogène. Il serait l'un des radicaux libres de plus toxiques entraînant la production de radicaux libres dits « secondaires ».

d) l'oxygène singulet : $^1\text{O}_2$

L'oxygène singulet serait formé par activation photochimique : il ne jouerait qu'un rôle mineur dans la toxicité des radicaux libres oxygénés.

e) Les radicaux secondaires

Les radicaux alkyles (R^\cdot), alkoxy (RO^\cdot) et alkylperoxy (ROO^\cdot) sont dits radicaux secondaires car générés à la suite de l'action oxydante de l'anion superoxyde ou hydroxyle sur des chaînes d'acides gras polyinsaturés, des glucides, des protéines et des acides aminés.

Ils sont moins réactifs que les radicaux primaires mais participent aux réactions en chaîne de la peroxydation lipidique des membranes cellulaires.

1.3.2.2 Les dérivés activés de l'azote

Le monoxyde d'azote (NO°) est produit sous l'action des NO synthases, à partir de la L-arginine en présence d'oxygène et de cofacteurs. Il possède des propriétés hydrophiles et lipophiles et de ce fait est capable de diffuser dans l'environnement de plusieurs cellules. Il est impliqué dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction, notamment avec des espèces radicalaires comme l'anion superoxyde ⁽⁶⁾.

1.3.3 Toxicité

Les radicaux libres, produits par divers mécanismes physiologiques, sont utiles pour l'organisme, s'ils sont présents en quantités raisonnables. Cependant, une production excessive de ces espèces implique un déséquilibre de la balance prooxydants/antioxydants au dépens de l'intégrité cellulaire.

- Altération de l'ADN : les acides nucléiques sont particulièrement sensibles à l'action des radicaux libres oxygénés. Les sites radicalaires créés au sein de l'ADN entraînent des ruptures de brins, des mutations pouvant avoir des conséquences sur la synthèse des protéines ⁽⁷⁰⁾.

- Oxydation des protéines constitutives : les protéines porteuses d'un groupement sulfhydryles (-SH) sont particulièrement sensibles à l'attaque de l'électron célibataire des radicaux libres. Cela entraîne une modification de la conformation et/ou de l'activité biologique de ces protéines ⁽⁷⁰⁾.

- Peroxydation des lipides de la membrane cellulaire : les membranes cellulaires sont majoritairement constituées de chaînes d'acides gras insaturés. L'attaque radicalaire de ces membranes entraîne une réaction en chaîne appelée peroxydation lipidique membranaire ⁽⁷³⁾.

Il y a alors formation d'un radical lipidique R° , puis réarrangement des doubles liaisons pour former un diène conjugué. S'en suivent de nombreuses réactions en chaînes : le diène réagit avec de l'oxygène entraînant la formation du radical peroxyde ROO° .

Le radical réagit lui-même avec un acide gras pour former un hydroperoxyde et un autre radical lipidique.

CONCLUSION : Les diverses attaques radicalaires touchent divers composants cellulaires, entraînant de nombreuses perturbations cellulaires : altération de nombreuses activités enzymatiques, modification de la perméabilité et de la fluidité membranaire et atteinte des structures et fonctions de la membrane.

2. Localisation des radicaux libres au niveau de l'œil

La production de radicaux libres est un phénomène permanent. L'œil et plus particulièrement la rétine sont dans un environnement propice à la production radicalaire : la rétine est le tissu qui consomme le plus d'oxygène, de plus elle est soumise à une irradiation cumulative élevée.

2.1 Irradiation rétinienne

Les chromophores rétiniens sont des molécules photosensibilisatrices : on distingue parmi eux la rhodopsine et la mélanine. L'absorption de lumière par ces molécules entraîne une réaction chimique⁽⁷³⁾.

La rhodopsine absorbe un photon, subit une modification structurelle, et entraîne la formation d'un message électrique transmis au cortex visuel.

Cette réaction provoque une altération incessante de la rhodopsine mais aussi l'apparition d'un état instable appelé singulet excité puis dans un état triplet excité. Ce dernier état étant très énergétique va céder son énergie et permet la formation de radicaux libres oxygénés.

2.2 Respiration cellulaire

La rétine est l'organe qui consomme le plus d'oxygène par unité de poids⁽⁷⁾. On estime qu'environ 1 à 5 % de l'oxygène utilisé par la chaîne respiratoire mitochondriale font l'objet d'une réduction monoélectronique s'accompagnant d'une production d'anion superoxyde.

2.3 Acides gras polyinsaturés (AGPI) et peroxydation lipidique

2.3.1 Rappels biochimiques sur les acides gras

Les lipides sont des nutriments indispensables. Ils sont source d'énergie, constituants des structures membranaires et précurseurs de molécules régulant les fonctions cellulaires.

On les trouve sous deux formes : les triglycérides et les phospholipides, constitués en majeure partie d'acides gras.

2.3.1.1 Définition et structure des acides gras

Les acides gras sont des molécules organiques comprenant une chaîne carbonée terminée par un groupe carboxylique.

Leur classification est basée sur deux critères qui sont la longueur de la chaîne et le nombre de liaisons éthyléniques (ou insaturations).

Parmi les acides gras, selon le nombre d'insaturations, on distingue trois grandes familles :

- les acides gras saturés (AGS), ne comportant aucune double liaison,
- les acides gras monoinsaturés (AGMI), avec une double liaison,
- les acides gras polyinsaturés (AGPI), avec au moins deux doubles liaisons.

liaisons.

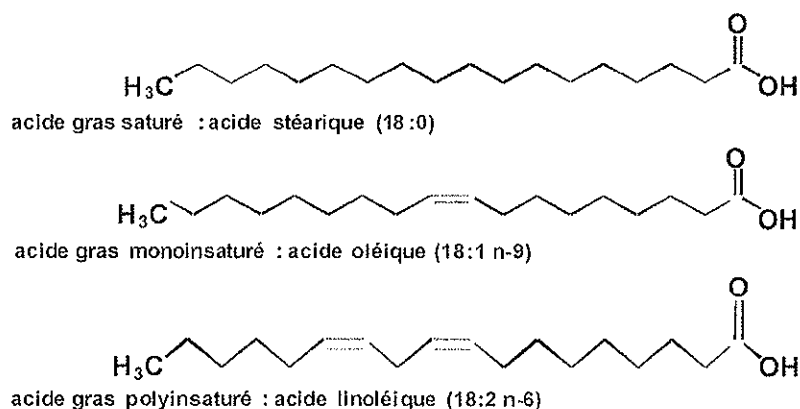


Figure 12 : Les trois grandes familles d'acides gras

2.3.1.2 Les acides gras polyinsaturés

Parmi les acides gras polyinsaturés, on distingue deux grandes familles :

- les *Oméga-3* : la première double liaison est située à trois carbones de l'extrémité méthyle de la chaîne carbonée

- les *Oméga-6* : la première double liaison est située à six carbones de l'extrémité méthyle de la chaîne carbonée

Les précurseurs de ces deux familles sont l'**acide α -linoléinique** ($C_{18:3}$ n-3) pour les oméga-3 et l'**acide linoléique** ($C_{18:2}$ n-6) pour les oméga-6.

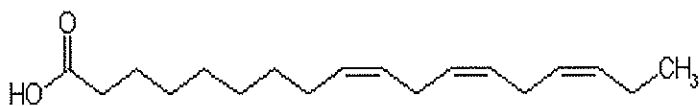


Figure 13 : Acide α -linoléinique $C_{18:3}$ n-3

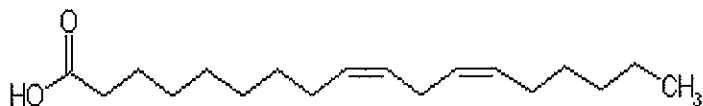


Figure 14: Acide linoléique $C_{18:2}$ n-6

Ces deux acides gras sont dits indispensables car les organismes vivants ne possèdent pas certains enzymes nécessaires à leur biosynthèse, notamment des désaturases capables de créer des doubles liaisons coté méthyle-terminal.

En revanche, les organismes animaux peuvent ajouter aux acides gras indispensables des doubles liaisons supplémentaires vers l'extrémité carboxylique (réaction de désaturation) et allonger la chaîne carbonée à cette même extrémité.

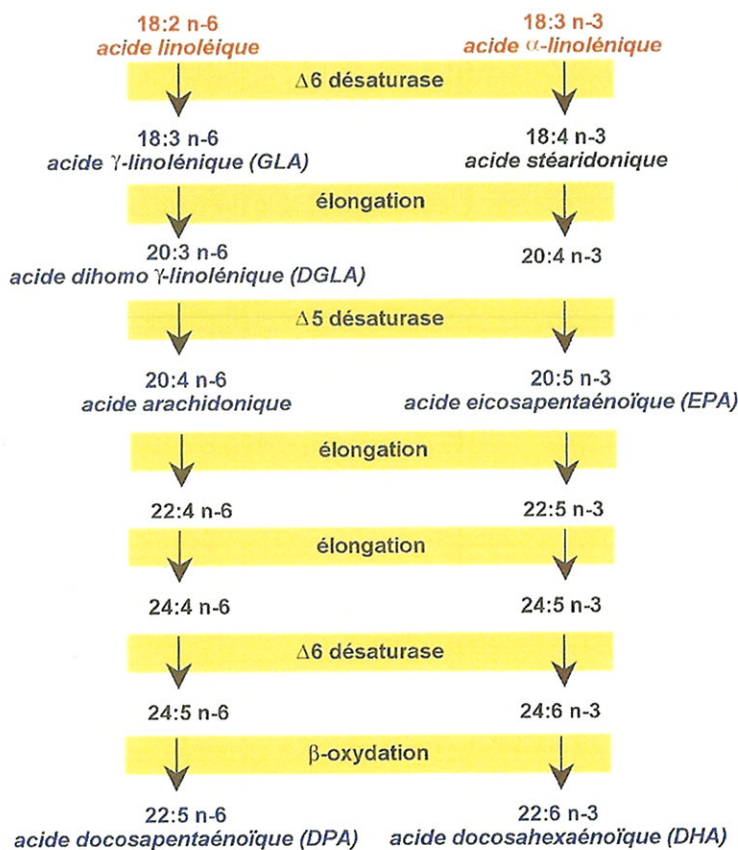


Figure 15 : Métabolisme des acides linoléique et linoléique ⁽⁵⁷⁾

L'ensemble des dérivés obtenus par ces réactions constituent les deux familles oméga-3 ($\Omega 3$) et oméga-6 ($\Omega 6$).

2.3.2 Peroxydation lipidique

Les photorécepteurs de la rétine sont constitués d'un empilement de membranes cellulaires qui contiennent des acides gras essentiels, en particulier des oméga-3.

Parmi les oméga-3, on distingue l'acide docosahexaénoïque (DHA) qui est l'acide gras naturel le plus fortement désaturé, avec six doubles liaisons, et le plus présent au niveau des photorécepteurs.

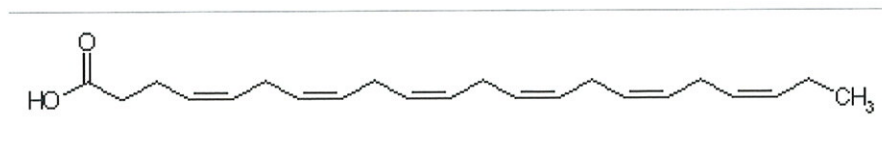


Figure 16 : acide docosahexaénoïque C_{22:6} n-3

Cette richesse en doubles liaisons des acides gras rétiniques favorise l'attaque radicalaire : c'est la **peroxydation lipidique**.

La peroxydation lipidique est d'autant plus importante que les acides gras sont insaturés : elle est proportionnelle au nombre de doubles liaisons ⁽³⁾. La rétine est particulièrement sensible à ce phénomène du fait de sa richesse en AGPI.

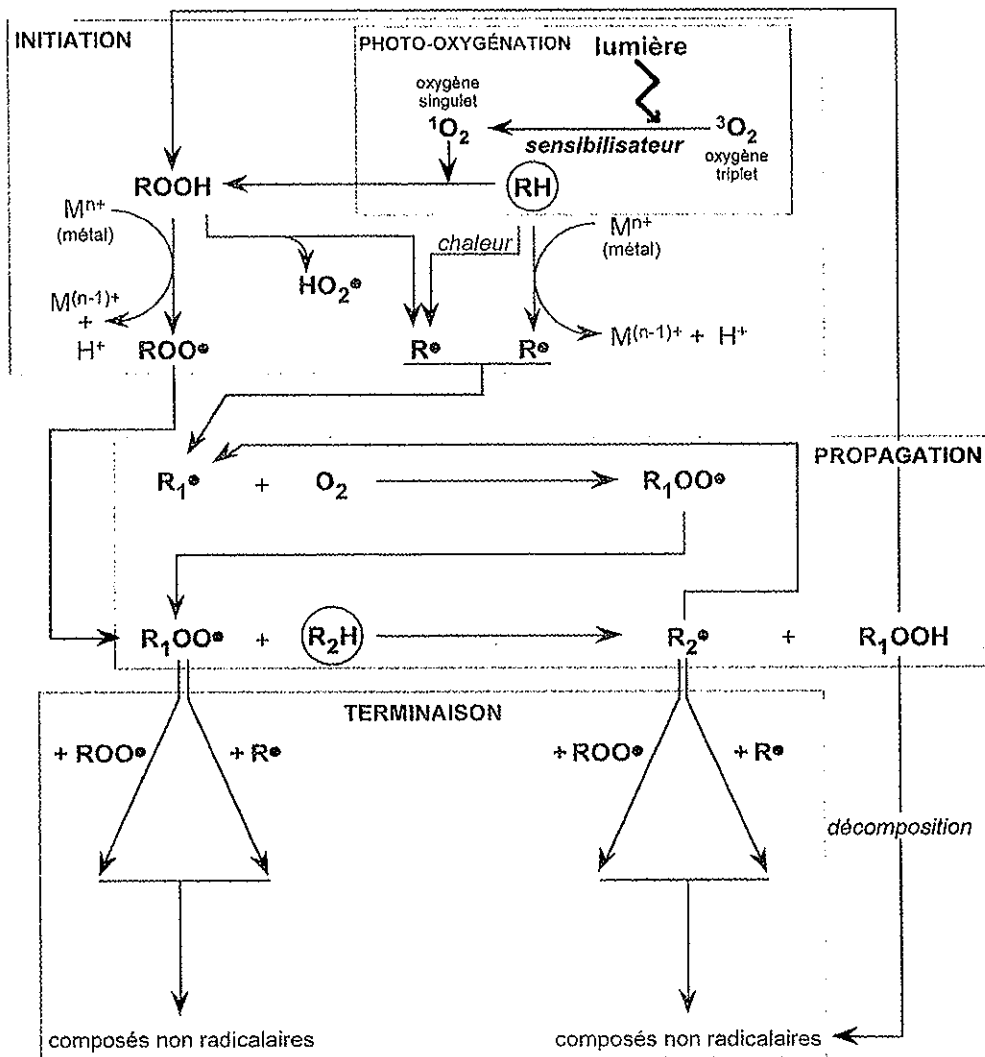


Figure 17: Mécanisme de la peroxydation lipidique ⁽³⁾

La réaction d'initiation conduit à la formation de radicaux libres ou de peroxydes lipidiques à partir d'acides gras non saturés. Cette réaction est favorisée par des températures élevées mais aussi par la lumière et les traces de certains métaux.

La réaction de propagation est l'étape d'oxydation des lipides insaturés par l'oxygène gazeux. Elle se caractérise par la formation de peroxydes et nécessite l'intervention de radicaux libres.

Au cours de la réaction de terminaison, les radicaux libres s'associent pour donner des composés non radicalaires divers ⁽³⁾.

La peroxydation lipidique entraîne une perturbation structurelle et fonctionnelle des photorécepteurs, les échanges membranaires sont modifiés. De plus, il y a atteinte de la rhodopsine, siège de la phototransduction.

3. Antioxydants rétiens

Pour contrôler la présence excessive de radicaux oxygénés, il existe de nombreux systèmes antiradicalaires que nous pouvons définir selon plusieurs grandes classes.

3.1 Systèmes de défense antiradicalaires enzymatiques

3.1.1 La superoxyde dismutase : SOD

La superoxyde dismutase, découverte par McCord et Fridovich ⁽⁶²⁾ en 1969, constitue la première ligne de défense contre le stress oxydatif. Elle catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en oxygène moléculaire et peroxyde d'hydrogène.

Il existe trois formes de SOD :

- la SOD à cuivre et à zinc, essentiellement cytoplasmique : elle est formée de deux sous-unités, chacune comportant un atome de cuivre et un atome de zinc

- la SOD à cuivre et à zinc extracellulaire : elle est formée d'un tétramère, chaque sous-unité comportant un atome de cuivre et un atome de zinc

Les deux formes catalysent la réaction : $2 O_2^{\circ-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Les ions cuivriques sont nécessaires à l'activité SOD, les ions zinc stabilisent la structure de l'enzyme

- la SOD à manganèse : c'est une enzyme tétramérique, localisée dans les mitochondries. Le manganèse se trouve au niveau de l'enzyme et est nécessaire à son activité.

La superoxyde dismutase est présente au niveau des segments internes de la couche des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Son action doit être couplée à celle de la catalase ou de la glutathion peroxydase car une surproduction de superoxyde dismutase peut s'avérer dangereuse, elle entraînerait parallèlement une surproduction de peroxyde d'hydrogène (formation de radicaux hydroxyles)⁽⁶²⁾.

3.1.2 La glutathion peroxydase : GPx

La glutathion peroxydase a besoin de glutathion et de sélénium pour fonctionner : elle est tétramérique et chaque sous-unité contient du sélénium, intégré dans le site actif sous forme de sélénocystéines. Elle est présente à deux niveaux, cytoplasmique ou mitochondriale.

La glutathion peroxydase réduit le peroxyde d'hydrogène en eau et les hydroperoxydes d'acides gras instables en acides gras hydroxylés. Cette activité permet de limiter les réactions radicalaires en chaînes.

Un apport alimentaire trop faible en sélénium entraîne une diminution de l'activité de la glutathion peroxydase et une augmentation du taux des hydroperoxydes⁽⁷³⁾.

3.1.3 La catalase

La catalase est une hémoprotéine localisée à l'intérieur des peroxysomes, lieu de synthèse du peroxyde d'hydrogène. Elle lutte contre le stress oxydatif intracellulaire en limitant le potentiel oxydant du peroxyde d'hydrogène par transformation de celui-ci en oxygène et eau.

L'ensemble est tétramérique, chaque sous-unité contenant un groupement héminique avec un atome de fer ferrique lié au site actif de l'enzyme.

3.2 Systèmes de défense antiradicalaires non enzymatiques

3.2.1 Les vitamines

a) La vitamine C

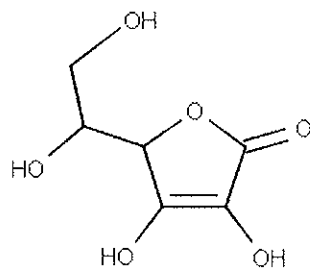


Figure 18 : La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique est considérée comme l'un des antioxydants les plus efficaces du plasma humain.

Au sein de la rétine, elle est dix fois plus concentrée que dans le plasma et joue un rôle important dans la détoxification des radicaux libres à ce niveau ⁽³⁵⁾.

La vitamine C n'est pas synthétisée dans l'organisme, elle est apportée par l'alimentation et s'y trouve présente sous deux formes : acide ascorbique et acide deshydroascorbique.

Grâce au faible potentiel rédox du couple ascorbate/radical ascorbyle, la vitamine C cède facilement un électron à presque tous les radicaux libres (radicaux superoxydes, hydroxyles, peroxydes) ⁽¹³⁾.

Elle participe également à la régénération de la vitamine E, protégeant ainsi les membranes contre la lipoperoxydation.

b) La vitamine E

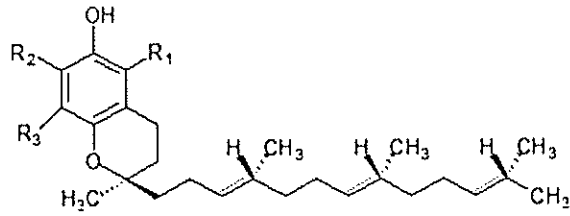


Figure 19 : La vitamine E

La vitamine E, représentée majoritairement par l' α -tocophérol ($R_1, R_2, R_3 = CH_3$), est un antioxydant puissant du fait de son caractère lipophile lui permettant d'agir au site même de la peroxydation membranaire lipidique. En s'insérant dans les doubles couches lipidiques des membranes cellulaires, elle piège les radicaux peroxyde formés sur les acides gras polyinsaturés : l'échange d'un électron libre transforme le tocophérol en radical tocophéroxyde stable qui stoppe la chaîne des réactions radicalaires.

Le radical tocophéroxyde peut être généré par l'ascorbate ⁽¹³⁾.

c) La vitamine A

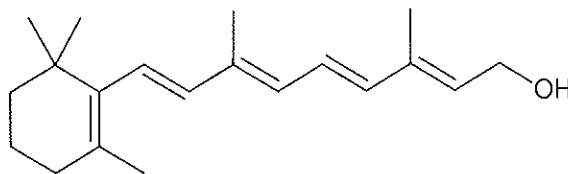


Figure 20 : La vitamine A

La vitamine A, ou rétinol, est essentielle pour la vision.

Elle existe sous trois formes oxydatives : le rétinol (alcool), le rétinal (aldéhyde) et l'acide rétinoïque.

Elle protège les cellules des dommages de la lipoperoxydation ⁽¹⁸⁾.

Son oxydation est diminuée par l'action de la vitamine E.

Enfin, la vitamine A est impliquée dans la régénération de la rhodopsine, nécessaire à la vision nocturne.

3.2.2 Le glutathion

Le glutathion est un tripeptide (glutamyl-cystéinyl-glycine) hydrosoluble, présent dans la rétine au niveau des segments externes des photorécepteurs. Sous sa forme réduite GSH, il agit comme un oxydant.

C'est un composé piègeur de radicaux libres, stoppant les réactions en chaînes de la lipoperoxydation.

3.2.3 L'acide urique

Il n'existe pas dans le tissu humain, d'enzyme capable de dégrader l'acide urique. Il s'accumule dans le plasma humain avant d'être éliminé par voie rénale.

Aux concentrations physiologiques, c'est un piègeur d'espèces radicalaires, comme l'anion superoxyde, le radical hydroxyle ou peroxyde.

3.2.4 Les chélateurs de métaux

Les réactions de Fenton et d'Haber Weiss entraînent la formation de radicaux hydroxyles très réactifs. Les métaux de transition comme le fer ou le cuivre participent la réaction de Fenton. Ainsi, les formes de stockage et de transport de ces métaux sont capables d'inhiber ces réactions et sont donc considérés comme des éléments de défense antioxydants.

3.2.5 Les oligo-éléments

Les oligo-éléments sont des éléments chimiques, métal ou métalloïde, présents dans l'organisme en très faible quantité. La plupart de ces éléments sont indispensables au fonctionnement de l'organisme humain et ne peuvent être apportés que par l'alimentation.

Le zinc et le sélénium en font partie et jouent un rôle de défense antiradicalaire.

- Le zinc

Le zinc est un élément trace essentiel. Il joue un rôle majeur dans toutes les étapes de la synthèse protéique et dans le métabolisme des acides gras polyinsaturés.

Le zinc a une activité antioxydante de par son rôle structural au niveau de la superoxyde dismutase à cuivre et zinc. Il joue également un rôle dans la régulation de l'activité de la catalase⁽⁷⁶⁾.

- Le sélénium

Le sélénium est un métalloïde chimiquement proche du soufre.

Il est le cofacteur de la glutathion peroxydase, enzyme antioxydant et antiradicalaire constituant l'une des principales lignes de défense de l'organisme vis-à-vis des agressions produites par les radicaux libres. Une carence en sélénium augmenterait de ce fait les réactions radicalaires en chaînes⁽¹⁵⁾.

3.2.6 Les caroténoïdes, constituants du pigment maculaire

3.2.6.1 Définition

Les caroténoïdes appartiennent à la grande famille des Terpènes.

Ils se classent en deux principaux groupes :

- les caroténoïdes hydrocarbonés avec le lycopène, l' α -carotène, le β -carotène... Ce sont les carotènes.

- les xanthophylles qui possèdent entre autre des groupes oxygénés. On distingue la lutéine et la zéaxanthine.

Lutéine et zéaxanthine sont présentes au niveau maculaire et constituent le pigment maculaire⁽¹⁰⁵⁾ (ou pigment xanthophylle).

3.2.6.2 Localisation du pigment maculaire

Le pigment maculaire est observé au biomicroscope : il constitue la « tâche jaune » au fond d'œil. Il est localisé anatomiquement dans les fibres de Henlé et la couche plexiforme interne de la macula.

La concentration du pigment maculaire est maximale au centre de la fovéa et diminue dans la zone extra-fovéale : la densité du pigment est généralement équivalente entre les deux yeux ⁽⁴²⁾.

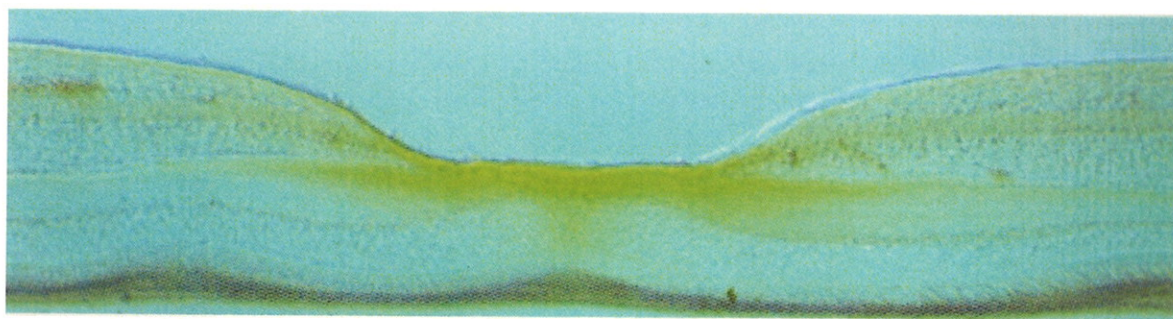


Figure 21 : Répartition du pigment maculaire dans la zone fovéale ⁽⁶³⁾

La lutéine et la zéaxanthine sont les seuls caroténoïdes à se fixer dans le cristallin, la rétine et la macula ⁽⁵⁴⁾.

3.2.6.3 Structure physico-chimique

Les principaux composants du pigment maculaire ont été identifiés dans les années 80 : il s'agit de la lutéine et de la zéaxanthine. Ce sont des isomères du carotène. Ils ne sont pas synthétisés par l'organisme. Ils doivent être apportés en totalité par l'alimentation. Cependant, la zéaxanthine est un métabolite de la lutéine.

Il n'est pas connu de capacité de stockage de ces éléments par la macula.

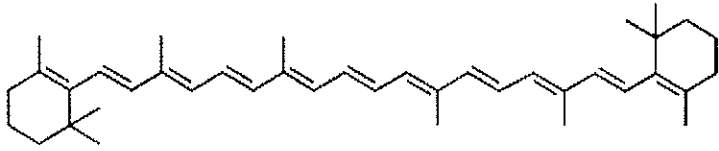


Figure 22 : le β -carotène

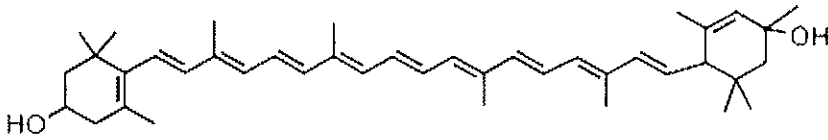


Figure 23 : la lutéine

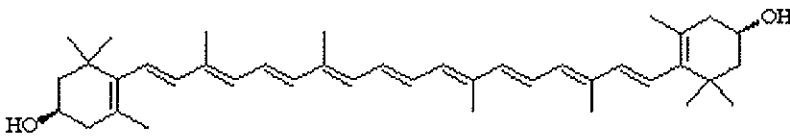


Figure 24 : la zéaxanthine

Contrairement aux carotènes, la lutéine et la zéaxanthine n'ont pas d'activité provitaminique A.

Ce sont des xanthophylles à groupements oxygénés. La présence de radicaux hydroxyles aux extrémités de la molécule et la présence de doubles liaisons confèrent à la lutéine et la zéaxanthine une plus grande polarité que les autres caroténoïdes hydrocarbonés ⁽¹⁰⁾ : la captation des radicaux libres est favorisée.

3.2.6.4 Rôles

Le pigment maculaire a un double rôle de protection du stress oxydatif au niveau de la rétine. Il protège les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire du dommage photo-oxydatif en assurant une protection antioxydante et en absorbant la lumière bleue. En effet, il possède un spectre d'absorption de 400 à 500 nm avec un pic à 460 nm (lumière bleue) ⁽⁷³⁾.

3.2.6.4.1 Rôle de filtre

Dans la rétine, la lumière est absorbée par le pigment visuel : la rhodopsine.

La rhodopsine se compose de deux parties : une partie protéique et le chromophore de forme repliée.

L'absorption d'un photon entraîne la modification structurale du chromophore : les photorécepteurs sont activés, l'influx nerveux est transmis au cerveau. Cette transformation ne nécessite pas la totalité de l'énergie des photons, celle-ci est transmise aux milieux environnants, provoquant les lésions indésirables des structures rétiniennes.

Les dommages induits par la lumière dépendent de la longueur d'onde, de la durée d'exposition et de la puissance des photons : la lumière ultraviolette (< 400 nm) est absorbée par le cristallin, la lumière bleue (460 nm) requiert cent fois moins d'énergie pour provoquer des lésions que la lumière orange (540 nm)⁽⁴¹⁾.

Les pigments xanthophylles ont pour fonction de réduire le contingent de photons haute fréquence atteignant les photorécepteurs. Ils réduisent les aberrations chromatiques⁽⁷⁹⁾ (diminution de la réfraction à l'intérieur de la rétine) et le dommage potentiel induit par ces photons.

3.2.6.4.2 Rôle antioxydant

La lutéine et la zéaxanthine piègent facilement, de par leur structure chimique, les radicaux libres provenant de réactions photochimiques ou produits lors du métabolisme cellulaire.

4. Facteurs de risques pro-oxydants dans la DMLA

La compréhension de la pathogénie de la DMLA reste encore insuffisante, mais plusieurs facteurs ont été identifiés comme ayant une implication dans la maladie.

Le premier facteur de risque est l'âge ⁽⁵²⁾, avec une prévalence de la maladie qui augmente avec l'âge : de 8,5 % à 11 % entre 65 et 74 ans, et jusqu'à 27 % après 75 ans.

Des facteurs démographiques comme le sexe et la race pourraient être impliqués dans la DMLA.

4.1 Facteurs de risque génétique

Les facteurs génétiques semblent être impliqués dans la DMLA du fait d'une composante héréditaire. Le risque de DMLA est multiplié par 2 à 4 chez un sujet ayant des antécédents familiaux. Cependant ce facteur familial peut être lié à une composante génétique mais également à des facteurs environnementaux partagés par une même famille (nutrition, pollution) ^(86,90).

Il n'a pas été identifié de gène responsable mais le gène codant pour l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E aurait un rôle protecteur ⁽⁵¹⁾ (l'apolipoprotéine E est impliquée dans le transport de lipides devant être éliminés vers la circulation à travers la membrane de Bruch).

4.2 Le tabagisme

Le tabagisme fait partie des facteurs de risque que l'on peut éliminer par une prévention. Contrairement à l'âge et à la génétique, ce facteur peut être contrôlé et supprimé.

Lors de l'étude française POLA ⁽²⁷⁾, il a été démontré que le risque de DMLA pour un gros fumeur (40 Paquets-Années : définit la consommation cumulée de tabac par un fumeur ; ici 2 paquets par jour pendant 20 ans ou un paquet par jour pendant 40 ans) est multiplié par 5 par rapport à un non-fumeur.

Les anciens fumeurs sont moins concernés mais ont un risque de DMLA plus élevé qu'un non-fumeur.

C'est l'effet prooxydant de la fumée de cigarettes qui contribue au stress oxydatif. Les produits de la peroxydation lipidique sont augmentés dans le sang et dans l'air expiré par les fumeurs.

De plus, la fumée affaiblit le statut du sujet en micronutriments antioxydants avec par exemple une réduction de la concentration sanguine en caroténoïdes. Ainsi, une étude a suggéré que le tabagisme pourrait diminuer la densité du pigment maculaire⁽⁴⁵⁾.

Le tabac pourrait donc avoir un double effet, par augmentation des espèces oxygénées réactives et par diminution des défenses antioxydantes⁽⁹²⁾.

4.3. Autres : les pathologies générales

De nombreuses études épidémiologiques s'intéressent au facteur de risque lié à certaines pathologies dans la survenue de la DMLA. Les trois études épidémiologiques majeures Rotterdam⁽¹⁰²⁾ (Europe), Beaver Dam⁽⁵³⁾ (Etats-Unis) et Blue Mountains⁽⁹¹⁾ (Australie) permettent d'apprécier le rôle des facteurs de risque analysés.

Ainsi, l'athérosclérose entrainerait, par altération vasculaire de la choriocapillaires, une diminution des apports en nutriments et une baisse de l'élimination des déchets des cellules visuelles. En outre, il a été montré un lien entre les plaques carotidiennes et la DMLA (Rotterdam Study)⁽¹⁰²⁾: on note la présence de protéines communes entre les drusen et les dépôts extracellulaires liés à l'athérosclérose. Il a également été suggéré que la prise de statines, molécules hypolipémiantes, pouvaient réduire le risque de DMLA⁽¹⁰⁷⁾.

L'association entre l'hypertension artérielle et la DMLA est faible. En revanche, l'hypertension artérielle semblerait entraîner la survenue des complications néovasculaires de la DMLA^(47, 53).

L'obésité⁽⁸⁷⁾ serait un facteur de DMLA atrophique et néovasculaire, la maigreur un facteur de DMLA atrophique.

Le rôle de l'alcool ⁽¹⁶⁾ a aussi été étudié puisqu'il peut être un facteur de stress oxydatif. De plus, il constitue un facteur de risque de l'athérosclérose. La plupart des études n'ont pas montré d'association entre la consommation d'alcool et la DMLA. L'étude Beaver Dam ⁽⁸²⁾ a montré une augmentation du risque de survenue de la DMLA chez les consommateurs de bière.

L'alcool ne semble donc pas être un facteur de risque majeur dans la DMLA.

Enfin, d'autres facteurs de risque sont évoqués comme la présence d'une hypermétropie, un iris clair ⁽⁴⁶⁾, des opacités cristalliniennes ou des antécédents de chirurgie de la cataracte ⁽¹⁰³⁾.

Rappelons que l'atteinte d'un premier œil par la DMLA est un facteur de risque majeur d'une atteinte d'un deuxième œil ⁽¹⁹⁾.

4.4. La lumière

L'exposition à la lumière est suspectée depuis longtemps de jouer un rôle dans la physiopathologie de la DMLA. Il s'agit cependant d'un paramètre difficile à évaluer et les résultats des études épidémiologiques ^(23, 24, 98, 106) restent contradictoires.

Il est probable que l'effet de l'exposition solaire soit fortement atténué par les mécanismes de protection de la rétine :

- filtration des ultra-violets par la cornée et le cristallin
- protection contre le stress photo-induit par le pigment maculaire et la mélanine
- vitesse de renouvellement des photorécepteurs rapide
- système antioxydant

Le pigment maculaire et la mélanine jouent probablement le rôle le plus important dans la lutte contre le stress photo-induit : plusieurs études épidémiologiques ont montré un risque de DMLA plus faibles pour les populations noires que pour les populations blanches. Ceci serait dû à une différence de concentration rétinienne en mélanine entre les deux populations.

Les conditions d'exposition solaire pourraient être associées à l'augmentation d'incidence et de prévalence de la DMLA. Les études épidémiologiques n'ont rien montré de tel mais

L'absence d'association peut être due à un manque de sensibilité des questionnaires au patient et à l'hétérogénéité de la maladie. Les mécanismes de protection réiniens vus précédemment atténueraient l'effet de l'exposition solaire.

CONCLUSION : cet exposé des facteurs de risque de la DMLA pose la question de la prévention de cette maladie. Age, tabagisme et lumière sont des facteurs de stress oxydatif au niveau de la rétine. Mais certains facteurs de risque ne peuvent être modulés.

L'intervention du stress oxydatif dans l'étiologie de la DMLA semble désormais acquise.

Les enzymes antioxydants joueraient un rôle dans la modulation du risque de DMLA. L'implication des lipides pose la question du rôle du régime alimentaire dans la physiopathologie de la DMLA.

Les études épidémiologiques ont permis d'identifier ces facteurs modulateurs du stress oxydatif. Le rapport N°8 de l'AREDS ⁽¹⁾ (Age-Related Eye Disease Study) publié en 2001 a montré que l'administration de doses élevées de vitamines antioxydantes et de zinc permettrait de réduire chez certains patients le risque d'évolution vers les formes les plus évoluées de la DMLA.

Nous allons voir par la suite que ces avancées passeront par des compléments alimentaires de plus en plus présents sur le marché pharmaceutique, mais aussi peut-être par une modification des habitudes alimentaires.

3^{ème} PARTIE : Micronutrition et DMLA

1. Vitamines, minéraux et oligoéléments

1.1 Vitamine A

1.1.1 Nature et définition

Le terme de vitamine A recouvre l'ensemble des composés naturels présentant une activité biologique comparable à celle du rétinol, principal représentant de cette famille ⁽⁶⁵⁾. C'est un dérivé du β -carotène (provitamine A).

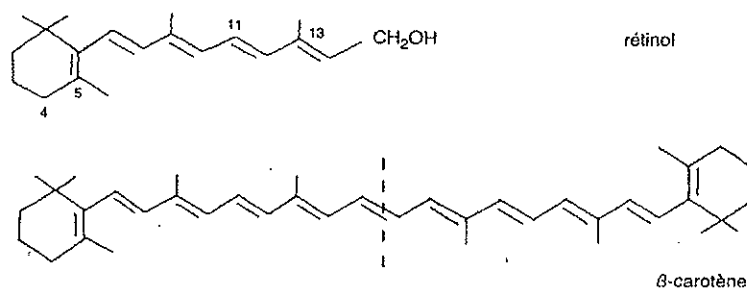


Figure 25 : le rétinol dérive du β -carotène

Elle est présente dans l'organisme sous forme de rétinol, de rétinal, d'acide rétinoïque et de rétinylphosphate.

La vitamine A est impliquée dans la régénération de la rhodopsine, pigment nécessaire à la vision nocturne. De plus, elle a une activité antiradicalaire ⁽³⁶⁾.

1.1.2 Sources

La vitamine A n'est présente que dans les produits animaux : chair de poisson, foie de poisson, huile de foie de poisson. L'huile de foie de poisson est l'aliment le plus riche en vitamine A.

Les carotènes provitaminiques A sont présents dans certains produits animaux (beurre, œufs) mais surtout dans les fruits et légumes.

Aliments	Vitamine A µg/100 g
Huile de foie de poisson	15000 à 120000
Foie de poisson	3000 à 300000
Foie animaux (boucherie)	3000 à 12000
Beurre	450 à 1200
Crème	300
Fromages	225 à 270
Œufs cuits	150 à 280
Lait entier	25 à 45

Aliments	Provitamine A µg/100 g
Carottes	12000
Pissenlit	8200
Epinards cuits	6000
Cresson	3000
Bettes	2800
Brocolis cuits	2500
Choux verts crus	2100
Melons	2000
Mangues	1900
Abricots	1500
Frisée	1600
Laitue	1000
Tomates	600
Pêches	400
Cassis	200
Prunes	180

Tableaux 1 et 2 : Teneur en vitamine A et provitamine A des aliments (µg/100 g) ^(63, 65)

1.1.3 Métabolisme

Les esters de rétinol et les caroténoïdes sont des molécules liposolubles. Leur absorption est donc liée à celle des lipides alimentaires.

La vitamine A et le β -carotène sont absorbés au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle. Ils sont stockés par le foie à 90 %.

Au niveau hépatique, le rétinol peut être immédiatement lié à la Rétinol Binding Protein (RBP) puis sécrété dans le sang si le statut en vitamine A est déficient, ou directement stocké par le foie sous forme de rétinol estérifié si le statut en vitamine A est correct ⁽⁶⁵⁾.

La forme liée à la RBP permet de maintenir la concentration de rétinol stable.

La vitamine A et les caroténoïdes se distribuent dans de nombreux organes extra-hépatiques qui vont servir soit de stockage secondaires comme le tissu adipeux, soit d'organes utilisateurs comme la rétine.

1.1.4 Besoins, apports conseillés et observés

Il existe un Equivalent Rétinol (ER) pour les caroténoïdes provitaminiques A avec un facteur de conversion de 1/6 pour les β -carotènes : 6 mg de β -carotène ont la même activité que 1 mg de rétinol. Ce facteur de conversion est de 1/12 pour les autres caroténoïdes à activité provitaminique A ^(60,71).

Les besoins en vitamine A sont estimés à 400 ER mais un apport de 750 ER est nécessaire pour constituer les réserves. On estime le besoin minimal à 600 ER et le besoin optimal à 1000-1200 ER.

Les apports en vitamine A observés sont satisfaisants ⁽⁶⁵⁾ dans la population française et les valeurs circulantes dans le sang de rétinol sont normales.

Il existe une limite maximale de sécurité car des apports excessifs de vitamine A (entre 20 et 50 fois la dose recommandée) sont toxiques avec un risque d'hypervitaminose A ⁽⁶⁰⁾.

1.2 Vitamine E

1.2.1 Nature et définition

La vitamine E est un terme général pour désigner l'ensemble des tocophérols et des tocotriénols naturels.

La structure de base est un noyau chromanol qui peut être mono-, di-, ou tri-méthylé. La vitamine E est l' α -tocophérol. Les β -, γ - et δ -tocophérol ont également une activité vitaminique.

C'est un puissant antioxydant qui protège les acides gras essentiels, les vitamines A et C et les membranes cellulaires ⁽⁵⁶⁾.

1.2.2 Sources

Les nutriments qui contiennent le plus de tocophérol sont les germes de graines et les fruits oléagineux (noix, noisettes, amandes, pistaches...) ainsi que les huiles qui dérivent des graines et des fruits oléagineux.

Les fruits et légumes en contiennent également, mais 80 % de la vitamine E contenue sont détruits par la cuisson.

Les sources de vitamine E sont représentées en France par les huiles et dérivés, les fruits et légumes, les produits animaux (beurre, œufs, poissons, produits laitiers). La viande rouge et les volailles ne sont pas des sources importantes de vitamine E ⁽⁶⁵⁾.

1.2.3 Métabolisme

Le mécanisme d'absorption de la vitamine E est semblable à celui des triglycérides et nécessite une émulsification biliaire, une fonction pancréatique et une muqueuse intestinale préservées.

La vitamine E est incorporée dans les micelles mixtes permettant l'absorption passive des tocophérols par la muqueuse intestinale : l'efficacité d'absorption de la vitamine E est estimée de 20 à 50 % de la quantité ingérée.

Elle est ensuite sécrétée dans les chylomicrons par la lymphe et captée par le foie. Une partie est directement assimilée par certains organes. La vitamine E est ensuite distribuée aux différents tissus (en réserve dans le tissu adipeux)

1.2.4 Besoins, apports conseillés et observés

Les apports conseillés sont estimés à 12 mg par jour chez l'homme, la femme, l'adolescent, la femme enceinte et allaitante ⁽⁶⁰⁾.

L'hypovitaminose E est rare mais les déficiences sont plus fréquentes.

La limite maximale de sécurité est très élevée en présence d'une bonne élimination biliaire : chez l'homme, des effets graves sont observés pour des doses de 200 à 500 mg par jour.

1.3 Vitamine C

1.3.1 Nature et définition

La vitamine C ou acide ascorbique est largement répandue : l'homme est l'un des rares êtres vivants à ne pas pouvoir la synthétiser, les apports alimentaires lui sont donc indispensables. L'acide ascorbique est un réducteur essentiel : l'acide deshydroascorbique, formé par oxydation, est continuellement réduit en ascorbate par divers systèmes enzymatiques.

La vitamine C est donc largement impliquée dans les processus de vieillissement et dans les pathologies dégénératives, ainsi que dans la défense de l'organisme contre les agressions et les infections.

1.3.2 Sources

La vitamine C est présente essentiellement dans les aliments d'origine végétale mais également dans le foie, les rognons, la viande et le poisson.

Dans l'alimentation, les apports en vitamine C sont assurés pour près de 75 % par les fruits et les légumes frais, 10 à 20 % par les pommes de terre et le reste par les céréales, les produits laitiers, les viandes et les poissons ⁽⁵⁵⁾.

Il y a une perte importante d'acide ascorbique lors de la cuisson, par extraction dans les eaux de cuisson non absorbées et jetées. La conservation des aliments au froid entraîne également une perte d'acide ascorbique, par oxydation par l'air ⁽⁶⁵⁾.

Vitamine C			
Aliments	mg/100 g	Aliments	mg/100 g
Baie d'églantier	250 à 3000	Chou rouge	57
Cassis	180 à 200	Chou	55
Goyave	180 à 250	Brocoli	53
Persil	150 à 200	Orange	50
Estragon	120	Mangue	30
Poivrons	100 à 126	Mandarine	40
Kiwi	80 à 94	Pamplemousse	40
Citron	65 à 82	Tomate	25
Chou fleur	64	Épinard	24
Fraise	60	Laitue	16
Cresson	60 à 80		

Tableau 3 : Teneur en vitamine C des aliments (mg/100 g) ^(56, 60, 65)

1.3.3 Métabolisme

L'absorption de la vitamine C se fait au niveau intestinal (iléon proximal). Elle est ensuite véhiculée dans le sang où elle se présente sous forme libre aux cellules et aux tissus utilisateurs.

La vitamine C n'est pas stockée dans l'organisme. Elle est excrétée au niveau rénal puis réabsorbée ou éliminée.

L'œil concentre la vitamine C à un niveau trente fois plus élevé qu'au niveau plasmatique.

1.3.4 Besoins, apports conseillés et observés

Pour éviter la carence en vitamine C (scorbut) le besoin minimal est de 30 mg par jour.

Le besoin optimal est de 100 à 200 mg par jour, apport nécessaire pour obtenir une concentration plasmatique comprise entre 9 et 15 mg/l de sang.

L'étude SUVIMAX (Supplémentation en vitamines, minéraux et antioxydants) a montré que le seuil de saturation plasmatique en vitamine C se situait à 10 mg/l pour les hommes et à

11,2mg/l pour les femmes. Ceci a permis d'établir les apports nutritionnels conseillés à 85 mg par jour, majorés de 30 % soit 110 mg par jour pour les hommes et les femmes.

On peut conseiller jusqu'à 200 mg par jour de vitamine C si cet apport est réalisé grâce à une alimentation naturelle riche en fruits et en légumes frais. Il est intéressant de noter que la plupart des légumes riches en vitamine C sont également riches en caroténoïdes (xanthophylles) et en vitamine E. Aucun bénéfice n'est prouvé au-delà de ces doses. La limite de sécurité est cependant très élevée ; au-delà de 1g par jour, il existe un risque de formation de cristaux d'oxalate de calcium et de calculs rénaux et un effet prooxydant théorique ⁽⁶⁰⁾.

Remarque : les besoins en vitamine C sont accrus dans certaines situations pathologiques (fractures, infections, traitements anticancéreux) mais également en fonction des modes de vie (activité physique intense, consommation excessive d'alcool, tabagisme). Par exemple, un supplément de 20 % de vitamine C est conseillé chez le fumeur de plus de 10 cigarettes par jour pour contrecarrer le stress oxydant lié au tabac.

1.4 Sélénium

1.4.1 Nature et définition

Le sélénium est un métalloïde chimiquement proche du soufre. Il en est si proche chimiquement qu'il peut emprunter parfois les systèmes enzymatiques ou de transport du soufre.

Le sélénium alimentaire se trouve sous deux formes principales : les sélénométhionines et les sélénocystéines. Ces formes permettent la synthèse des sélénoprotéines. Parmi les sélénoprotéines, on distingue la glutathion-peroxydase, enzyme antiradicalaire constituant l'une des principales lignes de défense de l'organisme vis-à-vis des agressions produites par les radicaux libres. On distingue également la thiorédoxine-réductase capable de régénérer la forme réduite de la vitamine C et de la vitamine E ⁽¹⁵⁾.

1.4.2 Sources

Le sélénium alimentaire est majoritairement présent sous forme de sélénométhionines.

Il est essentiellement apporté par les poissons, coquillages et crustacés. Les viandes et produits laitiers sont une excellente source de sélénium, en revanche, les fruits et les légumes sont des sources très pauvres. Les aliments riches en sélénium sont les aliments riches en protéines.

Aliments	Teneur ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)
Poissons	30 à 40
Œufs	20
Viandes	6 à 10
Fromages	5

Tableau 4 : Teneur en Sélénium des aliments ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)⁽⁶⁵⁾

La teneur du sol en sélénium influe sur les teneurs des aliments : les apports en sélénium peuvent être faibles du fait d'une faible teneur dans les sols.

1.4.3 Métabolisme

L'absorption du sélénium dépend de sa forme chimique alimentaire. La sélénométhionine est la forme la mieux absorbée.

Le transport du sélénium dans le plasma se fait de façon non spécifique, principalement par liaison à des α et β -globulines et à l'albumine.

Il est ensuite stocké dans les muscles squelettiques, le foie et les reins.

1.4.4 Besoins, apports conseillés et observés

Le besoin moyen en sélénium est estimé à 40 μg par jour, ce qui permet de définir les apports nutritionnels conseillés : 50 μg par jour chez la femme et 60 μg par jour chez l'homme.

Les apports sont variables selon les pays, ceci est dû à la teneur des sols en sélénium. Les valeurs plasmatiques moyennes seront donc moins importantes dans des pays comme la Chine ou la Finlande où la teneur des sols en sélénium est relativement faible⁽⁶⁰⁾.

La dose toxique semble très élevée et l'intoxication reste exceptionnelle. La toxicité chronique serait atteinte au-delà de 800 à 1000 µg par jour durant toute une vie, mais les résultats quant aux doses toxiques restent discordants ⁽⁶¹⁾.

Les manifestations en sont les suivantes : les cheveux et les ongles deviennent cassants et peuvent tomber, la peau devient sensible aux inflammations, l'haleine se charge d'une odeur d'ail et la personne intoxiquée se sent fatiguée, irritable et nauséuse.

1.5 Le zinc

1.5.1 Nature et définition

Le zinc est un élément trace essentiel largement étudié depuis sa découverte en 1961 par Prasad. Cet oligo-élément entre dans la constitution de nombreux enzymes jouant un rôle essentiel dans le métabolisme des acides nucléiques, des protéines, des glucides et des lipides. Son activité antioxydante passerait par son rôle structural au niveau de la superoxyde dismutase à cuivre et à zinc.

La carence en zinc chez l'homme se caractérise par un retard de croissance et de développement sexuel, des perturbations de l'immunité, des troubles cutanés et des retards de croissance.

1.5.2 Source

Les aliments les plus riches en zinc sont les produits animaux. Les fruits et les légumes verts restent de faibles sources (0,1mg/100g)

Zinc			
Aliments	Teneur (mg/100 g)	Aliments	Teneur (mg/100 g)
Huitre	80	Viande	1,5 à 4
Foie	8 à 12	Poisson	1 à 3,5
Crustacé, mollusque	2 à 15	Œuf	0,6
Fromage	2 à 6	Yaourt	0,5
Jaune d'œuf	4	Lait demi-écrémé	0,4 à 2

Tableau 5 : Teneur en zinc des aliments (mg/100 g) ^(63, 65)

1.5.3 Métabolisme

Le zinc est absorbé par l'intestin au niveau du jéjunum. Cette absorption est augmentée chez un sujet présentant une subcarence en zinc et est diminuée en cas d'apport élevé.

Il est principalement stocké au niveau des muscles et des os, le foie permet son incorporation dans les enzymes zinc-dépendantes.

1.5.4 Besoins, apports conseillés et observés

Des apports de 5,5 mg par jour permettent de maintenir un bilan zincique équilibré. En France, moins de 5% de la population présente une concentration plasmatique inférieure à la limite considérée comme seuil de la carence biologique.

Les apports conseillés sont de 14 mg par jour chez l'homme adulte et de 12 mg par jour chez la femme adulte. La limite de sécurité est fixée à 40 mg par jour ⁽⁶⁰⁾.

2. Les acides gras polyinsaturés oméga-3

Nous avons vu précédemment que les lipides sont présents au niveau rétinien. Ils joueraient un rôle dans l'apparition de la DMLA : les lipides s'accumulent dans la membrane de Bruch et entrent dans la constitution des drusen. De plus, ils entraînent une réaction inflammatoire par prolifération vasculaire sous l'épithélium pigmentaire.

Deux études se sont intéressées à l'intervention des lipides dans la DMLA.

La première, réalisée au Japon ⁽¹⁰⁸⁾, a été menée sous la forme d'une enquête et a suivi des patients au sein d'un service d'ophtalmologie sur 20 ans : la fréquence de DMLA, au début de l'enquête était extrêmement faible, avec seulement quelques décollements de l'épithélium pigmentaire. A la fin de l'enquête, le taux de DMLA exsudative observé était proche de celui observé dans la majorité des pays industrialisés. Ces résultats seraient dus aux changements alimentaires progressifs des japonais : une alimentation plus « américanisée » aux dépens de l'alimentation à base de poissons crus.

La seconde étude ⁽³⁴⁾ a concerné la population finlandaise dont l'alimentation est essentiellement basée sur la consommation de poissons des mers froides : la seule forme de DMLA retrouvée chez les finlandais est la forme atrophique.

Nous allons montrer comment les acides gras peuvent jouer un rôle favorable dans la prévention de la DMLA malgré une sensibilité à l'oxydation (formation de radicaux libres) et comment à l'heure actuelle il existe de plus en plus d'arguments en faveur d'un effet positif des oméga-3 dans la DMLA.

2.1 Rôles bénéfiques des oméga-3

Les oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés définis par une double liaison située au niveau du troisième carbone à partir de l'extrémité méthyle de la chaîne. Le « chef de file » de cette famille est l'acide α linoléique. Deux autres acides gras importants de cette famille sont l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA).

Nous verrons que ces acides gras ont un rôle bénéfique sur la rétine et sur la prévention de la DMLA.

En effet, la quantité totale des apports en graisses saturées et en cholestérol semble positivement corrélée au risque de DMLA (rôle protecteur des statines ⁽⁵⁶⁾). A l'opposé, une plus forte consommation d'acides gras insaturés de la famille des oméga-3 irait de pair avec une diminution du risque relatif de DMLA.

2.1.1 Oméga-3 et synthèse des eicosanoïdes

L'acide arachidonique ($C_{20:4}$ n-6) a un potentiel de peroxydation important entraînant la formation de dérivés oxydés. Il est le précurseur des eicosanoïdes des séries 2 et 4 qui sont des acteurs de l'inflammation. Les eicosanoïdes regroupent les prostaglandines, la prostacycline, les thromboxanes, les leucotriènes et les lipoxines.

L'acide arachidonique entraîne plus particulièrement la formation de prostaglandines E2 qui possèdent des propriétés pro-inflammatoires et vasoconstrictrices.

Les oméga-3 des segments externes des photorécepteurs entrent en compétition avec l'acide arachidonique pour les enzymes responsables de la production d'eicosanoïdes. Les oméga-3 diminuent ainsi la formation des prostaglandines pro-inflammatoires⁽⁸⁰⁾.

Cette activité anti-inflammatoire tissulaire pourrait avoir un rôle bénéfique dans la prévention de la DMLA, notamment dans le développement des néovaisseaux choroïdiens.

Nous allons voir que le DHA exerce, en plus de cette activité anti-inflammatoire, un triple rôle bénéfique au niveau de la rétine.

2.1.2 Le DHA au niveau rétinien

Le DHA est connu pour sa participation dans le développement de la fonction visuelle chez l'enfant, et dans le développement du système nerveux central et de la rétine.

2.1.2.1 Rôle structurel

Le DHA joue un rôle important dans le renouvellement des photorécepteurs. Il ne représente que 1 à 5 % des acides gras présents dans la plupart des tissus mais, au niveau de la rétine, il est présent à hauteur de 50 % des acides gras^(96, 97). Il y est présent au niveau des membranes des disques des segments externes des photorécepteurs.

Les photorécepteurs sont en renouvellement permanent afin de compenser les dommages oxydatifs. Les nouveaux disques sont générés à la base des segments externes et les plus anciens sont phagocytés par les cellules de l'épithélium pigmentaire. Un déficit en DHA intervient dans ce renouvellement car il diminue la fluidité membranaire et induit de sévères modifications morphologiques et fonctionnelles.

2.1.2.2 Rôle fonctionnel

Une carence en DHA induit d'importantes altérations de la fonction visuelle. Les interactions entre DHA et rhodopsine sont diverses, le DHA permet, entre autre, à la métarhodopsine de se lier à la protéine G ⁽⁶⁷⁾.

La carence en DHA a été étudiée chez la souris par Carrie et coll. ⁽¹⁴⁾; la fonction visuelle, analysée à l'aide d'électrorétinogrammes, diminuait après une longue période de carence en DHA. Ce phénomène était réversible après une supplémentation en DHA, même chez des animaux âgés.

2.1.2.3 Rôle protecteur

Le DHA a une activité anti-apoptotique ⁽⁸³⁾, démontrée par des expérimentations *in vivo* et *in vitro*. Le DHA est le seul acide gras capable de promouvoir la survie des photorécepteurs et de diminuer le nombre de marqueurs de l'apoptose cellulaire. Dans un milieu de culture sans DHA, les cellules se développent normalement pendant 14 jours, puis dégèrent par un processus apoptotique ⁽⁷⁴⁾. L'ajout de DHA dans le milieu retarde le phénomène d'apoptose.

D'autres actions protectrices du DHA ont été démontrées comme la capacité à réduire les lésions rétiniennes induites par l'ischémie, à élimination des déchets lipidiques dans l'épithélium pigmentaire. Enfin, le DHA possède une activité anti-angiogénique et favorise l'activité mitochondriale.

2.2 Peroxydation lipidique et acide docosahexaénoïque (DHA)

La peroxydation lipidique est un mécanisme de phototoxicité rétinienne : les lipides peroxydés ont un rôle dans l'induction de la néovascularisation. Ces lipides peroxydés augmentent avec l'âge et pourraient intervenir dans l'étiologie de la DMLA, notamment dans la néovascularisation choroïdienne.

L'acide docosahexaénoïque est un acide gras polyinsaturé de la famille des oméga-3. C'est l'acide gras le plus fortement désaturé avec six doubles liaisons (C_{22:6} n-3) mais aussi celui le

plus présent au niveau des phospholipides membranaires, logés dans les disques des photorécepteurs.

Le haut degré d'insaturation du DHA le rendrait très sensible à l'oxydation liée à l'exposition à la lumière ⁽⁶⁴⁾. Des expérimentations sur le rat ⁽¹⁰⁴⁾ ont montré qu'une supplémentation en DHA augmente de manière significative la quantité d'hydroperoxydes dans les segments externes des photorécepteurs. A l'opposé, d'autres études ont montré un rôle protecteur d'une supplémentation en DHA malgré une oxydation possible de cet acide gras.

Le DHA aurait donc un effet bénéfique compensant les effets délétères de la peroxydation lipidique.

2.3 Sources

Pour équilibrer les apports, il est important de bien connaître la composition des aliments en acides gras polyinsaturés. Les huiles végétales constituent une source importante d'acides gras indispensables (oméga-3 et oméga-6). Les oméga-3 ($\Omega 3$) sont retrouvés en grande partie dans les produits d'origine marine ⁽⁴⁹⁾.

2.3.1 Graisses d'origine végétale

Les acides gras contenus dans les huiles végétales alimentaires sont essentiellement retrouvés sous forme de triglycérides. Ces huiles sont classées en trois catégories selon la proportion et le type d'acides gras qu'elles contiennent. On distingue ainsi :

- les huiles végétales pauvres en acides gras polyinsaturés contenant seulement 17% d'acides gras saturés (huile d'olive)

- les huiles végétales riches en oméga-6 ($\Omega 6$) : parmi elles on peut citer huile de noisette, d'arachide, de pépins de raisin, de tournesol, de bourrache. Elles contiennent en majorité l'acide linoléique (30 à 70%) mais sont dépourvues d'oméga-3

- les huiles végétales riches en oméga-3 et en oméga-6, avec l'huile de colza, de soja, de noix et de lin. C'est l'huile de colza qui favorise le plus l'apport d'oméga-3 par rapport à celui d'oméga-6.

Remarque : l'huile de lin est la plus riche en acide α -linoléique. Son utilisation présente un intérêt grandissant en alimentation animale et humaine bien que ce ne soit pas une huile alimentaire : elle est utilisée dans la filière porcine, bovine et avicole et a pour conséquence une augmentation des teneurs en acides gras oméga-3 de la viande ou des œufs, favorisant ainsi les apports en oméga-3.

La consommation d'huiles riches en acide α -linoléique est recommandée, mais celles-ci doivent être préférentiellement utilisées pour l'assaisonnement. Les acides gras polyinsaturés et plus particulièrement les oméga-3 sont instables à la chaleur et sont ainsi dégradés. Selon la réglementation française, une huile est dite « pour friture » si elle contient moins de 2 % d'oméga-3.

2.3.2 Graisses d'origine animale

Les huiles d'origine végétale ne contiennent que l'acide α linoléique, « chef de file » des oméga-3. Les huiles de poissons contiennent en plus des acides gras à longue chaîne comme l'EPA ou le DHA.

On distingue deux groupes :

- poissons maigres : la teneur en lipides est inférieure à 5g/100g (morue, dorade, sole)
- poissons gras : la teneur en lipides est supérieure à 5g/100g (anchois, maquereaux, sardines)

La composition en acides gras polyinsaturés à chaîne longue des graisses de poissons est très variable selon les espèces considérées. Il existe même des variations de composition à l'intérieur d'une espèce selon le lieu de pêche ou la saison.

Les DHA représentent environ 10 à 30 % des acides gras totaux contenus dans les poissons, et l'EPA, 5 à 20 %.

2.4 Besoins et apports

Seule l'alimentation permet d'assurer l'apport en acide linoléique et en acide α linoléique, les deux précurseurs des acides gras polyinsaturés ⁽⁶⁰⁾.

Les besoins chez l'homme sont difficiles à estimer d'un point de vue quantitatif et dans le rapport de l'un par rapport à l'autre (rapport $\Omega 6/\Omega 3$) du fait qu'il existe une compétition entre eux pour la biosynthèse des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC). Le rapport $\Omega 6/\Omega 3$ de la ration alimentaire est classiquement compris entre 8 et 10, voire 15. Mais il devrait tendre désormais vers 5 du fait de la limitation des oméga-6 et de l'intérêt d'un apport en oméga-3.

	C18:2 n-6	C18:3 n-3	$\Omega 6/\Omega 3$	AGPI-LC	Dont DHA
Homme adulte	10 g	2 g	5 g	0,5 g	0,12 g
Femme adulte	8 g	1,6 g	5 g	1 g	0,10 g

Tableau 6 : Apports quotidiens conseillés en acides gras polyinsaturés chez l'adulte ^(60, 63)

3. Les pigments xanthophylles

Nous avons vu dans la deuxième partie que la lutéine et la zéaxanthine étaient les principaux constituants du pigment maculaire. Ces caroténoïdes possèdent des groupements oxygénés et font partie du groupe des xanthophylles. Le pigment maculaire est de ce fait couramment appelé pigment xanthophylle.

3.1 Définition

Les caroténoïdes sont des pigments jaunes orangés d'origine végétale, synthétisés par les plantes. Ils donnent, à l'automne, la couleur orangé des feuilles des arbres lorsque la chlorophylle disparaît.

Les xanthophylles sont des caroténoïdes pourvus de groupements oxygénés au niveau des deux noyaux aromatiques des extrémités.

La lutéine et la zéaxanthine sont les pigments xanthophylles retrouvés au niveau de la fovéa : ils jouent au niveau oculaire un rôle protecteur comparable à celui des caroténoïdes au niveau des plantes. Ils absorbent les photons de haute énergie et protègent ainsi contre les rayonnements de haute énergie. Ce rôle de filtre s'accompagne d'un rôle antioxydant.

Ils ne sont pas synthétisés par l'homme et doivent être apportés par l'alimentation. La zéaxanthine provient de la transformation de la lutéine ⁽¹⁰⁵⁾.

3.2 Pigment maculaire et apport en lutéine et en zéaxanthine

Des études concernant l'évaluation du pigment maculaire ont permis de mettre en évidence des caractéristiques physiologiques de celui-ci. Il existerait un rapport entre la densité du pigment maculaire et les taux sériques de lutéine et de zéaxanthine ⁽³⁸⁾.

D'autre part, la densité du pigment maculaire serait modifiée par l'alimentation ^(43, 58). Chez l'animal, cette densité diminue en cas de sevrage en caroténoïdes.

La densité du pigment maculaire n'est pas influencée par l'hérédité. Des mesures effectuées chez des jumeaux ⁽⁴⁴⁾ ont montré que cette densité dépendait uniquement des apports en caroténoïdes.

Enfin, la cigarette diminue à la fois les taux sériques de caroténoïdes et la densité du pigment maculaire. Une étude comparative ⁽⁴⁵⁾ fumeurs/non fumeurs a montré une diminution de la densité optique du pigment maculaire de 50 % dans le groupe fumeur.

La qualité du pigment maculaire intervient dans la DMLA. Un faible taux de pigment maculaire a pu ainsi être lié à un risque plus élevé de développer une DMLA ⁽⁴⁸⁾.

3.3 Sources

Les xanthophylles sont présents dans les tissus végétaux, au niveau des chromoplastes et des chloroplastes. Ils y sont retrouvés sous forme libre ou sous forme estérifiée (par des acides gras ou d'acides d'origine glucidique). Dans notre alimentation, la lutéine se trouve à 95% sous forme libre.

La lutéine est retrouvée principalement dans les fruits et dans les légumes jaunes et verts. La cuisson la transforme et peut entraîner une diminution de sa teneur dans les fruits et les légumes.

La zéaxanthine est présente dans les légumes, notamment dans le maïs et les épinards. Elle provient également de la transformation de la lutéine (la zéaxanthine est un isomère de la lutéine).

Dans la table de composition suivante, la lutéine et la zéaxanthine ne sont pas dissociés par l'analyse chimique.

Aliments	Lutéine et zéaxanthine (mg/100 g)	Aliments	Lutéine et zéaxanthine (mg/100 g)
Chou frisé	21,9	Petits pois	1,7
Chou vert	16,3	Citrouille	1,5
Epinards cuits	12,6	Chou de Bruxelles	1,3
Persil	10,2	Courgette	1,2
Aneth	6,7	Maïs (jaune)	0,79
Céleri	3,6	Poivron jaune (cru)	0,77
Ciboulette crue	2,1	Haricots verts	0,74
Poireau cru	1,9	Poivron vert (cru)	0,7
Brocoli	1,9	Concombre	0,51
Laitue	1,8	Olives vertes	0,51

Tableau 7 : Teneur en lutéine et en zéaxanthine de différents légumes (mg/100 g) ⁽⁵⁹⁾

3.4 Métabolisme

La plupart des caroténoïdes sont métabolisés en vitamine A par une enzyme, la carotène dioxygénase, dans l'intestin grêle et le foie : ces caroténoïdes sont dits à activité provitaminique A.

La lutéine et la zéaxanthine ne possèdent pas cette activité provitaminique A et ne participent donc pas à l'apport en vitamine A.

La lutéine et la zéaxanthine sont absorbées par l'intermédiaire d'un transporteur protéique. Une fois absorbés, ces pigments sont transportés dans le sang par les chylomicrons jusqu'au foie où ils sont stockés ou métabolisés puis transportés par des lipoprotéines et distribués vers de nombreux tissus oculaires dont la macula, le cristallin et le corps ciliaire.

La biodisponibilité des xanthophylles est variable et dépend de nombreux facteurs :

- leur nature (polarité, estérification)
- la dose
- l'environnement nutritionnel

Par exemple, les esters de lutéine sont mieux absorbés si l'alimentation est riche en lipides ; cela n'a pas été observé pour la lutéine sous forme libre.

Toutes les études montrent une bonne corrélation entre les apports alimentaires et les taux plasmatiques observés et entre les apports alimentaires et la densité du pigment maculaire ⁽²⁸⁾.

3.5 Besoins et apports

Les apports observés dans les études sont variables : les teneurs ne sont pas encore bien définies dans tous les aliments et la lutéine et la zéaxanthine sont associés dans les tables de composition. De plus, la lutéine et la zéaxanthine ne sont pas considérées jusqu'à présent comme des nutriments indispensables. En règle générale, on estime que les apports quotidiens

sont de l'ordre de 1 à 4 mg par jour. Cependant, les effets bénéfiques de la lutéine observés vis-à-vis de la DMLA concerneraient des doses de 6 à 10 mg par jour ⁽²⁸⁾.

Cet exposé nous a permis de montrer les différentes qualités de ces micronutriments. Ainsi, de nombreuses études se sont penchées sur l'éventuelle efficacité de ces composés naturels dans la pathogénie de la DMLA.

4. Rôle de la micronutrition dans la DMLA

L'influence du stress oxydatif dans la pathogénie de la DMLA a été largement suggérée. Le renforcement des défenses antioxydantes est donc apparu comme une alternative thérapeutique appropriée. Ainsi, de nombreuses études se sont intéressées aux effets de l'administration d'antioxydants enzymatiques ou non.

Nous allons voir dans quelle mesure les apports de ces micronutriments peuvent intervenir dans la prévention de la DMLA.

4.1 Vitamines et minéraux

4.1.1 L'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study)

Le rapport n° 8 de l'AREDS ⁽¹⁾, publié en 2001, a montré l'importance du stress oxydatif dans la DMLA. Cette étude a été la première à mettre en évidence l'efficacité de l'effet d'une supplémentation en antioxydants et en zinc dans la DMLA.

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, visant à évaluer l'influence d'une supplémentation par de fortes doses de vitamines C et E, de β -carotène et de zinc sur la DMLA et la perte de vision. Administrée aux stades précoces de la maladie, cette association de micronutriments diminuerait le risque de complications exsudatives.

Plusieurs études avaient été réalisées auparavant mais n'avaient pas montré de résultats probants concernant la diminution du risque relatif de lésions de la DMLA à l'exception de l'étude POLA ⁽²⁶⁾ (diminution du risque de DMLA chez des sujets ayant des concentrations plasmatiques plus élevée en vitamine E) et d'une étude sur la supplémentation en zinc ⁽¹⁷⁾ (effet protecteur du zinc vis-à-vis des lésions de la DMLA).

4.1.1.1 Présentation de l'étude

L'étude AREDS ⁽¹⁾ a débuté en 1992 à l'initiative du National Eye Institute aux Etats-Unis. Elle a mobilisée 11 centres médicaux spécialisés pendant 6,3 ans.

Cette étude randomisée multicentrique avec témoins a enrôlé 3640 patients (3557 au final), âgés de 55 à 80 ans. Les patients ont été répartis en 4 groupes suivant la classification internationale, en fonction de l'importance des lésions.

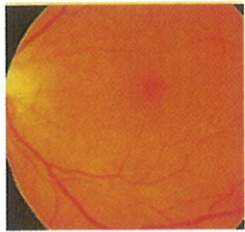
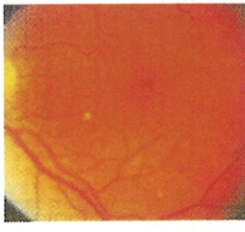
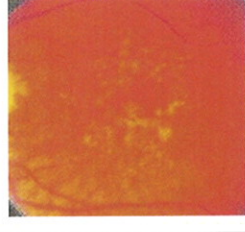

Groupes	Descriptif	Aspect au fond d'œil
Groupe AREDS 1	Pas de DMLA Moins de 5 petits drusen (< 63 µm) Présence de facteurs de risques	
Groupe AREDS 2	Plusieurs petits drusen (> 63 µm) et/ou drusen intermédiaires (63-124 µm) peu nombreux et/ou anomalie pigmentaire	
Groupe AREDS 3	Au moins un gros drusen (> 125 µm) et/ou nombreux drusen intermédiaires et/ou atrophie géographique non centrale	
Groupe AREDS 4	DMLA évoluée à un seul œil (atrophie géographique centrale ou néovascularisation choroïdienne)	

Tableau 8 : Composition des groupes de l'étude AREDS selon la classification internationale (d'après ⁽¹⁾)

Au sein de chaque groupe, la distribution de 4 différents traitements a été réalisée par tirage au sort :

- placebo
- antioxydants
- zinc (+ cuivre)
- antioxydants + zinc

L'administration des traitements se fait quotidiennement et par voie orale (sous forme de comprimés).

Les doses administrées lors de l'étude étaient largement supérieures aux apports nutritionnels conseillés (A.N.C) :

	Apports AREDS ⁽¹⁾	A.N.C ⁽⁶⁰⁾
Vitamine C	500 mg par jour	60 à 90 mg par jour
Vitamine E	268 mg par jour (400 UI)	12 mg par jour (18 UI)
β -carotène	15 mg par jour	4,8 mg par jour
Zinc	80 mg par jour	12-14 mg par jour
Cuivre	2 mg par jour	1,5 à 2 mg par jour

Tableau 9 : Apports AREDS et Apports Nutritionnels Conseillés en vitamines et minéraux

L'efficacité de la supplémentation était jugée sur la progression de la maladie (complications, évolution) et sur l'acuité visuelle (mesurée une fois par an).

4.1.1.2 Résultats de l'étude

La tolérance des suppléments en vitamines et minéraux a été bonne, aucun effet indésirable n'a été observé lors de l'étude malgré l'administration de doses largement supérieures aux apports nutritionnels conseillés.

Les taux sériques de vitamines A et C, de β -carotène et de zinc ont augmenté selon les groupes concernés.

Chez les patients présentant des drusen dont la taille était inférieure à 125 μ m ou présentant des altérations pigmentaires, aucun effet des suppléments n'a été démontré (risque de progression faible : 1,3 à 5 %).

Par contre, pour les patients des groupes 3 et 4, un effet protecteur des vitamines et minéraux a été montré. Dans ces deux groupes, la progression de la maladie, pour des sujets recevant à la fois des antioxydants et du zinc, a été diminuée de 25 %. La baisse de l'acuité visuelle a également été diminuée.

4.1.1.3 Conclusions de l'étude

L'administration d'un complément alimentaire à base de vitamines et minéraux est recommandée chez des patients présentant :

- des drusen séreux dont la taille est supérieure à 125 μm ,
- des drusen séreux dont la surface totale représente plus de 1/5 de la surface papillaire,
- une zone d'atrophie,
- une DMLA avancée unilatérale.

L'AREDS a été la première étude permettant de valider des traitements pour les formes atrophiques de la DMLA, aux stades précoces de la DMLA pour prévenir la survenue de formes sévères.

Ce « cocktail » de supplémentation ne contenait pas de xanthophylles : la diminution des taux sériques de lutéine et de zéaxanthine observée chez les patients des groupes traités proviendrait d'une diminution de l'absorption intestinale de ces composés. Nous verrons par la suite que des études se sont intéressées à l'efficacité d'une supplémentation en lutéine et zéaxanthine dans la DMLA.

Enfin cette étude a confirmé l'importance du suivi des patients de plus de 55 ans et d'un examen ophtalmologique annuel pour déceler le plus tôt possible une éventuelle forme dégénérative de la macula.

4.1.1.4 Remarque : β -carotène et fumeurs

L'AREDS recommande ainsi des doses de β -carotène de l'ordre de 15 mg par jour mais les effets de cette supplémentation en β -carotène peuvent être délétères.

Une étude menée par l'INSERM a montré un risque accru de cancers liés au tabac chez des fumeurs, et plus particulièrement chez des fumeuses ⁽⁸⁹⁾, consommant des doses élevées de β -carotène (compléments alimentaires à base de β -carotène 3 fois par semaine associés à la prise alimentaire).

A l'inverse, le risque de cancers décroît avec la consommation croissante de β -carotène chez les non-fumeuses ⁽²⁷⁾.

Ainsi, des compléments alimentaires pour la prévention des complications de la DMLA ont été mis en place, conformément aux recommandations de l'AREDS, mais sans β -carotène. Aucune étude n'a encore démontré l'efficacité d'une telle supplémentation.

4.1.2 Supplémentation en sélénium

Une étude ⁽⁸⁾ a été mise en place au CHU de Saint Etienne, en collaboration avec les laboratoires Granions[®].

Le sélénium joue un rôle de défense contre les mécanismes du stress oxydatif. Il est le cofacteur de la glutathion peroxydase (Se GSH-Px), seule enzyme capable de réduire les peroxydes lipidiques ⁽⁷⁸⁾. L'étude POLA ⁽⁹⁷⁾ avait déjà mis en évidence une forte corrélation entre l'activité élevée de la Se GSH-Px et la DMLA. Il est paru intéressant d'évaluer chez l'homme l'impact d'une dose thérapeutique de sélénium au cours de la DMLA.

Il s'agit d'une étude pilote monocentrique, randomisée en double insu contre placebo, d'une durée de 24 mois. Quarante-huit patients de plus de 50 ans et présentant une DMLA au stade de précurseurs (présence de drusen associés ou non à des zones d'hyperpigmentation focale et/ou d'atrophie localisée) ont été inclus dans l'étude. Les sujets recevant déjà une supplémentation en vitamines ou oligo-éléments n'ont pas été inclus dans l'étude.

Chaque patient a reçu quotidiennement une ampoule de Granions[®] de sélénium (960 μ g) ou un placebo.

Aucun événement lié au traitement n'a été observé : le traitement journalier de Granions[®] de sélénium au long cours est bien toléré.

Les résultats ont été encourageants :

✓ La corrélation entre les critères fonctionnels de la vision (acuité visuelle, vision des contrastes, pic maculaire) et les critères biologiques a montré une amélioration de la séléniémie et de l'activité de la Se GSH-Px.

✓ L'activité de la Se GSH-Px n'a été corrigée qu'après 12 mois de supplémentation en sélénium : les besoins en sélénium chez l'homme sont importants pour permettre de corriger l'activité de la Se GSH-Px.

✓ Le sélénium permet un maintien plus élevé de β -carotène et de vitamine E : il aurait un effet de mise en réserve de ces vitamines (la Se GSH-Px réduit le niveau de production radicalaire et permet de ne pas consommer les vitamines liposolubles).

✓ Au 3^{ème} mois, les résultats concernant l'acuité visuelle et la vision des contrastes sont meilleurs chez les patients ayant reçu la supplémentation que chez les patients sous placebo.

✓ Au 24^{ème} mois, les Granions[®] de sélénium augmentent significativement la vision des contrastes par rapport au placebo. De plus le pic maculaire (déficit central) est diminué de 18% alors qu'il progresse de plus de 50% dans le groupe placebo.

Les résultats de cette étude sont encourageants et montrent qu'une supplémentation en sélénium, à doses thérapeutiques, aurait un rôle essentiel dans la prévention de la DMLA. Cependant, les doses préconisées restent élevées et pourraient entraîner, à long terme, une intoxication par le sélénium.

4.2 Lutéine : l'étude LAST

Le pigment maculaire, composé de lutéine et de zéaxanthine provenant de l'alimentation, semble constituer un système de protection de la rétine contre les effets délétères de la lumière visible. Le renforcement du pigment maculaire est une action simple qui pourrait participer à

la lutte contre la DMLA. En effet, nous avons vu qu'une faible densité du pigment maculaire a pu être reliée à un risque plus élevé de développer une DMLA.

Cette étude LAST ⁽⁸¹⁾ (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) s'est intéressée à la possibilité d'augmenter la densité du pigment maculaire par une supplémentation en lutéine.

4.2.1 Présentation de l'étude LAST

L'étude LAST ⁽⁸¹⁾ est une étude prospective de 12 mois, randomisée, menée en double insu, contrôlée contre placebo. 90 patients ont été inclus dans l'étude (86 hommes et 4 femmes).

Après randomisation, chaque patient a reçu l'un des 3 traitements étudiés :

- › Groupe 1 : Lutéine, 10 mg par jour
- › Groupe 2 : Lutéine, 10 mg par jour + Antioxydants
- › Groupe 3 : Placebo

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet d'une telle supplémentation sur la densité optique du pigment maculaire et d'autres paramètres liés à la fonction visuelle (test à l'éblouissement, vision des contrastes, acuité visuelle).

4.2.2 Résultats

La densité optique du pigment maculaire, mesurée par photométrie hétérochromatique, est augmentée de 50% dans les groupes 1 et 2 quels que soient les stades de DMLA (stades 2, 3 et 4 selon la classification internationale).

Le test de récupération après éblouissement (observation d'une lampe de 6500 Lux, à 40 cm, pendant une période de préadaptation de 1 minute, puis lecture d'un texte d'imprimerie à bas contraste : observation du temps de récupération nécessaire à la lecture) est amélioré dans les groupes 1 et 2 indépendamment du stade de DMLA.

La vision des contrastes est améliorée de façon significative pour les patients atteints de DMLA au stade 4, de façon plus importante pour les patients du groupe 2 que pour ceux du groupe 1.

L'acuité visuelle est améliorée pour les patients des groupes 1 et 2, avec une augmentation de 5,4 et 3,5 lettres sur l'échelle ETDRS (planche d'acuité visuelle logarithmique).

4.2.3 Conclusion

Les résultats laissent penser que la lutéine, seule ou associée à des antioxydants, peut apporter un effet bénéfique aux patients atteints de DMLA atrophique.

4.3 L'acide Docosahexaénoïque : DHA

Nous avons vu le rôle protecteur du DHA dans la DMLA, rôle qui compense largement l'effet aggravant que peuvent avoir les lipides dans la pathogénie de la DMLA (accumulation des lipides au niveau de la membrane de Bruch et intervention dans la constitution des drusen).

4.3.1 Etudes prospectives interventionnelles

Dès 1999, le service d'ophtalmologie de l'hôpital de Créteil s'est intéressé au potentiel rôle protecteur du DHA dans la DMLA exsudative.

Une première étude, NAT-1 (Nutrition AMD Treatment), a été menée de 1999 à 2000, sur la faisabilité d'une supplémentation en DHA dans une population.

C'est une étude prospective interventionnelle, randomisée en double insu. Elle a concerné 38 patients présentant une forme homogène de DMLA (drusen séreux confluent avec décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde) sur une période de 6 mois. Un groupe était traité par des oméga-3, l'autre groupe n'était pas traité.

Cette étude de faisabilité a permis de déterminer les possibilités de surveillance de la compliance au traitement (la compliance suppose un rôle actif du patient sur son traitement, une occasion pour lui de participer aux soins de sa maladie, à sa gestion) ainsi que les conditions optimales de suivi ophtalmologique.

Une deuxième étude, NAT-2, est une étude interventionnelle, randomisée, monocentrique, en double insu, qui a débuté en 2003. Son principal critère d'évaluation est l'apparition de néovaisseaux choroïdiens au niveau du 2^{ème} œil. Statistiquement, la probabilité d'apparition de néovaisseaux choroïdiens sur le 2^{ème} œil, sur 3 ans, est de 30 à 36 %.

L'objectif de cette étude est de réduire de 40 à 50 % l'incidence des néovaisseaux choroïdiens dans la population traitée en comparaison avec la population contrôle.

Les résultats sont attendus pour 2008.

4.3.2 Doses utilisées dans la supplémentation

La dose optimale pour un apport journalier en DHA n'est pas déterminée actuellement.

Les doses utilisées lors des ces deux études sont relativement semblables : 480 mg ont été administrés lors de l'étude NAT-1 et 400 mg par jour pour l'étude NAT-2.

Ces doses ont été établies afin d'obtenir une augmentation significative des taux sériques et membranaires en DHA. Des études ^(9, 66) ont montré que des doses supérieures (1200 mg par jour et plus) n'avaient pas entraîné d'effets secondaires à la suite de cette supplémentation, tout en recommandant une certaine prudence chez des patients porteurs d'un défibrillateur cardiaque.

Aucun effet n'a été observé sur la fonction hépatique, les lipoprotéines sanguines ou l'hémostase ⁽⁶⁶⁾.

Il semble qu'une dose de 500 à 1000 mg par jour puisse être administrée.

L'ajout de vitamine E lors d'une telle supplémentation est recommandé afin d'éviter l'oxydation du DHA.

5. La supplémentation en pratique : que choisir ?

Ces dernières années, avec la publication des études décrites précédemment, la commercialisation de compléments nutritionnels à visée oculaire a explosé, notamment pour la prévention de la DMLA. Ce ne sont pas des médicaments mais des compléments alimentaires, dépourvus d'autorisation de mise sur le marché, en vente libre en pharmacie mais également disponibles sur internet.

La composition de ces produits varie selon la nature ou la quantité des constituants présents. Nous allons voir comment agir en pratique, que ce soit dans le choix de la supplémentation, la posologie mais aussi dans les conseils associés nécessaires à une bonne observance du traitement par le patient.

5.1 Approche thérapeutique

La DMLA est une atteinte multifactorielle. Nous avons décrit l'existence de facteurs de risque qui peuvent être de différentes natures : facteurs génétiques, facteurs environnementaux mais également présence de précurseurs à l'examen du fond d'œil, comme les drusen ou l'hyperpigmentation de l'épithélium pigmentaire. Rappelons que les drusen miliaires présents en faible nombre (moins de 5) n'indiquent qu'un vieillissement maculaire, contrairement aux drusen séreux qui, lors de leur évolution, confluent et constituent un risque majeur de développement de néovaisseaux choroïdiens. De même, l'hyperpigmentation de l'épithélium pigmentaire constitue un signe précurseur de néovaisseaux choroïdiens avec un risque augmenté de développement d'une DMLA exsudative.

Les différentes études épidémiologiques et cliniques ^(1, 8, 81) ont montré l'importance d'un suivi ophtalmologique après 55 ans, avec un examen du fond d'œil par an, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque (tabagisme, antécédents familiaux). Il est recommandé à ces patients d'enrichir leur alimentation en oméga-3, que ce soit par une consommation de poissons plus importante ou par une supplémentation en DHA.

5.2 Les compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA

	AJR	Equivalent nutritionnel	Naturophita lutéine®	Bausch & Lomb lutéine®	Reti-Nar®
Vit C	60 mg	60 mg = 1 orange, 100 g de fraises, 100g de chou			
Vit E	10 mg	10 mg = 6 à 8 mg d'huile de tournesol	12 mg (120 %)	5 mg (50 %)	2 mg (20 %)
β-carotène	4,8 mg (ANC)	1 mg = 150 mg de tomates, 100 g de laitue			
Zinc	15 mg	15 mg = 100 g de crustacés			
Sélénium	50 µg (ANC)	50 µg = 150 g de poissons			
Lutéine		1 mg = 38g de laitue, 41g de brocoli, 279g de carotte	10 mg	10 mg	
Ω-3					280 mg (DHA)
Cuivre	2 mg	2 mg = 100 g de fruits secs, 50 g de coquillages, 15 g d'abats			
Chrome					
Autres					
Posologie			1 par jour	1 par jour	1 par jour
Prix conseillé			20 € / mois	24 € / mois	12,5 € / mois

Naturophtha macula ®	Nutroftotal ®	Preservision 3 ®	Preservision lutéine ®	I-Caps R ®	Vitalux plus ®		Doriance anti-âge ®	
60 mg (100 %)	120 mg (120 %)	125 mg (125 %)	120 mg (120 %)	60 mg (100 %)	60 mg (100 %)		120 mg/jour (200%)	
10 mg (100 %)	10 mg (100 %)	30 mg (300 %)	10 mg (100 %)	10 mg (100 %)	10 mg (100 %)		10 mg/jour (100 %)	
				0,8 mg (17 %)	2 mg (42 %)		4,8 mg/jour (100%)	
15 mg (100 %)	15 mg (100 %)	6,25 mg (40 %)	15 mg (100 %)	10 mg (67 %)	15 mg (100 %)		15 mg/jour (100%)	
50 µg (100 %)	23 µg (46 %)			40 µg (80 %)	50 µg (100 %)		50 µg (100 %)	
2 mg	5 mg	2,5 mg	2,5 mg	6 mg	6 mg			
72 mg EPA 48 mg DHA	280 mg (DHA)	195 mg (EPA-DHA)		280 mg (EPA-DHA)	150 mg		320 mg (11% EPA- 7% DHA)	
	0,5 mg (25 %)	0,25 mg (12,5 %)	0,5 mg (25 %)	1 mg (50 %)				
					25 µg			
Zéaxanthine 0,4 mg	Zéaxanthine : 1 mg Resveratrol : 1 mg			Mn, Vit B1, B2, B3, B6, B9, B12			Lycopène : 40 mg (=caroténoïdes)	
1 gélule + 1 capsule (*)	1 par jour	2 capsules par jour	1 par jour	1 par jour	1 par jour		2 comprimés par jour A finalité anti-âge	
26 € / mois	15 € / mois	23 € / mois	8 € / mois	16 € / mois	21 € / mois		35 à 40 euros /mois	
SPECIALITE EXTRA-OPHTALMOLOGIQUE								

Tableau 10 : Les compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA

(*) Les gélules contiennent la vitamine C, la lutéine et la zéaxanthine, le zinc, le sélénium. Les capsules contiennent les caroténoïdes, l'huile naturelle de poisson, la vitamine E

5.2.1 Qualité des compléments alimentaires

La plupart de ces produits contiennent de la lutéine FloraGlo® et des oméga-3 d'origine marine extraits d'huile de poisson sous le label EPAX®⁽¹¹⁾. Il s'agit d'un engagement des laboratoires spécialisés dans la micronutrition destiné à rassurer le patient quant à la provenance et la qualité des produits utilisés dans la formulation des compléments alimentaires.

Le label FloraGlo® garantit une lutéine purifiée et sûre, obtenue par un procédé de fabrication breveté qui permet d'extraire la lutéine purifiée des fleurs d'œillets d'Inde ou fleurs de souci (*Tagetes erecta*). Ces molécules de lutéine FloraGlo® sont une forme libre de lutéine, c'est-à-dire biologiquement actives, identiques à la lutéine naturelle, et qui peuvent être directement absorbées par l'organisme. La lutéine FloraGlo® fait l'objet d'importantes recherches scientifiques et son procédé de purification est protégé par des brevets dans de nombreux pays.

EPAX®⁽¹¹⁾ est un label de qualité exclusif. Ce label existe sur les marchés américain et anglais depuis plus de 20 ans et garantit :

- un produit intégralement issu du poisson
- une origine contrôlée des poissons (poissons sauvages issus des mers froides)
- un processus de fabrication en accord avec les standards de qualité et garantissant l'obtention d'acides gras oméga-3 non oxydés
- un procédé de purification breveté éliminant les métaux lourds et garantissant l'absence d'OGM (organisme génétiquement modifié).

5.2.2 Posologie

La posologie recommandée sur le conditionnement couvre en général les apports journaliers recommandés (jusqu'à 200% pour la vitamine C dans certains cas) mais n'atteint pas les doses recommandées lors de l'étude AREDS ⁽¹⁾. La posologie peut évidemment être adaptée et sera déterminée par l'ophtalmologiste, en rapport avec le stade de la pathologie et les apports nutritionnels quotidiens du patient. Cependant, aucune étude ne montre l'innocuité d'un tel traitement à long terme, l'étude AREDS ne se déroulait que sur une moyenne de 6,3 années : ces traitements sont recommandés à vie, mais du fait de l'augmentation de l'espérance de vie, que penser de l'administration de doses quotidiennes d'antioxydants largement supérieures aux apports journaliers recommandés sur 10, 20 ou encore 30 ans ?

Notons que les doses de sélénium sont bien inférieures à celle observées lors de l'étude concernant la supplémentation en sélénium menée au CHU de Saint Etienne ⁽⁸⁾, en collaboration avec les laboratoires Granions[®]. Même lors d'une augmentation de posologie, les doses potentiellement toxiques de sélénium ne sont pas atteintes.

5.2.3 DHA

Parmi les oméga-3, le DHA reste le plus présent dans les différentes formulations. Des études ont montré que l'acide linoléique, précurseur du DHA n'était pas aussi efficace pour l'amélioration de la fonction visuelle :

- il s'avère moins efficace pour augmenter les taux rétiens en DHA ⁽²⁾,
- il ne prévient pas la survenue des lésions rétiennes induites expérimentalement chez le rat ⁽⁷²⁾,
- la conversion de l'acide linoléique en DHA n'est que de 3,8 % ⁽³⁷⁾
- un régime riche en acide linoléique ne restaure pas les taux de DHA dans la rétine et le cerveau chez le poussin, contrairement à un régime riche en DHA ou en EPA qui restaure ce taux en 3 semaines.

L'EPA est également présent dans ces formulations associé au DHA. Il possède les propriétés intéressantes du DHA dans la néovascularisation choroïdienne (propriétés anti-

inflammatoires). Cependant, la récupération fonctionnelle des rats déficients en DHA est plus importante avec une supplémentation en DHA qu'en EPA ⁽³⁰⁾.

Le DHA semble être l'oméga-3 préférentiel pour une supplémentation à action préventive sur la rétine.

5.2.4 Autres composants

On retrouve dans toutes ces formulations des composants dont l'efficacité n'a pas été recherchée dans les différentes études cliniques mises en place concernant la prévention de la DMLA par la supplémentation :

- le chrome : outre son rôle antioxydant, il participe au maintien du fonctionnement oculaire en contribuant au métabolisme.

- le resvératrol ⁽⁵⁰⁾: c'est une phytoalexine (substance antibiotique produite par la plante pour se défendre contre les champignons et les bactéries) polyphénolique. Il a été retrouvé dans la pellicule des grains de raisin : il est de ce fait présent dans le vin. Il possède différentes actions, une action fluidifiante sur le sang en s'opposant à l'agrégabilité plaquettaire, une action antioxydante sur les lipoprotéines de faible densité qui réduit le risque de dépôt de cholestérol sur les parois des artères, et enfin il possède des propriétés anti-cancéreuses et anti-inflammatoires. Des études sur le resvératrol ont montré ses effets bénéfiques :

- une baisse du risque de progression de la DMLA de 19 % est associée à une consommation modérée de vin ⁽⁶⁹⁾,

- une diminution du risque de DMLA de 40 % est associée à la consommation de fruits oléagineux riches en resvératrol ⁽⁸⁸⁾,

- une diminution du risque d'hyperpigmentation rétinienne est associée à une consommation modérée de vin ⁽³³⁾.

- autres vitamines (vitamines du groupe B) et oligoéléments.

5.2.5 Diversité

Nous avons dressé ici un tableau contenant une liste non exhaustive de produits utilisés dans la supplémentation à visée préventive dans la DMLA. Il est difficile de présenter tous les produits retrouvés sur le marché du fait de leur nombre important.

Nous avons détaillé les principales formulations retrouvées dans les prescriptions :

- Lutéine + vitamine E
- Oméga-3 + vitamine E
- Antioxydants (sans β -carotène) + lutéine + oméga-3
- Antioxydants (sans β -carotène) + lutéine
- Antioxydants (avec β -carotène) + lutéine + oméga-3

Rappelons que les produits contenant du β -carotène ne peuvent être administrés chez des patients fumeurs ou non-fumeurs depuis moins de 5 ans ⁽⁸⁹⁾ : il existe de ce fait des compléments nutritionnels spécialement adaptés pour ces patients, ne contenant pas de β -carotène.

Il n'existe pas réellement d'indications précises à l'utilisation de ces produits. Cependant, on peut penser que les deux premières catégories (lutéine ou oméga-3 + vitamine E) seront prescrites pour des formes non évoluées de la pathologie, pour des patients présentant des facteurs de risque importants, ou pour des patients dont l'équilibre nutritionnel ne nécessite qu'une supplémentation en lutéine ou en oméga-3 (apports nutritionnels en antioxydants couvrant les besoins recommandés) .

Plus la formulation est complète, plus elle sera adaptée à des formes avancées de la DMLA ou à des patients dont l'apport nutritionnel ne couvre pas les besoins recommandés.

Les prix indiqués sont ceux généralement observés en officine. Notons que ces tarifs sont ceux générés par une supplémentation à la posologie indiquée par le fabricant, c'est-à-dire la dose nécessaire pour couvrir les apports journaliers recommandés. Cette posologie peut être augmentée par l'ophtalmologiste, si celui-ci considère qu'il est nécessaire d'appliquer la posologie recommandée lors de l'AREDS ⁽¹⁾.

Prenons l'exemple de PRESERVISION Lutéine[®], la posologie de 1 comprimé par jour est recommandée par le fabricant. La posologie peut être augmentée par le prescripteur à 4 comprimés par jour pour se rapprocher des recommandations de l'AREDS⁽¹⁾ : ceci augmente le coût mensuel de la supplémentation de 8 à 32 euros. Il est essentiel de noter l'importance de ce budget, sachant qu'un tel traitement est préconisé à vie.

Il nous est d'ailleurs paru intéressant de comparer ces produits à des spécialités dont la composition est similaire mais à visée extra-ophtalmique : c'est, entre autre, le cas de DORIANCE Anti-âge, complément alimentaire à finalité cosmétologique utilisé pour ses propriétés anti-âge par amélioration de la densité cutanée. La ressemblance au niveau de la formulation est flagrante comparativement aux compléments alimentaires à visée oculaire. Comment expliquer un tel écart de prix entre deux produits quasiment identiques ? (données du tableau p.92)

5.3 Conseils aux patients

La mise en place d'un traitement à base de compléments alimentaires⁽⁶³⁾ peut rendre sceptique le patient. Un tel traitement peut être considéré par le patient comme un traitement de faible efficacité, voire de placebo. D'un point de vue psychologique, les patients se questionnent quant à l'efficacité d'un traitement autre que celui d'un médicament « classique ».

Il est important de bien expliquer au patient toutes les modalités et les recommandations de ce traitement à visée préventive, notamment l'importance d'y associer une hygiène de vie, facteur de risque qui peut être modulé par le patient lui-même.

5.3.1 Hygiène de vie

Certains facteurs de risques de la DMLA peuvent être évités par le respect d'une bonne hygiène de vie, contrairement au risque génétique qui ne peut être contrôlé. La DMLA est en effet due à un ralentissement du métabolisme de l'épithélium pigmentaire, aggravé par le stress oxydant, dû entre autre à l'exposition constante à la lumière.

Ces facteurs de risques sont le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'exposition à de fortes intensités lumineuses et de mauvaises habitudes alimentaires. Ils doivent être contrôlés et cela s'accompagne donc d'un sevrage tabagique, de la mise en place d'un traitement contre l'hypertension artérielle et de l'éviction du soleil à son zénith (exposition entre 12h et 16h) ainsi que l'utilisation d'une protection solaire.

Les mauvaises habitudes alimentaires doivent être proscrites à l'aide de conseils adaptés, prodigués par les ophtalmologistes. L'intervention d'un nutritionniste pourrait être utile pour compléter les informations fournies par le spécialiste. Il pourrait ainsi évaluer plus en profondeur l'équilibre nutritionnel du patient en réalisant une enquête alimentaire, et déterminer ainsi les statuts du patient en antioxydants, oméga-3 et caroténoïdes. Le choix du complément alimentaire serait facilité et adapté.

A l'heure actuelle, l'ophtalmologiste réalise un interrogatoire sur les habitudes alimentaires du patient et lui prodigue des conseils à mettre en place.

Un programme alimentaire peut être proposé, sous forme de menus types : il est important de manger de façon équilibrée et variée, en consommant régulièrement des fruits et des légumes frais, des huiles végétales vierges, des graines oléagineuses et du poisson ⁽⁹³⁾.

- Les **légumes** peuvent être consommés sous différentes formes : soupes et gaspachos, légumes cuits à la vapeur, une salade agrémentée par d'autres légumes (assaisonnement avec une huile riche en oméga-3).

- Il est recommandé de manger un **fruit frais** de saison à chaque repas. Les fruits secs sont également recommandés (collation).

- Les apports protéiques seront réalisés par la consommation de **viandes** 3 fois par semaine, de **poissons gras** sauvages, 3 à 4 fois par semaine, à la vapeur ou à la poêle, mais ni frits ni panés. La consommation de fruits de mer et de crustacés est également conseillée.

- Les **céréales** seront apportées par le pain complet (pain aux noix, aux raisins, aux céréales). Les céréales complètes ont une plus grande valeur nutritive.

- Deux types d'**huiles** sont recommandés : une huile riche en oméga-3 (huile de noix, de colza) pour l'assaisonnement à froid, et une huile contenant plus d'acides gras saturés (huile d'olive) pour la cuisson.

- Les **boissons** : il est recommandé de boire 1,5 litre d'eau pure par jour. Des jus de fruits frais peuvent être ajoutés. Un verre de vin rouge par repas peut être conseillé, en effet le vin rouge contient des polyphénols à activité antioxydante.

Ainsi on peut donner un exemple de repas pour une journée :

PETIT DEJEUNER :

Orange ou pamplemousse ou kiwi
Pain complet et/ou muesli
Margarine diététique aux oméga-3
Lait/Produits laitiers
Café/Thé

DEJEUNER :

Crudités + citron + huile de colza
Ou fruits de mer
Ou sardine

Poisson gras
Ou volaille ou lapin ou foie
Ou viande rouge
Ou œuf

Légumes cuits (choux, épinards...)
Pomme de terre à la pelure

Laitage ou dessert au soja
Fruit frais de saison

DINER :

Potage de légumes, de tomates ou de champignons

Pâtes (complètes) ou riz (complet) ou lentilles, haricots...

Légumes cuits (brocolis, courgettes, champignons, tomates) ou salades (cresson, laitue, chicorée, mâche, mesclun...)

Produit laitier (fromage ou yaourt) ou fruit oléagineux (noix, amandes...)

Fruit frais ou cuit (compote)

Le suivi de ces règles de diététique peut paraître difficile pour certains patients, l'essentiel est de consommer 5 parts de fruits et légumes par jour et 3 ou 4 parts de poissons par semaine.

Ce régime alimentaire peut être suffisant pour des formes peu avancées de maculopathies liées à l'âge. Si la DMLA est plus avancée ou si le patient ne se tient pas au régime alimentaire, une supplémentation nutritionnelle devra être mise en place.

5.3.2 Mise en place de la supplémentation

L'adhésion du patient à ce type de traitement peut être délicate. Certains patients ne considèrent pas que ces compléments nutritionnels puissent avoir une grande efficacité.

L'ophtalmologiste doit prendre le temps d'expliquer l'efficacité de ce traitement en s'appuyant sur les études parues, il devra également spécifier toutes les modalités du traitement.

Ces produits ne sont pas considérés comme des médicaments, leur commercialisation ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché et ces compléments alimentaires sont en vente libre.

La législation sur les médicaments ne considère pas ces produits comme pouvant bénéficier d'une prise en charge par les caisses d'assurance maladie. Ces médicaments ne sont pas remboursables et sont à la charge du patient. Il est important de détailler le coût mensuel du traitement afin de voir si celui-ci est acceptable pour le patient.

Les conseils d'hygiène de vie évoqués auparavant doivent être développés au patient (facteurs de risques modulables).

Il est important d'expliquer au patient les différentes études réalisées sur la supplémentation dans la prévention de la DMLA, notamment qu'une prise régulière d'antioxydants quotidienne diminue de 25% le risque de complications (forme atrophique) à 5 ans (étude AREDS). L'existence d'études en cours doit être rapportée au patient.

L'entretien avec le patient doit s'appuyer sur tout ce qui peut le faire adhérer au traitement, d'autant que cette supplémentation est préconisée à vie. L'adhésion du patient à cette supplémentation est indispensable, afin que celui-ci n'arrête pas son traitement au bout de quelques mois.

Concernant la posologie, l'AREDS a préconisé l'utilisation de doses largement supérieures aux apports nutritionnels conseillés. La posologie indiquée sur le conditionnement des produits commercialisés correspond approximativement aux apports journaliers recommandés. Il est cependant possible de prescrire des doses supérieures à celles proposées par les différents laboratoires. Il faut donc rassurer le patient sur l'efficacité d'un tel traitement.

Ces produits sont généralement bien tolérés. La seule contre-indication existante est la consommation de vitamine A à forte doses chez un patient fumeur (fumeur ou non-fumeur depuis moins de 5 ans).

Quelques recommandations⁽⁶³⁾ peuvent être apportées quant aux modalités de prises :

- les vitamines antioxydantes et le zinc seront de préférence pris à la fin du repas afin d'éviter d'éventuelles douleurs gastriques. Certains patients ont décrit cet effet mais la responsabilité des vitamines et du zinc n'est pas formelle.

- la prise de compléments à base de vitamine C doit être réalisée le matin et/ou le midi, afin d'éviter les troubles du sommeil chez des patients sensibles.

- la tolérance des oméga-3 est bonne, la prise s'effectue au cours du repas mais ne doit pas être immédiatement suivie de boissons chaudes (embarras gastriques)

- il n'a pas été rapporté d'effets indésirables consécutifs à la prise de lutéine et de zéaxanthine.

Enfin, il est important de s'assurer que les patients ne prennent pas conjointement d'autres antioxydants afin d'éviter un possible surdosage avec une supplémentation selon la formule de l'AREDS ⁽¹⁾.

Le pharmacien, en tant qu'acteur et partenaire en terme de santé publique joue un rôle important et doit prodiguer les conseils adaptés aux patients confrontés à cette pathologie. Il entretient avec ses patients une relation privilégiée et devra répondre à leurs interrogations, les rassurer sur l'innocuité et l'efficacité de ces traitements, les conseiller pour améliorer leur régime alimentaire et limiter la survenue des facteurs de risques intervenant dans la DMLA. En appui de ceux de l'ophtalmologiste, ces conseils doivent rassurer le patient sur l'efficacité de la supplémentation prescrite et favoriser ainsi l'observance.

CONCLUSION

La supplémentation par micronutrition a connu un important essor ces dernières années. En ophtalmologie, cette alternative thérapeutique fait ses preuves dans la prévention de la DMLA mais aussi lors de la chirurgie de la cataracte : une supplémentation en lutéine permet de renforcer la densité du pigment maculaire et de protéger la région fovéale pendant l'intervention et dans les suites chirurgicales. De même, au cours de la sécheresse oculaire, les suppléments alimentaires (antioxydants et oméga-3) ont montré leur efficacité préventive de par leurs effets anti-inflammatoires et antiradicalaires observés au niveau de la surface oculaire. Cette supplémentation ne remplace pas les traitements symptomatiques de la sécheresse oculaire (place de choix de la suppléance lacrymale) mais complète l'arsenal thérapeutique actuel.

Bien que l'efficacité des différentes supplémentations ait été prouvée dans la prévention de la DMLA, que ce soit pour des patients présentant des facteurs de risque importants ou pour des patients présentant une forme débutante de DMLA, la prescription reste encore délicate à réaliser, et de nombreuses questions se posent encore. La diversité de ces complexes nutritionnels mis à disposition complique la prescription.

Il est important de noter le rôle des différents professionnels de santé, que ce soit le nutritionniste, le diététicien ou encore le pharmacien, qui peuvent associer leurs conseils à ceux de l'ophtalmologiste pour favoriser la compréhension et l'acceptation du traitement par le patient.

De nouvelles études sont en cours et vont permettre de compléter les résultats déjà obtenus : l'étude AREDS II, réalisée sur un échantillon assez important (n=4000), est en cours et constitue une étude de validation à la fois des doses d'antioxydants utilisées mais aussi de l'intérêt des différentes associations retrouvées. Par rapport à l'étude AREDS, publié en 2001, l'AREDS II s'intéresse aux oméga-3, à la lutéine et à la zéaxanthine. Les résultats permettront certainement de disposer de plus d'informations et de mieux conseiller les patients.

Une campagne nationale, « Objectif Macula ! » est organisée par la Société Française d'Ophtalmologie et le Syndicat National des Ophtalmologistes de France, avec le soutien de laboratoires pharmaceutiques spécialisés en micronutrition oculaire. Elle a pour but de mieux faire connaître la DMLA, notamment la prévention et le dépistage de cette pathologie. Il s'agit d'un centre itinérant d'information et de dépistage, mis en place du 11 mai 2007 au 23 juin 2007.

En parallèle, l'Association DMLA organise le 25 juin 2007, la première journée nationale de dépistage pour les plus de 55 ans, en collaboration avec des ophtalmologistes de ville.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION -----	13
1^{ERE} PARTIE - LA DMLA : DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE ---	14
1. DEFINITION -----	14
2. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'OEIL -----	14
2.1 <i>Structure anatomique de l'œil</i> -----	15
2.1.1 La paroi -----	15
2.1.2 Les milieux transparents-----	16
2.1.3 Les annexes -----	16
2.2 <i>La rétine</i> -----	16
2.2.1 Définition -----	16
2.2.2 Organisation-----	17
2.2.3.1 L'épithélium pigmentaire rétinien -----	17
2.2.3.2 Le neuro-épithélium rétinien -----	18
2.2.3.2.1 <i>Les cellules visuelles</i> -----	18
2.2.3.2.2 <i>Les cellules nerveuses</i> -----	20
2.3 <i>La macula</i> -----	20
2.3.1 Caractéristiques-----	20
2.3.2 La phototransduction-----	21
3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DMLA -----	23
3.1 <i>Maculopathies liées à l'âge</i> -----	23
3.1.1 <i>Les drusen</i> -----	23
3.1.1.1 Définition-----	23
3.1.2 Classification-----	23
3.1.2.1 Les drusen miliaires-----	23
3.1.2.2 Les drusen séreux -----	24
3.1.2.3 Les pseudodrusen -----	25
3.1.2.4 Les migrations pigmentaires-----	25
3.2 <i>La DMLA</i> -----	26
3.2.1 DMLA atrophique-----	26
3.2.1.1 Caractéristiques-----	26
3.2.1.2 Diagnostic clinique-----	27
3.2.1.3 Aspects cliniques-----	27
3.2.1.4 Evolution -----	27
3.2.2 DMLA exsudative-----	28
3.2.2.1 La néovascularisation choroïdienne visible-----	28
3.2.2.1.1 <i>Caractéristiques</i> -----	28
3.2.2.1.2 <i>Diagnostic clinique</i> -----	29
3.2.2.1.3 <i>Aspects cliniques</i> -----	29
3.2.2.2 La néovascularisation choroïdienne occulte-----	30
3.2.2.2.1 <i>Caractéristiques</i> -----	30
3.2.2.2.2 <i>Diagnostic clinique</i> -----	30
3.2.2.2.3 <i>Aspects cliniques</i> -----	30
3.2.2.2.4 <i>Evolution</i> -----	31
3.3 <i>Traitement de la DMLA</i> -----	31
3.3.1 Photocoagulation Laser-----	31
3.3.2 Photothérapie dynamique -----	32
3.3.3 <i>Les injections intra-vitréennes</i> -----	34
3.3.3.1 Acétonide de triamcinolone : KENACORT® -----	34
3.3.3.2 Les anti-VEGF-----	34
3.3.3.2.1 <i>Pegaptanib de sodium : MACUGEN®</i> -----	35
3.3.3.2.2 <i>Ranibizumab : LUCENTIS®</i> -----	35
3.3.3.2.3 <i>Bevacizumab : AVASTIN®</i> -----	36

2EME PARTIE : STRESS OXYDATIF ET DMLA -----38

1. LE STRESS OXYDANT : RAPPELS -----	38
1.1 Définition -----	38
1.2 Origine du stress oxydatif -----	38
1.3 Les radicaux libres -----	39
1.3.1 Définition -----	39
1.3.2 Biochimie' -----	39
1.3.2.1 Les radicaux libres dérivés de l'oxygène -----	40
a) L'anion superoxyde : $O_2^{\bullet -}$ -----	40
b) Le peroxyde d'hydrogène : H_2O_2 -----	40
c) Le radical hydroxyle : OH^\bullet -----	41
d) l'oxygène singulet : 1O_2 -----	41
e) Les radicaux secondaires -----	41
1.3.2.2 Les dérivés activés de l'azote -----	42
1.3.3 Toxicité -----	42
2. LOCALISATION DES RADICAUX LIBRES AU NIVEAU DE L'ŒIL -----	43
2.1 Irradiation rétinienne -----	43
2.2 Respiration cellulaire -----	43
2.3 Acides gras polyinsaturés et peroxydation lipidique -----	44
2.3.1 Rappels biochimiques sur les acides gras -----	44
2.3.1.1 Définition et structure des acides gras -----	44
2.3.1.2 Les acides gras polyinsaturés -----	45
2.3.2 Peroxydation lipidique -----	46
3. ANTIOXYDANTS RETINIENS -----	48
3.1 Systèmes de défense antiradicalaires enzymatiques -----	48
3.1.1 La superoxyde dismutase : SOD -----	48
3.1.2 La glutathion peroxydase : GPx -----	49
3.1.3 La catalase -----	49
3.2 Systèmes de défense antiradicalaires non enzymatiques -----	50
3.2.1 Les vitamines -----	50
a) La vitamine C -----	50
b) La vitamine E -----	51
c) La vitamine A -----	51
3.2.2 Le glutathion -----	52
3.2.3 L'acide urique -----	52
3.2.4 Les chélateurs de métaux -----	52
3.2.5 Les oligo-éléments -----	52
3.2.6 Les caroténoïdes, constituants du pigment maculaire -----	53
3.2.6.1 Définition -----	53
3.2.6.2 Localisation du pigment maculaire -----	54
3.2.6.3 Structure physico-chimique -----	54
3.2.6.4 Rôles -----	55
3.2.6.4.1 Rôle de filtre -----	56
3.2.6.4.2 Rôle antioxydant -----	56
4. FACTEURS DE RISQUES PRO-OXYDANTS DANS LA DMLA -----	57
4.1 Facteurs de risque génétique -----	57
4.2 Le tabagisme -----	57
4.3. Autres : les pathologies générales -----	58
4.4. La lumière -----	59

3^{EME} PARTIE : MICRONUTRITION ET DMLA -----61

1. VITAMINES, MINERAUX ET OLIGOELEMENTS -----	61
1.1 Vitamine A -----	61
1.1.1 Nature et définition-----	61
1.1.2 Sources-----	61
1.1.3 Métabolisme-----	62
1.1.4 Besoins, apports conseillés et observés-----	63
1.2 Vitamine E -----	63
1.2.1 Nature et définition-----	63
1.2.2 Sources-----	64
1.2.3 Métabolisme-----	64
1.2.4 Besoins, apports conseillés et observés-----	64
1.3 Vitamine C -----	65
1.3.1 Nature et définition-----	65
1.3.2 Sources-----	65
1.3.3 Métabolisme-----	66
1.3.4 Besoins, apports conseillés et observés-----	66
1.4 Sélénium -----	67
1.4.1 Nature et définition-----	67
1.4.2 Sources-----	67
1.4.3 Métabolisme-----	68
1.4.4 Besoins, apports conseillés et observés-----	68
1.5 Le zinc -----	69
1.5.1 Nature et définition-----	69
1.5.2 Source-----	69
1.5.3 Métabolisme-----	70
1.5.4 Besoins, apports conseillés et observés-----	70
2. LES ACIDES GRAS POLYINSATURES OMEGA-3 -----	70
2.1 Rôles bénéfiques des oméga-3 -----	71
2.1.1 Oméga-3 et synthèse des eicosanoïdes -----	71
2.1.2 Le DHA au niveau rétinien-----	72
2.1.2.1 Rôle structurel -----	72
2.1.2.2 Rôle fonctionnel-----	73
2.1.2.3 Rôle protecteur -----	73
2.2 Peroxydation lipidique et acide docosahexaénoïque -----	73
2.3 Sources -----	74
2.3.1 Graisses d'origine végétale-----	74
2.3.2 Graisses d'origine animale -----	75
2.4 Besoins et apports -----	76
3. LES PIGMENTS XANTHOPHYLLES -----	76
3.1 Définition -----	77
3.2 Pigment maculaire et apport en lutéine et en zéaxanthine -----	77
3.3 Sources -----	78
3.4 Métabolisme -----	79
3.5 Besoins et apports -----	79
4. ROLE DE LA MICRONUTRITION DANS LA DMLA -----	80
4.1 Vitamines et minéraux-----	80
4.1.1 L'étude AREDS -----	80
4.1.1.1 Présentation de l'étude -----	81
4.1.1.2 Résultats de l'étude -----	83
4.1.1.3 Conclusions de l'étude -----	84
4.1.1.4 Remarque : β -carotène et fumeurs -----	84
4.1.2 Supplémentation en sélénium-----	85
4.2 Lutéine : l'étude LAST -----	86
4.2.1 Présentation de l'étude LAST -----	87
4.2.2 Résultats -----	87
4.2.3 Conclusion-----	88
4.3 L'acide Docosahexaénoïque -----	88
4.3.1 Etudes prospectives interventionnelles -----	88
4.3.2 Doses utilisées dans la supplémentation-----	89

5. LA SUPPLEMENTATION EN PRATIQUE : QUE CHOISIR ? -----	90
5.1 <i>Approche thérapeutique</i> -----	90
5.2 <i>Les compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA</i> -----	91
5.2.1 Qualité des compléments alimentaires -----	93
5.2.2 Posologie -----	94
5.2.3 DHA-----	94
5.2.4 Autres composants -----	95
5.2.5 Diversité -----	96
5.3 <i>Conseils aux patients</i> -----	97
5.3.1 Hygiène de vie -----	97
5.3.2 Mise en place de la supplémentation -----	100
CONCLUSION -----	103
TABLE DES TABLEAUX -----	109
TABLE DES FIGURES -----	110
Liste des abréviations -----	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES -----	112

TABLE DES TABLEAUX

Tableaux 1 et 2 : Teneur en vitamine A et provitamine A des aliments ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	62
Tableau 3 : Teneur en vitamine C des aliments ($\text{mg}/100\text{ g}$)	66
Tableau 4 : Teneur en Sélénium des aliments ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	68
Tableau 5 : Teneur en zinc des aliments ($\text{mg}/100\text{ g}$)	69
Tableau 6 : Apports quotidiens conseillés en acides gras polyinsaturés chez l'adulte	76
Tableau 7 : Teneur en lutéine et en zéaxanthine de différents légumes ($\text{mg}/100\text{ g}$)	78
Tableau 8 : Composition des groupes de l'étude AREDS selon la classification internationale	82
Tableau 9 : Apports AREDS et Apports Nutritionnels Conseillés en vitamines et minéraux	83
Tableau 10 : Les compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA	91

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de l'œil humain	15
Figure 2 : Structure de la rétine	17
Figure 3 : Structure des photorécepteurs	19
Figure 4 : Drusen miliaires au fond d'œil	24
Figure 5 : Drusen séreux au fond d'œil	25
Figure 6 : DMLA atrophique au fond d'œil	27
Figure 7 : DMLA exsudative au fond d'œil	28
Figure 8 : Néovaisseaux visibles à l'angiographie	29
Figure 9 : Néovaisseaux occultes à l'angiographie	30
Figure 10 : Première étape de la photothérapie dynamique : injection de la VISUDYNE®	32
Figure 11 : Principe de l'activité de la VISUDYNE®	33
Figure 12 : Les trois grandes familles d'acides gras	44
Figure 13 : Acide α linoléique C _{18:3} n-3	45
Figure 14: Acide linoléique C _{18:2} n-6	45
Figure 15 : Métabolisme des acides linoléique et linoléique	46
Figure 16 : acide docosahexaénoïque C _{22:6} n-3	46
Figure 17: Mécanisme de la peroxydation lipidique	47
Figure 18 : La vitamine C	50
Figure 19 : La vitamine E	51
Figure 20 : La vitamine A	51
Figure 21 : Répartition du pigment maculaire dans la zone fovéale	54
Figure 22 : le β -carotène	55
Figure 23 : la lutéine	55
Figure 24 : la zéaxanthine	55
Figure 25 : le rétinol dérive du β -carotène	61

LISTE DES ABREVIATIONS

AGPI : Acide gras polyinsaturé

AJR : Apports Journaliers Conseillés

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

AREDS : Age-Related Eye Disease Study

DHA : Acide docosahexaénoïque

EPA : Acide eicosapentaénoïque

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

ER : Equivalent Rétinol

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

GPx : Glutathion peroxydase

Se GSH-Px : Glutathion peroxydase à sélénium

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

LAST : Lutein Antioxidant Supplementation Trial

NAT : Nutrition AMD Treatment (AMD : Age-related Maculopathy Degeneration)

NVC: Néovaisseaux choroïdiens

RBP : Rétinol Binding Protein

SOD : Superoxyde dismutase

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report n°8. Arch. Ophthalmol. 2001 ; 119(10) : 1417-36.
- (2) Abedin L, Lien EL, Vingrys AJ et al. The effects of dietary alpha-linolenic acid compared with docosahexaenoic acid on brain, retina, liver and heart in the guinea pig. Lipids. 1999 May ; 34(5) : 475-82.
- (3) Alais C, Linden G, Miclo L. Biochimie alimentaire. 5^{ème} édition. 2003 : DUNOD. p.68-70.
- (4) Arnold JJ, Sarks SH, Killingsworth MC et al.: Reticular pseudodrusen. A risk factor in age-related maculopathy. Retina 1995 ; 15 : 183-91.
- (5) Bailey Freund K, Yanuzzi LA, Sorenson J. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. Am. J. Ophthalmol. 1993 ; 115 : 786-91.
- (6) Beckman J, Beckman T, Chen J et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990 ; 87 : 1620-4.
- (7) Becquet F. Stress oxydant ou stress de l'Occident. Réflexions ophtalmologiques : Micronutrition et rétine. 2003. p.9.
- (8) Benchaboune M, Bles N, Chamson A et al. Impact d'une dose thérapeutique de sélénium au cours de la dégénérescence maculaire liée à l'âge : intérêts fonctionnel et biologique – Réflexions ophtalmologiques. Janvier 2004. 8p.
- (9) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA et al. Clinical trial of docosahexaenoic acid in patients with retinis pigmentosa receiving vitamin A treatment. Arch. Ophthalmol. 2004 Sep ; 122(9) : 1297-305.
- (10) Bone RA, Landrum JT et al. Analysis of the macular pigment by HPLC : retinal distribution and age study. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1988 ; 29 : 843-9.
- (11) Brevet WO 2004/007654 A1.
- (12) Brochure de formation : Rétine et Vision. Volume 3. Laboratoire THEA. Octobre 2005.
- (13) Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants : lipid peroxidation, alpha tocopherol and ascorbate. Arch. Biochem. Biophys. 1993 ; 300 : 535-43.
- (14) Carrie I, Smirnova M, Clement M et al. Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation : effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. Nutr. Neurosci. 2002 ; 5 : 43-52.

- (15) Cesarini IP. Le sélénium : actualités. Pathologie Science. John Libbey Eurotext (Edit) Paris. 2004. 147p.
- (16) Cho E, Hankinson SE, Willet WC et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular maculopathy. Arch. Ophthalmol. 2000 ; 118 : 681-8.
- (17) Cho E, Stampfer MJ, Seddon JM et al. Prospective study of zinc intake and the risk of age-related macular degeneration. Ann. Epidemiol. 2001 ; 11(5) : 328-36.
- (18) Chow CK. Vitamine E and oxidative stress. Free Radic. Biol. Med. 1991 ; 11 : 215-32.
- (19) Cohen S-Y, Desmettre T. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Paris : ELSEVIER. 2005. 232 p.
- (20) Corbé C, Menu JP, Chaine G. Traité d'optique physiologique et clinique. Paris : DOIN éditeurs. 1993. p. 11-20.
- (21) Coscas G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. Paris : MASSON. 1991. 489 p.
- (22) Coscas G, Soubrane G. Photocoagulation des néovaisseaux sous-rétiniens dans la dégénérescence maculaire sénile par laser Argon. Paris : Bull. Société française d'ophtalmologie. 1982 ; 94 : 149-54.
- (23) Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration : the Beaver Dam Eye Study. Arch. Ophthalmol. 1993 ; 111(4) : 514-8.
- (24) Delcourt C, Carriere I, Ponton-Sanchez A et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration : the Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) study. Arch. Ophthalmol. 2001 ; 119(10) : 1463-8.
- (25) Delcourt C, Cristol JP, Leger CL et al. Associations of antioxidants enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Am. J. Clin. Nutr. 1995 ; 62 : 1448S-1461S.
- (26) Delcourt C, Cristol JP, Tessier F et al. Age-related macular degeneration and antioxidants status in the POLA study. POLA Study Group. Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Arch. Ophthalmol. 1999 ; 117(10) : 1384-90.
- (27) Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A. Smoking and age-related macular degeneration : The POLA Study. Arch Ophthalmol 2004 ; 137 : 486-95.
- (28) Desmettre T, Lecerf JM, Souied EH. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. J. Fr. Ophtalmo. 2004 ; 27 : 3538-56.
- (29) Desmettre T, Cohen SY, Mordon S. Thérapie photodynamique et dégénérescence maculaire liée à l'âge en l'an 2000. J. Fr. Ophtalmo. 2001 ; 24 : 82-93.
- (30) Dinh TK, Bourre JM, Durand G. Effect of age and alpha-linolenic acid deficiency on delta 6 desaturase activity and liver lipids in rats. Lipids. 1993 Jun ; 28(6) : 517-23.

- (31) Fiche d'information thérapeutique. Médicament d'exception : VISUDYNE® (vertéporfine). J.O du 18 février 2004.
- (32) Flament Jacques. Ophtalmologie : pathologie du système visuel. Paris : Ed. MASSON, 2002, 358 p.
- (33) Fraser-Bell S, Wu J, Klein R et al. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in latinos : The Los Angeles Latino Eye study. *Am. J. Ophthalmol.* 2006 ; 141 : 79-87.
- (34) Fridberg J, Arsaell A, Hiroshi S et al. The prevalence of age-related maculopathy in Iceland. Reykjavik Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2003 ; 121 : 379-85.
- (35) Friedman PA, Zeidel ML. Victory at C. *Nat Med.* 1999 ; 5 : 620-1.
- (36) Gerster H. Vitamin A – Functions, dietary requirements and safety in humans. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 1997 ; 67 : 71-90.
- (37) Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3 n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) and docosahexaenoic acid (22:6 n-3)? *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1998 ; 68(3) : 159-73.
- (38) Granado F, Olmedilla B, Gil-Martinez E et al. Lutein ester in serum after lutein supplementation in human subjects. *Br. J. Nutr.* 1998 ; 80 : 445-9.
- (39) Guide à l'usage des patients atteints de DMLA suivant une séance de photothérapie dynamique – Brochure de formation, Novartis Ophtalmologie, 2005.
- (40) Gutteridge JMC. Invited review free radicals in disease processes : a compilation of cause and consequence. *Free Rad. Res. Comm.* 1992 ; 19 : 598-620.
- (41) Ham WT, Mueller HA, Ruffolo JJ et al. Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol* 1982 ; 93 : 299-306.
- (42) Hammond BR, Fuld K. Interocular differences in macular pigment density. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992 ; 33 : 350-5.
- (43) Hammod BR, Johnson EJ, Russel RM et al. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997 ; 38 : 1795-1801.
- (44) Hammond BR, Fuld K, Curran-Celantano J. Macular pigment density in monozygotic twins. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995 ; 36 : 2531-41.
- (45) Hammond BR, Wooten BR, Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implication for age-related Macular degeneration. *Vision Res.* 1996 ; 36 : 3003-3009.
- (46) Holz FG, Piguet B, Minassian DC et al. Decreasing stremal iris pigmentation as a risk factor for age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 1994 ; 117 : 19-23.

- (47) Hyman L, Schachat A, He Q et al. Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2000 ; 118 : 351-8.
- (48) Johnson EJ, Hammond BR, Yeum KJ et al. Relation among serum and tissue concentrations of Lutein and zéaxanthine and macular pigment density.
- (49) Karleskind A. *Manuel des corps gras.* Paris : TEC & DOC. 1992, 1582p.
- (50) King RE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chem. Biol. Interact.* 2005 Jan 15 ; 151(2) : 143-9.
- (51) Klaver CCW, Kliffen M, Vanduijn CM et al. Genetic association of apolipoprotéine E with age-related macular degeneration. *Am. J. Hum. Genet.* 1998 ; 63 : 200-6.
- (52) Klaver CC, Wolfs RC, Vinderling JR et al. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population : the Rotterdam study. *Arch. Ophthalmol.* 1998 ; 116 : 653-59.
- (53) Klein R, Klein BE, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997 ; 116 : 1804-12.
- (54) Landrum JT et al. Lutein, zeaxanthine and the macular pigment. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001 ; 385(1) : 28-40.
- (55) Lecerf JM. Vitamine C, aliments riches en vitamine C et mortalités cardiovasculaires. - *Diététique et Médecine* 2003 – 2004, p.69-71.
- (56) Leger CL. Vitamine E, tocophérols et composés apparentés. Propriétés antioxygènes et rôle biologique. Sources alimentaires. CNERNA – CNRS – POLYTECHNICA (Edits). Paris, 1992, 157 p.
- (57) Legrand P. Les acides gras: structures, fonctions, apports nutritionnels conseillés. *Cah. Nutr. Diét.* 2007 ; 42 : 1S1-1S42.
- (58) Malinow MR, Feeney-Burns L, Peterson LH et al. Diet-related macular anomalies in monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980 ; 19 : 857-63.
- (59) Mangles AR et al. Carotenoids content of fruits and vegetables. An evaluation of analytic data. *J. Am. Diet. Assoc.* 1993 ; 93 : 284-96.
- (60) Martin A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française.* 3^{ème} édition. Paris : TEC & DOC, 2001, 605 p.
- (61) Martin A. La toxicité du sélénium. *Cah. Nutr. Diét.* 1996 ; 31: 348-53.
- (62) McCord J., Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. *J. Biol. Chem.* 1969 ; 224 : 6056-63.

- (63) Micronutrition et œil en pratique : les bases. Tome I. Ouvrage coordonné par le groupe d'experts en micronutrition oculaire (GEMO). Laboratoire Chauvin. Juillet 2005. 221p.
- (64) Mittag T. Role of oxygen radicals in ocular inflammation and cellular damage. *Exp. Eye Res.* 1984 ; 39 : 759-69.
- (65) Moreau P. La micronutrition clinique en biologie et en pratique clinique. Paris: Lavoisier TEC & DOC, 1993, p.12-14.
- (66) Nelson GJ, Schmidt PS, Bartolini GL. The effect of dietary docosahexaenoic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids.* 1997 ; 32 : 1129-305.
- (67) Neuringer M, Connor WE. N-3 fatty acids in the brain and retina : evidence for their essentiality. *Nutr. Rev.* 1986 ; 44 : 285-94.
- (68) Notice d'information concernant le produit LUCENTIS®. Laboratoires NOVARTIS.
- (69) Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O et al. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998 ; 46 : 1-7.
- (70) Offord E et al. Markers of oxidative damage and antioxidant protection. *Free Radic. Res.* 2000 ; 33 Suppl : S5-19.
- (71) Olson JA. Needs and sources of carotenoids and vitamin A. *Nutr. Rev.* 1994 ; 52 : 567-73.
- (72) Organisciak DT, Darrow RM, Jiang YL et al. Retinal light damage in rats with altered levels of rod outer segment docosahexaenoate. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996 Oct ; 37(11) : 2243-57.
- (73) Pessel Sandrine. Rôle du statut en micronutriments antioxydants dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge : vers une prise en charge nutritionnelle ? Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier. 2005. 74 p.
- (74) Polit L, Rotstein N, Carri N. Effects of docosahexaenoic acid on retinal development : cellular and molecular aspects. *Lipids.* 2001 ; 36 : 927-35.
- (75) Pollard T, Earnshaw W. *Biologie cellulaire.* Paris : ELSEVIER. 2004. p.484-5.
- (76) Prasad AS. Zinc in human health : an update. *Exp. Med.* 1998 ; 11 : 63-87.
- (77) Purves D et al. *Neurosciences.* 1^{ère} édition. Belgique: De Boeck Université. p. 180. (Collection Neurosciences et Cognition).
- (78) Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000 ; 356 : 233-41.
- (79) Reading VM, Weale RA : Macular pigment and chromatic aberration. *J. Optical. Soc. Am.* 1974 ; 64 : 231-4.

- (80) Reme CE, Malnoe A, Jung HH et al. Effect of dietary fish oil on acute light-induced photoreceptor damage in the rat retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994 ; 35 : 78-90.
- (81) Richer S, Stiles W, Statkute L et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidants supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration : the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry.* 2004 ; 75-4 : 1-15.
- (82) Ritter LL, Klein R, Klein BE et al. Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 1995 ; 120 : 190-6.
- (83) Rotstein NP, Aveladano MI, Barrantes FJ et al. Apoptosis of retinal photoreceptors during development in vitro : protective effect of docosahexaenoic acid. *J. Neurochem.* 1997 ; 69 : 504-13.
- (84) Saraux H, Biais B. : *Physiologie oculaire.* 2^{ème} édition. Paris : MASSON. 1983. p.183-94.
- (85) Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye.* 1988 ; 2 : 552-77.
- (86) Seddon JM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age-related maculopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1997 ; 123 : 199-206.
- (87) Seddon JM, Cote J, Davis N. Progression of age-related macular degeneration : association with body mass index, waist circumference and waist-hip ratio. *Arch. Ophthalmol.* 2003 ; 121 : 785-92.
- (88) Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration. Association with dietary fat, transunsaturated fat, and fish intake. *Arch. Ophthalmol.* 2003 ; 121 : 1728-37.
- (89) Seddon JM, Willet WC, Speizer FE et al; A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA.* 1996 ; 276 : 1141-6.
- (90) Smith W, Mitchell P. Family history and age-related maculopathy : The Blue Mountain Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998 ; 26 : 203-6.
- (91) Smith W, Mitchell P, Webb L et al. Dietary antioxidants and age-related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology,* 1999 ; 106 : 761-7.
- (92) Smith W, Mitchell P, Webb L. Smoking and age-related maculopathy: The Blue Mountain Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 1996 ; 114 : 1518-23.
- (93) Soubrane G, Colasse-Marthelot V. *Les DMLAs.* Paris : Ed. MASSON. 2007. 636 p.
- (94) Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Atlas d'ophtalmologie clinique.* Paris : MEDSI. 1986. p.13.1-13.11.

- (95) Sparde RF, Sornson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfine combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonid for choroïdal neovascularization. *Ophthalmology*. 2005 ; 112 : 301-4.
- (96) Stinson AM, Wiegand RD, Anderson RE. Recycling of docosahexaenoic acid in rat retinas during n-3 fatty acid deficiency. *J. Lipid. Res.* 1991 ; 32 : 2009-17.
- (97) Stone WL, Farnsworth CC, Dratz EA. A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog retinal rod outer segments. *Exp. Eye Res.* 1979 ; 28 : 387-97.
- (98) Taylor HR, West S, Munoz B et al. The long-term effects of visible light on the eye. *Arch. Ophthalmol.* 1992 ; 110(1) : 99-104.
- (99) The international ARM epidemiological study group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995 ; 39 : 367-74.
- (100) Vidal 2007: le dictionnaire. 83^{ème} édition. Paris : Editions du Vidal, 2007, p. 203-6
- (101) Vidal 2007: le dictionnaire. 83^{ème} édition. Paris : Editions du Vidal, 2007, p. 1155-6
- (102) Vinderlings JR, Dielemans I, Bots ML et al. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis : the Rotterdam study. *Am. J. Epidemiol.* 1995 ; 142 : 404-9.
- (103) Wang JJ, Klein R, Smith W et al. Cataract surgery and the 5-year incidence of last-stage age-related maculopathy : pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology*. 2003 ; 110(10) : 1960-7.
- (104) Wang JY, Sekine S, Saito M. Effect of docosahexaenoic acid and ascorbate on peroxidation of retinal membranes of ODS rats. *Free Radic. Res.* 2003 ; 37 : 419-24.
- (105) Weedon BCL Book : Isler O, ed. carotenoids. Basel Birkhauser, 1987 ; 276-334.
- (106) West SK, Rosenthal FS, Bressler NM et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1989 ; 107 : 875-9.
- (107) Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HR et al. Statin and aspirin therapy associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am. J. Ophtalmol.* 2004 ; 137 : 615-24.
- (108) Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T et al. Report of the nationwide epidemiological survey of exsudative age-related macular degeneration in Japan. *Int. Ophthalmol.* 1997 ; 21 (1) : 1-3.

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

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

BON A IMPRIMER N° 368

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie oculaire entraînant une altération de la fonction maculaire et de la vision centrale. Ces dernières années, la mise en évidence d'une prédisposition génétique et l'identification de facteurs de risques tels que l'âge, le tabagisme et l'exposition chronique à la lumière bleue, ont permis une meilleure compréhension de la pathogénie.

Parallèlement, de nombreuses études se sont intéressées au rôle préventif d'une supplémentation en micronutriments dans la DMLA. Le rapport n°8 de l'AREDS a ainsi montré l'effet bénéfique d'un apport quotidien à hautes doses d'antioxydants, soulignant ainsi le rôle du stress oxydatif au cours de la DMLA. Par la suite, l'étude LAST puis l'étude NAT, ont également montré l'intérêt d'une supplémentation en caroténoïdes et en oméga-3.

La mise en place d'une telle supplémentation doit s'accompagner avant tout de conseils alimentaires. L'éducation nutritionnelle du patient est indispensable, cet apport en micronutriments pourrait simplement provenir d'un régime alimentaire adapté et faciliterait l'effort de prévention souhaité.

ABSTRACT: The role of micronutrition in age-related macular degeneration:

Age related macular degeneration (AMD) is an ocular pathology leading to the modification of macular function and central vision. In the past few years, evidences of a genetic predisposition and identification of risk factors such age, smoking, and chronic exposition to blue light allowed a better understanding of its pathogenesis.

At the same time, several studies pointed out the prevention role of antioxidant vitamins and mineral supplements in AMD. Thus AREDS report number 8 showed the beneficial effect of a daily high dose antioxidant amount, underlying the importance of oxidative stress in AMD.

Thereafter, LAST study and NAT study have also showed the interest of carotenoids and omega-3 supplementation.

Settings of such supplementation must before everything, come along with alimentary advices and patients nutritional education. In fact, an alimentary adapted diet could provide a sufficient micronutrient amount and facilitate prevention efforts.

Mots-clés : Dégénérescence maculaire liée à l'âge – stress oxydatif – radicaux libres oxygénés – antioxydants – pigment maculaire : lutéine et zéaxanthine – vitamine A – vitamine C – bêta-carotène – zinc – sélénium - âge – tabagisme – lumière – AREDS – LAST– supplémentation – conseil nutritionnel.

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie oculaire entraînant une altération de la fonction maculaire et de la vision centrale. Ces dernières années, la mise en évidence d'une prédisposition génétique et l'identification de facteurs de risques tels que l'âge, le tabagisme et l'exposition chronique à la lumière bleue, ont permis une meilleure compréhension de la pathogénie.

Parallèlement, de nombreuses études se sont intéressées au rôle préventif d'une supplémentation en micronutriments dans la DMLA. Le rapport n°8 de l'AREDS a ainsi montré l'effet bénéfique d'un apport quotidien à hautes doses d'antioxydants, soulignant ainsi le rôle du stress oxydatif au cours de la DMLA. Par la suite, l'étude LAST puis l'étude NAT, ont également montré l'intérêt d'une supplémentation en caroténoïdes et en oméga-3.

La mise en place d'une telle supplémentation doit s'accompagner avant tout de conseils alimentaires. L'éducation nutritionnelle du patient est indispensable, cet apport en micronutriments pourrait simplement provenir d'un régime alimentaire adapté et faciliterait l'effort de prévention souhaité.

ABSTRACT: The role of micronutrition in age-related macular degeneration:

Age related macular degeneration (AMD) is an ocular pathology leading to the modification of macular function and central vision. In the past few years, evidences of a genetic predisposition and identification of risk factors such age, smoking, and chronic exposition to blue light allowed a better understanding of its pathogenesis.

At the same time, several studies pointed out the prevention role of antioxidant vitamins and mineral supplements in AMD. Thus AREDS report number 8 showed the beneficial effect of a daily high dose antioxidant amount, underlying the importance of oxidative stress in AMD.

Thereafter, LAST study and NAT study have also showed the interest of carotenoids and omega-3 supplementation.

Settings of such supplementation must before everything, come along with alimentary advices and patients nutritional education. In fact, an alimentary adapted diet could provide a sufficient micronutrient amount and facilitate prevention efforts.

Mots-clés : Dégénérescence maculaire liée à l'âge – stress oxydatif – radicaux libres oxygénés – antioxydants – pigment maculaire : lutéine et zéaxanthine – vitamine A – vitamine C – bêta-carotène – zinc – sélénium - âge – tabagisme – lumière – AREDS – LAST– supplémentation – conseil nutritionnel.