

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE : TRAITEMENTS ET
CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juin 2012

par

Lise-Marine PERRIER

Née le 8 avril 1986, à Clermont-Ferrand

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Jacques Buxeraud.....Président et Directeur de thèse
Mme le Docteur Jeanne Moreau.....Juge
Mme le Docteur Florence Perrin.....Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2012

THESE N°

DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE : TRAITEMENTS ET
CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE.

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 8 juin 2012

par

Lise-Marine PERRIER

Née le 8 avril 1986, à Clermont-Ferrand

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Jacques Buxeraud.....Président et Directeur de thèse
Mme le Docteur Jeanne Moreau.....Juge
Mme le Docteur Florence Perrin.....Juge

Université de Limoges

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LOUDART Nicole	PHARMACOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES
DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine THERAPEUTIQUE	CHIMIE ORGANIQUE ET
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :

IMBERT Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	--------------------------------------

REMERCIEMENTS

Au Professeur Jacques Buxeraud,

Professeur de Chimie organique et thérapeutique,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury,

Pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,

Pour votre disponibilité et vos précieux conseils,

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et le témoignage de mon profond respect.

Au Docteur Jeanne MOREAU,

Maître de Conférences en Immunologie,

Pour votre gentillesse et votre disponibilité,

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse,

Je vous prie d'accepter mes plus sincères remerciements.

Au Docteur Florence Perrin,

Pharmacien d'officine,

Pour l'honneur que vous me faites par votre présence dans ce jury,

Pour tous vos conseils dont j'ai pu bénéficier lors de mon stage de sixième année,

Pour votre gentillesse ainsi que votre disponibilité,

Pour la passion du métier de pharmacien d'officine que vous m'avez transmise,

Recevez ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

Un grand merci,

A mes parents,

Pour m'avoir permis de mener à bien mes études, pour l'écoute et le soutien que je trouve toujours auprès de vous ainsi que pour votre aide et vos conseils tout au long de mes études.

A ma sœur,

Pour être toujours présente à mes côtés.

A ma grand-mère,

Pour l'affection que tu m'as portée et pour m'avoir accueillie pendant mes révisions.

A Aude-Marie, Stéphanie, Paul et le petit groupe de la BU

Pour votre aide dans l'élaboration de ce travail, sans vous cette thèse aurait été beaucoup plus difficile à réaliser.

A tous mes amis,

Pour tous les bons moments passés ensemble pendant nos études, en espérant qu'ils soient encore très nombreux.

A mon maître de stage, madame Massaloux, et toute l'équipe de la pharmacie de Bel Font,

Pour m'avoir accueillie durant le stage de 6^{ème} année, guidée dans mes premiers pas de l'exercice officinal et transmis votre approche de la profession et vos connaissances.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

Liste des abréviations

INTRODUCTION

PARTIE 1: RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ŒIL

1. STRUCTURE DU BULBE DE L'ŒIL
 - 1.1 Les milieux transparents
 - 1.2 Les membranes de l'œil
2. PHYSIOLOGIE DE LA VISION
 - 2.1 Le phénomène de réfraction
 - 2.2 La phototransduction
 - 2.3 Les voies visuelles

PARTIE 2 : LA DMLA (DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE)

1. DEFINITION
2. FORMES CLINIQUES
 - 2.1 La maculopathie liée à l'âge (MLA)
 - 2.2 La DMLA atrophique
 - 2.3 La DMLA exsudative
3. ETIOPATHOGENIE : TROIS HYPOTHESES
 - 3.1 Hypothèse oxydative
 - 3.2 Hypothèse inflammatoire
 - 3.3 Hypothèse vasculaire
4. EPIDEMIOLOGIE
5. FACTEURS DE RISQUES
 - 5.1 Facteurs constitutionnels
 - 5.2 Facteurs environnementaux et liés au mode de vie
6. SEMIOLOGIE
7. DIAGNOSTIC

- 7.1 Examen clinique
- 7.2 Examens complémentaires

PARTIE 3 : LES TRAITEMENTS DE LA DMLA

- 1. TRAITEMENT PREVENTIF GRACE A LA MICRONUTRITION
 - 1.1 L'étude AREDS (Aged-Related Eye Disease Study)
 - 1.2 Les compléments alimentaires à visée ophtalmique commercialisés en France
- 2. TRAITEMENTS CURATIFS MEDICAMENTEUX
 - 2.1 Visudyne®, vertéporfine : photothérapie dynamique
 - 2.2 Traitement anti-VEGF
 - 2.3 Traitement anti-inflammatoire
 - 2.4 Combinaison de traitements
- 3. PERSPECTIVES D'AVENIR
 - 3.1 DMLA exsudative
 - 3.2 DMLA atrophique

PARTIE 4 : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

- 1. PREVENTION PRIMAIRE
- 2. PREVENTION SECONDAIRE
- 3. PREVENTION TERTIAIRE
 - 3.1 Favoriser une bonne observance du traitement et rassurer le patient par rapport à son traitement
 - 3.2 Proposer un aide par rapport aux conséquences psychosociales

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

SERMENT DE GALIEN

LISTE DES ABREVIATIONS

Afssa : agence française de sécurité sanitaire des aliments

Afssaps : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AGGIR : autonomie gérontologie groupes iso-ressources

ALD : affection longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANCHOR : anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularisation in AMD

APA : allocation personnalisée d'autonomie

AREDS : aged-related eye disease study

ARIC : atherosclerosis risk in communities

ARS : agence régionale de santé

AVC : accident vasculaire cérébral

AV : acuité visuelle

BMES : blue mountains eye study

CATT : comparaison of age-related macular degeneration treatments trails

CCLIN : centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales

cf. : *confer*

CFH : complement factor H

CNTF : ciliary neurotrophic factor

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

DHA : acide docosa-hexaénoïque

EDCCS : eye disease case-control study

EOR : espèce oxygénée réactive

EPA : acide éicosa-pentaénoïque

EPR : épithélium pigmentaire de la rétine

ETDRS : early treatment diabetic retinopathy study

EUREYE : european eye study

FDA : food and drug administration

GEFAL : groupe d'évaluation français Avastin® *versus* Lucentis®

IVT : injection intravitréenne

HDL : high density lipoprotein

HTA : hypertension artérielle

LALES : Los Angeles latino eye study

LAST : lutein antioxidant supplementation trial

MARINA : minimally classic, occult trial of the anti-VEGF ranibizumab in the treatment of neovascular AMD

MESA : multi-ethnic study of arteriosclerosis

NEI : national eye institute

NEI-VFQ : national eye institute visual fonction questionnaire

NER : neuro-épithélium rétinien

NHANES : national health and nutrition examination survey

NVC : néovaisseau choroïdien

OCT : optical coherence tomography

OMS : organisation mondiale de la santé

PDT : photothérapie dynamique

PEDF : pigment epithelial-derived factor

PIER : Phase III, multicenter randomized, double masked, sham Injection-controlled study of the Efficacy and safety of Ranibizumab

POLA : pathologies oculaires liées à l'âge

PrONTO : Prospective Optical coherence tomography imaging of patients with Neovascular age-related macular degeneration Treated with intra-Ocular lucentis

PUI : pharmacie à usage intérieure

SNOF : syndicat national des ophtalmologistes français

SNP : single-nucleotids polymorphism

SiRNA : small interfering RNA

TAP : treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy

VEGF : vascular endothelial growth factor

VIP : verteporfin in PDT

VISION : VEGF Inhibition study in ocular neovascularization

INTRODUCTION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une atteinte dégénérative d'une région particulière de la rétine, la macula. Cette pathologie multifactorielle et d'apparition tardive, se manifeste sur un terrain génétiquement prédisposé ; son expression clinique est souvent fonction de facteurs environnementaux. On distingue une forme atrophique et une forme exsudative.

Ces dernières années, on observe une augmentation croissante de la fréquence de cette maladie avec l'allongement de l'espérance de vie. Il s'agit actuellement de la première cause de malvoyance après l'âge de 50 ans dans les pays développés.

La DMLA ne rend jamais totalement aveugle mais la perte de la vision centrale qu'elle provoque entraîne une importante perte d'autonomie. L'altération de la qualité de vie est souvent très mal vécue par les patients qui deviennent très rapidement dépendants pour de nombreuses activités quotidiennes.

L'évolution du diagnostic grâce à l'amélioration de l'imagerie par OCT (Optical Coherence Tomography) ainsi que l'avènement de nouvelles thérapeutiques comme les anti-VEGFs ont amélioré ces dernières années de façon spectaculaire la qualité de vie des patients touchés par cette maladie et modifiés en profondeur la prise en charge.

Après quelques rappels anatomiques et physiologiques de l'œil, nous décrivons la pathologie en abordant ses différentes caractéristiques. Dans une troisième partie, les différents traitements médicamenteux utilisés actuellement ainsi que les perspectives d'avenir seront développés. Enfin, le rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et l'accompagnement d'un patient touché pour cette maladie sera détaillé.

PARTIE 1:

RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ŒIL

L'œil est l'organe de la vision, fonction sensorielle fondamentale. Il s'agit du sens le plus développé chez l'homme. Elle renseigne sur la couleur, les formes, la mobilité de l'environnement.

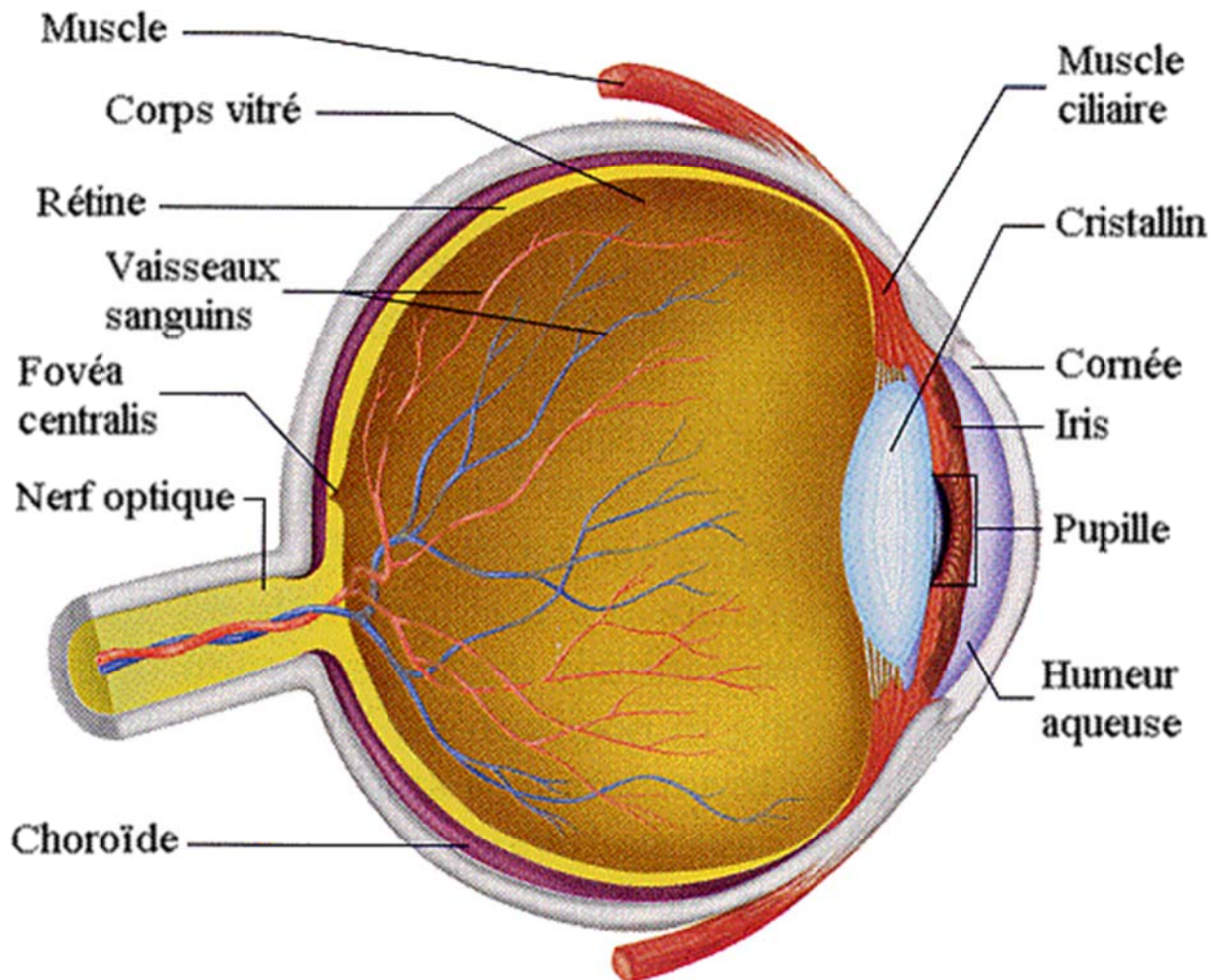


Illustration 1 : Schéma en coupe de l'œil ^[1]

1. STRUCTURE DU BULBE DE L'ŒIL [2-5]

L'œil proprement dit est un organe pair, sphérique, d'environ 2,5 cm de diamètre, constitué de milieux transparents contenus dans un ensemble de trois membranes ; on parle de bulbe de l'œil.

1.1 Les milieux transparents

Le rôle des milieux transparents de l'œil est de remplir le globe oculaire et de permettre la transmission de la lumière de la cornée à la rétine.

Ils sont au nombre de trois et remplissent chacun des espaces bien définis qui compartimentent l'œil. Ces milieux transparents occupent deux cavités emplies de liquide : le vitré et l'humeur aqueuse. Une lentille appelée le cristallin les sépare et divise l'œil en un segment antérieur et un segment postérieur.

1.1.1 Le vitré

Le vitré occupe le segment postérieur de l'œil, c'est-à-dire la partie située entre le cristallin et la rétine. Il remplit les 4/5^{ème} de la cavité oculaire.

Cette substance gélatineuse, transparente et avasculaire est composée d'une trame de fibrilles de collagène, d'acide hyaluronique et d'une grande quantité d'eau.

Cette cavité possède plusieurs fonctions dont la transmission de la lumière en participant à la réfraction, le soutien de la face postérieure du cristallin et le maintien de la partie nerveuse de la rétine contre sa partie pigmentaire.

1.1.2 Le cristallin

Le cristallin est une lentille biconvexe, élastique, transparente, non innervée, et non vascularisée. Il est enfermé dans une capsule mince et élastique et maintenu à l'arrière de l'iris par le ligament suspenseur du cristallin.

Il intervient dans la réfraction de la lumière. Son élasticité lui confère un pouvoir de convergence variable qui par le jeu de l'accommodation rend possible la mise au point des images sur la rétine et ainsi la possibilité de voir distinctement de près et de loin.

1.1.3 L'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse occupe entièrement le segment antérieur de l'œil. Ce liquide transparent est continuellement sécrété puis résorbé dans l'œil pour fournir des nutriments et de l'oxygène au cristallin, à la cornée et à certaines cellules de la rétine, et les débarrasser de leurs déchets métaboliques, des ions et de l'eau du cristallin. L'humeur aqueuse est aussi responsable de la pression oculaire : si son élimination n'est pas aussi rapide que sa formation, elle s'accumule et provoque une élévation de la pression intraoculaire.

1.2 Les membranes de l'œil

Trois membranes superposées l'une sur l'autre forment la paroi du bulbe de l'œil. De l'extérieur vers l'intérieur, on trouve une membrane fibreuse : la coque cornéo-sclérale, une membrane vasculaire : l'uvée, et une membrane interne : la rétine.

1.2.1 La coque cornéo-sclérale

La coque cornéo-sclérale est la tunique externe de l'œil ; elle forme sa paroi et lui donne rigidité, élasticité et résistance. Il s'agit principalement d'une tunique de protection. Elle est constituée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la sclère, prolongée en avant par la cornée transparente.

La sclère, qui forme la partie postérieure, occupe 80 % de la coque cornéo-sclérale. Elle est formée d'un tissu conjonctif dense dans lequel s'insèrent les muscles oculomoteurs. Cette tunique fibreuse riche en fibres de collagène et dépourvue de vaisseaux sanguins est d'un blanc brillant et opaque.

Le sixième antérieur de la tunique fibreuse se modifie et forme la cornée. La disposition régulière des fibres collagènes la rend transparente et incolore ; ceci en fait une fenêtre qui laisse pénétrer la lumière dans l'œil. La cornée est une des principales structures de réfraction de l'œil.

1.2.2 L'uvée

Au niveau de la face interne de la coque cornéo-sclérale, cette tunique de nature pigmentaire, conjonctive et vasculaire comprend trois éléments distincts : la choroïde en arrière, l'iris en avant, et le corps ciliaire entre les deux.

La choroïde, située à la face interne de la sclère, forme les 5/6 postérieurs de la tunique vasculaire. Fortement vascularisée, elle assure le métabolisme de la rétine en transportant les éléments nutritifs et en assurant l'évacuation des déchets. Son pigment brun foncé, la mélanine, absorbe la lumière, l'empêchant ainsi de diffuser et de se réfléchir à l'intérieur de l'œil.

Les corps ciliaires sont composés principalement de faisceaux musculaires lisses entrecroisés qui constituent le muscle ciliaire et régissent la forme du cristallin.

L'iris constitue la partie la plus antérieure de la tunique vasculaire. Il s'agit d'un diaphragme circulaire et coloré, à l'origine de la couleur de l'œil. Il est perforé d'un orifice central, la pupille, à travers lequel la lumière entre dans l'œil.

1.2.3 La rétine

La rétine, membrane la plus interne de l'œil, est séparée de la face interne de la choroïde par la membrane de Bruch.

Elle se compose de deux couches complémentaires et très distinctes l'une de l'autre : l'épithélium pigmentaire de la rétine et le neuro-épithélium rétinien.

La fonction principale de la rétine est la phototransduction ; elle est assurée par les photorécepteurs du neuro-épithélium en synergie avec l'épithélium pigmentaire.

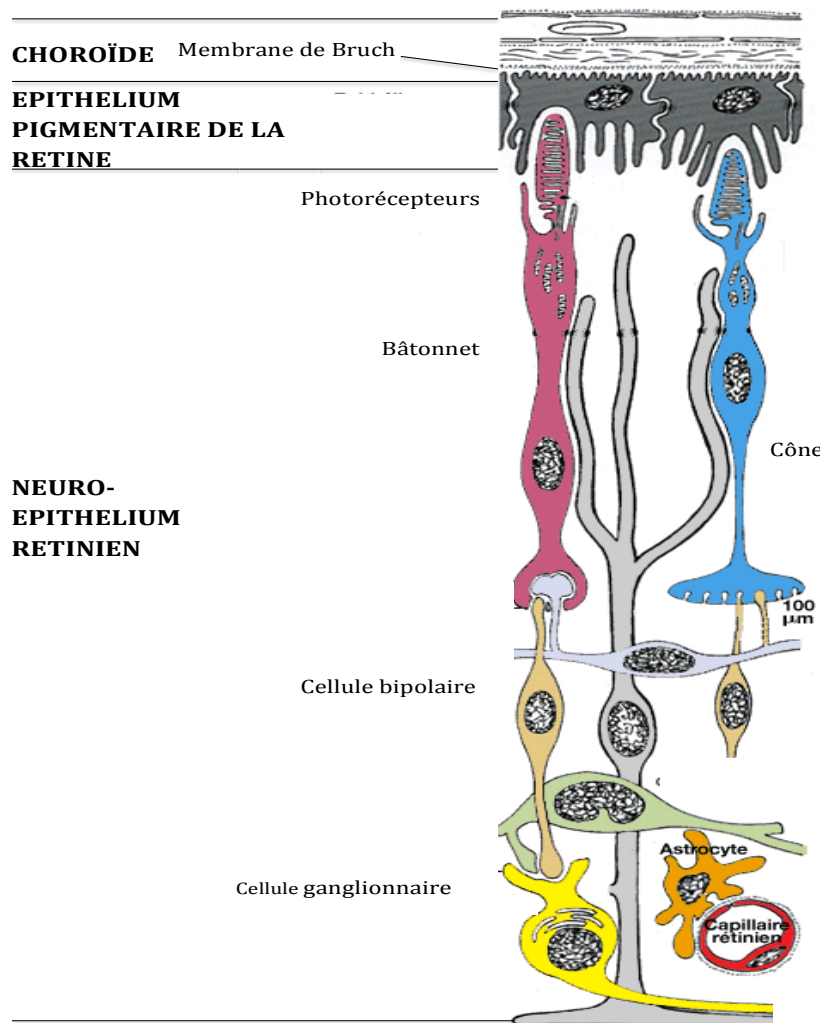


Illustration 2 : Structure de la rétine [6]

1.2.3.1 L'épithélium pigmentaire de la rétine

L'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) est l'élément le plus externe de la rétine. Il s'agit d'une couche cellulaire monostratifiée contiguë à la choroïde à l'arrière et couvrant les corps ciliaires et la face postérieure de l'iris à l'avant.

Son rôle n'est pas de nature nerveuse car les cellules qui le constituent sont des cellules épithéliales remplies de mélanosomes riches en mélanine. Mais il contribue de manière fondamentale au fonctionnement du neuro-épithélium rétinien avec :

- un **rôle d'écran** grâce à sa pigmentation : il absorbe la lumière et l'empêche de se diffuser dans l'œil ;
- un **rôle de barrière** grâce à la cohérence de ses jonctions intercellulaires ;
- un **rôle d'élimination** permanente des déchets et d'approvisionnement en nutriments et métabolites par les extrémités apicales de ses cellules.

1.2.3.2 Le neuro-épithélium rétinien

Le NER (neuro-épithélium rétinien) est la membrane sensorielle de l'œil, composée de nombreuses couches superposées de cellules photoréceptrices et nerveuses. Elle reçoit les stimulations lumineuses incidentes et les dirige vers le cerveau par ses terminaisons nerveuses regroupées en un gros faisceau, le nerf optique, qui va aboutir dans le cortex cérébral.

Il est composé de photorécepteurs (cônes et bâtonnets), de cellules bipolaires et de cellules ganglionnaires dont les axones constituent les fibres optiques qui se réunissent pour former le nerf optique.

1.2.3.2.1 Les cellules visuelles

Les cellules visuelles, appelées aussi photorécepteurs, constituent la couche la plus externe du NER. Ce sont des cellules hyperspécialisées de forme allongée. Elles sont directement en contact avec l'EPR par leurs articles externes et sont reliées au cerveau via le nerf optique. On distingue deux types de photorécepteurs : les bâtonnets et les cônes. Leur fonctionnement fait intervenir des pigments sensibles à la lumière.

Les photorécepteurs sont faits de trois parties.

- Un segment externe, situé le plus près de l'extérieur du globe oculaire, qui fait face à la choroïde et détecte les stimuli lumineux : cette partie est un empilement de disques aplatis contenant en abondance les pigments visuels.
- Un segment interne, situé à mi-longueur de la cellule, qui contient la machinerie métabolique de celle-ci avec de nombreuses mitochondries.
- Une extrémité synaptique, située le plus proche de l'intérieur du globe oculaire, qui fait face aux neurones bipolaires et transmet le signal né dans le photorécepteur sous l'effet du stimulus lumineux à la cellule suivante de la voie visuelle.

On compte entre 4 et 6 millions de cônes. Ces cellules de forme conique sont principalement regroupées au centre de la rétine, appelé la macula, qui couvre une surface de 6 mm de diamètre. Leur densité est extrême dans une petite dépression de la macula, proche du nerf optique, appelée la fovéola. Ils fonctionnent sous une lumière vive, sont sensibles aux couleurs et donnent des images nettes. Ils sont donc responsables de la vision des détails et des couleurs. La fovéola correspond au point

où la vision est la plus nette et possède la plus grande capacité discriminative (acuité visuelle à 10/10^{ème}). Il existe trois types de cônes selon qu'ils contiennent un pigment sensible au rouge, au vert ou au bleu. Ils assurent par leur densité et par leur connexion une transmission point par point de l'image rétinienne en lumière diurne (vision photopique).

Les bâtonnets sont beaucoup plus nombreux (100 millions) que les cônes et disséminés dans toute la rétine. Ces cellules, de forme cylindrique, sont principalement présentes à la périphérie de la rétine. En raison de leur grand nombre, ils subissent au niveau des cellules bipolaires beaucoup moins nombreuses, un phénomène de sommation de l'information nerveuse. Ils n'assurent en conséquence qu'une vision imprécise et floue (inférieure à 1/10^{ème}). Ils sont à l'origine de la vision périphérique (perception du champ visuel). Les images qu'ils fournissent sont incolores. Les bâtonnets sont très sensibles à la lumière et fonctionnent sous un faible éclairage, ils sont donc responsables de la vision mésopique (crépusculaire). Le pigment des bâtonnets est la rhodopsine (ou pourpre visuel) dont la fabrication est sous la dépendance de la vitamine A.

1.2.3.2.2 Les cellules bipolaires

Les cellules bipolaires constituent les premiers neurones entièrement intrarétiniens des voies visuelles.

Celles qui sont en connexion avec les cônes transmettent l'influx nerveux sans phénomène important de sommation et de concentration. Par contre, celles en connexion avec les bâtonnets transmettent l'influx de multiples cellules (15 à 20) en le réduisant à une seule information globale. Ce mécanisme explique la faible capacité discriminative liée au fonctionnement des bâtonnets.

1.2.3.2.3 Les cellules ganglionnaires

Les cellules ganglionnaires, deuxième neurone des voies visuelles, sont rétino-cérébrales et forment par leurs axones la couche des fibres optiques la plus interne du NER qui se concentre au niveau de la papille pour former le nerf optique. Le message sensoriel est ainsi transmis au cerveau.

1.2.3.3 Particularités de la région maculaire

La région maculaire est une zone située au centre de la rétine. On peut la diviser, de la périphérie au centre, en plusieurs zones délimitées par leur composition.

1.2.3.3.1 La macula

La macula est une petite zone centrale de la rétine située dans l'axe optique qui mesure de 5 à 6 mm de diamètre.

Elle se différencie de la rétine par sa couleur jaune, conséquence d'une forte concentration en deux pigments dérivés des caroténoïdes appelés pigments xanthophylles (la lutéine et son stéréo-isomère la zéaxanthine) que l'on regroupe sous le terme de pigments maculaires ; on parle de *macula lutea* en référence à cette couleur. De par sa localisation avant les récepteurs et son spectre d'absorbance, le pigment maculaire agirait comme un filtre optique qui absorbe les courtes longueurs d'onde. Cette filtration permettrait d'atténuer l'éblouissement, d'améliorer les contrastes et la vision des détails. Les caroténoïdes ayant également des propriétés antioxydantes, ces pigments protégeraient la rétine en neutralisant des espèces oxydantes toxiques. ^[7]

Cette zone de la rétine est très fine et comporte une faible densité de photorécepteurs.

La macula permet une vision centrale des détails et des couleurs. Elle est responsable d'une vision précise à l'origine de la lecture, l'écriture, la reconnaissance des détails et des couleurs.

1.2.3.3.2 La fovéa

La fovéa est une dépression de la surface interne de la rétine au centre de la macula d'un diamètre d'environ 1,5 mm.

Elle est entièrement composée de cônes serrés les uns contre les autres et totalement avasculaire. Il n'y a pas de couche ganglionnaire et bipolaire à ce niveau, de sorte que la lumière atteint directement les photorécepteurs. La fovéa est donc la zone d'acuité maximale de l'œil.

Le mode de distribution le plus fréquent du pigment maculaire consiste en un pic de concentration maximale au centre de la fovéa et une diminution progressive vers la périphérie : la zéaxanthine domine dans la fovéola (centre de la fovéa), puis diminue plus rapidement que la lutéine en périphérie ; la lutéine est donc le pigment dominant dans la zone périfovéolaire. Cependant, il est admis qu'il existe une certaine variabilité inter-individuelle de densité du pigment maculaire. ^[7] Cette composition permet une excellente vision centrale et diurne.

2. **PHYSIOLOGIE DE LA VISION** [2-5]

La perception visuelle s'accomplit en trois étapes : le rayon lumineux est amené à la rétine en subissant le phénomène de réfraction, puis il est converti en signal électrique par les cellules photosensibles de la rétine et enfin ce signal est transmis vers le cerveau par le biais du nerf optique.

2.1 Le phénomène de réfraction

Quand les rayons lumineux traversent l'œil en direction de la rétine, ils traversent une série de milieux transparents et incolores : la cornée, l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré. Ils sont ainsi soumis au phénomène de réfraction, c'est-à-dire que leur trajectoire subit une déviation à chaque passage d'un milieu à un autre de densité différente. Ceci permet de focaliser une lumière provenant d'une surface très étendue sur une petite zone de la rétine. Avant d'atteindre les photorécepteurs, la lumière devra aussi traverser la couche des cellules ganglionnaires et des neurones bipolaires, excepté au niveau de la fovéa.

2.2 La phototransduction

Le rôle de l'œil est de focaliser les rayons lumineux de l'environnement sur les bâtonnets et les cônes qui sont les cellules photoréceptrices de la rétine. Ces cellules photoréceptrices sont sensibles aux longueurs d'onde allant de 400 à 700 nm (soit le spectre de la lumière visible). Elles convertissent la lumière en influx nerveux qui sera transmis au niveau du système nerveux centrale par l'intermédiaire de neurones sensitifs.

Après avoir traversé la couche des cellules ganglionnaires et des neurones bipolaires, le stimulus lumineux arrive au niveau du segment externe des photorécepteurs où il est absorbé par le rétinol. Ce dernier est le chromophore commun aux différents pigments visuels contenus dans les photorécepteurs. Il subit

alors une modification chimique qui active le pigment visuel. Cette activation déclenche un potentiel récepteur à l'origine de la libération d'un médiateur.

2.3 Les voies visuelles

Le médiateur libéré va exciter les cellules bipolaires puis les cellules ganglionnaires par l'intermédiaire d'interneurones. Ce sont ces dernières qui combinent les signaux de plusieurs photorécepteurs et produisent le potentiel d'action qui transportera, le long du nerf optique, les informations visuelles jusqu'aux aires visuelles du cortex occipital.

PARTIE 2 :

**LA DMLA (DEGENERESCENCE
MACULAIRE LIEE A L'AGE)**

1. DEFINITION

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative rétinienne invalidante, d'évolution chronique qui se manifeste cliniquement après l'âge de 50 ans. Elle représente la principale cause de malvoyance chez l'adulte dans les pays industrialisés et la troisième cause au niveau mondial. ^[8]

Il s'agit d'une altération lésionnelle irréversible de la macula conduisant à la destruction des cellules neurosensorielles et à une baisse de l'acuité visuelle, apparaissant sur un terrain génétiquement prédéterminé, dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux. Elle associe des anomalies de l'épithélium pigmentaire (zones d'hyperpigmentation ou d'hypopigmentation) et de la rétine sensorielle ; et parfois des drusen et des néovaisseaux sous-rétiens. ^[9] Elle se manifeste par une perte progressive de la vision centrale.

2. FORMES CLINIQUES

La grande hétérogénéité des classifications rend difficile la définition des différents stades d'évolution de la pathologie. La plupart des systèmes proposés se base sur les altérations de l'épithélium pigmentaire et les différents types de drusen. La classification la plus utilisée aujourd'hui est basée sur les critères de l'étude AREDS (*Aged-Related Eye Disease Study*). Elle est fondée sur des paramètres quantitatifs comme la taille, la surface, le nombre et la répartition des drusen.

Tableau 1 : Classification internationale de la DMLA proche de celle utilisée dans l'étude AREDS (*Aged-Related Eye Disease Study*) ^[10]

Stades de la DMLA		Définition
0	0a	Pas de signes de maculopathie liée à l'âge.
	0b	Drusen miliaires < 63 µm uniquement.
1	1a	Petits drusen (≥ 63 µm) restant individualisés uniquement.
	1b	Migrations pigmentaires uniquement sans drusen séreux.
2	2a	Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou pseudodrusen réticulés.
	2b	Drusen séreux restant individualisés (≥ 63 µm) avec migrations pigmentaires.
3	3	Drusen séreux en voie de coalescence (≥ 125 µm) ou pseudodrusen réticulés, associés à des migrations pigmentaires.
4	4	Atrophie géographique ou néovascularisation choroïdienne.

Actuellement, on différencie un stade précoce appelé maculopathie liée à l'âge et un stade évolué appelé dégénérescence maculaire liée à l'âge, subdivisé en une forme atrophique ou sèche et une forme exsudative ou humide.

2.1 La maculopathie liée à l'âge ^[9]

La maculopathie liée à l'âge (MLA) est le stade précoce d'évolution de la maladie. Les premiers signes apparaissent habituellement aux alentours de cinquante ans.

L'acuité visuelle est conservée la plupart du temps. Il ne semble pas y avoir de retentissement sur la vision centrale. Cependant, quelques troubles mineurs peuvent être ressentis tels qu'une diminution de la sensibilité aux contrastes.

Les lésions restent stables pendant plusieurs années. L'évolution vers une DMLA n'est pas systématique mais leur présence constitue un risque justifiant une analyse soigneuse et une surveillance précise. ^[9] Le risque évolutif vers les stades avancés de la DMLA peut aller jusqu'à 50 % à 5 ans si les lésions sont bilatérales. ^[11]

Cette forme précoce est caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire dans la zone maculaire (hyper- ou hypopigmentation) associées ou non à des drusen. Ces anomalies sont souvent associées et intriquées.

2.1.1 Altérations de l'épithélium pigmentaire

Les altérations de l'épithélium pigmentaire sont fréquemment associées aux manifestations cliniques de son vieillissement. Il peut s'agir d'une hyperpigmentation ou d'une hypopigmentation.

L'**hyperpigmentation**, de taille et d'importance variable traduit une adaptation des cellules pigmentaires par un phénomène de migration. On retrouve souvent ces zones d'hyperpigmentation au voisinage de zones de dépigmentation. A la surface de drusen séreux, cette migration augmente les chances de développement de néovaisseaux choroïdiens.

Les zones d'**hypopigmentation** sont associées à une diminution du nombre de grains de mélanine dans les cellules épithéliales parallèlement à une augmentation de la lipofuscine. Cette dernière correspond à la forme de stockage des complexes : vitamine A, mélanine et produits de dégradation des photorécepteurs non digérés par les lysosomes. Ces plages peuvent évoluer vers des zones d'atrophie rétinienne.

2.1.2 Les drusen

Les drusen sont des dépôts blanchâtres de matériel lipidique et lipoprotéique localisés entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch. Ils correspondent aux déchets métaboliques résultant de la destruction des photorécepteurs. On distingue principalement deux types de drusen.

Les **drusen miliaires** sont présents chez 25 à 50 % des personnes de plus de 50 ans. Ils sont plus souvent considérés comme un marqueur du vieillissement maculaire que comme un signe de MLA. Cependant la limite exacte entre le vieillissement physiologique et la MLA est actuellement peu précise. Ce sont des drusen de petite taille (inférieure à 63 μm), globuleux, presque sphériques, visibles cliniquement, à bords nets, souvent nombreux et de localisation périfovéolaire. Ils correspondent à l'accumulation d'un matériel homogène hyalin, à la base des cellules de l'épithélium pigmentaire.

Les **drusen séreux** sont les marqueurs les plus caractéristiques de la DMLA. Ils peuvent résulter de l'évolution de la forme précédente et sont constitués de déchets que la rétine peine à éliminer, à cause de son vieillissement. Ils sont volumineux (taille supérieure à 125 μm), saillants, de couleur jaune pâle, à contours flous et de forme irrégulière. Ce type de drusen est en règle générale asymptomatique. Cependant, leur présence à proximité de la fovéola ou leur confluence dans la région périfovéolaire peut entraîner une diminution modérée de l'acuité visuelle, des capacités visuelles à l'obscurité et de la sensibilité aux contrastes.

La réunion de drusen séreux volumineux peut conduire à la formation d'un soulèvement cliniquement non vascularisé appelé décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde. Ce décollement est parfois associé à des migrations pigmentaires. L'évolution peut se faire vers l'apparition d'une néovascularisation choroïdienne dans 13 % des cas sur 5 ans ou, plus fréquemment, ils laissent place à une plage atrophique dans 40 à 65 % des cas. ^[12]

L'évolution des drusen vers l'atrophie ou vers l'apparition d'une néovascularisation semble fréquente même si le risque varie en fonction du type de drusen. Les drusen séreux semblent constituer un facteur de risque tant de l'atrophie que de la néovascularisation, en particulier s'ils sont associés à des migrations pigmentaires. ^[12]

2.2 La DMLA atrophique ^[9,10,12]

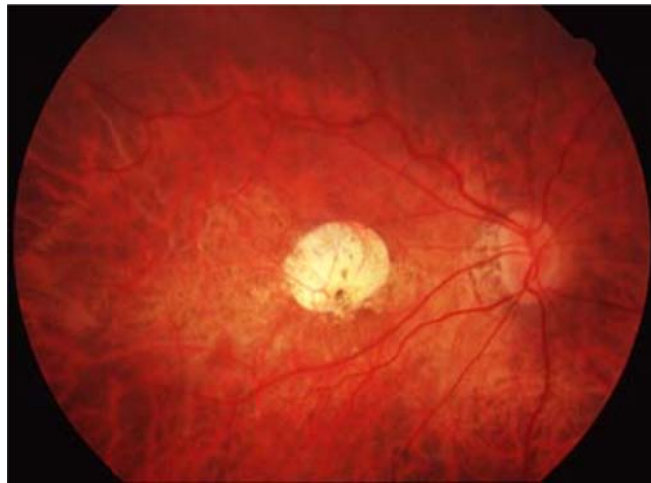


Illustration 3 : DMLA atrophique ^[13]

La forme atrophique constitue l'une des deux complications évolutives de la MLA. Dans la population générale européenne, la DMLA atrophique atteint 1,2 % des plus de 65 ans et représente ainsi plus du tiers des cas. ^[14]

Dans un premier temps, il se produit une dégénérescence progressive par apoptose des cellules de l'épithélium pigmentaire qui entraîne secondairement des altérations de la choriocapillaire puis des photorécepteurs et finalement une perte visuelle sévère. L'atrophie apparaît lorsque la perte cellulaire n'est plus compensée par l'étalement des cellules restantes qui jusque-là maintenaient la continuité épithéliale.

Cliniquement, l'atrophie s'associe à des modifications maculaires telles que les altérations pigmentaires et les drusen. La survenue d'une atrophie peut être le résultat de la régression de drusen séreux volumineux ou confluents, ou dans quelques cas, de la résorption d'un décollement de l'épithélium pigmentaire drusénoïde ou encore de l'involution de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes.

L'atrophie débute par une petite zone unique ou par des plages multiples dans la zone périfovéale. Au fur et à mesure de l'évolution, l'atrophie s'étend par le développement de nouvelles plages et par l'agrandissement ou la réunion des petites plages initiales. Le centre de la fovéa n'est atteint qu'à un stade plus tardif.

La baisse d'acuité visuelle est variable selon la localisation des plages atrophiques. Les zones d'atrophie entraînent progressivement des difficultés pour la vision de près en faible éclairément, une diminution de la sensibilité aux contrastes, un ralentissement de la vitesse de lecture et un scotome relatif puis absolu. Lorsque l'atrophie gagne le centre de la fovéa, l'acuité visuelle chute brutalement et violemment. Cependant, cette atteinte est fréquemment tardive.

Une néovascularisation choroïdienne peut survenir même aux stades précoces d'atrophie géographique.

La DMLA atrophique a longtemps été considérée comme une forme de gravité moyenne. Cependant, l'absence de thérapeutique efficace et le vieillissement de la population la rendent responsable d'un grand nombre de cas de cécité légale.

2.3 La DMLA exsudative ^[9,10,12]

La forme exsudative de la DMLA est deux fois plus fréquente que la forme atrophique dans la population européenne âgée de plus de 65 ans. ^[14]

Elle est caractérisée par la prolifération de vaisseaux néoformés provenant par angiogénèse de la vascularisation choroïdienne derrière la fovéa. Ces néovaisseaux sont à l'origine d'une diffusion de fluide dans et sous la rétine. On parle donc de forme humide. Cette diffusion entraîne un décollement de la rétine qui s'accompagne d'un œdème et d'exsudat. Les vaisseaux sanguins peuvent se rompre et entraîner une hémorragie sous-rétinienne. Le décollement empêche le contact des photorécepteurs avec l'EPR. L'alimentation de la fovéa par la circulation choroïdienne devient impossible. Cet ensemble de phénomènes est à l'origine d'une destruction rapide des photorécepteurs, entraînant ainsi une baisse d'acuité visuelle sévère et brutale ainsi qu'un scotome central définitif. Finalement, les néovaisseaux deviennent inactifs et il reste sous la fovéa une cicatrice blanche fibreuse appelée « cicatrice disciforme » qui prend peu à peu la place des cellules rétinienne.

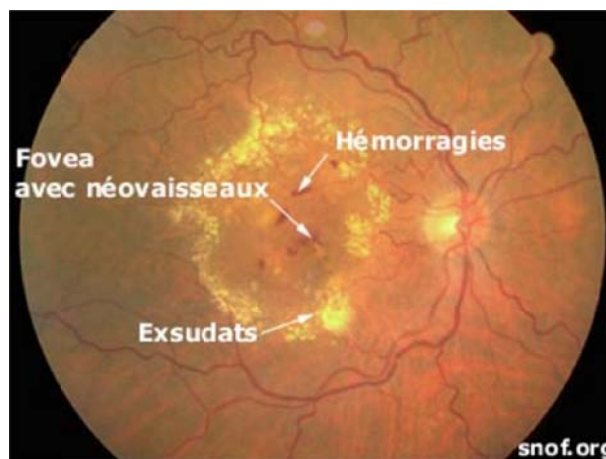
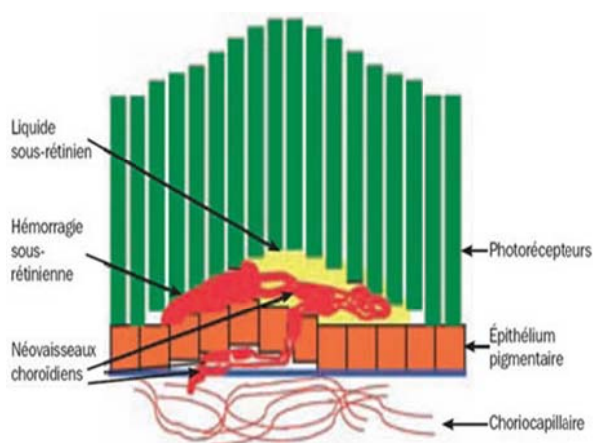


Illustration 4 : DMLA exsudative ^[13,15]

On différencie plusieurs formes de DMLA exsudative selon la localisation géographique des néovaisseaux choroïdiens (NVC) dans la macula et dans les couches rétiniennes.

Par rapport à la macula, on distingue trois formes dont le retentissement sur le pronostic visuel est différent :

- développement du néovaisseau au centre de la fovéa, on parle de NVC rétrofovéolaire (environ 81 % des cas) ^[16];
- développement du néovaisseau dans le reste de la macula, on parle de NVC juxtafovéolaire (environ 11 % des cas) ^[16] ;
- développement de néovaisseau dans la zone de la macula excluant la fovéa, on parle de NVC extrafovéolaire (environ 8 % des cas) ^[16].

Le retentissement sur la fonction visuelle est moins important en juxta et en extrafovéolaire mais sans traitement ces formes vont s'étendre en rétrofovéolaire.

Selon leur position par rapport à l'épithélium pigmentaire, l'angiographie permet de différencier trois formes de néovaisseaux.

- **NVC occultes ou rétro-épithéliaux.** Il s'agit de la forme clinique la plus fréquente (environ 75 % des formes rétrofovéolaires). Elle est typique de la DMLA exsudative. Le syndrome fonctionnel maculaire est modéré avec une baisse d'acuité visuelle associée à des métamorphopsies manifestes ou non. Les signes précurseurs de DMLA sont présents, qu'ils s'agissent de drusen ou d'anomalies de l'épithélium pigmentaire. L'évolution se fera selon quatre

modes principaux : évolution prolongée sur le mode occulte, développement d'une néovascularisation choroïdienne préépithéliale visible, accentuation du décollement de l'épithélium pigmentaire adjacent, progression vers un aspect cicatriciel atrophique ou disciforme. ^[17]

- **NVC visibles ou pré-épithéliaux.** Il s'agit d'une forme clinique très minoritaire au sein des DMLA exsudatives (environ 50 % des formes juxta- et extrafovéolaires). ^[17]
- **NVC mixtes, avec une portion visible et une portion occulte :** NVC minimalement visibles (NVC visibles occupant moins de 50 % de la taille de la lésion) et NVC à prédominance visible (NVC visible occupant plus de 50 % de la taille de la lésion). On constate 50 % de NVC mixtes à prédominance visible dans les NVC juxta et extrafovéolaires. ^[17] Les troubles fonctionnels entraînés par ce type de néovaisseaux sont précoces, marqués et souvent très évocateurs. On retrouve une baisse de l'acuité visuelle, des métamorphopsies, des xanthopsies et souvent un scotome central. Ils constituent un tournant majeur dans l'évolution de la maladie et un signe d'aggravation de la DMLA. Leur évolution est souvent plus sévère que celle des néovaisseaux choroïdiens sous-épithéliaux occultes.

3. ETIOPATHOGENIE : TROIS HYPOTHESES

L'étiopathogénie de la DMLA, complexe et multifactorielle n'est pas encore totalement comprise ; elle reste discutée. A l'heure actuelle, il est admis que l'apparition de la pathologie est favorisée par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.

Les modifications anatomiques dues au vieillissement de l'EPR, du NER, de la membrane de Bruch et de la choriocapillaire perturbent les échanges métaboliques et seraient à l'origine de la DMLA.

Actuellement, on distingue trois grandes hypothèses pathogéniques qui participent toutes au développement de la maladie.

3.1 Hypothèse oxydative [8,9,18-21]

De nombreux éléments épidémiologiques font suspecter la participation du stress oxydatif à l'étiopathogénie de la DMLA. En effet, l'augmentation du risque avec l'âge, l'influence délétère du tabac et l'action probable de l'exposition à la lumière suggèrent l'importance du stress oxydatif dans la pathogénie de la DMLA. De plus, les résultats de l'*Eye Disease Case-Control Study Group* suggèrent qu'un taux sanguin élevé en antioxydant (vitamine C, vitamine E, sélénium et caroténoïdes) est associé à un risque moindre de développer une DMLA néovasculaire. [18]

L'oxygène est un élément essentiel pour la vie mais il est aussi à l'origine de réactions d'oxydation qui altèrent les tissus et contribuent au développement de maladies liées au vieillissement. L'exposition prolongée à des réactions oxydatives conduit à des dommages biomoléculaires, à un dysfonctionnement, puis à la mort cellulaire.

Les espèces oxygénées réactives (EOR) sont des molécules très réactives qui peuvent endommager par oxydation les protéines, les acides nucléiques et les lipides. L'oxygène singulet (1O_2), une de ces EOR pouvant être générée par voie photochimique, joue un rôle important au niveau de la rétine exposée quotidiennement à la lumière.

Des caractéristiques propres à la rétine la rendent particulièrement sensible aux réactions d'oxydation.

- La pression partielle en oxygène est élevée au niveau de l'EPR, il est donc fortement oxygéné.
- La rétine renferme de nombreuses molécules photosensibilisantes ou chromophores (métabolites de la vitamine A, lipofuscine, mélanine, caroténoïdes) qui génèrent des EOR lors de leur exposition à la lumière visible.
- Les segments externes des photorécepteurs de la rétine sont riches en acides gras polyinsaturés, substrats idéals pour les réactions d'oxydation.
- La rétine est exposée de manière quotidienne à la lumière.
- La rétine a une grande activité métabolique et donc une forte densité en mitochondries. Par exemple, la phagocytose quotidienne des segments externes des photorécepteurs s'accompagne d'une génération d'EOR.

Ainsi, il est vraisemblable que la production permanente d'EOR dans la rétine contribue à ces modifications et qu'au-delà d'un certain seuil ces modifications deviennent pathologiques et donc responsables d'une altération de la vision.

La formation des EOR est physiologique, ses effets néfastes sont contrebalancés par des systèmes antioxydants et par des systèmes de réparation. Cependant, le stress cellulaire provoque une surproduction d'EOR qui peut dépasser les capacités antioxydantes des cellules. On distingue les antioxydants enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase) et les non-enzymatiques (acide ascorbique, α -tocophérol, caroténoïdes, zinc) dont la production dépend des apports alimentaires. Il existe une interaction dynamique et synergique entre les antioxydants d'origine alimentaire. En plus de leur rôle antioxydant, les caroténoïdes du pigment maculaire (lutéine et zéaxanthine) agissent comme des verres polarisants en filtrant la lumière bleue potentiellement toxique.

Le vieillissement est associé à une forte diminution des concentrations sériques en antioxydants et prédispose donc les personnes âgées aux dommages oxydatifs. Des études ont montré que cette diminution est plus importante dans les yeux atteints par la DMLA.

Enfin, d'autres études démontrent que des EOR, comme le peroxyde d'hydrogène et l'anion superoxyde, sont capables de stimuler la libération du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dans différents tissus dont l'épithélium pigmentaire. Ainsi, le stress oxydant pourrait être en partie responsable de la néovascularisation de la choriocapillaire. ^[18]

3.2 Hypothèse inflammatoire ^[8,9,20]

L'implication de l'inflammation dans la DMLA est progressivement étayée non seulement comme conséquence de la maladie, mais aussi comme un des facteurs initiaux. Des résultats de recherches récentes ont montré des réactions inflammatoires locales et l'activation des facteurs du complément dans les yeux présentant une DMLA.

De nombreuses études vont dans le sens de la théorie inflammatoire en mettant en évidence la présence de molécules de l'inflammation (immunoglobulines, fibrinogène, vitronectine) dans les drusen, la présence de cellules inflammatoires (cellules dendritiques, macrophages, leucocytes, mastocytes, polynucléaires) au sein de la membrane des néovaisseaux, au bord des zones d'atrophie de l'EPR, dans la membrane de Bruch et la présence d'auto-anticorps dans la rétine des patients atteints.

La mise en évidence d'un allèle de susceptibilité modifiant le facteur H du complément a accru la crédibilité des théories immunitaires comme élément pathogénique potentiel de la DMLA. Ce facteur est un inhibiteur de la voie alterne du complément dont la mutation entraîne l'apparition d'une inflammation chronique au sein de l'EPR et de la choroïde. Cette inflammation chronique provoque l'altération des cellules de l'EPR et favorise la formation de drusen et d'atrophie rétinienne. La mutation du gène codant pour la protéine H du complément est associée à une augmentation du risque d'apparition d'une DMLA de 2,5 à 6 fois plus important et serait impliquée dans 40 à 50 % des cas. ^[8]

Les débris (« *basal laminar deposits* ») qui s'accumulent dans l'espace extracellulaire entre les cellules de l'EPR et la membrane de Bruch initient un signal

pro-inflammatoire. Des cytokines et d'autres médiateurs pro-inflammatoires sont libérés et entraînent l'activation de la cascade des facteurs du complément. Ainsi, un stimulus inflammatoire chronique pourrait favoriser la formation des drusen. Cette hypothèse est appuyée par le fait que les drusen contiennent des protéines qui sont reliées au processus inflammatoire, dont la CRP (*C-reactive protein*), la vitronectine, la 1-antichymotrypsine, les composants amyloïdes P et le fibrinogène. On pense que ces composants des drusen déclenchent la cascade du complément : une réaction physiologique aux corps étrangers, aux cellules mortes ou aux fragments de cellules.

Les cellules inflammatoires et l'épithélium pigmentaire altérés synthétisent par ailleurs des facteurs de croissance, notamment le VEGF qui est impliqué dans l'apparition des néovaisseaux choroïdiens.

3.3 Hypothèse vasculaire [9,22,23]

Une anomalie de la circulation choroïdienne serait une des hypothèses qui pourrait conduire au développement de la DMLA. En effet, la circulation rétinienne se situant dans les couches internes de la rétine, les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire reçoivent leur apport en oxygène et en métabolites à partir de la circulation choroïdienne.

Cependant, le vieillissement provoque une augmentation de la rigidité de la sclère et de la paroi vasculaire choroïdienne, entraînant une augmentation de la résistance des vaisseaux choroïdiens. Cette résistance conduit à une altération du débit choroïdien. L'approvisionnement sanguin des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire rétinien devient ainsi anormal et perturbe le fonctionnement de la rétine, entraînant sa détérioration.

La circulation choroïdienne est aussi la seule voie d'élimination des produits issus des échanges métaboliques entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Son altération mène aussi à l'accumulation de déchets et donc à la formation des drusen et à l'altération de l'intégrité anatomique des cellules de l'épithélium pigmentaire.

L'altération du débit sanguin au niveau de la circulation choroïdienne contribue également au processus de néovascularisation caractérisant la DMLA. Chez les

patients atteints, il a été observé une diminution du flux sanguin choroïdien. Cette diminution conduit à une ischémie et une hypoxie qui pourraient jouer un rôle dans le développement des néovaisseaux. En effet, on a constaté que quel que soit l'endroit du corps, l'angiogénèse est souvent déclenchée par les phénomènes d'ischémie et d'hypoxie qui entraînent la libération des médiateurs de la néovascularisation. On a aussi remarqué que les paramètres circulatoires du sang d'origine choroïdienne au niveau de la fovéa diminuent proportionnellement à une augmentation de la sévérité de la DMLA.

Cependant, une diminution du débit n'est pas à coup sûr un reflet de la DMLA car il se produit, dans la rétine, des changements liés au vieillissement qui pourraient mener à une diminution du flux sanguin choroïdien (diminution de la densité des photorécepteurs et du volume cytoplasmique des cellules épithéliales). Une diminution du nombre de cellules viables dans la rétine et la choroïde pourrait entraîner une diminution de la demande métabolique et, par conséquent, une diminution des flux sanguins de la choroïde et de la rétine à la fois.

4. EPIDEMIOLOGIE

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la DMLA est la première cause de cécité légale dans les pays industrialisés après l'âge de 50 ans, et la troisième cause de perte de vision centrale, toutes régions et tous âges confondus. ^[8]

Dans toutes les études épidémiologiques réalisées à ce jour en Occident, la prévalence de la DMLA augmente de manière exponentielle avec l'âge, principal facteur de risque. Elle touche moins de 1 % de la population d'origine caucasienne dans la sixième décennie de la vie, 10 % des sujets après l'âge de 80 ans, plus de 15 % de la population dans la neuvième décennie. ^[24] La plupart des études montrent que la prévalence, l'incidence et la progression de toutes les formes de DMLA ou de maculopathie augmentent avec l'âge.

Dans l'étude EUREYE (*European Eye Study*), le taux de prévalence dans une population européenne de 65 ans ou plus issue de 7 pays différents est de 3,32 % pour l'ensemble des formes exsudatives et atrophiques, avec un rapport d'environ 2 formes exsudatives pour une forme atrophique, les formes mixtes étant considérées comme des DMLA exsudatives. ^[24] Si on applique les résultats de la méta-analyse de Friedman à la population française en 2005, on constate qu'environ 600 000 sujets sont atteints de la DMLA, soit 3 % des 21 millions de personnes âgées d'au moins 50 ans résidant en France. ^[9] La prévalence de la maladie a augmenté ces dernières années et l'augmentation devrait se poursuivre en raison de l'allongement de l'espérance de vie. Ainsi, aux Etats-Unis, on estime qu'entre 2000 et 2020, le nombre de patients atteints de DMLA ou de maculopathie liée à l'âge, devrait passer de 35 à 53 millions, soit une augmentation du nombre de cas de près de 53 %. ^[25]

Dans l'étude prospective POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age), on constate que l'existence d'une MLA entraîne un risque important de développer une DMLA à 3 ans (*odds ratio* de 78). ^[24] Dans *The Blue Mountains Eye Study*, le risque à 5 ans de développer une DMLA est multiplié par 8 en présence d'hyperpigmentation, par 6 en présence de drusen séreux et par 13,5 lorsque la surface occupée par les drusen est supérieure ou égale à la moitié du disque optique. Ces anomalies précoces sont fréquentes dans la population âgée. Ainsi, dans l'étude EUREYE, 36,5 % des participants à l'étude comportaient au fond d'œil des drusen séreux et isolés de 63 µm à 125 µm ou des anomalies pigmentaires isolées. ^[9]

5. FACTEURS DE RISQUES

La DMLA est une affection multifactorielle évoluant probablement sur une base génétiquement déterminée mais aussi soumise à l'influence d'autres facteurs environnementaux exogènes. L'association de plusieurs facteurs de risques pourrait expliquer la différence dans les phénotypes de la maladie. Il est important de souligner que certains facteurs environnementaux sont influencés par des modifications du mode de vie et donc accessibles à des tentatives de prévention. ^[8] Les facteurs de risques de la DMLA peuvent être séparés en facteurs inévitables, comme l'âge et certains facteurs d'origine génétique, et les facteurs évitables comprenant les facteurs environnementaux.

5.1 Facteurs constitutionnels

Ces facteurs constitutionnels sont inévitables ; la prévention ne pourra pas réduire leur rôle.

5.1.1 Age ^[26]

L'âge est le principal facteur de risque de la DMLA car, comme son nom l'indique, la DMLA est liée au processus de vieillissement de la rétine.

Même si les chiffres de prévalence de la DMLA varient selon la définition utilisée, il est évident que la probabilité de développer cette pathologie augmente considérablement avec l'âge.

Toutes les études montrent que la prévalence, l'incidence et la progression de toutes les formes de DMLA augmentent rapidement avec le vieillissement.

5.1.2 Antécédents familiaux et facteurs génétiques

La DMLA étant une maladie polygénique et multifactorielle, l'étude des facteurs génétiques est rendue difficile. En effet, dans la plupart des maladies d'origine génétique, les équations « mutation = individu malade » ou « absence de mutation = individu sain » sont applicables. Or, dans le cas de la DMLA, il n'existe pas de mutations causales de la maladie dans un modèle monogénique. L'expressivité variable de la maladie conduit donc à chercher des facteurs de prédispositions.^[12] Ces dernières années, de nombreuses recherches ont permis de mettre en évidence des gènes de susceptibilité. Le polymorphisme de ces gènes est en général de type SNP (*Single-Nucleotids Polymorphism*), c'est-à-dire qu'il n'affecte qu'une paire de bases.

L'identification de ces gènes est difficile car leur effet est souvent limité individuellement et dépendant de l'interaction avec d'autres gènes ainsi que de facteurs environnementaux. De plus, il s'agit par définition d'une maladie d'expression tardive, ce qui restreint les études familiales, les parents des patients étant souvent décédés et les descendants étant souvent indemnes en raison de leur trop jeune âge. Cependant, les études de jumeaux et de parents au premier degré de sujets atteints de DMLA mettent en évidence un risque accru de développer la maladie, suggérant ainsi une prédisposition génétique.^[26]

Tableau 2 : Evaluation du risque relatif d'être atteint de DMLA (un cas dans la famille versus aucun cas dans la famille)^[27]

Auteur	Nombre de patients	Odds ratio
Hyman, 1983	228 DMLA et 237 contrôles	× 2,9
Silvestri, 1994	36 DMLA et 36 contrôles	× 19,3
Seddon, 1997	119 DMLA et 72 contrôles	× 2,4
	78 DMLA exsudatives	× 3,1
Smith, 1998	3 654 individus au total	× 3,9
Klaver, 1998	87 individus au total	× 4,2

Ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés pour identifier des gènes éventuellement impliqués dans le processus pathologique. De très nombreux gènes semblent jouer un rôle dans le risque de transmission ou de survenue d'une DMLA. [26] Récemment, des facteurs de prédisposition génétique ont été démontrés.

- **Le gène de l'apoprotéine E**

L'apoprotéine E tient un rôle essentiel dans le métabolisme et le transport des lipides plasmatiques et tissulaires du système nerveux. Elle est associée à la survenue d'accident cardio-vasculaire et à certaines rétinopathies héréditaires. Le gène existe sous 3 allèles ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$) desquels découle la biosynthèse des 3 isoformes existants. $\epsilon 4$ aurait un effet protecteur et $\epsilon 2$ un effet délétère. [26]

- **Le gène responsable de la production d'une protéine appelée *complement factor H (CFH)***

Le facteur H du complément est impliqué dans la régulation de la voie alterne du complément et agit en modulant la réponse inflammatoire en protégeant l'organisme d'une activation incontrôlée du complément. Ce gène présenterait un grand polymorphisme. En effet, on a observé que la substitution de l'acide aminé histidine par la tyrosine en position 402 de la protéine codée par ce gène entraîne la formation d'un variant appelé Y402H. Les données actuelles suggèrent que les sujets ayant hérité d'un parent (hétérozygote) du gène CFH modifié (Y402H) auraient 2 à 4 fois plus de risque de développer la pathologie, et que si ce sont les deux parents (homozygote) qui transmettent le gène modifié, le risque est accru de 5 à 7 fois. Les modifications du gène CFH pourraient être responsables de 20 à 50 % du risque global de développer une DMLA. [28]

- **Le gène codant pour le facteur B du complément et le gène codant pour le composant 2 (C2) du complément**

C2 active la voie classique et le facteur B la voie alterne du complément. Ces deux gènes ont été mis en évidence sur le bras court du chromosome 6, à 500 paires de bases l'un de l'autre. Ces gènes peuvent contenir un haplotype à risque (H1) et deux haplotypes protecteurs (H10 et H7) contre la survenue de la DMLA. La présence de ces haplotypes, H10 et H7, confère un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA, avec un *odds ratio* respectif de 0,45 et 0,36. [28]

- **Le gène codant pour le composant 3 (C3) du complément**

C3 est le pivot des voies alterne et classique : après sa lyse par la C3 convertase, les fragments C3a et C3b vont permettre d'assembler le complexe d'attaque membranaire et de recruter les lymphocytes. Dans la DMLA, on retrouve le C3 dans les drusen, le NER, l'EPR et la choroïde. Deux variants codant seraient fortement associés à la DMLA : R102G et P314L. Le risque de DMLA attribuable à ces deux variants a été estimé à 14,6 % dans la *Rotterdam Study*. [29]

- **Les gènes LOC387715/ARMS2, HTRA1 et PLEKHA1**

Ces trois gènes, très proches les uns des autres, ont été identifiés dans la région 10q26 du chromosome 10 mais il est encore difficile d'identifier la vraie source de l'association avec la DMLA en raison de la proximité de ces gènes. On a identifié un polymorphisme de type SNP sur ces 3 gènes. Ces variants constitueraient des gènes majeurs de susceptibilité associés à la survenue d'une DMLA. [28]

La présence d'un ou plusieurs gènes ne suffit pas à expliquer la diversité des phénotypes de la DMLA. Les interactions entre les gènes, l'âge, les facteurs nutritionnels et environnementaux, contribuent aux divers phénotypes, à la différence de fréquence d'apparition de l'affection, et aux différences d'âge de survenue de la DMLA. L'hérédité de la DMLA apparaît très hétérogène et laisse supposer l'existence de plusieurs autres gènes. Le génotype simplifié permettra certainement, dans un avenir proche, d'identifier les individus à plus haut risque de DMLA et ainsi d'envisager une stratégie préventive plus appropriée.

Cependant, une prédisposition familiale ne signifie pas nécessairement une cause génétique. Il existe d'autres possibilités : les risques environnementaux partagés par toute la famille, ou bien, une combinaison de gènes et de risques environnementaux partagés.

5.1.3 Sexe

Il est difficile de savoir si le sexe est un facteur de risque de la DMLA. En effet, de nombreuses études présentent des résultats contradictoires concernant le risque plus important de DMLA chez la femme. De plus, ce rôle est difficile à préciser, car la différence d'espérance de vie entre les hommes et les femmes constitue un biais. [24]

Cependant, certaines études montrent une différence de prévalence de la maladie entre les femmes et les hommes.

- La NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*), portant sur trois populations américaines d'origine différente (afro-américaine, caucasienne, latino-américaine) indique que la prévalence de MLA est plus importante chez les femmes afro-américaines et caucasiennes que chez les hommes de la même origine ethnique. Pour le groupe latino-américain, la tendance va dans le même sens mais les résultats ne sont pas suffisamment significatifs. [24]
- La *Beaver Dam Eye Study* montre que l'incidence de la MLA est environ le double chez les femmes de plus de 75 ans par rapport aux hommes de la même tranche d'âge (1,2 % contre 0,6 %). [24,30]
- L'*Age-Related Eye Disease Study* constate aussi une prévalence accrue chez les femmes pour les stades précoces de DMLA. [26]

Cette prédisposition à la DMLA des femmes pourrait résulter de plusieurs facteurs dont la perte de l'effet protecteur des estrogènes après la ménopause. En effet, il a été montré que des femmes utilisant un traitement hormonal substitutif de la ménopause seraient protégées contre la survenue d'une DMLA. [9]

Cependant, le fait que les femmes soient plus atteintes que les hommes n'est pas une évidence ; en revanche, leur longévité accrue explique le plus grand nombre de femmes vues en consultation souffrant de DMLA. [26]

5.1.4 Origine ethnique

Il existe des variations importantes en terme de prévalence, d'incidence et de formes cliniques selon les populations. De nombreuses études ont examiné la relation entre la DMLA et l'origine ethnique.

Selon l'étude MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), entre 45 et 85 ans, la prévalence de la DMLA varie selon l'origine ethnique : 2,4 % chez les sujets mélanodermes, 4,2 % chez les hispaniques, 4,6 % chez les asiatiques et 5,4 % chez les sujets blancs. La plus faible prévalence de la DMLA chez les mélanodermes a été confirmée par d'autres études. ^[24] En effet, pour la *Baltimore Eye Survey*, la DMLA est à l'origine de 30 % des cécités bilatérales chez les sujets blancs et de 0 % chez les sujets noirs. ^[26]

Les populations d'origine hispanique, nombreuses aux Etats-Unis, ont également une prévalence plus basse des stades avancés de DMLA que les sujets non hispaniques. ^[26]

Il n'y a pas de données suffisantes pour apprécier la prévalence de la DMLA dans les populations asiatiques. ^[26]

Les sujets caucasiens sont donc considérés comme plus à risque de développer une DMLA que les sujets d'origine africaine. ^[26] Ces différences peuvent s'expliquer par des différences de susceptibilité génétiques entre les races mais aussi par des différences de concentration en mélanine choroïdienne. ^[9]

5.1.5 Facteurs oculaires

5.1.5.1 Couleur de l'iris

La couleur de l'iris a aussi été évoquée. Les taux élevés de mélanine oculaire pourraient être protecteurs contre les atteintes du stress oxydatif dues à la lumière, car la mélanine a une action antioxydante. Les iris foncés protégeraient donc probablement mieux la rétine que les iris bleue contre les dommages liés à la lumière. Cette notion sur les iris sombres rejoint celle des facteurs ethniques. ^[10] Cependant, il est plus probable que ce soit la diminution de la couleur de l'iris avec l'âge qui augmente le risque de DMLA, plus que la couleur claire de l'iris elle-même. ^[9]

Des résultats contradictoires sont retrouvés sur l'association entre couleur et risque de DMLA.

- *The Blue Mountains Eye Study* (BMES) montre un risque augmenté pour la MLA chez les sujets présentant un iris clair. ^[9] En effet, dans cette étude, un iris de couleur bleue est associé à un risque de 1,45 et 1,69 fois plus important de développer respectivement une MLA et une DMLA qu'un iris marron. ^[31] L'examen des mêmes individus cinq et dix ans plus tard n'a pas permis de confirmer une association entre DMLA et couleur de l'iris.
- *The Los Angeles Latino Eye Study* (LALES) indique que les iris clairs ont un risque accru de développer une DMLA atrophique (77 % pour les yeux clairs contre 23 % pour les yeux foncés), et même un risque de progression de la maladie augmenté (58 % pour les yeux clairs contre 36 % pour les yeux foncés). ^[32]

5.1.5.2 Hypermétropie

L'hypermétropie est un défaut optique dans lequel les rayons lumineux provenant de l'infini convergent en un point situé en arrière du plan rétinien. L'hypermétrope voit les objets lointains et proches de façon nette grâce à l'accommodation. Cette dernière entraîne néanmoins des fatigues visuelles, plus importantes en vision de près. ^[5]

L'association de la DMLA avec une hypermétropie a été évoquée dans plusieurs études.

- L'étude AREDS montre une association significative entre hypermétropie et DMLA avec une *odds ratio* de 2,3 (IC 95 %, 1,67-3,20, $p \leq 0,01$). ^[24]
- *The Eye Disease Case-Control Study* (EDCCS) mentionne aussi une association entre hypermétropie et DMLA exsudative avec un *odds ratio* de 1,5. ^[24]
- Une association entre hypermétropie et augmentation de la prévalence de la MLA et de la DMLA avec un *odds ratio* de 1,09 est aussi retrouvée dans *The Rotterdam Study*. ^[32]
- Dans *The Blue Mountains Eye Study* (BMES), une hypermétropie de modérée à élevée double le risque de DMLA précoce (OR=2,0; IC 95 %, 1,2-3,4). ^[32]

Le mécanisme le plus souvent évoqué pour expliquer la relation entre hypermétropie et DMLA est basé sur la constatation d'une sclère plus épaisse, plus compacte et plus rigide dans les yeux hypermétropes. Cette rigidité augmenterait la résistance de l'écoulement veineux choroïdien ; un débit plus lent pourrait alors altérer le fonctionnement de l'EPR. ^[32]

5.2 Facteurs environnementaux et liés au mode de vie

Ces facteurs sont pour la plupart évitables ; un effort de prévention permettrait d'en réduire les conséquences. Leur action est à mettre en relation avec le stress oxydatif par augmentation des radicaux libres ou par réduction des antioxydants circulants.

5.2.1 Tabagisme

Le tabagisme est actuellement le facteur de risque environnemental le plus consensuellement admis, avec souvent un effet dose. ^[24] On le classe en troisième position dans les facteurs de risques de la DMLA, après l'âge et les facteurs familiaux. ^[10] En effet, la plupart des études épidémiologiques montre une association positive forte entre les formes exsudatives et atrophiques de DMLA et le tabagisme. ^[26]

Il est le plus souvent associé aux formes avancées (DMLA avec néovaisseaux choroïdiens ou forme atrophique) ; son association avec les formes débutantes n'est pas toujours établie. Le tabagisme joue probablement sur les mécanismes angiogéniques et apoptiques à l'origine de l'apparition de la DMLA néovasculaire et de l'atrophie géographique. ^[33]

D'après l'étude EUREYE, les fumeurs ont un risque de développer une DMLA exsudative de 2,56 (IC 95 %, 1,36-4,84) et de 4,81 (IC 95 %, 2,08-11,08) pour la forme atrophique. Dans cette étude, le risque est de 1,28 pour les fumeurs ayant arrêté depuis plus de 20 ans. ^[33]

Dans l'étude POLA, il apparaît également une association significative entre tabac et DMLA : le risque relatif est de 3,6 pour les fumeurs et de 3,2 pour les anciens fumeurs. [34] Il semble donc que le risque des anciens fumeurs diminue en fonction de la durée de la période de sevrage.

La *Nurse Health Study* démontre que les femmes qui fument plus de 25 cigarettes par jour ont un risque relatif de 2,4, et celles qui sont d'anciennes fumeuses ont un risque relatif de 2 de survenue de DMLA comparé aux femmes qui n'ont jamais fumé. Ces résultats sont valides quelle que soit la forme de DMLA. [26]

Tableau 3 : Risque associé au tabac dans la DMLA [24]

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

ND: Non déterminé.

En réduisant les antioxydants circulants, le tabagisme diminue les taux d'enzymes antioxydantes présentes au niveau de la rétine, ce qui altère la protection vis-à-vis des radicaux libres produits lors de l'exposition à la lumière. De plus, la fumée de cigarette contient de nombreux antioxydants à l'origine d'un stress oxydant. D'autres mécanismes pourraient être impliqués, tels que l'altération du flux sanguin choroïdien et l'influence du tabagisme sur les taux de facteur H du complément. Enfin, la nicotine aurait un effet important sur le développement des néovascularisations choroïdiennes. [9]

Ce lien avec le tabagisme reste un fait important, d'autant que ce facteur de risque est fréquent et accessible à la prévention. La plupart des patients examinés actuellement en consultation de DMLA n'ont jamais fumé. Dans l'avenir, on peut cependant craindre une majoration de l'incidence de la maladie, lors du vieillissement

des classes d'âge pour lesquelles le tabagisme est fréquent, en particulier dans la population féminine. [9]

5.2.2 Facteurs nutritionnels

Dans la population occidentale, il est courant d'observer un déséquilibre des apports nutritionnels résultant d'une augmentation de la consommation de lipides saturés et « trans », de sel, de glucides simples et d'une carence en vitamines, oligo-éléments, oméga-3, fibres, nutriments antioxydants.

Les caroténoïdes, les vitamines, les oligo-éléments et les lipides représentent les principales thématiques abordées dans les études nutritionnelles portant sur la DMLA.

5.2.2.1 Caroténoïdes

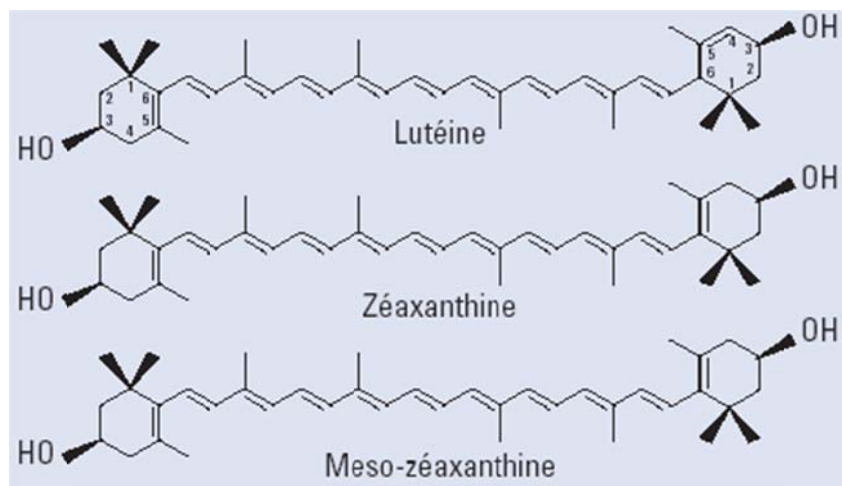


Illustration 5 : Structures chimiques de la lutéine, de la zéaxanthine et de la mésozéaxanthine [10]

La lutéine, la zéaxanthine et la mésozéaxanthine sont les seuls caroténoïdes retrouvés dans la rétine. Leur concentration est croissante en se rapprochant de la macula (concentration 500 fois plus importante que dans tout autre tissu de l'organisme). Ces caroténoïdes xanthophylles constituent le pigment maculaire et sont responsables de l'apparence jaune de la macula.

Leur rôle est un effet antioxydant associé à la filtration de la lumière bleue qui peut causer des dommages sur la rétine. Le pic d'absorption du pigment maculaire étant autour de 460 nm, il correspond au spectre d'absorption de la lumière bleue et

arrête donc environ 40 % de cette lumière avant qu'elle n'atteigne les photorécepteurs. [24]

L'alimentation est la seule source en lutéine et en zéaxanthine car elles ne sont pas synthétisées par l'organisme. La lutéine se trouve principalement dans les légumes à feuilles vertes (chicorées, endives, épinards, salades), le soja vert et la mangue. La zéaxanthine est quant à elle présente dans le maïs doux, la pêche, les courges, les pépins d'agrumes. [35] Elles sont toutes les deux présentes dans le jaune d'œuf. La densité du pigment maculaire est corrélée à la consommation de ces deux caroténoïdes et à leur concentration plasmatique. [36]

Tableau 4 : Teneur en lutéine et en zéaxanthine de quelques aliments (d'après le laboratoire Théa)

Produits	mg/100g
Chou frisé	39,5
Epinard	12
Brocoli	2,4
Courgette	2,1
Maïs doux	1,8
Petit pois	1,3

Une diminution de la densité du pigment maculaire dans les rétines à haut risque de DMLA suggère un effet protecteur de celui-ci vis-à-vis de cette maladie. De nombreuses études ont évalué les relations entre les caroténoïdes et la DMLA.

- L'étude française POLA a évalué l'apport en caroténoïdes dans la cohorte étudiée en dosant la lutéine et la zéaxanthine plasmatique par chromatographie en phase liquide. Après ajustement, le quintile le plus élevé pour la concentration de zéaxanthine plasmatique est associé à un risque moins élevé de développer une DMLA (*odds ratio* = 0,07, IC 95 % : 0,01-0,58, p=0,005). De plus, l'étude montre une association entre le risque de développer une DMLA et les taux plasmatiques de lutéine et de zéaxanthine (*odds ratio* = 0,21, IC 95 % : 0,05-0,79, p=0,01). [37]
- En comparant les sujets ayant une alimentation riche en lutéine et en zéaxanthine à ceux ayant des apports bas, l'étude AREDS montre un risque de

développer une DMLA ou une MLA inversement associé aux apports alimentaires en lutéine et en zéaxanthine. Le risque relatif est de 0,65 (IC 95 %, 0,45-0,93) pour la DMLA exsudative, de 0,45 (IC 95 %, 0,24-0,86) pour la DMLA atrophique, et de 0,73 (IC 95 %, 0,56- 0,96) pour la MLA. [38]

- Une plus faible incidence de la DMLA chez les sujets ayant des apports élevés en lutéine et en zéaxanthine est aussi mise en évidence dans *The Blue Mountains Eye Study* (BMES).

5.2.2.2 Antioxydants et zinc

5.2.2.2.1 Principales substances antioxydantes [39]

- **La vitamine C ou acide ascorbique**

Elle possède un rôle antioxydant grâce au caractère fortement réducteur de l'acide L-ascorbique qui forme avec ses dérivés un système redox réversible. Elle participe ainsi à la neutralisation des radicaux libres. Elle régénère aussi la vitamine E grâce à son rôle de cofacteur enzymatique.

- **La vitamine E ou tocophérol**

Ce composé lipophile possède un rôle antioxydant grâce à sa capacité à capter et à stabiliser l'électron célibataire des radicaux libres. La vitamine E protège ainsi les lipides membranaires, les lipoprotéines et les dépôts lipidiques. Elle est présente dans la rétine sous forme d' α -tocophérol.

- **Le zinc**

Il s'agit du cofacteur de nombreuses enzymes impliquées dans la protection contre le stress oxydatif (catalase, superoxyde dismutase). Il se fixe aussi sur des sites spécifiques de certaines molécules et les protègent ainsi de l'oxydation.

- **Le sélénium**

Cet oligo-élément possède un effet antioxydant par sa liaison à certaines protéines ou sous-unités protéiques (exemple de séléno-protéines : la glutathion peroxydase qui réduit les peroxydes comme H_2O_2 , les peroxydes lipidiques). Le sélénium s'opposerait aussi aux effets toxiques des substances oxydantes sur l'ADN.

5.2.2.2 Rôle des ces antioxydants dans la DMLA ^[24,40]

Plusieurs études ont montré l'intérêt des antioxydants dans la prévention de la DMLA. Le rapport N°8 de l'AREDS établit une association significative entre l'apport alimentaire d'antioxydants (vitamine C, vitamine E et bêta-carotène) et de zinc et la diminution du risque de DMLA exsudative comparé au placebo, avec un *odds ratio* de 0,72 (IC 99 %, 0,52-0,98, p=0,007). Si l'analyse ne porte que sur la seule prise d'antioxydants, elle n'est plus significative, avec un *odds ratio* de 0,80 (IC 99 %, 0,59-1,09, p=0,07). Cependant, l'association reste significative en comparant l'apport de zinc *versus* placebo, avec un *odds ratio* de 0,75 (IC 99 %, 0,55-1,03, p=0,02). Le risque à 5 ans d'évoluer vers une DMLA exsudative est diminué de 25 % pour les patients des groupes 3 et 4 de l'AREDS prenant une supplémentation en antioxydants et zinc.

Cette même analyse appliquée à la DMLA atrophique n'est pas significative, même si une tendance allant dans le même sens semble se détacher. Le petit nombre de cas de DMLA atrophique par rapport au nombre de cas de DMLA exsudative (257 *versus* 592) fait perdre de la puissance à l'analyse des résultats. En effet, concernant la DMLA atrophique, la puissance de l'étude pour démontrer une différence statistiquement significative entre groupe traité et placebo avec un *odds ratio* de 0,75 n'est que de 40 %.

Les résultats de l'étude AREDS soulignent donc l'intérêt d'une supplémentation en vitamines et antioxydants pour les patients ayant une MLA ou une DMLA.

5.2.2.3 Acides gras polyinsaturés oméga-3

L'homme est dépendant des apports alimentaires en acide linoléique et linoléinique (acides gras essentiels). Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne sont synthétisés *de novo* à partir d'acides gras essentiels d'origine nutritionnelle. Dans la rétine, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne apparaissent principalement sous forme de phospholipides membranaires. Les principaux représentants de la classe des oméga-3 sont l'acide docosa-hexaénoïque (DHA) et l'acide éicosa-pentaénoïque (EPA). ^[24]

Les acides gras polyinsaturés représentent environ 50 % des acides gras de la bicouche lipidique des segments externes des photorécepteurs, et le DHA environ 50 % des phospholipides des bâtonnets. ^[24]

Le DHA possède plusieurs rôles au niveau de la rétine :

- rôle structurel : c'est un constituant majeur de la membrane des disques des segments externes des photorécepteurs ;
- rôle fonctionnel : il permet de régénérer la rhodopsine après isomérisation et augmente l'activité de la lipase acide lysosomale qui dégrade les lipides lors de la digestion des segments externes ;
- rôle protecteur : activité anti-inflammatoire, anti-angiogénique, antioxydante et anti-apoptique. ^[35]

La principale source alimentaire de DHA est la chair des poissons gras des mers froides. Des études ont montré que dans certains pays, comme le Japon, où la consommation de poisson est élevée, il existait une moindre prévalence de la DMLA avec des formes exsudatives sans drusen. De même en Islande, pays gros consommateur de poisson gras des mers froides, les formes exsudatives avec drusen sont rares et les formes atrophiques sont fréquentes. Or, la physiopathologie indique que les drusen sont la résultante des premières étapes de la maladie, dans lesquelles les lipides sont impliqués. ^[41]

De nombreuses études épidémiologiques ont été conduites sur ce sujet. Les plus récemment publiées sont l'étude POLA et l'étude AREDS. De manière générale, ces études montrent une réduction de la DMLA de 30 à 60 % chez les forts consommateurs de DHA. Il est donc très probable que le DHA possède un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA.

5.2.2.4 Acides gras monoinsaturés, acides gras saturés et cholestérol, implication de l'obésité

Le rapport N°22 de l'AREDS montre que des apports alimentaires élevés en acides gras monoinsaturés, acides gras saturés et cholestérol sont significativement associés à un risque de DMLA exsudative. ^[24] De même, un taux élevé de cholestérol HDL (High density lipoprotein) est associé à un risque accru de DMLA pour la POLA Study et la Rotterdam Study. ^[26] Les études histopathologiques vont dans le même sens car elles montrent que les acides gras et le cholestérol s'accumulent avec l'âge dans la membrane de Bruch en formant des dépôts qui peuvent interférer avec le fonctionnement normal de l'EPR et favoriser le développement de la MLA. ^[9]

Par ailleurs, il a été établi que la prise de statines, une classe de médicaments hypocholestérolémiants, réduisait le risque de DMLA. ^[26]

Enfin l'obésité, en particulier abdominale, a été identifiée en tant que facteur de risque de la maladie. De façon symétrique, l'exercice physique plusieurs fois par semaine diminue ce risque. ^[26]

5.2.2.4.1 Consommation d'alcool

La consommation d'alcool a été étudiée en tant que facteur de risque potentiel car elle est à l'origine d'un stress oxydatif.

Une méta-analyse comparant les résultats de 5 études prospectives de cohorte montre que la consommation d'alcool (plus de 3 verres par jour) est associée à un risque relatif de 1,47 de développer une MLA. Les résultats de cette méta-analyse ne permettent cependant pas de conclure. ^[24] Aucune association significative n'a été trouvée dans la plupart des études. Seule *The Beaver Dam Study* a constaté que la consommation de bière était associée à un risque plus élevé de MLA. ^[9] Il est cependant important de souligner la richesse du vin en polyphénols aux propriétés antioxydantes. Une consommation modérée du vin rouge aurait ainsi un effet protecteur.

Ces résultats suggèrent que l'alcool n'est pas un facteur de risque majeur de MLA.

5.2.3 Facteurs oculaires

5.2.3.1 Chirurgie de la cataracte

La cataracte, première cause de handicap visuel dans le monde, se caractérise par une opacification du cristallin. La cataracte et la DMLA étant fortement liées à l'âge, de nombreux patients sont atteints des deux simultanément. L'opération de la cataracte chez un patient atteint de DMLA est donc un problème courant pour les ophtalmologistes.

Plusieurs études ont montré une association entre la chirurgie de la cataracte et l'évolution vers des stades tardifs de DMLA. Une étude histopathologique a montré en 1994 un risque accru de DMLA avec néovaisseaux choroïdiens chez les patients opérés de la cataracte. Cette notion a été confirmée par *The Beaver Dam Study*. En effet,

cette étude montre une majoration de trois à quatre fois du taux de DMLA exsudative et atrophique chez les patients opérés de la cataracte après 10 ans de suivi. L'aggravation des lésions liée à la chirurgie n'intervient donc qu'à long terme. Cette association peut s'expliquer par des ruptures mécaniques de la membrane de Bruch, l'exposition à la lumière bleue lors du geste opératoire ou par la suite, ainsi qu'un stress inflammatoire. ^[10]

Compte tenu des risques d'aggravation post-opératoire, il est important d'évaluer le bénéfice d'une opération de la cataracte chez les patients atteints de la DMLA. Les effets délétères de la chirurgie sur les lésions de la DMLA n'intervenant qu'à long terme, l'intervention pourrait faire bénéficier d'une amélioration importante en terme d'acuité visuelle et de qualité de vie, au moins pendant quelques années ; leur permettant d'obtenir une autonomie qu'ils ne pourraient peut-être pas avoir en l'absence de chirurgie. ^[42]

5.2.3.2 Exposition à la lumière

Les effets délétères de l'exposition lumineuse à long terme sur les photorécepteurs et l'EPR ont été mentionnés dans de nombreuses études expérimentales et pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la MLA. ^[9] La difficulté à quantifier l'exposition à la lumière limite la possibilité d'une analyse épidémiologique précise. Aucune association entre l'exposition aux UVA ou aux UVB et la MLA n'a été observée, mais l'exposition à la lumière bleue (longueur d'onde entre 446 et 500 nm) pourrait être associée aux formes néovasculaires de la DMLA. *The Beaver Dam Study* a montré une relation positive avec le temps passé à l'extérieur pour les loisirs avant l'âge de 40 ans ainsi qu'une relation négative avec l'utilisation de chapeaux ou de lunettes de soleil et la prévalence de la MLA ou de la DMLA. ^[10] Dans cette étude, les sujets déclarant avoir passé plus de 5 heures par jour en extérieur pendant l'été, de l'adolescence à la trentaine, avaient un risque de DMLA multiplié par 2. ^[43]

L'exposition lumineuse est difficile à mesurer et les études pâtissent du faible nombre de cas inclus, ce qui peut entraîner une sous-estimation de ce facteur. Comme le tabagisme, ce facteur peut être modifiable en conseillant aux patients de porter un chapeau ou des lunettes de soleil. ^[9]

5.2.4 Troubles cardiovasculaires

La DMLA partage avec certaines pathologies cardiovasculaires un profil de risque similaire. Un processus analogue à l'athérosclérose a été proposé comme étant à l'origine de l'accumulation de lipides dans la membrane de Bruch, entraînant ainsi le développement de dépôts et les anomalies pigmentaires au sein de la rétine.

En effet, de très nombreuses similitudes anatomiques et histologiques existent entre DMLA et pathologie athéromateuse, ce qui conduit à supposer qu'elles partageraient des mécanismes physiopathologiques. On peut observer une analogie avec l'athérosclérose : le dépôt de matériel a lieu au contact d'une couche fibro-élastique (la membrane de Bruch), la composition des dépôts présente des similitudes (cholestérol, vitronectine, apoE), le stress oxydatif et l'inflammation semblent jouer un rôle prépondérant dans leur genèse. Ces deux pathologies partagent de nombreux facteurs de risques supposés et avérés, parmi lesquels on retrouve l'âge, le terrain génétique, l'hypertension artérielle, le tabagisme ou encore une hypercholestérolémie. Selon *The Rotterdam Study*, la présence de plaques athéromateuses dans l'artère carotidienne est associée à une prévalence plus élevée de DMLA. ^[9]

L'hypertension artérielle (HTA) est, quant à elle, significativement associée au risque de DMLA dans différentes études. Dans l'étude AREDS, une association significative est établie entre une HTA et les stades 3 et 5 de la maladie (cf. tableau 1), avec des risques relatifs respectifs de 1,19 (1,03-1,38) et 1,45 (1,20-1,76). Dans la *Los Angeles Latino Eye Study*, l'hypertension artérielle diastolique est associée à un risque d'être atteint de DMLA exsudative multiplié par 3. Il faut cependant noter que l'analyse de l'ensemble des études concluant à une association entre HTA et DMLA montre des risques relatifs assez proches de 1, ce qui en fait un facteur de risque mineur. ^[24]

Dans l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), la DMLA apparaît significativement associée au risque de maladie coronarienne, avec un risque relatif de 3,05 (IC 95 %, 1,14-8,17). Le rapport N°13 de l'étude AREDS met en outre en évidence une surmortalité cardiovasculaire chez les patients souffrants de DMLA. Cependant, le rapport N°19 de cette même étude ne montre pas d'association significative entre l'angor et la DMLA. ^[24]

Concernant le risque cérébrovasculaire, *The Blue Eye Mountains Study* montre un excès de risque de DMLA incidente chez les patients ayant subis un accident

vasculaire cérébral (AVC).^[24] De même, l'étude ARIC conclut à une augmentation du risque d'AVC chez les patients souffrant de DMLA (4,08 % *versus* 2,14 %).^[40]

6. SEMIOLOGIE [8,9,12]

Au stade initial de la maladie, les signes cliniques sont relativement discrets puis s'amplifient à des vitesses différentes selon le type de DMLA et les sujets atteints. A ce stade, seul un examen ophtalmologique permet de diagnostiquer la DMLA, d'où l'importance de réaliser des bilans annuels à partir d'un certain âge, surtout en présence de facteurs de risques. Cette évolution se fait sur plusieurs années. Les premiers signes de la maladie ne sont pas spécifiques et sont souvent discrets.

Dans un premier temps, la maladie se manifeste par :

- une **diminution de la sensibilité aux contrastes** avec l'impression de manquer de lumière pour lire ou d'images plus ternes ou jaunies ;
- une **diminution de l'acuité visuelle** avec des difficultés à percevoir les détails, cette baisse peut intervenir très rapidement.

Par la suite, le patient constate une déformation des lignes droites accompagnée ou non de vision trouble. On parle de **métamorphopsies**.

Enfin, au stade le plus avancé de la maladie, une tache noire apparaît au centre du champ visuel du patient. On parle de **scotome central**, il perturbe énormément le patient dans sa vie quotidienne et diminue son autonomie. La lecture, l'écriture, la conduite, la perception des détails deviennent difficile puis impossible.

La perte de la vision centrale peut entraîner des cas de cécité légale (\leq à 1/20^{ème}). La DMLA ne rend cependant pas aveugle car la vision périphérique est conservée ; elle permet au patient de garder une certaine autonomie.

La forme humide est habituellement associée à une détérioration visuelle sévère et souvent rapide. Dans la forme sèche, la perte de vision est en général plus progressive. Avec le temps, elle peut provoquer une perte importante de la vision des détails. La perte de vision de la forme sèche est en général moins importante que dans la forme humide. Elle sera définitive pour les deux formes lorsque le tissu rétinien sera détruit.



Illustration 6 : Diminution de la sensibilité aux contrastes (d'après Novartis)



Illustration 7 : Diminution de l'acuité visuelle (d'après Novartis)



Illustration 8 : Métamorphopsies (d'après Novartis)



Illustration 9 : Scotome central (d'après Novartis)

7. DIAGNOSTIC

Un diagnostic précoce et précis est indispensable avant toute approche thérapeutique. Ce diagnostic est principalement fondé sur une étude approfondie de la macula.

7.1 Examen clinique

L'acuité visuelle étant un des paramètres fonctionnels propre à la macula, sa mesure est indispensable avant tout autre examen clinique. L'ophtalmologiste procédera ensuite à la recherche d'un scotome central et à l'examen du fond d'œil.

7.1.1 Acuité visuelle

7.1.1.1 Définition ^[45]

L'acuité visuelle est la capacité de l'œil à discriminer deux points distincts, en fonction de l'éloignement de l'observateur et de la distance qui sépare ces deux points. Il s'agit d'un reflet du pouvoir séparateur de l'œil à contraste maximal. L'acuité visuelle est ainsi un critère de bonne vision.

7.1.1.2 Mesure ^[8,46,47]

La mesure de l'acuité visuelle reste le préalable indispensable et essentiel à tout examen clinique.

Elle est réalisée à l'aide d'échelles d'acuité visuelle utilisant des lettres ou des optotypes de taille angulaire variable. La distance du test et les autres paramètres pouvant influencer la mesure restent constants. Elle est réalisée de près ou de loin avec une correction optique si nécessaire.

Plusieurs échelles d'acuité visuelle sont utilisées pour son évaluation. Pour l'appréciation des acuités visuelles basses, l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) est préférée aux échelles utilisées plus classiquement comme l'échelle de Monoyer ou l'échelle de Snellen. En effet, cette échelle est plus adaptée

pour apprécier les acuités visuelles basses et pour apprécier les gains, et fait figure de référence dans les études cliniques internationales au sujet de la DMLA. L'échelle ETDRS se compose de trois planches, une pour déterminer la réfraction optimale de l'œil droit et gauche, une autre pour mesurer le score de l'œil droit et une autre pour l'œil gauche. Cette échelle permet une bonne reproductibilité grâce à la standardisation des échelles.

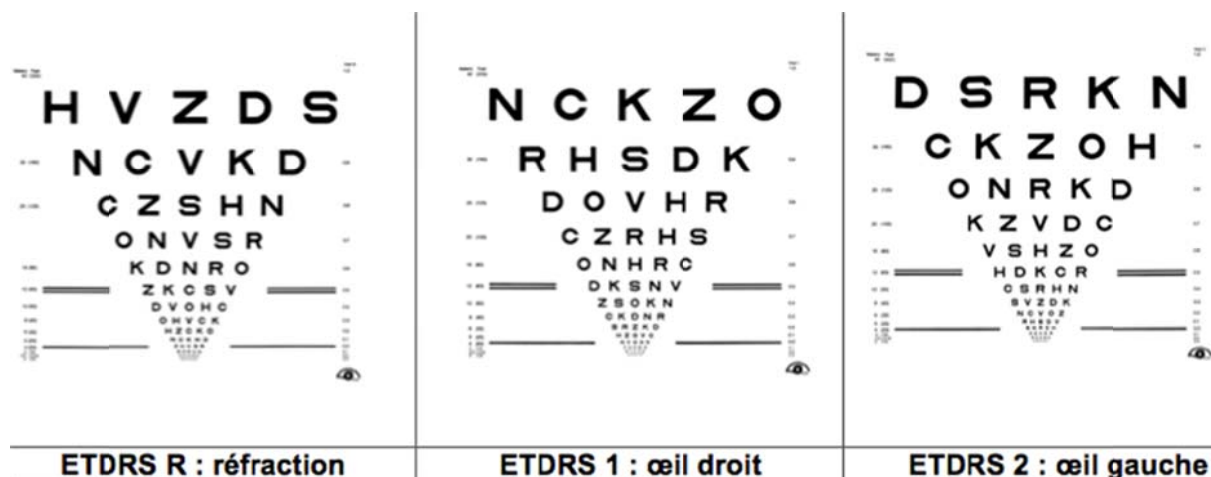


Illustration 10 : Echelle ETDRS^[47]

7.1.2 Grille de Amsler : recherche d'un scotome central ou de métamorphopsies^[48]

Un scotome central ou des métamorphopsies peuvent être décelés en présentant au patient une grille de Amsler.

Cette grille est composée d'un carré de 10 cm de côté divisé en petits carrés de 5 mm de côté. Au centre on trouve un point appelé « point de fixation ».

Pour réaliser ce test le patient doit porter ses lunettes de vue et on lui occulte un œil. Le patient fixe alors ce point à une distance d'une trentaine de centimètres et décrit ce qu'il voit. S'il décrit des distorsions, des ondulations (métamorphopsies) ou des emplacements vides (scotomes), il sera alors nécessaire de réaliser des examens complémentaires car il peut y avoir une atteinte maculaire. Ce test doit être réalisé pour les deux yeux.

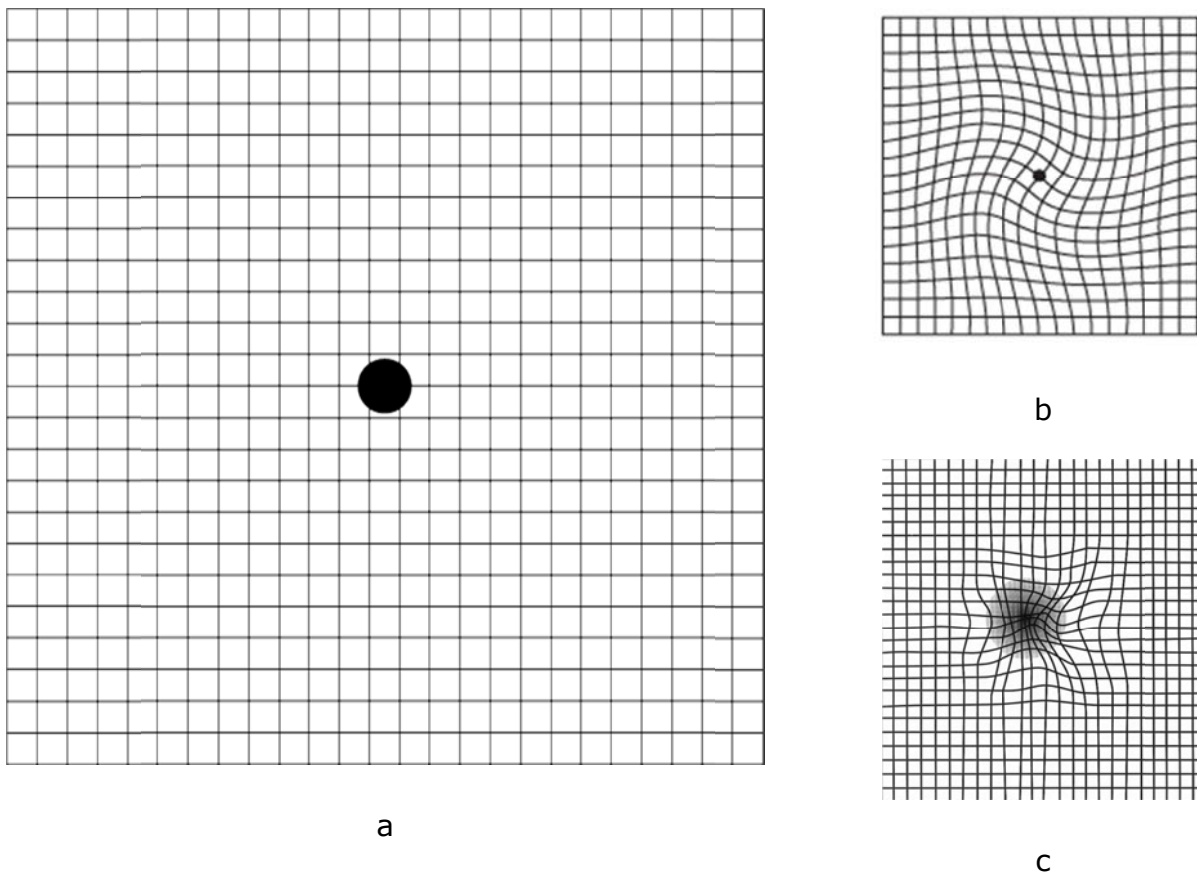


Illustration 11 : Grilles de Amler avec a : grille normal, b : des métamorphopsies et c : métamorphopsies et scotome central [49]

7.1.3 Examen du fond d'œil [9,50,51]

Dans le cadre de la DMLA, l'ophtalmologiste doit réaliser un examen biomicroscopique du fond d'œil à l'aide d'une lampe à fente et d'un rétinographe (qui permet de réaliser une photographie du fond d'œil). Cet examen permet le diagnostic et la définition du type de DMLA. Cette technique est la plus performante pour examiner dans le détail la région maculaire.

Ces clichés peuvent être réalisés en lumière blanche (en couleurs) ou en lumières monochromatiques (verte, rouge et bleue). Les différents types de lumière utilisés permettent chacun d'observer des caractéristiques particulières du fond d'œil.

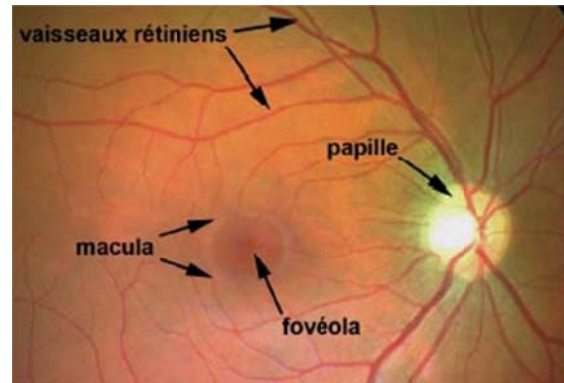
Cet examen se réalise après dilatation pupillaire grâce à l'instillation de collyre atropinique comme le tropicamide (Mydriaticum® collyre). La dilatation pupillaire occasionne une gêne à la lecture et à la conduite pendant quelques heures après l'examen.

Il présente l'avantage de permettre une bonne vision stéréoscopique grâce à la fente optique orientable avec un grossissement et une mise au point antéro-postérieure que l'on peut faire varier.

Le fond d'œil permet de déceler les drusen, mais aussi les altérations de l'épithélium pigmentaire, les hémorragies et les exsudats (dépôts de lipides). Si ces signes évocateurs de DMLA sont retrouvés, des examens complémentaires devront être pratiqués pour affiner le diagnostic.



a



b

Illustration 12 : Examen du fond d'œil, a : biomicroscopie du fond d'œil à la lampe à fente et b : fond d'œil normal ^[52]

7.2 Examens complémentaires

L'ophtalmologiste dispose de trois examens complémentaires : l'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'indocyanine et l'*Optical Coherence Tomography* (OCT). Le développement de ces nouvelles techniques d'imagerie rétinienne a permis d'affiner l'approche sémiologique des affections maculaires. En effet, ces examens permettront de préciser la forme clinique, le degré d'atteinte et le type de néovascularisation pour les formes exsudatives.

7.2.1 Angiographie

L'angiographie est un examen radiologique qui permet de visualiser les vaisseaux de la rétine et de la choroïde après injection d'un produit de contraste dans le sang. Deux types de produits de contraste sont aujourd'hui injectés par voie intraveineuse pour réaliser cet examen : la fluorescéine et le vert d'indocyanine.

Les examens angiographiques permettent de dépister, classer, localiser, et préciser toutes les anomalies du fond d'œil, soit directement, soit par la comparaison d'examens successifs. ^[9]

La réalisation d'une angiographie n'est justifiée qu'en présence de symptômes évocateurs de prolifération néovasculaire, tels que les métamorphopsies ou une baisse d'acuité visuelle récente, ainsi qu'en présence d'autres signes associés du fond d'œil tels que les exsudats ou les hémorragies. ^[50]

7.2.1.1 A la fluorescéine ^[8,9,12]

L'angiographie à la fluorescéine demeure un examen incontournable dans le diagnostic de la DMLA. Elle est indispensable pour mettre en évidence les néovaisseaux à membrane visible.

L'examen se réalise à l'aide d'un rétinographe, après dilatation de la pupille et injection intravasculaire du colorant. Après administration de la fluorescéine, l'examineur prend des clichés des vaisseaux rétinien.

La fluorescéine est un produit de contraste qui devient fluorescent après excitation par la lumière. Son pic d'excitation est situé dans la partie bleue du spectre

visible et son pic d'émission dans la partie jaune vert du spectre visible. Cette molécule de faible poids moléculaire se fixe à 80 % sur les protéines plasmatiques, principalement l'albumine. La fraction libre diffuse dans les espaces intercellulaires et émet une fois excitée une lumière fluorescente dans les vaisseaux rétiniens ou dans les tissus où elle n'a pas (ou pas encore) diffusé. La fluorescéine est un produit très bien toléré, métabolisé par le foie et le rein et éliminé en 24 à 36 heures. Cependant, quelques réactions de type allergique ont été décrites.

L'analyse des clichés montre des zones d'hypo- et d'hyperfluorescence. L'hypofluorescence est surtout due à un masquage par du matériel additionnel (hémorragie, pigments, exsudats, lipofuscine) ou plus rarement par une anomalie de perfusion vasculaire. L'hyperfluorescence peut être liée soit à un effet fenêtre par transmission anormale de la fluorescence, soit à une diffusion du colorant à travers une paroi vasculaire anormale (par exemple celles des néovaisseaux choroïdiens), soit encore à une accumulation de colorant dans un espace décollé ou à une coloration de certaines lésions ou de certains tissus (drusen séreux, matériel pseudovitelliforme, fibrose). L'écran normal de l'épithélium pigmentaire masque la vascularisation choroïdienne normale et anormale.

7.2.1.2 Au vert d'indo- ou d'infracyanine ^[8,9,12]

Pour cet examen, la fluorescéine est remplacée par le vert d'indocyanine qui est rendu fluorescent par la lumière infra-rouge. Il complète l'examen à la fluorescéine et est parfois nécessaire pour déterminer la forme exacte de la DMLA exsudative (néovascularisation occulte, décollement de l'épithélium pigmentaire, hémorragie sous-rétinienne).

L'angiographie au vert d'indo- ou d'infracyanine permet de mieux visualiser des structures situées en arrière de l'épithélium pigmentaire, car celui-ci absorbe très peu la lumière infra-rouge, comme le réseau vasculaire choroïdien impliqué dans la DMLA néovasculaire. De plus, ce colorant se lie fortement aux protéines plasmatiques, ce qui favorise la visibilité des vaisseaux choroïdiens et limite l'exsudation à travers la paroi des vaisseaux sanguins.

Pour une DMLA, il est indispensable de compléter l'angiographie à la fluorescéine par l'angiographie au vert d'indocyanine car elle permet d'individualiser l'étendue, la topographie et le type de réseau néovasculaire choroïdien.

7.2.2 OCT (tomographie en cohérence optique) [8,12,50,53,54]

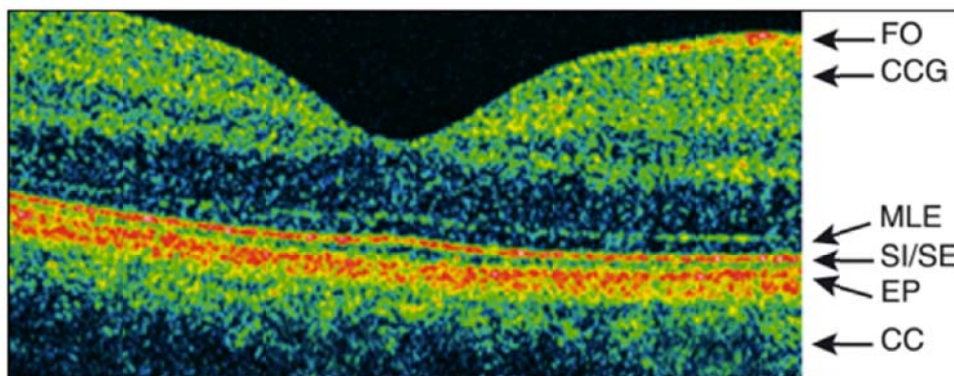


Illustration 13 : Coupe en tomographie en cohérence optique (OCT) de domaine spectral passant par une fovéa normale. FO : fibres optiques ; CCG : couche des cellules ganglionnaires ; MLE : membrane limitante externe ; SI/SE : jonction entre les segments externes et internes des photorécepteurs ; EP : épithélium pigmentaire ; CC : choriocapillaire. [12]

L'examen par tomographie en cohérence optique est un procédé d'imagerie diagnostique récent. Sa réalisation est rapide, indolore, non invasive et reproductible après dilatation pupillaire sans injection de produit de contraste. L'appareil utilise un faisceau de lumière infra-rouge pour construire des images en coupe de la rétine, des couches superficielles aux couches les plus profondes. Ces images peuvent être assimilées à des « biopsies optiques de la rétine ». Elles correspondent en réalité à la différence de réflectivité entre les différentes structures de la rétine.

Cet examen complète les angiographies en analysant l'épaisseur de la rétine et toutes les accumulations liquidiennes au sein de la rétine. Il montre l'état des composants de la rétine, notamment des couches externes et en particulier les photorécepteurs. L'examen OCT précise la localisation des néovaisseaux et les réactions exsudatives à leur voisinage.

Son interprétation doit toujours être associée aux données cliniques et angiographiques.

La place de l'OCT dans le diagnostic reste imprécise actuellement. L'OCT donne des signes indirects de néovascularisation en particulier un œdème ou un discret décollement séreux rétinien. Il permet assez souvent de suspecter l'existence d'altérations, d'épaississements et/ou d'irrégularités de la couche des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Mais l'OCT ne permet pas de différencier un

néovaisseau visible d'un néovaisseau occulte. Cette distinction est purement angiographique.

Ces dernières années, son intérêt va grandissant car il est devenu un précieux outil d'évaluation de l'effet des différents traitements. En effet, il apporte une aide précieuse dans les indications de retraitement en mettant en évidence la disparition, la diminution ou la persistance des signes exsudatifs.

PARTIE 3 :

LES TRAITEMENTS DE LA DMLA

Les traitements de la DMLA peuvent être de nature médicamenteuse, mécanique (photocoagulation laser, thérapie transpupillaire), ou chirurgicale (chirurgie d'exérèse des néovaisseaux choroïdiens). Nous aborderons dans ce travail uniquement les traitements médicamenteux qui sont de nos jours privilégiés par les ophtalmologistes. On distinguera les traitements préventifs qui concernent surtout la DMLA sèche et les traitements curatifs destinés aux patients atteints de DMLA humide.

1. TRAITEMENT PREVENTIF GRACE A LA MICRONUTRITION

Actuellement, il n'existe pas de traitement pour la forme sèche de la DMLA mais la prévention semble efficace. Les études cliniques, épidémiologiques et génétiques ont permis de définir des facteurs de risques et d'une façon générale des populations à plus hauts risques. Le dépistage d'un individu à risque n'est cependant intéressant que dans la mesure où il existe des possibilités de prévention.

Le rapport N°8 de l'AREDS publié en 2001 montre le rôle du stress oxydatif au cours de la DMLA. Cette étude est ainsi devenue un argument pour l'utilisation de doses importantes de micronutriments comme thérapeutique préventive afin de réduire le risque de DMLA. ^[9] Par la suite, l'étude LAST (*Lutein Antioxydent Supplementation Trial*) a montré l'intérêt de la lutéine dans les formes atrophiques de la maladie. Enfin, plusieurs travaux ont suggéré l'intérêt de l'apport d'acide gras oméga-3 en prévention de la DMLA. C'est donc à la suite de ces constatations qu'une étude AREDS II a débuté pour évaluer l'intérêt de plusieurs types de formulations à base de micronutriments, comportant en particulier des oméga-3 et de la lutéine. ^[10]

1.1 L'étude AREDS (Aged-Related Eye Disease Study)

Cette étude a mis en évidence l'effet préventif des antioxydants, des acides gras polyinsaturés oméga-3 et des pigments maculaires dans le cadre de la micronutrition. La possibilité d'une prévention primaire des stades précoces de la DMLA ou secondaire de ses complications est au premier plan de l'actualité thérapeutique de ces dernières années. [9]

1.1.1 Description

L'étude AREDS est une étude randomisée multicentrique avec témoins, réalisée dans les conditions d'un essai clinique de phase III de médicament. Cette étude a débuté aux USA en 1992 à l'initiative du *National Eye Institute*. Elle a suivi 3 557 patients, âgés de 55 à 80 ans, pendant 6,3 ans. Les patients étaient répartis en 4 catégories suivant l'importance des lésions du fond d'œil. Dans chaque catégorie, ils étaient distribués par tirage au sort dans 4 groupes de traitement : placebo, antioxydants, zinc, antioxydants et zinc. Les apports utilisés étaient bien supérieurs aux apports journaliers recommandés (*cf.* tableau ci-dessous).

Tableau 5 : Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS [55]

	AJR	ANC homme	ANC femme	AREDS
Vitamine C (mg)	60	110	110	500
Vitamine E (mg)	10	12	12	268 (400 UI)
Bétacarotène (mg)	4,8	2,1	2,1	15
Zinc (mg)	15	1,2	10	80
Cu (mg)	2,5	2,0	1,5	2

Cette étude a montré une diminution de 25 % du risque de progression de la maladie dans les groupes recevant à la fois du zinc et des antioxydants chez les sujets présentant une DMLA de stades 3 et 4 (cf. Tableau 1). Le risque de baisse de l'acuité visuelle était également diminué. [55,56]

L'intérêt des compléments alimentaires a ainsi été mis en avant chez les patients présentant des drusen séreux dont la taille est supérieure à 125 μm ou dont la surface totale représente plus de 1/5^{ème} de la surface papillaire ainsi que chez les patients présentant une DMLA avancée unilatérale ou atrophique.

1.1.2 Commentaires [55]

Plusieurs études ont tenté dans le passé d'évaluer l'intérêt des associations de micronutriments dans la prévention de la DMLA sans parvenir à mettre en évidence une réelle efficacité. Les résultats significatifs de l'AREDS viennent probablement de sa méthodologie rigoureuse. Le rapport N°8 de cette étude représente donc une avancée importante pour la prise en charge de la DMLA ; pourtant, quelques remarques concernant la conception de l'étude et ses conclusions peuvent être observées :

- L'association vitaminique utilisée ne contient ni lutéine ni zéaxanthine mais du bêta-carotène comme caroténoïde possédant des propriétés antioxydantes. Or, le bêta-carotène n'est pas retrouvé en forte concentration dans la rétine et son rôle en tant que protecteur du stress oxydatif maculaire n'est pas établi. De plus, il possède des effets secondaires importants chez les fumeurs et les anciens fumeurs.
- Le choix des doses de l'association vitaminique n'est pas justifié. Or, il a été observé que le bénéfice du régime riche en antioxydants et de la supplémentation est plus important chez les personnes qui présentent les taux plasmatiques les plus faibles lors de l'initiation de l'étude. En revanche, lorsque les taux plasmatiques sont élevés initialement, le bénéfice des apports riches est moindre.
- Les recommandations à faire aux patients atteints des formes moins avancées de DMLA (stades 1 et 2 de la classification AREDS) ne sont pas explicites dans cette étude. Il en est de même pour les individus ayant un ou plusieurs facteurs

de risques de DMLA. ^[57] De plus, il est établi que les fumeurs ont un risque nettement supérieur de développer une DMLA, or paradoxalement, la prise de bêta-carotène leur est contre-indiquée en raison d'une augmentation du risque de cancer pulmonaire.

- Les doses utilisées dans cette étude sont très supérieures aux AJR. Or les autorités sanitaires françaises n'ont pas émis de recommandations nettes sur le sujet. De plus, les produits disponibles en France contiennent des doses très inférieures à celle de l'étude AREDS et ne bénéficient pas aujourd'hui d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

1.2 Les compléments alimentaires à visée ophtalmique commercialisés en France

Depuis l'étude AREDS, de nombreux compléments alimentaires à visée ophtalmique ciblant les patients atteints de DMLA et reprenant les micronutriments utilisés dans l'étude à dose nutritionnelle ont été commercialisés.

1.2.1 Principaux compléments alimentaires à visée ophtalmique

Ces compléments alimentaires doivent toujours être utilisés en complément d'une alimentation équilibrée. Les Tableau 6 et 7 présentent une liste des principaux produits présents dans les officines françaises ainsi que leur composition.

Tableau 6: Composition qualitative et quantitative des principaux compléments alimentaires [58]

Produits	Posologie	Composition par prise journalière									
		Vit B	Vit C	Vit E	Zn	Cu	Se	Vit A	Caroténoïdes	Resvératrol	Oméga-3
DUALRETINAL® capsule	1/J		150 mg	30 mg	15 mg	0,5 mg	25 µg		5 mg de lutéine 1 mg de zéaxanthine		Huile de poisson 300 mg Dont omega-3 (60 %) Dont DHA (72 %)
KELIOR D3®	1/J		125 mg	30 mg	6,25 mg				3 mg de lutéine 0,5 mg de zéaxanthine		300 mg d'huile de poisson Dont 174 mg d'oméga-3 Dont 129 mg de DHA
MACULA 1 STEP® capsule	1/J		120 mg	10 mg	15 mg	1 mg	50 µg		6 mg de lutéine 1 mg de zéaxanthine		340 mg d'huile de poisson Dont 125,6 de DHA Et 55,6 d'EPA
MACULA-Z® capsule	1/J		60 mg	10 mg	15 mg	1 mg			10 mg de lutéine 2 mg de zéaxanthine		400 mg d'huile de poisson Dont 200 mg de DHA Et 40 mg d'EPA
MACULA-Z ORO® comprimé orodispersible	1/J		60 mg	10 mg			50 µg		10 mg de lutéine 2 mg de zéaxanthine		
NATUROPHTA MACULA® capsule	1 gélule + 1 capsule/J	B1 1,4 mg B2 1,6 mg B3 18 mg B6 2 mg B9 200 µg B12 1 µg	180 mg	10 mg	15 mg	1 mg	50 µg	800 µg	10mg de lutéine 2 mg de zéaxanthine		400 mg d'huile de poisson Dont 70 % de DHA

Tableau 7 : Composition qualitative et quantitative des principaux compléments alimentaires (suite) ^[58]

Produits	Posologie	Composition par prise journalière									
		Vit B	Vit C	Vit E	Zn	Cu	Se	Vit A	Caroténoïdes	Resvératrol	Oméga-3
NUTROF TOTAL® capsule	2/J		180mg	30 mg	15 mg	1 mg			10 mg de lutéine 2 mg de zéaxanthine	1 mg	696 mg d'huile de poisson Dont 70 % oméga-3 (487 mg) Dont 278 mg d'EPA et 139 mg de DHA
NUTROF TOTAL® Poudre pour suspension buvable sachet	1/J		100 mg	10 mg	10 mg	500 µg			10mg de lutéine 2 mg de zéaxanthine	1 mg	905 mg d'huile de poisson Dont 255 mg d'oméga-3
OFTAN MACULA® capsule	1/J		60 mg	10 mg	15 mg				10mg de lutéine 2 mg de zéaxanthine		280 mg d'huile de poisson Dont 50 % de DHA
PRESERVISION LUTEINE® capsule	2/J		120 mg	10 mg	15 mg	0,5 mg			2,5 mg de lutéine		
PRESERVISION® comprimé	½ /J		56,5 mg	30 mg ET	8,7mg	200 µg			2,05 mg de bêta-carotène		
PRESEVISION 3® capsule	2/J		180 mg	30 mg ET	15 mg				10 mg de lutéine 2 mg de zéaxanthine		507,5 mg d'huile de poisson Dont 300 mg d'oméga 3 Dont 180 mg de DHA
VITALUX PLUS® capsule	1/J		60 mg	10 mg	15 mg		50 µg	25 µg	6 mg de lutéine 2 mg de bêta-carotène		150 mg d'acide gras Oméga-3

1.2.2 Analyse de leur formulation

1.2.2.1 Les nutriments indispensables : dose utilisée

Les doses utilisées dans les compléments alimentaires sont souvent inférieures à celles employées dans les études cliniques car elles doivent respecter les doses maximales journalières fixées par l'arrêté dont un extrait est présenté ci-dessous. En effet, dans les études cliniques, ce sont souvent des doses supra-nutritionnelles qui sont utilisées (cf. tableau 5). Il est donc difficile de transposer l'efficacité de ces mêmes nutriments à doses nutritionnelles.

Tableau 8 : Arrêté du 14 novembre 2006 modifiant l'Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. ^[59]

Doses journalières maximales			
Vitamines		Minéraux	
Vitamine E	30 mg (mg ET)	Cuivre	2 000 µg
Vitamine B1	4,2 mg	Zinc	15 mg
Vitamine B2	4,8 mg	Sélénium	50 µg
Vitamine B6	2 mg		
Folates	200 µg		
Vitamine B12	3 µg		
Vitamine C	180 mg		

1.2.2.1.1 La vitamine C

Dans toutes les études ayant montré des résultats positifs, une dose supra-nutritionnelle de vitamine C est utilisée. D'après ces études, le minimum utilisé est de 120 mg/j. Cette dose paraît donc être convenable pour un complément alimentaire à visée oculaire. Cependant, il n'y a aucun risque à utiliser la dose maximale autorisée dans les compléments alimentaires de 180 mg/j. Les compléments alimentaires sous-dosés en vitamine C sont MACULA-Z®, MACULA-Z ORO®, OFTAN MACULA®, PRESERVISION® et VITALUX PLUS®.

1.2.2.1.2 La vitamine E

Dans les études, la vitamine E est souvent utilisée à dose supra-nutritionnelle : des résultats positifs ont été observés avec des doses allant de 30 à 270 mg/j de vitamine E. La dose maximale autorisée dans les compléments alimentaires est de 30 mg/j. Il semble donc important de retrouver dans les compléments ciblant le vieillissement oculaire cette dose maximale autorisée afin d'obtenir la meilleure activité antioxydante. Seuls DUALRETINAL®, KELIOR D3®, NUTROF TOTAL®, PRESERVISION® et PRESERVISION 3® contiennent une dose minimale suffisante de vitamine E.

1.2.2.1.3 Le zinc

Comme pour la vitamine E, le pouvoir antioxydant du zinc n'a été évalué qu'à dose supra-nutritionnelle. Or, la dose maximale autorisée est de 15 mg/j. Il est donc préférable que les compléments alimentaires contiennent cette dose maximale autorisée, bien que les effets n'aient pas été évalués à cette dose. La plupart des compléments alimentaires présentés dans les tableaux 6 et 7 contient 15 mg de zinc sauf KELIOR D3®, MACULA-Z ORO® et PRESERVISION®.

1.2.2.1.4 Le sélénium

La dose maximale autorisée de sélénium est de 50 µg/j. Si le laboratoire fait le choix de supplémenter son complément alimentaire en sélénium, il faudrait qu'il apporte cette dose maximale autorisée. Le produit ne devra alors pas être conseillé aux personnes atteintes de glaucome car le sélénium serait incriminé dans cette pathologie.

1.2.2.1.5 La lutéine et la zéaxanthine

Des résultats d'études épidémiologiques indiquent que les personnes en bonne santé devraient recevoir un apport de 6 mg de lutéine par jour. Les travaux plus récents de l'étude AREDS 2 suggèrent un apport optimal de 10 mg de lutéine et de 2 mg de zéaxanthine par jour. De plus, l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) considère qu'il n'y a pas d'élément scientifique s'opposant à l'apport supplémentaire (compléments alimentaires et enrichissements confondus) de 6 mg/j de lutéine seule ou associée à la zéaxanthine. Ces doses de lutéine et de zéaxanthine peuvent donc être utilisées dans les compléments alimentaires. La plupart des spécialités sont bien dosées en pigments maculaires, seuls DUALRETINAL®, KELIOR

D3®, MACULA 1 STEP® et PRESERVISION LUTEINE® sont sous dosés en lutéine (<6 mg/j).

1.2.2.1.6 Les acides gras oméga-3

Des doses d'oméga-3 comprises entre 300 et 500 mg/j sont acceptables dans les compléments alimentaires à visée oculaire et ne posent pas de problèmes nutritionnels majeurs, sachant que la population française a un apport en oméga-3 faible par rapport aux acides gras saturés et aux acides gras oméga-6. Les compléments alimentaires ayant des doses trop faibles de DHA (<200 mg/j) sont DUALRETINAL®, KELIOR D3®, MACULA 1 STEP®, OFTAN MACULA® et VITALUX PLUS®. Les compléments alimentaires les plus intéressants en terme de DHA sont MACULA-Z®, NATUROPHTA MACULA®, NUTROF TOTAL® et PRESERVISION 3®.

1.2.2.2 Les nutriments absents

1.2.2.2.1 Le zinc

Le zinc est présent dans tous les compléments alimentaires présentés dans les tableaux 6 et 7 sauf MACULA-Z ORO®. Cet oligoélément a pourtant fait preuve de son efficacité dans l'étude AREDS. Il paraît dommage de ne pas l'incorporer dans tous les compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire et la DMLA.

1.2.2.2.2 Le sélénium

Le sélénium n'est présent que dans la moitié des compléments alimentaires ciblant le vieillissement oculaire, présentés précédemment, alors qu'il est présent dans la plupart des compléments anti-âge. La présence de sélénium à dose nutritionnelle, afin de potentialiser l'effet antioxydant, semble intéressante mais les preuves cliniques sur l'intérêt du sélénium pour réduire le risque de DMLA ou retarder l'évolution de la maladie restent insuffisantes à ce jour. Certains compléments alimentaires en contiennent : DUALRETINAL®, MACULA 1 STEP®, MACULA-Z ORO®, NATUROPHTA MACULA® et VITALUX PLUS®. D'autres n'en contiennent pas, notamment par prudence par rapport au risque d'augmentation de la pression intraoculaire.

1.2.2.2.3 Les polyphénols

Seuls les compléments alimentaires à visée oculaire du laboratoire Théa (NUTROF TOTAL® capsule et NUTROF TOTAL® poudre pour suspension buvable sachet) contiennent un polyphénol appelé le resvératrol. Ce polyphénol retrouvé dans les raisins rouges, le vin rouge, les arachides et la renouée du Japon possède des propriétés antioxydantes et donc un effet positif sur la DMLA. Bien que son efficacité soit plus faible que celle des autres antioxydants tels que les vitamines C et E, une prise quotidienne de resvératrol semble intéressante.

1.2.2.2.4 Les acides gras oméga-3

Certains compléments alimentaires n'ont pas intégré d'acide gras oméga-3 et notamment de DHA dans leurs formules : MACULA-Z ORO®, PRESERVISION®, PRESERVISION LUTEINE®. Les différentes études épidémiologiques confirment qu'un régime riche en acide gras oméga-3 diminue significativement le risque de DMLA. Ceci suggère donc leur intérêt chez les patients atteints de DMLA. L'absence d'oméga-3 peut s'expliquer par des difficultés au niveau de la formulation à masquer le goût de poisson des acides gras oméga-3 notamment pour la forme orodispersible de MACULA-Z®.

1.2.2.3 Les nutriments à supprimer

1.2.2.3.1 Le bêta-carotène

On retrouve du bêta-carotène dans PRESERVISION® et VITALUX PLUS®, or celui-ci peut être dangereux pour les fumeurs à cause de l'augmentation du risque de cancer du poumon. Il serait préférable de privilégier désormais la lutéine et la zéaxanthine chez les patients atteints de DMLA. Ces deux caroténoïdes sont d'ailleurs présents dans tous les autres compléments alimentaires des tableaux 6 et 7, au détriment du bêta-carotène.

1.2.2.3.2 La vitamine A

Il est certain que la vitamine A joue un rôle important dans la vision. Cependant, il n'existe pas de réelle carence dans la population française âgée. La supplémentation ne semble donc pas nécessaire. Il paraît inutile d'ajouter de la vitamine A dans les compléments alimentaires à visée oculaire ciblant les patients atteints par la DMLA. La supplémentation en vitamine A n'a d'intérêt pour la vision que dans le cas d'une carence importante. Deux compléments alimentaires des tableaux 6 et 7 contiennent de la vitamine A : NATUROPHTA MACULA® et VITALUX PLUS®.

1.2.2.4 Les nutriments dont la présence n'est pas indispensable

1.2.2.4.1 La vitamine B

Une étude a récemment montré le rôle protecteur vis à vis de la DMLA d'une supplémentation à haute dose en vitamines du groupe B, notamment B6, B12 et B9. Cependant, les effets à doses nutritionnelles doivent également être évalués afin de déterminer si l'ajout de vitamine B a réellement un bénéfice chez les sujets atteints de DMLA. Les autres vitamines B (B1, B2, B3) n'ont pas été évaluées dans le cadre d'une supplémentation chez les sujets atteints de DMLA. Il n'y a donc aucune preuve de l'intérêt d'une supplémentation en vitamines B. Parmi les compléments alimentaires présentés dans les tableaux 6 et 7, seul NATUROPHTA MACULA® contient les vitamines B.

1.2.2.4.2 Le cuivre

Le cuivre est un antioxydant souvent associé au zinc car il est le cofacteur de la même superoxyde-dismutase (SOD Cu/Zn). Dans le cas d'un traitement à long terme et à haute dose de zinc, il est conseillé de prendre simultanément un supplément de cuivre à raison de 1 à 3 mg par jour car il a été démontré qu'une supplémentation prolongée en zinc peut provoquer une carence en cuivre. Au cours de l'étude AREDS, le supplément contenant 80 mg de zinc fournissait également 2 mg de cuivre par jour. Cependant, le cuivre n'est pas indispensable lorsque la supplémentation en zinc reste modérée. L'ajout du cuivre devient donc facultatif dans les compléments alimentaires où des doses nutritionnelles sont utilisées.

1.2.3 Les formules les plus intéressantes à conseiller au comptoir

Cette analyse permet d'établir la composition à rechercher dans les compléments alimentaires destinés aux patients atteints de DMLA. Le tableau 9 présente de manière qualitative et quantitative cette formule idéale dans l'état actuel de nos connaissances.

Tableau 9 : Nutriment qui devraient contenir un complément alimentaire à visée oculaire ciblant les patients atteints de DMLA.

Vitamines	Minéraux	Caroténoïdes	Oméga-3	Polyphénols
Vit C : minimum 120 mg/j	Zinc : 15 mg/j (maximum autorisé)	Lutéine : 8 à 10 mg/j	DHA : >200 mg/j	Resvératrol
Vit E : 30 mg/j (maximum autorisée)	Sélénium : 50 µg/j. Mais prudence à cause du risque de glaucome	Zéaxanthine : 2 mg/j		

Finalement parmi les formules présentées dans les tableaux 6 et 7 celles de NUTROF TOTAL® capsule et de PRESERVISION 3® semblent être les plus intéressantes pour un patient atteint de DMLA.

MACULA 1 STEP®, NATUROPHTA MACULA® et NUTROF TOTAL® poudre pour suspension buvable ont des formules moins intéressantes mais restent quand même des produits à conseiller chez une personne âgée atteinte de DMLA.

2. TRAITEMENTS CURATIFS MEDICAMENTEUX

Les traitements curatifs médicamenteux, actuellement disponibles, ne concernent que la forme humide de la DMLA. Ces traitements permettent de ralentir l'évolution de la maladie en limitant la perte d'acuité visuelle et même parfois en l'améliorant.

2.1 Visudyne®, vertéporfine : photothérapie dynamique

La photothérapie dynamique (PDT) a marqué le début des années 2000 en ophtalmologie car il s'agissait pour la première fois d'un traitement des formes rétrofovéales des néovaisseaux choroïdiens.

Elle se caractérise par : une limitation de la baisse d'acuité visuelle des patients, la nécessité d'un suivi trimestriel et de retraitements.

Depuis l'arrivée des traitements anti-VEGF au milieu des années 2000, la PDT est rapidement passée au second plan. ^[10]

2.1.1 Principe de la photothérapie dynamique ^[60,61]

La thérapie photodynamique consiste en l'injection par voie intraveineuse d'une substance photosensibilisante non toxique, de type porphyrine, qui se fixe de préférence dans les néovaisseaux choroïdiens.

La rétine est ensuite irradiée par un faisceau laser infrarouge de faible intensité et de longueur d'onde correspondante au pic d'absorption du colorant (entre 680 et 695 nm).

L'interaction entre le faisceau et le photosensibilisant génère des radicaux libres à l'origine de lésions cellulaires. Ces lésions des cellules de l'endothélium vasculaire entraînent un réarrangement du cytosquelette et une séparation de certaines cellules exposant la membrane basale vasculaire. Il se produit alors une agrégation et une activation des plaquettes aux sites lésionnels. Les plaquettes activées sécrètent des

médiateurs vasoactifs comme le thromboxane, l'histamine, ou le Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Ces médiateurs amplifient l'activation des plaquettes, la thrombose, la vasoconstriction, et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces phénomènes conduisent enfin à une stase sanguine, une hypoxie et donc une occlusion vasculaire.

2.1.2 Indications ^[10,58]

Visudyne® est indiqué dans le traitement des adultes atteints de DMLA exsudative présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible, en particulier quand la lésion ne présente pas de néovaisseaux occultes.

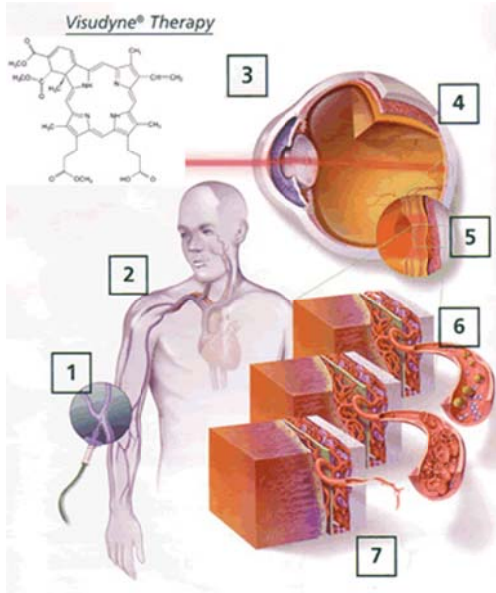
Actuellement, la PDT correspond surtout à des indications par défaut des anti-VEGFs (inefficacité ou refus des injections intravitréennes par le patients) ou à des associations thérapeutiques avec les anti-VEGFs ou la triamcinolone.

Le traitement concomitant du deuxième œil est possible. Dans ce cas, la lumière sera appliquée immédiatement après traitement du premier œil, sans dépasser un délai de 20 minutes après le début de la perfusion.

Les patients sont réévalués tous les 3 mois. En cas de récurrence de la diffusion des néovaisseaux, le traitement peut être administré 4 fois par an au maximum.

2.1.3 Protocole d'administration ^[10]

La photothérapie dynamique par vertéporfine comprend 2 étapes principales qui sont réalisées successivement à chaque séance : l'injection du produit photosensible puis l'irradiation au laser.



1. Injection de Visudyne® au niveau du bras du patient.
2. Fixation de Visudyne® aux LDL pour son transport et son captage par les cellules endothéliales des NVC.
3. Visudyne® change lors de son exposition à la lumière rouge.
4. Accumulation du médicament dans les vaisseaux sanguins anormaux de l'œil qui sont à l'origine de la maladie.
5. Leur taux de croissance important leur permet d'absorber la vertéporfine plus rapidement que les cellules normales.
6. Après l'injection, on dirige une lumière de 690 nm qui va activer la vertéporfine créant des molécules d'oxygène libre. Il s'en suit une activation des plaquettes et une thrombose sélective. Les vaisseaux anormaux sont détruits.

Illustration 14 : Photothérapie dynamique à la vertéporfine : de l'injection à la destruction des vaisseaux ^[62]

2.1.3.1 Matériel nécessaire

Le laser doit avoir une longueur d'onde correspondant à l'un des pics d'absorption du photosensibilisant. Le Visudyne® présente un pic à 689 nm. On utilise donc un laser diode de 690 nm en tir continu (lumière du proche infrarouge) qui permet de passer la barrière de l'épithélium pigmentaire. En plus de l'ampoule de Visudyne® apportée par le patient et du laser, la séance nécessite un kit de perfusion, un pousse-seringue électrique ainsi qu'une paire de lunettes de protection.

2.1.3.2 Calcul de la dose

La dose de Visudyne® à injecter est de 6 mg/m² de surface corporelle. Un abaque permet de déterminer la surface corporelle en fonction de la taille et du poids du patient et de calculer ainsi la dose de photosensibilisant à administrer.

2.1.3.3 Perfusion de vertéporfine

Dans un premier temps, il faut reconstituer la solution à partir des 15 mg de poudre du flacon. La reconstitution se fait en ajoutant 7 ml d'eau pour préparation injectable dans le flacon. Ensuite, on prélève dans le flacon la quantité de produit nécessaire déterminée par le calcul de dose. La solution est ensuite diluée dans un volume complémentaire de sérum glucosé à 5 % pour obtenir un volume de 30 ml.

L'injection se fait en intraveineuse à l'aide d'un pousse-seringue réglé sur un débit de 180 ml/h pendant 10 minutes. Dès que la perfusion est terminée, on rince la veine avec du sérum glucosé pour éviter le risque de photosensibilisation au niveau du site d'injection.

2.1.3.4 Irradiation au laser 690 nm

Elle débute 5 minutes après la fin de l'injection. Pendant ces 5 minutes, le patient doit être installé devant la lampe à fente du laser, on doit lui anesthésier la cornée, poser la lentille d'examen et adapter la taille du spot de visée.

La plus grande dimension linéaire de la lésion est estimée sur l'angiographie à la fluorescéine et sur les photographies du fond d'œil ; une marge de 500 µm est ajoutée autour de la lésion visible afin de traiter une lésion mal délimitée.

2.1.4 Efficacité

La photothérapie dynamique a démontré son efficacité dans le traitement des néovaisseaux rétro-fovéaux pré-épithéliaux visibles prédominants et sous épithéliaux occultes purs de la DMLA par deux études cliniques multicentriques, randomisées et en double insu : TAP et VIP.

L'étude TAP (*Treatment of Age-related macular degeneration with Photodynamic therapy*) a évalué les bénéfices sur la néovascularisation choroïdienne d'un traitement par la vertéporfine *versus* placebo, chez des patients atteints de DMLA exsudative avec néovaisseaux rétrofovéolaires visibles. Dans cette étude, le critère principal

d'évaluation est la proportion de patients perdant moins de 15 lettres sur l'échelle ETDRS (cf.7.1.1) par rapport aux valeurs de base. Cette étude montre une réduction du risque de perte d'acuité visuelle. A 24 mois, 59,1 % des patients traités par la vertéporfine ont perdu moins de 3 lettres sur l'échelle de l'ETDRS, contre 31,3 % dans le groupe placebo. ^[60]

L'étude VIP (*verteporfin In PDT*), relative aux patients atteints de DMLA exsudative avec néovaisseaux rétrofovéolaires occultes, indique aussi que la perte d'acuité visuelle est inférieure chez les patients traités par PDT.

2.1.5 Effets indésirables ^[58]

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés et de nature transitoire. Les plus fréquemment observés avec la photothérapie dynamique à la vertéporfine sont présentés ci-dessous de manière non exhaustive.

- Effets oculaires : vision trouble, floue, brouillée ; diminution de l'acuité visuelle, halos gris ou noirs dans le champ visuel ; scotomes ; sensation de flash lumineux.
- Effets au point d'injection : douleur, œdème, inflammation, extravasation.
- Effets systémiques : nausées, réactions de photosensibilisation, douleurs lombaires, asthénie, hypercholestérolémie, infarctus du myocarde dans les 48 heures en particulier chez des patients présentant des antécédents cardiovasculaires. Les réactions de photosensibilisation ont été observées après une exposition à la lumière généralement dans les 24 heures suivant le traitement, et se sont manifestées par des coups de soleil. Dans de rares cas, on a pu observer des réactions anaphylactiques graves.

2.1.6 Contre-indications ^[58]

Les contre-indications de Visudyne® sont : l'hypersensibilité à la vertéporfine ou à un excipient, l'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de porphyrie.

2.1.7 Précautions d'emploi ^[58]

Les patients traités par Visudyne® restent photosensibles pendant les 48 heures suivant la perfusion. Pendant cette période, ils doivent éviter de s'exposer à un ensoleillement direct. S'ils doivent sortir dans la journée, la protection de leur peau et de leurs yeux est indispensable. La lumière intérieure ambiante est sans danger, il est nécessaire de les encourager à s'y exposer de façon à accélérer l'élimination du médicament accumulé dans la peau.

Visudyne® doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou d'obstruction des voies biliaires car la vertéporfine est excrétée d'abord par voie biliaire.

Les patients peuvent développer des troubles visuels tels qu'une vision anormale, une diminution de l'acuité visuelle, ou une altération du champ visuel susceptible de gêner la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

L'extravasation de Visudyne® peut provoquer de vives douleurs, une inflammation, un œdème, la formation de vésicules ou un changement de coloration au site d'injection, en particulier si la zone affectée est exposée à la lumière. Le soulagement de ces douleurs peut nécessiter un traitement analgésique. En cas d'extravasation, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Il faudra protéger complètement la surface atteinte de la lumière directe vive jusqu'à disparition de l'œdème et changement de coloration, et appliquer des compresses froides au niveau du site d'injection.

Visudyne® peut être irritant pour les yeux, la peau et les muqueuses. Par conséquent, il faudra rincer abondamment à l'eau en cas de contact direct.

2.1.8 Données réglementaires ^[58]

Visudyne® ne doit être administré que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients présentant une DMLA. La prescription de ce médicament en Liste I est réservée aux spécialistes en ophtalmologie. De plus, il est soumis à une surveillance particulière pendant le traitement. Un flacon de Visudyne®, commercialisé par le laboratoire Novartis, coûte 1194,53 euros, il est pris en charge à 100 % par la sécurité sociale selon la procédure des médicaments d'exception.

2.2 Traitement anti-VEGF

Le rôle de l'angiogénèse et de ses inducteurs comme le VEGF dans la pathogénie des formes exsudatives de la DMLA n'a été démontré que récemment. Ces mises en évidence ont ainsi permis d'élargir le panel des possibilités thérapeutiques de la forme néovasculaire. Les anti-VEGFs ont donc révolutionné la prise en charge et le pronostic de la DMLA exsudative avec des améliorations fonctionnelles et anatomiques spectaculaires. Cette nouvelle voie thérapeutique a créé un bouleversement des indications et des modalités de surveillance et de retraitement. ^[63]

A l'heure actuelle le Macugen® et le Lucentis® sont les deux seules spécialités validées dans la DMLA, l'Avastin® est utilisé hors AMM dans le cadre d'essais cliniques.

2.2.1 Mécanismes de l'angiogénèse

L'angiogénèse est un processus dynamique grâce auquel de nouveaux capillaires sanguins sont formés par excroissance ou bourgeonnement de vaisseaux préexistants. ^[64]

Physiologiquement, l'angiogénèse se produit chez l'adulte au niveau de l'appareil reproducteur féminin et au cours des phénomènes de cicatrisation. Par contre, une angiogénèse non contrôlée est observée dans certaines conditions pathologiques comme l'inflammation, la croissance tumorale ou les néovascularisations intraoculaires. ^[63]

Le principal régulateur de l'angiogénèse est le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Parmi la grande famille des VEGF, l'isoforme 165 du VEGF-A est la forme prépondérante dans le processus néovasculaire oculaire. Il se lie et active les récepteurs VEGFR-1 qui sont des régulateurs de son activité et les VEGFR-2 qui sont les principaux médiateurs fonctionnels du VEGF dans la cellule endothéliale. Son activation entraîne, après un ensemble de réactions, la prolifération et la migration des cellules endothéliales. ^[9] Le VEGF joue un rôle central dans l'angiogénèse. C'est une cytokine à action paracrine, c'est-à-dire qu'elle agit sur les cellules endothéliales

adjacentes des cellules où a eu lieu sa synthèse. Le VEGF a aussi un rôle dans la perméabilité vasculaire et une activité pro-inflammatoire.

L'angiogénèse est un mécanisme complexe pouvant être schématiquement divisée en plusieurs étapes.

- Le déséquilibre entre facteurs pro- et anti-angiogéniques au profit des inducteurs de l'angiogénèse est à l'origine du déclenchement de l'angiogénèse et donc de la survenue d'une néovascularisation. Ces facteurs inducteurs et inhibiteurs sont très nombreux et sont autant de cibles thérapeutiques potentielles. Parmi ces facteurs, on retrouve le *vascular endothelial growth factor* ou *VEGF*.
- Les protéases, dont les métalloprotéinases, détruisent la membrane basale des capillaires et permettent ainsi aux cellules endothéliales de migrer vers le stimulus angiogénique.
- Les facteurs pro- et anti-angiogéniques favorisent la prolifération et la migration des cellules endothéliales.
- La formation des vaisseaux à partir des cellules endothéliales formant des tubes capillaires entraîne enfin la formation d'une nouvelle membrane autour des tubes capillaires.

2.2.2 Principe de l'injection intravitréenne (IVT)

L'arrivée de l'anti-VEGF en pratique clinique courante a répandu l'utilisation de la voie intravitréenne. L'intérêt de ce type d'injection réside d'une part dans la concentration du produit qui est d'emblée très élevée dans le segment postérieur et d'autre part dans la prévention des effets secondaires systémiques de la substance. ^[8]

Cependant, l'utilisation de cette voie est associée à un ensemble de complications potentielles incluant l'endophtalmie, la cataracte, l'augmentation de la pression intraoculaire et le décollement de rétine. ^[10]

Avec une bonne technique chirurgicale et en respectant les conditions d'asepsie, ces effets secondaires peuvent être minimisés. En France, afin d'optimiser les injections intravitréennes, une lettre de recommandation de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a repris les principaux conseils

aux praticiens réalisant des IVT. ^[65] Ces recommandations sont présentées ci-dessous.

2.2.2.1 Avant toute injection intravitréenne

2.2.2.1.1 Recommandations

2.2.2.1.1.1 Consentement éclairé du patient

Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré. Une fiche explicative doit lui être remise pour l'informer et pour recueillir son consentement.

2.2.2.1.1.2 Allergie

Il est nécessaire de rechercher l'existence d'une allergie éventuelle au produit utilisé. Parmi les produits utilisés, la principale allergie à rechercher est celle à la povidone iodée (Bétadine oculaire 5 %®). Cependant, l'utilisation de la Bétadine oculaire 5 %® est recommandée malgré l'existence d'antécédents allergiques. Ce n'est qu'en cas de réaction allergique de type anaphylactique prouvée à la povidone iodée que l'on pourra utiliser un autre antiseptique l'Amukine®. Néanmoins, il a été rapporté de nombreux cas d'endophtalmie après utilisation d'Amukine® qui ne possède d'ailleurs pas d'AMM pour cette usage. ^[60]

2.2.2.1.1.3 Risque infectieux

Il est nécessaire de rechercher une infection oculaire ou périoculaire qui contre-indique l'IVT. De même, la présence d'une infection extra-oculaire sans rapport avec l'indication doit faire différer l'IVT, sauf cas urgent.

Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera demandé de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.

Une antibioprofylaxie par voie générale n'est pas indiquée. Concernant l'antibioprofylaxie topique pré-IVT, il convient de se référer à l'AMM du produit injecté.

Il est recommandé de ne pas injecter simultanément les deux yeux le même jour. Cependant, dans des cas exceptionnels, une injection des deux yeux peut être réalisée le même jour, à condition de renouveler pour chaque œil la totalité du matériel utilisé.

2.2.2.1.1.4 Antiagrégants, anticoagulants, et troubles de la coagulation. [66,67]

La prise d'antiagrégants plaquettaires ou même d'un traitement anticoagulant bien équilibré (INR dans les valeurs cibles habituelles, c'est-à-dire compris entre 2 et 3) ne constitue pas une contre-indication formelle à l'IVT. Cependant, certains médecins préfèrent un relais par une héparine de bas poids moléculaire si l'indication du traitement anticoagulant est confirmée. Dans tous les cas, un INR supérieur à 5 est associé à un risque hémorragique excessif ; l'injection intravitréenne est alors déconseillée.

Il faut noter que l'existence d'une thrombopénie sévère (plaquettes < 50 g/L) ou la prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire constituent un facteur de risque surajouté de saignement intraoculaire, qui doit être pris en compte.

2.2.2.1.1.5 Glaucome et pression intraoculaire

Chez les patients porteurs d'un glaucome traité et équilibré, il est nécessaire de s'assurer du bon équilibre de la pression intraoculaire. Il est donc recommandé de mettre en œuvre tous les moyens thérapeutiques disponibles afin de maîtriser l'équilibre tensionnel dans la période précédant l'injection. [67]

2.2.2.1.2 La salle d'injection intravitréenne

L'injection est pratiquée en externe, sans hospitalisation. De manière générale, les règles usuelles d'asepsie doivent être respectées. L'IVT peut être réalisée en bloc opératoire ou bien dans une salle dédiée en dehors du bloc opératoire. Cette salle devra :

- permettre d'installer le patient en position demi-assise ou en décubitus dorsal ;
- fournir un éclairage suffisant;
- être équipée de matériel d'urgence pour réaliser une réanimation en cas de malaise.

2.2.2.2 Réalisation de l'injection intravitréenne

L'injection intravitréenne en elle-même se fait selon les étapes ci-dessous.

- Instillation de l'anesthésique topique (collyre unidose : type oxybuprocaine ou tétracaïne).
- Détersion initiale de la surface de la peau périoculaire du patient par la povidone iodée scrub (Bétadine scrub®). Rinçage avec du sérum physiologique et séchage avec des compresses stériles.
- Préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de coton-tige, de compresses et de cupules stériles.
- Badigeon des paupières et des cils par de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5 % (Bétadine oculaire 5 %®), puis instillation sur la conjonctive. Après 2 minutes de contact, rinçage avec du sérum physiologique stérile.
- Préparation de la seringue contenant le produit à injecter de façon stérile par l'opérateur au plus près de l'injection, sauf si celle-ci est préparée à l'avance par une pharmacie à usage intérieur (PUI). Changer d'aiguille pour l'injection. □
- Mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, puis d'un blépharostat de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils.
- IVT entre 3,5 et 4 mm du limbe : injection lente du produit, puis retrait lent de l'aiguille et application d'un coton-tige pour éviter un reflux.
- Administration immédiate d'un antibiotique topique en post-injection.
- Réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique.

2.2.2.3 Surveillance post-injection intravitréenne

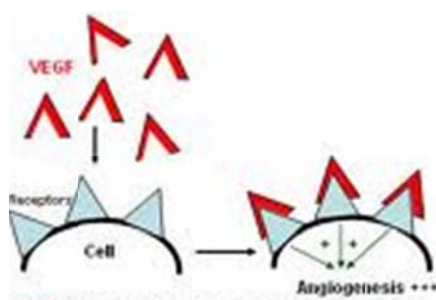
Après l'injection intravitréenne, il faut :

- s'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté ;
- effectuer une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT ;
- prescrire une antibiothérapie topique post-IVT. Il est conseillé d'instiller 2 gouttes d'antibiotique au site d'injection, suivies par un traitement avec un collyre durant 72 heures ;
- expliquer au patient que lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage, ou par friction avec un produit hydroalcoolique ;
- revoir systématiquement le patient en consultation la première semaine suivant l'IVT est nécessaire : mesure de la pression intraoculaire, réalisation d'un fond d'œil, recherche d'infection ;
- remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste après l'IVT en cas de signes ou de symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle) ;
- faire un signalement externe à la structure sanitaire compétente (CCLIN, ARS de la région d'exercice) selon les modalités arrêtées par l'établissement, en cas de survenue d'une endophtalmie.

2.2.3 Macugen®, pegaptanib de sodium : un aptamer anti-VEGF

2.2.3.1 Mécanisme d'action [58]

Le pegaptanib de sodium est un aptamer agissant comme un anticorps qui va se lier spécifiquement à l'isomère 165 du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF A) et empêcher sa fixation sur les récepteurs endothéliaux. Le blocage de cet isomère 165 s'est révélé aussi efficace, chez l'animal, pour supprimer la néovascularisation pathologique que l'inhibition totale du VEGF, tout en épargnant le système vasculaire normal, contrairement à l'inhibition totale du VEGF.



Le VEGF se lie à son récepteur membranaire \Rightarrow stimulation de l'angiogénèse.

Le Macugen® se lie au VEGF qui ne peut plus se lier à son récepteur \Rightarrow inhibition de l'angiogénèse.

Illustration 15 : Mécanisme d'action du Macugen® [68]

2.2.3.2 Indication [58]

Le Macugen® est indiqué dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA chez l'adulte.

2.2.3.3 Posologie et protocole d'administration [58]

Macugen® s'administre uniquement par injection intravitréenne et selon les modalités et précautions précisées précédemment (cf. 2.2.2.). Ce médicament doit être exclusivement administré par un ophtalmologiste ayant l'expérience des injections intravitréennes.

Une administration de 0,3 mg toutes les six semaines, soit 9 injections par an, est préconisée. Lors de la visite à 12 semaines, si un patient ne démontre pas de

bénéfice thérapeutique (perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle) après 2 injections consécutives de Macugen®, l'arrêt ou le report du traitement par Macugen® doit être pris en considération.

Macugen® doit être contrôlé visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

Macugen® doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8°C. La solution à injecter doit atteindre la température ambiante avant d'être injectée. Afin de prévenir toute contamination, la seringue de Macugen® ne doit pas être retirée de son étui avant que le patient n'ait été préparé pour l'injection.

2.2.3.4 Efficacité

L'étude VISION (*VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization*) est la première grande étude à avoir montré que l'administration intravitréenne d'un anti-VEGF, le pegaptanib de sodium, était efficace dans la prise en charge des néovaisseaux associés à une DMLA. Elle a validé le médicament en 2004. ^[69]

Cette étude a présenté globalement une stabilisation de l'acuité visuelle (perte de moins de 15 lignes ETDRS) chez 70 % des patients traités toutes les 6 semaines pendant un an avec 0,3 mg de pegaptanib. Une amélioration d'acuité de plus de 3 lignes a été observée chez 6 % des patients contre 2 % dans le groupe témoin. La réponse des patients traités pour des lésions précoces était meilleure que pour des lésions chroniques. L'interprétation des résultats de l'étude est rendue difficile par le fait que les investigateurs pouvaient utiliser conjointement la thérapie photodynamique avec le Macugen® pour les néovaisseaux à prédominance visible. A 2 ans, les résultats de l'étude restent stables, si les injections sont poursuivies. ^[10]

Malgré les résultats encourageants de cette étude, la plupart des auteurs considère ce médicament comme moins efficace que le ranibizumab et le bévacizumab ; ceci est certainement lié à son action limitée à la seule isoforme 165 du VEGF A. ^[70]

2.2.3.5 Effets indésirables ^[58]

La plupart des effets indésirables constatés sont transitoires, légers à modérés, en rapport avec la procédure d'injection et non avec le produit injecté lui-même. ^[69] Ils sont présentés ci-dessous de manière non exhaustive :

- affections du système nerveux : céphalées ;
- affections oculaires : inflammation de la chambre postérieure, douleur, augmentation de la pression intraoculaire, kératite ponctuée, corps flottants et opacité du corps vitré, sensation anormale dans l'œil, cataracte, hémorragie conjonctivale, atteinte de la cornée, conjonctivite, œdème cornéen et conjonctival, sécheresse oculaire, inflammation et irritation oculaire, endophtalmie, photophobie, vision floue, baisse d'acuité visuelle, œdème palpébral ;
- affections ORL : rhinorrhée.

Après commercialisation, de rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes dont des oedèmes de Quincke, ont été rapportés plusieurs heures après l'administration de pegaptanib par IVT.

2.2.3.6 Contre-indications ^[58]

Les seules contre-indications de ce médicament sont une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients, ainsi qu'une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

2.2.3.7 Précautions d'emploi ^[58]

Après injection, des élévations transitoires de la pression intraoculaire □ comme attendu lors d'une injection intravitréenne peuvent être observées. En conséquence, après l'injection, la perfusion de la tête du nerf optique doit être surveillée et une élévation de la pression intraoculaire traitée de manière appropriée.

Les risques d'hémorragie intravitréenne et d'endophtalmie doivent être étroitement surveillés chez les patients dans les deux semaines suivant l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur doit être signalé sans délai.

2.2.3.8 Données réglementaires ^[58]

La prescription de ce médicament en Liste I est réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Le Macugen® 0,3mg, commercialisé par le laboratoire Pfizer, a obtenu une AMM européenne le 31 janvier 2006. Il se présente sous forme d'un conditionnement unidose, contenant une seringue pré-remplie de 1 mL. Son prix est de 729,14 euros. Il est pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale selon la procédure des médicaments d'exception.

2.2.4 Lucentis®, ranibizumab : un fragment d'anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF

2.2.4.1 Principe d'obtention et mécanisme d'action ^[58]

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal de souris recombinant humanisé. Il est produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. Ce fragment correspond à la portion Fab de l'anticorps et est dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) (*cf.* illustration 16).

Cet anticorps recombinant comporte deux parties :

- une séquence humaine qui ne se lie pas mais qui permet de diminuer son pouvoir antigénique ;
- un épitope présentant une haute affinité pour toutes les isoformes du VEGF-A qui est dérivé de la souris.

Il se lie avec une haute affinité à toutes les isoformes du VEGF-A (par exemple VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ et VEGF₁₆₅) et empêche ainsi la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, la liaison VEGFR-2/VEGF-A étant à la base de la prolifération néo-angiogénique au niveau oculaire.

Son faible poids moléculaire (48 kD) favorise sa pénétration à travers les couches rétinienne suite à l'injection intravitréenne.

2.2.4.2 Indications ^[58]

Lucentis® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA, quelle que soit sa composition en néovaisseaux visibles et occultes.

2.2.4.3 Posologie et protocole d'administration ^[58]

Lucentis® se présente sous forme de flacon à usage unique pour administration intravitréenne. Il doit donc être administré par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience de ce type d'injection.

Les précautions détaillées en 2.2.2 doivent être respectées au cours de l'injection du Lucentis®.

Le flacon contient 0,23 ml de solution injectable, soit 2,3 grammes de ranibizumab. Cependant, la dose recommandée de Lucentis est de 0,5 mg,

administrée une fois par mois en une injection intravitréenne unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0,05 ml.

Le schéma posologique de l'AMM se compose de deux phases :

- **une phase d'induction** avec une injection par mois pendant 3 mois consécutifs ;
- **une phase d'entretien** au cours de laquelle l'acuité visuelle doit être contrôlée une fois par mois avec possibilité de retraitement en cas de baisse d'acuité visuelle de 5 lettres sur l'échelle ETDRS, l'intervalle entre deux doses ne doit pas être inférieur à 4 semaines.

Lucentis® doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. L'absence de particules et de changement de coloration doit être contrôlée visuellement avant l'administration.

2.2.4.4 Données cliniques

La tolérance et l'efficacité clinique de Lucentis® dans la forme exsudative de la DMLA ont été évaluées dans trois études randomisées, en double insu, contrôlées, comparativement à l'injection d'un placebo ou à un traitement actif chez des patients atteints de DMLA néovasculaire.

2.2.4.4.1 Efficacité et tolérance

L'étude MARINA (*Minimally classic, occult trial of the Anti-VEGF Ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD*)^[71] évalue l'efficacité et le profil de tolérance dans la prise en charge des néovaisseaux occultes isolés ou prédominants. Elle a comparé l'efficacité d'injections de 0,5 mg de ranibizumab par rapport à des injections de placebo.

L'étude ANCHOR (*ANti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic CHORoidal neovascularisation in AMD*)^[72] compare l'efficacité d'injections mensuelles de ranibizumab à celle d'un traitement photodynamique par la vertéporfine pendant 12 mois chez des patients atteints de DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne (NVC) à prédominance visible.

Dans les deux études, le critère de jugement principal est représenté par la proportion de patients dont la vision est conservée pendant une période de 12 mois, définie comme une perte d'acuité visuelle (AV) inférieure à 15 lettres.

Tableau 10 : Résultats à 12 mois de l'étude MARINA [58]

Mesure du résultat à 12 mois	Placebo	Lucentis® 0,5 mg
Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%)	62 %	95 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%)	5 %	34 %

Tableau 11 : Résultats à 12 mois de l'étude ANCHOR [58]

Mesure du résultat à 12 mois	PDT par la vertéporfine	Lucentis® 0,5 mg
Perte < 15 lettres d'acuité visuelle (%)	64 %	96 %
Gain ≥ 15 lettres d'acuité visuelle (%)	6 %	40 %

Les résultats obtenus montrent que l'acuité visuelle a été maintenue chez environ 95 % des patients traités par le ranibizumab et s'est améliorée chez 34 à 40 % des sujets ainsi traités. D'après ces études, on peut dire que le Lucentis® permet un gain d'acuité visuelle dans la DMLA néovasculaire. L'étude ANCHOR met aussi en avant l'efficacité du ranibizumab par rapport à la PDT.

L'analyse des sous-groupes a montré que les facteurs d'une bonne acuité visuelle finale étaient une bonne acuité visuelle initiale, des lésions initiales petites et le jeune âge des patients. [71]

2.2.4.4.2 Fréquence des injections

Le rythme des injections a été étudié dans l'étude PIER (*Phase III, multicenter randomized, double masked, sham Injection-controlled study of the Efficacy and safety of Ranibizumab*). [73,74] Cette dernière a analysé l'efficacité d'un schéma thérapeutique au cours duquel les patients ont reçu 0,3 mg ou 0,5 mg de Lucentis® en injection intravitréenne ou des injections simulées une fois par mois, à raison de

3 doses consécutives, suivies d'une dose administrée une fois tous les 3 mois. Dans cette étude, les patients ont reçu en moyenne 10 traitements. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la variation moyenne de l'acuité visuelle à douze mois par rapport à l'acuité visuelle initiale. Au début de l'étude, l'acuité visuelle des patients a augmenté nettement. Cependant, au bout de douze mois, l'acuité visuelle des patients a diminué de nouveau pour revenir à la valeur initiale.

Une seconde étude, l'étude PrONTO (*Prospective Optical coherence tomography imaging of patients with Neovascular age-related macular degeneration Treated with intra-Ocular lucentis*) [75] proposait trois premières injections de ranibizumab une fois par mois, puis des injections en fonction du niveau d'acuité visuelle et des résultats de l'OCT. A 12 mois, 5,6 injections ont été nécessaires avec une stabilisation de l'acuité visuelle dans 95 % des cas et une amélioration d'au moins 15 lettres d'acuité visuelle dans 35 % des cas. A 24 mois, 9,9 injections ont permis un gain d'au moins trois lignes dans 43 % des cas.

2.2.4.5 Effets indésirables [58]

La majorité des effets indésirables rapportés après l'administration de Lucentis® est liée à la procédure d'injection intravitréenne.

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de Lucentis® sont : des douleurs, des hyperhémies, des augmentations de la pression intraoculaire, des hyalites, des décollements du vitré, des hémorragies rétinienne, des troubles visuels, des corps flottants vitréens, des hémorragies conjonctivales, des irritations, des sensations de corps étranger, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses et des prurits.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des rhinopharyngites et des arthralgies.

Les effets indésirables les moins fréquemment rapportés mais les plus graves comprennent des endophtalmies, des cécités, des décollements de la rétine, des déchirures rétinienne et des cataractes traumatiques iatrogènes.

2.2.4.6 Contre-indications [58]

Les contre-indications de ce médicament se résument à une hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients, à une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée et à une inflammation intraoculaire active sévère.

2.2.4.7 Précautions d'emploi ^[58]

Les précautions d'emploi et les recommandations liées à la voie d'administration présentées en 2.2.2 doivent être respectées afin d'éviter des endophtalmies ou des élévations de la pression intraoculaire.

Lucentis® ne doit pas être administré simultanément à d'autres traitements anti-VEGF systémiques ou oculaires.

2.2.4.8 Données réglementaires ^[58]

La prescription de ce médicament en Liste I est réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Le Lucentis®, commercialisé par le laboratoire Novartis, a obtenu une AMM européenne le 22 janvier 2007. Son prix est de 1109,15 euros. Il est pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale selon la procédure des médicaments d'exception.

2.2.5 Avastin®, bévacizumab : un anticorps monoclonal humanisé complet anti-VEGF

L'Avastin® est largement utilisé dans le domaine de l'ophtalmologie sans avoir passé les étapes habituelles d'expérimentation qui aboutissent à la validation du médicament. Cette caractéristique en fait un médicament particulier.

2.2.5.1 Principe d'obtention et mécanisme d'action [9,58]

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal complet humanisé produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Le précurseur monoclonal est le même que celui utilisé pour le ranibizumab (cf. illustration 16).

Les deux molécules ont été développées par le laboratoire Genentech aux Etats-Unis et sont distribuées en Europe par les laboratoires Roche pour le bévacizumab et Novartis pour le ranibizumab.

Le bévacizumab se lie à toutes les isoformes du VEGF-A, et inhibe ainsi leur liaison aux VEGFR-1 et VEGFR-2 situés à la surface des cellules endothéliales. Comme vu précédemment, la neutralisation de l'activité biologique du VEGF inhibe la prolifération des néovaisseaux.

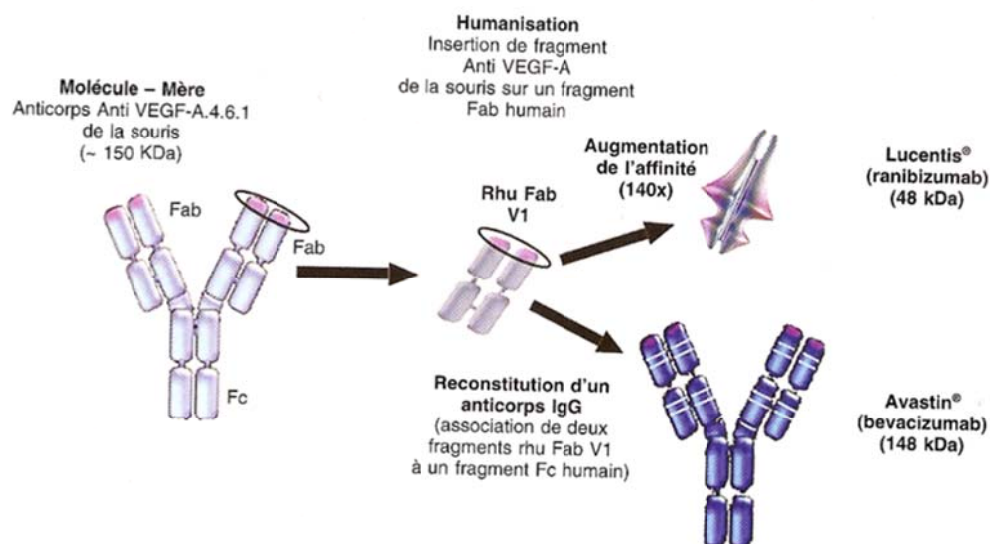


Illustration 16 : Principe d'obtention du Lucentis® et de l'Avastin® [9]

Le bévacicumab et le ranibizumab présentent des différences fondamentales :

- leur poids : 149 kDa contre 48 kDa ;
- leur affinité pour le VEGF : elle est plus importante pour le ranibizumab ;
- leur structure : le bévacicumab est composé d'un fragment Fc qui le rend bien plus immunogène pour les patients.

2.2.5.2 Indications

En février 2004 aux Etats-Unis et en janvier 2005 en France, l'Avastin® a obtenu un agrément respectivement de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Les indications étaient le cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et le traitement en première ligne, des patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. Dans ces indications, l'Avastin® est utilisé par perfusion intraveineuse à la posologie de 5 à 10 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines. ^[58]

Ce médicament n'a donc pas été développé pour le traitement de la DMLA et ne possède pas l'agrément correspondant. Cependant, aux Etats-Unis, dans l'attente des résultats des études cliniques sur le Lucentis® dans le traitement de la DMLA et de sa mise sur le marché, de nombreux ophtalmologistes ont utilisé l'Avastin® « *off label* » (hors AMM) à faible dose par voie intravitréenne pour lutter contre la néovascularisation rétrofovéolaire, en raison de ses similitudes avec le Lucentis®. ^[76]

Dans cette logique, toujours au Etats-Unis, de nombreuses études ont montré des résultats anatomiques et fonctionnels similaires à ceux du Lucentis®. L'Avastin® est ainsi rapidement devenu l'anti-VEGF le plus utilisé en ophtalmologie dans le monde. Et ceci d'autant plus que le coût d'une injection de Lucentis® est environ 130 fois plus élevé qu'une injection d'Avastin®. Cependant, en France, ce médicament ne possède toujours pas d'autorisation pour son utilisation en ophtalmologie et le Lucentis® est remboursé à 100 % pour cette même utilisation. Ainsi, l'utilisation de l'Avastin® qui était importante dans le traitement de la DMLA jusqu'en mai 2007 (date de l'AMM du Lucentis®) est actuellement négligeable. ^[10]

2.2.5.3 Posologie et protocole d'administration ^[9]

L'administration de l'Avastin® se fait dans les mêmes conditions que le Lucentis® par injection intravitréenne. Cependant, il n'existe aucun consensus concernant la dose à injecter et la fréquence des injections. Il semblerait que la dose administrée en France soit de 1,25 mg de bévacizumab tous les mois, soit 0,05 ml de solution à 25 mg/ml. Cette dose correspond approximativement sur le plan de l'équivalence molaire à des doses de Lucentis® comprises entre 0,3 mg et 0,5 mg (doses utilisées dans les études sur le Lucentis®).

L'Avastin® se présente sous forme de flacon (à conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière) de 4 ml dosé à 25 mg/ml de bévacizumab. Il est reconditionné en seringue par la pharmacie centrale hospitalière dans des conditions stériles, sous hotte à flux laminaire et par filtration stérilisante. Le reconditionnement est intéressant en terme de coût car un flacon permet de traiter un grand nombre de patients. Cependant, le risque infectieux étant augmenté, il est très important de respecter des conditions d'asepsie strictes lors des manipulations.

Le reconditionnement consiste au transfert de 0,1 ml de la solution dans une seringue de 1 ml. La pharmacie peut ainsi obtenir 40 seringues prêtes à l'emploi à partir d'un seul flacon.

2.2.5.4 Efficacité

2.2.5.4.1 Etudes pilotes

Les premières études cliniques concernant l'efficacité du bévacizumab dans la DMLA remontent à 2005. Ces études présentent des caractéristiques communes : un nombre restreint de patients, une absence de groupe contrôle, et une durée de suivi limitée. Elles mettent toutes en évidence l'absence d'effets secondaires graves oculaires ou extra-oculaires ainsi que l'efficacité du traitement en terme de gain d'acuité visuelle. Une synthèse de ces différentes études est exposée dans le tableau 12 présenté ci-dessous.

Tableau 12 : Récapitulatif des principales études cliniques concernant le bévacizumab

Auteur/ Revue/ Année	Prospectif/ Rétrospectif	Nombre d'yeux	Durée de l'étude	Résultats
Asenbrey et al., Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007 [77]	Etude prospective	30 yeux	20 semaines	- Gain d'AV \geq à 3 lignes dans près de la moitié des cas. - Pas de diminution sévère d'AV (> 6 lignes). - AV stabilisée ou améliorée dans tous les cas. - Pas d'EI oculaires ou généraux, liés au médicament, observés.
Avery et al., Ophthalmology, 2006 [78]	Etude rétrospective	79 yeux	8 semaines	- Amélioration de l'AV de 20/200 à 20/80. - Pas d'EI oculaires ou généraux, liés au médicament, observés.
Bashur et al., Am J Ophthalmol, 2005 [79]	Etude prospective	17 yeux	12 semaines	- Amélioration de l'AV de 20/250 à 20/76. - 25 % des patients ont obtenu AV > à 20/50.
Bashur et al., Am J Ophthalmol, 2008 [80]	Etude prospective	60 yeux	1 an	- Amélioration de l'AV de 20/125 à 20/80. - Amélioration de l'AV moyenne de 7,4 lignes.
Chen et al., Am J Ophthalmol, 2007 [81]	Etude prospective	102 yeux	26 semaines	- Amélioration de l'AV de 20/80 à 20/50 (AV maximale atteinte à la 10 ^{ème} semaine et stabilisation à la 14 ^{ème} semaine).
Lazic et al., Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007 [82]	Etude prospective	102 yeux	18 semaines	- Amélioration de l'AV moyenne de 1,29 lignes, amélioration de l'AV de 20/250 à 20/160.
Spaide et al., Retina, 2006 [83]	Etude rétrospective	266 yeux	12 semaines	- 38,3 % des patients ont présenté un gain d'acuité visuelle : amélioration de l'acuité visuelle de 20/184 à 20/109. - Pas d'EI oculaires ou généraux, liés au médicament, observés.

2.2.5.4.2 Etudes de plus grande envergure

Les études vues précédemment ne permettant pas de valider l'utilisation du bévacizumab dans la DMLA humide, de nombreux pays ont entrepris de comparer de façon prospective et indépendante vis-à-vis des laboratoires l'efficacité et la tolérance du bévacizumab au ranibizumab. Différentes études se sont ainsi mises en place à travers le monde, comme par exemple CATT aux USA, GEFAL en France, IVAN au Royaume-Uni, VIBER en Allemagne ou encore MANTA en Autriche.

2.2.5.4.2.1 Etude CATT ^[84,85]

Aux Etats-Unis, le *National Eye Institute* (NEI) a lancé en janvier 2008 l'étude CATT (*Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trails*).

Cette étude prospective, randomisée, en simple insu, s'organise autour de 44 centres regroupant 1 208 patients atteints de DMLA exsudative.

Les patients ont été répartis en 4 groupes :

- groupe 1 : ranibizumab en injection mensuelle (n=301) ;
- groupe 2 : ranibizumab en injection « au besoin » dite PRN (pro re nata) sur la base d'un suivi strict mensuel (n=286) ;
- groupe 3 : bévacizumab en injection mensuelle (n =298) ;
- groupe 4 : bévacizumab en injection « au besoin » dite « PRN », sur la base d'un suivi strict mensuel (n=300).

Le but de cette étude est de comparer les deux molécules et les deux modes d'administration.

Tableau 13 : Résultats à un an de l'étude CATT [84,85]

Comparaison en terme d'efficacité	
Acuité visuelle	Comparaison groupe 1 / groupe 3 : efficacité comparable entre les deux molécules sur l'acuité visuelle (+8,5 <i>versus</i> 8,0 lettres). Pas de différence significative entre les deux molécules en terme d'acuité visuelle (+ 6,8 <i>versus</i> +5,9 lettres).
Epaisseur rétinienne	Diminution de l'épaisseur rétinienne centrale (à l'OCT) la plus importante dans le groupe 1 et la plus faible dans le groupe 4.
Régression du liquide sous-rétinien	Suite à la première injection le ranibizumab semble plus efficace que le bévacizumab. A 12 mois, on observe une plus grande constance dans le groupe 1 que dans le groupe 3.
Taille des lésions néovasculaires en angiographie	Stabilisation avec le ranibizumab et augmentation de la taille des lésions avec le bévacizumab.
Nombre d'injection dans le groupe PRN	Nombre d'injections nécessaires moins important avec le ranibizumab (6,9 <i>versus</i> 7,7).
Comparaison en terme de tolérance	
<p>La comparaison brute des effets secondaires est en défaveur du bévacizumab mais les effets observés ne sont pas ceux attendus. Ils sont différents de ceux observés lors d'une injection intraveineuse.</p> <p>Les effets secondaires sont plus fréquents chez les patients traités au besoin que chez les patients traités mensuellement.</p> <p>La tolérance des deux molécules est jugée acceptable pour les auteurs.</p>	

Pour analyser correctement cette étude, il semble important d'attendre les résultats à 2 ans. Le rapport bénéfice/risque devra être privilégié. En effet, l'analyse ne doit pas se focaliser sur la seule différence de coût entre les deux molécules.

2.2.5.4.2.2 Etude GEFAL

En France, il existe une étude similaire appelée GEFAL (Groupe d'Évaluation Français Avastin® *versus* Lucentis®). Elle a pour objectif de montrer la non-infériorité de l'Avastin® par rapport à Lucentis®, en terme d'efficacité clinique à 12 mois, sur l'acuité visuelle de patients atteints de DMLA néovasculaire rétrofovéolaire. Cette étude multicentrique, prospective, randomisée, contrôlée, en double-insu inclue 600 patients dans 44 sites français.

Le protocole prévoit une injection intravitréenne mensuelle systématique pendant les 3 premiers mois (à la posologie de 1,25 mg par injection pour Avastin® et 0,5 mg par injection pour Lucentis®), puis une phase de surveillance standardisée des patients pendant 9 mois avec la possibilité de nouvelles injections selon des critères cliniques et angiographiques prédéterminés. Les inclusions ont débuté au printemps 2009, et la durée totale de l'étude est de 3 ans.

Dans cette étude, il est recommandé qu'un flacon d'Avastin® (conservé au réfrigérateur entre +2/+8°C) ne donne lieu qu'à la préparation d'une seule seringue destinée à un patient, le reste de solution devant être éliminé. La seringue d'Avastin® est préparée de façon aseptique dans des locaux adaptés, sous hotte à flux laminaire ou isolateur par la PUI autorisée au sein des établissements de santé, et conservée au réfrigérateur. Les administrations d'Avastin® et de Lucentis® seront effectuées dans les 12 heures suivant la préparation des seringues.

Les résultats de cette étude sont attendus pour fin 2012, ils permettront aux autorités françaises d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Elles devront, en fonction des résultats, se préoccuper du coût des molécules en négociant ce prix avec les industriels. A l'heure actuelle, en France, le ranibizumab reste le traitement de référence bien que son utilisation soit très coûteuse pour la sécurité sociale.

2.2.5.5 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés lors de l'injection par voie intraveineuse d'Avastin® sont des problèmes cardiovasculaires à type d'hypertension artérielle et de troubles thromboemboliques (infarctus, AVC). Ces complications ont conduit les ophtalmologistes à préférer la voie intravitréenne afin de limiter le passage du médicament dans la circulation générale et ainsi ces effets indésirables cardiovasculaires. ^[63]

Les effets secondaires liés à l'administration intravitréenne du bévacizumab ont été centralisés via internet dans un sondage international, *The international Intravitreal Bévacizumab Safety Survey* ^[86]. Cette étude multicentrique rétrospective, qui s'est déroulée entre novembre 2005 et avril 2006, répertorie les complications observées par les ophtalmologistes durant cette période dans 70 centres répartis à travers le monde. Les effets indésirables liés à la procédure d'injection observés sont principalement une abrasion cornéenne, une endophtalmie, une hémorragie sous-conjonctivale et un décollement de rétine. Les effets indésirables relatifs au bévacizumab ont été des épisodes d'inflammation oculaire, la progression d'une cataracte, une chute brutale de l'acuité visuelle, une occlusion de l'artère centrale de la rétine, l'apparition ou la progression d'une hémorragie sous-rétinienne et une déchirure de l'épithélium pigmentaire.

2.2.5.6 Contre-indications ^[58]

Les contre-indications du bévacizumab utilisé par voie générale sont l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, l'hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster chinois ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés, ainsi que la grossesse. Il semble intéressant d'y ajouter les contre-indications liées à la voie d'administration intravitréenne comme une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée ou encore une inflammation intraoculaire active sévère ainsi que des antécédents cardiovasculaires graves.

2.3 Traitement anti-inflammatoire

Nous avons vu précédemment que la DMLA d'origine néovasculaire était le résultat d'un processus de néo-angiogénèse répondant à des stimuli ischémiques et inflammatoires. La découverte de l'implication des facteurs de l'inflammation dans la DMLA a renforcé l'idée qu'une thérapie anti-inflammatoire ciblée et mise en place aux stades initiaux de l'évolution de la maladie pouvait avoir un intérêt.

Les corticoïdes apparaissent ainsi grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires comme une voie intéressante dans le traitement de la DMLA. Les sites possibles d'action de ces médicaments dans l'angiogénèse sont très nombreux, ils agissent sur la régulation de multiples cytokines pro-angiogéniques. Leurs effets seraient certainement plus efficaces au stade précoce de la formation des néovaisseaux.

Cependant, les nombreux effets indésirables des corticoïdes ainsi que le manque d'études constituent un frein à leur utilisation.

2.3.1 Kénacort®, triamcinolone ^[9,87]

Au début des années 2000, les études cliniques concernant les corticoïdes se sont multipliées parallèlement à leur large utilisation à travers le monde, surtout en association avec la PDT.

Comme l'Avastin® vu précédemment, le Kénacort® a été utilisé hors AMM chez les patients atteints de DMLA. En effet, les indications que l'on retrouve dans son AMM sont la rhinite allergique, les cicatrices chéloïdes, l'arthrite et les poussées d'arthrose.

L'utilisation de la triamcinolone en injection intravitréenne peut être efficace dans les cas d'œdème ou de néovascularisation intraoculaire, mais pose le problème des effets secondaires (hausse de la pression intraoculaire, décollement de rétine, développement d'une cataracte, hémorragie du vitré, endophtalmie).

D'un point de vue de l'efficacité, les injections intravitréennes en monothérapie n'ont pas obtenu de résultats convaincants dans la DMLA. D'autres études plus concluantes utilisent la triamcinolone en association avec la PDT et ont montré que cette association diminuait le nombre de retraitement par rapport à la PDT seule mais n'améliorait cependant pas l'acuité visuelle.

L'utilisation « hors-AMM » du Kénacort® est de plus en plus controversée. Un courrier de l'Afssaps en août 2007 rapporte que « des cas graves d'endophtalmie, d'inflammation oculaire, d'augmentation de la pression intraoculaire et de troubles visuels incluant des cas de cécité, ont été rapportés à la suite d'administrations intravitréennes de KENACORT® RETARD au cours d'utilisations hors-AMM. La plupart de ces cas ont nécessité une prise en charge thérapeutique ou chirurgicale ». Dans cette lettre l'Afssaps précise qu'« aucune étude menée par BMS n'a évalué la tolérance de l'administration de KENACORT® RETARD par injection sous-conjonctivale, sous-ténonienne, rétrobulbaire ou intraoculaire (voie intravitréenne) ».

Cependant, le laboratoire Alcon a obtenu, en décembre 2007, l'autorisation de la FDA pour le Triesense® une triamcinolone sans conservateur spécifiquement développée pour l'utilisation intraoculaire. De même en 2008, Allergan a obtenu l'agrément de la FDA pour le Trivaris®, une triamcinolone sans conservateur, dans des indications intraoculaires. Ces deux médicaments n'ont pas d'indication dans la DMLA mais apportent cependant une réponse sur l'utilisation d'un corticoïde en intraoculaire.

2.3.2 Retaane®, acétate d'anécortave ^[9,60]

Les effets secondaires constatés lors des injections de triamcinolone ont motivé la mise au point d'un dérivé du cortisol ayant des propriétés anti-angiogénique et anti-inflammatoire sans l'activité glucocorticoïde responsable des effets secondaires (cataracte, hypertonie). Cette molécule constitue une nouvelle classe thérapeutique appelée cortisène.

Cette molécule est injectée par voie sous-ténonienne tous les 6 mois, à la dose de 15 mg. Différentes études randomisées ont démontré la stabilisation de l'acuité visuelle ainsi qu'une stabilisation et une diminution de la taille des néovaisseaux en angiographie. L'acétate d'anécortave a une efficacité identique à la photothérapie dynamique mais non supérieure.

Après anesthésie locale, on crée une petite incision dans la conjonctive et la capsule de Tenon dans laquelle on glisse une canule en mousse le long de la courbure sclérale. Puis, on procède à l'injection du produit en regard de la région maculaire. Ces injections moins traumatisantes que les injections intravitréennes ainsi que la

fréquence peu élevée des réinjections constituent les avantages certains de ce traitement en évitant les complications associées aux IVT. L'absence d'effets systémiques ainsi que le peu d'effets secondaires montrent aussi la bonne tolérance de ce produit.

Cependant, la demande d'AMM déposée auprès de la FDA et de l'Agence européenne du médicament a été retirée par Alcon en 2006. L'avenir de ce traitement est donc en suspens, mais ses qualités certaines laissent penser que cette voie thérapeutique ne sera pas abandonnée dans les années à venir.

2.4 Combinaison de traitements [9,10]

Aujourd'hui, en France, trois familles thérapeutiques fondamentalement différentes dans leur mécanisme d'action sont accessibles au traitement de la DMLA (photosensibilisant, anti-VEGF et corticoïde). La meilleure compréhension de la physiopathologie de la DMLA a conduit certains auteurs à utiliser des combinaisons de traitements afin d'obtenir une synergie d'action. Le but est d'obtenir un meilleur résultat fonctionnel chez un plus grand nombre de patients avec le moins de retraitement possible et donc un coût moindre.

En effet, la PDT provoque une occlusion de la composante vasculaire et l'ischémie engendrée au niveau des vaisseaux choroïdiens normaux entraîne une production de VEGF. Les anti-VEGFs peuvent alors lui être associés pour lutter contre cette production de VEGF et ainsi éviter les récives. La triamcinolone, avec ses propriétés anti-inflammatoires, peut aider à lutter contre l'œdème secondaire à une PDT.

Les principales associations thérapeutiques retrouvées sont les suivantes :

- PDT + triamcinolone :

Après une séance de PDT, il est courant d'observer une inflammation transitoire. Il a donc été envisagé d'associer la triamcinolone pour ses propriétés anti-inflammatoires. D'après les études réalisées sur cette association, l'injection de triamcinolone après une séance de PDT apparaît plus efficace que la PDT seule pour stabiliser la vision des patients. Néanmoins, il est nécessaire de réaliser des études de contrôle.

- PDT + anti-VEGF :

La PDT est responsable d'une augmentation de nombreuses cytokines de l'inflammation et du VEGF ainsi que de la prolifération des cellules endothéliales. Comme les anti-VEGFs permettent une diminution de la prolifération des cellules endothéliales et de l'inflammation, ils peuvent être utilisés pour compenser certains effets indésirables de la PDT.

- Anti-VEGF+ triamcinolone + PDT :

- Cette association présente un intérêt chez les patients ne répondant que très modérément aux anti-VEGFs seuls.

3. PERSPECTIVES D'AVENIR

3.1 DMLA exsudative [9,63,88]

De nombreuses voies de recherche visant à diminuer l'expression du VEGF chez les patients atteints de DMLA néovasculaire sont testées pour inhiber la formation des néovaisseaux choroïdiens. Les médicaments vus précédemment se lient directement au VEGF, mais la cascade de l'angiogénèse peut être inhibée à d'autres niveaux. Différentes molécules actuellement en cours d'essais sont présentées ci-après de manière non exhaustive.

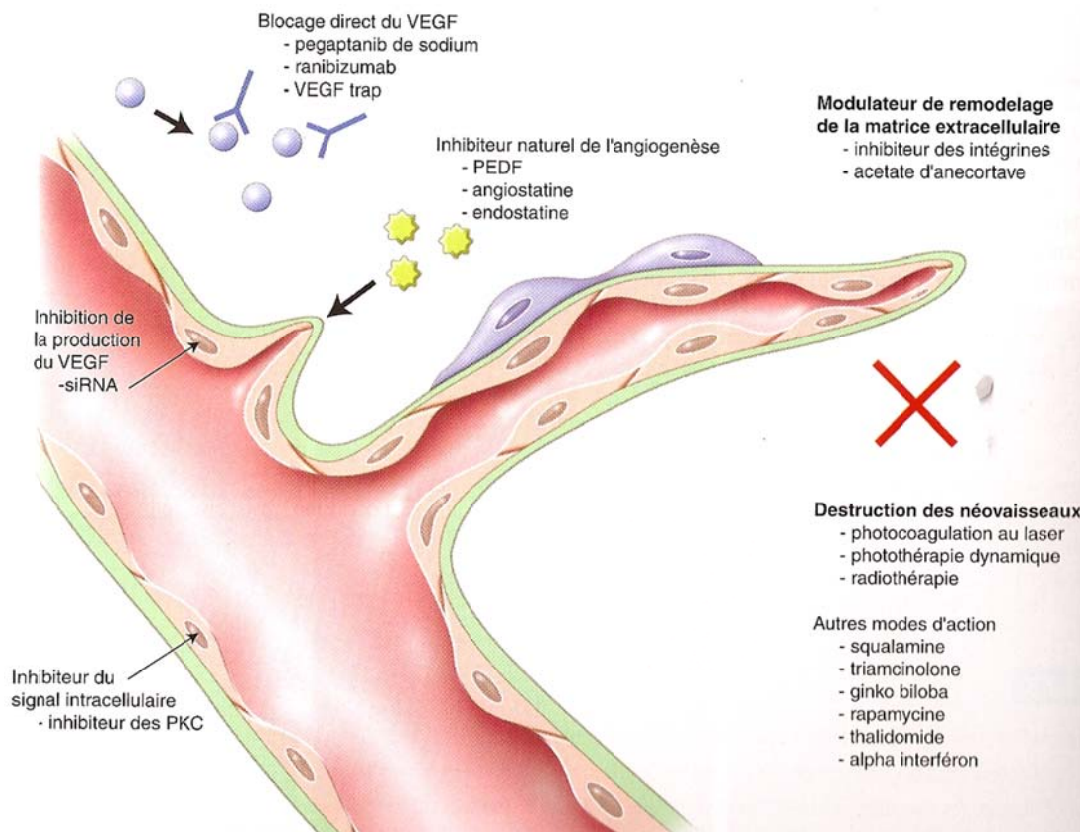


Illustration 17 : Schéma récapitulatif des modes d'action des molécules à visée anti-angiogénique (rond bleu : VEGF ; rond jaune : molécules inhibitrices naturelles de l'angiogénèse). [9]

3.1.1 Inhibition du VEGF ou de son récepteur

On peut en premier lieu envisager d'inhiber le VEGF lui-même ou son récepteur, pour cela deux possibilités s'offrent à nous : les siRNA et le VEGF trap.

Les siRNA (*Small interfering RNA*) sont des systèmes de défense naturelle communs à toutes les cellules face aux infections virales. Il est possible de produire des siRNA conduisant à la dégradation de l'ARN messager codant pour le VEGF-A ou pour ses récepteurs dans les cellules de l'épithélium pigmentaire. Ils agissent ainsi en amont des thérapeutiques, qui bloquent la forme sécrétée du VEGF ou sa liaison avec son récepteur, en inhibant sa formation au niveau intracellulaire. Le bevasiranib de sodium (ou cand 5) est le siRNA qui inhibe la production du VEGF-A et le siRNA-27 bloque la synthèse du récepteur VEGF-R1.

Le VEGF trap est une protéine soluble agissant comme un leurre de récepteur du VEGF. Cette protéine de fusion combine les domaines extracellulaires des récepteurs VEGF-R1 et VEGF-R2 associés à la partie constante Fc d'une immunoglobuline. La molécule appelée aflibercept, se lie avec une haute affinité à toutes les isoformes du VEGF-A.

Des études sont en cours pour une injection par voie intravitréenne.

3.1.2 Inhibition du signal intracellulaire : inhibiteurs de la protéine kinase C

La plupart des signaux extracellulaires sont amplifiés et relayés au sein des cellules par la cascade des protéines kinase. La protéine kinase C est, entre autres, un activateur de la sécrétion du VEGF. Elle contribue aussi à la prolifération cellulaire et à la perméabilité vasculaire des néovaisseaux de la DMLA. Il s'agit donc d'une cible raisonnable pour une action pharmacologique dans la DMLA exsudative afin de lutter contre la néovascularisation pathologique. Les inhibiteurs des protéines kinases C développés sont des petites molécules visant à inhiber la cascade d'amplification qui intervient après la fixation du VEGF sur son récepteur. Le vatalanib (PTK787) est un inhibiteur de l'ensemble des récepteurs tyrosine kinase du VEGF.

3.1.3 Inhibiteurs naturels de l'angiogénèse

Il est également possible de favoriser la production d'inhibiteurs naturels de l'angiogénèse par génie génétique.

La protéine PEDF (*pigment epithelial-derived factor*) est un inhibiteur naturel de l'angiogénèse. Au niveau oculaire, il a été observé une diminution du PEDF chez des patients présentant des néovaisseaux choroïdiens par rapport à des groupes de contrôles. La stimulation de l'expression du PEDF par génie génétique permettrait d'inhiber la voie de l'angiogénèse. Des niveaux élevés de PEDF ont ainsi été obtenus après injection intravitréenne d'un vecteur d'adénovirus portant un ADN codant le PEDF humain et conduit par un promoteur du cytomégalovirus. Ce médicament génétique est appelé Ad-PEDF. L'avantage de la thérapie génique, par rapport aux autres traitements, est que la molécule est produite en grande quantité et pendant une longue période dans le tissu cible.

L'angiostatine et l'endostatine sont des protéines qui inhibent la prolifération des cellules endothéliales vasculaires *in vitro* et l'angiogénèse *in vivo*. L'utilisation d'un vecteur adénoviral entraînant la surexpression de l'angiostatine ou de l'endostatine chez une souris avec une néovascularisation choroïdienne a entraîné la régression des néovaisseaux. L'emploi de ces deux molécules ne devra être envisagé qu'après des études cliniques chez l'homme.

3.1.4 Modulateurs de la matrice extracellulaire : inhibiteurs des intégrines

Les intégrines sont des glycoprotéines transmembranaires de surface permettant l'adhésion et la migration des cellules endothéliales à travers la matrice extracellulaire. Certaines intégrines sont fortement exprimées au niveau des cellules endothéliales des néovaisseaux intraoculaires. Des inhibiteurs des intégrines injectés par voie intraveineuse ou intravitréenne pourraient limiter la formation des néovaisseaux.

La meilleure connaissance des processus angiogéniques, responsables de la formation des néovaisseaux dans la DMLA, a ouvert la voie à de très nombreuses approches thérapeutiques. Dans l'avenir, de nombreuses thérapeutiques inhibant la formation des néovaisseaux vont élargir les possibilités. Des études cliniques sont encore nécessaires avant leur utilisation chez l'homme. Elles devront aussi déterminer

s'il existe un intérêt à associer les traitements, et quels patients, quelles formes cliniques, quels stades de la maladie sont susceptibles d'en bénéficier.

3.2 DMLA atrophique [63,89]

La dégénérescence maculaire atrophique a longtemps été négligée par rapport à la forme néovasculaire. Cependant, différentes stratégies émergent avec pour but de stabiliser ou de retarder la progression de l'atteinte rétinienne. Ces différentes stratégies peuvent être classées en trois catégories selon le but recherché :

- préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire ;
- diminuer le stress oxydatif ;
- lutter contre l'inflammation.

3.2.1 Préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire

Certains traitements médicamenteux peuvent permettre de préserver les photorécepteurs ainsi que l'épithélium pigmentaire.

La trimétazidine pourrait protéger contre l'ischémie. L'étude France DMLA II a montré une tendance au ralentissement de l'atrophie dans les groupes prenant de la trimétazidine par rapport au groupe placebo. Il n'a pas été démontré de rôle protecteur sur le risque de développement de néovaisseaux mais une tendance à un moindre développement d'une atrophie centrale.

La neuroprotection, grâce à l'implantation à l'intérieur de l'œil d'un dispositif permettant la libération prolongée d'un facteur de croissance neurotrophique appelé CNTF (*ciliary neurotrophic factor*), permet d'après certaines études un ralentissement de la progression de l'atrophie et une amélioration de l'épaisseur maculaire dans les groupes traités.

Le fenretinide, un dérivé de l'acide rétinoïque, administré par voie orale pourrait permettre de préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire en interférant avec le cycle visuel. En effet, cette antagoniste de la vitamine A empêche l'accumulation et l'absorption du rétinol par l'épithélium pigmentaire et donc

l'accumulation des dérivés toxiques de la vitamine A comme la lipofuscine. L'étude en cours semble montrer une diminution significative de l'augmentation des plages atrophiques.

La molécule ACU-4429 pourrait ralentir la conversion de All-transretinol en 11-cis-retinal. Le but est donc de ralentir le cycle visuel et ainsi de diminuer l'accumulation du bisrétinoïde toxique A2E.

3.2.2 Diminuer le stress oxydatif

Il est possible, grâce à certaines molécules encore à l'étude, d'agir sur le stress oxydatif.

OT-551, une prodrogue lipophile pouvant être administrée en collyre, possède des propriétés antioxydantes. Malheureusement le développement de cette molécule s'est arrêté en phase II en raison d'un manque d'efficacité.

AL-8309B ou tandospirone, agoniste sélectif de la sérotonine 1A, est un autre composé qui pourrait lutter contre le stress oxydatif. Il est en cours d'étude de phase III.

3.2.3 Lutter contre l'inflammation

La cascade du complément a été incriminée dans la pathologie de la DMLA. Ainsi, la lutte contre l'inflammation paraît être une stratégie intéressante.

Les premiers traitements anti-complément sont en cours de développement. Le plus avancé est appelé POT-4, il s'agit d'un petit peptide qui se lie à la fraction C3 du complément empêchant ainsi l'isomérisation de C3a en C3b. Il est injecté par voie intravitréenne sous forme d'un gel dégradable. D'autres inhibiteurs du complément sont à l'étude : eculizumab (anticorps anti-C5), ARC-1905 (aptamer anti-C5), FCFD4514S (anticorps anti-facteur D), TT30 (analogue du facteur H), TA106 (anticorps anti-facteur B)...

L'acétate de glatiramère, Copaxone®, immunomodulateur indiqué dans la prévention des poussées de sclérose en plaque est testé dans la DMLA atrophique. En administration sous-cutanée, il a permis la régression de drusen.

Le sirolimus, Rapamune®, macrolide immunosuppresseur indiqué dans la prévention du rejet de greffe pourrait voir ses indications étendues à l'ophtalmologie dans la DMLA.

La recherche visant à ralentir la progression de la DMLA de type atrophique est donc, à travers toutes ces approches, actuellement très active. On peut ainsi espérer qu'au moins l'une d'entre elles aboutissent à un traitement efficace visant à ralentir la progression de cette affection fréquente et invalidante.

PARTIE 4 :

**ROLE DU PHARMACIEN
D'OFFICINE**

Le code de la santé publique définit l'acte de dispensation du pharmacien dans l'article R4235-48 :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ». ^[90]

D'après cet article, il est clair que le rôle du pharmacien ne se limite pas à la simple délivrance des médicaments. On retrouve les termes de « conseils » et de « soutien au patient ». Le pharmacien doit donc adapter son attitude à chaque patient et lui fournir l'ensemble des moyens qui sont à sa disposition pour l'informer et participer à l'amélioration de sa qualité de vie. Ces obligations du pharmacien doivent s'appliquer aux patients touchés par la DMLA, elles s'articulent en trois axes selon le degré d'atteinte du patient : on parle de prévention.

1. PREVENTION PRIMAIRE

La prévention primaire correspond à l'ensemble des actions visant à éviter l'apparition d'une «maladie» chez des sujets qui n'ont encore jamais présenté de manifestations. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la prévention primaire comme «l'ensemble des moyens mis en œuvre pour empêcher l'apparition d'un trouble, d'une pathologie ou d'un symptôme». ^[57]

Dans le cadre de la prévention primaire, le pharmacien peut participer à l'éducation sanitaire du patient par la mise à disposition de documents et en participant aux campagnes nationales d'information concernant la DMLA.

Son rôle principal à ce niveau de la prévention reste cependant le conseil hygiéno-diététique. Celui-ci doit être ciblé sur des personnes présentant des facteurs de risques comme le tabagisme, l'obésité ou encore les antécédents familiaux. Cette prévention doit être mise en place très tôt afin de détecter les individus à risque, c'est-à-dire avant même l'apparition des premiers drusen.

Le pharmacien doit dans ce cadre :

- préconiser l'arrêt du tabac le plus tôt possible. Pour cela, il peut sensibiliser le fumeur aux risques qu'il encoure et l'aider en lui proposant des substituts nicotiques;
- inciter les patients à un contrôle régulier de leur tension artérielle ;
- inciter à la pratique d'une activité physique régulière et aider à la lutte contre une éventuelle surcharge pondérale ;
- rappeler l'importance d'une bonne protection solaire des yeux, au même titre que la peau ;
- recommander une alimentation équilibrée, c'est-à-dire riche en poisson gras (au moins trois fois par semaine), en légumes verts comme les épinards, le chou, les brocolis (trois fois par semaine) et tous les jours des fruits à haute teneur en vitamine C et E.

Ces conseils sont destinés à tous, avant et après l'âge de 55 ans, tout particulièrement aux individus ayant un risque plus élevé à cause de leurs facteurs de risques. ^[57]

2. PREVENTION SECONDAIRE

La prévention secondaire d'une maladie consiste en des actions visant à limiter les conséquences néfastes de la maladie grâce à une intervention avant l'apparition des symptômes. Elle englobe la détection de la maladie et les mesures curatives. Dans le cadre de la DMLA, la prévention secondaire correspond à la détection des premiers signes de MLA ou de DMLA, par un examen du fond d'œil à partir de l'âge de 55 ans. ^[57]

A cette étape de la prévention, les conseils hygiéno-diététiques sont les mêmes que ceux préconisés pour la prévention primaire. Le pharmacien peut aussi, dans certains cas, conseiller des compléments alimentaires à visée oculaire afin de compléter une personne dont l'alimentation n'est pas suffisamment équilibrée.

Les débuts de la maladie étant insidieux, le rôle du pharmacien est d'insister sur l'importance d'un suivi ophtalmologique régulier lorsque le patient présente des facteurs de risques avérés. Il est important, en tant qu'acteur de santé publique, que le pharmacien encourage le dépistage de la maladie.

Le pharmacien doit connaître les signes cliniques propres à l'apparition de la maladie afin de sensibiliser les patients sur ces symptômes. Cette connaissance des signes d'alerte est d'autant plus importante que le rôle du pharmacien est d'inciter un patient à consulter un ophtalmologiste au plus vite lorsqu'il se présente à l'officine en se plaignant de l'un de ces quatre signes :

- une diminution de la sensibilité aux contrastes ;
- une baisse d'acuité visuelle entraînant des difficultés de perception des détails ;
- une déformation des lignes droites ;
- l'apparition d'un scotome central.

3. PREVENTION TERTIAIRE

L'objectif de la prévention tertiaire est de réduire la morbidité et donc les complications évolutives. Son but est de limiter le retentissement d'une maladie installée et d'améliorer la qualité de vie médicale, psychologique et sociale, des personnes atteintes. A ce stade, le pharmacien doit accompagner le patient en l'incitant à l'observance thérapeutique et en l'informant des différentes aides qui pourraient lui simplifier la vie quotidienne. ^[57]

3.1 Favoriser une bonne observance du traitement et rassurer le patient par rapport à son traitement

Le rôle du pharmacien, concernant l'observance du traitement, consiste principalement à lui rappeler son importance et à le rassurer en ce qui concerne les séances de photothérapie dynamique ou d'injection intravitréenne.

Le pharmacien devra rappeler le risque de photosensibilisation suite à la PDT à la vertéporfine et donc conseiller le port de vêtements longs et de lunettes de soleil pendant les 48 heures suivant la perfusion, en cas d'exposition à la lumière du soleil.

En ce qui concerne les IVT, le pharmacien rappellera que l'acte est réalisé à la suite d'une anesthésie locale. Il devra ainsi rassurer le patient en lui indiquant que le geste qu'il va subir est pratiquement indolore. Il est important de sensibiliser le patient au risque d'endophtalmie et de lui expliquer qu'il doit absolument consulter en cas de rougeur ou de douleur oculaire anormale. A ce propos, le pharmacien doit insister sur l'importance de la couverture antibiotique dans les jours suivant l'injection intravitréenne.

Il est important que le pharmacien soit rassurant concernant l'efficacité du traitement, mais il doit bien expliquer à son patient que tout signe d'aggravation de la vision nécessite une consultation en urgence. Il peut conseiller à son patient de s'autosurveiller à l'aide d'une grille d'Amler.

Les conseils hygiéno-diététiques vus précédemment sont toujours valables. Le plus souvent, le patient se présente à la pharmacie avec une ordonnance de compléments alimentaires à visée oculaire rédigée par l'ophtalmologiste qui le suit.

Enfin, le pharmacien doit adapter les attitudes et les gestes qu'il réalise quotidiennement et mécaniquement aux capacités visuelles restreintes du patient atteint de DMLA. Il semble important de rappeler qu'une personne atteinte de DMLA, même si elle parvient à se déplacer jusqu'à la pharmacie grâce à la vision périphérique, a perdu la fixation centrale. Cette perte entraîne de grosses difficultés à la lecture, principalement pour les documents manuscrits. Ainsi, pour ces patients, la lecture d'une ordonnance manuscrite est très difficile. Le pharmacien doit aider ces patients à bien identifier les médicaments en évitant le changement de conditionnement (couleur, taille). La délivrance de médicaments génériques pour ces patients ne doit donc pas être systématique pour éviter de perturber les repères de ces patients. Les posologies et conseils de prise devront être écrits en gros caractères sur la boîte.

3.2 Proposer un aide par rapport aux conséquences psychosociales

3.2.1 Conséquences psychosociales

Les conséquences psychosociales de la DMLA sont nombreuses : altération de la qualité de vie, perte d'autonomie et dépendance, états anxieux et/ou dépressifs, augmentation du risque de chutes et de fractures, augmentation des risques d'accidents de la route pouvant conduire à une interdiction de la conduite automobile.

3.2.1.1 Altération de la qualité de vie ^[10]

Le retentissement de la DMLA sur la qualité de vie des patients est souvent considéré comme assez modeste par les praticiens, car l'affection respecte la rétine périphérique et permet ainsi aux patients de garder une vision d'ensemble et des possibilités de déplacement souvent satisfaisantes. Au contraire, toutes les études publiées insistent sur le retentissement majeur de la maladie sur la vie quotidienne

des patients, leur qualité de vie et leur humeur. L'impact psychosocial de la maladie risque d'être sous-estimé.

Les études de qualité de vie s'appuient sur des questionnaires spécifiques. Parmi ces échelles spécifiques, le VF-14 qui explore en 18 items, 14 activités quotidiennes, et le NEI-VFQ (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*), sont les plus connues en ophtalmologie.

D'après de nombreuses études, les patients atteints de DMLA bilatérale sévère (acuité visuelle de moins de $3/10^{\text{ème}}$ du meilleur œil) ressentent une altération significative de leur qualité de vie. Ces études ont utilisé la technique du *time trade-off method* qui consiste à demander aux patients combien d'années ils pensent encore vivre. Une fois cette donnée recueillie, il faut demander aux patients combien d'années ils seraient prêts à perdre en échange d'un retour à une vision parfaite des deux yeux. En utilisant cette technique, certains auteurs ont montré que les patients seraient prêts à échanger de plus en plus d'années restantes contre le retour à une vision normale. Les patients dont l'AV du meilleur œil est comprise entre 8 et $10/10^{\text{ème}}$ seraient prêts à échanger 11 % de leurs années restantes. Ceux dont l'AV du meilleur œil est inférieure à $1/10$ échangeraient plus de la moitié de leurs années restantes (48 %).

La qualité de vie des patients devrait ainsi s'imposer comme l'un des principaux critères d'évaluation des différentes thérapeutiques destinées à prendre en charge la DMLA.

3.2.1.2 Retentissements psychologiques ^[10]

A côté des conséquences sur la qualité de vie, la malvoyance liée à la DMLA est à l'origine de nombreux retentissements psychologiques tels que l'anxiété et la dépression.

Il est possible d'apprécier l'humeur des patients et de quantifier la probabilité de dépression grâce, par exemple, à des questionnaires comme le *geriatric depression scale*. Une étude portant sur des patients atteints de DMLA sévère avec une acuité visuelle du meilleur œil inférieure ou égale à $3/10^{\text{ème}}$, montrait que 32 % des patients présentaient une dépression certaine et 25 % une dépression probable. Ces résultats correspondent à plus du double de ce qui est observé dans une population du même âge. L'existence d'une dépression semble être un facteur prédictif des difficultés rencontrées dans la vie quotidienne. Elle semble être une complication fréquente de la

DMLA et d'autant plus fréquente que les patients sont isolés ou atteints d'autres comorbidités invalidantes.

3.2.1.3 Risque de chute augmenté ^[91]

Les chutes engendrent de nombreuses hospitalisations. Elles constituent la principale cause de décès par traumatisme chez les patients de plus de 65 ans et un facteur d'entrée dans la dépendance. Chaque chute peut provoquer la hantise d'une nouvelle chute et ainsi entraîner la crainte et la limitation spontanée de la marche. Parmi les facteurs prédisposant et à rechercher dans un bilan de chute, on retrouve la baisse d'acuité visuelle. La DMLA est responsable de symptômes visuels corrélés à l'instabilité posturale et à une démarche anormale pouvant être à l'origine de chutes.

3.2.1.4 Accidents de la route ^[92]

L'œil étant à l'origine de 90 % des indications nécessaires à la conduite, la diminution d'acuité visuelle constatée dans la DMLA est à l'origine d'une augmentation des accidents de la route chez les personnes touchées par cette pathologie. Les statistiques reliant la vision du sujet âgé aux accidents de la route sont peu nombreuses. Cependant, le SNOF (Syndicat National des Ophtalmologistes Français) estime que 20 % des responsables d'accidents de la circulation ont une déficience visuelle.

La réglementation française en matière de contrôle de la vue des conducteurs est largement en retard par rapport à la plupart des pays européens. Au vu de la réglementation française, un adulte possédant son permis de conduire et atteint de cécité acquise peut continuer la conduite de son véhicule. En effet, il n'existe pas de contrôle médical obligatoire.

La DMLA touche tardivement des patients qui possèdent leur permis de conduire depuis de nombreuses années. Pour ces patients dépendants de leur voiture, une restriction ou une interdiction de la conduite est toujours difficile. Elles entraînent une réelle perte d'autonomie. En France, il est formellement interdit au médecin de signaler à la préfecture tout patient inapte à la conduite automobile, il pourrait être poursuivi pour violation du secret médical. La seule solution est de convaincre la famille que la conduite de son proche peut-être dangereuse, ce sera à elle de prendre des mesures.

3.2.2 Informer sur l'existence de la rééducation des basses visions

Le pharmacien doit connaître la rééducation des basses visions afin d'inciter les patients à y avoir recours. En effet, elle permet de retrouver une certaine autonomie. Il s'agit de la prise en charge ultime proposée à un patient souffrant de DMLA lorsque toutes les possibilités thérapeutiques ont été épuisées. Le but est de maintenir un minimum d'autonomie grâce à des systèmes optiques grossissants et/ou une rééducation orthoptique.

Plusieurs professionnels de santé (ophtalmologiste, ergothérapeute, orthoptiste, opticien) interviennent lors de cette rééducation afin de s'adapter aux besoins de chaque patient, le but étant d'utiliser de façon optimale la vision restante.

Certaines études, reprenant la technique exposée en 3.2.1, ont tenté d'apprécier l'efficacité de la rééducation basse vision sur la qualité de vie. Une amélioration significative des scores du VF14 et de 4 items du NEI-VFQ peut être observée 3 mois après une consultation basse vision, aboutissant à la prescription de systèmes grossissants.

3.2.2.1 Rééducation orthoptique ^[9,10]

La rééducation orthoptique permet d'apprendre au patient à utiliser la rétine saine grâce à de nouvelles stratégies et de nouveaux mécanismes, afin d'intégrer de nouveaux automatismes dans la prise et le traitement de l'information visuelle et d'être ainsi plus efficace dans les actions de la vie quotidienne. Le but est avant tout de stimuler les points préférentiels de fixation également dénommés zones de fixation de suppléance. Les séances de rééducation se déroulent en trois parties : travail de la motricité oculaire, travail de la discrimination et enfin travail de la coordination oculo-manuelle.

Cette rééducation des basses visions s'adresse aux patients dont les lésions rétiniennes sont stabilisées lorsque, malgré toutes les tentatives de thérapeutique, ces patients présentent une gêne ou une impossibilité dans la réalisation des activités de la vie quotidienne. Il n'existe pas d'acuité visuelle minimale ou maximale pour lesquelles une rééducation serait vaine ou inutile. De même, l'âge du patient n'est pas en soi un obstacle à la réalisation d'une rééducation bien conduite. Cependant, les

résultats sont plus décevants en cas d'altération de l'état général ou des fonctions cognitives.

Elle est réalisée en France par les orthoptistes qui interviennent sur prescription médicale (de l'ophtalmologiste de préférence) et travaillent en collaboration avec l'ophtalmologiste et l'opticien. La plupart du temps, les patients sont adressés après quelques mois de cicatrisation de la lésion rétinienne, c'est-à-dire après disparition des phénomènes exsudatifs.

Il est important de prévenir le patient que la rééducation n'est pas un nouveau traitement et qu'elle ne permettra pas un retour à l'état antérieur. De plus, il doit savoir que les séances peuvent être fatigantes et notamment à l'origine de céphalées. Il semble important d'insister sur le bénéfice obtenu par les autres patients qui ont été adressés en rééducation : 80 % considèrent qu'elle leur a été bénéfique et ont vu leur vie quotidienne améliorée.

L'orthoptiste effectue un bilan initial, appelé bilan basse vision, afin de cerner les difficultés quotidiennes du patient. Au terme de ce bilan, un projet de rééducation peut être proposé. Trois cas de figures peuvent se présenter :

- une prise en charge est possible, le projet de rééducation est expliqué au patient ;
- la prise en charge n'est pas jugée nécessaire, des conseils concernant l'éclairage et l'ergonomie au quotidien seront proposés ;
- la prise en charge n'est pas jugée possible, le patient sera alors orienté vers d'autres professionnels de santé (médecin de rééducation fonctionnelle, ergothérapeute, psychologue).

Ce projet de rééducation basse vision doit être adapté aux désirs et aux besoins de chaque patient.

3.2.2.2 Aides visuelles et aménagement du domicile ^[9,10]

Le domicile d'un patient atteint de DMLA peut être aménagé afin de lui rendre la vie plus agréable. Cet aménagement peut être proposé par un ergothérapeute, dans le cadre de la mise en place de la rééducation des basses visions, mais il semble important que le pharmacien connaisse les différentes possibilités.

3.2.2.2.1 Aides visuelles

Elles ont pour but de favoriser l'utilisation du potentiel visible disponible et reposent sur les principes suivants : le grossissement, le contrôle de l'éclairage et l'utilisation des contrastes.

Différents types de matériels peuvent être proposés aux patients comme des lunettes (2 lentilles séparées par une distance variable) pour la vision de loin ou des loupes pour celle de près.

Il existe aussi des systèmes d'agrandisseurs électroniques très performants. Ces appareils sont équipés d'une caméra électronique et d'un écran où vient s'afficher le texte en gros caractères. Certains agrandisseurs sont équipés d'un plateau mobile dans deux directions (gauche-droite et avant-arrière) sur lequel on place le texte que l'on désire lire. Il existe d'autres systèmes plus simples constitués d'une caméra tenue à la main par le patient qu'il doit déplacer sur le texte. Avec ces systèmes, le grossissement est variable mais bien supérieur à celui obtenu avec un système optique. De plus, le contraste de l'image peut être inversé, c'est-à-dire que le patient peut obtenir sur l'écran la reproduction du texte à lire en noir sur fond blanc, ou en blanc sur fond noir, ou encore en bleu sur fond jaune, ou en jaune sur fond bleu. Les inconvénients avec ces appareils sont la taille, l'apprentissage nécessaire et le prix élevé. Ils constituent cependant un moyen souvent apprécié par les patients atteints de DMLA.

L'éclairage joue un rôle primordial dans l'amélioration des capacités visuelles. En augmentant l'éclairage, il a été observé que le pourcentage de patients pouvant lire le journal passe de 41 % à 70 % et le besoin de grossissement diminue. La suppression des longueurs d'onde de moins de 450 nm semble limiter l'éblouissement auquel ces patients sont particulièrement sensibles. Les lampes à tubes fluorescents fournissent un éclairage uniforme sans éblouissement excessif et améliorent le contraste. Il existe 3 teintes de tubes fluorescents : un éclairage extra-blanc (6500 K), un éclairage lumière du jour (4800 K) et un éclairage jaune (2700 K). La lumière la plus appréciée est celle dont la température est aux environs de 6500 K pour son rendu des couleurs parfait ainsi que l'augmentation des contrastes. Ces lampes spécialement conçues pour les patients déficients visuels sont constituées d'un bras articulé permettant aux patients de les rapprocher de la zone à éclairer sans risquer de se brûler.

3.2.2.2 Aménagement

D'autres stratégies pour améliorer le quotidien peuvent être proposées aux patients et à leur entourage :

- utilisation d'un téléphone à grosses touches avec possibilité de préenregistrer les numéros les plus courants et transcription par l'entourage des numéros importants en gros caractères sur un cahier, car l'utilisation de l'annuaire est très difficile voire impossible;
- écriture au stylo feutre en lettres détachées pour faciliter la relecture ;
- fixation des tapis, amélioration de l'éclairage dans les escaliers et mise en place d'une rampe pour limiter le risque de chute ;
- utilisation d'une mesure à gros traits et à gros caractères ou encore d'une balance parlante pour la cuisine ;
- utilisation de jeux à gros caractères : jeux de cartes, Scrabble en gros caractère ;
- inscription à une bibliothèque sonore.

3.2.3 Informer sur l'existence d'aides sociales

Le pharmacien doit pouvoir orienter les patients et leur entourage vers la possibilité d'une prise en charge.

3.2.3.1 Prestations sociales accordées aux déficients visuels ^[93-95]

La DMLA ne figure pas sur la liste des 30 ALD (affections longue durée) pour lesquelles les patients sont exonérés du ticket modérateur. Cependant, le patient peut être exonéré au titre d'une ALD hors-liste après avis du médecin conseil de la sécurité sociale. De plus, les médicaments (LUCENTIS®, MACUGEN®, VISUDYNE®) utilisés pour cette pathologie sont pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale car ils ont été reconnus comme irremplaçables.

Les patients atteints de DMLA sont la plupart du temps âgés de plus de 60 ans, ils peuvent ainsi bénéficier de l'APA (allocation personnalisée d'autonomie). Il s'agit d'une prestation attribuée par le Conseil général, et financée principalement par le budget départemental. L'APA permet la mise en place à domicile d'une aide technique

et humaine. Pour bénéficier de l'APA, la personne doit être âgée de 60 ans ou plus, et être en situation de perte d'autonomie, nécessitant une aide pour les actes essentiels de la vie quotidienne. La perte d'autonomie est évaluée avec la grille AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources) : la DMLA débutante correspond aux GIR (groupe iso-ressources) 5 et 6 mais associée aux autres pathologies courantes à cet âge, le chiffrage peut être plus favorable au patient (de 4 à 1 par exemple). Le montant de l'APA sera plus ou moins important selon le GIR du patient.

Pour obtenir des informations complémentaires, les patients et leur entourage peuvent s'adresser à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH).

3.2.3.2 Associations d'aide aux patients ^[96,97]

En France, il existe des associations spécialisées dans la DMLA. Elles regroupent des patients, des professionnels de santé comme des ophtalmologistes, des opticiens ou encore des orthoptistes. Leur rôle principal est le soutien psychologique du patient ainsi qu'une aide dans les démarches administratives. Ces associations organisent aussi des actions d'information sur la maladie auprès du grand public.

Les associations de référence au niveau national sont « DMLA » et « Rétina France ».

- L'association « DMLA » a pour mission principale d'informer le grand public, d'aider la recherche médicale sur la DMLA, mais surtout de créer un réseau de professionnels de santé. Ces professionnels, principalement des ophtalmologistes, participent tous les ans à la journée nationale de dépistage de la DMLA en recevant gratuitement les patients dans leur cabinet. Le but est de mieux faire connaître la maladie auprès du grand public et d'augmenter le nombre de patients bénéficiant d'un diagnostic.
- « Retina France » est une association dont le but est de regrouper les malades atteints de DMLA afin de les informer, de leur apporter assistance sociale et humanitaire, de les aider à surmonter leur handicap. Elle encourage aussi la recherche médicale en ophtalmologie directement ou par l'intermédiaire d'un Comité Scientifique. Enfin, elle souhaite d'une façon générale informer et intéresser le public et les malades sur les buts de l'association, les résultats obtenus par les chercheurs et les scientifiques dans leurs travaux.

Le pharmacien doit connaître l'existence de ces deux associations et encourager ses patients à s'en rapprocher.

3.2.3.3 Réseau de santé DMLA ^[98]

Il existe peu de réseaux de santé spécifiques de la DMLA ; on observe cependant la mise en place progressive de réseaux de santé centrés sur les basses visions au sens large.

Le réseau basse vision des Pays de Loire semble être le plus abouti. Il s'est fixé pour missions :

- de donner au plus grand nombre de déficients visuels des Pays de Loire la possibilité de bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire personnalisée, adaptée au degré de malvoyance et aux besoins formulés par la personne. Tout ceci est réalisé dans des conditions optimales de qualité de soins, favorisées par l'organisation et la coordination des soins en proximité ;
- de sensibiliser le plus grand nombre d'individu à la problématique « fonctionnelle » du déficient visuel : professionnels de la santé, structures médico-sociales, grand public ;
- de participer à la formation des professionnels de la basse vision « adhérents volontaires au réseau » ;
- de mener des activités de recherche.

Ce type de réseaux de soins est présent dans d'autres régions françaises comme l'Ille-et-Vilaine ou encore le Nord-Pas-de-Calais. Il faut espérer qu'à l'avenir ce type de réseau se développera dans de nombreuses autres régions.

A l'heure actuelle, les pharmaciens ne sont pas impliqués dans ces réseaux de santé DMLA, il serait cependant intéressant qu'ils soient intégrés car ils sont une interface importante entre les patients et les spécialistes. Les pharmaciens, acteurs indiscutables de la prévention, du suivi thérapeutique et du conseil dans le domaine de la DMLA devront à l'avenir s'impliquer dans les équipes pluridisciplinaires des réseaux de santé.

CONCLUSION

La DMLA, première cause de malvoyance en France et dans les pays industrialisés devrait constituer un problème de santé publique majeur dans les prochaines années et ceux d'autant plus qu'il faut prendre en compte l'augmentation de l'espérance de vie ainsi que les mauvaises habitudes alimentaires des patients.

D'énormes progrès ont été réalisés ces dernières années dans la prise en charge de la DMLA exsudative grâce aux anti-VEGFs et d'autres progrès sont à attendre des recherches en cours. La prise en charge de la DMLA atrophique se limitant aux compléments alimentaires et à la rééducation orthoptique, son évolution est actuellement inexorable. La prévention et l'encadrement des patients restent donc essentiels pour cette forme.

Afin d'uniformiser la prise en charge des patients touchés par la DMLA sur le territoire français, des recommandations de bonne pratique intitulées « Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique » sont en cours de rédaction par la Haute Autorité de Santé ; la publication devrait se faire sans tarder.

Dans son exercice quotidien, le pharmacien d'officine a de multiples occasions pour écouter, conseiller et éduquer les patients et leur entourage. La DMLA étant en partie liée à des habitudes de vie, le pharmacien peut intervenir dans la prévention (tabagisme, obésité, amélioration de l'équilibre alimentaire) afin d'éviter ou de retarder l'apparition de cette pathologie actuelle et future.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CEGEP DE SAINTE-FOY [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.cegep-ste-foy.qc.ca/cs4/index.php> > (consulté le 14 novembre 2011)
- [2] COHEN B. J., TAYLOR J. J. *Structure et fonctions du corps humain : anatomie et physiologie*. Paris : Maloine, 2008. 529 p.
- [3] SHERWOOD L., LOCKHART A., MOLOTCHNIKOFF S. *Physiologie humaine*. 2ème édition. Bruxelles : De Boeck & Larcier, 2006. XXVII-629 p.
- [4] MARIEB E. N., LACHAINE R. *Anatomie et physiologie humaines*. 4ème édition. Bruxelles : De Boeck & Larcier, 1999. XXI-1194 p.
- [5] FLAMENT J. *Ophthalmologie : pathologie du système visuel*. Paris : Masson, 2002. XXI-358 p.
- [6] VETOPSY. *Tuniques oculaires Tunique nerveuse: structure générale de la rétine*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.vetopsy.fr/sens/visu/ret1_struc.php>. (consulté le 15 janvier 2012)
- [7] BEATTY S., BOULTON M., HENSON D., KOH H.-H., MURRAY I. J. Macular pigment and age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 1999, Vol. 83, n°7, p. 867 -877.
- [8] PARIER V., SOUBRANE G. La dégénérescence maculaire liée à l'âge. *La Revue de Médecine Interne*, 2008, Vol. 29, n°3, p. 215-223.
- [9] SOUBRANE G., COSCAS G., SOUIED E. *Les DMLAs : Rapport de la société française d'ophtalmologie*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007. XXXII-637 p.
- [10] DESMETTRE T., COHEN S. Y. *Dégénérescence maculaire liée à l'âge*. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, 2009. X-234p.
- [11] AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*, 2005, Vol. 123, n°11, p. 1570-1574.
- [12] ATMANI K., LE TIEN V., LEVEZIEL N., SOUIED E., COSCAS G., SOUBRANE G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge . *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)-Ophtalmologie*, 2009, p. 249-A-20.

- [13] SNOF (SYNDICAT NATIONAL DES OPHTALMOLOGISTES FRANCAIS). *DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge)* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.snof.org/encyclopedie/dmla-degenerescence-maculaire-liee-a-lage>> (consulté le 12 décembre 2011)
- [14] AUGOOD C. A., VINGERLING J. R., DE JONG P. T. V. M., CHAKRAVARTHY U., SELAND J., SOUBRANE G., TOMAZZOLI L., TOPOUZIS F., BENTHAM G., RAHU M., VIOQUE J., YOUNG I. S., FLETCHER A. E. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*, 2006, Vol. 124, n°4, p. 529-535.
- [15] REVUE DE SANTE OCULAIRE COMMUNAUTAIRE. *La dégénérescence maculaire liée à l'âge* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cehjournal.org/french/journal/04/figs/soc_04_03_016b.html> (consulté le 20 novembre 2011)
- [16] COHEN S. Y., CREUZOT-GARCHER C., DARMON J., DESMETTRE T., KOROBELNIK J. F., LEVRAT F., QUENTEL G., PALIÈS S., SANCHEZ A., DE GENDRE A. S., SCHLUEP H., WEBER M., DELCOURT C. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 2007, Vol. 91, n°9, p. 1173 - 1176.
- [17] OLSEN T. W., FENG X., KASPER T. J., RATH P. P., STEUER E. R. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular Age-Related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2004, Vol. 111, n°2, p. 250-255.
- [18] BONNE C., MULLER A. Rôle du stress oxydant dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal français d'ophtalmologie*, 2000, Vol. 23, n°8, p. 835-835.
- [19] ZARBIN M. A. Current Concepts in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2004, Vol. 122, n°4, p. 598-614.
- [20] BELLMANN C., SAHEL J.-A. Aspects pathogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2007, Vol. 30, Supplément 1, n°0, p. 11-16.
- [21] BEATTY S., KOH H.-H., PHIL M., HENSON D., BOULTON M. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Age-Related Macular Degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 2000, Vol. 45, n°2, p. 115-134.
- [22] GRUNWALD J. E., METELITSINA T. I., DUPONT J. C., YING G.-S., MAGUIRE M. G. Reduced Foveolar Choroidal Blood Flow in Eyes with Increasing AMD Severity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2005, Vol. 46, n°3, p. 1033 -1038.

- [23] GRUNWALD J. E., HARIPRASAD S. M., DUPONT J. Effect of Aging on Foveolar Choroidal Circulation. *Arch Ophthalmol*, 1998, Vol. 116, n°2, p. 150-154.
- [24] LEVEZIEL N., DELCOURT C., ZERBIB J., DOLLFUS H., KAPLAN J., BENLIAN P., COSCAS G., SOUIED E. H., SOUBRANE G. Épidémiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2009, Vol. 32, n°6, p. 440-451.
- [25] THE EYE DISEASES PREVALENCE RESEARCH GROUP. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004, Vol. 122, n°4, p. 564-572.
- [26] CHAINE G., ROHART C. Épidémiologie et facteurs de risque de la DMLA. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2007, Vol. 30, Supplément 1, n°0, p. 5-10.
- [27] SOUIED E., KAPLAN J., COSCAS G., SOUBRANE G. DMLA et génétique. *Journal français d'ophtalmologie*, 2001, Vol.24, n°8, p. 875-885.
- [28] FAJNKUCHEN F., COHEN S. Y. Dégénérescence maculaire liée à l'âge et génétique : données actuelles. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2008, Vol. 31, n°6, Part 1, p. 630-637.
- [29] DESPRIET D. D. G., VAN DUIJN C. M., OOSTRA B. A., UITTERLINDEN A. G., HOFMAN A., WRIGHT A. F., TEN BRINK J. B., BAKKER A., DE JONG P. T. V. M., VINGERLING J. R., BERGEN A. A. B., KLAVER C. C. W. Complement Component C3 and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2009, Vol. 116, n°3, p. 474-480.
- [30] MITCHELL P., WANG J. J., FORAN S., SMITH W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The blue mountains eye study. *Ophthalmology*, 2002, Vol. 109, n°6, p. 1092-1097.
- [31] MITCHELL P., SMITH W., WANG J. J. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The blue mountains eye study. *Ophthalmology*, 1998, Vol. 105, n°8, p. 1359-1363.
- [32] FRASER-BELL S., CHOUDHURY F., KLEIN R., AZEN S., VARMA R. Ocular Risk Factors for Age-Related Macular Degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, 2010, Vol. 149, n°5, p. 735-740.
- [33] CHAKRAVARTHY U., AUGOOD C., BENTHAM G. C., DE JONG P. T. V. M., RAHU M., SELAND J., SOUBRANE G., TOMAZZOLI L., TOPOUZIS F., VINGERLING J. R., VIOQUE J., YOUNG I. S., FLETCHER A. E. Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*, 2007, Vol. 114, n°6, p. 1157-1163.

- [34] DELCOURT C., DIAZ J.-L., PONTON-SANCHEZ A., PAPOZ L., FOR THE POLA STUDY GROUP. Smoking and Age-related Macular Degeneration: The POLA Study. *Arch Ophthalmol*, 1998, Vol. 116, n°8, p. 1031-1035.
- [35] DESMETTRE T., LECERF J.-M. Nutrition et dégénérescences maculaires liées à l'âge. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)-Ophtalmologie*, 2005, Vol. 2, n°3, p. 202-217.
- [36] LECERF J.-M., DESMETTRE T. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2010, Vol. 33, n°10, p. 749-757.
- [37] DELCOURT C., CARRIÈRE I., DELAGE M., BARBERGER-GATEAU P., SCHALCH W. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, Vol. 47, n°6, p. 2329-2335.
- [38] AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. The Relationship of Dietary Carotenoid and Vitamin A, E, and C Intake With Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*, 2007, Vol. 125, n°9, p. 1225-1232.
- [39] GUILLAND J.-C., LEQUEU B. *Encyclopédie des vitamines : du nutriment au médicament. Volume 1, Données fondamentales : métabolisme et fonctions*. Paris : Tec et Doc, 2009. XXIV-847 p.
- [40] AGE-RELATED EYE DISEASE STUDY RESEARCH GROUP. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol*, 2001, Vol. 119, n°10, p. 1417-1436.
- [41] LECERF J.-M. Acides gras et dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2010, Vol. 45, p. 144-150.
- [42] ABITBOL O., NGHIEM-BUFFET M.-H., BADELON I., FAJNKUCHEN F., CHAINE G. Faut-il opérer de la cataracte les patients porteurs d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge?. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2004, Vol. 27, n°9, Part 2, p. 87-92.
- [43] TOMANY S. C., CRUICKSHANKS K. J., KLEIN R., KLEIN B. E. K., KNUDTSON M. D. Sunlight and the 10-Year Incidence of Age-Related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 2004, Vol. 122, n°5, p. 750-757.
- [44] BIOUSSE V., BOUSSER M.-G., GAUDRIC A. Dégénérescence maculaire liée à l'âge et risque d'accident vasculaire cérébral. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2008, Vol. 31, n°1, p. 111-125.

- [45] CHAINE G. *Ophthalmologie*. Paris : Doin, 2000. XXI-298 p.
- [46] TOUZEAU O., COSTANTINI E., MONTARD R., BORDERIE V., LAROCHE L. Analyses statistiques de l'acuité visuelle. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)-Ophthalmologie*, 2009, p. 21-030-A-12.
- [47] ZANLONGHI X. L'échelle ETDRS : la référence dans la mesure de l'acuité visuelle dans la DMLA. Laboratoire Novartis, 2002.
- [48] KANSKI J. J., MILEWSKI S. A., GASTAUD P., BETIS F. *Pathologie de la macula : approche pratique*. Paris : Masson, 2004. 215 p.
- [49] COLLÈGE DES OPHTALMOLOGISTES UNIVERSITAIRES DE FRANCE. *Sémiologie oculaire* [en ligne]. Disponible sur : < <http://umvf.univ-nantes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo1/site/html/2.html> >. (consulté le 10 janvier 2012)
- [50] COHEN S.-Y. En pratique, apport et place respective des différentes explorations. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2007, Vol. 30, Supplément 1, n°0, p. 17-19.
- [51] HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). *Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique - Note de cadrage* [en ligne]. Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051619/note-de-cadrage-de-recommandations-de-bonne-pratique-degenerecence-maculaire-liee-a-lage-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique?xtmc=&xtr=1 >. (consulté le 15 janvier 2012)
- [52] COLLEGE DES OPHTALMOLOGISTES UNIVERSITAIRES DE FRANCE. *Sémiologie oculaire* [en ligne]. Disponible sur : <http://sist.education.gov.mg/UMVFmiroir/campus-cours-c/ophtalmo1/site/html/2_5.html>. (consulté le 12 janvier 2012)
- [53] COSCAS G., COSCAS F., SOUEID E., SOUBRANE G. Aspects cliniques typiques de la DMLA : fluo, ICG et OCT. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2007, Vol. 30, Supplément 1, n°0, p. 34-54.
- [54] BELLMANN C., CONRATH J., GAUDRIC A., GIRMENS J.-F., GLANC M., HAOUCHINE B., LACOMBE F., LECLEIRE-COLLET A., LEGARGASSON J.-F., LENA P., MASSIN P., PÂQUES M., SAHEL J.-A. Nouvelles techniques d'imagerie de la rétine. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2007. Vol. 30, Supplément 1, n°0, p. 55.
- [55] DESMETTRE T., LECERF J.-M., SOUIED E.-H. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2004. Vol. 27, n°9, Part 2, p. 38-56.

- [56] ALLAERT F.-A., PILLON F. Intérêt de la micronutrition contre le vieillissement oculaire. *Actualités Pharmaceutiques*, 2011, Vol. 50, n°504, p. 44-45.
- [57] SOUIED E., LE TIEN V., COSCAS G., SOUBRANE G. Vers la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2007, Vol. 30, n°5, Part 1, p. 449-455.
- [58] eVIDAL [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.evidal.net/>>. (consulté le 17 janvier 2012)
- [59] Légifrance [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr/>>. (consulté le 19 janvier 2012)
- [60] BERDUGO POLAK M., BEHAR-COHEN F. Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative : efficacité et limites des différents traitements. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2008, Vol. 31, n°5, p. 537-556.
- [61] HAS (HAUTE AUTORITE DE SANTE). *Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272157/traitements-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age?xtmc=&xtcr=1>. (consulté le 15 mars 2012)
- [62] LEVY J. Science.ca [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.science.ca/scientists/scientistprofile.php?pID=12&pg=1>> (consulté le 7 février 2012)
- [63] PARIER V., BENYELLES, N., SOUIED E., COSCAS G., SOUBRANE G. Nouveaux traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)-Ophtalmologie*, 2009, p. 249-A-15.
- [64] WEBER A.-J., DE BANDT M. Angiogenèse : mécanismes généraux et implications au cours de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme*, 2000, Vol. 67, n°8, p. 573-592.
- [65] AFSSAPS (AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE). *Bonnes Pratiques d'injection intra vitréenne (IVT) - Mise au point* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.ansm.sante.fr/content/search?SearchText=bonne+pratique+d%27injection+intravitreeenne&ok=Valider>>. (consulté le 5 avril 2012)
- [66] KOROBELNIK J.-F., COCHEREAU I., COHEN S.-Y., COSCAS G., CREUZOT-GARCHER C., DEVIN F., GAUDRIC A., MATHIS A., MAUGET-FAÏSSE M., SAHEL J.-A., SOUBRANE G., SOUIED E., WEBER M. Description des pratiques pour la réalisation des injections intravitréennes. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2006, Vol. 29, n°1, p. 82-86.

[67] AFFSAPS (AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE). Mise au point sur le bon usage de la spécialité Macugen, solution injectable intra-vitréenne. *Journal français d'ophtalmologie*, 2006, Vol. 29, n°8, p. 965-967.

[68] UNUNIVERSITY OF ILLINOIS EYE AND EAR INFIRMARY. *The eye digest*. [en ligne]. Disponible sur : < www.agingeye.net/mainnews/Macugen.php >. (consulté le 15 février 2012)

[69] FAJNKUCHEN F., COHEN S.-Y. Utilisation des anti-VEGF dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2008, Vol. 31, n°1, p. 94-110.

[70] ATMANI KARIM, MASSAMBA NATHALIE. Prise en charge de la DMLA exsudative. *Réflexions ophtalmologiques*, 2010, Vol. 15, n°136, p. 15-17.

[71] BOYER D. S., ANTOSZYK A. N., AWH C. C., BHISITKUL R. B., SHAPIRO H., ACHARYA N. R. Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 2007, Vol. 114, n°2, p. 246-252.

[72] KAISER P. K., BROWN D. M., ZHANG K., HUDSON H. L., HOLZ F. G., SHAPIRO H., SCHNEIDER S., ACHARYA N. R. Ranibizumab for Predominantly Classic Neovascular Age-related Macular Degeneration: Subgroup Analysis of First-year ANCHOR Results. *American Journal of Ophthalmology*, 2007, Vol. 144, n°6, p. 850-857.

[73] REGILLO C. D., BROWN D. M., ABRAHAM P., YUE H., IANCHULEV T., SCHNEIDER S., SHAMS N. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *American Journal of Ophthalmology*, 2008, Vol. 145, n°2, p. 239-248.

[74] ABRAHAM P., YUE H., WILSON L. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. *American Journal of Ophthalmology*, 2010, Vol. 150, n°3, p. 315-324.

[75] LALWANI G. A., ROSENFELD P. J., FUNG A. E., DUBOVY S. R., MICHELS S., FEUER W., DAVIS J. L., FLYNN JR H. W., ESQUIABRO M. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *American Journal of Ophthalmology*, 2009, Vol. 148, n°1, p. 43-58.

[76] NATIONAL EYE INSTITUTE. *NIH study finds Avastin and Lucentis are equally effective in treating age-related macular degeneration* [en ligne]. Disponible sur : < <http://www.nei.nih.gov/news/pressreleases/042811.asp> > (consulté le 27 mars 2012)

- [77] AISENBREY S., ZIEMSEN F., VÖLKER M., GELISKEN F., SZURMAN P., JAISSE G., GRISANTI S., BARTZ-SCHMIDT K. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2006, Vol. 245, n°7, p. 941-948.
- [78] AVERY R. L., PIERAMICI D. J., RABENA M. D., CASTELLARIN A. A., NASIR M. A., GIUST M. J. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2006, Vol. 113, n°3, p. 363-372.
- [79] BASHSHUR Z. F., BAZARBACHI A., SCHAKAL A., HADDAD Z. A., EL HAIBI C. P., NOUREDDIN B. N. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.*, 2006, Vol. 142, n°1, p. 1-9.
- [80] BASHSHUR Z. F., HADDAD Z. A., SCHAKAL A., JAAFAR R. F., SAAB M., NOUREDDIN B. N. Intravitreal Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: A One-year Prospective Study, 2008, Vol. 145, n°2, p. 249-256.
- [81] CHEN C. Y., WONG T. Y., HERIOT W. J. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2007, Vol. 143, n°3, p. 510-512.
- [82] LAZIC R., GABRIC N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2007, Vol. 245, n°1, p. 68-73.
- [83] SPAIDE R. F., LAUD K., FINE H. F., KLANCNIK J. M. Jr, MEYERLE C. B., YANNUZZI L. A., SORENSON J., SLAKTER J., FISHER Y. L., COONEY M. J. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, 2006, Vol. 26, n°4, p. 383-390.
- [84] THE CATT RESEARCH GROUP. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*, 2011, Vol. 364, n°20, p. 1897-1908.
- [85] SOUIED E. H., COHEN S. Y., KODJIKIAN L. Étude américaine bévacizumab versus ranibizumab : match nul ?. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2012, Vol. 35, n°2, p. 79-81.
- [86] FUNG A. E., ROSENFELD P. J., REICHEL E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: Using the Internet to Assess Drug Safety Worldwide. *Br J Ophthalmol*, 2006, Vol. 90, n°11, p. 1344-1349.

[87] AFSSAPS (AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE). *Cas d'endophtalmie, d'inflammation oculaire, d'augmentation de la pression intraoculaire et de troubles visuels incluant des cas de cécité, observés chez des patients à la suite d'administration intraoculaire de Kénacort retard au cours d'utilisation hors-AMM* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.ansm.sante.fr/content/search?SearchText=kenacort&ok=Valide>>. (consulté le 10 avril 2012)

[88] COHEN S. Y., DESMETTRE T. *DMLA, dégénérescence maculaire liée à l'âge : guide à l'usage des patients et de leur entourage*. 4ème édition. Paris: Bash éditions médicales, 2008. 223 p.

[89] COHEN S. Y., GIRMENS J.-F. DMLA : les traitements à venir ». *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2011, Vol. 34, n°7, p. 498-501.

[90] *Légifrance* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.legifrance.gouv.fr/>>. (consulté le 15 avril 2012)

[91] TRAN T. H. C., NGUYEN VAN NUOI D., BAIZ H., BAGLIN G., LEDUC J.-J., BULKAEN H. Déficit visuel chez les sujets âgés chuteurs. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2011, Vol. 34, n° 10, p. 723-728.

[92] SNOF. *Permis de conduire et mauvaise vision* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.snof.org/encyclopedie/permis-de-conduire-et-mauvaise-vision>>. (consulté le 23 avril 2012)

[93] SERVICE-PUBLIC. *Qu'est-ce que la grille AGGIR et à quel degré de dépendance les différents groupes de cette grille correspondent-ils ?*. [en ligne]. Disponible sur : <<http://vosdroits.service-public.fr/F1229.xhtml>>. (consulté le 13 avril 2012)

[94] *Circulaire 2009-308 du 8 octobre 2009 relative à l'admission ou au renouvellement d'une affection de longue durée hors liste au titre de l'article L. 322-3 (4o) du code de la sécurité sociale* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2009/09-11/ste_20090011_0100_0116.pdf>. (consulté le 13 avril 2012)

[95] SERVICE-PUBLIC. *Attribution de l'allocation personnalisée d'autonomie (Apa)* [en ligne]. Disponible sur : <<http://vosdroits.service-public.fr/F1802.xhtml>> (consulté le 13 avril 2012)

[96] ASSOCIATION DMLA [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.association-dmla.com/>>. (consulté le 23 avril 2012)

[97] RETINA France [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.retina.fr/>>. (consulté le 23 avril 2012)

[98] RBVPPL (RESEAU BASSE VISION DE PROXIMITE DES PAYS DE LA LOIRE)
[en ligne]. Disponible sur : <<http://www.rbvpdl-prox.fr/>>. (consulté le 23 avril 2012)

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	12
PARTIE 1: RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ŒIL	13
1. STRUCTURE DU BULBE DE L'ŒIL	15
1.1 Les milieux transparents	15
1.1.1 Le vitré	15
1.1.2 Le cristallin	15
1.1.3 L'humeur aqueuse	16
1.2 Les membranes de l'œil	16
1.2.1 La coque cornéo-sclérale	16
1.2.2 L'uvéa	17
1.2.3 La rétine	17
1.2.3.1 L'épithélium pigmentaire de la rétine	18
1.2.3.2 Le neuro-épithélium rétinien	19
1.2.3.2.1 Les cellules visuelles	19
1.2.3.2.2 Les cellules bipolaires	20
1.2.3.2.3 Les cellules ganglionnaires	20
1.2.3.3 Particularités de la région maculaire	20
1.2.3.3.1 La macula	21
1.2.3.3.2 La fovéa	21
2. PHYSIOLOGIE DE LA VISION	22
2.1 Le phénomène de réfraction	22
2.2 La phototransduction	22
2.3 Les voies visuelles	23

PARTIE 2 :LA DMLA (DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE)	24
1. DEFINITION	25
2. FORMES CLINIQUES	26
2.1 La maculopathie liée à l'âge	27
2.1.1 Altérations de l'épithélium pigmentaire	27
2.1.2 Les drusen	28
2.2 La DMLA atrophique	29
2.3 La DMLA exsudative	30
3. ETIOPATHOGENIE : TROIS HYPOTHESES	33
3.1 Hypothèse oxydative	33
3.2 Hypothèse inflammatoire	35
3.3 Hypothèse vasculaire	36
4. EPIDEMIOLOGIE	38
5. FACTEURS DE RISQUES	39
5.1 Facteurs constitutionnels	39
5.1.1 Age	39
5.1.2 Antécédents familiaux et facteurs génétiques	40
5.1.3 Sexe	43
5.1.4 Origine ethnique	44
5.1.5 Facteurs oculaires	44
5.1.5.1 Couleur de l'iris	44
5.1.5.2 Hypermétropie	45
5.2 Facteurs environnementaux et liés au mode de vie	46
5.2.1 Tabagisme	46
5.2.2 Facteurs nutritionnels	48
5.2.2.1 Caroténoïdes	48
5.2.2.2 Antioxydants et zinc	50
5.2.2.2.1 Principales substances antioxydantes	50
5.2.2.2.2 Rôle des ces antioxydants dans la DMLA	51
5.2.2.3 Acides gras polyinsaturés oméga-3	51
5.2.2.4 Acides gras monoinsaturés, acides gras saturés et cholestérol, implication de l'obésité	52
5.2.2.4.1 Consommation d'alcool	53
5.2.3 Facteurs oculaires	53

5.2.3.1	Chirurgie de la cataracte	53
5.2.3.2	Exposition à la lumière	54
5.2.4	Troubles cardiovasculaires	55
6.	SEMILOGIE	57
7.	DIAGNOSTIC	59
7.1	Examen clinique	59
7.1.1	Acuité visuelle	59
7.1.1.1	Définition	59
7.1.1.2	Mesure	59
7.1.2	Grille de Amsler : recherche d'un scotome central ou de métamorphopsies	60
7.1.3	Examen du fond d'œil	61
7.2	Examens complémentaires	63
7.2.1	Angiographie	63
7.2.1.1	A la fluorescéine	63
7.2.1.2	Au vert d'indo- ou d'infracyanine	64
7.2.2	OCT (tomographie en cohérence optique)	65
	PARTIE 3 : LES TRAITEMENTS DE LA DMLA	67
1.	TRAITEMENT PREVENTIF GRACE A LA MICRONUTRITION	68
1.1	L'étude AREDS (Aged-Related Eye Disease Study)	69
1.1.1	Description	69
1.1.2	Commentaires	70
1.2	Les compléments alimentaires à visée ophtalmique commercialisés en France	71
1.2.1	Principaux compléments alimentaires à visée ophtalmique	71
1.2.2	Analyse de leur formulation	74
1.2.2.1	Les nutriments indispensables : dose utilisée	74
1.2.2.1.1	La vitamine C	74
1.2.2.1.2	La vitamine E	75
1.2.2.1.3	Le zinc	75
1.2.2.1.4	Le sélénium	75
1.2.2.1.5	La lutéine et la zéaxanthine	75
1.2.2.1.6	Les acides gras oméga-3	76
1.2.2.2	Les nutriments absents	76

1.2.2.2.1	Le zinc	76
1.2.2.2.2	Le sélénium	76
1.2.2.2.3	Les polyphénols	77
1.2.2.2.4	Les acides gras oméga-3	77
1.2.2.3	Les nutriments à supprimer	77
1.2.2.3.1	Le bêta-carotène	77
1.2.2.3.2	La vitamine A	77
1.2.2.4	Les nutriments dont la présence n'est pas indispensable	78
1.2.2.4.1	La vitamine B	78
1.2.2.4.2	Le cuivre	78
1.2.3	Les formules les plus intéressantes à conseiller au comptoir	79
2.	TRAITEMENTS CURATIFS MEDICAMENTEUX	80
2.1	Visudyne®, vertéporfine : photothérapie dynamique	80
2.1.1	Principe de la photothérapie dynamique	80
2.1.2	Indications	81
2.1.3	Protocole d'administration	81
2.1.3.1	Matériel nécessaire	82
2.1.3.2	Calcul de la dose	83
2.1.3.3	Perfusion de vertéporfine	83
2.1.3.4	Irradiation au laser 690 nm	83
2.1.4	Efficacité	83
2.1.5	Effets indésirables	84
2.1.6	Contre-indications	84
2.1.7	Précautions d'emploi	85
2.1.8	Données réglementaires	85
2.2	Traitement anti-VEGF	86
2.2.1	Mécanismes de l'angiogénèse	86
2.2.2	Principe de l'injection intravitréenne (IVT)	87
2.2.2.1	Avant toute injection intravitréenne	88
2.2.2.1.1	Recommandations	88
2.2.2.1.2	La salle d'injection intravitréenne	89
2.2.2.2	Réalisation de l'injection intravitréenne	90
2.2.2.3	Surveillance post-injection intravitréenne	91

2.2.3	Macugen®, pegaptanib de sodium : un aptamer anti-VEGF	92
2.2.3.1	Mécanisme d'action	92
2.2.3.2	Indication	92
2.2.3.3	Posologie et protocole d'administration	92
2.2.3.4	Efficacité	93
2.2.3.5	Effets indésirables	94
2.2.3.6	Contre-indications	94
2.2.3.7	Précautions d'emploi	94
2.2.3.8	Données réglementaires	95
2.2.4	Lucentis®, ranibizumab : un fragment d'anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF	96
2.2.4.1	Principe d'obtention et mécanisme d'action	96
2.2.4.2	Indications	96
2.2.4.3	Posologie et protocole d'administration	96
2.2.4.4	Données cliniques	97
2.2.4.4.1	Efficacité et tolérance	97
2.2.4.4.2	Fréquence des injections	98
2.2.4.5	Effets indésirables	99
2.2.4.6	Contre-indications	99
2.2.4.7	Précautions d'emploi	100
2.2.4.8	Données réglementaires	100
2.2.5	Avastin®, bévacizumab : un anticorps monoclonal humanisé complet anti-VEGF	101
2.2.5.1	Principe d'obtention et mécanisme d'action	101
2.2.5.2	Indications	102
2.2.5.3	Posologie et protocole d'administration	103
2.2.5.4	Efficacité	103
2.2.5.4.1	Etudes pilotes	103
2.2.5.4.2	Etudes de plus grande envergure	105
2.2.5.5	Effets indésirables	108
2.2.5.6	Contre-indications	108
2.3	Traitement anti-inflammatoire	109
2.3.1	Kénacort®, triamcinolone	109
2.3.2	Retaane®, acétate d'anécortave	110

2.4	Combinaison de traitements	112
3.	PERSPECTIVES D'AVENIR	113
3.1	DMLA exsudative	113
3.1.1	Inhibition du VEGF ou de son récepteur	114
3.1.2	Inhibition du signal intracellulaire : inhibiteurs de la protéine kinase C	114
3.1.3	Inhibiteurs naturels de l'angiogénèse	115
3.1.4	Modulateurs de la matrice extracellulaire : inhibiteurs des intégrines	115
3.2	DMLA atrophique	116
3.2.1	Préserver les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire	116
3.2.2	Diminuer le stress oxydatif	117
3.2.3	Lutter contre l'inflammation	117
	PARTIE 4 : ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE	119
1.	PREVENTION PRIMAIRE	121
2.	PREVENTION SECONDAIRE	122
3.	PREVENTION TERTIAIRE	123
3.1	Favoriser une bonne observance du traitement et rassurer le patient par rapport à son traitement	123
3.2	Proposer un aide par rapport aux conséquences psychosociales	124
3.2.1	Conséquences psychosociales	124
3.2.1.1	Altération de la qualité de vie	124
3.2.1.2	Retentissements psychologiques	125
3.2.1.3	Risque de chute augmenté	126
3.2.1.4	Accidents de la route	126
3.2.2	Informé sur l'existence de la rééducation des basses visions	127
3.2.2.1	Rééducation orthoptique	127
3.2.2.2	Aides visuelles et aménagement du domicile	128
3.2.2.2.1	Aides visuelles	129
3.2.2.2.2	Aménagement	130
3.2.3	Informé sur l'existence d'aides sociales	130
3.2.3.1	Prestations sociales accordées aux déficients visuels	130

3.2.3.2 Associations d'aide aux patients	131
3.2.3.3 Réseau de santé DMLA	132
CONCLUSION	133
BIBLIOGRAPHIE	134
TABLE DES MATIERES	144
TABLE DES ILLUSTRATIONS	151
TABLE DES TABLEAUX	152
SERMENT DE GALIEN	153

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Schéma en coupe de l'œil	14
Illustration 2 : Structure de la rétine	18
Illustration 3 : DMLA atrophique	29
Illustration 4 : DMLA exsudative	31
Illustration 5 : Structures chimiques de la lutéine, de la zéaxanthine et de la mésozéaxanthine	48
Illustration 6 : Diminution de la sensibilité aux contrastes.....	58
Illustration 7 : Diminution de l'acuité visuelle	58
Illustration 8 : Métamorphopsies	58
Illustration 9 : Scotome central	58
Illustration 10 : Echelle ETDRS	60
Illustration 11 : Grilles de Amler avec a : grille normal, b : des métamorphopsies et c : métamorphopsies et scotome central.....	61
Illustration 12 : Examen du fond d'œil, a : biomicroscopie du fond d'œil à la lampe à fente et b : fond d'œil normal	62
Illustration 13 : Coupe en tomographie en cohérence optique (OCT) de domaine spectral passant par une fovéa normale.....	65
Illustration 14 : Photothérapie dynamique à la vertéporfine : de l'injection à la destruction des vaisseaux	82
Illustration 15 : Mécanisme d'action du Macugen®	92
Illustration 16 : Principe d'obtention du Lucentis® et de l'Avastin® ...	101
Illustration 17 : Schéma récapitulatif des modes d'action des molécules à visée anti-angiogénique	113

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification internationale de la DMLA proche de celle utilisée dans l'étude AREDS (Aged-Related Eye Disease Study)	26
Tableau 2 : Evaluation du risque relatif d'être atteint de DMLA (un cas dans la famille versus aucun cas dans la famille)	40
Tableau 3 : Risque associé au tabac dans la DMLA	47
Tableau 4 : Teneur en lutéine et en zéaxanthine de quelques aliments	49
Tableau 5 : Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS	69
Tableau 6: Composition qualitative et quantitative des principaux compléments alimentaires	72
Tableau 7 : Composition qualitative et quantitative des principaux compléments alimentaires (suite)	73
Tableau 8 : Arrêté du 14 novembre 2006 modifiant l'Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires.....	74
Tableau 9 : Nutriments que devraient contenir un complément alimentaire à visée oculaire ciblant les patients atteints de DMLA.....	79
Tableau 10 : Résultats à 12 mois de l'étude MARINA.....	98
Tableau 11 : Résultats à 12 mois de l'étude ANCHOR	98
Tableau 12 : Récapitulatif des principales études cliniques concernant le bévacizumab	104
Tableau 13 : Résultats à un an de l'étude CATT	106

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

PERRIER Lise-Marine (2012)

Dégénérescence maculaire liée à l'âge : traitements et rôle du pharmacien d'officine.

153 pages

RESUME

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une atteinte dégénérative de la région centrale de la rétine, la macula. Cette pathologie constitue la première cause de malvoyance après l'âge de 50 ans dans les pays développés. La DMLA est susceptible de devenir un problème majeur de santé publique dans les années à venir en corrélation avec l'augmentation de l'espérance de vie. Elle se caractérise au début par une diminution de la sensibilité aux contrastes ainsi qu'une diminution de l'acuité visuelle, puis par l'apparition de métamorphopsies et d'un scotome central. On distingue deux formes cliniques : la forme atrophique et la forme exsudative. A l'heure actuelle, seule la forme exsudative offre des possibilités de traitement. L'avènement de l'imagerie par OCT (Optical Coherence Tomography) et des nouvelles thérapies anti-VEGF a amélioré de manière spectaculaire la prise en charge des patients affectés par cette forme de DMLA. Face à cette pathologie de plus en plus répandue, le pharmacien d'officine doit jouer un rôle à la fois de prévention et de dépistage de la maladie, mais également d'accompagnement des patients et de leur entourage dans leur quotidien souvent difficile.

MOTS-CLES

Dégénérescence maculaire liée à l'âge – Traitements – Prévention – Pharmacien d'officine.

Age related Macular degeneration : treatment and role of local pharmacist

ABSTRACT

Age related Macular degeneration (AMD) is a degenerative condition that affects the central area of the retina known as the macula. It is the commonest cause of blindness after the age of 50, in the developed world, and is likely to become a major public health problem because of increasing life expectancy. AMD begins with a loss of contrast, falling visual acuity, metamorphopsies (where the straight lines of a grid appear wavy, for example) and a central scotoma. There are two clinical forms, atrophic and exudative. Treatment is available only for the exudative form currently. New anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment, as well as new imaging techniques (Optical Coherence Tomography, OCT) have produced a major break-through in the treatment of this form of AMD. The local pharmacist has a major role to play in this increasingly common cause of blindness, from early detection, treatment of the illness, and support for patients and family.

KEYWORDS

Age related Macular degeneration – Treatment – Prevention – Local pharmacist.

DISCIPLINE Pharmacie

UNIVERSITE DE LIMOGES, Faculté de Pharmacie
2 rue du Docteur Marcland
87000 LIMOGES