

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2016

Thèse N°

**Prise en charge de patients atteints de DMLA
en Ile de France :
Vers une nouvelle mission pour le pharmacien
d'officine ?**

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie
présentée et soutenue publiquement

le 25 novembre 2016

par

Charles Conquet

né le 10 octobre 1989, à Guéret (23)

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jacques Buxeraud.....Président-Directeur de thèse
M^{me} le Docteur Jeanne Moreau.....Juge
M. le Docteur Michel Boubet..... Juge





**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2016

Thèse N°

**Prise en charge de patients atteints de DMLA
en Ile de France :
Vers une nouvelle mission pour le pharmacien
d'officine ?**

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 25 novembre 2016

par

Charles Conquet

né le 10 octobre 1989, à Guéret (23)

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jacques Buxeraud.....Président-Directeur de thèse
M^{me} le Docteur Jeanne Moreau.....Juge
M. le Docteur Michel Boubet..... Juge

Liste des enseignants

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

VICE-DOYEN : Madame le Professeur Catherine **FAGNERE**

ASSESEURS : Madame le Professeur Sylvie **ROGEZ**

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE -HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE
-------------------------	-------------

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	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

FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin (01.09.2016 au 31.08.2017)	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
LAVERDET Betty (1.09.2016 au 31.08.2017)	PHARMACIE GALENIQUE
PHAM Thanh Nhat (1.09.2016 au 31.08.2017)	CHIMIE ORGANIQUE – BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole

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 Michel Boubet,

Pharmacien d'officine,

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

Pour votre gentillesse ainsi que votre disponibilité,

Recevez ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A mes parents,

Je vous dédie ce travail, pour votre patience et votre soutien sans faille (surtout en botanique en galénique et en pharmacognosie) au cours de ces longues années d'études. Merci pour vos encouragements et votre réconfort. Voici enfin l'aboutissement !

A mon frère, Paul

A Camille, Virgile

A Marie-Louise et Dani,

Pour l'affection et l'attention que vous m'avez toujours portées, ce travail vous est dédié.

A Jean-Paul et Daniele LAMIRAUD,

A Jean-Claude HYVERNAUD,

A Adeline et Anne,

Pour votre amitié, mon trio de TP et mes voisines de partiels ! A tous ces bons moments, parfois moins bons en janvier et en mai ☺ ! Tous les tournages de TOP chef lors des Tp de galéniques resteront en mémoire.

A Alexandre,

Pour ton amitié et nos discussions sur les belles plantes et les beaux champignons !

A Benoit,

El loco des montagnes, pour ton amitié depuis 20 ans, pour toutes nos parties de tennis et nos discussions sur les Hauts Savoyards.

Au cabinet d'ophtalmologie Rennes Assas,

Merci de m'avoir accueilli et de m'avoir permis d'assister aux examens, aux injections et de m'avoir permis de me détendre pendant mon stage !

A Caroline, Pep et Margaret

Merci d'être à mes côtés tous les jours. Votre écoute, Vos conseils et votre patience me sont très chers.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des enseignants	2
Remerciements	6
Droits d'auteurs	8
Table des matières	9
Table des figures	13
Liste des Abréviations	14
Introduction	16
Partie 1 : L'œil et La vue	17
A. Anatomie de l'œil	18
1. Les enveloppes de l'œil	18
a. Coque cornéo-sclérale (membre externe)	18
b. Uvée (membrane intermédiaire)	18
c. Rétine (membrane interne)	18
2. Le contenu	20
a. L'humeur aqueuse	20
b. Le cristallin	20
c. Le corps vitré	21
3. Les voies optiques	21
B. Physiologie des phénomènes optiques	22
1. L'accommodation	23
a. L'œil emmétrope	24
b. L'œil hypermétrope	25
c. L'œil myope	26
2. Le rôle de la pupille	27
3. La transmission au cerveau	28
Partie 2 : La DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge)	29
A. L'évolution de la pathologie	30
1. La maculopathie liée à l'âge	31
a. Altérations de l'épithélium pigmentaire	32
b. Les drusen	33
2. Les différentes formes de DMLA	34
a. La forme précoce	34

b. La DMLA atrophique	35
c. La DMLA exsudative	36
B. L'origine de la pathologie.....	38
1. Hypothèse oxydative – vasculaire	38
2. Hypothèse inflammatoire	44
C. Epidémiologie.....	46
D. Facteurs de risque	48
1. Facteurs de risque non modifiables	48
a. L'âge	48
b. Le sexe.....	49
c. L'origine ethnique	49
d. Facteurs génétiques.....	50
e. La couleur de l'iris	51
2. Facteurs de risque modifiables	52
a. Le tabac	52
b. L'alcool	53
c. Maladies métaboliques.....	54
d. Accidents vasculaires.....	57
e. Exposition solaire	58
f. Facteurs de risque nutritionnels	59
E. Les moyens de dépistage et de diagnostic de la DMLA	66
1. Les moyens de dépistage de la DMLA	66
a. Par le medecin généraliste.....	66
b. Par le médecin spécialiste	69
2. Les Journées Nationales d'Information et de Dépistage de la DMLA.....	70
a. Le déroulement de ce dépistage.....	70
b. La population cible	71
c. Le bilan après 9 années de campagne (2007-2016).....	71
3. L'Association DMLA	73
a. Les missions : accueillir, informer, éduquer	73
b. Les partenaires des Journées Nationales de la Macula	75
4. Les moyens diagnostics de la DMLA	78
a. Acuité visuelle	78
b. Mesure de la sensibilité aux contrastes	80
c. Examen du fond de l'œil.....	82
d. Tomographie à Cohérence Optique.....	82
e. Angiographie	83

Partie 3 : Les traitements de la DMLA	87
A. Les traitements préventifs de la DMLA.....	87
1. Le rôle des compléments alimentaires.....	88
a. Les antioxydants utilisés dans le traitement de la DMLA.....	89
b. La lutéine et la xanthine	89
c. Les précautions d'emploi.....	90
2. Rééducation basse vision	90
a. Les signes fonctionnels liés à la basse vision.....	90
b. Le principe de la rééducation basse vision	91
c. Les intervenants de la rééducation basse vision	91
3. Le rôle des professionnels de santé	92
a. L'ophtalmologiste	92
b. L'orthoptiste.....	92
c. L'opticien	93
4. Le conseil officiel.....	94
B. Les traitements curatifs de la DMLA.....	98
1. Les traitements anti-angiogéniques	98
a. Le ranibizumab (Lucentis® - Novartis).....	100
b. Le bévacizumab (Avastin® - Roche).....	105
c. L'aflibercept (Eylea®-Bayer santé).....	110
2. Les moyens thérapeutiques disponibles	114
a. La photothérapie dynamique - La vertéporfine (Visudyne ®).....	116
b. La photocoagulation au laser	122
c. La thérapie transpupillaire	125
d. Les traitements anti-inflammatoires	127
3. Les recherches en cours.....	129
Partie 4 : Une journée au cabinet d'ophtalmologie	132
A. Journée du mardi 4 octobre.....	133
1. Questionnaire distribué aux patients.....	133
a. Réponse d'une femme	133
b. Réponse d'un homme	140
2. Consultation : réalisation d'OCT	146
B. Journée du mercredi 5 octobre	152
1. Pré-opératoire	152
2. L'injection	153
3. Post-opératoire.....	154
4. Commentaire des ordonnances de sorties	158

C. Une nouvelle mission pour le pharmacien d'officine ?.....	159
Conclusion	162
Bibliographie.....	163
Serment de Galien	169

Table des figures

FIGURE 1: SCHEMA EN COUPE DE L'OEIL.....	17
FIGURE 2: COUPE HISTOLOGIQUE DE LA RETINE.....	20
FIGURE 3: LONGUEUR D'ONDE DES DIFFERENTES COULEURS.....	22
FIGURE 4: SCHEMA DE LA VISION D'UN OEIL EMMETROPE.....	24
FIGURE 5: SCHEMA DE LA VISION D'UN OEIL HYPERMETROPE.....	25
FIGURE 6: SCHEMA DE LA VISION D'UN OEIL MYOPE.....	26
FIGURE 7: SCHEMA ILLUSTRANT LE DIAMETRE DE LA PUPILLE SELON LA LUMINOSITE.....	28
FIGURE 8: FOND D'OEIL DMLA PRECOCE.....	34
FIGURE 9: FOND D'OEIL DMLA ATROPHIQUE.....	35
FIGURE 10: FOND D'OEIL DMLA EXSUDATIVE.....	36
FIGURE 11: STRUCTURE CHIMIQUE DE LA LUTEINE.....	40
FIGURE 12: STRUCUTRE CHIMIQUE DE LA ZEAXANTHINE.....	40
FIGURE 13: PRODUCTION DES RADICAUX LIBRES ET ESPECES OXYGENEES REACTIVES.....	42
FIGURE 14: DESTRUCTION ENZYMATIQUE DES ESPECES OXYGENEES REACTIVES.....	43
FIGURE 15: GRILLE D'AMSLER: A. PAS D'ANOMALIE ; B. METAMORPHOPSIE ; C. SCOTOME CENTRAL.....	68
FIGURE 16: JOURNEE DE LA DMLA.....	70
FIGURE 17: ASSOCIATION DMLA.....	73
FIGURE 18: ECHELLE ETDORS.....	79
FIGURE 19: ECHELLE DE PARINAUD.....	80
FIGURE 20: ECHELLE DE PELLI ET ROBSON.....	81
FIGURE 21: EXAMEN DU FOND DE L'OEIL.....	82
FIGURE 22: ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCEINE.....	83
FIGURE 23: STRUCUTRE CHIMIQUE DU RESVERATROL.....	95
FIGURE 24: EXEMPLE DE COMPLEMENT ALIMENTAIRES DISPONIBLES A L'OFFICINE.....	97
FIGURE 25: INJECTION DE LUCENTIS®.....	100
FIGURE 26: INJECTION D'AVASTIN®.....	105
FIGURE 27: INJECTION D'EYLEA®.....	110
FIGURE 28: SCHEMA DE LA PDT.....	116
FIGURE 29: STRUCUTRE CHIMIQUE DE LA VERTEPORFINE.....	117
FIGURE 30: INJECTION DE VISUDYNE.....	118
FIGURE 31: LUNETTES DE PROTECTION POST-INJECTION.....	121
FIGURE 32: SCHEMA DE LA PHOTOCOAGULATION.....	122
FIGURE 33: STRUCTURE CHIMIQUE DU TRIAMCINOLONE.....	127
FIGURE 34: STRUCTURE CHIMIQUE DU CORTISOL (A GAUCHE)- DE L'ACETATE D'ANECORTAVE (A DROITE) ...	128
FIGURE 35: REALISATION D'UN OCT.....	149
FIGURE 36: RESULTATS DE L'OCT.....	151
FIGURE 37: FOND D'OEIL ET CARTOGRAPHIE.....	151

Liste des Abréviations

AFSAPPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AFO-CNP : académie française des ophtalmologues-Conseil national des professionnels de l'ophtalmologie

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

AREDS : aged-related eye disease study

ARS : agence régionale de santé

AV : acuité visuelle

CATT : comparaison of age-related macular degeneration treatments trails

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

CRP : protéine C réactive

DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge

EPA : acide eicosapentaénoïque

ETDRS : early treatment diabetic retinopathy study

EUREYE : european eye study

FDA : food and drug administration

FFM : fédération France macula

FO : fond d'oeil

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

HAS : haute autorité de santé

HPST : hopital, patient, santé, territoire

IVT : injection intravitréenne

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

MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

MLA : maculopathie liée à l'âge

NER : neuro-épithélium rétinien

NHANES : national health and nutrition examination survey

NO : nitrite oxydase

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

PPIX : protoporphyrine IX

POLA : pathologies oculaires liées à l'âge

SFO : syndicat national des ophtalmologistes

SNOF : syndicat national des ophtalmologistes français

SNP : single-nucleotids polymorphism

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

VEGF : vascular endothelial growth factor

Introduction

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) est la première cause de malvoyance et de cécité chez les personnes âgées de plus de 55 ans, dans les pays développés, atteignant environ un million d'individus en France. Il s'agit d'une atteinte dégénérative d'une région particulière de la rétine: la macula.

Cette affection est alors évolutive, passant par un stade précoce, la Maculopathie Liée à l'Âge (MLA) et un stade avancé ou DMLA proprement dite, elle-même pouvant être de forme atrophique (ou DMLA sèche) ou de forme exsudative (DMLA humide).

Le risque de survenue de la maladie augmente avec l'âge et atteint plus de 10% des personnes âgées de 80 ans ou plus.

En utilisant les projections INSEE pour la population française, on peut estimer que le nombre de cas de DMLA va doubler d'ici à 2025 pour atteindre deux millions d'individus.

Parallèlement à l'augmentation des besoins en soins en ophtalmologie, on observe une stagnation du nombre d'ophtalmologiste en France, voir même une diminution prévisible dans les prochaines années, suite à des départs en retraite massifs.

La DMLA ne rend jamais totalement aveugle mais la perte de la vision centrale entraîne une autonomie réduite. Le diagnostic a évolué grâce au procédé de l'imagerie par OCT (Optical coherence Tomography) ainsi que par les nouvelles thérapeutiques mises sur le marché telles que les anti-VEGFs qui permettent une meilleure prise en charge du patient.

Après quelques rappels sur l'oeil d'un point de vue anatomique ainsi que sur la physiologie nerveuse; nous définirons la dégénérescence maculaire liée à l'âge son origine, ses formes cliniques. Puis nous étudierons les traitements de la DMLA et les recherches thérapeutiques en cours. Enfin, nous nous arrêterons sur une journée dans un cabinet d'ophtalmologie où nous assisterons à des consultations ainsi qu'à des injections intravitréennes.

Partie 1 : L'œil et La vue

L'œil est un des organes les plus perfectionnés de notre corps. C'est le miroir de nos émotions et de nos pensées secrètes.

L'œil est un organe pair, sphérique, frontal et symétrique de 23 à 25 millimètres de diamètre, il est constitué de membranes et de milieux transparents.

La fonction de l'œil est de recevoir et de transformer les vibrations électromagnétiques de la lumière en influx nerveux qui sont alors transmis au cerveau. L'œil est souvent comparé à un appareil photographique.

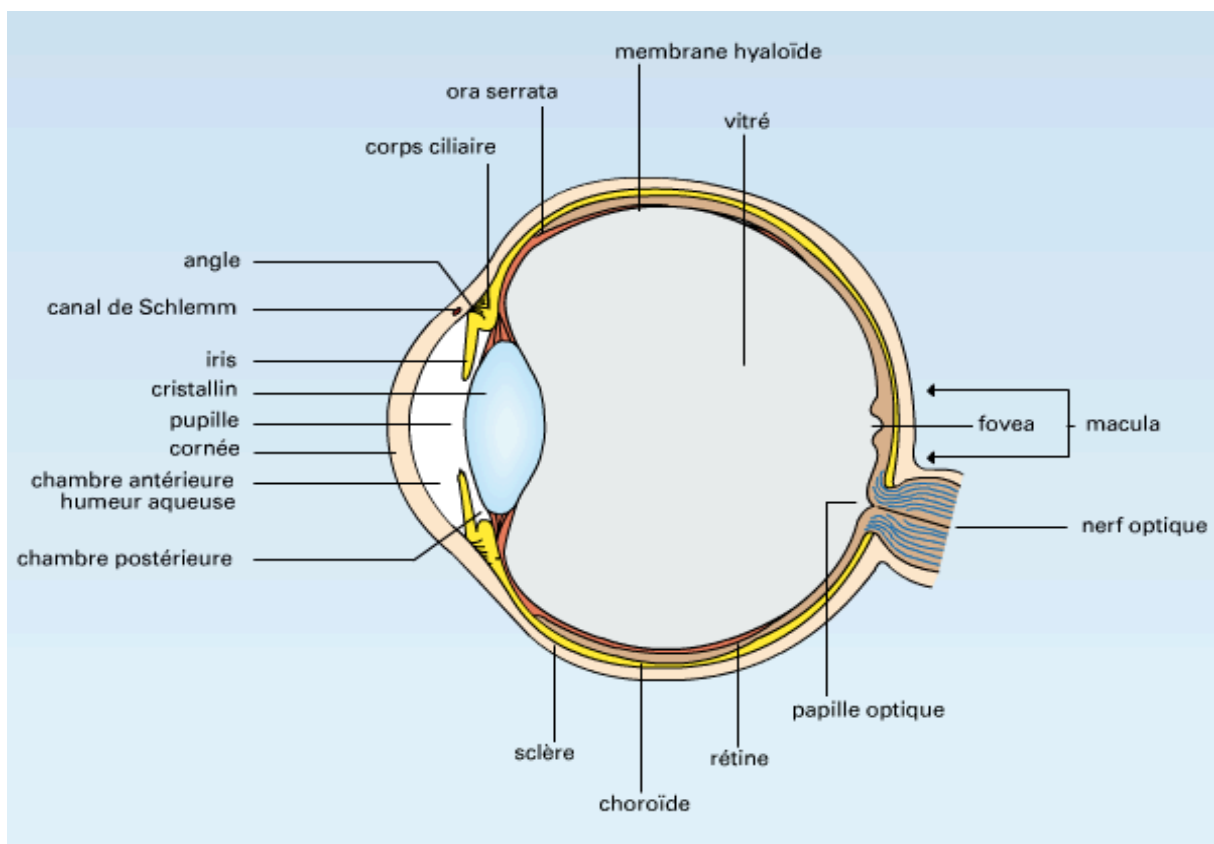


Figure 1: Schéma en coupe de l'œil

A. Anatomie de l'œil (5-6)

L'œil est un organe pair, sphérique, frontal et symétrique de 23 à 25 millimètres de diamètre, composé de membranes et de milieux transparents.

1. Les enveloppes de l'œil

a. Coque cornéo-sclérale (membre externe)

Elle est constituée d'un tissu conjonctif, **la sclère**, prolongée en avant par **la cornée**, transparente. Leur jonction se nomme **le limbe**.

La partie antérieure de la sclère est recouverte jusqu'au limbe par **la conjonctive** et sa partie postérieure possède un orifice dans lequel s'insère le nerf optique.

La tête du nerf optique se nomme **la papille** (tâche aveugle).

b. Uvée (membrane intermédiaire)

L'uvée, essentiellement vasculaire, est constituée par :

- **en arrière** : la choroïde, responsable de la nutrition de l'épithélium pigmentaire et des couches externes de la rétine neurosensorielle ;
- **en avant** : du corps ciliaire, responsable de la sécrétion de l'humeur aqueuse par les procès ciliaires et de l'accommodation en modifiant la forme du cristallin par ses contractions, et de l'iris, diaphragme perforé en son centre par la pupille.

c. Rétine (membrane interne)

Elle s'étend du nerf optique, tapisse toute la face interne de la choroïde et se termine en avant par l'ora serrata en formant une ligne festonnée.

La rétine est constituée de **deux tissus**.

- La rétine neurosensorielle: composée des photorécepteurs (cônes et bâtonnets), des cellules bipolaires, et des cellules ganglionnaires, dont les axones constituent les fibres optiques qui se réunissent au niveau de la papille pour former le nerf optique.

Les vaisseaux rétiniens émergent au niveau de la papille. Ils nourrissent les couches internes de la rétine.

- L'épithélium pigmentaire: il repose contre la face externe de la rétine neurosensorielle et constitue une couche monostratifiée.

La fonction principale de la rétine est la phototransduction assurée en synergie par les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire.

Il existe deux types de photorécepteurs :

- **les bâtonnets qui sont responsables de la vision périphérique et de la vision nocturne ;**
- **les cônes responsables de la vision des détails et des couleurs.**

Les cônes sont principalement regroupés dans la rétine centrale, au sein d'une zone ovale : **la macula.**

En observation macroscopique, la rétine présente deux petites zones bien particulières :

- **une excavation centrale correspondant au départ du nerf optique et du système vasculaire rétinien, la papille ;**
- **une tâche jaune (macula lutea), marquée d'une petite dépression (fovéa centralis), qui joue alors un grand rôle dans les mécanismes de la vue.**

Structure de la rétine

Observation d'une coupe colorée de rétine (X 400) et schéma de la structure de la rétine

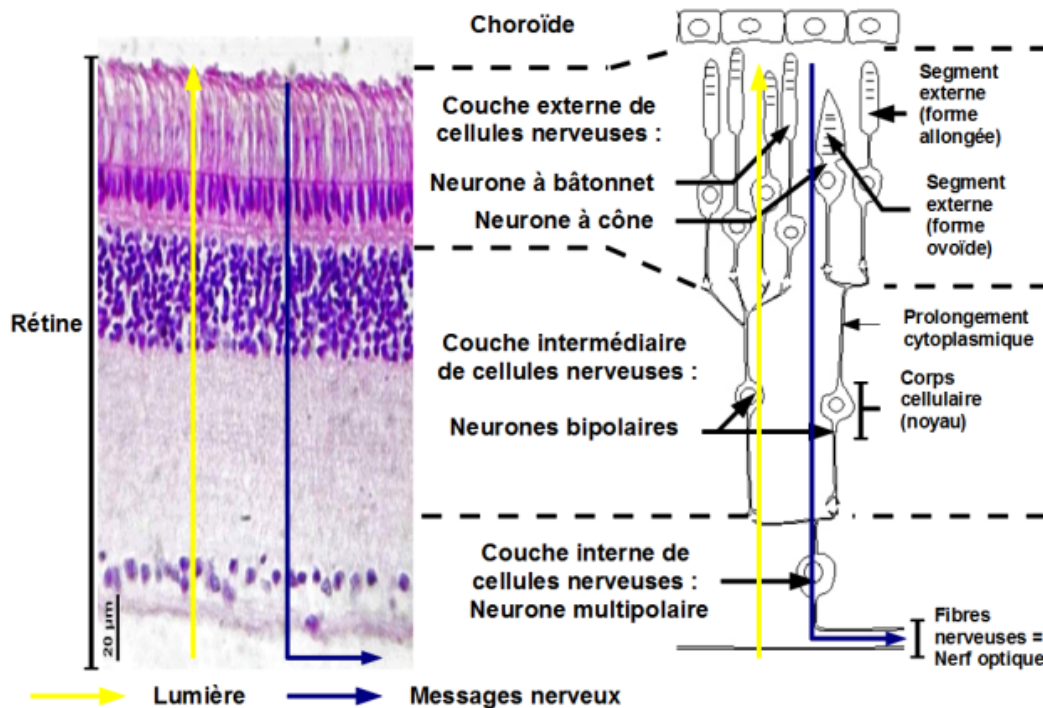


Figure 2: Coupe histologique de la rétine (6)

2. Le contenu

a. L'humeur aqueuse

L'**humeur aqueuse** est un liquide transparent, fluide qui remplit la chambre antérieure. Elle est délimitée en avant par **la cornée** et en arrière par **l'iris**. Elle est sécrétée en permanence par **les procès ciliaires** et alors évacuée au niveau de l'angle irido-cornéen.

b. Le cristallin

Le **cristallin** est une lentille biconvexe, convergente, attachée aux procès ciliaires par la zonule (ligament suspenseur). La mise en tension ou le relâchement de la zonule permettent de modifier le pouvoir de convergence du cristallin, lui donnant son rôle d'accommodation.

c. Le corps vitré

Le corps vitré correspond au gel transparent qui remplit les 4/5^{ème} de la cavité oculaire et tapisse par sa face postérieure la face interne de la rétine.

3. Les voies optiques

Les voies optiques permettent la transmission des impressions lumineuses rétinienne aux centres corticaux de la vision. Elles comprennent :

- **le nerf optique**: il traverse l'orbite et pénètre dans le crâne par les trous optiques. Son extrémité antérieure (tête du nerf optique) est visible à l'examen du fond d'oeil : c'est la papille ;
- **au-dessus de la selle turcique**, les deux nerfs optiques se réunissent alors pour former le chiasma où se fait un croisement partiel des fibres optiques (hémidécussation), intéressant uniquement les fibres en provenance des hémirétines nasales ; les fibres issues de la partie temporale de la rétine gagnent quant à elles la voie optique homolatérale ;
- **ainsi, des angles postérieurs du chiasma partent les bandelettes optiques** ; ces dernières contiennent les fibres provenant des deux hémirétines regardant dans la même direction. Elles contournent les pédoncules cérébraux pour se terminer dans les corps genouillés externes, qui font saillie sur la face latérale du pédoncule cérébral ;
- **de là partent les radiations optiques**, constituées par le troisième neurone des voies optiques qui gagne le cortex visuel situé sur la face interne du lobe occipital.

B. Physiologie des phénomènes optiques (21)

Par définition un objet peut être vu seulement si la surface de l'objet réfléchit la lumière. La lumière est l'ensemble des radiations électromagnétiques pour laquelle les yeux humains sont sensibles. Un objet doit en effet capter la lumière pour être vu. Le rayonnement solaire peut être décomposé par un prisme selon l'expérience classique de Newton en un spectre solaire. Ce spectre s'étale visiblement, sur un écran renvoyant toutes les radiations reçues, en divers éléments allant du violet au rouge. L'œil n'est sensible qu'entre ces deux limites, au delà du violet, l'ultraviolet, et au delà du rouge, l'infrarouge ne peuvent pas être perçus par l'œil.

On appelle **spectre optique**, la partie du spectre électromagnétique qui peut être visible par l'œil humain. Les objets sont colorés car ils absorbent certaines longueurs d'ondes et en réfléchissent d'autres.

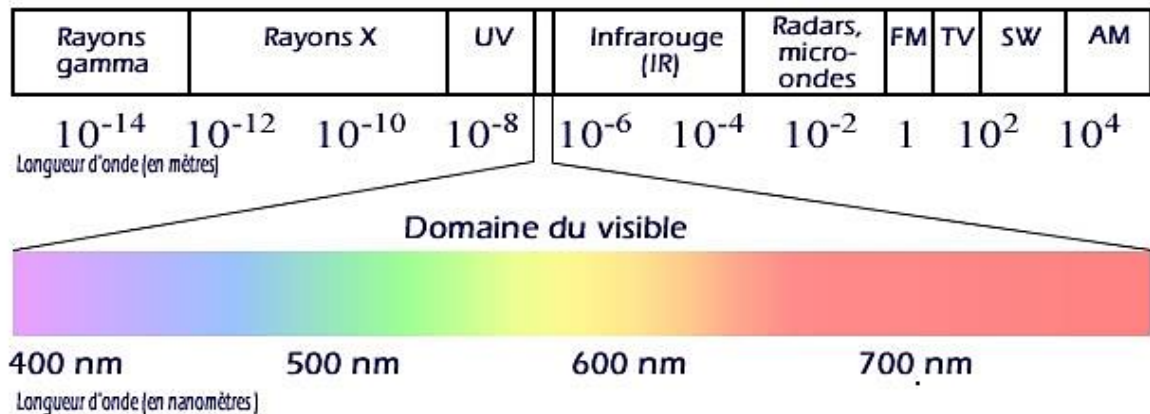


Figure 3: Longueur d'onde des différentes couleurs

Ce schéma montre le domaine du visible qui peut être perçu par l'œil. Une lumière qui émet une longueur d'onde supérieure à 700 nm est considérée comme infrarouge et celle qui émet une longueur d'onde inférieure à 400 nm est considérée comme de l'ultraviolet.

1. L'accommodation

Lorsque la lumière pénètre l'œil, elle doit d'abord traverser la cornée, l'humeur aqueuse, le cristallin, le corps vitré, puis la partie nerveuse de la rétine pour enfin stimuler les photorécepteurs.

Un œil sain est aussi appelé **œil emmétrope**. Pour une vision nette d'un objet proche, l'œil doit accommoder. Cette accommodation est rendue possible grâce à l'élasticité du cristallin. Le muscle ciliaire se contracte grâce aux ligaments suspenseurs du cristallin et augmente le pouvoir réfractif du cristallin qui permet ainsi une vision nette de près. Lorsque le muscle ciliaire se relâche, le pouvoir réfractif du cristallin diminue et accommoder pour une vision nette des objets éloignés.

Le cristallin perd de sa capacité d'accommodation avec l'âge, on parle alors de **presbytie**. Lorsque la cornée et le cristallin sont en équilibre avec la longueur axiale du globe oculaire, les rayons lumineux se focalisent spontanément sur la rétine sous forme d'un point. A plus de 5 mètres les rayons lumineux qui parviennent à l'œil sont considérés comme parallèles. Lorsque la cornée et le cristallin ne sont pas en équilibre avec la longueur axiale du globe oculaire on dit que l'œil est **amétrope**. On distingue ainsi 3 principales amétropies : la myopie, l'hypermétropie, ou l'astigmatisme.

a. L'œil emmétrope

Le rayon lumineux traverse la cornée, il est alors réfracté, puis traverse le cristallin, il subit une deuxième réfraction, selon la distance à laquelle se trouve l'objet (vision à l'infini ou vision de près). Ensuite, le rayon lumineux traverse l'humeur aqueuse, ayant également un indice de réfraction puis touche la rétine, où l'image se forme à l'envers, puis le cerveau la remet dans le bon sens automatiquement.

Le punctum remotum (limite de la distance maximale de vision distincte) est situé à l'infini pour l'œil normal et son punctum proximum (du latin proximus, le plus proche: limite de la distance minimale de vision distincte) est situé à 25 cm environ. Au delà de ces limites, les objets apparaissent flous.

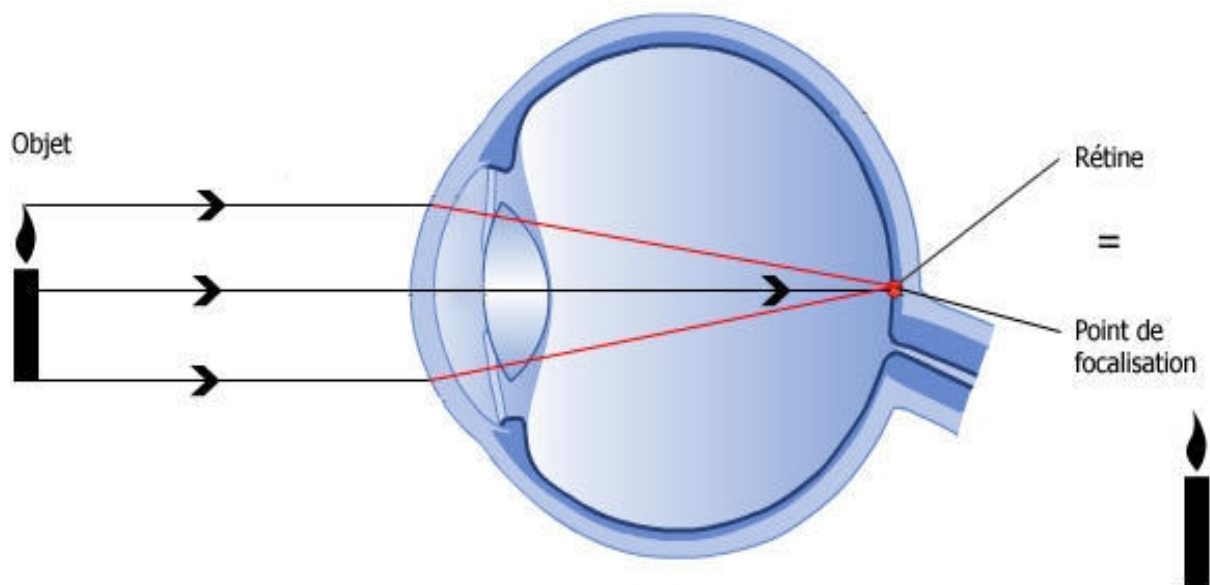


Figure 4: Schéma de la vision d'un œil emmétrope

b. L'œil hypermétrope

L'hypermétrope voit bien à distance au prix d'une accommodation permanente. Il en résulte une fatigue visuelle, l'œil hypermétrope n'est pas assez réfringent.

Le patient se plaint de fatigue oculaire, accompagnée de céphalées. Ces signes sont plus importants le soir après le travail. On observe parfois une inflammation palpébrale réactionnelle; cette blépharite peut prendre l'aspect d'un chalazion.

Selon la puissance de l'hypermétropie, les verres correcteurs seront portés en permanence ou seulement lors de travail rapproché.

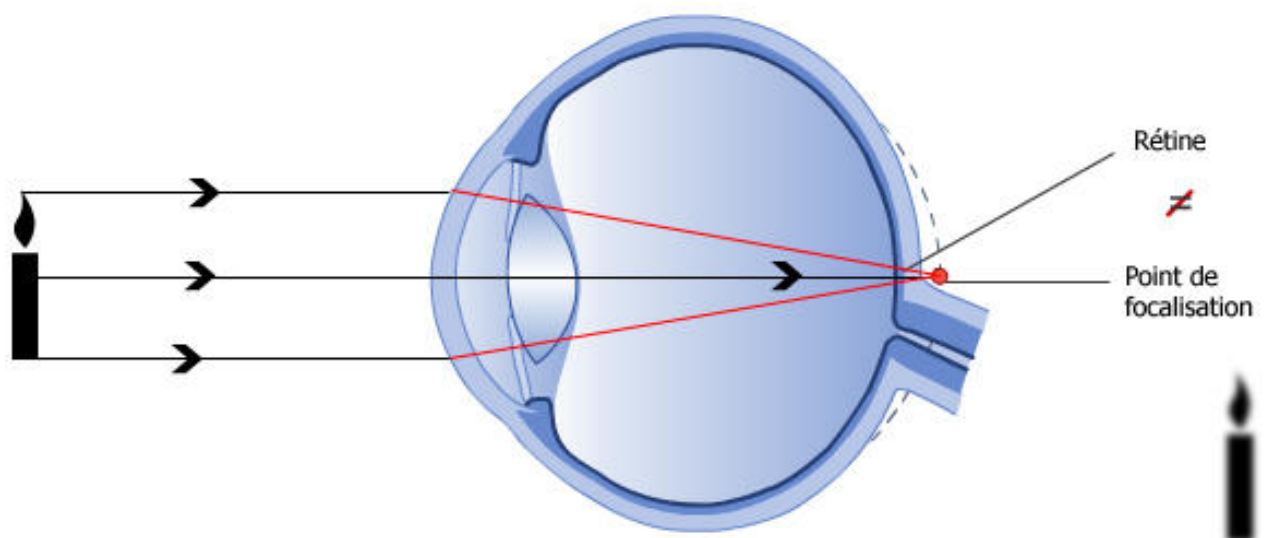


Figure 5: Schéma de la vision d'un œil hypermétrope

c. L'œil myope

La myopie est un trouble de la vision caractérisé par une baisse de l'acuité visuelle et fait partie des troubles de la réfraction de l'œil. En effet, l'œil est trop long par rapport au pouvoir de réfraction de l'ensemble cornée / cristallin, mais ces derniers ne sont pas défectueux pour autant. L'œil est donc trop convergent et la convergence des rayons lumineux, pourtant correcte se fait toujours en avant de la rétine, excepté pour un objet situé très près car son image recule vers la rétine. De plus, malgré le phénomène d'accommodation, le cristallin d'un myope ne peut pas s'aplatir suffisamment pour permettre de voir de loin. C'est pourquoi un myope voit bien de près mais pas de loin.

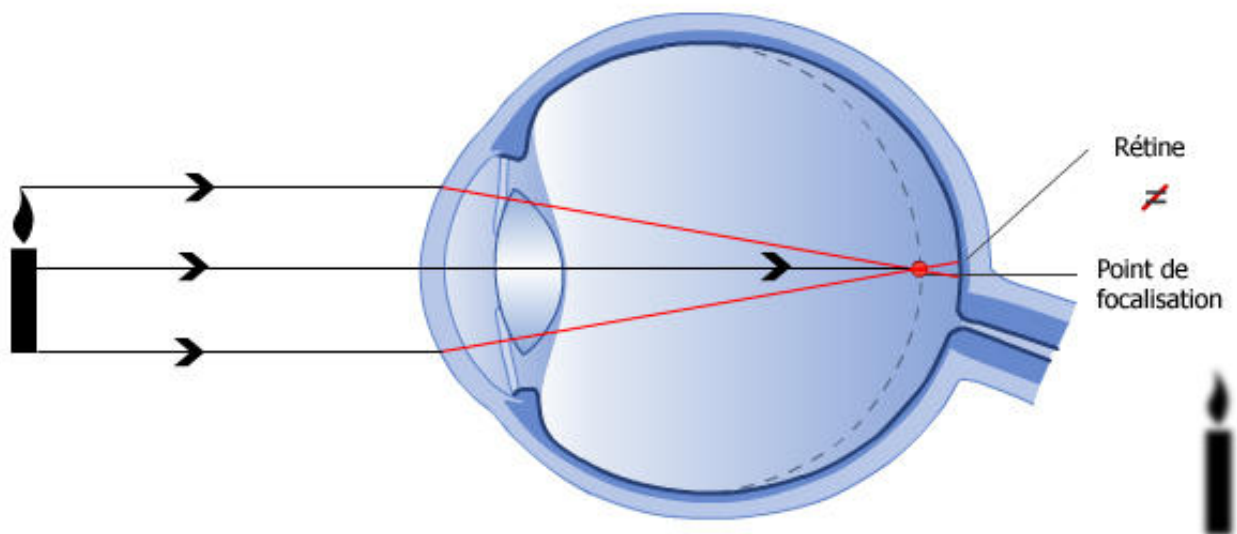


Figure 6: Schéma de la vision d'un œil myope

2. Le rôle de la pupille

La pupille est un orifice de 3 ou 4 mm, situé au centre de l'iris, qui permet suivant sa contraction ou sa dilatation (fermeture ou ouverture de son diamètre), de quantifier la lumière pénétrant dans l'œil.

Le réflexe qui réside à l'ouverture ou à la fermeture de la pupille, s'appelle le **réflexe photomoteur**. Il est directement sous les ordres de la quantité de lumière qui pénètre dans les yeux.

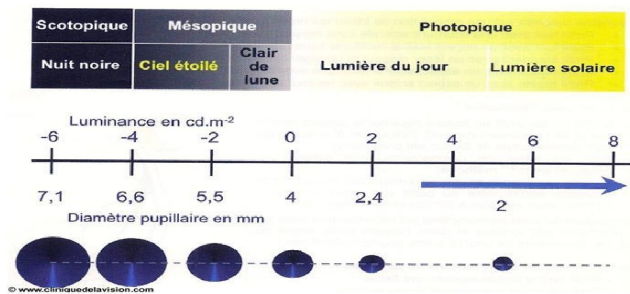
Il existe d'autre part un second réflexe, appelé le **réflexe d'accommodation convergence-myosis**, qui est un réflexe permettant d'adapter la vision.

Ces deux réflexes sont possibles grâce à deux muscles :

- **le sphincter,**
- **le dilatateur de l'iris.**

La contraction de la pupille, appelée également **myosis**, est secondaire à la fermeture du sphincter de l'iris (contraction). Ceci a pour but de diminuer la quantité de lumière entrant dans l'œil, mais permet également la vision de près (accommodation). Ce sphincter est sous les ordres du **système nerveux parasymphathique** (autonome) **oculaire**.

Le dilatateur de l'iris quant à lui, possède la capacité d'ouvrir le diamètre de la pupille on parle alors de **mydriase**. Ceci a pour but d'augmenter la quantité de lumière qui entre dans l'œil. C'est le cas par exemple quand il fait sombre, ou lorsqu'un individu a besoin de sa vision de loin. Le dilatateur de l'iris est sous la dépendance du **système nerveux sympathique oculaire**.



Ce tableau nous montre que le diamètre de la pupille peut varier selon la luminosité ambiante. Dans le noir, le diamètre de la pupille peut atteindre 7mm de diamètre. Tandis qu'à la lumière du soleil, le diamètre de la pupille rétrécit jusqu'à atteindre 2mm de diamètre.

Figure 7: Schéma illustrant le diamètre de la pupille selon la luminosité

La pupille grandit ou rétrécit en fonction de la luminosité. Avec une lumière intense, la pupille ne mesure que 1 à 2 millimètres de diamètre, alors que dans l'obscurité elle peut atteindre 8 mm de diamètre. Les jeux de la pupille permettent de garder une vision nette quelle que soit la lumière ambiante. La lumière n'est pas seule à agir sur la pupille. Une vive émotion comme la surprise, le bonheur, ou la peur peuvent provoquer une dilatation de la pupille ce qui n'a en revanche aucune influence sur la vision.

3. La transmission au cerveau

L'homme possède une vision binoculaire, c'est-à-dire que les yeux sont placés à l'avant du crâne et que les champs visuels de chaque œil se chevauchent ce qui permet une vision en relief. Dans la rétine, les cellules enregistrent les données captées par les cônes et les bâtonnets sous forme d'un message. Ce message, par l'intermédiaire des axones des cellules ganglionnaires qui forment les nerfs optiques, est transmis au cerveau. Il contient toutes les informations à propos de la couleur, de la luminosité ou même du mouvement de l'objet. On ne connaît que très peu l'analyse de ce message nerveux par le cerveau qui est très complexe. Les nerfs optiques se croisent au niveau du chiasma optique pour arriver dans une zone du cerveau que l'on appelle le cortex cérébral. Les images fournies au cortex sont légèrement différentes. La vision binoculaire permet la vision stéréoscopique ou vision du relief; elle est possible grâce à la fusion des deux images obtenues de chaque œil envoyé au cortex. La vision en relief nécessite donc une coordination des deux yeux.

Partie 2 : La DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) (29)

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est un véritable problème de Santé publique, touchant plus d'un million de personnes en France. L'allongement de la durée de la vie aboutit à une augmentation de la fréquence de cette maladie. C'est la cause la plus fréquente de dégradation irréversible de la vue chez les personnes de plus de 50 ans. Le pronostic de cette maladie ne peut être amélioré que par un dépistage et un traitement précoces. Certaines mesures d'hygiène de vie peuvent ralentir le processus de vieillissement.

La DMLA est une affection entraînant une perte progressive de la vision centrale. Il s'agit d'une atteinte de la rétine, en son centre, **la macula**. C'est la vision centrale et la vision des détails qui sont menacées.

Cette pathologie est liée à l'âge. Elle débute à partir de 50 ans, elle devient de plus en plus fréquente (12% entre 60 et 70 ans, 30% vers 75 ans et jusqu'à 60% après 90 ans), avec une légère prédominance chez les femmes.

Parmi les facteurs de risque de la DMLA, on peut distinguer :

- **des facteurs unanimement reconnus tels que l'âge, le tabagisme ;**
- **des facteurs en cours d'évaluation tels que le sexe, l'ethnie, l'hypertension artérielle, l'obésité ;**
- **des facteurs qui interviennent au niveau du stress oxydatif tels que l'exposition chronique à la lumière et les carences en vitamines et oligo-éléments.**

La DMLA se diagnostique lorsque sont constatées :

- **une baisse progressive de l'acuité visuelle de loin et de près ;**
- **une baisse brutale de l'acuité visuelle en corrélation à l'apparition d'une néo vascularisation choroïdienne ;**
- **l'apparition de métamorphopsies (sensation ondulée des lignes droites) ;**
- **l'apparition d'un scotome central (lacune dans le champ visuel central).**

Le diagnostic peut également se faire à l'occasion d'une consultation ophtalmologique de routine.

A. L'évolution de la pathologie (3-22-23-52)

L'atteinte est en général bilatérale mais peut être asymétrique. Ce terme inclut des stades précoces sans retentissement fonctionnel, regroupés sous le terme de **maculopathie liée à l'âge** et des stades tardifs (**dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative ou atrophique**), caractérisés sur le plan fonctionnel par une atteinte de la fonction visuelle centrale.

La **MLA** est la forme précoce de la maladie. Elle précède la **DMLA avérée** dont on distingue deux grandes formes : la forme **atrophique** ou forme **sèche**, la forme **exsudative** ou forme **humide** ou forme **néovasculaire**.

Classification internationale de la DMLA proche de celle utilisée dans l'étude AREDS
(Aged-Related Eye Disease Study)

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

1. La maculopathie liée à l'âge

La **maculopathie liée à l'âge** correspond au stade dit précoce de la maladie. On estime que les premiers signes cliniques apparaissent autour de 50 ans.

L'acuité visuelle est maintenue, 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 demeurent constantes durant plusieurs années, son évolution vers une DMLA n'est pas systématique mais leur présence constituent un risque justifiant une analyse

soigneuse et une surveillance précise. Le risque évolutif vers les stades avancés de la DMLA peut aller jusqu'à 50 % à 5 ans si les lésions sont bilatérales.

Cette forme précoce se caractérise par des altérations de l'épithélium pigmentaire dans la zone maculaire (hyper ou hypopigmentation) associées ou non à des drusens.

a. Altérations de l'épithélium pigmentaire

Les altérations de l'épithélium pigmentaire sont fréquemment associées aux manifestations cliniques. 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.

L'hypopigmentation est associée 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.

b. 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.

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.

2. Les différentes formes de DMLA (25-26)

La DMLA se caractérise par une forme précoce, puis par deux formes évoluées :

- la forme dite sèche ou atrophique (80% des cas)
- la forme humide ou exsudative (20% des cas).

a. La forme précoce

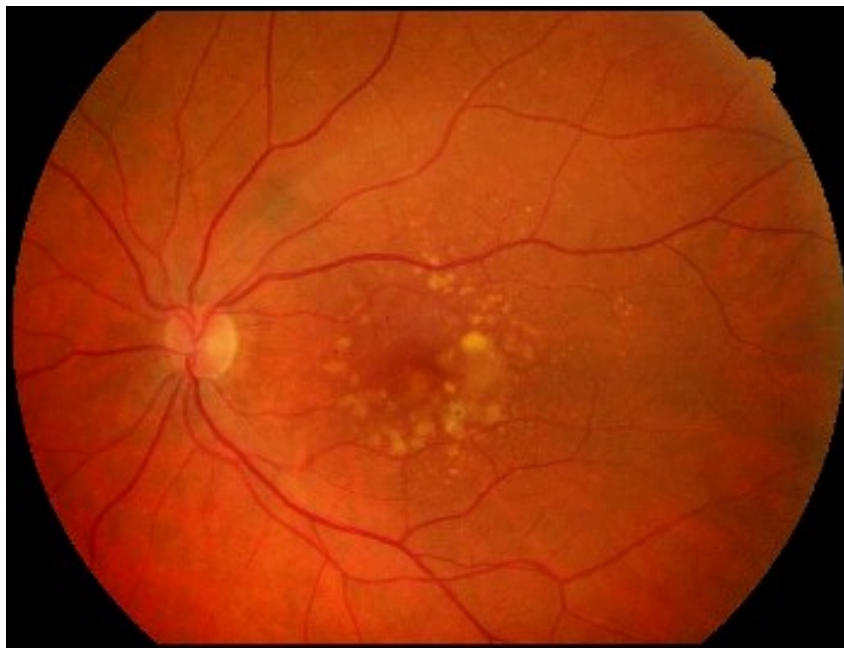


Figure 8: Fond d'oeil DMLA précoce

La forme **précoce** correspond à la présence de drusen (amas ronds et blanchâtres qui s'accumulent sous la rétine, apparaissant comme des taches blanches à l'examen du fond de l'œil. Ces drusen correspondent à des résidus de phagocytose des photorécepteurs par des cellules de l'épithélium pigmentaire que la rétine ne parvient pas à éliminer. Bien que l'on observe parfois des drusen chez des jeunes dans d'autres maladies, ils sont caractéristiques de la maculopathie liée à l'âge, présents dès le début de la maladie. A ce stade, la vision centrale et la vision des détails sont normales. Néanmoins, ces drusen vont entraîner des dommages irréversibles évoluant progressivement vers une dégénérescence, et à terme, à une destruction des photorécepteurs.

b. La DMLA atrophique

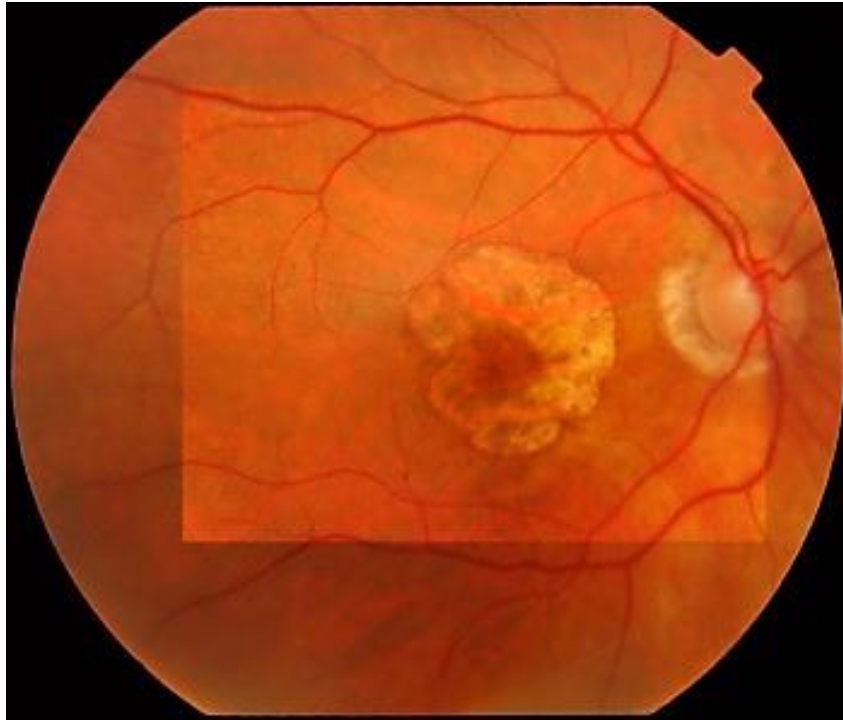


Figure 9: Fond d'oeil DMLA atrophique

Une ou plusieurs plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire et/ou de la membrane choriocapillaire sont observées plus ou moins associées à des drusen (accumulation de dépôts lipidiques sous l'épithélium pigmentaire et dans la membrane de Bruch) et des anomalies de l'épithélium pigmentaire. L'atrophie est caractérisée par la visibilité anormale de la choroïde liée à la perte cellulaire de l'épithélium pigmentaire.

L'atrophie peut aussi se compliquer d'une néovascularisation.

La DMLA atrophique est lentement progressive. L'atrophie centrale fait suite à la coalescence de plages atrophiques et à l'envahissement de la fovéa.

La baisse d'acuité visuelle majeure survient lorsque la plage d'atrophie s'étend à la fovéa.

Par ailleurs, des néovaisseaux peuvent apparaître à partir des bords de la plage d'atrophie vers l'épithélium pigmentaire sain.

Au stade de DMLA atrophique, lorsque le centre de la macula est atteint, les patients sont gênés habituellement par un scotome (tâche sombre) central très handicapant pour la lecture et la vision fine (par exemple, reconnaissance des visages).

Il fait suite à une baisse de l'acuité visuelle, longtemps progressive, s'accompagnant de scotomes paracentraux correspondant aux zones périfovéolaires atteintes.

c. La DMLA exsudative



Figure 10: Fond d'œil DMLA exsudative

La DMLA exsudative est caractérisée par la prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien.

Ces néovaisseaux peuvent aussi avoir pour origine la rétine maculaire, il s'agit des anastomoses chorio-rétiniennes (rétinal angiomas proliferation) qui peuvent secondairement établir des contacts avec le réseau choroïdien, on parle alors d'anastomose chorio-rétinienne.

Ces néovaisseaux, contrairement aux vaisseaux normaux, sont fenestrés permettant aux constituants du sang de traverser la paroi vasculaire.

Il en résulte une accumulation de liquide ou de sang sous l'épithélium pigmentaire, sous la rétine sensorielle ou à l'intérieur de la rétine entraînant un épaissement rétinien ou la formation de logettes cystoïdes.

La DMLA exsudative est caractérisée cliniquement et angiographiquement par des néovaisseaux choroïdiens visibles, occultes ou mixtes accompagnés d'éventuels décollements séreux rétiniens (DSR), d'hémorragies sous-rétiniennes, de décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

Ces anomalies morphologiques conduisent à une dégénérescence des photorécepteurs avec comme conséquence une mort cellulaire.

L'évolution ultime est l'apparition d'une cicatrice fibreuse, dite « disciforme ».

En cas de DMLA exsudative, les patients se plaignent d'une baisse de l'acuité visuelle centrale prédominant dans la vision de près, avec des métamorphopsies (perception déformée des lignes droites et d'images qui semblent ondulées) et éventuellement de la présence d'un scotome.

Les néovaisseaux asymptomatiques peuvent être découverts lors d'une surveillance ou d'un examen systématique par l'ophtalmologiste au fond d'oeil, au cours d'une angiographie à la fluorescéine ou encore sur une tomographie par cohérence optique.

B. L'origine de la pathologie (10-12)

L'étiopathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) n'est pas encore clairement élucidée. Cette affection résulte d'un ensemble de facteurs parmi lesquels le **stress oxydant** pourrait occuper une place importante. Il pourrait par surcroît y jouer un double rôle, d'abord dans la dégénérescence de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs mais également dans la prolifération des néovaisseaux.

Des arguments épidémiologiques font suspecter la participation d'un stress oxydant à l'étiopathogénie de la DMLA sans toutefois démontrer une relation causale entre les paramètres mesurés et la maladie. D'autres arguments plus mécanistiques et d'ordre expérimental suggèrent cette relation causale.

Une **hypothèse vasculaire** ne serait également pas à exclure due à une anomalie de la circulation choroïdienne.

Enfin, **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.

1. Hypothèse oxydative - vasculaire

Les causes potentielles d'un stress oxydant sont diverses, certaines sont liées à la production excessive d'espèce réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet, les radicaux superoxyde et hydroxyl ou le peroxyde d'hydrogène (**illustration 12**) d'autres à une diminution des défenses antiradicalaires (**illustration 13**). L'excès tissulaire des espèces oxygénées réactives crée un stress oxydant qui se manifeste par des altérations structurales et fonctionnelles dues à l'attaque radicalaire des lipides, des protéines et des acides nucléiques. D'autre part, le stress oxydant est capable de réguler l'expression de gènes impliqués notamment dans la croissance cellulaire et dans l'apoptose. Plusieurs circonstances rencontrées dans la DLMA sont susceptibles d'être à l'origine d'un stress oxydant qui pourrait prendre part à l'étiopathogénie de la maladie.

- **Le vieillissement**

Il est considéré comme le principal facteur de risque de la maladie. Ce dernier évoque immédiatement un processus **pathologique d'oxydation**. En effet de très nombreuses études soutiennent la théorie radicalaire du vieillissement et des pathologies séniles. Notamment, l'une des plus anciennes observations réalisées concernant le vieillissement cellulaire en général est l'accumulation d'un pigment fluorescent, **la lipofuscine**, constitué de produits d'oxydation de lipides liés à des résidus aminés protéiques. Une telle accumulation de granules de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire de la rétine est aussi un phénomène lié au vieillissement et le signe d'un intense métabolisme oxydatif. En ce qui concerne la DMLA, on dispose de peu de données spécifiques incriminant le vieillissement si ce n'est une diminution liée à l'âge de la catalase dans l'épithélium pigmentaire maculaire et périphérique. Cette enzyme de dégradation du peroxyde d'hydrogène, quantitativement très importante dans ce tissu, joue certainement un rôle majeur dans sa protection antioxydante.

- **La phagocytose**

La phagocytose des segments externes des photorécepteurs par l'épithélium pigmentaire s'accompagne d'une production continue de radicaux libres oxygénés qui soumettent ce tissu à un stress oxydant potentiel. Miceli et al ont montré que l'épithélium pigmentaire possédait une NADPH oxydase localisée dans les phagosomes qui est activée par la phagocytose et est responsable de la production de peroxyde d'hydrogène intracellulaire. L'équipement de l'épithélium en systèmes de défense antioxydante lui permet normalement d'éviter les lésions oxydatives et la mort cellulaire mais des études récentes rapportent que les défenses cellulaires antioxydantes (catalase, glutathion peroxydase, métallothionéine) sont diminuées dans la rétine de singes atteints de DMLA précoce ce qui pourrait rendre compte de l'atteinte de l'épithélium.

La lipofuscine qui s'accumule avec l'âge dans les lysosomes de l'épithélium pigmentaire, dérive du matériel phagocyté ; elle est le témoin d'une peroxydation lipidique permanente. Son accumulation a des conséquences fonctionnelles majeures. Elle est responsable d'une diminution de la capacité phagocytaire de l'épithélium et de l'inhibition des enzymes protéolytiques des lysosomes .

- **Réactions photochimiques**

La lipofuscine est toxique par elle-même mais elle contribue au stress oxydant, en tant que chromophore. Elle sensibilise les cellules épithéliales à la lumière bleue, provoque la production d'oxygène singulet et de radicaux libres induisant des réactions photooxydatives qui endommagent ces cellules et causent leur mort par apoptose.

S'il est clair que l'exposition excessive des animaux de laboratoire à la lumière provoque la dégénérescence de leurs photorécepteurs et que l'administration de produits antioxydants s'avère protectrice, il n'est pas démontré que ces phénomènes aigus aient un quelconque rapport avec la DMLA dont l'évolution est lente et les caractéristiques histopathologiques différentes. En revanche, d'autres données suggèrent que la lumière et les réactions d'oxydation qu'elle induit jouent un rôle dans l'étiopathogénie de la maladie. C'est en particulier ce qu'évoquent la distribution et les propriétés physico-chimiques du pigment maculaire.

Le pigment jaune de la macula lutea a été identifié comme un mélange d'hydroxycaroténoïdes dépourvus d'activité vitaminique A, la lutéine et la zéaxanthine (structures chimiques ci-après).

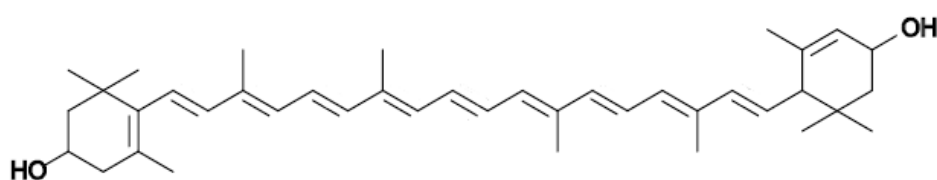


Figure 11: Structure chimique de la lutéine

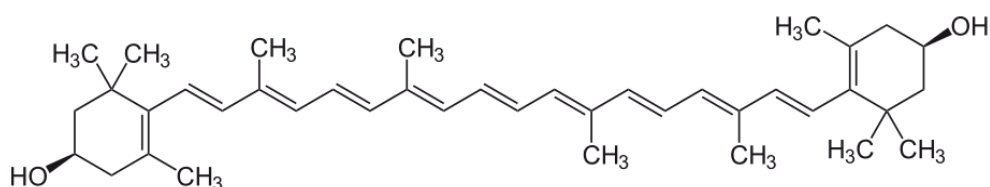


Figure 12: Structure chimique de la zéaxanthine

Ces caroténoïdes sont accompagnés dans la macula par leurs divers produits d'oxydation, car la lutéine et la zéaxanthine peuvent agir en tant que protecteurs maculaires antioxydants. De plus, leur spectre d'absorption et leur distribution rétinienne majoritairement interne en

font un remarquable filtre physiologique pour la lumière bleue potentiellement phototoxique pour les cellules de la rétine externe affectées dans la DMLA. Ces caroténoïdes, exclusivement apportés par l'alimentation, se concentrent dans la macula de façon rémanente. Une importante étude déjà citée a montré une relation hautement significative entre l'apport alimentaire de ces deux caroténoïdes et une diminution du risque de DMLA.

De même, le rôle protecteur du pigment maculaire est fortement suggéré par une série d'études montrant un parallélisme entre une faible densité de pigment maculaire et des facteurs de risque de la DMLA tels que le tabagisme, le sexe féminin et la couleur bleue de l'iris.

Enfin, une théorie originale de l'étiopathogénie de la DMLA a été proposée selon laquelle la protoporphyrine IX (PPIX), précurseur de l'hémoglobine présent dans les hématies, jouerait le rôle de photosensibilisant dans la circulation choroïdienne et serait responsable de la génération photochimique de formes réactives de l'oxygène. La lumière bleue, correspondant au spectre d'absorption de la PPIX, pourrait endommager à bas bruit l'endothélium vasculaire, provoquant la sclérose de la choriocapillaire et secondairement les altérations de la membrane de Bruch et de l'épithélium pigmentaire. Dans un travail ultérieur, ces auteurs ont établi un modèle animal de maculopathie fondé sur ce mécanisme et décrit des modifications histologiques de la membrane de Bruch qui évoquent celles observées aux stades précoces de la DMLA. Le rôle primaire de l'insuffisance circulatoire choriocapillaire localisée a été envisagée depuis plus d'un demi-siècle sans apporter d'argument convaincant, toutefois, même si cette hypothèse étiologique « hématogène » n'est pas exclusive, il est séduisant de considérer les altérations de la choriocapillaire comme une conséquence directe d'un stress oxydant photochimique.

- **Ischémie**

C'est en effet une notion classique de considérer la DMLA comme la conséquence d'une ischémie progressive due à la sclérose de la choriocapillaire. Le fait que des foyers d'atrophie épithéliale correspondent aux unités de la choriocapillaire rend plausible le fait que des altérations choroïdiennes soient à l'origine du processus dégénératif, même s'il est plus généralement considéré aujourd'hui que l'atrophie de la choriocapillaire est secondaire à la dégénérescence de l'épithélium pigmentaire. Dans le contexte de cette conception classique, l'ischémie serait un facteur déterminant dans l'étiopathogénie de la DMLA. De nombreuses études récentes démontrent que l'ischémie aiguë rétinienne est génératrice de radicaux

libres oxygénés ayant pour conséquence un déficit en antioxydants endogènes et des altérations oxydatives de la rétine .

L'ischémie peut aussi être considérée non pas comme un facteur primaire de la dégénérescence maculaire mais comme un élément secondaire responsable de son évolution. Il est en effet démontré que l'hypoxie stimule la libération du facteur de croissance vasculaire, VEGF et que ce facteur est impliqué dans les processus de néovascularisation post-ischémiques. Des études récentes démontrent en outre que des formes réactives de l'oxygène comme le peroxyde d'hydrogène et l'anion superoxyde sont capables de stimuler la libération du VEGF dans différents tissus, dont l'épithélium pigmentaire. Ainsi, le stress oxydant pourrait être en partie responsable de la néovascularisation de la choriocapillaire qu'il soit dû à l'ischémie, à une réaction inflammatoire ou à une génération radicalaire de toute autre origine.

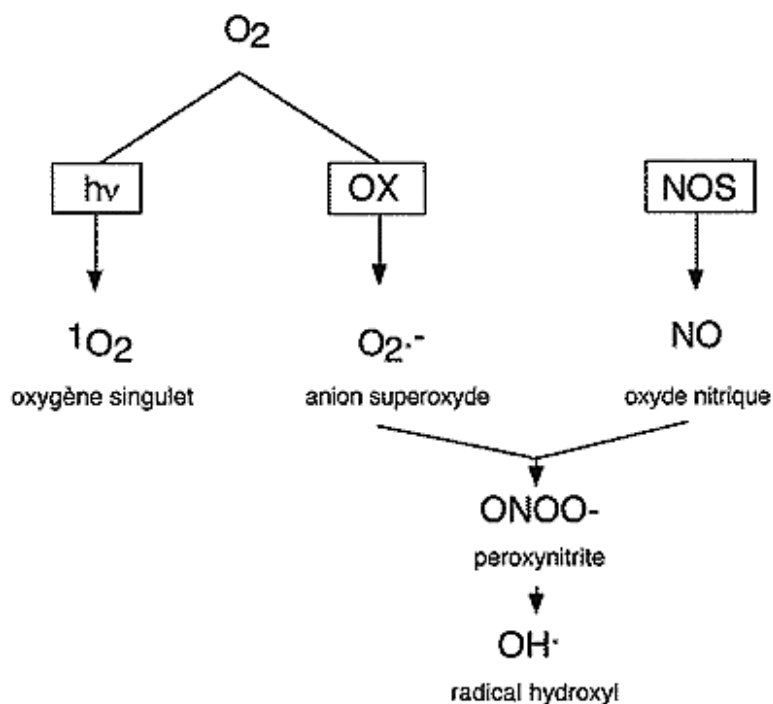


Figure 13: Production des radicaux libres et espèces oxygénées réactives

L'oxygène moléculaire (O_2) peut acquérir de l'énergie par irradiation lumineuse devenant une espèce chimique très réactive bien que non radicalaire, l'oxygène singulet (1O_2). Cette réaction a lieu dans les tissus biologiques en raison de la présence de molécules photosensibilisantes qui absorbent temporairement l'énergie et la transfèrent à l'oxygène. Cette voie est le principal mode de formation d'oxygène singulet dans les tissus oculaires. L'oxygène peut être réduit, par gain d'un électron, en radical anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) dans diverses réactions enzymatiques (OX) impliquant des oxydases ou des oxygénases. Ce sont

par exemple la xanthine oxydase activée dans des tissus ischémiés, la NADPH-oxydase activée lors de la phagocytose ou bien les oxygénases de la cascade arachidonique donnant lieu à la formation des prostaglandines et des leucotriènes dans les réactions inflammatoires. Une autre molécule radicalaire est produite par réaction enzymatique, il s'agit du monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO) formé par des NO-synthases (NOS) à partir de l'arginine. Ce radical relativement stable peut agir comme molécule informative en stimulant l'activité de la guanylate cyclase entraînant notamment une vasodilatation, mais il peut aussi réagir avec l'anion superoxyde pour former des entités chimiques toxiques, l'anion peroxynitrite (ONOO⁻) et le radical hydroxyl (OH[·]).

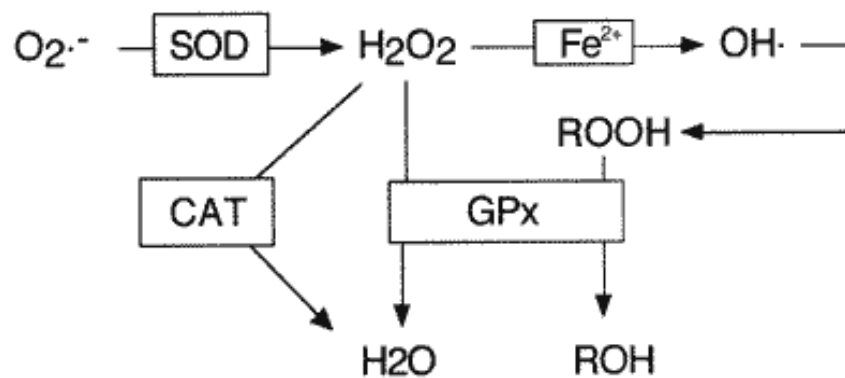


Figure 14: Destruction enzymatique des espèces oxygénées réactives

Le radical anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) peut être rapidement transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) grâce aux superoxyde dismutases (SOD). Toutefois, cette réaction ne correspond pas à elle seule à une détoxification car le peroxyde d'hydrogène est le précurseur du radical oxygéné le plus réactif, le radical hydroxyle (OH^{\cdot}). La réaction qui lui donne naissance est catalysée par les métaux de transition et particulièrement par les ions ferreux (Fe^{2+}). Le radical hydroxyle n'est détruit par aucun système enzymatique et seuls des molécules antioxydantes peuvent l'inactiver. En revanche le peroxyde d'hydrogène est éliminé des milieux biologiques par la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) qui détruit également les peroxydes organiques (ROOH) formés dans la cascade des réactions radicalaires.

2. Hypothèse inflammatoire

Les marqueurs de l'inflammation semblent associés de manière positive à de nombreuses pathologies. Des corrélations ont en effet été retrouvées **entre les concentrations de la protéine C réactive (CRP) ainsi que de diverses cytokines et les pathologies cardiovasculaires**. Bien que plusieurs facteurs de risque de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ont pu être identifiés, les possibilités de traitement restent très limitées à ce jour et la prévention demeure la meilleure option. Il est intéressant de noter que certains facteurs de risque semblent communs à la DMLA et aux maladies cardiovasculaires. C'est ce qui a conduit une équipe d'épidémiologistes américains à analyser la relation éventuelle entre les concentrations circulante de CRP et la prévalence de la DMLA.

Ce travail a été réalisé sur une partie de la population participant à la « Age-Related Eye Disease Study », une étude prospective multicentrique portant sur les facteurs de risque de DMLA ainsi que sur le rôle protecteur éventuel des vitamines antioxydantes et du zinc. Pour cette analyse cas contrôle, 930 sujets ont été recrutés. Leur âge moyen était de 69 ans, 61% étaient des femmes, 51% étaient d'anciens fumeurs et 8% continuaient à fumer. Après examen standardisé des clichés de fond d'œil, les participants ont été répartis en quatre groupes :

-**groupe 1** (n=183), ne présentant ni drusen ni signe de DMLA et une acuité visuelle \geq 20/32 à chaque œil ;

-**groupe 2** (n=200), avec la présence de drusen de taille intermédiaire et des signes modérés de DMLA avec une acuité visuelle \geq 20/32 à chaque œil ;

-**groupe 3** (n=325), avec des drusen de taille importante et une DMLA modérée ;

-**groupe 4** (n=222), avec une DMLA évoluée (atrophique ou néovascularisée).

Un prélèvement sanguin a été effectué à jeun chez chaque sujet afin de déterminer la concentration sérique de la CRP. La valeur médiane de ces concentrations était significativement plus élevée dans le groupe 4 qui présentait une maculopathie avérée que dans le groupe 1 sans atteinte maculaire, soit 3,4 mg/L vs 2,7 mg/L. Après ajustements sur l'âge, le sexe et les principaux facteurs de risque potentiels, les sujets qui avaient une concentration de CRP comprise entre 10,6 et 117 mg/L avaient une prévalence de DMLA

multipliée par deux (odds ratio 1,92 ; IC à 95%, 1,20-3,06), comparé à ceux dont la concentration était comprise entre 0,2 et 10,6 mg/L.

Par ailleurs, après répartition des participants en un groupe à haut risque (fumeurs ou anciens fumeurs et concentration élevée de CRP) et un groupe à faible risque (non fumeurs et faible concentration de CRP), l'analyse multivariée a montré que les sujets du premier groupe avaient un risque significativement plus élevé de maculopathie (odds ratio 2,16, IC à 95%, 1,33-3,49). Cependant, pour les niveaux les plus élevés de CRP, une augmentation du risque était observée indépendamment du tabagisme.

Cette étude a permis de montrer que les niveaux de CRP étaient plus élevés chez les patients qui présentaient une DMLA modérée ou évoluée. Le risque de DMLA tendait à être plus élevé chez les fumeurs. Cependant, lorsque la concentration de CRP était très augmentée, le risque de DMLA était multiplié par deux même chez ceux qui n'avaient jamais fumé. Ces données viennent ainsi étayer l'hypothèse d'une composante inflammatoire dans le développement de la DMLA. Il restera à démontrer le rôle bénéfique éventuel des anti-inflammatoires dans la prévention ou l'évolution de la maladie.

C. Epidémiologie (13-36-38)

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la DMLA est **la troisième cause mondiale de déficience visuelle et représente 8,7% des causes de cécité. C'est la première cause de déficience visuelle dans les pays industrialisés après l'âge de 50 ans.**

C'est la première cause de déficience visuelle dans les pays industrialisés. Le principal facteur de risque est **l'âge**. D'autres facteurs de risque adjuvant sont incriminés, comme **le tabagisme, l'influence génétique, le degré de pigmentation** (risque plus important en cas d'iris clair), **l'hypertension artérielle, les ultraviolets et un déséquilibre alimentaire.**

La DMLA n'est pas une des maladies considérées comme prioritaires pour VISION 2020 mais il faudra sûrement à l'avenir en tenir compte du fait de l'allongement de l'espérance de vie dans le monde et de la transition épidémiologique vers les maladies oculaires chroniques non transmissibles.

La plupart des études épidémiologiques ont été réalisées dans les populations blanches des pays à haut niveau de vie. L'estimation actuelle de la prévalence de la DMLA repose sur des études ayant utilisé des méthodes de classification reconnues au niveau international :

- **l'étude française POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Âge),**
- **l'étude multicentrique européenne EUREYE,**
- **une méta-analyse portant sur plus de 25 000 personnes résidant aux Etats-Unis, aux Pays-Bas et en Australie (Baltimore Eye Study, Beaver Dam Study, Rotterdam Study, Blue Mountain Eye Study, Salisbury Eye Evaluation Project, Melbourne Visual Impairment Project), dont les résultats concordent.**

Ainsi la DMLA atteindrait :

- **moins de 0,5% des personnes avant 65 ans ;**
- **environ 1 à 2% des 70-74 ans ;**
- **2 à 4% des 75-79 ans ;**
- **et jusqu'à 10 à 15% des plus de 80 ans.**

En se projetant dans l'avenir et en prenant en compte les taux de prévalence actuels, il est possible d'estimer que le nombre de cas de DMLA va augmenter de 50 % d'ici vingt ans et doubler d'ici trente ans, en atteignant plus d'un million de cas, en raison de la forte augmentation prévue des personnes âgées de plus de 80 ans.

Pour les cas les plus dramatiques, on estime le nombre de nouveaux cas de cécité légale (au sens de l'OMS, à différencier de l'absence totale de vision) liée à la DMLA en France à 3 000 par an.

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées dans les pays développés.

Pour rappel, la prévalence est un outil de mesure statistique médicale. Elle renseigne sur le nombre de personnes atteintes par une maladie ou tout autre évènement comme un accident, les suicides, au sein d'une population à un moment donné. La prévalence comptabilise à la fois les nouveaux cas et ceux diagnostiqués plus anciennement à un instant précis. Elle est la plupart du temps exprimée en nombre de cas pour 100 000 habitants.

Dans l'étude américaine de Klein et al. (2011), la prévalence globale de DMLA dans une population > 40 ans était de 6,5% et la prévalence des formes tardives de DMLA de 0,8%, avec 0,3% de formes exsudatives et 0,5% d'atrophie géographique pure, soit un ratio exsudative 37,5% / atrophique 62,5%.

Dans une méta-analyse de 2004 (Friedman et al.), la prévalence de DMLA néovasculaire (1,02 %) était légèrement plus élevée que celle de l'atrophie géographique (0,81%), soit un ratio 56 % de formes exsudatives / 44 % de formes atrophiques.

Selon l'étude EUREYE réalisée en Europe, la prévalence globale de la DMLA après l'âge de 50 ans est de 7,1% à 8,8%. Sa fréquence augmente avec l'âge et atteint 30% au-delà des 75 ans. Cette étude inclut les formes précoces de DMLA sans retentissement et les formes tardives de DMLA avec baisse d'acuité visuelle. Le ratio de DMLA exsudative par rapport aux DMLA atrophiques est inverse, avec 65% de formes exsudatives pour 35% de formes atrophiques isolées.

Selon l'étude POLA, réalisée en France en 1998, la prévalence globale estimée dans une population de 60 ans et plus est de 1,87%. La prévalence de la DMLA augmente très fortement avec l'âge, atteignant 15% des patients après 80 ans

La DMLA, toutes formes confondues, concerne environ 8% de la population française. Sa fréquence augmente avec l'âge.

Répartition de la population atteinte de DMLA par tranche d'âge :

-1% de la population âgée de 50 à 55 ans,

-10 à 12% de 55 et 65 ans,

-15 à 20% de 65 à 75 ans,

-25 à 30% de la population âgée de plus de 75 ans.

En France, parmi les 8 à 10 millions de personnes âgées de plus de 65 ans, on peut estimer actuellement à plus de 1,5 million, l'ensemble des personnes présentant des signes, même mineurs, de DMLA.

La population française de plus de 65 ans atteindra 12 millions d'ici à 2020. Le nombre de personnes atteintes de DMLA, même dans les formes mineures, pourrait donc augmenter de 50%, pour atteindre 2,250 millions en 2030.

Les divergences en termes de prévalence et d'incidence dans les différentes études s'expliquent en partie par les différences de définition retenues (selon que la forme « atrophique » comprend ou non ce qu'il convient d'appeler MLA) et les différences de population étudiées ainsi que de méthodologie, voire peut-être une diminution récente de prévalence dans les études les plus récentes qui pourrait être attribuée à des modifications des facteurs de risque.

D. Facteurs de risque (7-8-13-24-31-37-41-51-53)

1. Facteurs de risque non modifiables

a. L'âge

Toutes les études épidémiologiques placent ***l'âge comme le principal facteur de risque de la maladie*** et la plupart des études montrent que l'incidence, la prévalence et la progression de toutes les formes de DMLA ou de maculopathie augmentent avec l'âge.

La prévalence de la DMLA augmente exponentiellement avec l'âge

b. Le sexe

Les différentes études concernant la MLA et la DMLA sont contradictoires quant au rôle du sexe dans cette pathologie.

Dans **l'étude Beaver Dam (Klein, 2002)**, les formes exsudatives seraient plus importantes chez la femme que chez l'homme. De même dans l'étude Blue Mountain (Mitchell, 2002) l'incidence à 5 ans de néovascularisation choroïdienne serait deux fois plus importante chez la femme que chez l'homme.

Dans **l'étude NHANES III** (the National Health and Nutrition Examination Survey III) (Klein 1999), portant sur 3 populations américaines de différentes origines ethniques (afro-américaine, caucasienne, latino-américaine), la prévalence de la maculopathie liée à l'âge serait plus importante pour les femmes afro-américaines et caucasiennes que pour les hommes de la même origine ethnique.

En revanche, **d'après une méta-analyse (Smith W, 2001)** regroupant les résultats des études Beaver Dam, Blue Mountain et Rotterdam, ayant chacune inclus un grand nombre de patients, le sexe ne semble pas impliqué dans la pathologie.

Au contraire, l'exposition à l'oestrogène (endogène ou exogène) pourrait mener à un risque réduit de DMLA chez les femmes.

Après avoir éliminé le biais de l'espérance de vie plus longue chez la femme, la DMLA attendraient autant les femmes que les hommes.

c. L'origine ethnique

Il existe des variations importantes en termes de prévalence, d'incidence et de formes cliniques selon les populations. La prévalence de la DMLA varie selon l'origine ethnique : **elle affecte surtout les populations à peau claire, est deux fois plus rare chez les patients à peau noire, avec une probabilité intermédiaire chez les Asiatiques et Hispaniques américains.**

Dans une **étude réalisée en 2006 (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)**, la prévalence de DMLA était de 2.4% chez les mélanodermes, 4.2% chez les hispaniques, 4.6% chez les asiatiques et 5.4% chez les individus à peau claire.

La prévalence la plus importante de DMLA retrouvée chez les 75-84 ans varie de 7.4% chez les mélanodermes à 15.8% chez les individus à peau claire et les hispaniques ($p = 0.03$).

L'estimation de la prévalence de la forme avancée de la DMLA était de 0.3% chez les mélanodermes, 0.2% chez les hispaniques, 0.6% chez les individus à peau claire et 1% chez les asiatiques.

La fréquence de la DMLA exsudative était plus élevée chez les asiatiques par rapport aux individus à peau claire.

La plus faible prévalence de la DMLA chez les mélanodermes a été confirmée dans d'autres études.

Les populations asiatiques forment un groupe hétérogène pour lequel il n'y avait jusqu'à présent que peu de données épidémiologiques. Il semble, d'après Kawasaki et al, que la prévalence de la DMLA dans les populations asiatiques soit assez comparable aux populations européennes ou d'origines européennes.

Les différences ethniques peuvent s'expliquer par des facteurs environnementaux et génétiques.

d. Facteurs génétiques

Des facteurs de prédispositions génétiques de la DMLA ont été mis en évidence par plusieurs équipes internationales. Ceci avait été suggéré par plusieurs travaux et études de familles de patients présentant une DMLA. Ainsi **le rôle du gène de l'apolipoprotéine E**, qui est une protéine jouant un rôle dans le transport des lipides, ou **du gène de la maladie de Stargardt, le gène ABCA4**, avaient été mis en cause il y quelques années.

En 2005 des chercheurs ont montré notamment que **certaines variations du gène codant pour le facteur H du complément (un composant du système immunitaire inné)** sont associées à un risque majeur de développer une DMLA.

D'autres gènes de prédisposition ont été également identifiés: en particulier **une mutation du gène HTRA1 et d'autres protéines de l'inflammation, le facteur B et le facteur C2 du complément (C2-FB)**.

On sait que **la présence des 3 mutations (CFH, HTRA1 et C2-FB) pour un même individu** peut multiplier le risque de développer une DMLA jusqu'à 250.

La recherche de facteurs génétiques dans la DMLA est très active. Elle pourra peut-être aboutir à des tests de prédisposition génétiques afin de mieux identifier les personnes à risque et de les traiter précocement.

Une étude l'AMD Gene Consortium (mars 2013) a rassemblé les données de 18 groupes de recherche afin d'augmenter la puissance des précédentes analyses. L'analyse du Consortium comprenait des données provenant de plus de 17 000 individus atteints de DMLA, qui ont été comparées aux données de plus de 60 000 individus ne souffrant pas de DMLA. L'analyse actuelle a identifié sept nouvelles régions génétiques associées à la maladie. Comme dans le cas des 12 régions précédemment découvertes, ces sept régions dispersées sur l'ensemble du génome pointent vers des gènes et des fonctions altérées dans la DMLA.

Au total, depuis 2005, 19 régions identifiées comme étant associées à la DMLA ont été identifiées. Elles impliquent une variété de fonctions biologiques, y compris la régulation du système immunitaire inné, l'entretien de la structure cellulaire, la croissance et la perméabilité des vaisseaux sanguins, le métabolisme lipidique et l'athérosclérose.

Une analyse plus complète de l'ADN des zones entourant les 19 régions identifiées par l'AMD Gene Consortium pourrait faire apparaître des variants génétiques rares ayant un effet déterminant sur le risque de DMLA. La découverte de tels gènes pourrait considérablement améliorer la compréhension qu'ont les scientifiques de la pathogénie de la DMLA et contribuer de façon significative à leur quête de traitements plus efficaces.

e. La couleur de l'iris

Selon **The Blue Mountain Eye Study (Mitchell et Al., 1998)**, étudiant une population australienne, *la couleur bleue de l'iris semble associée à un risque accru de développer des signes précoces de DMLA mais aussi de progression vers les stades tardifs.*

Les résultats de l'étude de Nicolas et Al., portant sur une population d'origine ethnique anglo-saxonne, retrouvent un risque plus élevé de développer une DMLA chez les individus ayant un iris clair.

L'étude LALES (Fraser-Bell, 2010), montre une association entre iris clair et atrophie géographique.

En revanche, aucune association n'est retrouvée entre la couleur de l'iris et les premiers stades de la DMLA ni à sa progression **dans les études de Tomany (2004) et AREDS (2005).**

Il n'existe pas de certitude établie de l'implication de la couleur de l'iris dans le développement de la DMLA.

2. Facteurs de risque modifiables (14-18-19-27-30)

a. Le tabac

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important dans la survenue d'une DMLA avancée.

L'étude POLA, en 1998, a retrouvé une association significative entre le tabagisme et la DMLA. Le risque relatif est de 3.6 pour les fumeurs (IC 95%, 1.1-12.4) et de 3.2 pour les anciens fumeurs (IC 95%, 1.3-7.7). Le risque est majoré si la durée du tabagisme est supérieure à 20 ans : le risque est multiplié par 3 pour un tabagisme entre 20-39 PA (IC 95%, 0.9-9.5) et par 5.2 pour un tabagisme supérieur ou égal à 40 PA (IC 95 %, 2-13.6).

Dans l'étude AREDS (2005), le risque relatif de développer une DMLA en rapport avec le tabac est de 1.31 pour le stade 3, 1.77 pour le stade 4, et 1.98 pour le stade 4.

Sept centres d'étude en Europe (Norvège, Estonie, Royaume-Uni, France, Italie, Grèce, Espagne) ont évalué la relation entre tabac et DMLA.

D'après l'étude EUREYE (2007), le tabagisme actif augmente le risque de développer une DMLA néovasculaire de 2.6 % (IC 95%, 1.4-4.8) et une atrophie géographique de 4.8 % (IC 95%, 2.1-11.1) alors que pour les anciens fumeurs, le risque est de 1.7% .

D'autres études ne retrouvent pas d'association significative entre tabagisme, nombre de paquet/année et le type de DMLA. Les fumeurs n'auraient pas plus de risque de développer une DMLA néovasculaire qu'une atrophie géographique (**Dandekar et Al, 2006**).

Dans une méta-analyse (Rihong Cong, 2008) regroupant cinq études prospectives de cohortes et neuf essais contrôlés, il existe une association significative entre tabagisme et atrophie géographique dans les deux groupes. En revanche, dans le groupe des cohortes,

l'association entre tabagisme et DMLA néovasculaire n'était pas significative alors qu'elle l'était dans les essais contrôlés.

Le sevrage tabagique diminue le risque de survenue de la maladie. Les individus n'ayant pas fumé depuis plus de 20 ans ont un risque comparable aux non-fumeurs.

Le tabagisme passif est associé à un risque de développer une DMLA de 1.87 par rapport aux non-fumeurs (**Khan et Al., 2006**).

La présence d'un gène de susceptibilité, mutation du gène LOC387715, accroît le risque de survenue de DMLA. L'association, chez un même patient, avec le tabagisme augmente de façon synergique ce risque.

Cette mutation est significativement supérieure chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (respectivement 45.7% vs 38.4%) (**Schmidt, 2006**).

Cette fréquence était similaire entre les fumeurs et non-fumeurs dans l'étude de Rivera et Al. (respectivement 40.4 et 41.4%).

Il existe également une association entre la mutation Y402H du CFH (Complement Factor H) et tabagisme avec un risque de 2.27 de développer une DMLA à un stade tardif (IC 95%, 2.10-2.45) (**Sofat et Al, 2012**).

Le tabac est en lien étroit avec la survenue d'une DMLA, ceci est confirmé par de très nombreuses études.

b. L'alcool

Il existe **peu d'études évaluant l'association entre l'alcool et la DMLA.**

Une **méta-analyse réalisée en 2008**, incluant cinq études de cohortes, a étudié le rôle de l'alcool.

Sur les 136946 individus inclus, 1923 ont présenté une DMLA (1513 MLA et 410 formes tardives). Une consommation de plus de 3 verres d'alcool par jour est associée à un risque élevé de MLA (RR = 1.47, IC 95%, 1.10-1.95) alors que les résultats ne sont pas concluants pour la DMLA au stade tardif.

Les résultats de l'étude semblent indépendants du rôle du tabagisme dans la survenue de la DMLA mais ce facteur ne peut être exclu.

L'alcool, à ce jour, ne peut être considéré comme un facteur de risque pour la DMLA.

c. Maladies métaboliques

- **Hypertension artérielle**

Les études de **Blue Mountain Eye Study (Tan et Al., 2007)** et **POLA (Delcourt, 2001)** ne retrouvent aucune association entre la présence d'une hypertension artérielle et la survenue d'une DMLA.

Plusieurs études montrent une association significative, mais avec des risques relatifs assez proches de 1, ce qui en fait un facteur de risque mineur.

La DMLA néovasculaire serait associée à la présence d'une hypertension artérielle diastolique modérée à sévère (PAd > 95 mm Hg), et d'autant plus qu'il existe un traitement antihypertenseur. En revanche, il n'y aura pas de lien retrouvé entre hypertension artérielle et DMLA atrophique.

L'hypothèse émise, serait que la physiopathologie de l'hypertension et de la DMLA néovasculaire serait similaire (Hyman et Al., 2000).

Les résultats de l'étude Beaver Dam Eye Study retrouve une relation entre l'hypertension artérielle avec une augmentation, à 10 ans, des lésions définissant la MLA et la DMLA néovasculaire (**Klein et Al. 2003**).

Pour Hogg et Al (2007), le stade 2 de l'hypertension artérielle (Pas > 160 mm Hg et/ou Pad > 100 mm Hg) augmente le risque développer une DMLA néovasculaire avec un risque relatif de 3.4 (IC 95%, 1.14-8.98).

L'étude LALES (Fraser-Bell, 2008), après ajustement du sexe, de l'âge et du tabac, montre l'existence d'une association entre l'hypertension artérielle diastolique et la DMLA exsudative avec un risque relatif de 3.3 (IC 95%, 1.2-9.3).

Une augmentation de la PA diastolique de 10 mm Hg double le risque de DMLA néovasculaire.

Il existe également une association significative entre HTA et DMLA exsudative et les grands drusens séreux, avec respectivement un risque relatif de 1.19 (IC 95 %, 1.03-1.38) et 1.45 (IC 95%, 1.20-1.76) (AREDS, 2000).

L'hypertension artérielle a été retrouvée dans plusieurs études comme facteurs de risque significatif de DMLA.

- **Diabète**

Dans une étude française réalisée en 2001, aucun lien n'a été retrouvé entre ces deux maladies (**Delcourt et Al.**), de même que pour **l'étude LALES**, après ajustement de l'âge, du sexe et du tabac (**Fraser-Bell, 2008**)

Mais selon les résultats de **The Blue Mountain Eye Study**, le diabète favorise l'incidence de l'atrophie géographique (RR = 3.89, IC 95% 1.36-11.08) mais pas de la DMLA néovasculaire (**Tan et Al, 2007**).

Toutes les études n'ont pas de résultats concordants quant au rôle du diabète dans la DMLA.

- **Dyslipidémie**

L'élévation du taux de HDL cholestérol (High Density Lipoprotein) est inversement liée à l'incidence à 10 ans de la forme tardive de la DMLA (RR = 0.74, IC 95% 0.56-0.99). Un rapport du cholestérol total sur le HDL-cholestérol est prédictif d'une augmentation de la DMLA selon les résultats de **The Blue Mountain Eye Study (Tan et Al, 2007)**.

Pour **The Beaver Dam Eye Study, en 2003**, l'élévation du taux du HDL-cholestérol est associée à un risque de développer une atrophie géographique (RR pour 10 mg/dL de HDL-cholestérol = 1.29, IC 95% 1.05-1.58). En revanche, elle n'a pas de lien statistiquement significatif avec la DMLA néovasculaire ($p = 0.27$).

Une étude rassemblant les données de trois grandes études (The Blue Mountain Eye Study, The Beaver Dam Eye Study et the Rotterdam Study), soit 9523 individus, a retrouvé une association significative entre le cholestérol total et la DMLA. Le cholestérol total est directement lié à l'incidence de l'atrophie géographique (RR = 1.08 pour 10 mg/dL) et inversement lié à l'incidence de la DMLA néovasculaire (RR = 0.94 pour 10 mg/dL). Il n'a aucun lien sur la prévalence de la DMLA (Tomany et Al., 2004).

Dans **l'étude POLA**, le risque de développer des drusen est majoré avec l'élévation du taux de HDL-cholestérol.

Aucun type de DMLA ne serait liée ni au LDL-cholestérol (Low Density Lipoprotein) ni au triglycéride (Hyman et Al., 2000).

Même si il existe des controverses entre les résultats de ces études, le lien entre DMLA et cholestérol est confirmé, d'autant plus que le cholestérol est un des constituants des drusen.

- **Obésité**

Le rapport N°3 de l'étude AREDS (2000), après analyse multivariée, établit une association significative entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la prévalence de la DMLA exsudative, avec un risque relatif de 1.43 (IC 95% 1.08-1.91) mais ne démontre pas d'association avec la DMLA atrophique.

Dans le rapport N°19 de l'AREDS, 140 nouveaux cas de DMLA atrophique (6%) apparaissent dans le groupe de patients avec drusen bilatéraux (n=2056), et 83 (10%) dans le groupe de patients avec DMLA exsudative ou atrophique unilatérale (n=788). L'IMC est significativement associé à l'incidence de la DMLA atrophique, avec un risque relatif de 1.93 (IC 95%, 1.25-2.65) pour les individus ayant un IMC élevé (≥ 30 kg/m²) comparés aux patients ayant un IMC normal (Clemons et Al., 2005).

Dans l'étude WHISE, étudiant une population exclusivement féminine et après une analyse ajustée à l'âge, aucun lien entre IMC et DMLA n'a été démontré. En revanche, il existe une association entre l'augmentation du périmètre abdominal et du tour de hanche avec la DMLA atrophique mais pas avec la DMLA néovasculaire (Klein, 2007).

De même pour les études **Beaver Dam Eye Study (Klein, 2003)** et **LALES (Fraser-Bell et Al., 2008)** aucune association n'a été retrouvée.

Une étude menée en 2003 s'est particulièrement intéressée à l'IMC dans la progression de la DMLA. Pour un IMC ≥ 30 kg/m², le risque relatif d'une avancée de la DMLA est de 2.35 (CI 95%, 1.27-4.34) et pour un IMC compris entre 25 et 30, le risque est de 2.32 (IC 95%, 1.32-4.07). L'augmentation du périmètre abdominal et du tour de hanche majore également ce risque.

L'activité physique (3 heures par semaines) tend à diminuer ce risque de 25%. (Seddon et Al.)

Se situer dans le quartile haut de l'IMC est en rapport avec un risque de développer une DMLA néovasculaire, selon Hogg (2007). Les individus obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) ont un risque accru d'avoir une DMLA et des anomalies pigmentaires (Delcourt, 2001). Ce qui n'a pas été démontré dans une étude, ayant inclus des individus d'Europe, Amérique et Australie. Ils ont, de leur côté, fait le lien entre un IMC < 22 kg/m² et un risque de développer une DMLA néovasculaire avec un risque relatif de 1.6 (IC 95%, 0.82-3.1.9) (Tomany et Al, 2004).

Avoir un IMC important ou une augmentation du périmètre abdominal semble donc pour beaucoup d'études être en lien avec la DMLA.

d. Accidents vasculaires

Après ajustement des facteurs de risque associés, il a été retrouvé qu'un épaissement de la paroi artérielle (média-intima) était associé à une augmentation de l'incidence de la MLA avec un risque relatif de 1.11 par 0.1 mm d'épaisseur de paroi (IC 95 %, 1.0-1.21 ; p = 0.03) et de la DMLA avec un risque relatif de 1.27 par 0.1 mm d'épaisseur de paroi (IC 95%, 1.10-1.47 ; p = 0.0001).

Un épaissement moyen de la paroi artérielle était associé à une augmentation de l'incidence de l'atrophie géographique mais pas de la DMLA exsudative. Les mêmes résultats ont été retrouvés pour une épaisseur maximale.

Un antécédent d'angine de poitrine, d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) n'a pas été lié à une survenue de DMLA (Klein, 2013).

Une étude menée sur des individus à peau claire et des mélanodermes américains, d'âge élevé (69-97ans), sans antécédent d'IDM pour 1786 d'entre eux, a retrouvé une incidence plus élevée d'avoir une coronaropathie pour ceux atteints d'une MLA par rapport à ceux n'étant pas atteints (25% vs 18.9%, p = 0.001). Après ajustement des facteurs de risque cardiovasculaire, de l'ethnie et de la protéine C réactive, la présence d'une DMLA augmente le risque de faire un accident cardiovasculaire (RR = 1.57, IC 95% 1.17-2.22) ; en revanche, la forme tardive de la DMLA n'est pas associée à ce risque (RR = 0.75, IC 95% 0.25-2.48)

Parmi les 2 228 participants sans antécédent d'AVC, 198 ont fait un AVC soit 8.9 % et ce, sans aucune association retrouvée avec une DMLA (Sun, 2009).

L'Atherosclerosis Risk in Communities Study regroupe 11414 individus d'âge moyen (49-73 ans), parmi lesquels 540 présentent une MLA et 15 une DMLA.

Après contrôle des autres facteurs de risque, les individus ayant une DMLA ont un risque plus élevé de faire un accident cardiovasculaire (4 accidents sur 15, soit 30.9%) que les patients non atteints (918 accidents 11399, soit 10 %). Aucune association n'a été retrouvée pour la MLA.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait du faible échantillon de DMLA. **(Wong et Al., 2007).**

Dans cette même étude, 12 216 participants ont été inclus, dont 576 porteurs d'une MLA et toujours 15 une DMLA.

Après 13 ans de suivi, 619 individus ont fait un AVC (548 ischémique, 57 hémorragique).

Après un ajustement multivarié, le risque de faire un AVC est majoré 1.51 chez les patients atteints d'une quelconque forme de DMLA, avec un risque maximal pour l'AVC hémorragique (RR = 2.64, IC 95% 1.18-5.87) par rapport à l'ischémique (RR = 1.42, IC 95% 1.01-1.99) (Ikram et Al., 2012).

Selon les conclusions de **The Blue Mountain Study**, quel que soit le type d'accident vasculaire (AVC, IDM, Angine de poitrine), il est prédictif de l'incidence de la MLA (**Tan et Al., 2007**).

Les études portant sur les risques vasculaires sont controversées. Elles sont difficiles à menées compte tenu des différents facteurs de risque associés pouvant modifier les résultats et l'appariement difficile du sexe et âge des cas et témoins.

La physiopathologie de la DMLA et des accidents vasculaires restent néanmoins probablement similaires.

e. Exposition solaire

De nombreuses études n'ont pas pu mettre en évidence de lien entre les effets de l'exposition au soleil et la DMLA notamment celle de **Darzins en 1997, KHAN en 2006, le rapport 19 de l'étude AREDS en 2005 ou encore POLA en 2001.**

De même, pour **The Blue Mountain Eye Study**, l'exposition au soleil n'augmente pas l'incidence de la DMLA, sauf pour les individus ayant la peau très claire pour qui le risque de développer une atrophie géographique est de 7.6 (IC 95% 3.0-19.6) (**Pham et Al., 2009**).

Ce n'est pas le cas de **l'étude Beaver Dam Eye Study**, qui a tenté de mettre en évidence une association entre l'incidence de la DMLA à 10 ans et l'exposition solaire. Leurs résultats, après contrôle de l'âge et du sexe, montrent une augmentation accrue du risque de développer des pigments rétiniens et un stade précoce de DMLA après une exposition au soleil de plus de 3 heures par jour pendant l'adolescence et la trentaine, à la période estivale, avec respectivement un risque relatif de 3.17 (IC 95% 1.24-8.11) et 2.14 (IC 95% 0.99-4.61) par rapport à une exposition de moins de deux heures par jour.

Pour ceux ayant porté au moins la moitié du temps un chapeau ou des lunettes de soleil, ce risque est diminué.

En revanche, aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition aux UV B, le temps passé à l'extérieur durant la période hivernale avec l'incidence et la progression de la DMLA (Tomany et Al., 2003).

Toutes ces études, qui ont tenté d'établir un lien entre DMLA et exposition solaire, n'ont pas mis, clairement, en évidence d'association. Le port de protecteur solaire (chapeaux ou lunettes) reste tout de même bénéfique et conseillé.

f. Facteurs de risque nutritionnels

- **Oméga 3 et acides gras polyinsaturés**

Chez l'humain, **seuls l'acide α -linoléique (acide gras ω -3) et l'acide linoléique (acide gras ω -6) sont des acides gras insaturés strictement essentiels**, car ils ne sont pas synthétisés par l'organisme, en raison d'une absence en Δ -15 et Δ -12 désaturase et doivent, par conséquent, lui être intégralement fournis par l'alimentation.

L'acide α -linoléique peut donner de l'acide eicosapentaénoïque (EPA), lequel peut donner à son tour de l'acide docosahexaénoïque (DHA).

L'acide linoléique peut donner de l'acide γ -linoléique, lequel peut donner à son tour de l'acide dihomogamma-linoléique, ainsi que de l'acide arachidonique. Les métabolites issus des oméga-6 sont pro-inflammatoires, pro-thrombotiques et hypertenseurs tandis que ceux issus des oméga-3 ont globalement un effet inverse.

Les disques des segments externes des photorécepteurs sont composés en partie et à concentration élevée de DHA. 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. Il y joue un rôle fondamental en modifiant les propriétés physico-chimiques des membranes discales des segments externes des photorécepteurs.

Plusieurs études ont donc été menées afin de rechercher un rôle protecteur pour la DMLA d'une alimentation enrichie en oméga 3.

Une méta-analyse a identifié 2754 résumés d'études et retenue trois cohortes prospectives, 3 études contrôles et trois études croisées qui répondaient aux critères, regroupant 88 974 individus dont 3 203 atteints de DMLA.

Une alimentation supplémentée en oméga 3 était associée à une diminution de 38% du risque d'avoir une DMLA (RR = 0.62, IC 95 % 0.48-0.82). La consommation de poisson, à raison de deux fois par semaine diminuerait le risque de développer une MLA (RR = 0.76, IC 95% 0.64-0.90) ainsi qu'une DMLA (RR = 0.67, IC 95 % 0.53-0.85).

Bien que ces résultats soient en faveur d'une modification alimentaire plus riche en acides gras, notamment en oméga-3, ils sont insuffisants devant l'absence d'essai clinique randomisé et le peu d'études prospectives dans la littérature médicale (**Chong et Al., 2008**).

Dans une population australienne de 2 454 individus, réexaminés 10 ans après l'inclusion, et après ajustement de l'âge, du sexe et du tabagisme, l'incidence de la MLA était diminuée lors d'une consommation de poisson une fois par semaine (RR = 0.69, IC 95 % 0.49-0.98), principalement, chez les consommateurs d'acides gras polyinsaturés en oméga 3.

Une à deux consommations de noix par semaine seraient, également, associées à la baisse de l'incidence de la MLA (RR = 0.65, IC 95 % 0.47-0.91) (**Tan et Al., 2009**)

Dans l'étude AREDS Rapport 23, une évaluation de la consommation alimentaire d'individus présentant des drusen bilatéraux a été faite par rapport à un questionnaire. Elle se portait surtout sur la consommation de DHA, EPA et de poisson.

Une alimentation riche en acides gras oméga-3 polyinsaturés à longue chaîne serait associée à un risque diminué de progression de drusen bilatéraux dans la DMLA atrophique ; parmi les participants qui ont consommé le plus d'EPA, le risque relatif serait de 0.44 (IC 95%, 0.23-0.87) et ceux ayant consommé le plus d'EPA + DHA, le risque relatif serait de 0.45 (95% CI, 0.23-0.90). Ces associations statistiques ne sont pas reproductibles dans des modèles multivariés (**San Giovanni, 2008**).

Une étude, **The Nutritional AMD Treatment 2 Study (NAT-2)**, réalisée en France, a tenté d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation enrichie en DHA par voie orale dans la prévention de la DMLA exsudative. La population étudiée était composée de 263 patients, âgés de 55 à 85 ans, présentant des lésions précoces de MLA avec une acuité supérieure à 0.4 Log MAR (logarithm of minimum angle of resolution units) dans l'oeil étudié et une DMLA néovasculaire dans l'oeil pair. Après randomisation, le groupe contrôle a reçu 840mg/j de DHA et 270 mg/j d'EPA provenant de capsules d'huile de poissons et le groupe placebo des capsules d'huile d'olives, sur 3 ans. La présence de DMLA exsudative dans l'oeil étudié ou son incidence n'étaient pas significativement différentes entre le groupe DHA et placebo avec respectivement à 19.5 ± 10.9 mois, une augmentation de 28.4% et à 18.7 ± 10.6 mois, une augmentation de 25.6%. Dans le groupe contrôle, le taux d'EPA et DHA augmentent significativement dans la membrane cellulaire des globules rouges (+ 70 %, p < 0.001),

laissant penser que la DHA pénètre facilement dans les cellules ; malgré tout il faut rester prudent puisque la même observation s'est faite dans le groupe placebo (+9%, p = 0.007).

Dans le groupe DHA, les patients ayant le taux le plus élevé d'EPA et DHA dans la membrane cellulaire des globules rouges auraient un risque plus bas de développer une DMLA néovasculaire après 3 ans.

Quel que soit le groupe, aucune modification n'a été constatée concernant l'acuité visuelle, la progression de drusen et la DMLA atrophique. (Pr Souied, 2013)

Les résultats de ces différentes études sont en faveur d'une supplémentation par du DHA chez les patients atteints de DMLA.

- **Antioxydants et Zinc**

Plusieurs mécanismes de défense protègent les tissus contre le stress oxydatif.

Le système de défense antioxydant comprend un mécanisme enzymatique de « piégeage » et d'élimination des radicaux libres oxygénés instables (ROI). Un antioxydant est une substance qui retarde ou prévient l'oxydation d'un substrat.

Les **antioxydants endogènes** comprennent la catalase, la superoxide dismutase, le glutathion peroxydase et le glutathion. Ces enzymes ont besoin de cofacteurs afin d'agir correctement. Ces cofacteurs sont soit des ions métalliques soit des vitamines.

Les **antioxydants exogènes** incluent les vitamines A, C, et E, les caroténoïdes et le zinc. Ils piègent directement les ROI avant qu'ils n'endommagent les composants cellulaires vitaux.

La plupart de ces antioxydants ne peuvent pas être synthétisés et doivent être absorbés sous une forme alimentaire.

L'étude AREDS 1 (Age-Related Eye Disease Study) est la seule grande étude clinique contrôlée et randomisée qui a montré un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine C, E, bêta-Carotène et zinc avec du cuivre, dans la réduction de la progression de la forme avancée de la DMLA chez les patients atteints d'une forme intermédiaire et avancée de DMLA dans un seul oeil (Sin, 2013).

Cette étude (AREDS report N°8, 2001) a inclus 3 640 patients dans 11 centres, suivis pendant 10 ans avec une moyenne de 6.3 ans. Le but était d'évaluer l'effet d'une

supplémentation en dose élevée de vitamines C et E, Bêta-Carotène et Zinc dans la progression de la DMLA et de l'acuité visuelle.

Les patients ont été répartis en 4 groupes.

-Groupe 1 : antioxydants : vitamine C, 500 mg + vitamine E, 400 IU + bêta - carotène, 15 mg

-Groupe 2 : zinc, 80 mg associé à du cuivre à la dose de 2 mg pour limiter les effets indésirables hématologiques du zinc à ce dosage.

-Groupe 3 : antioxydants + zinc

-Groupe 4 : placebo

Au regard de cette étude , on a pu conclure que :

l'apport d'une supplémentation en antioxydants et zinc a montré son efficacité sur la diminution du risque de DMLA exsudative, avec un risque relatif de 0.72 (IC 99%, 0.52-0.98, $p = 0.007$). La prise d'antioxydants seule réduirait également le risque de DMLA exsudative mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, avec un RR de 0.80 (IC 99% 0.59–1.09 ; $p = 0.07$), contrairement au zinc seul pour qui les résultats restent significatifs, avec un RR de 0.75 (IC 99% 0.55–1.03 ; $p = 0.02$).

Les patients au stade 3 et 4 de la DMLA, selon la classification AREDS, ont une diminution du risque d'aggravation de la maladie de 28 %.

Ils ont également un risque diminué de 23 % de baisse de l'acuité visuelle (15 lettres sur l'échelle ETDRS).

En ce qui concerne le développement de la DMLA atrophique, aucun des risques relatifs obtenus n'étaient statistiquement significatifs mais tous étaient en direction d'un bénéfice du traitement. Cependant, le nombre de DMLA atrophique était considérablement inférieur avec 257 cas contre 592 de DMLA néovasculaire. De ce fait la puissance de l'étude n'était que de 40%, concernant la DMLA atrophique, pour démontrer une différence statistiquement significative de 0.75 de risque relatif, entre le bras traité et le bras placebo.

Dans le rapport 22, il n'a pas été retrouvé de relation significative entre les antioxydants et la DMLA (2007).

Des effets indésirables ont été rapportés : l'hospitalisation pour des problèmes génito-urinaires était plus fréquente chez les personnes prenant du zinc et le jaunissement de la peau était plus fréquent chez les personnes prenant des antioxydants. Des recherches

systematiques dans la littérature ont permis d'identifier d'autres dangers potentiels de la supplémentation en vitamines, notamment un risque accru de cancer du poumon chez les fumeurs en lien avec les suppléments en bêta-carotène.

D'après **les résultats d'une méta-analyse** ayant inclus 9 études prospectives de cohortes et 3 études randomisées (149 203 individus), avec 1 878 cas de MLA.

Le rassemblement des résultats des études prospectives n'a pas permis de mettre en évidence un effet ou alors minime, des vitamine A, vitamine C, vitamine E, zinc, lutéine, zéaxanthine, α carotène, β carotène, β cryptoxanthine et lycopène sur la prévention primaire de la MLA. Les études randomisées n'ont pas montré que la supplémentation en antioxydants prévenait la MLA.

Il n'a pas été possible en revanche d'analyser l'efficacité dans la prévention de la DMLA chez les patients MLA car chacune des études comportait différents antioxydants.

Bien qu'étant généralement considérés comme sûrs, les suppléments vitaminiques peuvent avoir des effets dangereux. Une revue systématique des données relatives aux dangers des suppléments vitaminiques est nécessaire.

- **Les pigments maculaires**

La lutéine est l'un des trois pigments caroténoïdes qui se trouvent en très forte concentration dans la rétine de l'oeil, plus précisément dans la macula. La couleur jaune de la macula est attribuable à la présence de lutéine, de zéaxanthine et de méso-zéaxanthine. Ces caroténoïdes ne sont pas synthétisés par l'homme et doivent donc être apportés par l'alimentation (chou, épinards, brocoli, courge).

La lutéine et la zéaxanthine ont des propriétés antioxydantes et filtrent la lumière bleue, deux actions qui contribueraient à prévenir la dégénérescence de la rétine. La lutéine agirait en neutralisant les électrons libres qui peuvent endommager la rétine (effet antioxydant) et en filtrant la lumière bleue qui agresse les photorécepteurs de l'oeil (effet antioxydant indirect).

La densité du pigment maculaire varie selon les individus et diminue avec les âges.

De nombreuses études ont, de ce fait, étudié l'effet d'une supplémentation alimentaire en pigments maculaires et ont trouvé une association protectrice de la lutéine et de la zéaxanthine avec la DMLA.

Une des premières études réalisées dans ce domaine, **Eye Disease Case-Control Study Group**, en 1992, a montré que les sujets ayant les taux sériques les plus importants en caroténoïdes avaient une réduction accrue du risque de DMLA exsudative (RR = 0.4, IC 95% 0.2-0.6 ; p = 0.0001).

La lutéine aurait également un rôle protecteur sur la forme atrophie d'après l'étude **Lutein Antioxidants Supplementation Trial (LAST)**. Cette étude a également mis en évidence une amélioration subjective nette des déformations et des scotomes, une amélioration de la vision des contrastes et de la récupération après éblouissement (**Richer, 2004**).

Plus récemment, **l'étude POLA**, a étudié 640 sujets (soit 1193 yeux) avec 10 yeux atteints de DMLA et 45 yeux atteints de MLA. Au vue du petit nombre de DMLA, les analyses de l'étude ont été réalisées en mélangeant les deux échantillons. Après un ajustement multivarié, le quintile le plus haut de zéaxanthine était associée à une diminution importante du risque de DMLA avec un risque relatif de 0.07 (IC 95% 0.01-0.58 ; p = 0.005). Pour les sujets ayant le taux le plus haut de zéaxanthine (> 0.09 µM), leur risque décroît de 93% de développer une DMLA, comparés à ceux ayant un taux faible (< 0.04 µM). De même, les individus ayant un taux de lutéine et zéaxanthine plus élevé (> 0.56 µM) ont un risque diminué de 79% par rapport à ceux ayant le plus faible (< 0.25 µM) (**Delcourt, 2006**).

La consommation de lutéine et zéaxanthine est inversement associée au développement de la DMLA néovasculaire (RR = 0.65, IC 95% 0.45-0.93), atrophique (RR = 0.45, IC 95% 0.24-0.86) et de larges drusen (>125 µm) ou des drusen intermédiaires (>63 µm, < 124µm) occupant > 1/12 du diamètre de la surface (RR = 0.73, IC 95% 0.56-0.96), en comparant les taux les plus haut par rapport aux plus bas (**AREDS, report N°22., 2007**).

L'étude Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) a retrouvé une association entre un taux élevé de lutéine et zéaxanthine et une réduction du risque de développer une DMLA mais elle n'est pas suffisamment significative.

- **L'étude AREDS 2**

C'est une grande étude multicentrique, contrôlée, randomisée, de phase III, menée de 2006 à 2012, dont le critère principal est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la supplémentation en caroténoïdes et oméga 3 dans la réduction du risque de développer une DMLA. Par rapport à la formule originale de l'AREDS, on note une diminution du zinc et une élimination de la β-carotène.

Ont été inclus 4 203 participants, localisés dans 82 centres des États-Unis, âgés de 50 à 85 ans, avec une DMLA intermédiaire bilatérale ou une DMLA avancée unilatérale, répartis dans 4 groupes :

-placebo (n = 1012),

-lutéine + Zéaxanthine (L + Z) : 10 mg/2 mg (n = 1044)

-EPA +DHA : 650 mg/350mg (n = 1069)

-L + Z et EPA + DHA (n = 1078)

Par la suite, une deuxième randomisation se fait avec 4 types de variations de la formule originale de l'AREDS, tout en conservant dans chaque la vitamine C (500 mg), E (400 UI) et le cuivre (2 mg) :

-maintien du zinc à 80 mg,

-diminution seule du zinc à 25 mg,

-élimination seule de la β -carotène,

-diminution du zinc à 25 mg + élimination de la β -carotène.

Après un suivi de 5 ans, 1 940 yeux étudiés ont eu une progression de la DMLA avec 31 % pour le groupe placebo (493 yeux), 29 % pour le groupe L + Z (468 yeux), 31 % pour le groupe DHA + EPA (472 yeux) et 30 % L + Z et DHA + EPA (472 yeux).

En comparaison avec le groupe placebo, dans les premières analyses, il n'a pas été démontré de réduction statistiquement significative de la progression de la DMLA, avec un risque relatif de : pour le groupe L + Z, 0.90 (IC 98.7%, 0.76-1.07 ; p = 0.12), pour le groupe DHA + EPA, 0.97 (IC 98,7 % 0.82-1.16 ; p = 0.70), pour le groupe Z+L et DHA + EPA, 0.89 (IC 98.7 %, 0.75-1.06 ; p = 0.10).

- **Il n'y aurait pas d'effet lié à l'élimination de la β -carotène et de la diminution de la dose du zinc sur la progression de la DMLA.**
- **En revanche, dans le groupe de la β -carotène, plus de cancers du poumon ont été diagnostiqués par rapport au groupe sans (2 % vs 0.9 %, p = 0.04), surtout chez les anciens fumeurs.**

- Pour conclure, selon les premières analyses, la supplémentation en lutéine + zéaxanthine et DHA + EPA selon la formule AREDS, n'a pas permis de réduire le risque de progression de la DMLA.
- En revanche, la lutéine + zéaxanthine serait plus appropriée dans la formulation, compte tenu de l'augmentation de l'incidence du cancer du poumon chez les anciens fumeurs.

E. Les moyens de dépistage et de diagnostic de la DMLA (25-26)

1. Les moyens de dépistage de la DMLA

a. Par le medecin généraliste

- **Recherche de signes fonctionnels**

Lors d'une consultation de prévention ou à l'occasion d'un renouvellement de traitement, il est facile et rapide de rechercher chez les patients de plus de 55 ans des signes fonctionnels visuels évocateurs d'une DMLA, d'autant plus si il existe des facteurs de risque.

La baisse de l'acuité visuelle est le symptôme le plus fréquent.

- **La baisse de l'acuité visuelle progressive de loin et de près est secondaire à l'aggravation lente des lésions (drusen, forme atrophique).**
- **La baisse de l'acuité visuelle brutale associée à des métamorphopsies est liée à l'apparition de néo vaisseaux choroïdiens. Les métamorphopsies sont liées, ou non, à une baisse de l'acuité visuelle.**
- **La baisse d'acuité visuelle centrale est fréquente mais n'est pas spécifique chez les sujets âgés.**

La DMLA doit être évoquée devant d'autres signes fonctionnels, moins objectivables que la baisse de l'acuité visuelle :

- **la perception de scotomes ; le scotome central, correspondant aux stades très évolués des formes atrophiques et exsudatives ;**
- **une diminution de la perception des contrastes ;**
- **une gêne en vision nocturne ;**

- des difficultés à la lecture ;
- une sensation d'éblouissement ;
- une modification de la vision des couleurs.

Devant la présence de signe fonctionnel, le médecin généraliste doit orienter rapidement le patient vers un ophtalmologiste pour des examens plus approfondis.

- **La grille d'Amsler**

La grille d'Amsler est un test rapide, très simple et facilement réalisable dans un cabinet de médecine générale ou par le patient seul. Il permet de dépister les modifications de la vision comme des scotomes (tâches sombres perçues par le patient) et des métamorphopsies (perception déformée des lignes droites et des images).

Cette grille quadrillée, dont le fond est blanc, porte le nom de son inventeur, Marc Amsler. Elle est utilisée depuis 1945.

Pour une utilisation correcte de la grille, le patient doit conserver sa correction visuelle (lunettes ou lentilles), placer la grille à une distance de 30-35 cm puis fixer le point central. Le test doit être réalisé en vision monoculaire.

Si les lignes sont ondulées, les carrés déformés ou qu'il existe des tâches sombres, une consultation ophtalmologique est recommandée en urgence.

Ce test ne dispense pas d'une consultation ophtalmologique annuelle chez les patients de plus de 55 ans.

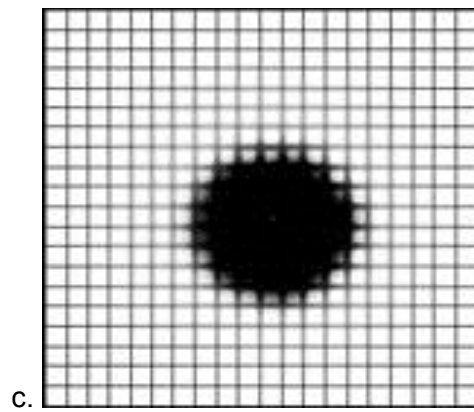
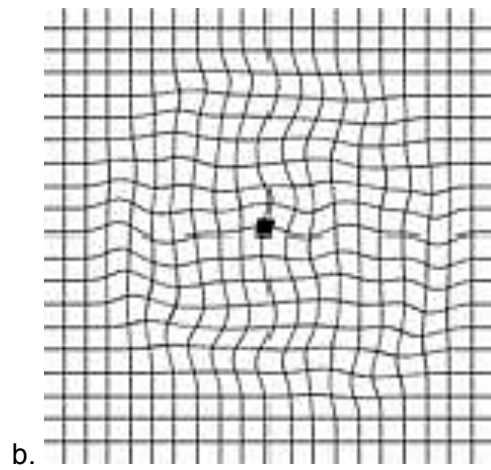
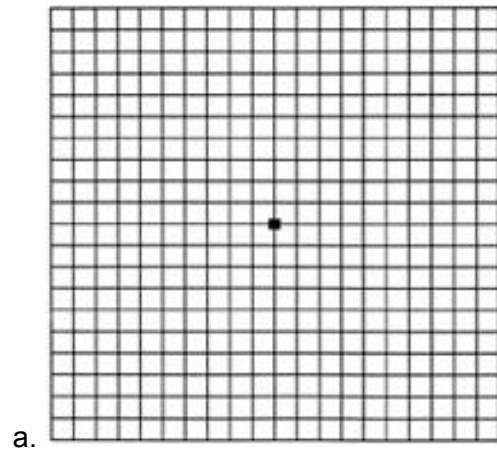


Figure 15: Grille d'Amsler: a. pas d'anomalie ; b. métamorphopsie ; c. scotome central

b. Par le médecin spécialiste

- **Examen biomicroscopique du segment antérieur et du fond d'œil**

L'examen au biomicroscope du segment antérieur est systématique afin de mettre en évidence d'éventuels troubles des milieux transparents pouvant participer à la diminution de l'acuité visuelle et gêner l'examen du fond d'oeil et/ou la réalisation d'examens complémentaires (American Academy of Ophthalmology, 2008)

Le fond d'oeil (FO), pratiqué à la lampe à fente, après dilatation pupillaire, avec un verre de contact recherche :

- **la présence de drusen (MLA),**
- **des zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire, la visibilité des gros vaisseaux choroïdiens (forme atrophique),**
- **des hémorragies sous rétiniennes, des exsudats profonds, un oedème maculaire, un épaissement ou décollement séreux rétinien, des lésions néovasculaires visibles de couleur classiquement gris-verte, un décollement de l'épithélium pigmentaire, une fibrose sous-rétinienne dans la région maculaire (forme exsudative).**

- **Photographies couleurs du fond d'œil**

Plusieurs études ont mis en évidence un intérêt des photographies couleurs du fond d'oeil pour le diagnostic de la MLA ou la DMLA. En revanche, elles ne permettent pas de déterminer avec précision le type et la localisation des néovaisseaux, contrairement au FO.

Le plus souvent, les photographies couleurs sont numériques et ne sont pas réalisées de façon stéréoscopique.

Les photographies couleurs du FO sont des images de référence qui peuvent être utiles pour le suivi du patient.

Elles servent de documents d'archive et d'information pour le patient et les professionnels de santé (médecin généraliste, gériatre, gérontologue) (HAS, 2012).

2. Les Journées Nationales d'Information et de Dépistage de la DMLA (28)



Figure 16: Journée de la DMLA

Ces journées sont organisées chaque année la dernière semaine de juin, par l'Association DMLA, en partenariat avec la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), le Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF), les laboratoires Novartis et Bausch + Lomb.

a. Le déroulement de ce dépistage.

Les participants doivent consulter le site www.journees-dmla.fr ou téléphoner au 0800.00.24.26 afin de connaître la liste des ophtalmologistes et des services participant aux journées DMLA ainsi que leurs coordonnées.

Ces médecins reçoivent, sur rendez-vous, les personnes qui souhaitent bénéficier du dépistage. Un examen du fond d'oeil sera réalisé afin de repérer des individus atteints de

DMLA de façon asymptomatique (MLA), afin de leur proposer le plus rapidement possible un traitement et/ou des mesures préventives ainsi qu'une surveillance étroite, régulière et adaptée.

Chaque individu bénéficiant du dépistage reçoit des informations sur la DMLA, ainsi que des conseils personnalisés et pourra poser des questions.

b. La population cible

Toute personne :

- de 55 ans ou plus non suivie ou n'ayant pas bénéficié d'un examen ophtalmologique depuis plus d'un an ;
- toute personne souffrant de diabète n'ayant pas bénéficié d'un examen depuis plus d'une année.

Si les examens de dépistage révèlent des signes de DMLA, un bilan plus approfondi sera programmé pour confirmer ou non le diagnostic.

Outre le dépistage et même en l'absence de symptôme, il est recommandé d'**effectuer un examen ophtalmologique tous les deux ans entre 45 et 55 ans puis tous les ans après 55 ans.**

c. Le bilan après 9 années de campagne (2007-2016)

La première campagne nationale d'information et de dépistage de la DMLA s'est déroulée en 2007. Cette même année, l'**institut LH2** a réalisé une étude auprès de 635 Français âgés de 50 à 70 ans qui mettait en évidence une certaine méconnaissance de la maladie.

- **Seulement 3% des personnes connaissaient la DMLA et 18% la macula. Près des deux tiers pensaient qu'il était possible de dépister cette pathologie de façon précoce, de la prévenir ou de retarder son apparition et 45% croyaient en l'existence de traitements curatifs efficaces.**

En 2012, LH2 a renouvelé l'étude au sein de la même tranche d'âge. Cette étude a été menée par téléphone auprès d'un échantillon national représentatif de personnes, construit selon la méthode des quotas.

- **Les résultats montrent que 80% des sujets interrogés connaissent le DMLA. Si le terme DMLA évoque l'oeil, la vision, et/ou la maladie, ce qui n'était pas le cas auparavant, la maladie reste malgré tout mal connue.**
- **17% des individus interrogés associent spontanément la DMLA à l'univers oculaire contre 3% en 2007 et 20% l'identifient spontanément comme une pathologie oculaire contre un pourcentage quasi-nul en 2007.**
- **Après avoir lu la définition de la DMLA, 52% des individus déclarent connaître cette maladie. Elle est plus connue des 65-70 ans (61%), des cadres (66%), des habitants du Sud-Est (60%) et des personnes suivies par un ophtalmologiste (57%).**
- **18% déclarent ne jamais en avoir entendu parler et 30% disent en avoir entendu parler sans vraiment savoir de quoi il s'agit.**
- **Quant aux moyens de prévention et de dépistage, comme en 2007, près de 7 personnes sur 10 savent que la DMLA peut être dépistée, prévenue ou différée. Pourtant une certaine méconnaissance persiste. En effet, 50% des individus interrogés pensent qu'elle peut être prévenue chirurgicalement, 32% pensent qu'elle peut être guérie (38% des habitants du Nord-Est et 35% des 50-64 ans) et seuls 21% citent la prévention via l'alimentation.**
- **Interrogés sur le moyen le plus efficace pour prévenir ou retarder la DMLA, 14% des individus choisissent l'injection intraoculaire, 13% l'alimentation équilibrée et 11% l'éviction du tabac.**
- **Pourtant sachant que la DMLA est la première cause de cécité après 50 ans, 56% des participants déclarent ne pas souhaiter d'avantage d'informations sur cette maladie. Cela pourrait traduire une appréhension de l'examen ophtalmologique.**

(Matos, 2012)

3. L'Association DMLA (4-9-33)



Figure 17: Association DMLA

- a. Les missions : accueillir, informer, éduquer

« Au plus près des malades et des aidants »

Un numéro vert, des antennes qui se multiplient dans toute la France, un magazine d'information en gros caractères et des actions d'information et de dépistage : plus que jamais à l'écoute des patients et de leurs aidants, l'Association DMLA met en application son mot d'ordre, « *Ne soyez plus seul avec votre DMLA* ».

Créée en 2003 par le Pr Eric Souied, et désormais gérée par des patients soutenus par un comité scientifique, l'Association DMLA, présidée par Marc Joubert, lui même atteint par la maladie comme un grand nombre des autres bénévoles, œuvre à **quatre missions** :

- **informer le grand public ;**
- **écouter, soutenir et aider les patients et les aidants**
- **intervenir auprès des services publics pour faciliter la vie des patients et de leurs aidants**
- **aider la recherche médicale et scientifique contre la DMLA.**

« Au service des patients et des aidants »

Portée par son slogan, « *Ne soyez plus seul avec votre DMLA* », l'Association DMLA oriente ses forces vers des actions destinées à toucher le plus grand nombre de personnes concernées par la maladie, ainsi que leurs aidants.

- Un numéro vert

Un secrétariat reste à l'écoute du mardi au vendredi, de 9h à 13h et de 14h à 17h. La permanence téléphonique, «un expert à votre écoute», permet aux adhérents de s'entretenir avec un ophtalmologiste membre du réseau DMLA.

Via le numéro vert, des rencontres avec un opticien spécialisé, une permanence d'écoute psychologique et des entretiens avec une orthoptiste ont aussi été mis en place.

- Des relais à travers toute la France

Des bénévoles reçoivent les personnes qui le souhaitent le lundi de 9h30 à 13h30 à la «Maison DMLA» du CHI de Créteil (téléphone : 01 45 17 51 55).

En parallèle, l'Association multiplie, un peu partout dans l'hexagone, ses permanences qui assurent un relais dans toute la France : les patients et leurs aidants peuvent ainsi profiter, dans leur région, des réunions régulières organisées par les antennes.

Les chiffres soulignent le fort développement de ce maillage :

- fin 2013, l'Association comptait quatre antennes régionales ;

- en février 2016, elle en compte désormais **12 centres**.

Paris 12e, Issy-les-moulineaux(92), Noisy-le-Grand(93), Saint-Mandé (94), Compiègne (60), Nancy-Lorraine (54), Montélimar (26), le Puy-en-Velay (43), Marseille (13), Périgueux (24), Finistère (29) et à Fécamp (76).

- Et aussi :

-la **Lettre de l'Association DMLA**, magazine trimestriel et en grands caractères, informe les adhérents de l'actualité, des dernières avancées de la recherche et leur fournit des informations pratiques ;

- **un guide d'information** sur la DMLA le site Internet de l'Association, adapté aux personnes malvoyantes, www.association-dmla.com

- **le CD DMLA, CD enregistré avec des ophtalmologistes experts de la DMLA**, répond aux 40 principales questions que posent les patients le site du service d'ophtalmologie de l'hôpital intercommunal de Créteil : www.creteilophtalmo.fr

« Dépister »

L'Association DMLA a également réalisé une nouvelle **opération de dépistage**, suite aux succès de ceux organisés fin 2014 à Noisy-le-Grand (93) et à Nanterre (92). Le 15 octobre 2015, le dépistage s'est tenu dans les locaux de l'Association à Issy-les-Moulineaux (92). Durant deux heures, un médecin a reçu et examiné gratuitement les yeux d'une quinzaine de personnes, grâce à un rétinographe prêté par la société Nidek.

Ce nouveau succès devrait amener l'Association, *via* ses antennes, à **multiplier ce genre d'événements**.

b. Les partenaires des Journées Nationales de la Macula

- La FFM (Fédération France Macula)

La **Fédération France Macula**, dont l'acronyme FFM constitue un clin d'œil au *Fundus FlaviMaculatus*, rassemble les ophtalmologistes, orthoptistes, scientifiques et spécialistes de la pathologie de la macula, avec pour objectifs la réalisation de projets, tels que la mise en place d'études cliniques, par la voie d'un réseau de recherche clinique orienté macula ; l'organisation d'un congrès scientifique annuel, national les années paires, international les années impaires ; la rédaction de recommandations professionnelles, en collaboration avec la SFO.

En parallèle, la FFM s'organise autour d'actions collectives, comme le réseau DMLA.

Elle regroupe un réseau d'ophtalmologistes spécialisés dans le domaine de la macula médicale, avec en son sein un comité scientifique, son conseil d'administration et son bureau. <http://www.ffmacula.fr>

- La SFO (Société Française d'Ophtalmologie)

Fondée en 1883, et reconnue d'utilité publique en 1927, la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) a pour but « l'étude de toutes questions ayant trait à l'appareil visuel

et aux maladies des yeux ainsi que l'organisation de la formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles. »

Interlocuteur privilégié des autorités de tutelle médicales, la SFO s'implique à la fois dans la mise en place de bonnes pratiques médicales, et dans les actions de prévention et d'information du public. www.sfo.asso.fr

- Le SNOF (Syndicat National des Ophtalmologistes de France)

Créé en 1906, le Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF) a pour but « d'étudier et de préparer, en collaboration avec les pouvoirs publics et les autorités compétentes, l'application des mesures générales de protection de la santé publique pouvant se rapporter à l'exercice de l'ophtalmologie».

Son site est destiné non seulement aux professionnels, mais aussi au grand public. Il comporte quatre grandes rubriques : « Informer », « Expliquer », « Conseiller », « Défendre ». www.snof.org

- L'AFO-CNP (Académie Française de l'Ophtalmologie - Conseil National Professionnel de l'ophtalmologie)

Créée en 1999 à l'initiative de la SFO, du SNOF, du Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France et du Collège des Ophtalmologistes des Hôpitaux Généraux de France, l'Académie Française de l'Ophtalmologie - Conseil National Professionnel de l'ophtalmologie (AFO-CNP) a pour objet d'être l'organisation représentative unique de l'ensemble des composantes professionnelles (libéraux, hospitaliers, universitaires, chercheurs...) et associatives (SFO, SNOF, COUF, COHF) de l'ophtalmologie française, et d'agir comme telle pour toute question relevant de ses objectifs.

L'AFO-CNP constitue également le Conseil National Professionnel de l'ophtalmologie, interlocuteur officiel pour le développement professionnel continu des ophtalmologistes. <http://www.afo.org>

- Le groupe Novartis

Novartis propose des solutions de santé innovantes adaptées aux besoins changeants des patients et des populations. Novartis offre un portefeuille diversifié qui satisfait ces exigences le mieux possible : médicaments innovants, soins ophtalmologiques et produits pharmaceutiques génériques économiques. Novartis est la seule société mondiale à bénéficier d'une position de leader dans ces domaines. Novartis est un acteur engagé dans la prise en charge de la DMLA en proposant des solutions à haute valeur ajoutée. Novartis

travaille en étroite collaboration avec les professionnels de santé pour améliorer la prévention et la prise en charge de la DMLA. Pour la 9^{ème} année consécutive, Novartis apporte son soutien institutionnel à l'initiative des Journée Nationales d'Information et de Dépistage de la DMLA qui s'inscrit dans cette démarche d'accompagnement et de soutien.
www.novartis.fr

- Le groupe Bayer

Bayer est un groupe international des Sciences de la vie, dont les cœurs de métier se situent dans les secteurs de la santé et de l'agriculture. Les médicaments, produits et services de Bayer sont conçus pour améliorer la vie. Le Groupe vise également à créer de la valeur par l'innovation, la croissance et une rentabilité élevée. Bayer adhère aux principes du développement durable et s'engage, en tant qu'entreprise citoyenne, à respecter ses responsabilités éthiques et sociales. Au cours de l'exercice 2015, Bayer comptait près de 117 000 personnes. Le Groupe a réalisé un chiffre d'affaires de 46,3 milliards d'euros et a consacré 4,3 milliards d'euros à la Recherche & Développement. Ces chiffres incluent ceux de l'activité Polymères hautes performances, devenu Covestro, une entreprise indépendante cotée en bourse depuis le 6 octobre 2015.

La Division Pharmaceuticals met à la disposition des professionnels de santé et des patients des médicaments délivrés sur ordonnance destinés aux domaines thérapeutiques de la cardiologie, l'oncologie, la santé de la femme, l'hématologie et l'ophtalmologie ainsi que les activités de radiologie. En permettant le diagnostic et le traitement des maladies, ses produits sont le gage d'un plus grand bien-être et d'une meilleure qualité de vie.

- Allergan

Fort de son expertise en ophtalmologie, neurologie et esthétique médicale, Allergan apporte l'excellence et la rigueur scientifique qui permettent de proposer des produits innovants. Allergan est un acteur majeur dans la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments et de dispositifs médicaux en Ophtalmologie permettant d'améliorer la vue et la qualité de vie des patients atteints de glaucome, de sécheresse oculaire ou de pathologies rétinienne.

4. Les moyens diagnostics de la DMLA (39-54-56)

Les circonstances de la découverte sont les suivantes :

- **une baisse de l'acuité visuelle progressive de loin et de près, correspondant à l'aggravation lente des lésions (drusens, forme atrophique),**
 - **une baisse de l'acuité visuelle brutale, liée le plus souvent à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens,**
 - **des métamorphopsies : sensation de déformation des objets (le patient décrit souvent la vision ondulée des lignes droites), elles sont également le témoin de néovaisseaux choroïdiens,**
 - **un scotome central, correspondant aux stades très évolués.**
- Seul un ophtalmologiste peut poser le diagnostic de la DMLA.
 - La première étape consiste à mesurer l'acuité visuelle de près et de loin. Puis l'ophtalmologiste procède à un examen du fond d'œil. Il s'agit d'un examen de routine pratiqué lors d'une consultation chez le spécialiste. Suivant la forme de DMLA diagnostiquée, d'autres examens peuvent vous être prescrits, comme l'angiographie et l'OCT (Tomographie en Cohérence Optique).

a. Acuité visuelle

Toute anomalie de la réfraction doit être corrigée avant de mesurer l'acuité visuelle. Elle est réalisée en vision monoculaire, de près et de loin.

Les échelles d'acuité visuelle ne reflètent que partiellement les capacités visuelles fonctionnelles des patients.

L'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) semble être l'échelle la plus adaptée au suivi des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge et peut être recommandée. Elle est utilisée pour évaluer la vision de loin. Elle est d'une grande précision pour les basses acuités visuelles et s'exprime en nombre de lettres lues.

Pour la vision de près, **l'échelle de Parinaud** est recommandée.

Il existe souvent de façon précoce une baisse de l'acuité visuelle de près associée à la baisse de vision de loin, ce qui oriente vers une affection maculaire.

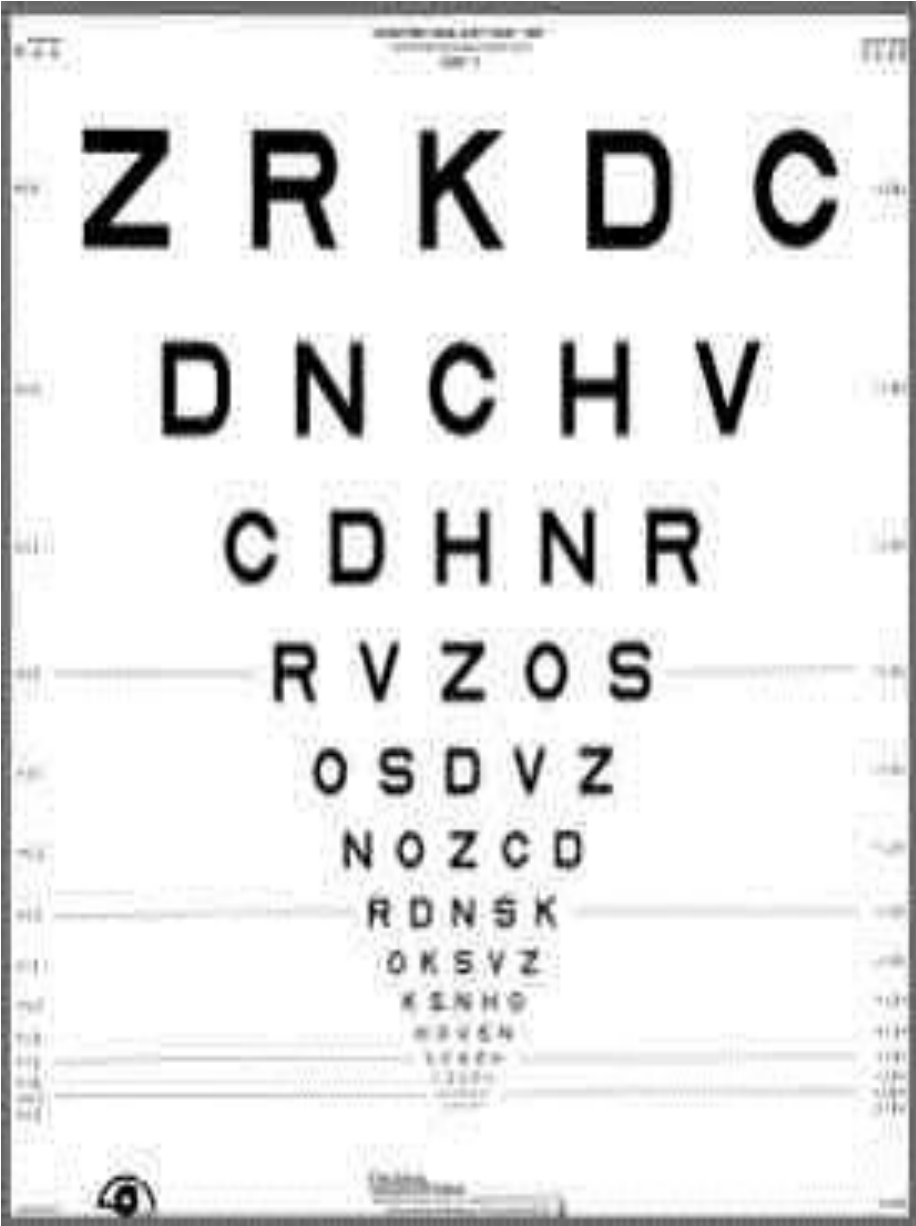


Figure 18: Echelle ETDRS



Figure 20: Echelle de Pelli et Robson

La baisse de la sensibilité aux contrastes et la faible vision des contrastes pourraient présager d'une altération des performances (la conduite, la mobilité, la reconnaissance des visages et la vitesse de lecture) **(Royal College of Ophthalmologists, 2009)**.

Différentes études portant sur le vieillissement ont montré que l'acuité visuelle a diminué de façon plus importante chez les patients âgés de plus de 90 ans que les patients âgés de 50 ans, avec un rapport de 2.4. En comparaison, l'acuité visuelle à faible contraste a diminué d'un facteur 18, en présence d'éblouissement.

Une diminution significative de l'acuité à faible contraste a été montrée environ 12 ans avant la diminution de l'acuité à fort contraste **(Haegerstrom-Portnoy, 2005)**.

La plupart des études montrent cependant une *faible corrélation entre les mesures d'acuité visuelle et de sensibilité aux contrastes*. Des signes précoces d'altération de la fonction visuelle pourraient être mis en évidence avant même une baisse de l'acuité visuelle avec l'utilisation de ce test.

c. Examen du fond de l'œil

L'examen du fond de l'oeil est un **examen de base lors du diagnostic d'une DMLA**. Grâce à un appareil adapté, l'ophtalmologue examine la rétine de la personne afin d'y détecter des anomalies, des lésions au niveau de la macula par exemple.

L'examen permet donc également de repérer une DMLA, voire une maculopathie liée à l'âge (MLA), en l'absence de symptômes ressentis par la personne.



Figure 21: Examen du fond de l'oeil

d. Tomographie à Cohérence Optique (17)

La tomographie en cohérence optique (OCT) est un **examen non invasif, reproductible, apportant des renseignements précieux sur les structures maculaires**. Elle utilise la réflexion des rayons laser par les différentes structures anatomiques pour mesurer l'épaisseur rétinienne (HAS, 2007) et ainsi définir l'architecture « en coupe » de la rétine, ce qui n'est pas possible avec les autres techniques d'imagerie (American Academy Ophthalmology, 2008).

Elle doit être **réalisée en complément de l'angiographie à la fluorescéine au cours du bilan initial de la DMLA et est indispensable avant d'envisager tout traitement.**

Une fois le diagnostic posé, l'OCT peut alors se substituer à l'angiographie dans le suivi, afin de surveiller l'inactivation des néovaisseaux choroïdiens et d'espacer la réalisation d'angiographies, techniques invasives avec des risques d'intolérance et d'allergie graves.

L'OCT permet de visualiser les néovaisseaux choroïdiens mais surtout les signes associés, notamment oedème maculaire ou décollement de rétine maculaire et d'en apprécier l'évolution après traitement.

e. Angiographie (1-32)

L'angiographie consiste, **après injection en intraveineux d'un colorant fluorescent, à prendre des clichés du fond d'oeil.**

Il existe deux types d'angiographie :

- à la fluorescéine,
- au vert d'indocyanine.

- **Angiographie à la Fluorescéine**

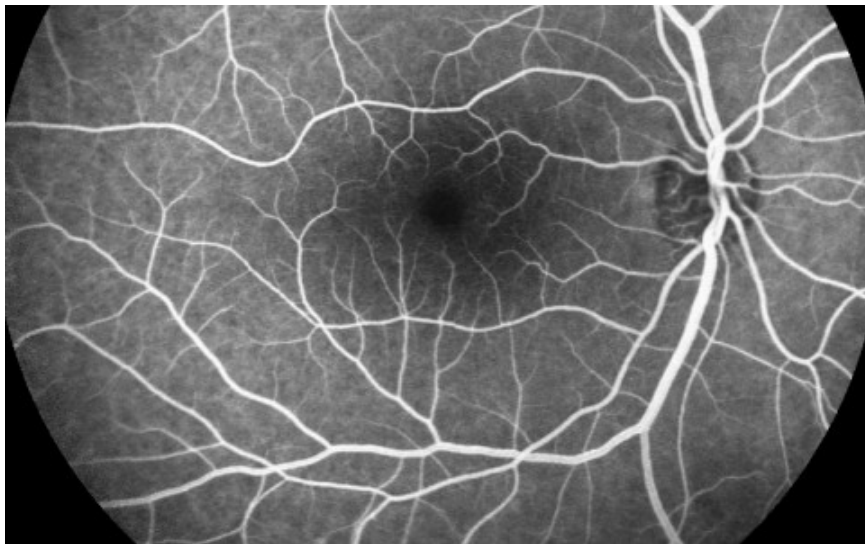


Figure 22: Angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine ***demeure l'examen de référence pour faire le diagnostic de DMLA***

Elle est recommandée pour :

- mettre en évidence de lésions exsudatives et/ou néovasculaires ;
- éliminer les diagnostics différentiels.

Elle explore la vascularisation rétinienne, mais ne visualise pas correctement la choroïde.

Il est recommandé de réaliser une angiographie dans les situations suivantes :

- quand un patient se plaint de l'apparition de métamorphopsies ou d'une vision floue inexplicée ;
- lorsque l'examen clinique du fond d'oeil (ou rétinographie) révèle : la présence de décollement de l'épithélium pigmentaire, d'un décollement séreux rétinien ou d'un épaissement rétinien, des hémorragies sous-réiniennes, des exsudats maculaires et péri maculaires (réiniens), une fibrose sous-réinienne dans la région maculaire.

En revanche, il n'est pas recommandé de réaliser d'angiographie à la fluorescéine si la DMLA est exclusivement atrophique, que les drusen sont isolés et pour les maculopathies non évolutives déjà explorées par angiographie.

Devant le risque d'intolérance et d'allergies grave, les allergies à la fluorescéine et aux autres médicaments, ainsi que les antécédents médicaux (prise de bêtabloquants, antécédents cardiaques sévères par exemple) doivent être recherchés par l'interrogatoire.

- **Angiographie au vert d'indocyanine**

L'angiographie au vert d'indocyanine est recommandée ***pour la mise en évidence de certaines lésions de DMLA*** (doute sur la présence de néovaisseaux occultes, lésions polypoïdales, anastomoses chorio-réiniennes). Elle permet par sa pénétration plus profonde une exploration de la choroïde : elle visualise mieux les néovaisseaux profonds, moins bien définis sur l'angiographie fluorescéinique.

Elle peut être utilisée en cas d'allergie à la fluorescéine.

- Questionnaire HAS

Fiche d'information sur l'angiographie à la fluorescéine

Madame, Mademoiselle, Monsieur

Cet examen consiste à prendre des photographies de votre fond d'œil après avoir injecté un colorant fluorescent (la fluorescéine, le vert d'indocyanine) dans une veine, en général au pli du coude (c'est à dire comme pour une prise sang). C'est un moyen irremplaçable pour connaître l'état des vaisseaux de votre fond d'œil et principalement de ceux de votre rétine.

L'angiographie est indiquée pour :

- établir le diagnostic de certaines maladies de l'œil,
 - guider un traitement, notamment quand une photocoagulation au laser est envisagée.
- Ainsi, les indications les plus fréquentes de l'angiofluorographie concernent la rétinopathie diabétique et les dégénérescences de la rétine.

Cet examen est réalisé en externe (pas d'hospitalisation) mais nécessite de dilater vos pupilles. C'est pourquoi il est recommandé de venir en transport public ou accompagné, car il vous sera impossible de repartir en conduisant votre véhicule. Des clichés de votre fond d'œil sont pris à cadence rapprochée pendant au moins 5 à 10 minutes et parfois plus.

L'examen est bien toléré dans la majorité des cas, sauf que des possibles effets indésirables sans gravité sont à signaler :

- **Votre peau et vos urines seront colorées en jaune** pendant plusieurs heures après l'injection de fluorescéine ; vos selles seront colorées avec le vert d'indocyanine.

- L'injection intraveineuse du produit est indolore, sauf si le colorant est injecté en dehors de la veine. Cet incident est par ailleurs sans conséquence.

- Des nausées sont assez fréquentes, plus rarement des vomissements, après l'injection du produit. Ces incidents sont sans danger. Si vous en avez déjà fait l'expérience à l'occasion d'une précédente angiographie, signalez-le à votre ophtalmologiste. La prise de médicaments avant le début de l'examen améliorera votre confort et évitera d'interrompre la prise des photographies.

- Un malaise peut survenir, il disparaîtra rapidement en position allongée.

Des réactions d'intolérance graves peuvent apparaître de façon imprévisible. Fort heureusement, elles sont très rares (moins de 1% des cas).

Le risque augmente :

-si vous avez déjà fait des allergies cutanées ou respiratoires (urticaires, eczéma, asthme), ou alimentaires, ou après la prise de certains médicaments,

-si vous avez une maladie cardiaque ou respiratoire importante,

-si vous prenez certains médicaments, en particulier des bêtabloquants (pour le cœur, l'hypertension artérielle).

C'est pourquoi, avant de faire l'angiographie, votre ophtalmologiste vous demandera de remplir le questionnaire ci-joint. En cas de doute, n'hésitez pas à lui demander des renseignements supplémentaires, et éventuellement, apportez les documents médicaux dont vous disposez, relatifs à ce problème.

Si l'indication d'angiofluorographie s'impose, une prémédication orale ou par injection peut vous être proposée pour prévenir ou limiter les réactions d'intolérance et d'allergie. Exceptionnellement, malgré toutes les précautions prises, un choc grave, parfois mortel, peut survenir de façon imprévisible.

Ces complications peuvent se produire au cours de l'examen ou peu de temps après. Aussi, pour votre sécurité, il vous est demandé de patienter environ 30 minutes en salle d'attente après la fin de l'angiographie, avant de repartir chez vous.

En cas de grossesse, aucune complication due à la fluorescéine n'a été rapportée, ni pour la mère, ni pour l'enfant à naître.

Pour le vert d'indocyanine, il n'y a pas d'effet toxique connu, mais, par prudence, on s'abstiendra de cet examen pendant les premiers mois de la grossesse.

En cas d'allaitement, comme la fluorescéine est excrétée dans le lait maternel, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant les deux jours qui suivent l'examen.

Pour l'indocyanine, les effets liés à l'allaitement ne sont pas connus.

Questionnaire à remplir avant angiographie rétinienne à la fluorescéine ou/et à l'indocyanine

Pour réduire les risques d'intolérance, nous vous demandons de répondre aux questions suivantes :

- Nom,
- Prénom,
- Date de naissance,
- Avez-vous déjà présenté des allergies, ou des réactions cutanées ou respiratoires, notamment avec certains médicaments ou aliments (crustacés), ou après une anesthésie ?
- Souffrez-vous d'une maladie cardiaque ?
- Souffrez-vous d'asthme ?
- Prenez-vous des médicaments pour le cœur ou pour traiter une hypertension artérielle (bêtabloquants) ?
- Avez-vous déjà mal supporté une angiofluorographie ?
- Etes-vous enceinte ?

Au terme de cet entretien explicatif avec le médecin, je donne mon accord pour subir une angiographie

- à la fluorescéine,
- à l'indocyanine.

Votre ophtalmologiste est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient. Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Je soussignéreconnais que la nature de l'intervention, ainsi que ses risques, m'ont été expliqués en termes que j'ai compris, et qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et

donne mon accord

ne donne pas mon accord

pour la réalisation de l'acte qui m'est proposé.

Date et Signature :

Partie 3 : Les traitements de la DMLA

L'OMS a défini 3 niveaux de prévention.

- **La prévention primaire** désigne l'ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie. En agissant en amont, cette prévention empêche l'apparition de la maladie. Elle utilise l'éducation et l'information auprès de la population.
- **La prévention secondaire** désigne l'ensemble des actes destinés à diminuer la prévalence d'une maladie. Elle intervient dans le dépistage de toutes les maladies et comprend le début des traitements de la maladie.
- **La prévention tertiaire** désigne l'ensemble des actes destinés à diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récives dans la population. Elle agit en aval de la maladie afin de limiter ou de diminuer les conséquences de la maladie et d'éviter les rechutes.

En l'appliquant à la DMLA, la **prévention primaire revient à lutter contre les facteurs de risque en jouant sur les règles hygiéno-diététiques**, la **prévention secondaire consiste à dépister les formes précoces de la maladie (MLA)**, soit par un **dépistage de masse** soit individuel et pour la **prévention tertiaire, le traitement doit être débuté le plus tôt possible pour la DMLA néovasculaire**.

A. Les traitements préventifs de la DMLA (15)

Aux stades précoces (drusen), une étude randomisée menée sur un grand nombre de patients, **l'étude AREDS** (Age Related Eye Disease Study) a montré **l'effet bénéfique sur l'évolution d'un traitement associant anti-oxydants et supplémentation vitaminique** (association de vitamine E, vitamine C, zinc et bêta-carotène), commercialisé en France sous différentes préparations. Le bêta-carotène a par la suite été supprimé du fait du risque de cancer chez les fumeurs et anciens fumeurs. De nombreuses spécialités reproduisent ce schéma et incluent également d'autres agents protecteur dont l'effet est attesté par les résultats de plusieurs études épidémiologiques .

Il s'agit principalement **des omega 3 et des pigments maculaires**.

1. Le rôle des compléments alimentaires (2-11-20)

La DMLA est une maladie où la supplémentation en antioxydants (bêta-carotène, vitamines C et E, zinc), en plus de l'alimentation habituelle, a un effet largement prouvé. Cet effet justifie sa prescription systématique par les ophtalmologues dans le cadre du traitement des formes intermédiaires ou avancées.

On ignore si cette supplémentation peut être recommandée pour prévenir l'apparition de cette maladie, mais l'on sait à partir des études épidémiologiques qu'à une alimentation riche en légumes vert foncé, et en particulier en épinards qui contiennent des quantités notables de caroténoïdes, est associée une réduction du risque de développer une DMLA.

Comme vu précédemment, de nombreuses études ont été menées concernant le rôle des compléments alimentaires sur la prévention de la DMLA ou le ralentissement de sa progression. Les résultats sont en faveur d'une action préventive de la supplémentation vitaminique dans les groupes 3 et 4 de la classification AREDS 5 (Aged-Related Eye disease study).

- Pour rappel cette étude a permis de mettre en évidence l'effet préventif des antioxydants, des acides gras polyinsaturés oméga 3 et des pigments maculaires dans le cadre de la micronutrition .

La seule grande étude randomisée et prospective est l'étude AREDS I, qui a proposé une formulation de supplémentation vitaminique. Plus récemment, une formule a été proposé avec l'élimination de la β -carotène (étude AREDS II) , chez le fumeur (risque de cancer du poumon)

De plus, l'éducation du patient est une étape indispensable à la bonne compliance au traitement. La posologie de la supplémentation vitaminique doit être expliquée au patient ; en effet, on observe une discordance entre les doses indiquées sur les notices des médicaments et les dosages prescrits par les ophtalmologistes.

En dehors des stades 3 et 4 de l'AREDS pour lesquels la supplémentation est recommandée, il faut privilégier les règles hygiéno-diététiques et l'autosurveillance pour les autres stades (Le Tien, 2009).

a. Les antioxydants utilisés dans le traitement de la DMLA

Dans le cadre du traitement de la DMLA, les ophtalmologues prescrivent un mélange d'antioxydants, chaque jour :

- 500 mg de vitamine C,
- 400 UI de vitamine E,
- 15 mg de bêta-carotène
- 80 mg d'oxyde de zinc,
- 2 mg d'oxyde de cuivre pour compenser les effets du zinc qui diminue l'absorption du cuivre par l'intestin.

Cette supplémentation a prouvé son efficacité pour ralentir la progression des symptômes de la DMLA avérée. Chez les fumeurs ou ceux qui ont arrêté de fumer depuis moins d'un an, le bêta-carotène n'est pas administré à cause du risque augmenté de cancer du poumon. La simple supplémentation en zinc a également montré une efficacité significative mais les ophtalmologues prescrivent plutôt un mélange d'antioxydants.

Les aliments particulièrement riches en **caroténoïdes** sont les choux verts, les courgettes, les brocolis, les petits pois, le maïs, les kiwis, les oranges, les mangues et le jaune d'œuf.

Le **zinc** est présent en quantités intéressantes dans les huîtres, le germe de blé, le foie, les viandes, les crustacés et les graines de sésame.

b. La lutéine et la xanthine (45-46)

Ces deux substances font partie de **la famille des caroténoïdes** et possèdent des propriétés antioxydantes. Les résultats de quelques essais cliniques semblent indiquer qu'un supplément de lutéine, pris à long terme, pourrait ralentir la progression de la dégénérescence maculaire.

Depuis 2012, les autorités sanitaires européennes ont interdit aux compléments alimentaires contenant de la lutéine et/ou de la zéaxanthine de prétendre protéger les yeux (et en particulier la rétine) contre les effets des rayons ultraviolets ou des radicaux libres, ni améliorer la circulation sanguine dans les yeux, ni contribuer à maintenir une vision normale.

Pour de multiples raisons, il est préférable d'enrichir son alimentation en fruits et légumes riches en lutéine et en zéaxanthine (par exemple, les légumes à feuilles vertes comme les épinards) plutôt que de prendre des compléments.

c. Les précautions d'emploi

Les personnes qui fument ne devraient pas dépasser la dose quotidienne de 20 mg de bêta-carotène (aliments inclus). En effet, une étude finlandaise a montré que le risque de cancer du poumon était augmenté de 18 % chez les fumeurs qui en recevaient 20 mg par jour.

La prise de doses de **zinc** supérieures à 40 mg par jour expose les hommes à une hypertrophie de la prostate et à une baisse des fonctions immunitaires. Cette prise doit se faire impérativement sous contrôle médical.

2. Rééducation basse vision (43)

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (exsudative ou atrophique) entraîne une déficience visuelle, appelée « **basse vision** » ou « **malvoyance** ».

Seuls les champs récepteurs centraux sont atteints, et à des degrés divers. Il reste donc des zones rétiniennes encore actives, même avec une acuité visuelle effondrée.

Avec une rééducation fonctionnelle, il est donc possible de développer une efficacité visuelle.

a. Les signes fonctionnels liés à la basse vision

Le patient atteint de DMLA présente une diminution de l'acuité visuelle de près et de loin avec une conservation de la vision périphérique. Le champ visuel est donc différent entre chaque malvoyant.

En revanche, il existe un trouble du sens lumineux à type d'éblouissement avec une atteinte de la vision des couleurs responsable d'une gêne à la reconnaissance des formes statiques et dynamiques.

Les déplacements sont compliqués car il existe une perte de la notion d'espace secondaire à une atteinte binoculaire.

Les atteintes essentielles liées au scotome central sont :

- **une perturbation de la fixation,**
- **une perte de la discrimination (acuité visuelle, reconnaissance des détails fins, lecture),**
- **un trouble de la localisation visuelle se répercutant sur la précision du geste.**

b. Le principe de la rééducation basse vision

La rééducation basse vision a **pour but d'apprendre à utiliser la vision périphérique restante pour réaliser les activités de la vie quotidienne.**

Elle consiste à réaliser des exercices sollicitant l'utilisation de la rétine périphérique et correspondant à ses centres d'intérêt (lecture, couture, jeux, etc...) mais également à apprendre à « pousser » la tâche centrale sur le côté pour mieux distinguer l'image.

La rééducation basse vision doit être proposée en cas d'atrophie pure ou de DMLA exsudative non évolutive. De ce fait en cas de traitement par anti-VEGF, elle ne doit être envisagée.

c. Les intervenants de la rééducation basse vision

La prise en charge de la basse vision dans la DMLA repose **sur une équipe multidisciplinaire** : ophtalmologiste, orthoptiste, opticien, médecin traitant (médecin généraliste, gériatre, gérontologue), et selon les cas, ergothérapeute, psychiatre, psychologue, psychomotricien, assistante sociale, associations de patients.

3. Le rôle des professionnels de santé (22)

a. L'ophtalmologiste

L'ophtalmologiste doit **établir un bilan complet pour déterminer le type de malvoyance (centrale, périphérique ou mixte), les facteurs et les pathologies associées.**

Toutes les pathologies associées doivent être stabilisées et traitées avant de débiter la rééducation.

Le bilan recommandé par l'HAS est une mesure de l'acuité visuelle, une mesure de la réfraction, une évaluation de la vision périphérique, de l'adaptation à l'obscurité et la sensibilité à l'éblouissement, et de la vision des couleurs.

Après une évaluation complète, l'ophtalmologiste adresse le patient chez l'orthoptiste pour débiter la rééducation ainsi que vers les autres professionnels de santé pour obtenir les différentes aides nécessaire à son besoin réel (professionnel ou personnel).

b. L'orthoptiste

L'orthoptiste est également tenu, avant de débiter toute rééducation, de réaliser un bilan complémentaire, généralement prescrit par l'ophtalmologiste.

Il s'agit d'un champ visuel à la coupole de Goldmann ou au périmètre automatique et des mesures de l'acuité visuelle.

Ensuite il doit évaluer la fonction visuelle ; cette évaluation se fait en deux temps :

- **un bilan subjectif** concernant ses activités quotidiennes *afin de mettre en évidence* les répercussions de la malvoyance ; cet entretien permet de connaître le patient, dans son contexte de vie sociale, de connaître ses désirs, d'évaluer la motivation du patient ;
- **un bilan objectif** étudiant les incapacités pratiques ; il permet : *de connaître* les capacités du patient; et d'évaluer le retentissement sur les activités ; de rechercher une zone de fixation de suppléance en dehors du scotome dû à la maladie.

Ensuite, pour ces deux bilans, l'évaluation est faite selon trois distances spécifiques de la vision et est adaptée en fonction de l'âge du patient et de ses capacités visuelles et intellectuelles :

- **en vision éloignée avec la perception à distance et le déplacement ;**
- **en vision intermédiaire avec l'étude de la coordination oculo-manuelle (la réalisation du geste sous contrôle visuel) dans différentes tâches ;**
- **en vision de près avec la lecture.**

La synthèse de ce bilan est ensuite répertoriée sous forme d'une grille utilisant un codage binaire (réussite/échec) avec les tâches quotidiennes, les difficultés rencontrées lors de la réalisation et l'attente du patient face à ses problèmes.

A la fin de cette évaluation, l'orthoptiste pourra, avec le patient, déterminer un projet de rééducation en fonction des besoins à atteindre et de sa demande.

Le but de cette rééducation est d'apprendre au patient à se servir de sa vision périphérique et des aides visuelles, que nous verrons par la suite, de manière à pouvoir reprendre des activités visuelles comme la lecture ou l'écriture. (HAS 2012)

c. L'opticien

Le rôle principal de l'opticien est **de proposer des aides optiques adaptées au patient.**

Pour cela, il réalise lui aussi un bilan qui se déroule en trois temps.

- L'entretien: il est l'étape la plus importante du bilan puisqu'il va déterminer les besoins (lecture, écriture, la reconnaissance des visages ou la tenue à table) propres au patient et les aides optiques déjà mises en place, plus ou moins bien utilisées. Il représente la moitié du temps imparti au bilan.
- L'examen subjectif: il comporte lui-même plusieurs étapes :
 - **la mesure des capacités discriminatives et de lecture,**
 - **l'emmétropisation en vision de loin,**
 - **l'étude simplifiée de la vision binoculaire,**
 - **l'étude de la compensation hors situation de test,**
 - **la vision intermédiaire et la vision de près.**

Le but est de déterminer ce que le patient arrive à faire (avec ou sans aide), qu'il ne peut plus faire et ce qu'il aimerait pouvoir faire.

- L'examen objectif: il va observer le patient dans son déplacement et son regard pour évaluer les incapacités et les moyens d'adaptations mis en place.

Avec la synthèse de ce bilan et en coordination avec les acteurs de la rééducation, une aide visuelle est proposée.

4. Le conseil officinal (34)

Les complexes nutritionnels utilisés dans la prévention de la DMLA ont **le statut de complément alimentaire**. A l'officine, l'offre est importante et tend à se diversifier avec l'apparition de nouveaux constituants. Le choix d'un complément alimentaire est donc essentiel, il revient la plupart du temps à l'ophtalmologiste qui doit prendre en compte l'ensemble des caractéristiques du patient.

Les compléments alimentaires sont **des denrées alimentaires qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances** (plantes, ingrédients traditionnels comme la gelée royale...) ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, leur but étant de compléter le régime alimentaire normal. Ils sont destinés à être pris par voie orale et se présentent sous forme de doses (gélules, comprimés, sachets, ampoules). Ils ne doivent en aucun cas revendiquer le traitement ou la prévention d'une maladie, mais ils peuvent comporter des allégations de santé c'est-à-dire des mentions qui affirment, suggèrent ou impliquent l'existence d'une relation entre une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et la santé.

Les compléments alimentaires sont régis par une réglementation européenne concernant leur fabrication et leur commercialisation. Ils sont dépendants du code de la consommation et doivent être déclarés auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) qui examine leur composition et réalise des contrôles. La réglementation prévoit en effet une liste positive des ingrédients pouvant entrer dans leur composition, actuellement ciblée sur les vitamines et minéraux au niveau européen, et élargie au niveau national par des doses journalières maximales à ne pas dépasser et diverses substances telles que les plantes. Contrairement aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

De nombreux compléments alimentaires, utilisés dans le cadre de la DMLA, sont en vente libre à l'officine. Ils se différencient par la nature et la quantité des nutriments utilisés. Mais, ils présentent la même indication : **la prévention du vieillissement oculaire.**

La plupart des compléments alimentaires contiennent **des vitamines C et E, du zinc, de la lutéine et des acides gras oméga-3.**

Nous retrouvons tout de même de la vitamine A dans le complément alimentaire **Naturophtha Macula®.**

Par ailleurs, les laboratoires tendent à diversifier de plus en plus leurs offres en intégrant de nouveaux constituants dans les compléments alimentaires. **Naturophtha Macula®, Vitalux Plus®, Difravision® et Macula 1 Step®** apportent 100% des apports journaliers recommandés en sélénium soit 50 µg. Le sélénium est un cofacteur de la glutathion peroxydase, une enzyme qui permet de réduire les peroxydes lipidiques. Certaines études ont de plus montré une diminution des taux de sélénium chez des patients présentant une DMLA. D'autres minéraux sont utilisés tels que le chrome dans **Vitalux Plus®**, mais aucune étude n'a démontré leur intérêt dans la prévention de la DMLA. Un extrait sec de myrtille est incorporé dans **Difravision®** et permet notamment d'apporter des anthocyanosides. Ces derniers sont connus pour leur effet bénéfique sur la vision nocturne, leur intérêt dans la DMLA réside sans doute dans leur capacité à améliorer les contrastes.

Nutrof Total® contient du resvératrol, un polyphénol retrouvé dans les grains de raisins et présent dans le vin. Le resvératrol possède une activité anti-inflammatoire et est capable d'inhiber l'agrégation plaquettaire ainsi que l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). Son intérêt dans la DMLA provient certainement de ses propriétés antioxydantes.

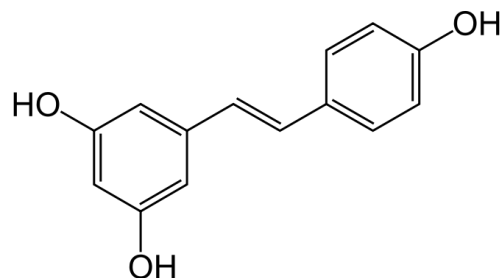


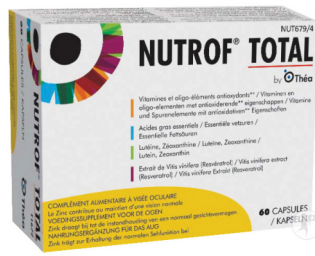
Figure 23: Structure chimique du resvératrol

Naturophtha Macula® contient des vitamines du groupe B. Une étude datant de 2009 a retrouvé une diminution significative du risque de DMLA chez des sujets supplémentés par des vitamines du groupe B (B6, B9 et B12). Cet effet bénéfique est apparu au bout de deux ans de suivi et s'est poursuivi pendant toute la durée de l'étude (soit sept ans).

Resumé des différentes médications de conseils à l'officine

Difravisio [®] gélule	2 par jour avec verre d'eau
Dualretinal [®] capsule	1 par jour
Kelio D3 [®] capsule	1 par jour
Macula 1 Step [®] capsule	1 par jour
Macula-Z [®] capsule	1 par jour
Macula-Z [®] Oro	1 par jour
Naturophtha [®] Macula capsule	1 gélule +1 capsule par jour
Nutrof Total [®] capsule	2 par jour

NUTROF TOTAL [®] SACHET	1/j
OFTAN Macula [®] capsule	1/j
Preservision Luteine [®] capsule	2/j
Preservision [®] comprimé	½ /j
Preservision 3 [®] capsule	2/j
Vitaliux Plus [®] capsule	1/j



PARAPHARMA
EFFECT



Figure 24: Exemple de complément alimentaires disponibles à l'officine

B. Les traitements curatifs de la DMLA

Nous avons vu qu'il existe donc deux formes de DMLA :

- **La forme sèche** avec une évolution lente qui ne dispose pas de traitement établis mais l'autosurveillance du patient (alimentation , test « œil par œil » pour voir si la vision est altéré) ;
- **La forme humide** avec une évolution rapide nécessitant une prise en charge rapide; depuis 2006, l'administration d'un médicament dans l'oeil a été rendu possible, il s'agit d'une injection en arrière du cristallin dans le corps vitré au contact de la rétine; cette injection intra-oculaire est indolore, sous anesthésie locale, dure quelques secondes ; le risque infectieux est estimé à 1/10 000; comme il s'agit d'une maladie bilatérale, on espace généralement les injections de 15 jours, on estime que 4 à 8 injections sont nécessaires la 1^{ère} année.

La prise en charge des patients atteints de DMLA évolué ces dernières années depuis l'arrivée des molécules antiangiogéniques. Cependant, seule la forme exsudative bénéficie de traitements spécifiques. La forme atrophique ne dispose à l'heure actuelle d'aucun traitement. Nous allons voir que les molécules antiangiogéniques occupent une place prépondérante au sein de l'arsenal thérapeutique des formes exsudatives.

La **photothérapie dynamique, la photocoagulation au laser et la chirurgie** représentent les autres traitements disponibles, relégués aujourd'hui au second plan.

1. Les traitements anti-angiogéniques (26-49-55)

Les traitements antiangiogéniques ont **pour cible le facteur VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor), qui est un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, fortement impliqué dans la néovascularisation choroïdienne. Ce dernier induit suite à sa fixation sur son récepteur alors une prolifération des cellules endothéliales, une néovascularisation et une augmentation de la perméabilité vasculaire.

Dès que le diagnostic de DMLA exsudative est posé par l'ophtalmologiste, il est alors recommandé d'instaurer, une prise en charge par un traitement antiangiogénique, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial.

Plusieurs molécules antiangiogéniques s'injectant par voie intravitréenne sont disponibles :

- **deux possèdent une AMM dans le traitement de la forme exsudative de la DMLA ;**
- **une est utilisée hors AMM.**

Trois médicaments peuvent donc être utilisés dans cette indication :

- le ranibizumab** (Lucentis ®)
- l'aflibercept** (Eylea ®)
- le bevacizumab** (Avastin ®), hors AMM.

Ces anti-angiogéniques sont injectés à l'intérieur de l'œil sous anesthésie locale, à une fréquence d'environ une fois par mois pendant trois mois en phase d'attaque

L'injection intravitréenne est une intervention chirurgicale courte qui consiste à administrer une substance médicamenteuse directement dans la cavité vitréenne. Elle permet d'obtenir des concentrations rapidement efficaces supérieures à celles qui seraient obtenues suite à une injection péri-oculaire ou intraveineuse. Les injections sont réalisées en ambulatoire par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes, elles nécessitent des conditions d'hygiène et d'asepsie strictes. En pratique, l'œil est insensibilisé par l'instillation d'un collyre anesthésiant (oxybuprocaine ou tétracaïne) ; puis les paupières et la surface oculaire sont désinfectées avec un antiseptique (povidone iodée ophtalmique à 5%). L'aiguille est ensuite introduite à travers la sclère, à un endroit précis où il n'y a pas de risques pour les structures oculaires. Les injections intravitréennes sont très bien tolérées sur le plan local et général, elles ne sont pas plus douloureuses qu'une injection intraveineuse. La prise d'anticoagulants ne contre-indique pas leur réalisation.

a. Le ranibizumab (Lucentis® - Novartis) (44-47-49-55)

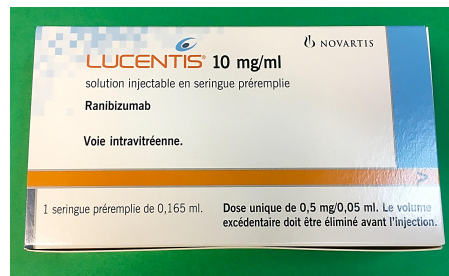


Figure 25: Injection de Lucentis®

LUCENTIS 10 mg/mL Solution injectable par voie intravitréenne. Boîte de 1 flacon (+ seringue + aiguille) de 0.23 mL

Le ranibizumab dispose d'une AMM depuis 2007 dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA en administration intravitréenne.

La prescription de ce médicament

- Liste 1.
- Réservée aux spécialistes en ophtalmologie rédigée sous une ordonnance dite d'exception.
- Il est pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

Lucentis® est indiqué chez les adultes dans :

- le traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR) ;
- le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) secondaire à une myopie forte (MF).

• **Mécanisme d'action**

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il se lie avec une haute affinité aux isoformes du VEGF-A, empêchant dès lors la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. La liaison du VEGF-A à ses récepteurs

induit une prolifération des cellules endothéliales, une néovascularisation ainsi qu'une perméabilité vasculaire, tous ces facteurs étant considérés comme contribuant à la progression de la forme néovasculaire de la DMLA .

- **Données cliniques**

L'efficacité clinique du ranibizumab a été évaluée dans **trois études randomisées** d'une durée de 24 mois, en double aveugle, contrôlées, comparativement à une injection intravitréenne simulée ou un traitement actif (photothérapie dynamique) chez des patients atteints de DMLA néovasculaire.

- **La première étude , MARINA , a inclus 716 patients âgés de 50 ans ou plus et présentant une DMLA avec des néovaisseaux occultes. Ils ont reçu soit des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab à la dose de 0,3 mg ; soit des injections intravitréennes mensuelles de ranibizumab à la dose de 0,5 mg ; soit des injections mensuelles simulées. À 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS a été significativement plus important avec le ranibizumab à la dose de 0,3 mg (94,5 %) et à la dose de 0,5 mg (94,6 %) qu'avec les injections simulées (62,2 %). Cette différence significative s'est maintenue jusqu'à 24 mois (92 % et 90 % versus 52,9 %). L'étude conclut alors que le ranibizumab est efficace sur la stabilisation de l'acuité visuelle dans le traitement des néovaisseaux occultes de la DMLA exsudative.**
- **La deuxième étude, ANCHOR, a inclus 423 patients âgés de 50 ans ou plus et présentant une DMLA avec des néovaisseaux choroïdiens à prédominance visible. Ils ont reçu soit 0,3mg de ranibizumab en injection intravitréenne mensuelle plus une photothérapie dynamique simulée si nécessaire tous les trois mois :**
 - **soit 0,5 mg de ranibizumab en injection intravitréenne mensuelle plus une photothérapie dynamique simulée tous les trois mois si nécessaire ;**
 - **soit une photothérapie dynamique tous les trois mois si nécessaire plus une injection intravitréenne simulée. À 12 mois et à 24 mois, le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou 0,5 mg est plus efficace que la photothérapie dynamique pour le traitement des néovaisseaux à prédominance visible sur la stabilisation de l'acuité visuelle (perte de moins de 15 lettres sur l'échelle ETDRS). En effet, à**

12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres est de 94,3 % dans le groupe traité par le ranibizumab à 0,3 mg (90 % à 24 mois) et de 96,4 % dans le groupe traité par le ranibizumab à 0,5 mg (89,9 % à 24 mois) contre 64,3 % dans le groupe traité par photothérapie dynamique (65,7 % à 24 mois). À 12 et à 24 mois, le ranibizumab à la dose de 0,3 mg et 0,5 mg est aussi plus efficace que la photothérapie dynamique sur l'amélioration de l'acuité visuelle (gain d'au moins 15 lettres).

A 12 mois (et à 24 mois), 35,7 % (34,3 %) des patients recevant le ranibizumab dosé à 0,3 mg et 40,3 % (41 %) des patients recevant le ranibizumab dosé à 0,5 mg ont bénéficié de cette amélioration contre seulement 5,6 % (6,3 %) des patients traités par photothérapie.

- La troisième étude, PIER, a inclus 184 patients âgés de 50 ans et plus et ayant des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires secondaires à une DMLA, à prédominance visible, à prédominance occulte et occultes. L'étude avait pour objectif d'évaluer un rythme d'administration plus espacé. Ainsi, les patients recevaient soit du ranibizumab à la dose de 0,3 mg en injection intravitréenne mensuelle pendant trois mois, puis des injections trimestrielles pendant 21 mois ; soit du ranibizumab à la dose de 0,5 mg en injection intravitréenne mensuelle pendant trois mois, puis des injections trimestrielles pendant 21 mois; soit des injections simulées selon le même schéma. A 12 mois, le ranibizumab à la dose de 0,3 mg ou 0,5 mg est efficace versus les injections simulées, dans le traitement de tous les types de néovaisseaux de la DMLA exsudative sur la stabilisation de l'acuité visuelle. Par contre, le gain d'acuité visuelle observé avec les schémas mensuels (étude MARINA et ANCHOR) n'est pas retrouvé lors de ce schéma de traitement.

- **Protocole d'administration**

La HAS (Haute Autorité de Santé) fait remarquer **que le ranibizumab à la dose de 0,5 mg par mois a démontré une efficacité sur la stabilisation de l'acuité visuelle à 12 mois et à 24 mois, pour tous les types de néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires (visibles ou occultes) dans la DMLA.**

En pratique, il est recommandé de débiter le traitement par :

- une phase d'induction

Il s'agit alors d'une injection intravitréenne (dosée à 0,5 mg de ranibizumab) par mois pendant 3 mois consécutifs (l'intervalle entre deux injections doit être au minimum de quatre semaines),

- une phase de suivi

Il s'agit d'un contrôle du patient toutes les quatre semaines. Le contrôle inclut une mesure de l'acuité visuelle par l'échelle ETDRS, un examen du fond d'oeil, une tomographie en cohérence optique et si nécessaire une angiographie à la fluorescéine. Lors de la phase de suivi, une nouvelle injection de ranibizumab sera réalisée s'il persiste des signes d'activité de la lésion néovasculaire (présence de liquide intra-rétinien, sous-rétinien, de décollement de l'épithélium pigmentaire ou d'hémorragie) avec ou sans baisse d'acuité visuelle, si la lésion continue à répondre aux traitements répétés et s'il n'y a pas de contre-indication à la poursuite du traitement. Une nouvelle injection pourra tout de même être proposée en l'absence de signes d'activité néovasculaire si les tentatives précédentes de suspendre le traitement ou d'allonger l'intervalle de réinjection ont conduit à des récives néovasculaires.

- **Effets indésirables**

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

Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés après l'injection de Lucentis sont : **des douleurs oculaires, des hyperhémies oculaires, 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 oculaires, des sensations de corps étranger dans l'oeil, des sécrétions lacrymales accrues, des blépharites, des sécheresses oculaires et des prurits oculaires.

Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés sont : **des céphalées, des rhino-pharyngites et des arthralgies.**

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

Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne accrue, une rougeur de l'oeil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière.

- **Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.
- Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère

- **Précautions d'emplois**

- Réactions liées aux injections intravitréennes.
- Elevation de la pression intraoculaire.
- Traitement bilatéral.
- Immunogénicité.
- Utilisation simultanée avec d'autres anti-VEGF.

b. Le bÉvacizumab (Avastin® - Roche) (49-55)



Figure 26: Injection d'Avastin®

AVASTIN® 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion contient du bevacizumab, est un anticorps monoclonal humanisé recombinant.

Il est autorisé en Europe depuis le 12 janvier 2005 et est commercialisé en France depuis le 4 avril 2005. Le titulaire de son AMM est le laboratoire Roche.

Dans le cadre de son AMM, AVASTIN® est indiqué en cancérologie dans le traitement de plusieurs types de cancers : cancer colorectal métastatique, cancer du sein métastatique, cancer bronchique non à petites cellules, cancer du rein avancé et/ou métastatique, cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.

Dans le cadre de son AMM, les conditions de prescription et de délivrance d'AVASTIN® sont :

- Liste I.
- Réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie .

- **Mécanisme d'actions**

Le bevacizumab est un **anticorps monoclonal humanisé** produit de la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules provenant d'un animal. Il se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

- **Données cliniques**

- **L'étude CATT (Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trials)**

menée aux Etats-Unis sur 1 208 patients a comparé l'effet des injections intravitréennes de ranibizumab et de bévaccizumab. Les résultats à deux ans de cette étude montrent une non infériorité du bévaccizumab comparé au ranibizumab pour le traitement de la DMLA exsudative.

Il n'y a pas de différence entre le bévaccizumab et le ranibizumab pour les effets indésirables thromboemboliques et pour le taux de décès. Cependant, un plus grand nombre d'effets indésirables graves a été observé dans le groupe bévaccizumab .

Ainsi, des incertitudes demeurent quant à la tolérance du bévaccizumab.

- **L'étude GEFAL**

L'étude GEFAL s'inscrit dans la continuité de trois autres essais internationaux :

- l'essai américain CATT qui a montré la non-infériorité de l'Avastin® par rapport au Lucentis® mais qui a été réalisé en simple insu ;
- l'essai anglais IVAN qui n'a pas pu apporter de réponse ;
- l'essai autrichien MANTA dont la méthodologie très critiquable rend les conclusions difficilement interprétables.

Elle est considérée comme L'étude la mieux conçue

« La force de l'étude GEFAL est qu'elle est l'étude la plus robuste des quatre. Elle est la seule randomisée et réalisée en double insu », a indiqué le Pr Kodjikian.

Ses cinq principaux avantages sont :

- **sa randomisation et réalisation en double insu ;**
- **l'analyse en per-protocole (analyse des données des patients qui n'ont pas de déviation par rapport au protocole) par rapport aux études américaine et anglaise en intention de traiter (toute la population est analysée même en cas de déviations majeures) ;**
- **contrairement à l'étude anglaise où les données finales sont estimées à l'aide d'un modèle mathématique à partir d'un suivi plus court, dans GEFAL, les données portent sur un suivi réel d'au moins 10 mois ;**
- **représentative de la vie réelle : 38 centres publiques et privés ont participé ;**
- **l'indépendance financière ; elle a reçu un financement 100 % public de 4 millions d'euros : 1,4 millions d'euros du ministère de la santé (PHRC) et 2,6 millions de l'assurance maladie pour la mise à disposition des deux produits.**

Une efficacité similaire en termes d'acuité visuelle entre les deux molécules.

L'étude a été menée entre juin 2009 et novembre 2012, et a fourni des résultats avec un an de suivi afin d'apporter un haut niveau de preuve. En tout, 500 patients de 79 ans en moyenne ont été randomisés pour recevoir l'un des deux anti-VEGF. Au final, 191 patients ont reçu des injections intravitréennes de 1,25 mg de bévacizumab et 183 ont reçu 0,5 mg de ranibizumab. Après trois mois d'injections mensuelles, les injections ont été réalisées en fonction des besoins pendant 9 mois.

Du point de vue de l'efficacité fonctionnelle (acuité visuelle), le critère principal de l'étude, l'Avastin® est non inférieur au Lucentis®. En termes d'efficacité anatomique, le Lucentis® fait un peu mieux (présence de fluide au scanner rétinien, diffusion angiographique à l'angiographie, épaisseur de la rétine) mais la différence n'est pas significative. Concernant les effets secondaires, aucune différence significative n'a été observée mais l'étude n'était pas dimensionnée pour répondre à ce critère.

Resultats GEFAL sur 1 an

Résultats	Bévacizumab	Ranibizumab
Moyenne des injections sur 12 mois	6,8	6,5
Changement d'acuité visuelle (moyenne)	5,36	3,63
Gain de 15 lettres	20,4%	21,3%
Acuité visuelle finale d'au moins 20 lettres sur 40	41,4%	37,3%

Elle montre, elle aussi, que l'Avastin® est non inférieur du point de vue de l'acuité visuelle par rapport au Lucentis®.

En revanche, pour ce qui est de l'efficacité anatomique, le Lucentis® fait mieux que l'Avastin®.

- **Protocole d'administration**

AVASTIN® doit être **administré en milieu hospitalier** par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

La dose recommandée d'AVASTIN® est de 1.25 mg, administrée en une injection intravitréenne (IVT) unique. Cette dose correspond à un volume d'injection de 0.05 mL.

L'intervalle entre deux doses injectées dans le même oeil doit être d'au moins **quatre semaines**.

Le traitement sera initié avec une injection par mois jusqu'à ce que l'acuité visuelle maximale soit atteinte et/ou jusqu'à l'absence de signe d'activité de la maladie, c'est-à-dire pas de changement de l'acuité visuelle ni des autres signes et symptômes de la maladie sous traitement continu. A l'initiation, au moins trois injections mensuelles consécutives peuvent être nécessaires. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement doivent être déterminés par le médecin et être basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques.

Si, selon l'avis du médecin, les critères visuels et anatomiques indiquent que le traitement continu n'est pas bénéfique pour le patient, AVASTIN® devra être arrêté.

Le suivi de l'activité de la maladie peut inclure des examens cliniques, des tests fonctionnels ou des techniques d'imagerie, comme la tomographie à cohérence optique ou l'angiographie à la fluorescéine.

Si les patients sont traités selon un protocole « treat-and-extend » : une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou qu'il n'y a plus de signe d'activité de la maladie, les intervalles de traitement peuvent être étendus progressivement jusqu'à réapparition de signes d'activité de la maladie et/ou de baisse visuelle. L'intervalle de traitement ne doit pas être prolongé de plus de deux semaines à la fois. Si des signes d'activité de la maladie réapparaissent, l'intervalle de traitement doit être réduit en conséquence.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables attendus après administration d'AVASTIN® dans l'œil sont soit **liés au produit soit liés à la procédure d'injection intravitréenne.**

Les effets indésirables oculaires rapportés le plus fréquemment sont :

- des effets inflammatoires de type endophtalmie, uvéite et iritis ;
- des effets non inflammatoires de type acuité visuelle diminuée, douleur oculaire, décollement de la rétine, vision trouble, corps flottants vitréens.

Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et doivent être alertés sur le fait qu'ils doivent informer leur médecin s'ils développent des signes tels que des douleurs oculaires ou une gêne oculaire accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision trouble ou diminuée, une augmentation du nombre de petites taches dans leur champ visuel ou une augmentation de la sensibilité à la lumière.

Il existe un risque d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne des inhibiteurs du VEGF, incluant accidents cérébrovasculaires et infarctus du myocarde. Des événements systémiques dont des hémorragies non-oculaires, des cas d'hypertension et des événements thromboemboliques artériels et veineux ont été rapportés après l'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, sans qu'un lien de causalité n'ait été formellement établi .

- **Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (dihydrate de tréhalose, phosphate de sodium , polysorbate 20, EPPI).
- Patients présentant une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.
- Patients présentant une inflammation intraoculaire active sévère.
- Grossesse.

c. L'aflibercept (Eylea®-Bayer santé) (49-55)



Figure 27: Injection d'Eylea®

EYLEA® 40 mg/mL solution injectable se compose d'un **nouveau principe actif, l'aflibercept**, appartenant à la classe pharmacothérapeutique des médicaments ophtalmiques contre la néovascularisation.

EYLEA® est indiqué chez l'adulte dans le traitement de :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA);
- la baisse d'acuité visuelle due à l'oedème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).

EYLEA® a les caractéristiques suivantes :

- Liste I.
- Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie, en conformité avec la fiche d'information thérapeutique (médicament d'exception).
- Médicament sous surveillance renforcée, faisant l'objet d'un PGR (plan de gestion des risques).
- Flacon de 100 µL + aiguille de 18 G à filtre.
- Remboursable à 100 % uniquement dans le traitement de la forme néovasculaire (humide) rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) chez l'adulte.

- **Mécanisme d'action**

L'aflibercept est une **protéine de fusion** recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine.

Ce principe actif est **obtenu par la technologie de l'ADN recombinant**. L'aflibercept agit en se liant au VEGF-A (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et au PlGF (facteur de croissance placentaire). Ces facteurs angiogéniques sont impliqués dans la stimulation de la croissance anormale des vaisseaux sanguins chez les patients atteints de DMLA. Grâce au blocage de ces facteurs, l'aflibercept réduit la croissance des vaisseaux sanguins et limite l'épanchement ainsi que le gonflement.

- **Données cliniques**

Deux études de protocoles similaires (**VISTA et VIVID**), randomisées en double aveugle, ont comparé l'aflibercept 2 mg à la photocoagulation au laser, pendant 52 semaines, chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD impliquant le centre de la macula avec une meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comprise entre 24 et 73 lettres (ETDRS). A la semaine 24, les patients pouvaient recevoir un traitement additionnel (laser dans le groupe aflibercept et aflibercept dans le groupe laser) en fonction de critères prédéfinis. Un pourcentage plus important de patients du groupe laser a reçu un traitement complémentaire par rapport au groupe aflibercept (31,8 % *versus* 0,7 % dans l'étude VISTA et 24,1 % *versus* 8,1 % dans l'étude VIVID).

Après 52 semaines, la variation moyenne ajustée de la MAVC par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe aflibercept que dans le groupe laser :

- dans l'étude VISTA : 10,7 versus 0,2 lettre, soit une différence de 10,45 lettres ($p < 0,0001$) ;
- dans l'étude VIVID : 10,7 versus 1,2 lettre, soit une différence de 9,1 lettres ($p < 0,0001$).

Une **méta-analyse de comparaison indirecte** a montré la supériorité de l'aflibercept par rapport au ranibizumab en termes de variation moyenne de la MAVC avec une différence de 4,8 lettres approchant le seuil de pertinence clinique de 5 lettres.

Une **étude clinique indépendante** a comparé, pendant 52 semaines, l'aflibercept 2 mg au ranibizumab 0,3 mg chez des adultes ayant une baisse d'acuité visuelle due à un OMD impliquant le centre de la macula avec un score de MAVC compris entre 24 et 78 lettres. Les posologies de l'aflibercept et du ranibizumab n'étaient pas conformes à leur AMM. Après 24 semaines, en cas d'échec, les patients pouvaient être traités par photocoagulation au laser ou par d'autres traitements. Après 52 semaines, la différence entre les groupes en termes de variation de la MAVC par rapport à l'inclusion a été significative mais non cliniquement pertinente (différence de 2,1 lettres, $p < 0,001$).

Le profil de tolérance est conforme à celui observé avec les précédentes indications de l'aflibercept dans la DMLA et les occlusions de la veine centrale de la rétine à l'exception des kératites ponctuées.

- **Protocole d'administration**

L'injection d'EYLEA est **uniquement intravitréenne**.

Cette administration doit être réalisée par des médecins qualifiés et expérimentés dans ce type d'injection, **conformément aux bonnes pratiques et aux recommandations en vigueur**.

Dans la forme humide de la DMLA, la dose recommandée est de **2 mg d'aflibercept**, correspondant à 50 µL.

A l'instauration du traitement, EYLEA est injecté **1 fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois**. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement, l'intervalle entre 2 injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et les visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

- **Effets indésirables**

- Des réactions allergiques (hypersensibilité) peuvent potentiellement survenir. Celles-ci peuvent être graves et nécessitent que vous contactiez immédiatement votre médecin.
- L'œil : On note certaines infections. Ces effets peuvent être graves et il peut s'agir d'une cécité, d'une infection ou inflammation grave dans l'œil (endophtalmie), d'un décollement, d'une déchirure ou d'un saignement de la couche sensible à la lumière située à l'arrière de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine), d'une opacification du cristallin (cataracte), d'un saignement dans l'œil (hémorragie vitréenne), d'un décollement entre la substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil et la rétine (décollement du vitré), et d'une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil. Ces effets indésirables graves qui affectent les yeux sont survenus dans moins d'une injection sur 1900 dans les études cliniques.

- **Contre –Indications**

- Hypersensibilité au principe actif (aflibercept) ou à l'un des excipients
- Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.
- Inflammation intraoculaire sévère active.

2. Les moyens thérapeutiques disponibles (49-55)

Les contre-indications aux anti-VEGF sont exceptionnelles et les alternatives thérapeutiques doivent être discutées au cas par cas.

Les alternatives qui peuvent être proposées sont :

- la photothérapie dynamique à la vertéporphine, éventuellement associée à une injection intravitréenne de corticoïdes ;
- la photocoagulation au laser argon.

Les injections intravitréennes de corticoïdes ne disposent pas d'une AMM dans la DMLA. Le patient doit être informé des risques liés à ces injections et donner son consentement.

- En première intention

Il est recommandé de traiter les néovaisseaux choroïdiens de la DMLA exsudative par des injections intra- vitréennes d'anti-VEGF en monothérapie en première intention.

- Traitements associés : PDT+ anti-VEGF

En l'absence d'études disponibles de haut niveau de preuve, il est recommandé de considérer la décision d'entreprendre un traitement combiné au cas par cas.

Il est possible d'envisager un traitement combinant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine et injections intravitréennes d'anti-VEGF :

- **lorsque les néovaisseaux choroïdiens ne répondent pas aux anti-VEGF seuls (notamment certaines formes de décollements de l'épithélium pigmentaire vascularisés) ;**
- **lorsque les récurrences sont trop rapprochées**
- **si l'observance du patient est insuffisante.**

En cas de vasculopathie polypoïdale, le traitement combiné associant la photothérapie dynamique utilisant la vertéporphine et l'injection intravitréenne de ranibizumab semble avoir une efficacité supérieure aux anti-VEGF en monothérapie, bien que non démontrée statistiquement, et peut être envisagé au cas par cas.

En l'absence d'AMM et d'efficacité prouvée et eu égard aux effets indésirables des injections de corticoïdes, notamment le risque d'hypertonie oculaire, les traitements combinés utilisant les corticoïdes doivent rester exceptionnels.

Le patient doit être informé des risques liés à ces injections et donner son consentement.

- Place du laser thermique

Dans le traitement des formes exsudatives de la DMLA, la photocoagulation par laser ne peut s'adresser qu'aux formes extrafovéolaires.

En présence de néovaisseaux rétrofovéolaires ou juxta-fovéolaires, la photocoagulation par laser ne doit pas être utilisée, du fait des risques et complications importants liés à cette technique (élargissement de la cicatrice, scotome dénitif, récurrences, par exemple). D'autres traitements doivent être utilisés (anti-VEGF).

- Place de la radiothérapie

La radiothérapie externe n'a pas démontré son efficacité dans le traitement de la DMLA exsudative et présente des risques (rétinopathie radique et cataracte). Elle ne doit donc pas être utilisée pour le traitement des formes exsudatives de DMLA.

- Place de la chirurgie

L'utilisation des anti-VEGF a fait pratiquement disparaître les indications chirurgicales dans la DMLA. Les interventions chirurgicales ne sont proposées qu'en présence d'hématomes importants et récents.

a. La photothérapie dynamique - La vertéporfine (Visudyne ®) (52)

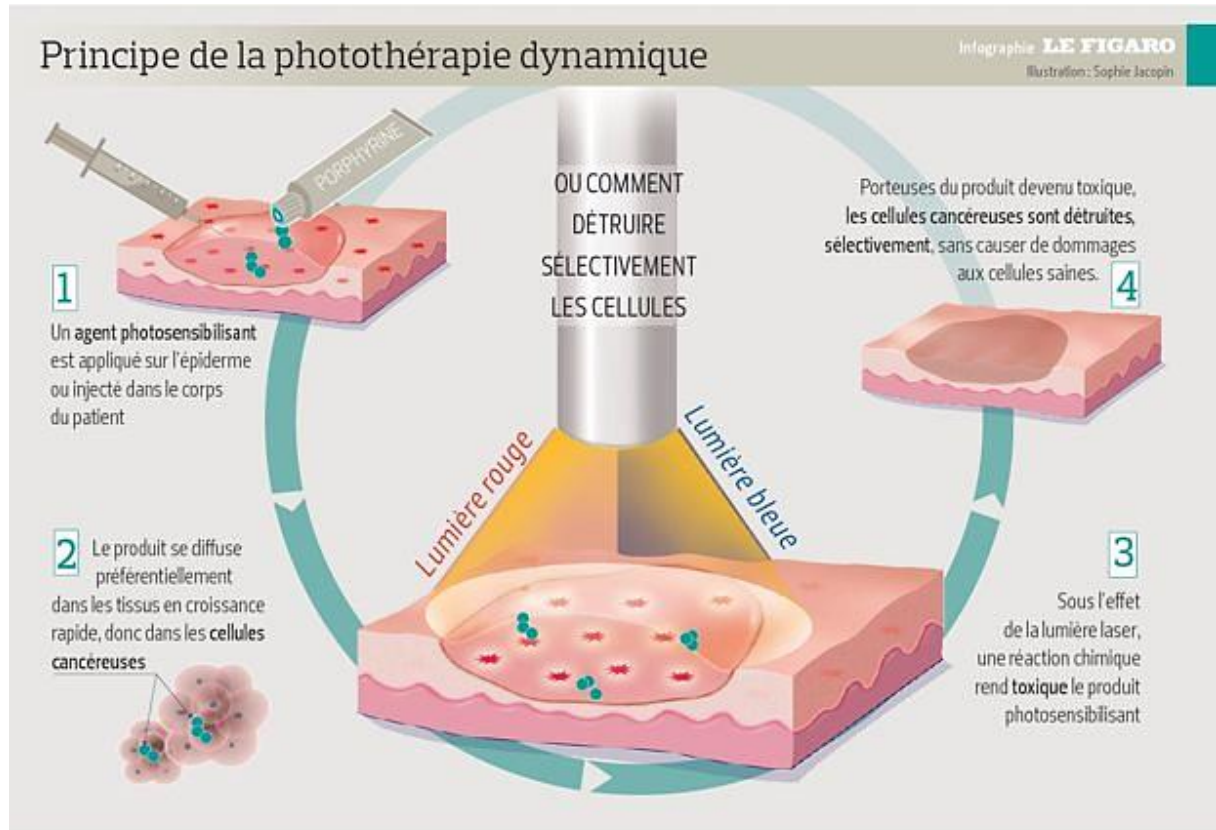


Figure 28: Schéma de la PDT

La photothérapie dynamique est apparue en 2000 et a constitué le premier traitement des lésions rétrofovéolaires. Actuellement, elle est indiquée **uniquement dans le traitement des lésions rétrofovéolaires à prédominance visible**. Compte tenu des résultats obtenus avec les anti-VEGF, elle ne constitue plus le traitement de première intention des néovaisseaux à prédominance visible et n'est plus indiquée dans le traitement des néovaisseaux occultes. Il est tout de même possible de l'utiliser en cas de contre-indication ou de non-réponse aux anti-VEGF et dans certaines formes cliniques en combinaison aux anti-VEGF.

La VISUDYNE® est un médicament **contenant le principe actif vertéporfine**. Il est disponible sous la forme de poudre à reconstituer en solution pour perfusion (goutte à goutte) dans une veine.

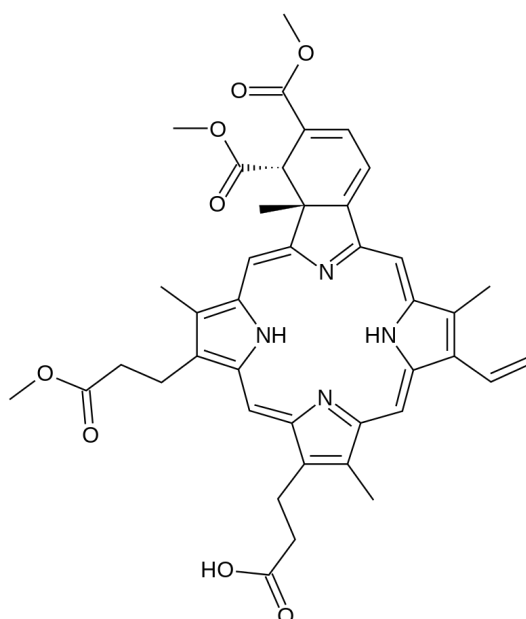


Figure 29: Structure chimique de la vertéporfine

VISUDYNE® est indiqué chez l'adulte dans le traitement :

- **de la forme «exsudative» de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)**, une maladie qui touche la partie centrale de la rétine (appelée la macula) située à l'arrière de l'œil ; la forme exsudative de la DMLA résulte d'une néovascularisation choroïdienne (croissance anormale de vaisseaux sanguins sous la macula), qui peut être associée à des pertes de liquide et de sang et provoquer un gonflement. VISUDYNE® est utilisé dans la forme de néovascularisation à «prédominance classique» (lorsque les vaisseaux sanguins atteints sont bien définis sur un balayage de l'œil) et rétrofovéolaire (elle se produit dans la zone située sous la fovéa, la zone centrale de la macula) ;
- **d'une néovascularisation choroïdienne** provoquée par une myopie pathologique (un type grave de myopie dans lequel le globe de l'œil continue de grossir et finit par dépasser la taille normale). Visudyne est utilisé lorsque la néovascularisation est rétrofovéolaire.

Ses conditions de prescription sont les suivantes :

- Liste I.
- Ce médicament est délivré uniquement sur ordonnance., médicament d'exception.
- VISUDYNE® ne doit être utilisé que par des ophtalmologistes (spécialistes des yeux) expérimentés dans la prise en charge des patients atteints de DMLA ou de myopie pathologique.



Figure 30: Injection de Visudyne

- Mecanisme d'action

Le principe actif de VISUDYNE®, la vertéporfine, est un **agent photosensibilisant** (substance qui change lorsqu'elle est exposée à la lumière). Il est utilisé en «**thérapie photodynamique**», méthode de traitement qui utilise la lumière (généralement émise par un laser) pour activer un agent photosensibilisant. Lorsque VISUDYNE® est injecté à un patient, la vertéporfine est distribuée dans l'organisme par les vaisseaux sanguins, notamment dans les vaisseaux sanguins situés à l'arrière de l'œil. Lorsque la lumière laser est envoyée dans l'œil, la vertéporfine est activée et génère des molécules d'oxygène toxiques qui bloquent les vaisseaux sanguins, provoquent des lésions aux cellules, voire les détruisent. Cela permet de fermer les vaisseaux sanguins anormaux à l'origine de la DMLA.

- **Données cliniques**

VISUDYNE® a été comparé à un placebo (traitement fictif) dans le cadre de **deux études** menées auprès de 609 patients atteints de DMLA présentant une néovascularisation rétrofovéolaire classique, et d'une étude auprès de 120 patients présentant une néovascularisation due à une myopie pathologique.

La principale mesure de l'efficacité, dans les trois études, a été **le nombre de patients ayant répondu au traitement après un an**, évalués sur la base d'un test oculaire standard utilisant un tableau. Les patients étaient classés répondeurs si le nombre de lettres qu'ils pouvaient voir augmentait, demeurait identique ou diminuait de moins de 15. Certains de ces patients ont continué de recevoir Visudyne pendant une période allant jusqu'à cinq ans.

VISUDYNE® a également été comparé à **un placebo dans la néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire occulte** (lorsque les vaisseaux sanguins atteints ne sont pas bien définis sur le balayage), dans le cadre d'une étude de 2 ans menée auprès de 339 patients. Cette étude a été suivie d'une étude de confirmation auprès de 364 patients supplémentaires réalisée à la demande du CHMP.

- **Protocole d'administration**

La photothérapie dynamique va permettre de détruire les vaisseaux anormaux qui sont à l'origine de la DMLA exsudative.

A l'aide d'une perfusion, on procède à l'injection de la **vertoporfine VISUDYNE®**, dans la circulation sanguine. Il va se répartir dans tous les vaisseaux sanguins du corps et plus préférentiellement au niveau des néovaisseaux de la choroïde.

Dans les 10 minutes suivant la fin de la perfusion, l'ophtalmologiste « active », avec un laser spécial de faible intensité, le produit photosensible dans la zone malade de la macula. Une réaction chimique est induite, elle détruit le néovaisseau pathologique sans détruire la rétine. Le but est de stabiliser les altérations maculaires dues aux néovaisseaux.

Les patients doivent être **réévalués tous les 3 mois**. En cas de récurrence, le traitement par VISUDYNE® peut être administré **jusqu'à 4 fois par an**.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Visudyne (chez 1 à 10 patients sur 100) sont les suivants :

- hypercholestérolémie,
- hypersensibilité (réactions allergiques),
- acuité visuelle sévèrement réduite (vision trouble), troubles de la vue (vision trouble, floue, brouillée, flashes lumineux), défauts dans le champ visuel (petites zones de vision réduite, halos gris ou noirs et tâches noires),
- dyspnée, nausées,
- réactions de photosensibilisation (réactions de type coups de soleil suite à une exposition à la lumière),
- réactions au point d'injection (douleur, œdème, inflammation et écoulement de liquide des veines), asthénie, douleur liée à la perfusion (principalement au niveau des lombaires et de la poitrine), syncope (évanouissement), maux de tête et vertiges.

La Visudyne® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de porphyrie (incapacité à décomposer des substances chimiques appelées porphyrines) ou chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

- **Contre Indications**

Ce traitement est contre-indiqué si vous êtes porteur :

- d'une porphyrie,
- d'une insuffisance hépatique sévère,
- d'une allergie à l'un des composants de la VISUDYNE®

- **Précautions d'emploi**

Il est donc nécessaire d'informer l'ophtalmologiste de toutes les maladies ainsi que de tous les traitements médicaux en cours.

La **photothérapie dynamique** garde sa place dans le traitement de certaines formes bien particulières de dégénérescence maculaire liée à l'âge (le plus souvent en association avec les injections intra-vitréennes) et de certaines pathologies rétinienne plus rares (choriorétinite séreuse centrale, hémangiomes).

Seul votre ophtalmologiste est à même de juger si vous devez en bénéficier.

Comme il s'agit d'un produit photosensibilisant, une protection solaire ainsi que le port de lunettes de protection spéciale sont obligatoires pendant 48 heures après le traitement.



Figure 31: Lunettes de protection post-injection

La photothérapie dynamique n'a pas un effet immédiat. La stabilisation ou l'amélioration de votre vision prendra 3 mois environ. Deux à trois séances successives à quelques mois d'intervalle peuvent être nécessaires pour obtenir un résultat satisfaisant.

Cette méthode est de moins en moins utilisée, car les médicaments antiangiogéniques offrent souvent de meilleurs résultats. Des études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt qu'il pourrait y avoir à combiner un médicament antiangiogénique (le Lucentis®) à la thérapie photodynamique.

b. La photocoagulation au laser (52)

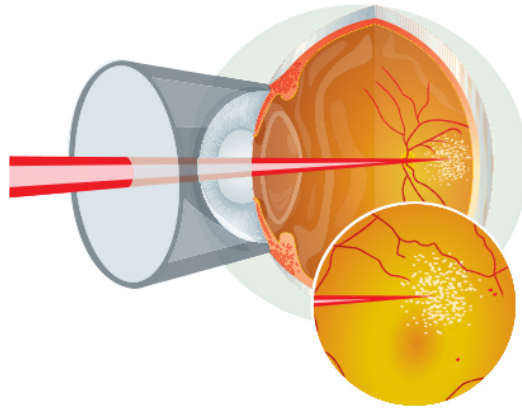


Figure 32: Schéma de la photocoagulation

La photocoagulation au laser a longtemps été le seul traitement disponible de la DMLA exsudative. Sa technique repose sur la conversion d'un rayonnement laser en énergie thermique qui permet d'occlure les néovaisseaux choroïdiens. En pratique, la photocoagulation s'effectue en ambulatoire et elle est habituellement peu douloureuse. L'œil est insensibilisé et la pupille est dilatée. Une sensation d'éblouissement est ressentie lors de l'impact du laser, et peut se prolonger au décours du traitement. L'inconvénient de la photocoagulation au laser est sa faible sélectivité puisqu'elle détruit les néovaisseaux choroïdiens mais aussi la rétine sus-jacente, formant alors des cicatrices rétinienne à l'origine de scotomes. Les récurrences sont également fréquentes avec ce traitement. Aujourd'hui, du fait de ses risques et complications importants, la photocoagulation au laser ne s'adresse qu'aux lésions néovasculaires extrafovéolaires. En présence de néovaisseaux rétrofovéaux ou juxtafovéaux, la photocoagulation au laser ne doit pas être utilisée. Ainsi, l'utilisation de la photocoagulation au laser dans la DMLA exsudative est exceptionnelle.

Traitement de la rétine par laser

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous êtes atteint d'une affection de la rétine responsable de votre trouble visuel. Votre ophtalmologiste vous propose un traitement par photocoagulation au laser car celui-ci constitue dans votre cas le moyen le plus approprié de prévenir une baisse visuelle supplémentaire.

Cette fiche contient des informations sur le traitement qui vous est proposé, sur ses résultats et sur ses risques.

Pourquoi ce traitement par laser ?

Parce que vous présentez l'une des affections suivantes qui risque d'entraîner une baisse visuelle plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à la perte définitive de la vision :

- Déchirure ou trou de la rétine : les symptômes révélateurs sont habituellement la perception d'éclairs ou la recrudescence de corps flottants. Parfois la, ou les lésions sont découvertes en l'absence de symptômes.

Le but du traitement est de créer une réaction cicatricielle solide autour de la lésion et de tenter de prévenir un décollement de rétine. Dans la plupart des cas, la cicatrisation durable de la déchirure est obtenue. Ce traitement n'empêche pas la possibilité d'apparition d'autres déchirures. Selon les cas, un traitement plus étendu (barrage circulaire) peut être proposé.

- Rétinopathie diabétique : le diabète après quelques années d'évolution provoque d'importantes perturbations de la circulation rétinienne responsables d'une baisse visuelle sévère. Le laser peut être proposé pour traiter de grandes zones de rétine (panphotocoagulation) qui sont à la source du risque d'hémorragie intra-oculaire. Le traitement est habituellement réalisé en plusieurs séances. Le laser peut aussi être proposé lorsqu'il existe un œdème maculaire. Le but recherché est alors de stabiliser la vision.

- Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) : c'est la principale cause de baisse de vision après 65 ans.

Elle correspond à une altération de la région centrale de la rétine : la macula, avec pour conséquence un retentissement sur la vision précise, en particulier la lecture et l'écriture. La forme atrophique, la plus fréquente, ne peut pas bénéficier d'un traitement par laser. La forme exsudative se caractérise par l'apparition sous la rétine de néovaisseaux responsables d'hémorragies, d'œdème puis d'une destruction étendue de la macula. Dans des cas précis, la photocoagulation au laser peut permettre la destruction des néovaisseaux et parfois une stabilisation de la vision. Cependant une surveillance est nécessaire car les récives sont fréquentes, mais actuellement des traitements différents peuvent être proposés.

D'autres affections rétinienne peuvent bénéficier d'un traitement par laser : séquelles d'occlusion veineuse rétinienne, tumeur de l'œil, suites opératoires de décollement de la rétine, angiomatose, macroanévrisme, chorioretinopathie séreuse centrale (cette liste n'est pas limitative).

Le laser génère une lumière capable de transporter une grande quantité d'énergie qui sera délivrée en un endroit précis de l'œil. Elle peut créer une cicatrice, coaguler un vaisseau, détruire un tissu anormal. Il existe plusieurs types de lasers capables d'émettre des rayonnements de couleur différente, du bleu à l'infrarouge : laser argon, laser krypton, laser diode, laser Nd-Yag, etc.

Le traitement : Il s'effectue habituellement en externe. Le patient est assis devant l'appareil, après dilatation pupillaire par l'instillation d'un collyre. Un certain nombre d'impacts laser sera appliqué avec

ou sans interposition d'un verre placé sur l'œil. Le temps de traitement n'excédera pas 15 à 20 minutes par séance.

Anesthésie : L'œil est insensibilisé par un collyre, rarement par des injections de voisinage. Incidents ou difficultés peropératoires : une sensation d'éblouissement sera ressentie ; elle peut se prolonger au décours du traitement. Le traitement est habituellement peu douloureux. Il peut, chez certaines personnes, entraîner un malaise vagal et justifier la prise d'un médicament.

Évolution postopératoire habituelle : Dans la très grande majorité des cas vous pourrez repartir juste après le traitement et reprendre dès le lendemain vos activités habituelles.

Effets indésirables : Dans les premières heures, vous pourrez ressentir un éblouissement, une vision brouillée, des maux de tête, une douleur qui disparaîtront rapidement. Les soins locaux sont réduits à l'instillation de gouttes selon les modalités qui vous seront précisées par votre ophtalmologiste.

Un contrôle sera nécessaire.

Complications : Les complications sévères de la photocoagulation au laser sont rares. Il s'agit d'altérations du champ visuel périphérique et parfois d'une baisse d'acuité visuelle plus ou moins durable après la photocoagulation panrétinienne chez les diabétiques.

D'autres complications sont moins sévères :

- irritation de la cornée (kératite),
- infection cornéo-conjonctivale (bactérienne ou virale),
- exceptionnellement : dilatation pupillaire prolongée, crise de glaucome aigu.

Dans la plupart des cas ce traitement contribue à prévenir une baisse visuelle ultérieure mais ne donnera pas d'amélioration visuelle.

Exceptionnellement une baisse visuelle définitive peut survenir au décours de ce traitement.

Votre ophtalmologiste est disposé à répondre à toute question complémentaire que vous souhaiteriez lui poser.

Les dispositions réglementaires font obligation au médecin de prouver qu'il a fourni l'information au patient. Aussi vous demande-t-on de signer ce document dont le double est conservé par votre médecin.

Je soussigné reconnais que la nature de l'intervention, ainsi que ses risques, m'ont été expliqués en termes que j'ai compris, et qu'il a été répondu de façon satisfaisante à toutes les questions que j'ai posées.

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et *Date et Signature* donne mon accord

ne donne pas mon accord pour la réalisation de l'acte qui m'est proposé.

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF).

Fiche révisée en novembre 2009.

<http://www.sfo.asso.fr>

c. La thermothérapie transpupillaire (52)

La thermothérapie trans-pupillaire est une technique Laser développée à la fin des années 1990, beaucoup moins employée aujourd'hui. Elle consiste à illuminer le fond d'œil à l'aide d'un faisceau laser continu, faiblement dosé. Comme dans tout acte thérapeutique, des complications, incidents ou accidents du laser ont été décrits.

Thermothérapie Transpupillaire

Madame, Mademoiselle, Monsieur

Le traitement qui vous a été proposé consistera en un tir laser faiblement dosé au niveau du fond d'œil. **Ce traitement est destiné à diminuer le risque d'une baisse d'acuité visuelle liée aux néovaisseaux choroïdiens qui compliquent l'évolution de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA).**

Plus précisément, le traitement semble efficace sur les néovaisseaux peu actifs, appelés « néovaisseaux occultes » de la forme néovasculaire (ou humide) de la DMLA, se développant derrière le centre de la macula.

L'efficacité de ce traitement qui utilise un laser infra rouge a été suggérée lors de plusieurs études portant sur des petits groupes de patients. Lors de ces études, il a été montré qu'**environ 20% des patients traités ont une amélioration de leur vision**. Ces études suggèrent aussi une stabilisation de la vision chez environ 40 % des patients. Il semble cependant que les patients réagissent très différemment les uns des autres à ce laser : certains sont donc améliorés, d'autres stabilisés, mais ce laser semble inefficace chez d'autres patients. Des études visant à prouver l'efficacité du traitement sont en cours aux Etats-Unis, mais leur résultats ne seront connus que dans plusieurs mois. C'est pour **cette raison** que le traitement vous est proposé dès à présent, tant que votre vision n'est pas trop atteinte par la maladie. En l'état actuel des connaissances, les complications semblent rares, mais elles **peuvent survenir et sont donc dé- taillées plus bas**.

Le présent document a été élaboré pour vous donner des informations sur ce nouveau traitement et répondre à quelques interrogations légitimes. N'hésitez pas à interroger le médecin qui vous recevra si **des points demeurent encore obscurs**.

L'autre traitement pouvant vous être proposé pour les néovaisseaux « occultes » est la thérapie photodynamique. Ses résultats sont également variables d'un patient à l'autre, mais ont été validés par une grande étude. Elle utilise un produit appelé Visudyne qui est très coûteux (1 427 euros) et qui n'est remboursé par la Sécurité Sociale que dans certains cas. Elle expose également à des complications rares. Aucune étude n'a comparé les résultats de la thérapie photodynamique **avec ceux** de la thermothérapie transpupillaire.

Réalisation pratique du traitement

Il est nécessaire de dilater la pupille de l'œil à traiter, c'est pourquoi il vous est demandé de venir en transport public ou bien accompagné. La séance de laser est de durée courte (environ une minute), elle

est effectuée après dilatation de la pupille.

Effets indésirables, incidents et accidents

Le traitement est tout à fait bien toléré dans la très grande majorité des cas. Néanmoins, des cas de brûlure de la rétine par dosage excessif du laser ont été rapportés. Les doses de laser sont fixes, mais il semble que certains patients absorbent trop l'énergie laser, et ceci peut aboutir à une brûlure définitive de la macula. Ces accidents sont rares, observés chez 2% des patients traités. Ils sont le plus souvent survenus chez des patients qui avaient précédemment bénéficié d'une chirurgie de la cataracte, chez des patients ayant un glaucome chronique ou une hypertonie oculaire, ou encore chez des patients très myopes ou à la peau très pigmentée. Des précautions particulières sont prises chez ces patients. Cependant, l'existence d'un glaucome chronique est une contre-indication à ce traitement.

Enfin, d'autres patients ont noté des fluctuations de la vision dans les jours qui suivent le laser.

A signaler à votre ophtalmologiste pendant la réalisation du tir laser :

Il est important de **signaler toute sensation de chaleur au niveau de l'œil traité pendant le tir au laser**. Cette sensation pourrait précéder un phénomène de dosage excessif du laser. Dans ce cas, on interrompt la séance de traitement pour diminuer la puissance du laser.

Après avoir reçu cette information, je donne mon accord au Docteur pour réaliser le traitement par Thermothérapie Transpupillaire.

Nom :

Date : Signature :

d. Les traitements anti-inflammatoires (52)

La découverte de l'implication des facteurs de l'inflammation dans la DMLA a renforcé l'idée qu'une thérapie anti-inflammatoire définie et mise en place aux stades initiaux de l'évolution de la maladie pourrait 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.

- **Le triamcinolone (Kenacort®)**

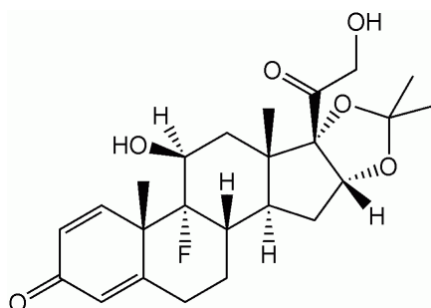


Figure 33: Structure chimique du triamcinolone

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 KENACORT® a été utilisé hors AMM** chez les patients atteints de DMLA. En effet, les indications que l'on retrouve dans son AMM sont en outre 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 retraitements par rapport à la PDT seule mais n'améliorait cependant pas l'acuité visuelle.

- **L'acétate d'anécortave (Retaane®)**

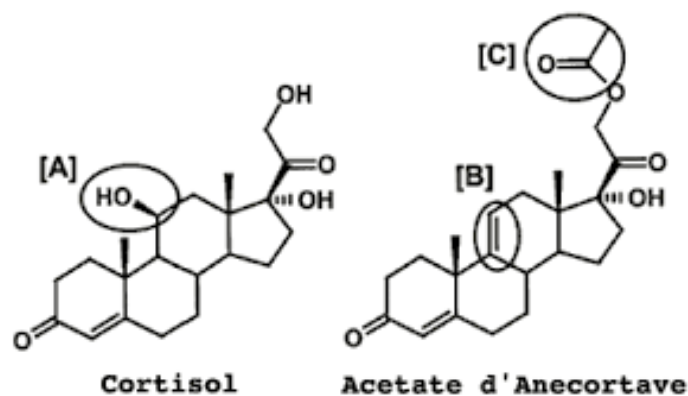


Figure 34: Structure chimique du cortisol (à gauche)- de l'acétate d'Anecortave (à droite)

Les effets secondaires constatés lors des injections de triamcinolone ont alors permis 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, hypertension). 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 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.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection multifactorielle dont la composante inflammatoire est aujourd'hui bien établie. En raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, les inserts à base de dexaméthasone ou d'acétonide de fluocinolone sont considérés comme des options possibles pour le traitement de la DMLA exsudative, seuls ou en combinaison aux anticorps anti-VEGF.

À l'instar de nombreuses maladies à composante inflammatoire, le dysfonctionnement de la voie alterne du complément est une pièce maîtresse de la physiopathologie de la DMLA exsudative. POT-4 est un puissant inhibiteur du facteur du complément C3 activé (ou C3a), et représente un espoir potentiellement très prometteur dans la DMLA exsudative. Les premières données disponibles montrent une bonne tolérance du produit.

3. Les recherches en cours (16-49)

La recherche dans le domaine de la thérapeutique est très dynamique puisque de nombreuses molécules sont actuellement testées dans les différentes formes cliniques de la DMLA.

Pour les formes atrophiques, différentes stratégies visant à stabiliser ou retarder la progression de la maladie sont à l'étude, parmi elles :

- **la lutte contre le stress oxydatif à l'aide de suppléments nutritionnelles ;**
- **la lutte contre l'inflammation, en ciblant le complément ;**
- **la protection des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire vis-à-vis de l'ischémie et de l'accumulation de molécules toxiques comme l'A2-E.**

Une autre piste à l'étude est **l'implantation à l'intérieur de l'oeil d'un dispositif permettant une libération prolongée d'un facteur de croissance neurotrophique .**

D'autres molécules, au contraire, sont développées **en complément des anti-VEGF dans le but d'améliorer le pronostic visuel des patients**. Ces molécules ciblent alors d'autres mécanismes ou cellules impliqués dans l'angiogenèse, il s'agit notamment **d'anti-intégrines** (les intégrines sont des molécules favorisant l'adhérence des cellules endothéliales à la matrice extracellulaire), **d'anti-compléments, d'anti-PDGF** (Platelet Derived Growth Factor : facteur de croissance qui contrôle les péricytes (cellules qui protègent la croissance endothéliale des effets apoptotiques des anti-VEGF et qui régule la maturation vasculaire).

De nombreuses recherches portent sur d'éventuelles cibles thérapeutiques en amont des complications, comme la thérapie génique ou certains anti-inflammatoires par exemple, ou sur des molécules qui pourraient ralentir l'évolution de la DMLA (certaines d'entre elles étant administrés en gouttes).

Concernant la DMLA exsudative, de nombreuses molécules sont en cours d'essai, pour essayer d'inhiber la croissance des néovaisseaux ou les faire disparaître, en ciblant divers stade de leur évolution.

Enfin, au stade de cicatrices ou d'atrophie étendue, s'il est déjà possible d'apprendre à utiliser la rétine périphérique restante pour améliorer la qualité de vie et l'autonomie (rééducation basse vision), la prise en charge pourrait bénéficier de stratégies qui vont nécessiter plusieurs années avant d'être réellement au point (cellules souches, « rétine artificielle »).

D'après une étude récente (février 2016) des chercheurs auraient démontré **un rôle joué par l'atorvastatine** dans certaines formes précoces de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

La publication des résultats obtenus par une équipe américano-grecque suscite une lueur d'espoir dans le paysage décevant du traitement de **la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)** de forme sèche. Grâce à la prise à forte dose d'un médicament qui réduit la production de cholestérol, l'atorvastatine, les chercheurs américains ont réussi, en collaboration avec l'université de Crète à Heraklion (Grèce), à enrayer cette maladie caractérisée par des dépôts blanchâtres riches en lipides (drusen) dans la rétine.

L'idée de cette étude était née après que les chercheurs américains avait observé une amélioration spectaculaire de la vision d'un malade atteint de DMLA chez qui la maladie progressait inexorablement. Sous traitement par statine à forte dose, il était revenu à 10/10 alors que sa vision était descendue à 6/10. Un cas spectaculaire mais isolé. Pour autant, «c'est une étude très intéressante, explique au *Figaro* le Pr Paul Bishop,

codirecteur du Centre de découvertes avancées et de thérapeutiques expérimentales de l'université de Manchester. Elle suggère en effet qu'un traitement par de fortes doses de statine pourrait permettre une régression des drusen, ces lésions de la rétine déterminantes dans la physiopathologie de la DMLA ».

La recherche actuellement très active rend difficile de prédire aujourd'hui en quoi consistera le traitement de la DMLA dans une dizaine d'année : il est probable qu'il reposera sur des associations de médicaments agissant sur des cibles différentes.

Partie 4 : Une journée au cabinet d'ophtalmologie

Il m'a paru intéressant au cours de mon travail de voir le quotidien des personnes atteintes de DMLA. En effet, le pharmacien procède bien souvent à l'exécution de l'ordonnance que lui présente le patient. Il a bien évidemment un rôle d'écoute, de conseil, d'orientation vers différentes structures spécialisées, de réponses aux questions et aux angoisses éventuelles des patients.

Mais bien souvent, au cours de mes discussions avec des patients atteints de DMLA, leur récit est souvent le même : il n'aborde pas avec leur pharmacien leur pathologie et *vice-versa*.

Au cours de deux journées dans un cabinet d'ophtalmologie, j'ai eu la chance d'être immergé dans une salle d'attente parisienne. J'ai pu assister au diagnostic via les examens des OCT et de fond d'œil. J'ai également pu ressentir les craintes face à l'annonce du diagnostic de la DMLA que pouvez exprimer certains patients : angoisse de la piqûre, répétition des injections, bouleversement dans leur quotidien mais aussi la joie face à l'absence d'oedème au niveau de la macula les épargnant d'une injection.

Mardi 4 octobre 2016 je me présente dans un cabinet d'ophtalmologie, la salle d'attente est remplie, et à ma grande surprise, il y a une majorité de femmes (14 femmes pour 6 hommes). Les âges s'étalonnent de 60 à 90 ans (1923 pour la plus âgée à 1955 pour le plus jeune)

Dans un premier temps, je décide d'interroger deux patients: une femme de 65 ans diagnostiquée il y a moins de 1 mois et un homme de 76 ans diagnostiqué il y a 3 ans.

Dans un second temps, j'assiste à la réalisation des OCT auprès de l'ophtalmologiste ainsi qu' à l'analyse de ces derniers. En fonction de ces derniers, l'ophtalmologiste décide de procéder ou non à l'injection le lendemain.

Mercredi 5 octobre, je suis des injections de EYLEA® et de LUCENTIS® auprès de l'ophtalmologiste qui me décrit le procédé d'injection.

Voici mon récit.

A. Journée du mardi 4 octobre

1. Questionnaire distribué aux patients

a. Réponse d'une femme

1. Êtes-vous un homme une femme ? **Femme**

2. Quel est votre âge ? **66 ans**

3. A quel âge votre DMLA a-t-elle été diagnostiquée ? **Moins de 1 mois**

4. Dans quelle circonstance ? :

lors d'une consultation ophtalmologique annuelle de dépistage

lors d'une consultation ophtalmologique pour un autre motif

lors d'une consultation ophtalmologique devant des signes évocateurs de DMLA

Par elle-même, elle se définit comme une personne autonome, elle a su analyser les signes cliniques qui se sont manifestés : vision trouble et « rond noir au centre »

5. Qui vous a orienté vers un spécialiste ?

votre médecin généraliste

votre ophtalmologue habituel

votre pharmacien

vous-même

Présence d'un ophtalmologiste dans sa famille

7. Connaissez-vous cette maladie avant d'en être vous-même atteint ?

oui non **Oui**

Si oui, comment ?

Médias Internet Ophtalmologue Pharmacien autres

Par des proches

8. Avez-vous une DMLA : atrophique (sèche) exsudative (humide)

Elle ne connaît pas la différence entre les deux

9. Atteint-elle : 1 oeil 2 yeux **1 oeil**

10. Bénéficiez-vous d'un traitement ? oui non **Oui**

Si oui, le(s)quel(s) ? **Injections de Lucentis®**

Compléments alimentaires lesquels et à quelle dose ?

Injections intra-vitréennes Laser Rééducation basse vision

11. Etes-vous atteint d'une autre pathologie de l'oeil ? oui non

Oui, hypermétropie

Si oui laquelle ? : Décollement de rétine sans rapport avec la DMLA Glaucome
 Cataracte Rétinopathie diabétique Myopie autres

12. Avez-vous ou avez-vous eu une de ces maladies pouvant avoir une incidence sur votre problème ophtalmologique ou antécédent familiaux ?

oui non **Oui**

Hypertension artérielle un accident vasculaire cérébral Tabagisme Diabète sucré
Phlébite ou embolie pulmonaire Infarctus du myocarde Antécédent de chirurgie intraoculaire
Cholestérol un traitement par anticoagulant

diabète; phlébite (suspecté lors de l'accouchement); infarctus (Père 3)

13. Au niveau de votre autonomie, avez-vous :

Troubles de la mémoire Troubles auditifs

Syndrome dépressif Difficultés à vous déplacer autres

Non

14. Faites-vous partis d'une association : oui non

Non, mais elle est intéressée

Si oui, Qui vous a orienté vers une association ?

Pharmacien Ophtalmologue Internet Proches autres

15. Chaque année, des journées nationales de dépistage de la DMLA sont organisées. Y avez-vous participé ? oui non

Non

Si oui, qui vous en a informé ?

Médias Médecin généraliste Ophtalmologue Pharmacien

- Concernant votre pharmacien

1. Pensez-vous que votre pharmacien a une place dans la prise en charge de votre DMLA ?

oui non **Oui**

Si oui, lequel : écoute

orientation vers différentes structures spécialisées

répondre aux questions

répondre à vos angoisses

Si non pourquoi ?

Toutes les réponses, elle est très attachée à son pharmacien, elle pense qu'il faut «un pharmacien de confiance», que le lien entre le patient et le pharmacien est très important

2. Avant le diagnostic de la DMLA, consultiez-vous régulièrement (au moins une fois par an) votre ophtalmologiste?

oui non

Oui, une fois tous les 2 ans

3. Avant le diagnostic de la DMLA, votre pharmacien vous conseillait-il de consulter un ophtalmologue tous les ans, à partir de 55 ans ?

oui non Non

4. Avant le diagnostic de la DMLA, votre pharmacien vous avait-il parlé de la DMLA ?

oui non Non

5. Vous avait-il expliqué les signes précurseurs de la DMLA, nécessitant une consultation ophtalmologique en urgence (déformation des lignes, baisse de l'acuité visuelle, diminution de la sensibilité aux contrastes) ?

oui non Non

6. Votre pharmacien répond-il aux questions que vous lui posez sur votre traitement (laser, injection) ? oui, il répond non, il ne répond pas Oui

7. Votre pharmacien vous a-t-il expliqué l'importance des compléments alimentaires (oméga 3, vitamine E, vitamine C, ...) dans votre pathologie ? oui non

Non, son pharmacien lui a conseillé la prise de myrtille. Je lui ai alors parlé des compléments alimentaires, des études qui rapportent un résultat de 20% de diminuer l'atteinte du 2^{ème} œil dans la DMLA.

8. La prise en charge de votre DMLA par votre pharmacien vous paraît-elle satisfaisante ?
oui non

Oui, mais elle attend plus de campagne d'informations, ce n'est pas un sujet tabou, les gens autour d'elle associent mal le terme « DMLA » à sa propre personne en raison du « lié à l'âge » de cette pathologie.

- Concernant votre qualité de vie

Evaluer selon : -non -un peu -beaucoup –incapable

1. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, à lire des petits caractères (annuaires, étiquettes de produits alimentaires) ? **Un peu, si elle se sent fatigué**

2. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire un journal ou un livre ?
Non

3. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire un journal écrit en grands caractères, ou pour lire les numéros sur un téléphone ? **Non**

4. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour reconnaître les gens quand ils sont proches de vous ? **Non**

5. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour voir des marches, un escalier ou des bordures de trottoir ? **Non**

6. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire les panneaux de signalisation routière, d'indicateurs de rue ou les enseignes de magasins ? **Non**

7. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour réaliser des travaux manuels de précision comme la couture, la menuiserie ? **Non**

8. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour remplir un chèque ou un formulaire ? **Non**

- Concernant les aides

1. Avez-vous des aides techniques (éclairage, agrandisseurs, synthèse vocale, TV zoom) ?

oui non **Non**

Si oui, qui vous a aidé à les mettre en place : Pharmacien Ophtalmologue Seul Autre

Si oui, lesquels :

2. Avez-vous des aides financières : oui non **Non**

Si oui, qui vous a aidé à les mettre en place :

Médecin généraliste

Pharmacien

Ophtalmologiste

Seul

3. Avez-vous des aides humaines (infirmière à domicile, ergothérapeute, aide ménagère) :

oui non

Oui, une aide ménagère

4. Pensez-vous que votre prise en charge est optimale :

oui non **Oui**

Si non, que vous manque-t-il ?

b. Réponse d'un homme

1. Etes-vous un homme une femme ? **Homme**

2. Quel est votre âge ? **78 ans**

3. A quel âge votre DMLA a-t-elle été diagnostiquée ? **3 ans**

4. Dans quelle circonstance ? :

lors d'une consultation ophtalmologique annuelle de dépistage

lors d'une consultation ophtalmologique pour un autre motif

lors d'une consultation ophtalmologique devant des signes évocateurs de DMLA

Lors d'une visite annuelle chez l'ophtalmologiste, il ressentait une baisse de sa vision

5. Qui vous a orienté vers un spécialiste ?

votre médecin généraliste

votre ophtalmologue habituel

votre pharmacien

vous-même

Son ophtalmologue

7. Connaissiez-vous cette maladie avant d'en être vous-même atteint ?

oui non **Oui**

Si oui, comment ?

Médias Internet Ophtalmologue Pharmacien autres

Les médias

8. Avez-vous une DMLA : atrophique (sèche) exsudative (humide)

Exsudative

9. Atteint-elle : 1 oeil 2 yeux **Les 2 yeux : Oeil droit en premier puis Oeil gauche (1 an et demi après)**

10. Bénéficiez-vous d'un traitement ? oui non **Oui**

Si oui, le(s)quel(s) ? **Injections de Lucentis®**

Compléments alimentaires lesquels et à quelle dose ?

Injections intra-vitréennes Laser Rééducation basse vision

11. Etes –vous atteint d'une autre pathologie de l'oeil ? oui non

Oui, il a été opéré de la cataracte des 2 yeux

Si oui laquelle ? : Décollement de rétine sans rapport avec la DMLA

Glaucome Cataracte Rétinopathie diabétique Myopie autres

12. Avez-vous ou avez-vous eu une de ces maladies pouvant avoir une incidence sur votre problème ophtalmologique ou antécédent familiaux ?

oui non **Oui, Hypertension artérielle il ya une dizaine d'année**

Hypertension artérielle un accident vasculaire cérébral Tabagisme Diabète sucré Phlébite ou embolie pulmonaire Infarctus du myocarde Antécédent de chirurgie intraoculaire Cholestérol un traitement par anticoagulant

13. Au niveau de votre autonomie, avez-vous :

Troubles de la mémoire Troubles auditifs Syndrome dépressif Difficultés à vous déplacer autres

Des troubles auditifs suite à des variations de tension, et parfois des difficultés à se déplacer.

14. Faites-vous partis d'une association : oui non **Non**

Si oui, qui vous a orienté vers une association ?

Pharmacien Ophtalmologue Internet Proches autres

15. Chaque année, des journées nationales de dépistage de la DMLA sont organisées. Y avez-vous participé ? oui non **Non**

Si oui, qui vous en a informé ?

Médias Médecin généraliste Ophtalmologue Pharmacien

- Concernant votre pharmacien

1. Pensez-vous que votre pharmacien a une place dans la prise en charge de votre DMLA ?

oui non **Non**

Si oui, lequel : écoute

orientation vers différentes structures spécialisées

répondre aux questions

répondre à vos angoisses

Si non pourquoi ? **C'est un lieu de délivrance d'ordonnance «un rapport de consommateur à acheteur»**

2. Avant le diagnostic de la DMLA, consultiez-vous régulièrement (au moins une fois par an) votre ophtalmologiste? oui non

Oui, tous les ans

3. Avant le diagnostic de la DMLA, votre pharmacien vous conseillait-il de consulter un ophtalmologue tous les ans, à partir de 55 ans ? oui non

Non, pas de dialogue

4. Avant le diagnostic de la DMLA, votre pharmacien vous avait-il parlé de la DMLA ?

oui non **Non, jamais abordé**

5. Vous avait-il expliqué les signes précurseurs de la DMLA, nécessitant une consultation ophtalmologique en urgence (déformation des lignes, baisse de l'acuité visuelle, diminution de la sensibilité aux contrastes) ?

oui non **Non, aucune personnalisation dans son rapport avec le pharmacien. Il ne lui pose pas de questions et vice versa.**

6. Votre pharmacien répond-il aux questions que vous lui posez sur votre traitement (laser, injection) ?

oui, il répond non, il ne répond pas **Il ne lui pose pas la question, il préfère directement joindre son ophtalmologiste**

7. Votre pharmacien vous a-t-il expliqué l'importance des compléments alimentaires (oméga 3, vitamine E, vitamine C, ...) dans votre pathologie ?

oui non

Non, mais je l'ai senti attentif à mes explications

8. La prise en charge de votre DMLA par votre pharmacien vous paraît-elle satisfaisante ?
oui non

Oui

- Concernant votre qualité de vie

Evaluer selon : -non -un peu -beaucoup –incapable

1. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, à lire des petits caractères (annuaires, étiquettes de produits alimentaires) ? **Oui**

2. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire un journal ou un livre ?
Non

3. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire un journal écrit en grands caractères, ou pour lire les numéros sur un téléphone ? **Non**

4. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour reconnaître les gens quand ils sont proches de vous ? **Non**

5. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour voir des marches, un escalier ou des bordures de trottoir ? **Non**

6. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour lire les panneaux de signalisation routière, d'indicateurs de rue ou les enseignes de magasins ? **Non**

7. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour réaliser des travaux manuels de précision comme la couture, la menuiserie ? **Non**

8. Avez-vous des difficultés, même avec des lunettes, pour remplir un chèque ou un formulaire ? **Non**

- Concernant les aides

1. Avez-vous des aides techniques (éclairage, agrandisseurs, synthèse vocale, TV zoom) ?

oui non **Non**

Si oui, qui vous a aidé à les mettre en place : Pharmacien Ophtalmologue Seul
Autres

Si oui, lesquels :

2. Avez-vous des aides financières : oui non **Non**

Si oui, qui vous a aidé à les mettre en place : Médecin généraliste Pharmacien
Ophtalmologiste Seul

3. Avez-vous des aides humaines (infirmière à domicile, ergothérapeute, aide ménagère) :

oui non **Non**

4. Pensez-vous que votre prise en charge est optimale : oui non

Si non, que vous manque-t-il ? **Oui, c'est un traitement simple, il y a une bonne prise en charge.**

Ce questionnaire ne me permet pas de tirer de conclusions mais on peut cependant constater une volonté chez les patients de comprendre leur pathologie et d'améliorer leurs quotidiens avec les conseils divulgués par leur ophtalmologiste mais aussi par leur pharmacien.

Dans le cadre des nouvelles missions du pharmacien, l'article 38 de la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) définit les missions du pharmacien. L'une de ces missions est de contribuer aux soins de premiers recours, qui comprennent entre autres la prévention, le dépistage, la dispensation des médicaments et l'éducation pour la santé. Dans le cadre de la DMLA, le pharmacien d'officine a les possibilités de répondre pleinement à cette mission. Il joue de plus un rôle particulièrement important lors de la délivrance des compléments alimentaires.

2. Consultation : réalisation d'OCT

Dans un second temps, j'assiste à des consultations au près de l'ophtalmologiste qui réalise des OCT précédant l'injection du lendemain.

Au cours de ce moment j'ai pu interroger le spécialiste sur des points que j'avais abordé au cours de ma thèse et qui m'avais intrigué.

Voici les profils de patient que j'ai pu rencontrer au cours de la consultation.

Une femme âgée de 90 ans s'installe alors pour procéder à l'OCT, accompagnée de sa fille. Elle m'apparaît assez diminuée physiquement en raison de son grand âge certes (trouble de la concentration, de l'écoute). L'ophtalmologiste a alors du mal à réaliser son OCT. Sa fille lui apprend qu'elle a fait un AVC mi-septembre et qu'elle souffre d'une hémiparésie gauche.

L'hémiparésie est un déficit partiel de la force musculaire touchant la moitié droite ou gauche du corps. Il s'agit d'une sorte d'hémiplégie : paralysie, plus ou moins complète, atteignant la moitié du corps due à une lésion des centres nerveux commandant les mouvements.

Il est déconseillé de réaliser une injection de Anti-VEGF après un AVC de moins de 3 mois en raison du risque de récurrence. L'OCT n'a alors pas pu être réalisé et l'injection a été reportée.

Je décide alors d'interroger l'ophtalmologiste et de savoir :

-Comment se fait son choix entre les différents anti-VEGF (Lucentis® et Eylea®) ?

En première intention elle choisit le LUCENTIS®, selon elle «c'est le premier à avoir été sur le marché et il a fait ses preuves». EYLEA® est utilisé davantage pour les formes graves de DMLA, pour les décollements pigmentaires ou les vasculopathies polypoidales et en cas de résultats non satisfaisants avec le LUCENTIS®.

-De combien de temps espace-t-on la consultation et l'injection éventuelle ?

Elle réalise les consultations le mardi toute la journée et pratique les injections le mercredi matin. En principe il ne faut pas dépasser un délai de une semaine.

-Que pensez vous du débat Lucentis® versus Avastin® ?

Avastin® est réservé au milieu hospitalier, il a fait ses preuves dans des études comparatives face au Lucentis® mais il y a un problème de packaging, Il faudrait faire des unidoses pour le mettre en officine. Dans les pays où il n' y a pas de sécurité sociale, il est fréquemment utilisé, à suivre...

Une deuxième patiente âgée de 65 ans, a été diagnostiquée il y a moins de 1 mois. Elle vient en urgence car elle a ressenti une gêne oculaire .

Cette patiente est atteinte de l'œil droit, L'ophtalmologiste procède alors à l'OCT, la patiente doit fixer au centre de l'appareil la croix verte qui se présente à son œil. L'ophtalmologiste à l'aide d'un curseur fixe alors la cornée et déclenche la photographie.

Cette patiente souffre d'une vasculopathie polypoïdale. La vasculopathie polypoïdale est définie comme une prolifération vasculaire anormale issue de la vascularisation choroïdienne, fréquemment responsable de phénomènes exsudatifs et hémorragiques récidivants.

Son traitement diffère en certains points de celui des néovaisseaux choroïdiens de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

La patiente se verra administrée un Eylea® le lendemain, Cette dernière avec laquelle j'avais eu l'occasion de discuter interpelle alors l'ophtalmologiste sur le rôle des compléments alimentaires vendus en pharmacie.

L'ophtalmologiste confirme le rôle de ces derniers, d'après des études ils permettraient d'éviter l'atteinte du 2^{ème} œil. Cette patiente s'était vu conseiller par son pharmacien la prise de myrtille en ampoule mais l'ophtalmologiste lui a conseillé de prendre une formule plus complète en termes d'éléments (zinc, vit A, C, E) présents comme dans le PRESERVISION® par exemple .

Je décide d'interroger à nouveau l'ophtalmologiste

-La piqûre a t-elle un aspect psychologique sur le patient ? Il s'agit quand même d'une injection sur une zone de l'œil.

La piqûre peut représenter une crainte pour certains mais on les rassure en leur disant que c'est la BETADINE® qui est la plus douloureuse (sensation de brûlure). Avant l'injection on instille une goutte de chlorhydrate d'oxybuprocaine pour anesthésier l'œil puis on met la

bétadine, on procède à l'injection et on rince à l'eau distillée pour enlever la bétadine. En principe on réalise qu'une injection par séance si les 2 yeux sont atteints .

-Quelle est le nombre d'injections en moyenne que reçoit un patient par an ?

En moyenne 8 à 9 par an, à raison d'une tous les mois. On fait un bilan à 4 mois pour voir si il y a nécessité d'une injection et on avise. Soit on continue, soit on fait une pause thérapeutique. Chaque patient est unique

-Vous réalisez plusieurs clichés, à quoi correspondent t-ils ?

La première prise est plus longue, elle nécessite aux patients de fixer la croix verte que je leur indique au centre. Je leur instille une goutte de larmes artificielles qui leur permet de maintenir leur œil ouvert plus longtemps. Ensuite je réalise deux photographies (FO) courtes qui permettent d'obtenir une coupe transversale (356 coupes) et enfin deux dernières qui sont photoéblouissantes par autofluorescence.

La prise la plus longue évite de faire une angiographie (cette technique est donc moins invasive).

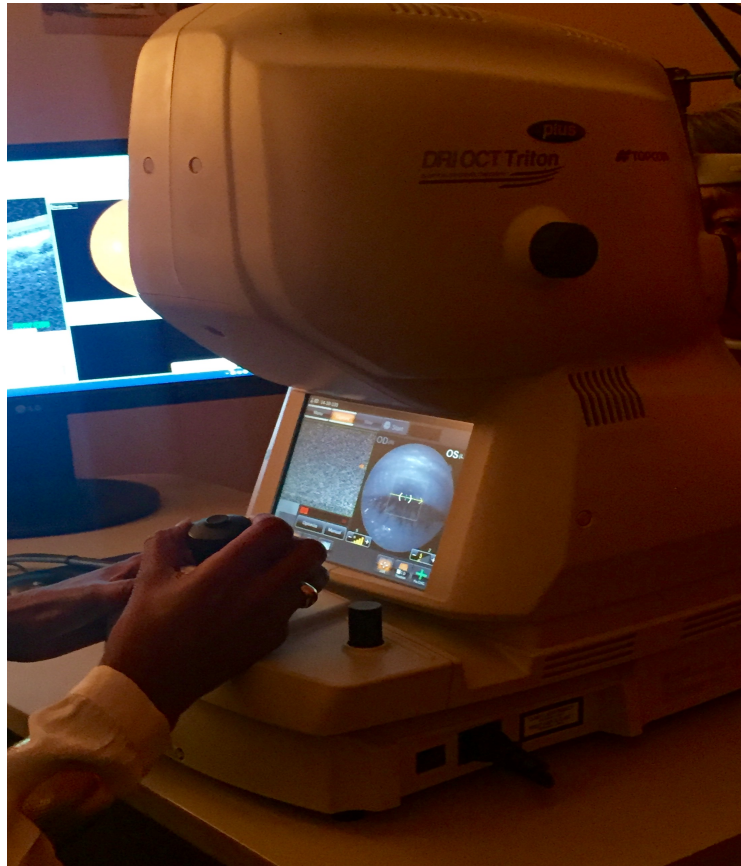


Figure 35: Réalisation d'un OCT

Une troisième patiente âgée de 73 ans, se présente alors, sa vue a baissé, elle a une vision trouble.

La patiente est assez angoissée, la spécialiste la rassure par des explications très claires, en lui définissant alors les examens qu'elle va réaliser. Dans un premier temps, elle procède à un fond d'œil. Elle observe la présence de points blancs que l'on nomme « drusen » mais aussi de néovaisseaux qui prolifèrent et qui vont donner un aspect boursoufflé à l'épithélium pigmentaire, on parle alors de kyste rétinien.

L'ophtalmologiste réalise alors son examen sur les 2 yeux, son diagnostic est le suivant : la patiente est atteinte de DMLA sur les 2 yeux.

La patiente apparaît un peu « désemparée », l'ophtalmologiste lui annonce que l'on traite sa pathologie via des injections intravitréennes, indolores sauf l'emploi de la BETADINE SCRUB® qui peut donner une sensation de brûlure et parfois chez certains patients, des kératites (sensation de grains de sables) qui peuvent se faire alors ressentir.

L'ophtalmologiste lui explique que sa pathologie s'est installée dans le temps, on parle au début de MLA puis de DMLA suite à l'épaississement de la rétine, provoquant un œdème et la prolifération des néovaisseaux.

Il va falloir procéder à des injections de la façon suivante : 3 injections coup sur coup à un mois d'intervalle, on va espacer de une semaine l'injection de l'autre œil.

On procède à un contrôle le 4^{ème} mois, soit on s'oriente vers une pause thérapeutique si les résultats sont bons, soit on continue..

Enfin, **une dernière patiente** a retenu mon attention, elle est **agée de 91 ans** , traité de DMLA. depuis 2010, elle a reçu 46 piqûres. Dans un premier temps, deux AVASTIN ® puis des LUCENTIS ®.

L'ophtalmologiste procède alors à l'OCT, fond d'œil ainsi que cartographie et compare les photographies avec celle de la dernière consultation.

Comme on peut le constater à la cartographie, l'épaisseur de la rétine (en rouge) a disparu , tout comme l'aspect boursoufflé de l'épithélium, il n'y a pas d'œdème , cette patiente est donc dispensée d'injections le lendemain.

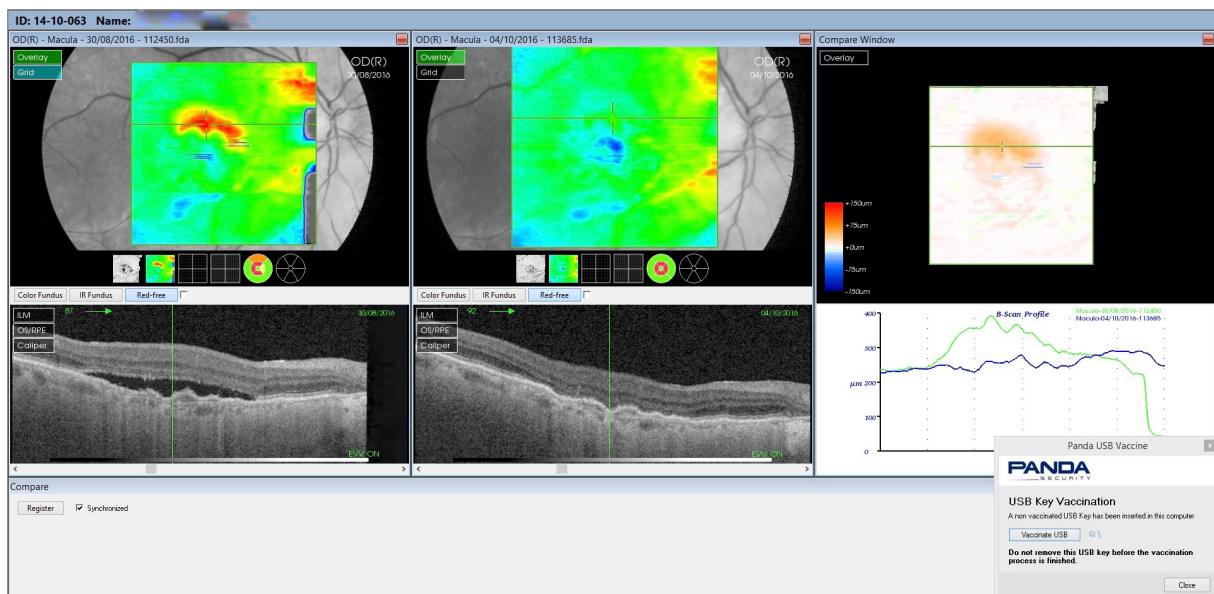


Figure 36: Résultats de l'OCT

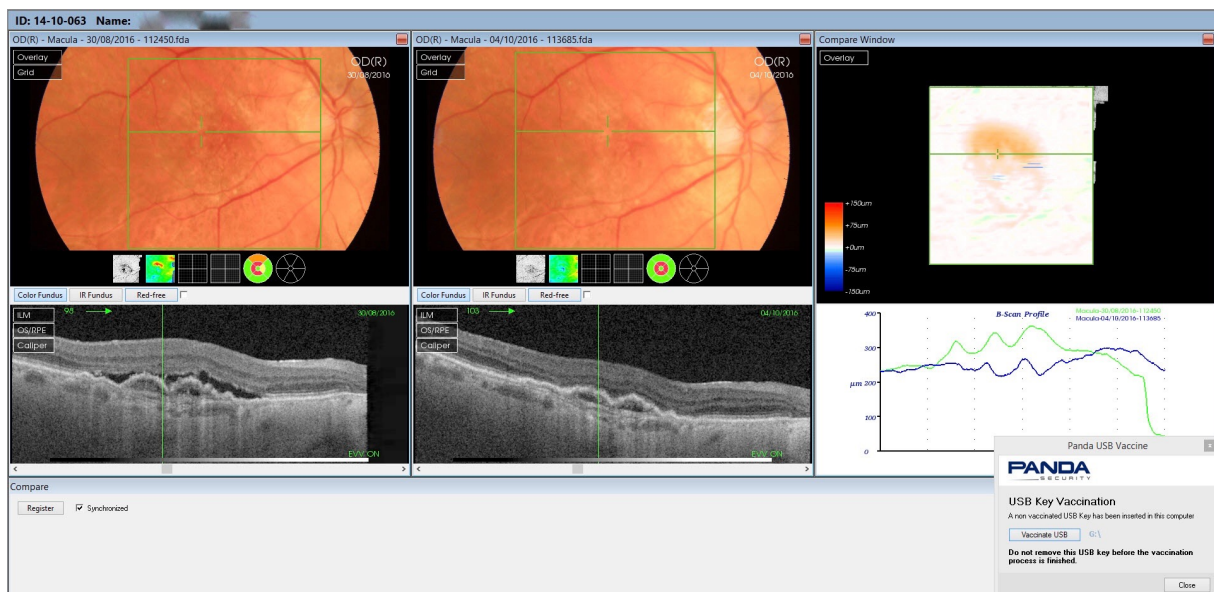


Figure 37: Fond d'oeil et Cartographie

B. Journée du mercredi 5 octobre

En ce mercredi après midi, je me rends au cabinet pour assister aux injections. Voici le déroulé de ces dernières.

1. Pré-opératoire

Il est demandé aux patients, le matin de l'injection, de prendre une douche moussante de BETADINE SCRUB® et d'instiller avant de venir au cabinet une goutte d'AZYTER®.

Les patients sont alors installés dans la salle d'attente, prêts à recevoir leurs injections. Les assistantes procèdent alors à l'instillation d'une goutte de chlorhydrate d'oxybuprocaine dans le but d'anesthésier la cornée. L'injection intravitréenne se fait en ambulatoire, au cabinet, dans une salle dédiée, il est impératif d'être accompagné car la conduite ne sera pas possible dans les suites immédiates de l'injection. Aucun bilan pré-opératoire n'est demandé et il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Pour assurer une asepsie optimale, l'IVT peut se pratiquer au bloc ou dans une salle répondant aux critères suivants :

- pièce aux murs et sols lisses, non encombrée, bien éclairée, entretenue régulièrement,
- présence d'un distributeur de produit hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains, d'une poubelle équipée pour le recueil des déchets d'activité de soins à risque infectieux et d'un collecteur à objet .

Pendant chaque procédure d'injection, il convient de limiter les turbulences aériennes dans la salle dédiée en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de conditionnement d'air (ventilo-convecteur, climatiseur à air pulsé) pouvant souffler sur la zone patient ou remettre en suspension les particules de poussière sont arrêtés.

Dans la salle d'IVT, le patient revêt une sur-blouse à usage unique non stérile et une charlotte.

L'ophtalmologiste est aidé par une assistante qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistante effectue une friction hydro alcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT. L'ophtalmologiste revêt une blouse propre, une charlotte et un masque chirurgical. Il procède à une désinfection chirurgicale de ses mains, puis met des gants chirurgicaux stériles.

2. L'injection

Je décide alors d'accompagner le premier patient dans la salle où il va subir son injection.

Si l'injection en elle-même ne dure que quelques secondes, le temps de passage en salle est de 10 minutes en moyenne.

Après avoir instillé l'anesthésique topique (collyre unidose: type oxybuprocaine ou tétracaïne), l'ophtalmologiste procède à la détersion initiale de la surface de la peau péri-oculaire du patient par la povidone iodée Scrub. Puis, il rince avec du sérum physiologique sans appuyer sur les paupières pour éviter les sécrétions de ces dernières et sèche avec des compresses stériles.

En principe, il faut badigeonner les paupières et les cils par de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5%. Après deux minutes de contact, on rince avec du sérum physiologique stérile.

Au plus près de l'acte, il y a alors la mise en place de la table opératoire de façon aseptique : champ de table stérile, coton-tiges, compresses et cupules stériles.

L'ophtalmologiste demande alors au patient d'ouvrir les 2 yeux et de regarder en bas vers ses pieds et injecte le produit.

Le but va être de piquer dans l'ora serrata (se trouvant à 4 mm du limbe), «on ne veut pas aller trop en avant car on se retrouverait dans le cristallin, trop en arrière dans la rétine qui risquerait de se décoller» m'a t-il confié. Il procède alors à une injection lente du produit et un retrait lent de l'aiguille. Puis il rince abondamment *via* la bétadine ophtalmique qui peut être irritante puis nettoie cette dernière avec du sérum physiologique.

L'assistante procède pour chaque à la réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique, en conservant les numéros de lot y compris celui de l'anti-angiogénique.

3. Post-opératoire

Il est impératif pour l'ophtalmogiste **de s'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté**. Une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT est recommandée.

Les patients ne ressortent pas forcément avec un un pansement oculaire.

Selon l'ophtalmologiste, l'anesthésiant doit être bien mis en avance pour que les patients ne ressentent pas la piqûre; la prescription d'antibiotique topique post-IVT est très discutée aujourd'hui et donc pas systématique, parfois on ne mets que des antiseptiques. La pratique est d'en mettre encore mais ce n'est pas nécessaire en réalité.

En ordonnance de sortie il est partisan de la IOPIDINE® mais il faut l'instiller 2 heures avant (durée d'action longue).

Il faut également 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 hydro-alcoolique.

Voici des exemples d'ordonnances de sorties.

**Docteur
Ophtalmologiste**

102, rue de – 7500 PARIS
Tél. :
Fax :

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Ancien chef de clinique – Assistant

Angiographies - OCT - Lasers - PDT - IVT - Chirurgie oculaire

PARIS, le vendredi 06 mai 2016

ORDONNANCE PRE et POST OPERATOIRE

▪ ***Le matin de l'intervention :***

Prendre une douche selon les modalités suivantes avec une solution moussante de
BETADINE SCRUB 4 % FI/125ml

- Mouiller soigneusement la tête, les cheveux et l'ensemble du corps sous la douche.
- Effectuer le lavage antiseptique en quatre temps :
 - Frotter la tête et les cheveux avec 10 ml de Betadine Scrub 4 % jusqu'à décoloration de la mousse. Ne pas rincer.
 - Frotter jusqu'à décoloration de la mousse le tronc et les membres supérieurs avec 10 ml de Betadine Scrub 4 % en insistant au niveau des aisselles et du nombril. Ne pas rincer.
 - Frotter jusqu'à décoloration de la mousse la région génitale et les membres inférieurs avec 10 ml de Betadine Scrub 4 %, en insistant au niveau des organes génitaux, du pli interfessier et entre les orteils. Ne pas rincer.
 - Rincer abondamment l'ensemble du corps.
- Renouveler les opérations de lavage en respectant le même protocole. Rincer puis sécher avec une serviette propre et mettre des vêtements propres.

AZYTER Collyre unidose : instiller dans l'œil à **injecter**.

- ***1 goutte au départ du domicile***
- ***1 goutte après l'injection (apporter la 2^{ème} unidose au cabinet)***
- ***puis 1 goutte matin et soir les 2 jours suivant l'injection***

IOPIDINE 1% Collyre unidose : instiller dans l'œil à **injecter**.

- ***1 goutte au départ du domicile***
- ***et apporter la 2^{ème} unidose au cabinet***

Ne pas arrêter un traitement éventuel pré existant.

75 4 00 000 0 - Membre d'une Association Autorisée - Le traitement des brevets de propriété intellectuelle est réservé

**Docteur
Ophtalmologiste**

102, rue- 75 PARIS
Tél. :
Fax :

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Chef de Clinique – Assistant

Ancienne attachée à la Clinique Ophtalmologique de Créteil

Angiographies - OCT - Lasers - PDT - IVT

Paris, le mercredi 05 octobre 2016

ORDONNANCE PRE et POST OPERATOIRE

▪ ***Le matin de l'intervention :***

Prendre une douche selon les modalités suivantes avec une solution moussante de BETADINE SCRUB 4 % FI/125ml

- Mouiller soigneusement la tête, les cheveux et l'ensemble du corps sous la douche.
- Effectuer le lavage antiseptique en quatre temps :
 - Frotter la tête et les cheveux avec 10 ml de Betadine Scrub 4 % jusqu'à décoloration de la mousse. Ne pas rincer.
 - Frotter jusqu'à décoloration de la mousse le tronc et les membres supérieurs avec 10 ml de Betadine Scrub 4 % en insistant au niveau des aisselles et du nombril. Ne pas rincer.
 - Frotter jusqu'à décoloration de la mousse la région génitale et les membres inférieurs avec 10 ml de Betadine Scrub 4 %, en insistant au niveau des organes génitaux, du pli interfessier et entre les orteils. Ne pas rincer.
 - Rincer abondamment l'ensemble du corps.
- Renouveler les opérations de lavage en respectant le même protocole. Rincer puis sécher avec une serviette propre et mettre des vêtements propres.

AZYTER Collyre unidose : instiller dans l'œil à **injecter**

- ***1 goutte au départ du domicile***
- ***1 goutte après l'injection (apporter la 2^{ème} dosette au cabinet)***
- ***puis 1 goutte matin et soir les 2 jours suivant l'injection***

▪ ***Et prendre au départ du domicile et 2 heures après l'intervention :***

Diamox : ½ comprimé

Diffu-k : 1 comprimé

Ne pas arrêter un traitement éventuel pré existant.

75 1 55 902 4 « Membre d'une Association Agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté »

**Docteur
Ophtalmologiste**

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Ancien chef de clinique – Assistant

Angiographies - OCT - Lasers - PDT - IVT - Chirurgie oculaire

102, rue – 75 PARIS
Tél. :
Fax :

PARIS, le vendredi 06 mai 2016

- VISMED Collyre unidoses : à instiller dans l'œil injecté 3 à 4 fois par jour

751 00 000 0 - Membre d'une Association pour la Défense des Intérêts des Patients et des Médecins

4. Commentaire des ordonnances de sorties

- Bétadine® scrub 4 % (povidone iodée) : lavage antiseptique pré et post opératoire.
- Azyter® (dihydrate d'azithromycine) : collyre antibiotique utilisé afin de prévenir toute infection bactérienne liée au geste invasif.
- Iopidine® 1 % (apraclonidine) : agoniste α_2 adrénergique qui permet de contrôler et prévenir les élévations post-chirurgicales de la pression intra oculaire.
- Mydriaticum® unidose (tropicamide) : bloque l'accommodation et relâche le corps ciliaire afin d'induire une dilatation de l'oeil (mydriase) utile à l'acte opératoire.
- Dacudose® (acide borique + borate de sodium) : solution pour bain et lavage oculaire ayant une action décongestionnante et légèrement antiseptique.
- Vismed® (Hyaluronate de sodium à 0,18 %) : Solution stérile pour usage ophtalmique topique
- Diamox® (acétazolamide) : inhibiteur de l'anhydrase carbonique, Traitement des hypertonies oculaires
- Diffu K® (chlorure de potassium) : Traitement des hypokaliémies

Il n'y a aucune interaction médicamenteuse sauf si le patient est allergique à l'iode (BETADINE®), a une contre-indication aux macrolides (AZYTER®), souffre de pathologie cardiovasculaire sévère (IOPIDIONE®) ou a un risque de glaucome aigu (MYDRIATICUM®).

Mon attitude sur la délivrance de cette ordonnance :

Je prendrai le soin de réécrire les posologies sur les boîtes et je préciserai au patient ce qu'il devrait emporter avec lui au centre. De mon côté, la commande du LUCENTIS® ou de l'EYLEA® se ferait au près du répartiteur. C'est un produit que la pharmacie ne stocke pas en raison de son coût élevé.

Un suivi ophtalmologique est nécessaire après l'injection.

Les patients savent qu'une douleur peut apparaître par la suite mais qu'il faut qu'ils se méfient de tout risque de complication, qu'ils n'hésitent pas à appeler le spécialiste en cas

de signe infectieux ou devant un symptôme d'endophtalmie (rougeur oculaire, douleur anormale).

Je préconiserai au patient de se laver correctement les mains avant et après utilisation des collyres. Je lui conseillerai d'éviter de toucher l'oeil et la paupière avec l'embout de la dosette ou du flacon et lui signalerai de jeter les dosettes de suite après l'utilisation.

Le patient a besoin d'être rassuré face à l'injection bien qu'il avoue la plupart du temps qu'il ne ressent rien au moment de l'injection.

Je l'inviterai à se rendre en avance au centre afin d'avoir tout son temps pour instiller les collyres et je lui préciserai qu'il serait bon qu'il se fasse accompagner pour le retour chez lui (taxi ou ambulance) .

C. Une nouvelle mission pour le pharmacien d'officine ? (34-35-48-50-57)

Le pharmacien d'officine peut d'abord **sensibiliser** en informant sa patientèle sur la DMLA, Il peut alors jouer un rôle de relais dans des campagnes. Il peut transmettre des informations, en particulier les premiers signes évocateurs de la maladie (sensation de manquer de lumière pour lire, diminution de l'acuité visuelle, métamorphopsie, scotome central) et la conduite à tenir en cas de problème (consultation en urgence d'un ophtalmologiste).

Le pharmacien peut aussi **mettre en garde** les sujets âgés de plus de 50 ans à se faire dépister et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque de DMLA. Il pourra également leur préconiser des mesures hygiéno-diététiques dont la plus importante est certainement l'arrêt du tabac, définit comme un facteur modifiable.

Enfin, le pharmacien d'officine pourra **encourager** les personnes atteintes de DMLA à surveiller leur fonction visuelle en leur expliquant le principe du test de la grille d'Amsler et l'intérêt d'une telle surveillance. En outre, de part sa proximité et sa capacité d'écoute, le pharmacien d'officine occupe une place privilégiée pour accompagner et soutenir les patients tout au long de leur prise en charge.

Le pharmacien doit alors s'assurer de l'autonomie de la personne (capacité à l'écoute et à la bienveillance du traitement).

Comme nous l'avons vu dans ce travail, le pharmacien dispose dans son officine de compléments alimentaires à visée oculaire, souvent méconnus des patients.

A l'officine, la délivrance de ces compléments alimentaires doit s'accompagner de conseils qui permettront aux patients de mieux adhérer à leur traitement préventif. Le pharmacien devra notamment rappeler les mesures hygiéno-diététiques à suivre qui sont valables quelque soit le stade de la pathologie. Face au scepticisme de certains patients qui pourrait les conduire vers un défaut d'observance, le pharmacien devra interroger les patients pour s'assurer qu'ils ont bien compris les risques de complications dues à la DMLA et surtout l'intérêt d'une supplémentation à base d'antioxydants.

Par ailleurs, le pharmacien devra s'assurer que les patients ne prennent pas conjointement un autre complément alimentaire, quelque soit son indication. Le cumul de compléments alimentaires est à proscrire afin d'éviter tout risque de surdosage. Le pharmacien devra également être vigilant avec les patients sous anticoagulant, dans la mesure où les acides gras de la famille des oméga-3 peuvent augmenter l'effet anticoagulant. Un avis médical est nécessaire afin d'ajuster si besoin le traitement.

Tout cela correspond bien évidemment aux missions énumérées dans l'article 38 de la loi HPST mais le pharmacien a aussi un rôle de convaincre son patient des effets réels de ses compléments sans ne se référer que aux chiffres.

Comme j'ai pu le constater lors de mon passage dans la salle d'attente voici les questions auxquelles j'ai pu être confronté :

- A quoi servent les compléments alimentaires? Personne ne m'en a jamais parlé ?

Le complément alimentaire joue un rôle de prévention de la DMLA. Il peut être utilisé en cas de forme précoce (maculopathie liée à l'âge) ou tardive (DMLA sèche ou humide) de la maladie.

- Les compléments alimentaires sont-ils efficaces ?

Les compléments alimentaires contiennent des vitamines et des minéraux ayant des propriétés antioxydantes. Une étude importante a montré qu'une prise quotidienne de vitamines et de zinc à hautes doses diminuait de 25% la probabilité pour les personnes à haut risque de développer une DMLA dans les 5 ans. Les compléments alimentaires, utilisant des doses de vitamines et de minéraux plus faibles, permettent de restaurer le statut en antioxydants (souvent déficitaire avec l'âge) et ainsi de lutter contre le stress oxydatif à l'origine du vieillissement de l'oeil, mais aussi de la DMLA.

Les compléments alimentaires contiennent également des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) et des acides gras de la famille des oméga-3 (DHA) qui exercent des fonctions importantes au niveau de la rétine et qui posséderaient un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA.

- Mon ophtalmologiste ne m'en a pas prescrit , existe-t-il des risques liés à la prise de ces compléments alimentaires ?

Les compléments alimentaires sont soumis à une réglementation. Les substances pouvant les composer sont définies, notamment les vitamines et minéraux pour lesquels des doses maximales journalières ont été établies. En France un système de surveillance leur est propre : la nutrivi-gilance.

- Pourquoi dois-je prendre un complément alimentaire alors que j'ai déjà un traitement avec des piqûres pour mon oeil malade ?

Le traitement que vous suivez pour votre oeil malade permet de stopper le développement des néovaisseaux au niveau de la rétine. Le complément alimentaire, quant à lui, va permettre de protéger de la DMLA votre deuxième oeil, c'est-à-dire celui qui n'est pas traité. L'atteinte du deuxième oeil est fréquente. Il est donc conseillé d'associer un traitement de la forme humide à la prise d'un complément alimentaire diminution de 20% d'atteinte du 2e oeil.

- Pourquoi leurs prix sont si élevés ?

Le prix des compléments alimentaires peut se justifier par plusieurs éléments : le processus élaboré de fabrication, la provenance d'oméga-3 des mers froides et l'exigence de qualité du produit fini. C'est une médication dite de « confort » qui est de moins en moins remboursé.

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons pu constater la gêne potentielle des patients liée à l'évolution de la DMLA mais aussi l'absence de traitement curatif disponible (en dehors des traitements anti-VEGF qui stabilisent la progression de la DMLA exsudative). Il semble alors opportun de mettre en place une stratégie à visée préventive *via* le dépistage autour de cette pathologie.

Cette pathologie devrait même prendre de l'ampleur si on prend en compte le vieillissement de la population et les départs en retraite massif des professionnels de santé.

Les multiples études qui ont été menées et celles à venir, ont permis de mettre en évidence les facteurs de risques environnementaux et génétiques de la DMLA, permettant ainsi de pouvoir cibler la population à risque.

La connaissance de ces éléments doit permettre de dépister et débiter les traitements le plus précocement possible, afin d'optimiser la prise en charge des patients à risque ou atteints de DMLA.

Il serait alors peut être intéressant d'améliorer la communication entre ophtalmologiste et pharmacien, dans le but de sensibiliser ce dernier aux pathologies oculaires, notamment la DMLA.

Le pharmacien d'officine est un acteur indispensable dans la prévention des pathologies chroniques telles que la DMLA. Il présente en effet de nombreux atouts, parmi lesquels sa proximité géographique, son accessibilité, sa disponibilité (sans rendez vous), sa relation de confiance avec les patients.

De nouvelles études sont en cours, et vont probablement permettre d'améliorer la qualité de vie des patients; en attendant que ces nouveaux traitements soient disponibles, il est nécessaire qu'il y ait une coordination de soins entre les professionnels de santé pour optimiser le dépistage et la prévention de la DMLA. Elles restent les deux grands axes pour lutter contre cette dégénérescence et le handicap visuel qui en résultent.

Bibliographie

A

1. ANSM. Rappel sur les risques et précautions d'emploi de la fluoresceine injectable - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2004.
2. AREDS 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. Arch Ophthalmol. oct 2001;119(10):1417-1436.
3. AREDS Research Group. A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. Arch Ophthalmol. nov 2005;123(11):1570-1574.
4. Association DMLA : www.association-dmla.com

B

5. Behar-Cohen, F., Kowalczyk, L., Keller, N., Savoldelli, M., Azan, F. et Jeanny, J.C. Anatomie de la rétine. EMC (Elsevier Masson SAS). [En ligne] 2016. Ophtalmologie, 21-003- C-40.
6. Bernard, J.A. et Offret, G. Oeil humain. Encyclopédie Universalis. [En ligne] <http://www.universalis-edu.com>.
7. Biousse V, Bousser M-G, Gaudric A. Dégénérescence Maculaire Liée à l'âge et Risque d' Accident Vasculaire Cérébral. J Fr Ophtalmol. janv 2008;31(1):111-125.
8. Bonnel S, Mohand-Said S, Barale PO, Nicola RD, Sahel J-A. Pathologies rétinienne d'origine héréditaire et DMLA : nouvelles perspectives thérapeutiques. 2008;27(6):623- 633.
9. Borbat, V. Grille d'Amsler. Lettre de l'association DMLA. 2009, 18.
10. Bonne, C. et Muller, A. Rôle du stress oxydant dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Journal français d'ophtalmologie. 2000, 23, pp. 835-840.
11. Briac Le Lous. Tableaux ANC. [En ligne] [Consulté : juin 2016.] www.nutritionexpertise.fr.
12. Brousseau, A.C., Robert, P.Y. et Beneytout, J.L. Stress oxydatif et DMLA. Pratiques en nutrition. 2007, 11, pp. 15-23

C

13. Chaine G, Rohart C. Épidémiologie et facteurs de risque de la DMLA. Journal français d'ophtalmologie. 2007, vol. 30.
14. Cong R, Zhou B, Sun Q, Gu H, Tang N, Wang B. Smoking and the Risk of Age-related Macular Degeneration: A Meta-Analysis. Annals of Epidemiology. août 2008;18(8):647- 656.
15. Couasnon et al. Prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. J Pharm Clin. 2009;2(29):61- 87.
16. Cohen, S.Y. et Girmens, J.F. DMLA : les traitements à venir. Journal français d'ophtalmologie. 2011, 34, pp. 498-501.
17. Coscas, G., Coscas, F., Zourdani, A. et Soubrane, G. Tomographie par cohérence optique et DMLA. Journal français d'ophtalmologie. 2004, 27, pp. 3S7-3S30.

D

18. Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, et al. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. Ophthalmic Epidemiol. sept 2001;8(4):237- 249.
19. Delcourt C, Carrière I, Ponton-Sanchez A, et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: The pathologies oculaires liées à l'âge (pola) study. Arch Ophthalmol. 1 oct 2001;119(10):1463- 1468.

E

20. Evans J. Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis. Eye (Lond). juin 2008;22(6):751- 760.

F

21. Flament J. *Ophthalmologie : pathologie du système visuel*. Paris : Masson, 2002. XXI-358 p.

G

22. Galan, G. et Bontemps, F. La DMLA. Le moniteur des pharmacies, cahier II formation. 2009, 2769.
23. Group, Age-Related Eye Disease Study Research. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a casecontrolstudy. AREDS report n°22. Archives of Ophthalmology. 2007, 125, pp. 12251232.

H

24. Hamard, H. et Dufier, J.L. Fiche technique : Rôle du pharmacien face aux affectionsoculaires. Paris : Cespharm, 2008.
25. HAS. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Méthode « recommandations pour la pratique clinique ». 2012 Juin.
26. HAS. [en ligne]. Disponible sur www.has-sante.net (consulté le 25 juillet 2016)
27. Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SECM, Graydon R, Fletcher AE, Chan W, et al. Cardiovascular Disease and Hypertension Are Strong Risk Factors for Choroidal Neovascularization. Ophthalmology. juin 2008;115(6):1046- 1052.

I

28. INSEE. Fiches thématiques. Les personnes âgées. 2005.
29. Inserm. DMLA dégénérescence maculaire liée à l'âge. Avril 2013

K

30. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Yates JRW, Bradley M, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol. 1 janv 2006;90(1):75-80.
31. Klein R, Deng Y, Klein BEK, Hyman L, Seddon J, Frank RN, et al. Cardiovascular Disease, its Risk Factors and Treatment, and Age-related Macular Degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study. Am J Ophthalmol. mars 2007;143(3):473-483.
32. Kramer M, Mimouni K, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Comparison of fluorescein angiography and indocyanine green angiography for imaging of choroidal neovascularization in hemorrhagic age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol. avr 2000;129(4):495-500.

L

33. Laboratoire Novartis. DMLA. [En ligne] [Citation : 25 Juin 2016] www.dmlainfo.fr.
34. Laroche France. Intérêts et limites des compléments alimentaires dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. [GRENOBLE]: GRENOBLE; 2010.
35. Le site santé du Ministère des affaires sociales et de la santé. Questions-réponses sur les compléments alimentaires. [En ligne]
36. Leveziel, N., Delcourt, C., Zerbib, J., Dollfus, H., Kaplan, J., Benlian, P., Coscas, G., Souied, E.H. et Soubrane, G. Epidémiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Journal français d'ophtalmologie. 2009, 32, pp. 440-451.
37. Leveziel, N., Querques, G. et Souied, E. Génétique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Réflexions ophtalmologiques. 2010, 136, pp. 7-10.
38. Le Tien V. Epidémiologie de la DMLA. Réalités ophtalmologiques. mai 2013;(203):12-14.
39. Le Tien V. Prévention de la DMLA en 2009. 2009;(203).

M

40. Mardin Christian. Age-Related Macular Degeneration. 2002.

N

41. Nicolas CM, Robman LD, Tikellis G, Dimitrov PN, Dowrick A, Guymer RH, et al. Iris colour, ethnic origin and progression of age-related macular degeneration. Clin Experiment Ophthalmol. déc 2003;31(6):465-469.

P

42. Parier, V. et Soubrane, G. La dégénérescence maculaire liée à l'âge. La Revue de médecine interne. 2008, 29, pp. 215-223.

43. Prévost, G., Zézima, F. et Donati, A. Les aides visuelles. Lettre de l'association DMLA.2007, 13.

R

44. Regillo, CD., Brown, DM., Abraham, P., Yue, H., Lanchulev, T., Schneider, S. et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : PIER Study year 1. American journal of ophthalmology. 2008,145, pp. 239-248.

45. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). Optometry. avr 2004;75(4):216-230.

46. Richer S, Devenport J, Lang JC. LAST II: Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. Optometry. mai 2007;78(5):213-219.

47. Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S., Boyer, D.S., Kaiser, P.K., Chung, C.Y., Kim, R.Y. et MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. The New England Journal of Medicine. 2006, 355, pp. 1419-1431.

S

48. Sin HPY, Liu DTL, Lam DSC. Lifestyle modification, nutritional and vitamins supplements for age-related macular degeneration. Acta Ophthalmol. févr 2013;91(1):6-11.
49. Souied, E. Mise au point : La dégénérescence maculaire liée à l'âge. Le quotidien du médecin. 2009, 8495.
50. Souied, E., Le Tien, V., Coscas, G. et Soubrane, G. Vers la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Journal français d'ophtalmologie. 2007, 30, pp. 449-455.
51. Souied E, Cohen SY, Korobelnik JF, Sahel JA, Dumas J, Leveziel N, et al. 155 Constitution d'une banque d'ADN française de patients atteints de DMLA. Journal Français d'Ophtalmologie. avr 2008;31, Supplement 1:61.
52. Soubrane, G. Les DMLAs, Société Française d'Ophtalmologie. Paris : Elsevier Masson,2007.

T

53. Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK, Knudtson MD. Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. mai 2004;122(5):750-757.
54. TOUZEAU O., COSTANTINI E., MONTARD R., BORDERIE V., LAROCHE L. Analyses statistiques de l'acuit. visuelle. EMC (Encyclopédie Médico-Chirurgicale)-Ophtalmologie, 2009, p. 21-030-A-12.

V

55. Vidal « eVIDAL » [en ligne]. Disponible sur www.evidal.net (consulté le 25 juillet 2016)

Z

56. ZANLONGHI X. L'.chelle ETDRS: la référence dans la mesure de l'acuité visuelle dans la DMLA. Laboratoire Novartis, 2002.
57. Zerbib J. Analyse des facteurs épidémiologiques dans la DMLA exsudative dans la population française.2010.

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 les 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.

CONQUET Charles, 2016

Prise en charge de patients atteints de DMLA en Ile de France : Vers une nouvelle mission pour le pharmacien d'officine ?

La DMLA est la première cause de malvoyance dans les pays développés après 55 ans, et sa prévalence ne cesse d'augmenter. Il est important de dépister cette pathologie précocement afin de pouvoir débiter les traitements et la surveillance au stade précurseur de la maladie. De nombreux facteurs de risque, constitutionnels et environnementaux, ont été identifiés, mais des incertitudes demeurent quant aux mécanismes impliqués dans la survenue de la DMLA. Au cours de ces dernières années, le diagnostic et le traitement de la DMLA se sont enrichis de nouvelles techniques d'imagerie rétinienne (tomographie en cohérence optique) et surtout de nouveaux médicaments (les anti-angiogéniques). La micronutrition, quant à elle, a connu une progression importante depuis 2001, date de l'étude AREDS. De nombreux compléments alimentaires, revendiquant la prévention du vieillissement oculaire, sont en vente à l'officine

Mots-clés : DMLA atrophique, DMLA exsudative, Anti-angiogéniques, Compléments alimentaires, Pharmacien d'officine

Medical care for patients suffering from AMD in Ile de France. Towards a new mission for the pharmacist in retail pharmacies ?

AMD is the leading cause of visual impairment in developed countries in the 55+ age group, and its prevalence keeps increasing. It is important to detect this disease at an early stage in order to begin treatment and monitoring at a precursor stage of the disease. Many risk factors, both constitutional and environmental, have been identified, but uncertainties remain about the mechanisms involved in the outbreak of AMD. In the recent years, the diagnosis and treatment of AMD have been enhanced with new retinal imaging techniques (optical coherence tomography) and most importantly new drugs (antiangiogenesis). Meanwhile, micronutrition, grew significantly since 2001, when the AREDS study was conducted. Many food supplements, supposed to prevent eye aging, are on sale at pharmacies.

Keywords : Atrophic AMD, Oxidative AMD, Antiangiogenesis, Food supplements, Pharmacist

Laboratoire de Chimie Thérapeutique

Université de Limoges, Faculté de Pharmacie

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

