



HAL
open science

La dégénérescence maculaire liée à l'âge et sa prévention : l'essor de la micronutrition

Cindy Binot

► **To cite this version:**

Cindy Binot. La dégénérescence maculaire liée à l'âge et sa prévention : l'essor de la micronutrition. Sciences pharmaceutiques. 2013. hal-01732100

HAL Id: hal-01732100

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732100>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2013

FACULTE DE PHARMACIE

**La dégénérescence maculaire liée à l'âge et
sa prévention : l'essor de la micronutrition**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 2 mai 2013

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Cindy BINOT**

née le 25 décembre 1987 à Neufchâteau (88)

Membres du Jury

Président : M. François BONNEAUX, Maître de Conférences

Juges : M. Patrick MENU, Professeur
M. Dominique NOTTER, Maître de Conférences Honoraire
Mme Elisabeth CRANSAC, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon Président et Directeur de thèse,

Monsieur François BONNEAUX

Maître de Conférences en Chimie thérapeutique

Faculté de Pharmacie de Nancy

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail puis de présider ce jury de thèse.

Je tenais à vous remercier pour votre disponibilité, votre gentillesse ainsi que pour vos conseils et corrections qui m'ont permis de finaliser ce travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mes juges,

Monsieur Patrick MENU

Professeur de Physiologie

Faculté de Pharmacie de Nancy

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre de ce jury

Veillez trouver dans ce document l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur Dominique NOTTER

Maître de Conférences Honoraire en Biologie cellulaire

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver dans ce document l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Madame Elisabeth CRANSAC

Docteur en Pharmacie à Guénange

Qui m'a fait le plaisir de participer à ce jury.

Je tenais à vous remercier pour votre accueil sympathique au sein de votre équipe officinale. J'ai apprécié travailler à vos côtés.

Veillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

A mes parents,

A ma sœur Emílie,

Sommaire

Liste des figures	6
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	10
Introduction.....	11
Chapitre 1 : L'œil humain et ses pathologies liées à l'âge.....	13
I. Quelques rappels sur l'anatomie de l'œil	13
1. Le globe oculaire	13
1.1. Les tuniques du globe oculaire	14
1.1.1. La tunique fibreuse	14
1.1.2. La tunique uvéale	15
1.1.3. La rétine	15
1.1.3.1. L'histologie de la rétine.....	15
1.1.3.2. La vascularisation de la rétine	20
1.1.3.3. La macula, une zone particulière de la rétine.....	21
1.2. Les milieux transparents du globe oculaire	23
1.2.1. L'humeur aqueuse	23
1.2.2. Le cristallin	23
1.2.3. Le corps vitré	23
2. Les annexes oculaires.....	23
2.1. La conjonctive.....	23
2.2. Les paupières.....	24
2.3. Le système lacrymal	24
2.4. Les muscles oculomoteurs	24
II. Les principales pathologies oculaires liées à l'âge	25
Chapitre 2 : La dégénérescence maculaire liée à l'âge, une pathologie complexe	27
I. La dégénérescence maculaire liée à l'âge, une pathologie multifactorielle et polygénique	28
1. Les facteurs de risque constitutionnels	28
1.1. L'âge	28
1.2. Le sexe	29
1.3. L'origine ethnique	30
1.4. Les facteurs de risque oculaires	30

1.5.	Les facteurs génétiques	30
2.	Les facteurs de risque environnementaux.....	31
2.1.	Le tabagisme.....	32
2.2.	L'alimentation.....	33
2.3.	Les facteurs cardio-vasculaires et métaboliques.....	33
2.4.	Autres facteurs d'origine environnementale	34
II.	La dégénérescence maculaire liée à l'âge, une pathologie chronique et évolutive	34
1.	La maculopathie liée à l'âge.....	35
1.1.	Les drusen.....	35
1.2.	Les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien	36
1.3.	Les symptômes	37
2.	La dégénérescence maculaire liée à l'âge	37
2.1.	La dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique	37
2.1.1.	Les lésions caractéristiques	37
2.1.2.	Les symptômes	38
2.2.	La dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative	40
2.2.1.	Les lésions caractéristiques	40
2.2.2.	Les symptômes	42
III.	La pathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge	42
1.	Le stress oxydatif.....	43
1.1.	Le stress oxydatif au niveau de la rétine	43
1.2.	Le stress oxydatif et la dégénérescence maculaire liée à l'âge	44
2.	Les autres mécanismes pathogéniques impliqués dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge ..	45
2.1.	Le métabolisme des lipides	46
2.2.	L'inflammation	46
2.3.	L'angiogenèse.....	46
IV.	Le diagnostic de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.....	47
1.	Le syndrome maculaire	47
2.	La mesure de l'acuité visuelle	48
3.	L'examen du segment antérieur et du fond d'œil en biomicroscopie.....	49
4.	L'angiographie à la fluorescéine	49
5.	L'angiographie au vert d'indocyanine.....	51
6.	La tomographie en cohérence optique.....	52
7.	La prise en charge diagnostique des différentes formes cliniques	53
V.	Les traitements et le suivi de la dégénérescence maculaire liée à l'âge	56
1.	Les traitements antiangiogéniques.....	56

1.1.	Les molécules disponibles	57
1.2.	Les modalités de l'injection intravitréenne	61
1.3.	Les effets indésirables des médicaments antiangiogéniques.....	61
1.4.	Les contre-indications des médicaments antiangiogéniques.....	62
1.5.	Les critères de suspension et d'arrêt des traitements antiangiogéniques.....	62
2.	La photothérapie dynamique.....	63
3.	La photocoagulation directe au laser.....	64
4.	La chirurgie.....	64
5.	Les nouvelles perspectives thérapeutiques	64
6.	Le suivi des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge	65
VI.	Les aides visuelles disponibles en cas de malvoyance	66
1.	La rééducation basse vision	66
2.	Les équipements optiques	68
3.	L'aménagement du domicile.....	69
Chapitre 3 : La prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.....		71
I.	L'information du grand public.....	72
1.	L'association DMLA	72
2.	Les campagnes nationales d'information	73
2.1.	Les « Journées DMLA »	74
2.2.	Les campagnes nationales de sensibilisation	75
II.	Les recommandations hygiéno-diététiques	77
III.	Le dépistage de la dégénérescence maculaire liée à l'âge	79
1.	Définition	79
2.	Pertinence du dépistage de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.....	80
3.	Le dépistage de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en pratique	81
IV.	La micronutrition	83
1.	L'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study).....	83
1.1.	Présentation de l'étude AREDS (rapport n°8)	83
1.2.	Résultats de l'étude AREDS	85
1.3.	Quelques notions sur les nutriments de l'étude AREDS.....	88
1.3.1.	La vitamine C	88
1.3.2.	La vitamine E.....	89
1.3.3.	Le β -carotène.....	89
1.3.4.	Le zinc	90
1.4.	Conclusion	91

2.	La lutéine et la zéaxanthine	91
2.1.	Généralités	91
2.2.	Rôles de la lutéine et de la zéaxanthine au niveau de la rétine	92
2.3.	Intérêt d'une supplémentation en lutéine et zéaxanthine	93
2.3.1.	Effet protecteur du pigment maculaire vis-à-vis de la DMLA	93
2.3.2.	Etudes évaluant l'intérêt d'une supplémentation en lutéine.....	94
2.3.2.1.	L'étude LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial)	94
2.3.2.2.	L'étude CARMA (Carotenoids with Coantioxydants in Age-Related Maculopathy).....	95
2.3.3.	Conclusion	96
3.	Les acides gras polyinsaturés oméga-3	96
3.1.	Généralités	96
3.2.	Rôles du DHA au niveau de la rétine	98
3.3.	Intérêt des acides gras oméga-3 dans la prévention de la DMLA	99
3.3.1.	Quelques données épidémiologiques	99
3.3.2.	Conclusion	100
4.	La micronutrition en pratique.....	100
4.1.	Proposition d'un schéma de supplémentation	100
4.2.	Les compléments alimentaires.....	102
4.2.1.	Généralités.....	102
4.2.2.	Les compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA.....	103
4.2.2.1.	Les constituants des compléments alimentaires.....	103
4.2.2.2.	Les doses utilisées dans les compléments alimentaires	104
4.2.2.3.	Les labels de qualité des compléments alimentaires	104
V.	L'auto-surveillance de la fonction visuelle	105
VI.	Le rôle du pharmacien d'officine.....	106
1.	Principales interventions du pharmacien pour prévenir la DMLA.....	107
2.	Conseils lors de la délivrance des compléments alimentaires.....	107
	Conclusion	111
	Annexe 1 : Le test de Fagerström	113
	Annexe 2 : La vitamine C.....	115
	Annexe 3 : La vitamine E	116
	Annexe 4 : Le β-carotène.....	117
	Annexe 5 : Le zinc.....	118
	Annexe 6 : La lutéine et la zéaxanthine	119

Annexe 7 : Les acides gras oméga-3120

Annexe 8 : Les compléments alimentaires à visée oculaire121

Bibliographie123

Liste des figures

Figure 1 : Coupe sagittale du globe oculaire (1)	14
Figure 2 : Coupes histologique (a) et schématiques (b et c) d'une rétine (4)	16
Figure 3 : Schéma d'un bâtonnet et d'un cône (5)	19
Figure 4 : Fond d'œil mettant en évidence la macula (7)	21
Figure 5 : Les différentes zones de la région maculaire (fond d'œil et coupe) (8)	22
Figure 6 : Fond d'œil mettant en évidence des drusen séreux (28)	36
Figure 7 : Fond d'œil mettant en évidence une zone d'atrophie (28).....	38
Figure 8 : Scotome central (29).....	39
Figure 9 : Métamorphopsies (29)	39
Figure 10 : Fond d'œil mettant en évidence une DMLA exsudative avec hémorragie maculaire (28)	40
Figure 11 : Schématisation des mécanismes intriqués pour la pathogénie du stress oxydatif au niveau de la couronne fovéale des bâtonnets au cours du vieillissement et des premiers stades de la DMLA. (PhR : Photorécepteur ; EP : épithélium pigmentaire ; AGPI : acide gras polyinsaturés) (31).....	45
Figure 12 : Grille d'Amsler, aspect normal (34).....	47
Figure 13 : Grille d'Amsler, aspect perçu par un patient en cas de métamorphopsies et de scotome central (34).....	47
Figure 14 : L'échelle ETDRS (36).....	48
Figure 15 : Cliché d'angiographie au temps précoce : hyperfluorescence des néovaisseaux choroïdiens (28).....	51
Figure 16 : Cliché d'angiographie au temps	51
Figure 17 : Angiographie au temps précoce : les néovaisseaux choroïdiens ne sont pas visibles (28)	51

Figure 18 : Angiographie au temps tardif : hyperfluorescence des néovaisseaux choroïdiens (28)	51
Figure 19 : Coupe d'OCT normale (EP-MB-CC : Epithélium Pigmentaire - Membrane de Bruch- Choriocapillaire) (38).....	53
Figure 20 : Coupe d'OCT pathologique mettant en évidence un soulèvement rétinien (38) ...	53
Figure 21 : Stratégie diagnostique de la DMLA (35).....	55
Figure 22 : Affiches des campagnes nationales d'information et de dépistage de la DMLA de 2011 (à gauche) et de 2012 (à droite) (59; 60).....	74
Figure 23 : Annonce presse de la campagne de sensibilisation sur la DMLA (62)	76
Figure 24 : Probabilités estimées de progression vers une DMLA avancée en fonction des traitements pour les patients des catégories 3 et 4 (68).....	86
Figure 25 : Probabilités estimées de baisse de l'acuité visuelle en fonction des traitements pour les patients des catégories 3 et 4 (68).....	87
Figure 26 : Molécule de vitamine C (69)	88
Figure 27 : Molécule de vitamine E (69)	89
Figure 28 : Molécule de β -carotène (31)	90
Figure 29 : Molécule de vitamine A (69).....	90
Figure 30 : Molécules de lutéine et de zéaxanthine (31).....	92
Figure 31 : Molécules de l'acide α -linoléique (C18 : 3n-3 / en haut) et de l'acide linoléique (C18 : 2n-6 / en bas) (32)	97
Figure 32 : Molécule de l'acide docosahexaénoïque (DHA) (C22 : 6n-3) (32)	97

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de la DMLA en fonction de l'âge (étude EUREYE)	28
Tableau 2 : Incidence de survenue de DMLA à trois ans en fonction de l'âge (étude POLA)	29
Tableau 3 : Les trois niveaux de prévention et leurs applications dans le cadre de la DMLA (56)	71
Tableau 4 : Principales différences entre test de dépistage et examen diagnostique (67)	79
Tableau 5 : Pertinence du dépistage de la DMLA d'après les critères définis par l'Anaes (67)	81
Tableau 6 : Classification simplifiée de l'étude AREDS (35)	84
Tableau 7 : Les différents groupes de traitement de l'étude AREDS (68)	84
Tableau 8 : Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS exprimés en milligramme (UI : Unité Internationale) (31)	85
Tableau 9 : Doses journalières maximales (DJM) des vitamines et des minéraux entrant dans la composition des compléments alimentaires (84)	104
Tableau 10 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine C (87)	115
Tableau 11 : Teneur en vitamine C de certains fruits et légumes crus (87)	115
Tableau 12 : Teneur en vitamine C de certains aliments cuits (87)	115
Tableau 13 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine E (88)	116
Tableau 14 : Principales sources alimentaires de vitamine E et leur teneur (89)	116
Tableau 15 : Principales sources alimentaires de β -carotène et leur teneur (89)	117
Tableau 16 : Apports nutritionnels conseillés en zinc (88)	118
Tableau 17 : Principales sources alimentaires de zinc et leur teneur (89)	118
Tableau 18 : Apports nutritionnels conseillés en DHA et en EPA pour un adulte (90)	120
Tableau 19 : Teneur en acides gras oméga-3 de certaines espèces de poissons (91)	120

Tableau 20 : Principaux compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA
(92) - Partie 1..... 121

Tableau 21 : Principaux compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA
(92) - Partie 2..... 122

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CFH	Complement factor H - facteur H du complément
DHA	Acide docosahexaénoïque - acide gras appartenant à la famille des oméga-3
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study - échelle permettant d'évaluer l'acuité visuelle
HAS	Haute autorité de santé
MLA	Maculopathie liée à l'âge
OCT	Optical coherence tomography - tomographie en cohérence optique
OMS	Organisation mondiale de la santé
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor - facteur de croissance vasculaire endothélial

Introduction

Depuis quelques années, nous entendons souvent parler de DMLA. Mais que se cache-t-il exactement derrière cette abréviation ? DMLA signifie précisément Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age. Il s'agit d'une maladie dégénérative d'évolution chronique qui affecte la partie centrale de la rétine appelée macula. Elle se manifeste généralement après l'âge de 50 ans, l'âge étant le principal facteur de risque. D'autres facteurs d'origine constitutionnelle et environnementale sont impliqués dans sa survenue. La DMLA est à l'origine d'une baisse de la vision centrale qui survient plus ou moins rapidement selon la forme clinique incriminée : atrophique ou exsudative. La qualité de vie des patients peut alors se dégrader sérieusement en peu de temps. Il est donc important de diagnostiquer précocement la DMLA afin de mettre en place un suivi et/ou un traitement approprié. Ces dernières années, les patients ont pu bénéficier des nombreux progrès réalisés dans les domaines de l'imagerie rétinienne et des traitements de la forme exsudative. Malheureusement, la forme atrophique ne dispose d'aucun traitement spécifique. Une rééducation de type basse vision ainsi que des aides optiques peuvent tout de même être proposées aux patients malvoyants souffrant de DMLA atrophique.

La DMLA représente la première cause de malvoyance après l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés. En France, plus de 600 000 personnes seraient touchées mais en raison du vieillissement de la population, l'incidence devrait s'amplifier. Nous serons alors amenés à prendre en charge à l'officine de plus en plus de personnes atteintes de DMLA.

Pour faire face aux conséquences visuelles handicapantes et au développement croissant de la DMLA, considérée aujourd'hui comme un problème de santé publique, des mesures préventives doivent être mises en place. Les campagnes nationales d'information et de dépistage, ne seraient-ce que par des messages radios ou télévisuels, ont permis de faire connaître la DMLA auprès du grand public et d'inciter les personnes de plus de 55 ans à se faire dépister. La diffusion de recommandations d'ordre hygiéno-diététique semble également nécessaire dans la mesure où la nutrition joue un rôle dans la DMLA. De nombreux travaux se sont en effet intéressés aux effets protecteurs ou au contraire délétères de l'alimentation et

de certains nutriments sur le développement de la DMLA. Il apparaît alors que la prise de certains vitamines et minéraux antioxydants, de certains caroténoïdes et d'acides gras de la famille des oméga-3 puisse prévenir la DMLA. Ces travaux ont conduit à l'essor de la micronutrition suite à la commercialisation de nombreux compléments alimentaires à visée oculaire.

Ce document se compose de trois chapitres. Le premier chapitre rappelle quelques notions relatives à l'anatomie de l'œil et de la rétine ainsi que les principales pathologies oculaires liées à l'âge. Le second chapitre est entièrement consacré à la DMLA, il permettra de découvrir quels sont ses facteurs de risque, son évolution et ses symptômes, sa pathogénie, sa stratégie diagnostique, ses traitements et enfin les aides disponibles en cas de malvoyance. Le troisième chapitre s'intéresse à la prévention de la DMLA et présente les mesures préventives disponibles notamment les moyens d'information du grand public, les recommandations hygiéno-diététiques, le dépistage, la micronutrition et l'auto-surveillance de la fonction visuelle. Il déterminera également les interventions possibles du pharmacien dans le cadre de la prévention de la DMLA et les conseils à donner lors de la délivrance des compléments alimentaires à l'officine.

Chapitre 1 : L'œil humain et ses pathologies liées à l'âge

L'œil est l'organe de la vision, il nous renseigne sur les formes, les couleurs, les reliefs et les distances. Il nous apporte donc un grand nombre d'informations qui nous permet d'évoluer dans notre environnement. Le principe de la formation d'une image est plutôt simple : l'œil reçoit des signaux lumineux, il les focalise sur la rétine puis les transforme en messages nerveux qui seront interprétés par le cerveau ; toutefois la structure et la physiologie de l'œil sont complexes. Les différents éléments qui composent l'œil présentent chacun une fonction bien précise. La rétine en particulier, a un rôle majeur, elle convertit les signaux lumineux en influx nerveux. Sa région centrale, la macula, est particulièrement importante puisqu'elle détermine notre acuité visuelle, c'est-à-dire notre capacité à visualiser les détails. Lorsqu'une pathologie, liée ou non au vieillissement, affecte l'un ou plusieurs des éléments de l'œil, ses répercussions sur la vision sont variables, la plus grave et la plus redoutée étant la cécité.

La première partie de ce chapitre rappelle quelques notions d'anatomie de l'œil et notamment de la rétine. Ces notions, une fois acquises, permettront de mieux appréhender les explications concernant la DMLA. La seconde partie évoque les principales pathologies oculaires liées à l'âge et définit la DMLA.

I. Quelques rappels sur l'anatomie de l'œil

L'œil se compose du globe oculaire logé dans l'orbite (cavité osseuse de la face) et d'annexes. Les différents éléments de l'œil seront décrits dans cette première partie. La rétine, qui est le siège de la dégénérescence maculaire, sera développée plus particulièrement afin de mieux comprendre la pathologie.

1. Le globe oculaire

Le globe oculaire est une sphère d'environ 24 mm de diamètre, il présente un volume de $6,5 \text{ cm}^3$ et une masse de 7 g (1). Il est formé d'une coque résistante qui enferme le contenu proprement dit.

La figure 1, qui est une coupe sagittale du globe oculaire, présente les différentes parties du globe :

- La coque : elle est formée de trois tuniques concentriques. On distingue une tunique fibreuse (en rose pâle), une tunique uvéale (en jaune) et une tunique nerveuse appelée également rétine (en rose foncé).
- Le contenu : il est composé de trois milieux transparents. On distingue l'humeur aqueuse (en blanc), le cristallin (en bleu) et le corps vitré (en gris). La lumière doit donc traverser ces trois milieux transparents avant d'atteindre la rétine où se forme l'image.

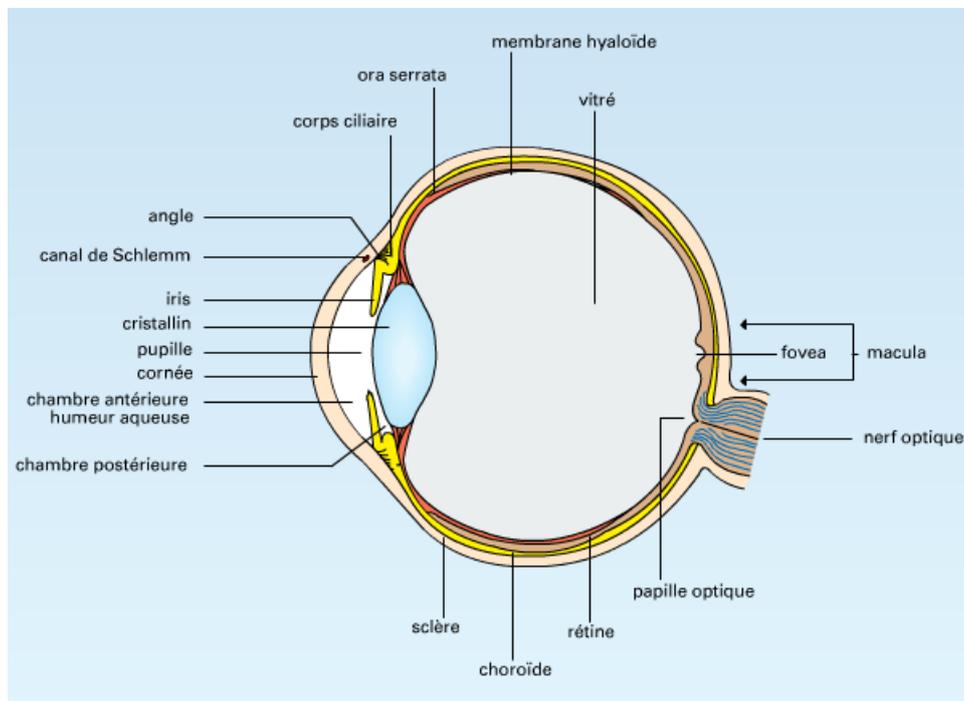


Figure 1 : Coupe sagittale du globe oculaire (1)

1.1. Les tuniques du globe oculaire

1.1.1. La tunique fibreuse

La tunique fibreuse est la tunique la plus externe du globe oculaire. Elle est formée de la sclère et de la cornée (cf. figure 1). La sclère est une enveloppe blanche et opaque, faiblement innervée et vascularisée, qui recouvre les cinq sixièmes de la surface externe du globe oculaire. Elle se compose de fibres élastiques et de collagène. Ces fibres confèrent à la sclère

une très grande résistance mécanique, assurant ainsi la protection des éléments sensoriels de l'œil. La sclère se prolonge en avant par la cornée. Cette dernière est une enveloppe transparente, résistante, avasculaire et richement innervée. La cornée est le premier milieu traversé par la lumière, elle joue d'ailleurs un rôle dans la réfraction des rayons lumineux (1; 2).

1.1.2. La tunique uvéale

La tunique uvéale est la tunique médiane du globe oculaire. Elle se compose de trois éléments : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde (cf. figure 1). L'iris est situé dans la partie antérieure du globe oculaire. Il se présente comme un diaphragme percé en son centre par la pupille. Il est formé de muscles lisses, circulaires et radiaires, qui lui permettent, grâce à des dilatations et contractions réflexes, de réguler la quantité de lumière entrant dans l'œil par la pupille. De plus, l'iris est pigmenté, il détermine la couleur des yeux.

La choroïde, quant à elle, est située dans la partie postérieure du globe oculaire. Elle est très riche en mélanocytes. Ces cellules pigmentées forment un écran opaque qui absorbe les rayons lumineux inutiles à la vision. La choroïde est également très vascularisée, son débit vasculaire est l'un des plus importants de l'organisme, il peut atteindre 800 ml/min (3). Cette vascularisation joue un rôle très important car elle assure la nutrition des cellules photoréceptrices de la rétine.

Le corps ciliaire est disposé entre l'iris et la choroïde. Il est constitué du muscle et des procès ciliaires. Le muscle ciliaire intervient dans l'accommodation puisqu'il permet de modifier les courbures du cristallin. Les procès ciliaires, quant à eux, sécrètent l'humeur aqueuse qui s'écoule dans la chambre antérieure de l'œil (1; 2).

1.1.3. La rétine

La rétine est une membrane fine (<500 µm d'épaisseur) et transparente qui tapisse le fond de l'œil (3). Elle correspond à la tunique la plus interne du globe oculaire. Dans les paragraphes suivants, nous allons décrire l'histologie puis la vascularisation de la rétine et enfin la macula, qui constitue une zone particulière de la rétine.

1.1.3.1. L'histologie de la rétine

D'un point de vue histologique, la rétine s'organise en dix couches. Celles-ci sont représentées sur la figure 2.

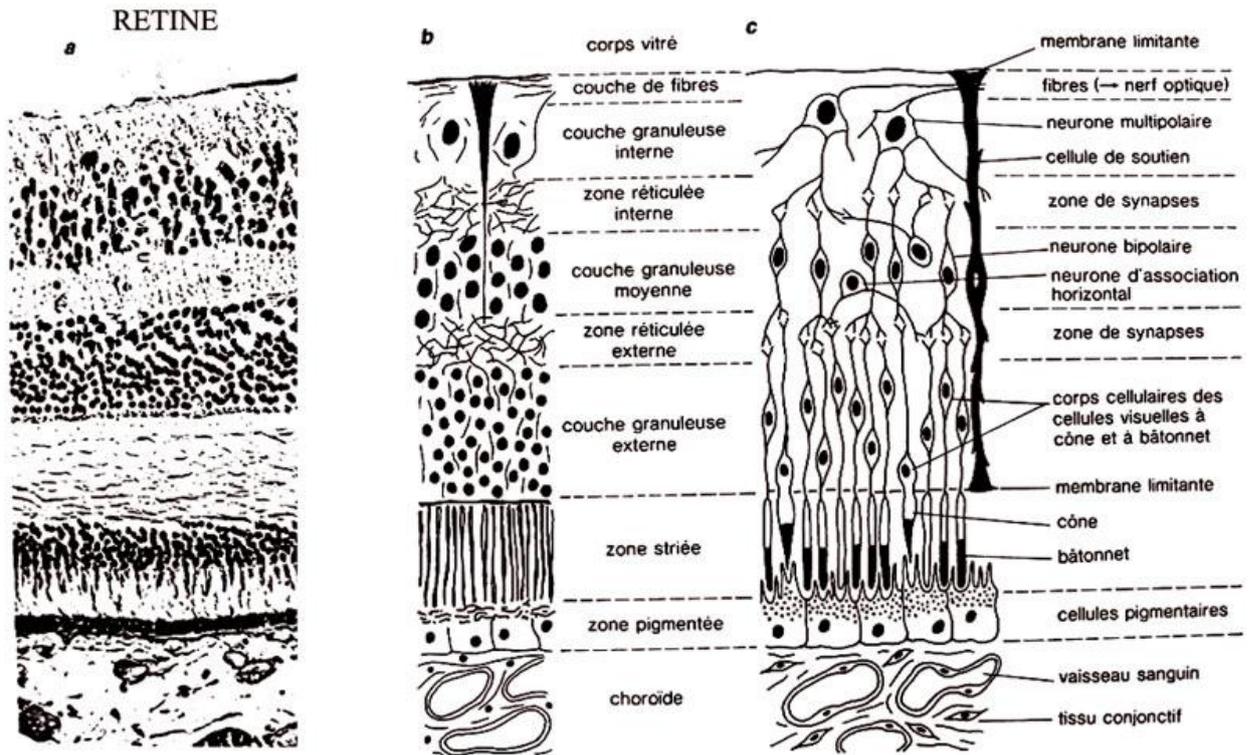


Figure 2 : Coupes histologique (a) et schématiques (b et c) d'une rétine (4)

La couche la plus externe correspond à l'épithélium pigmentaire (zone pigmentée), elle fait le lien avec la choroïde sous-jacente. Les neuf couches suivantes forment la neurorétine, tissu neurosensoriel capable de capter les signaux lumineux et de les convertir afin de les transmettre au cerveau. La neurorétine renferme plusieurs types de cellules, notamment :

- Des cellules photoréceptrices ou photorécepteurs : elles sont chargées de la phototransduction, c'est-à-dire de la conversion de l'énergie lumineuse en influx nerveux. Il existe deux types de photorécepteurs qui se différencient par leur forme et leurs fonctions, il s'agit des cônes et des bâtonnets.
- Des cellules nerveuses : elles permettent d'acheminer le message visuel vers le système nerveux central, elles jouent également un rôle dans la mise en forme de ce message. Ces cellules sont de quatre types : bipolaire, ganglionnaire, horizontale et amacrine.
- Des cellules gliales : elles interviennent dans l'homéostasie neuronale. On distingue les cellules gliales de Müller, les astrocytes et les cellules microgliales (2; 3).

Nous allons maintenant voir, de manière plus précise, les dix couches qui composent la rétine (1; 2; 3), en commençant par la couche la plus externe.

❶ L'épithélium pigmentaire :

L'épithélium pigmentaire est formé d'une couche unique de cellules hexagonales dites pigmentaires car elles contiennent un pigment, la mélanine. L'intégrité de cet épithélium est essentielle pour le fonctionnement normal de la rétine, en particulier des photorécepteurs avec lesquels il est en contact. En effet, sans l'épithélium pigmentaire, les photorécepteurs ne pourraient survivre. L'importance de cet épithélium peut s'expliquer par les points suivants :

- Sa situation : l'épithélium pigmentaire est situé entre les photorécepteurs et la choroïde à laquelle il adhère fortement par l'intermédiaire d'une membrane perméable, la membrane de Bruch. La couche des photorécepteurs étant dépourvue de capillaires nourriciers, la nutrition des cellules photoréceptrices est assurée par la choriocapillaire (partie interne de la choroïde très vascularisée). L'épithélium pigmentaire occupe donc une situation stratégique puisqu'il est au centre des échanges ayant lieu entre photorécepteurs et choriocapillaire. Ces échanges sont optimisés par la présence de nombreuses villosités aux pôles apical et basal des cellules épithéliales. De plus, les cellules épithéliales étant liées entre elles par des jonctions serrées, le passage passif de macromolécules entre choroïde et photorécepteurs est impossible.

- Son rôle de phagocytose : l'épithélium pigmentaire est impliqué dans la phagocytose des segments externes « usagés » des photorécepteurs. Cette phagocytose est indispensable pour la survie des cellules photoréceptrices puisqu'elle permet un renouvellement rapide et permanent de leurs segments externes. En général, une cellule épithéliale est en contact avec 30 à 45 segments externes (3). Les villosités présentes au pôle apical des cellules épithéliales s'insinuent entre les segments externes et permettent leur phagocytose. Le cytoplasme des cellules de l'épithélium renferme donc des vacuoles d'endocytose, qui fusionnent avec les lysosomes contenant les enzymes nécessaires à la lyse des membranes des segments externes. Après digestion, certains composants sont réutilisés par l'épithélium ou les photorécepteurs, tandis que les déchets sont excrétés vers la choroïde.

- Ses activités métaboliques : l'épithélium pigmentaire synthétise et stocke la mélanine. Ce pigment absorbe l'excès de photons qui arrive au niveau de la rétine, il limite ainsi la quantité de lumière réfléchie et diffractée à l'intérieur de l'œil. L'épithélium pigmentaire est également impliqué dans la synthèse et le stockage de nombreux facteurs de croissance, ainsi que dans le métabolisme et le stockage de la vitamine A et de ses composés apparentés (les rétinoïdes).

② La couche des cônes et des bâtonnets :

Les cônes et les bâtonnets sont les cellules photoréceptrices de l'œil, ce sont les seules cellules capables de réaliser la phototransduction. Chez l'Homme, les bâtonnets sont plus nombreux que les cônes : on dénombre environ 130 millions de bâtonnets et 6,5 millions de cônes (1). Au sein de la rétine, ces photorécepteurs sont répartis d'une manière particulière : les bâtonnets se situent en périphérie de la rétine, tandis que les cônes sont présents principalement au niveau de la macula (centre de la rétine). Par ailleurs, les cônes et les bâtonnets présentent des propriétés différentes. Les bâtonnets sont très sensibles à la lumière et permettent de détecter les formes et les mouvements. De ce fait, ils sont utilisés pour la vision scotopique (ou vision nocturne). Les cônes, quant à eux, sont capables de distinguer les couleurs ainsi que les détails. Il existe trois types de cônes qui se différencient par leur sensibilité aux couleurs : en effet, certains cônes sont sensibles au rouge, d'autres au bleu ou au vert. Contrairement aux bâtonnets, les cônes sont sollicités en cas de forte intensité lumineuse, ils sont donc adaptés à la vision photopique (ou vision diurne).

Les photorécepteurs sont formés de deux segments, externe et interne, reliés entre eux par un cil connecteur. La figure 3, qui est une représentation schématique d'un cône et d'un bâtonnet, met en évidence la structure des cellules photoréceptrices. Le segment externe correspond à la partie photosensible du photorécepteur. Il est constitué d'un empilement de disques, on dénombre environ 1000 disques par photorécepteur (3). Ce sont ces disques qui sont phagocytés et donc renouvelés en permanence par l'épithélium pigmentaire. Au niveau de la membrane de ces disques, on retrouve des molécules photosensibles impliquées dans la phototransduction telles que la rhodopsine. Le segment interne quant à lui, contient tous les organites nécessaires au métabolisme de la cellule (mitochondrie, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, ribosome, noyau).

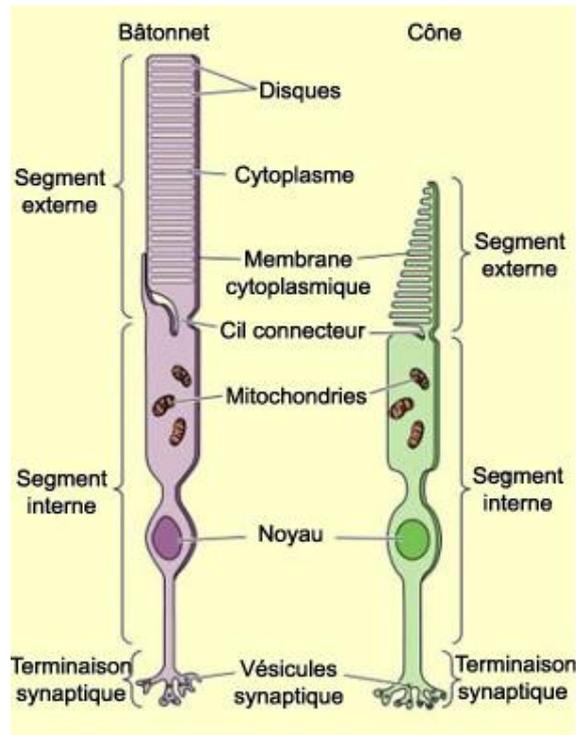


Figure 3 : Schéma d'un bâtonnet et d'un cône (5)

③ La membrane limitante externe :

Il s'agit d'une zone d'interaction entre les cellules gliales de Müller et les segments internes des photorécepteurs par des systèmes de jonctions adhérentes et serrées.

④ La couche granuleuse externe :

Elle est composée des corps cellulaires des photorécepteurs, où est localisé le noyau.

⑤ La couche réticulée (ou plexiforme) externe :

Il s'agit d'une zone de transition entre la rétine sensorielle et la rétine cérébrale. En effet, la couche réticulée externe correspond au lieu de formation des synapses entre les photorécepteurs (cellules sensorielles) et les cellules bipolaires et horizontales (cellules nerveuses).

⑥ La couche granuleuse moyenne :

Elle contient les noyaux des cellules bipolaires, horizontales, amacrines ainsi que les noyaux des cellules gliales de Müller.

⑦ La couche réticulée (ou plexiforme) interne :

Elle correspond au lieu de formation des synapses entre les cellules bipolaires et amacrines et les cellules ganglionnaires.

⑧ La couche granuleuse interne:

Elle contient les noyaux des cellules ganglionnaires. Ces cellules sont des neurones de taille importante qui collectent l'information visuelle pour la transmettre au système nerveux central.

⑨ La couche des fibres optiques :

Elle correspond aux axones des cellules ganglionnaires qui convergent vers la papille pour former le nerf optique.

⑩ La couche limitante interne :

Il s'agit d'une membrane qui sépare la rétine du corps vitré.

1.1.3.2. La vascularisation de la rétine

La rétine est vascularisée par deux réseaux indépendants (1; 3) :

- Le réseau vasculaire rétinien : il vascularise uniquement les couches rétiniennes internes. Il se compose de l'artère centrale et de la veine centrale de la rétine, toutes deux localisées au niveau de la couche des fibres optiques. L'artère centrale de la rétine émerge au niveau de la papille optique puis se divise en deux branches, inférieure et

supérieure, qui elles-mêmes se divisent en deux artérioles : nasale et temporale. Ces artérioles forment ensuite un réseau de capillaires, n'allant pas au-delà de la couche réticulée externe.

- Le réseau vasculaire choroïdien : il apporte les nutriments et l'oxygène nécessaire à la rétine externe qui est dépourvue de capillaires. La vascularisation de la rétine par ce réseau est dite indirecte car elle s'effectue à travers l'épithélium pigmentaire. La nutrition des cellules photoréceptrices est donc, en tout point de la rétine, dépendante de ce réseau choroïdien et de l'intégrité de l'épithélium pigmentaire.

1.1.3.3. La macula, une zone particulière de la rétine

La macula est une zone rétinienne particulière du fait de sa localisation. En effet, la macula se situe au centre de la rétine, exactement dans l'axe de fixation de l'œil : c'est donc sur elle que se forme l'image de l'objet regardé. Elle n'occupe que 2 à 3 % de la surface rétinienne, toutefois elle transmet au cerveau 90 % de l'information visuelle (6). La macula constitue ainsi une zone très importante de la rétine, spécialisée dans la vision centrale, c'est-à-dire la vision fine des détails et des couleurs. Son intégrité est essentielle pour lire, écrire, ou encore reconnaître un visage sans difficulté.

Au fond d'œil, la macula se repère facilement. Elle se présente sous la forme d'une tache de couleur plus foncée que le reste de la rétine, telle que le montre la figure 4 ci-dessous. Cette coloration, qui lui vaut également le nom de « tache jaune », peut s'expliquer par la présence d'un pigment jaunâtre, le pigment maculaire (ou xanthophylle) (3).

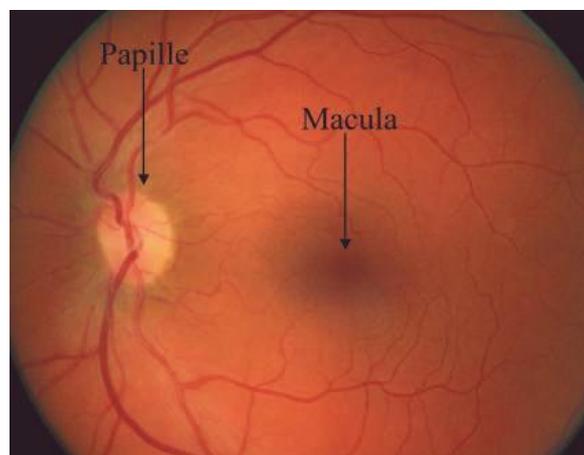


Figure 4 : Fond d'œil mettant en évidence la macula (7)

La région maculaire mesure 5,5 mm de diamètre. Elle peut se diviser en plusieurs zones concentriques, parmi lesquelles la fovéa, la zone parafovéolaire et la zone périfovéolaire. La figure 5 ci-dessous met en évidence ces différentes zones par des cercles. La fovéa (1,5 mm de diamètre) correspond à la zone centrale de la macula. Elle forme une dépression dont le centre est appelé fovéola (0,35 mm de diamètre). La fovéola est la région la plus mince de la rétine (environ 130 μm) puisque les cellules, nerveuses et gliales, sont repoussées vers la périphérie. La fovéola est très riche en cônes, elle constitue ainsi la zone d'acuité maximale de l'œil. Elle est également très riche en pigments maculaires. Par ailleurs, la fovéola et sa périphérie sont dépourvues de capillaires rétiniens, la vascularisation de cette zone est donc entièrement dépendante du réseau vasculaire choroïdien. Autour de la fovéa, on distingue la zone parafovéolaire qui correspond à la région où la rétine est la plus épaisse, puis la zone périfovéolaire (3).

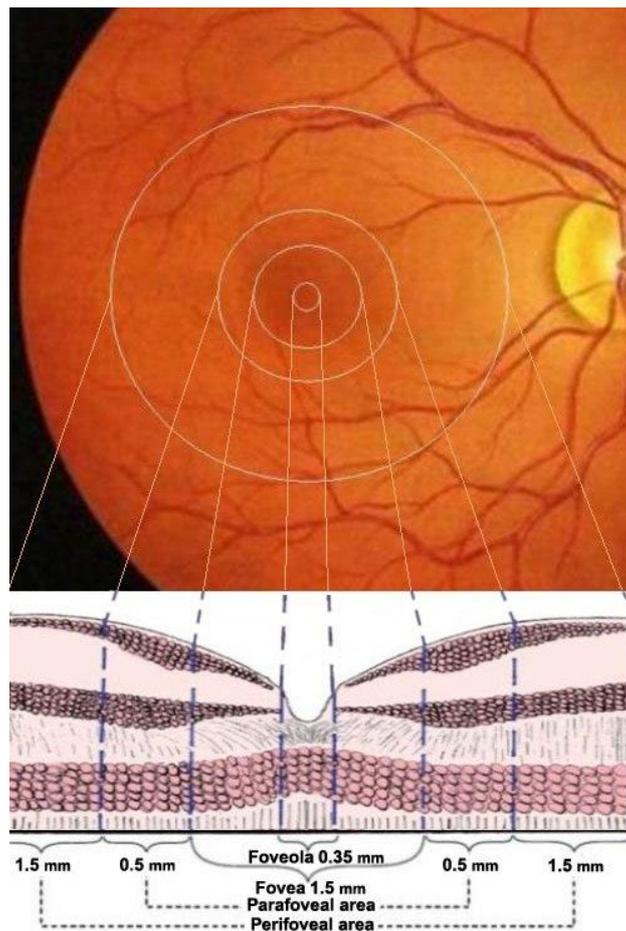


Figure 5 : Les différentes zones de la région maculaire (fond d'œil et coupe) (8)

1.2. Les milieux transparents du globe oculaire

1.2.1. L'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse est située entre la cornée et le cristallin (cf. figure 1). Elle est sécrétée au niveau des procès ciliaires et éliminée par le canal de Schlemm au niveau de l'angle irido-cornéen. Elle est à l'origine du tonus oculaire (1).

1.2.2. Le cristallin

Le cristallin est une lentille biconvexe, transparente, située entre l'iris et le vitré (cf. figure 1). Il est non innervé et non vascularisé, ses échanges métaboliques se font donc par diffusion. Par ailleurs, le cristallin est maintenu au corps ciliaire par un ensemble de fibres appelé zonule. Du fait de sa plasticité, il peut modifier ses courbures pour accommoder, c'est-à-dire faire la mise au point de l'image sur la rétine (1).

1.2.3. Le corps vitré

Le corps vitré est une substance transparente, semi-liquide, située entre le cristallin et la rétine (cf. figure 1). Il occupe 60 % du volume du globe oculaire (1). Il est composé essentiellement d'eau, mais aussi de fibrilles de collagène et d'acide hyaluronique. Le corps vitré contribue à la forme et à la fermeté du globe oculaire (1).

2. Les annexes oculaires

Les annexes de l'œil comprennent la conjonctive, les paupières, le système lacrymal et les muscles oculomoteurs.

2.1. La conjonctive

La conjonctive est une membrane muqueuse transparente, fine et très vascularisée qui tapisse la face interne des paupières ainsi que la face antérieure du globe oculaire. La conjonctive protège le globe oculaire des agressions extérieures (1).

2.2. Les paupières

Les paupières, inférieures et supérieures, correspondent à la continuité des téguments de la face et sont de nature cutané-musculo-membraneuse. Elles ont surtout un rôle de protection de la partie antérieure du globe oculaire contre les agents extérieurs (poussières, lumière, chaleur...). Les paupières assurent également l'hydratation de la couche cornée en étalant les larmes (1; 2).

2.3. Le système lacrymal

Les glandes lacrymales comprennent une glande principale orbitaire et des glandes accessoires palpébrales. Les larmes sécrétées par ces glandes sont acheminées vers la surface oculaire par de nombreux canaux excréteurs. Elles ont pour rôle de lubrifier et de nettoyer la cornée. Elles seront ensuite recueillies au niveau du lac lacrymal puis éliminées dans les fosses nasales par les voies lacrymales (1; 2).

2.4. Les muscles oculomoteurs

Le globe oculaire est maintenu et mis en mouvement par des muscles de nature striée. Ces muscles sont au nombre de six, on distingue quatre muscles droits (droit supérieur, droit inférieur, droit interne et droit externe) et deux muscles obliques (grand oblique et petit oblique) (1).

Les différents éléments de l'œil que nous venons de décrire précédemment subissent de manière inéluctable les effets du vieillissement. Ce dernier se définit comme l'ensemble des processus physiologiques qui aboutit à des modifications de la structure et des fonctions de l'organisme. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques et environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Au niveau de l'œil, le vieillissement peut être à l'origine du développement de certaines pathologies, affectant par exemple le cristallin ou la rétine. La seconde partie de ce chapitre présente, de manière succincte, les principales pathologies oculaires liées à l'âge et notamment la DMLA.

II. Les principales pathologies oculaires liées à l'âge

Les pathologies oculaires liées à l'âge se traduisent le plus souvent par une perte d'acuité visuelle. Elles induisent, dans les cas les plus graves, une malvoyance ou une cécité, qui sont source de handicap et de dépendance. La qualité de vie des personnes âgées concernées est alors altérée. Les principales pathologies oculaires rencontrées chez le sujet âgé sont la presbytie, la cataracte, le glaucome chronique et la DMLA. Ces pathologies sont décrites ci-après.

◆ La presbytie :

Elle correspond à une perte d'élasticité du cristallin, et donc de ses capacités d'accommodation. La mise au point pour la vision de près ne se fait plus correctement, une correction optique est alors nécessaire. En général, la presbytie débute à la quarantaine (9).

◆ La cataracte :

Elle correspond à une opacification du cristallin, qui conduit à une diminution progressive de l'acuité visuelle, principalement de loin. Le seul traitement disponible est chirurgical (9).

◆ Le glaucome chronique à angle ouvert :

Il se caractérise par une destruction progressive du nerf optique, liée le plus souvent à une augmentation de la pression intra-oculaire. Le glaucome reste longtemps asymptomatique. Le champ visuel s'altère progressivement à partir de la périphérie, l'acuité visuelle centrale étant préservée jusqu'à un stade avancé. Le traitement médical du glaucome vise à ralentir la progression de la maladie. Une intervention au laser ou chirurgicale peut être proposée, notamment chez le sujet répondant mal au traitement médical (9).

◆ La dégénérescence maculaire liée à l'âge :

La DMLA est une pathologie dégénérative, chronique et invalidante, qui affecte la rétine et plus spécifiquement la région maculaire. Elle se caractérise donc par une atteinte de la

vision centrale. La vision périphérique reste, quant à elle, inchangée. Généralement, elle débute après l'âge de 50 ans. Deux stades évolutifs sont à distinguer (6) :

- Le stade précoce : il correspond à la Maculopathie Liée à l'Age (MLA). Il peut concerner un œil ou les deux yeux.

- Le stade de DMLA proprement dit. Comme la MLA, la dégénérescence peut être unilatérale ou au contraire bilatérale. Ce stade de DMLA peut se présenter sous deux formes cliniques, qui parfois coexistent au niveau d'un même œil :
 - La forme atrophique ou sèche : elle se définit par une atrophie de la macula, c'est-à-dire une disparition progressive des photorécepteurs et des cellules de l'épithélium pigmentaire au niveau de la région maculaire.

 - La forme exsudative, appelée aussi humide ou néovasculaire : elle se caractérise par la destruction de la macula suite à la formation de nouveaux vaisseaux (néovaisseaux) d'origine choroïdienne.

Cette présentation succincte montre déjà le caractère complexe de la DMLA. Les différents aspects de cette pathologie seront donc développés de manière plus précise dans le second chapitre. Ils permettront de comprendre l'importance de la mise en place d'une prévention de la DMLA.

Chapitre 2 : La dégénérescence maculaire liée à l'âge, une pathologie complexe

D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la DMLA est la troisième cause de déficience visuelle dans le monde, et la première cause de malvoyance après l'âge de 50 ans dans les pays industrialisés et notamment en France (10). Plusieurs études ont évalué la prévalence de la DMLA, c'est le cas de l'étude multicentrique européenne EUREYE (European Eye Study) publiée en 2006. Cette étude a été menée sur une population européenne âgée de 65 ans et plus, sept pays y ont participé dont la France. La prévalence globale de la DMLA a été estimée à 3,3 % de la population européenne âgée de 65 ans et plus. La DMLA atrophique concernait 1,2 % de cette population, tandis que la DMLA exsudative 2,3 %. La forme exsudative (associée ou non à la forme atrophique) représentait donc 65 % des cas de DMLA, les 35 % restants étant attribués à la forme atrophique isolée. Selon les estimations de cette même étude, 2,5 millions d'Européens présenteraient une DMLA dont 1,1 millions auraient des troubles visuels handicapants liés à une DMLA bilatérale (11). En France, il y aurait plus de 600 000 personnes atteintes de DMLA, soit environ 3 % des sujets de plus de 50 ans. En raison de l'allongement de l'espérance de vie et du vieillissement de la population, une augmentation de ces chiffres est prévisible dans les années à venir. Le nombre de personnes souffrant de DMLA pourrait alors augmenter de 50 % en 20 ans et de 100 % en 30 ans (12). Ainsi, du fait de sa fréquence en constante augmentation, la DMLA constitue un réel problème de santé publique (13). Elle mérite donc que nous nous y intéressions de façon plus approfondie. Ce chapitre relate les différents points essentiels relatifs à la DMLA, notamment ses facteurs de risque, sa clinique, ses mécanismes pathogéniques, son diagnostic, son traitement et enfin les aides visuelles disponibles.

I. La dégénérescence maculaire liée à l'âge, une pathologie multifactorielle et polygénique

Le développement et la progression de la DMLA sont influencés par de nombreux facteurs de risque. Ces facteurs peuvent être classés en deux catégories : d'une part les facteurs de risque constitutionnels et d'autre part les facteurs de risque environnementaux (14). Les facteurs de risque constitutionnels, incluant les facteurs d'origine génétique, ne peuvent être évités. A l'opposé, les facteurs de risque environnementaux peuvent être corrigés voire supprimés, permettant ainsi des actions préventives. Ces deux catégories de facteurs de risque ne doivent cependant pas être dissociées car il semble que, sur un terrain génétiquement prédéterminé, les facteurs environnementaux puissent être déclencheurs de la maladie (13).

1. Les facteurs de risque constitutionnels

Les facteurs de risque constitutionnels de la DMLA comprennent l'âge, le sexe, l'origine ethnique, ainsi que des facteurs oculaires et génétiques. Parmi ces facteurs, certains sont clairement confirmés, tandis que d'autres sont suspectés.

1.1. L'âge

L'âge est considéré comme le facteur de risque le plus important de DMLA. En effet, toutes les études épidémiologiques montrent que la prévalence, l'incidence et la progression de la maladie augmentent rapidement avec le vieillissement (15).

L'étude européenne EUREYE a également estimé la prévalence des différents stades de la maladie en fonction de l'âge (11). Les résultats concernant le stade DMLA sont reportés dans le tableau 1 ci-dessous. Nous pouvons ainsi remarquer que la prévalence du stade DMLA augmente de manière significative avec l'âge.

Tranche d'âge (années)	Prévalence
65-69	1 %
70-74	2,5 %
75-79	3,5 %
≥ 80	12 %

Tableau 1 : Prévalence de la DMLA en fonction de l'âge (étude EUREYE)

Prenons également l'exemple de l'étude POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age), étude prospective publiée en 2005 qui avait pour objectif, entre autres, d'évaluer l'incidence de survenue à trois ans de la DMLA (développement d'une néovascularisation ou d'une atrophie géographique au niveau d'un œil au moins) dans une population du Sud de la France (à Sète) âgée de soixante ans et plus. L'incidence de la DMLA a été estimée à 0,49 %, cette incidence augmentait avec l'âge comme le souligne le tableau 2 ci-dessous (16).

Tranche d'âge (années)	Incidence à trois ans
60-69	0,12 %
70-79	0,58 %
≥ 80	3,41 %

Tableau 2 : Incidence de survenue de DMLA à trois ans en fonction de l'âge (étude POLA)

En outre, parmi les sujets présentant une MLA au début de l'étude, l'incidence de la DMLA augmentait de manière significative avec l'âge, passant de 5 % chez les 60-69 ans à 33,3 % chez les sujets de plus de 80 ans. Par contre, parmi les sujets n'ayant pas de signes de MLA au début de l'étude, l'incidence de la DMLA était restée basse dans tous les groupes d'âge atteignant au maximum 0,4 % chez les 70-79 ans. Ainsi, l'étude POLA confirme que le risque de développer une DMLA s'accroît avec l'âge mais aussi en présence de signes de MLA (16).

1.2. Le sexe

Le rôle du sexe dans l'apparition de la DMLA n'est pas clairement identifié. Certaines études évoquent un risque plus important chez la femme. C'est le cas de la Beaver Dam Eye Study où l'incidence de la MLA est environ le double chez les femmes de plus de 75 ans par rapport aux hommes de la même tranche d'âge (17). D'autres études, en revanche, ne retrouvent aucune différence. Ces résultats contradictoires ne permettent donc pas de conclure de façon certaine sur le rôle du sexe dans la DMLA, d'autant plus qu'il existe un biais lié à la différence d'espérance de vie entre la femme et l'homme. Ainsi, s'il existait une différence d'incidence de la maladie en rapport avec le sexe, celle-ci serait minime (15).

1.3. L'origine ethnique

Il existe des variations importantes selon les populations en termes de prévalence, d'incidence et de formes cliniques (15). L'étude Mesa, menée aux Etats-Unis, confirme ces disparités : la prévalence estimée de la DMLA, dans une population âgée entre 45 et 85 ans, est de 2,4 % chez les sujets à peau noire, 4,2% chez les Hispaniques, 4,6 % chez les Asiatiques et 5,4 % chez les sujets blancs (18). De manière générale, les sujets à peau blanche sont considérés comme plus à risque de développer une DMLA que les sujets à peau noire (14; 15).

1.4. Les facteurs de risque oculaires

Plusieurs facteurs de nature oculaire sont suspectés d'augmenter le risque de développer une DMLA. Tout d'abord, l'hypermétropie : dans plusieurs études, elle est fortement corrélée à la DMLA, en particulier à la forme exsudative (15). Ensuite, les iris de couleur claire dont le taux de mélanine est faible : les taux élevés de mélanine oculaire pourraient être protecteurs contre les lésions d'origine oxydative dues à la lumière, la mélanine pouvant être considérée comme un capteur de radicaux libres (14). Enfin, la chirurgie de la cataracte : elle semble être liée à un risque d'aggravation des lésions de DMLA. Le rôle délétère de cette intervention n'est pas prouvé à court terme, mais il semble qu'il existerait un risque à long terme (5 à 10 après la chirurgie) (14). La chirurgie de la cataracte peut toutefois apporter un bénéfice pour le patient en termes de qualité de vie. L'ophtalmologiste devra donc évaluer le rapport bénéfice/risque de l'intervention chirurgicale.

1.5. Les facteurs génétiques

L'implication des facteurs génétiques dans la DMLA a été mise en évidence récemment. En effet, plusieurs gènes ont été identifiés, au cours de ces dernières années, comme étant des facteurs de prédisposition génétique. Parmi ces gènes, nous pouvons citer :

- Le gène ABCR (Adenosine triphosphate Binding transporter protein) : il fut l'un des premiers identifiés (14).

- Le gène de l'apolipoprotéine E (lipoprotéine jouant un rôle essentiel dans le métabolisme et le transport des lipides plasmatiques et tissulaires) : l'allèle $\epsilon 4$ de ce gène présente un rôle protecteur, tandis que l'allèle $\epsilon 2$ semble délétère (14).

- Le gène codant la protéine CFH (Complement Factor H ou facteur H du complément, protéine régulant l'activation de la voie alterne du complément et contrôlant le processus inflammatoire) : le polymorphisme du facteur H impliqué dans la DMLA est le Y402H ; il correspond à la substitution d'un acide aminé en position 402. Il entraîne une modification structurale de la protéine qui aurait pour conséquence une diminution de l'activité d'inhibition de la voie alterne du complément (19). Ce polymorphisme est associé à un risque plus élevé de développer une DMLA toutes formes confondues. Les sujets ayant hérité du gène CFH modifié d'un de leurs parents (sujet hétérozygote) ont ainsi deux à quatre fois plus de risque de développer la maladie. Ce risque est augmenté de cinq à sept fois, si les deux parents transmettent le gène modifié (sujet homozygote). Les modifications du gène CFH pourraient alors être responsables de 20 à 50 % du risque global de développer une DMLA (14).
D'autres facteurs de la cascade du complément (facteur B, C2, C3) pourraient également prédisposer à une DMLA (19).

- D'autres gènes aux fonctions encore mal connues tels que HTRA1, PLEKHA1, et ARMS2 (19).

Les facteurs de prédisposition génétique de la DMLA pourraient influencer le développement de la maladie vers certaines formes cliniques ainsi que la réponse aux thérapeutiques préventives et curatives. Certains génotypes seraient alors moins bons répondeurs aux traitements (19). En outre, les progrès réalisés en génétique permettent d'explorer de nouvelles voies physiopathogéniques et thérapeutiques. La découverte du gène CFH a, par exemple, permis d'envisager l'implication de l'inflammation dans les mécanismes physiopathologiques de la DMLA.

2. Les facteurs de risque environnementaux

Les principaux facteurs de risque environnementaux de la DMLA sont liés à notre mode de vie, ils incluent le tabagisme et l'alimentation. Des facteurs cardio-vasculaires et métaboliques sont également impliqués. La lutte contre ces facteurs environnementaux est un élément important de la stratégie préventive de la DMLA, la connaissance de ces facteurs est donc indispensable.

2.1. Le tabagisme

Le tabagisme correspond au facteur de risque environnemental le plus important (15). Plusieurs études ont démontré le lien tabac-DMLA, notamment l'étude européenne EUREYE. Les résultats obtenus montrent que les fumeurs ont un risque accru de développer une DMLA : il est estimé à 2,6 pour la forme exsudative et à 4,8 pour la forme atrophique par rapport à des individus n'ayant jamais fumé. Pour les anciens fumeurs, ce risque est de l'ordre de 1,7. L'incidence et la sévérité de la maladie diminuent avec le temps, en particulier chez les sujets qui ont arrêté de fumer depuis plus de vingt ans où le risque de DMLA redevient similaire à celui d'une personne n'ayant jamais fumé. Les sujets ayant arrêté de fumer depuis moins de vingt ans présentent tout de même un risque de DMLA divisé par deux par rapport aux fumeurs actifs. L'étude signale également un risque plus élevé de DMLA bilatérale chez les fumeurs. Selon cette même étude, 27 % des DMLA pourraient être directement imputées au tabagisme. De plus, elle estime qu'un cas sur quatre de DMLA néovasculaire et qu'un cas sur trois de DMLA atrophique pourraient être évités en renonçant au tabagisme (20).

Les études Blue Mountains Eye Study et POLA apportent des informations supplémentaires. L'étude australienne Blue Mountains Eye Study montre que la DMLA survient en moyenne dix ans plus tôt chez les fumeurs. En effet, l'âge moyen de survenue d'une DMLA est estimé à 67 ans pour les fumeurs et à 77 ans pour les sujets n'ayant jamais fumé (21). Quant à l'étude POLA, elle met en évidence une relation dose-effet. Le risque de DMLA s'accroît avec l'augmentation du nombre de paquets-années (unité de mesure de la consommation tabagique) : le risque de DMLA est 3 fois plus élevé lorsque la consommation tabagique est comprise entre 20 et 39 paquets-années et 5,2 fois plus élevé lorsqu'elle est supérieure à 40 paquets-années, ces résultats prennent en compte les anciens fumeurs et les fumeurs actuels (22).

Tous ces résultats soulignent la nécessité de sensibiliser davantage le public sur les risques ophtalmologiques associés au tabac. Les avantages du sevrage tabagique doivent également être mis en avant puisque les effets nocifs du tabac peuvent être réduits si la décision d'arrêter de fumer est prise suffisamment tôt. Le sevrage tabagique occupe ainsi une place importante au sein de la prévention de la DMLA.

2.2. L'alimentation

Plusieurs études se sont intéressées à la relation alimentation-DMLA, en particulier l'étude POLANUT publiée en 2007. Grâce à des questionnaires alimentaires, elle a pu mettre en évidence une augmentation du risque de développer une DMLA lorsque l'apport en graisses totales, saturées ou monoinsaturées était élevé. Par contre, aucune relation n'a été établie en ce qui concerne les graisses polyinsaturées. L'étude rapporte également qu'une consommation de poissons gras (au moins une fois par mois) tend à diminuer ce risque (23). Une consommation régulière de fruits et de légumes, à haut pouvoir antioxydant, semble aussi réduire le risque de DMLA. Au vu de ces éléments, il apparaît que l'alimentation joue un rôle important dans la DMLA. Des mesures diététiques et des suppléments nutritionnelles peuvent ainsi être mises en place dans le but de la prévenir, elles seront développées dans le troisième chapitre de ce document.

2.3. Les facteurs cardio-vasculaires et métaboliques

Des facteurs d'origines cardio-vasculaire et métabolique sont impliqués dans la DMLA. Parmi ces facteurs, nous pouvons citer :

- L'obésité : elle est associée à un risque accru de DMLA. Selon une étude menée sur des patients de plus de 60 ans souffrant de MLA, le risque de progression de la maladie vers ses formes avancées augmente avec l'IMC (Indice de Masse Corporelle). Ce risque a été évalué à 2,35 chez les patients obèses (IMC supérieur à 30) et à 2,32 chez les patients en surpoids (IMC compris entre 25 et 29). La pratique d'une activité physique régulière tend à diminuer ce risque (24).
- L'hypertension artérielle : elle peut être considérée comme un facteur de risque mineur de DMLA. En effet, certaines études retrouvent un risque modérément augmenté de survenue de DMLA chez les patients hypertendus (15).
- Les accidents cardio-vasculaires et vasculaires cérébraux : plusieurs études mettent en évidence une corrélation entre la DMLA et la présence de plaque athéromateuse de la carotide, d'accident vasculaire cérébral ou d'accident cardio-vasculaire. Cependant, le lien entre ces pathologies ne peut être établi de façon certaine puisqu'elles présentent des facteurs de risque en commun (âge, tabagisme) (14; 15).

2.4. Autres facteurs d'origine environnementale

D'autres facteurs d'origine environnementale sont suspectés d'augmenter le risque de survenue d'une DMLA. Premièrement, l'alcool : les résultats d'une méta-analyse publiée en 2008 et reprenant au total 5 études montrent qu'une consommation importante d'alcool (supérieure à 3 verres par jour) est associée à une augmentation du risque de développer une DMLA. Les résultats de cette méta-analyse ne permettent cependant pas d'établir une conclusion sur l'association alcool-DMLA, celle-ci est d'autant plus difficile à établir que l'alcool est souvent associé au tabac, facteur de risque connu. Ainsi, une consommation modérée d'alcool pourrait avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA, à l'opposé une consommation importante d'alcool pourrait s'avérer délétère en augmentant le stress oxydatif et en affaiblissant les systèmes antioxydants (25). Deuxièmement, l'exposition chronique à la lumière et en particulier aux radiations ultraviolettes : la lumière est en effet capable d'entraîner des lésions rétinienne par des mécanismes photochimiques, photothermiques ou photomécaniques. Toutefois, l'association de ce facteur environnemental à la DMLA n'a, jusqu'à présent, jamais été démontrée de façon formelle (15).

Comme nous venons de le voir, le développement de la DMLA est influencé par de nombreux facteurs. Les facteurs génétiques, en particulier, ont permis de montrer que cette pathologie ne peut pas être considérée comme un simple processus dégénératif lié au vieillissement : il existe, en effet, un terrain génétique favorisant sur lequel des facteurs environnementaux vont servir de déclencheur. A l'avenir, la connaissance de l'ensemble des facteurs environnementaux et génétiques permettra d'une part d'évaluer le risque pour un individu donné de développer la pathologie et d'autre part d'envisager une stratégie préventive plus appropriée.

II. La dégénérescence maculaire liée à l'âge, une pathologie chronique et évolutive

La DMLA est une pathologie qui présente différents stades évolutifs : le stade de MLA et le stade de DMLA proprement-dit, lui-même divisé en formes atrophique et néovasculaire. Chaque stade se caractérise par la présence de lésions au niveau de la région maculaire. Ces lésions, pouvant toucher l'épithélium pigmentaire, la neurorétine et la choroïde, n'ont pas les

mêmes répercussions sur la vision centrale : certaines entraînent une gêne visuelle légère tandis que d'autres font chuter brutalement l'acuité visuelle.

1. La maculopathie liée à l'âge

La MLA correspond au stade précoce de la pathologie. Elle se caractérise par la présence, au niveau de la région maculaire, de drusen et/ou d'altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien. Ces lésions, précurseurs de DMLA, peuvent rester stables pendant plusieurs années ou au contraire évoluer vers une forme avancée (atrophique ou néovasculaire). Le risque évolutif de ces lésions vers les formes avancées peut atteindre 50 % à 5 ans si elles sont bilatérales (26).

1.1. Les drusen

Les drusen sont des dépôts extracellulaires de nature lipido-protéique localisés à l'intérieur de la membrane de Bruch (26). Leur présence est la manifestation la plus fréquente du vieillissement rétinien, elle s'observe chez au moins 30 % des sujets de plus de 50 ans (27). En effet, les drusen résultent de l'accumulation de résidus de la phagocytose des photorécepteurs, ils correspondent donc à des déchets que la rétine peine à éliminer du fait de son vieillissement. Il en existe plusieurs types dont les principaux sont : les drusen miliaires, les drusen séreux, et enfin les pseudodrusen. Chaque type de drusen ne présente pas la même valeur pronostique en termes d'évolution vers une DMLA atrophique ou néovasculaire (6). Cependant, leur évolution est généralement lente, elle peut se faire vers l'extension, la confluence, l'atrophie ou encore vers la néovascularisation choroïdienne (27). Nous allons maintenant étudier, de manière plus précise, les différents types de drusen.

◆ Les drusen miliaires :

Les drusen miliaires sont petits ($< 63 \mu\text{m}$), à bords nets et souvent nombreux. Ils sont davantage considérés comme des marqueurs du vieillissement normal rétinien plutôt que de la DMLA. En effet, ils seraient présents chez 25 à 50 % des personnes de plus de 50 ans (26). En général, ils évoluent vers une atrophie très localisée. Ils peuvent également confluer pour former des drusen séreux et entrer alors dans le cadre de la DMLA.

◆ Les drusen séreux :

Les drusen séreux sont volumineux ($> 125 \mu\text{m}$), et ont une forme irrégulière. Ils apparaissent à l'examen du fond d'œil sous forme de tache de couleur jaune pâle, comme nous pouvons le voir sur la figure 6. Les drusen séreux sont considérés comme les précurseurs de la DMLA, mais aussi comme le meilleur marqueur de la MLA (26). Avec le temps, le nombre et la taille de ces drusen tendent à augmenter, ils peuvent également confluer et conduire à un décollement de l'épithélium pigmentaire dit drusénoïde. Ce type de lésion est susceptible d'évoluer vers l'apparition de néovaisseaux choroïdiens dans 13 % des cas sur 5 ans, ou vers l'apparition d'une plage atrophique dans 40 à 65 % des cas (26).



Figure 6 : Fond d'œil mettant en évidence des drusen séreux (28)

◆ Les pseudodrusen ou drusen réticulés :

Les pseudodrusen sont des drusen d'aspect jaunâtre localisés au niveau des arcades temporales supérieures et parfois au niveau de la macula (26). Ils sont associés à un risque important de néovascularisation choroïdienne : ce risque est estimé à 66 % à 3 ans. Comparativement, le risque d'apparition de néovaisseaux choroïdiens à 5 ans est évalué à 10 % en présence de drusen miliaires et à 30 % en présence de drusen séreux (27).

1.2. Les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien

Les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien sont souvent associées et intriquées aux manifestations cliniques du vieillissement de l'épithélium. Ces altérations se manifestent, à l'examen du fond d'œil, par des zones d'hypopigmentation ou d'hyperpigmentation (26).

L'hypopigmentation résulte d'une perte de grains de mélanine dans les cellules épithéliales. Elle conduit à une transparence localisée de l'épithélium pigmentaire puis à une atrophie plus complète de celui-ci.

L'hyperpigmentation (ou migration pigmentaire) peut être isolée, ou le plus souvent associée aux drusen séreux : cette association est à haut risque de complications néovasculaires (27).

1.3. Les symptômes

Les drusen et les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien ont, en général, peu de retentissement sur la fonction visuelle. La MLA est donc, dans la grande majorité des cas, asymptomatique. Une gêne visuelle aspécifique peut toutefois être ressentie, elle se manifeste alors par une sensation de brouillard, un jaunissement des images ou par la nécessité d'une lumière plus intense pour la lecture (26). Ainsi, au stade de MLA, seul un examen du fond d'œil permet de poser le diagnostic (6).

2. La dégénérescence maculaire liée à l'âge

La DMLA correspond au stade avancé de la pathologie où apparaissent les complications. Deux formes cliniques peuvent être définies : la forme atrophique et la forme exsudative. Elles se distinguent essentiellement par leur mécanisme physiopathogénique et leur évolution.

2.1. La dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique

2.1.1. Les lésions caractéristiques

La DMLA atrophique se caractérise par la disparition progressive mais irréversible des cellules de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs au niveau de la macula. En effet, les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien subissent un phénomène apoptotique qui entraîne des altérations de la choriocapillaire puis des photorécepteurs. La perte des cellules de l'épithélium est, dans un premier temps, compensée par l'étalement des cellules restantes, la continuité de l'épithélium est alors assurée. Toutefois, lorsque cette compensation n'est plus possible, des zones d'atrophie apparaissent et la rétine s'amincit (26). A l'examen du fond d'œil, les zones d'atrophie sont perçues sous la forme de petites lésions arrondies ou ovales, de couleur claire comme le montre la figure 7.

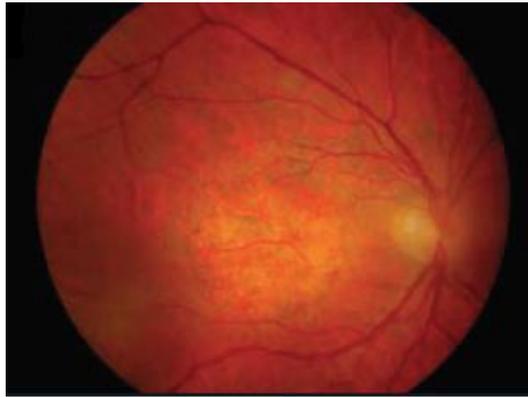


Figure 7 : Fond d'œil mettant en évidence une zone d'atrophie (28)

La DMLA atrophique évolue lentement, sur plusieurs années. Elle débute par une petite plage d'atrophie unique, ou par de multiples plages limitées tout d'abord à la zone périfovéolaire. Ces plages d'atrophie peuvent survenir secondairement à la régression de drusen séreux volumineux ou confluents, ou dans quelques cas à la résorption d'un décollement drusénoïde de l'épithélium pigmentaire ou à l'involution de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. L'atrophie s'étend ensuite par le développement de nouvelles plages, ou par l'extension et la confluence des petites plages initiales. Ainsi, l'atteinte du centre de la fovéa, responsable de la perte de la vision centrale, n'a lieu qu'à un stade avancé. Par ailleurs, des néovaisseaux choroïdiens peuvent compliquer une DMLA atrophique : ils surviennent dans environ 20% des cas à 5 ans. Ce risque de néovascularisation semble d'autant plus élevé que la surface atrophique est petite, que la choriocapillaire est préservée autour de la zone d'atrophie et qu'il existe des néovaisseaux choroïdiens dans le second œil (26).

2.1.2. Les symptômes

La DMLA atrophique se caractérise, sur le plan clinique, par une baisse de l'acuité visuelle. Celle-ci est généralement progressive. En effet, la progression des zones d'atrophie périfovéolaires entraîne l'apparition de petits scotomes (taches plus ou moins foncées apparaissant dans le champ de vision) paracentraux qui gênent la vision de près. Toutefois, lorsque l'atrophie atteint la fovéa, la baisse de l'acuité visuelle s'accroît et un scotome central apparaît (26). La figure 8 décrit la vision d'un patient présentant un scotome central. La baisse de l'acuité visuelle engendrée par ce scotome a un impact important sur la vie quotidienne puisque les activités demandant de la minutie (lecture, écriture...) deviennent difficiles. Le patient conserve tout de même une certaine autonomie à son domicile étant

donné que la vision périphérique reste intacte quelque soit le stade évolutif. Il peut donc s'habiller, se déplacer seul...



Figure 8 : Scotome central (29)

Au cours de l'évolution de la DMLA, des métamorphopsies peuvent apparaître. Ce sont des déformations des lignes droites qui deviennent ondulées. La figure 9 ci-dessous donne un aperçu de la vision d'un patient souffrant de métamorphopsies, les images y apparaissent gondolées. Les métamorphopsies témoignent le plus souvent du développement de néovaisseaux choroidiens (26).



Figure 9 : Métamorphopsies (29)

Dans certains cas, le déficit visuel engendré par la dégénérescence maculaire au niveau d'un œil peut être compensé par la bonne vision de l'autre œil s'il est indemne. La dégénérescence peut alors passer inaperçue et le patient peut découvrir par hasard son atteinte en se cachant l'œil sain. Ce mécanisme de compensation est, d'ailleurs, souvent la cause d'un diagnostic tardif. Le dépistage a donc ici toute son importance.

2.2. La dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative

2.2.1. Les lésions caractéristiques

La DMLA exsudative se caractérise par la prolifération anormale, au niveau de la région maculaire, de vaisseaux sanguins d'origine choroïdienne. Ces néovaisseaux choroïdiens traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. Ils sont très fragiles et immatures. Leurs parois étant perméables, du sang et du fluide peuvent s'en échapper et s'accumuler au sein de la rétine ou sous la rétine, formant alors des œdèmes, des exsudations intra- ou sous-rétiniennes et des hémorragies rétiniennes. Les néovaisseaux peuvent également se compliquer de décollements de l'épithélium pigmentaire et/ou de la rétine. Toutes ces modifications au sein de la rétine engendrent des lésions sévères et irréversibles au niveau des photorécepteurs, conduisant à leur perte et donc à des troubles sévères de la vision centrale (26; 27). L'examen du fond d'œil permet de mettre en évidence les complications néovasculaires comme les hémorragies sur la figure 10.



Figure 10 : Fond d'œil mettant en évidence une DMLA exsudative avec hémorragie maculaire (28)

Les néovaisseaux choroïdiens ne sont pas tous identiques, ils peuvent être classés selon des critères histologiques et angiographiques. On distingue alors les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes, les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles et les néovaisseaux choroïdiens mixtes.

◆ **Les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes :**

Ces néovaisseaux représentent la forme clinique la plus fréquente de DMLA exsudative : ils sont présents dans 50 à 80 % des cas (6). Ils prolifèrent sous l'épithélium pigmentaire et ils ne sont pas objectivés sur l'angiographie à la fluorescéine (examen réalisé lors du diagnostic d'une DMLA). Leur évolution peut se faire selon quatre modes :

- Les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes restent peu évolutifs
- Des néovaisseaux pré-épithéliaux visibles se développent ; cette évolution est fréquente
- Un soulèvement de l'épithélium pigmentaire se produit tout d'abord à proximité des néovaisseaux, puis il peut s'étendre et conduire à un décollement de l'épithélium pigmentaire
- Ils peuvent évoluer vers une forme cicatricielle, cette évolution s'observe dans les cas non traités (de plus en plus rare aujourd'hui) (26)

◆ **Les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles :**

Ces néovaisseaux sont minoritaires, mais ils représentent un signe d'aggravation majeur de la pathologie (26). Ils prolifèrent au dessus de l'épithélium pigmentaire, sous la couche des photorécepteurs, et ils sont objectivés sur l'angiographie à la fluorescéine. Les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles se développent très vite. Ils doivent donc être pris en charge rapidement car en l'absence de traitement, ils induisent une perte rapide et importante de la vision centrale (6).

◆ **Les néovaisseaux choroïdiens mixtes :**

Ce sont des néovaisseaux qui associent à des degrés variables les composantes visibles et occultes (27).

Les néovaisseaux choroïdiens peuvent également être classés en fonction de leur localisation par rapport à la fovéa, on distingue alors les néovaisseaux extrafovéaux (situés à plus de 200 µm de la fovéa), les néovaisseaux juxtafovéaux (situés entre 1 et 200 µm de la fovéa) et les néovaisseaux rétrofovéaux (situés au niveau de la fovéa) (6).

2.2.2. Les symptômes

La DMLA exsudative conduit à une baisse de la vision centrale de loin mais surtout de près. Elle est ainsi responsable de la grande majorité des cas de malvoyance dus à la DMLA. La baisse d'acuité visuelle, plus ou moins rapide, dépend de la forme clinique : elle est importante en présence de néovaisseaux pré-épithéliaux visibles et plus discrète en présence de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. Elle dépend également de l'étendue et de la localisation d'un soulèvement rétinien éventuellement présent (26). Outre la baisse de l'acuité visuelle, d'autres symptômes, marqueurs de complications, peuvent être présents notamment:

- Les métamorphopsies : elles représentent le symptôme le plus précoce et le plus évocateur de DMLA exsudative. Elles témoignent d'un soulèvement de la rétine neurosensorielle et/ou de l'épithélium pigmentaire. Elles peuvent être directement perçues par le patient ou être diagnostiquées à l'aide de la grille d'Amsler comme nous le verrons dans la partie consacrée au diagnostic de la DMLA (26; 27).
- Un scotome : il peut témoigner d'une hémorragie maculaire (26).

Ainsi, l'évolution de la DMLA est variable selon la forme clinique : la forme atrophique évolue plutôt lentement, ce qui n'est pas le cas de la forme exsudative qui peut entraîner une baisse importante de l'acuité visuelle en quelques semaines. L'apparition des néovaisseaux choroïdiens constitue en effet un tournant évolutif majeur dans l'évolution de la DMLA.

III. La pathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

La DMLA associe des modifications tissulaires physiologiques observées au cours du vieillissement (accumulation de lipofuscine dans les cellules de l'épithélium pigmentaire ; calcification, épaissement et fragmentation de la membrane de Bruch qui devient moins perméable ; amincissement de la choroïde) à des modifications tissulaires pathologiques (dépôts anormaux : dépôts laminaires basaux entre les cellules épithéliales, dépôts linéaires basaux entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch) (26). Les mécanismes physiopathogéniques aboutissant à ces modifications ne sont pas encore entièrement élucidés. Cependant, il apparaît que le stress oxydatif occupe une place importante au cours de la

survenue de la DMLA. Suite aux progrès récents de la génétique, de nouveaux mécanismes ont pu être incriminés notamment le métabolisme des lipides et l'inflammation.

1. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre de la balance prooxydants-antioxydants, il peut donc provenir d'une production excessive de radicaux libres oxygénés (prooxydants) et/ou d'une diminution des défenses antioxydantes. Les radicaux libres oxygénés (anion superoxyde, radical hydroxyle...) sont des molécules hautement réactives qui peuvent oxyder les lipides, les protéines, l'ADN (Acide désoxyribonucléique) nucléaire ou l'ADN mitochondrial. Ils sont produits dans tous les tissus, y compris au niveau de la rétine. Les réactions d'oxydation qu'ils engendrent sont potentiellement génératrices de lésions et de morts cellulaires, à l'origine de la DMLA (30; 31).

1.1. Le stress oxydatif au niveau de la rétine

La rétine est particulièrement sensible au stress oxydatif puisqu'elle se trouve dans un environnement propice à la production de radicaux libres oxygénés. Ceci peut s'expliquer en trois points. Premièrement, la rétine est le tissu de l'organisme qui consomme le plus d'oxygène par unité de poids. Deuxièmement, la rétine est exposée en permanence aux radiations lumineuses. Ces radiations permettent la transformation structurelle de la rhodopsine nécessaire à la phototransduction. Cependant, cette réaction s'accompagne de la production de radicaux libres oxygénés. Troisièmement, la phagocytose des segments externes des photorécepteurs par l'épithélium pigmentaire entraîne une production continue de radicaux libres oxygénés (30; 32). Les radicaux libres ainsi produits réagissent facilement au niveau des membranes des photorécepteurs (membranes cytoplasmiques et membranes des disques des segments externes) étant donné qu'elles sont riches en acides gras polyinsaturés, notamment en DHA (acide docosahexaénoïque). Cette réaction d'oxydation, plus connue sous le nom de peroxydation lipidique, est délétère pour le photorécepteur car elle perturbe sa structure et son fonctionnement (32).

Pour lutter contre ces radicaux libres, des systèmes antioxydants, au nombre de trois, sont présents au niveau de la rétine. Le premier système correspond au renouvellement permanent des disques des segments externes des photorécepteurs. Le second système repose sur le pigment xanthophylle présent au niveau de la macula. Il est constitué principalement de deux

caroténoïdes, la lutéine et la zéaxanthine. Il possède des propriétés antioxydantes importantes, ainsi qu'un rôle de filtre qui lui permet de protéger les photorécepteurs fovéaux et l'épithélium pigmentaire de la toxicité de la lumière bleue. En effet, son spectre d'absorption est compris entre 400 et 550 nm avec un pic à 460 nm. Le troisième système correspond aux antioxydants circulants composés, d'une part d'enzymes spécifiques (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase...) dont la plupart nécessite la présence de cofacteurs métalliques (zinc, cuivre, sélénium, manganèse...) et d'autre part, de piègeurs radicalaires (vitamines C et E, caroténoïdes) (31).

1.2. Le stress oxydatif et la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Plusieurs éléments sont en faveur de l'implication du stress oxydatif dans la survenue de la DMLA. C'est le cas de l'âge et du tabac, deux facteurs de risque connus qui ont des propriétés prooxydantes.

Au cours du vieillissement, la capacité de phagocytose des cellules de l'épithélium pigmentaire est progressivement saturée et le renouvellement des segments externes des photorécepteurs s'effectue de manière moins satisfaisante. Il en résulte une accumulation de lipofuscine dans le compartiment lysosomal des cellules de l'épithélium pigmentaire. La lipofuscine est un produit de dégradation des segments externes des photorécepteurs qui est auto-fluorescent. Son fluorophore majeur, nommé A2-E, est un dérivé toxique de la vitamine A (33). L'accumulation de lipofuscine a des conséquences fonctionnelles majeures. D'une part, elle est responsable d'une diminution des capacités de phagocytose de l'épithélium et de l'inhibition des enzymes protéolytiques des lysosomes. D'autre part, elle contribue au stress oxydatif en sensibilisant les cellules épithéliales à la lumière bleue, ce qui provoque la production de radicaux libres. Les réactions photo-oxydatives induites endommagent les cellules de l'épithélium pigmentaire et entraînent leur apoptose (30). Par ailleurs, avec l'âge, les défenses antioxydantes ont tendance à s'affaiblir : la densité du pigment maculaire diminue ainsi que la catalase (enzyme impliquée dans la dégradation du peroxyde d'hydrogène) présente au niveau de l'épithélium pigmentaire ; les apports nutritionnels en antioxydants et oligo-éléments se réduisent du fait d'une alimentation insuffisamment riche en fruits et légumes (30).

Le tabac, qui est le principal facteur de risque environnemental, génère aussi un stress oxydatif. Il tend à diminuer les taux d'antioxydants circulants ainsi que la densité du pigment maculaire, et sa fumée produit des espèces oxydantes (31). Le tabac pourrait également altérer

la microcirculation rétinienne et choroïdienne, diminuant ainsi les apports de nutriments et l'élimination des déchets des cellules visuelles (33).

En conclusion, l'augmentation des facteurs prooxydants et la diminution des défenses antioxydantes avec l'âge ainsi que le rôle délétère du tabac suggèrent l'importance du stress oxydatif dans la pathogénie de la DMLA. Ces différents éléments sont illustrés sur la figure 11 ci-dessous.

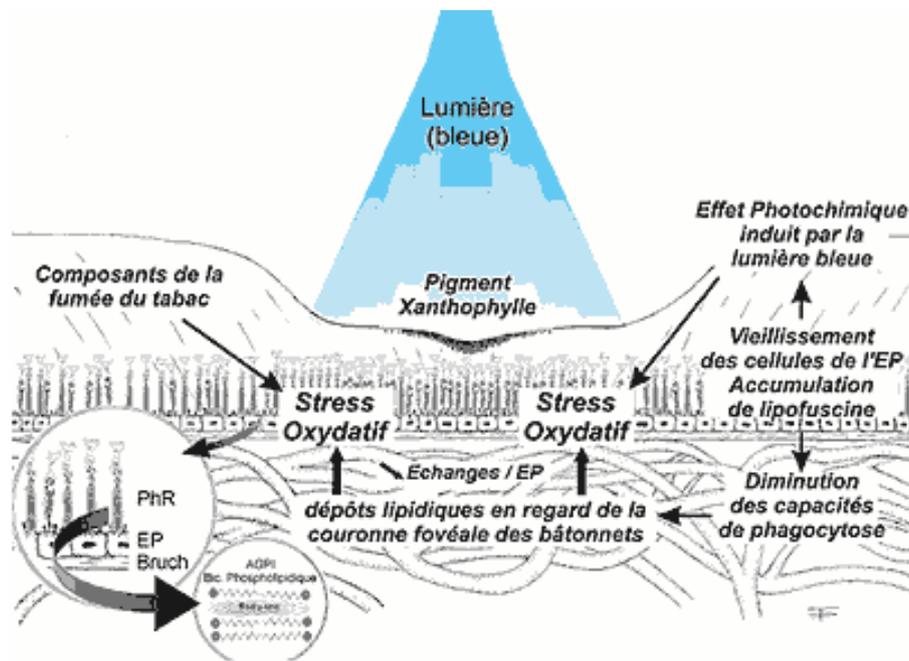


Figure 11 : Schématisation des mécanismes intriqués pour la pathogénie du stress oxydatif au niveau de la couronne fovéale des bâtonnets au cours du vieillissement et des premiers stades de la DMLA. (PhR : Photorécepteur ; EP : épithélium pigmentaire ; AGPI : acide gras polyinsaturés) (31)

2. Les autres mécanismes pathogéniques impliqués dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Outre le stress oxydatif, d'autres mécanismes pathogéniques sont suspectés d'intervenir dans le développement de la DMLA. Il s'agit notamment du métabolisme des lipides et de l'inflammation. Le développement des néovaisseaux choroïdiens, caractéristique de la forme exsudative, correspond quant à lui à un processus angiogénique.

2.1. Le métabolisme des lipides

Plusieurs arguments sont en faveur de l'implication du métabolisme des lipides dans la pathogénie de la DMLA. Tout d'abord, sur le plan histologique, le premier stade de DMLA correspond à une accumulation de lipides au niveau de la membrane de Bruch puis au niveau des drusen. Ensuite, sur le plan génétique, l'apolipoprotéine E, dont le gène intervient comme facteur de susceptibilité génétique, est impliquée dans le transport des lipides sanguins, mais aussi dans le transport des lipides au niveau de la rétine. Enfin, sur le plan nutritionnel, nous avons vu que des apports élevés de graisses totales, monoinsaturées ou saturées augmentaient le risque de DMLA. Par contre, les acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3, notamment le DHA, pourraient avoir un rôle protecteur (6; 31).

2.2. L'inflammation

La découverte d'un lien entre le gène CFH et la DMLA a suggéré l'implication de l'inflammation dans les mécanismes pathogéniques de la DMLA. En effet, la mutation du gène CFH entraîne un défaut de régulation de la voie alterne du complément qui aboutit à une réaction inflammatoire chronique. Celle-ci altère les cellules de l'épithélium pigmentaire, favorise la formation de drusen ainsi que l'atrophie maculaire. En outre, les débris qui s'accumulent entre l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch sont également à l'origine d'une réaction inflammatoire (6; 27).

2.3. L'angiogenèse

L'angiogenèse correspond à la formation de néovaisseaux à partir de cellules endothéliales normalement quiescentes. Elle résulterait d'un déséquilibre local des facteurs de croissance. Parmi les facteurs de croissance vasculaire, nous pouvons citer le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui constitue la cible des nouveaux traitements de la DMLA exsudative. La production du VEGF pourrait être stimulée par l'hypoxie, l'inflammation et le stress oxydatif (30; 33).

Les mécanismes pathogéniques intervenant dans la DMLA sont complexes. Même s'il apparaît que le stress oxydatif joue un rôle important au cours du vieillissement de la rétine et de la survenue de la DMLA, d'autres théories voient le jour. A terme, la connaissance de

l'ensemble des mécanismes pathogéniques permettra d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques.

IV. Le diagnostic de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Le diagnostic de la DMLA peut être établi de manière fortuite lors d'une visite de contrôle ou à un stade plus avancé suite à l'apparition de symptômes appartenant au syndrome maculaire. Dans tous les cas, le diagnostic est établi par un ophtalmologiste. Plusieurs examens sont à sa disposition, notamment l'examen du fond d'œil et les examens d'imagerie rétinienne incluant l'angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine ainsi que la tomographie en cohérence optique.

1. Le syndrome maculaire

Le syndrome maculaire est un ensemble de symptômes qui évoque une atteinte de la macula. Il comprend notamment une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central et des métamorphopsies. Les métamorphopsies et le scotome peuvent être mis en évidence par le test de la grille d'Amsler. La grille d'Amsler, représentée sur la figure 12, est un quadrillage ayant un point noir central. Ce test consiste à fixer le point noir avec un seul œil ouvert. En cas d'atteinte maculaire, les lignes du quadrillage peuvent être déformées, amputées ou une tache plus ou moins sombre peut apparaître. Le patient perçoit alors la grille telle qu'elle est représentée sur la figure 13 (34).

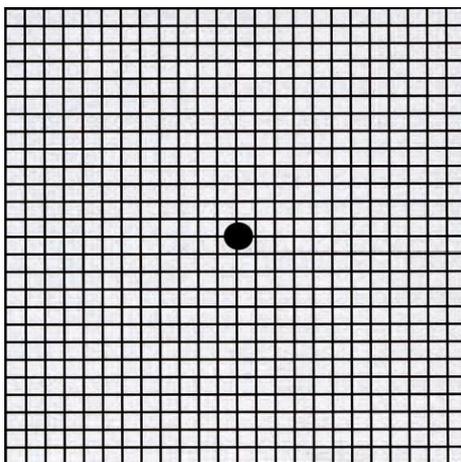


Figure 12 : Grille d'Amsler, aspect normal (34)

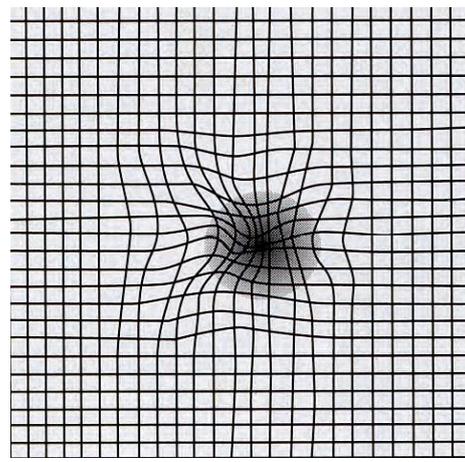


Figure 13 : Grille d'Amsler, aspect perçu par un patient en cas de métamorphopsies et de scotome central (34)

D'autres symptômes, évocateurs de DMLA, sont quant à eux plus difficiles à objectiver. Il s'agit par exemple d'une diminution de la perception des contrastes, d'une gêne en vision nocturne, d'une sensation d'éblouissement (35).

En présence d'un de ces symptômes (syndrome maculaire ou autre), l'ophtalmologiste doit, chez un sujet de plus de 50 ans, faire entreprendre rapidement (moins d'une semaine) un examen ophtalmologique clinique complet comprenant une dilatation pupillaire avec un examen approfondi du fond d'œil et des examens complémentaires (35).

2. La mesure de l'acuité visuelle

La mesure de l'acuité visuelle est indispensable avant d'envisager d'autres examens puisqu'elle permet d'établir une évaluation objective du degré de l'atteinte. La mesure doit être réalisée avec la correction habituelle, en vision de près et de loin. Plusieurs échelles d'acuité visuelle peuvent être employées. L'échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), utilisée dans toutes les grandes études cliniques internationales concernant la DMLA, est recommandée 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 (35). Elle se subdivise en trois échelles (cf. figure 14) : l'échelle R pour mesurer la réfraction du patient, l'échelle 1 pour tester l'œil droit et l'échelle 2 pour l'œil gauche.

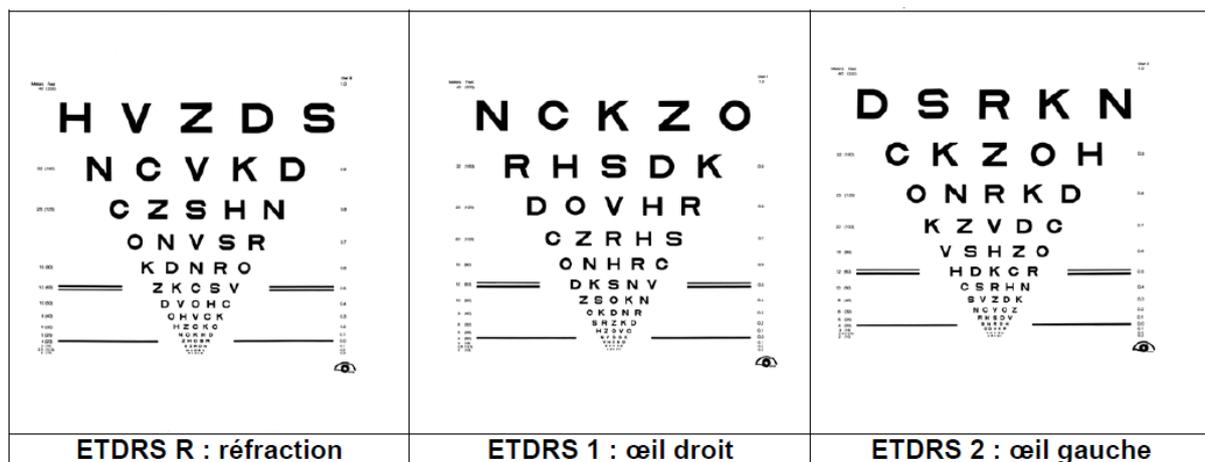


Figure 14 : L'échelle ETDRS (36)

3. L'examen du segment antérieur et du fond d'œil en biomicroscopie

L'examen au biomicroscope du segment antérieur est systématique. Il est contributif dans la mesure où il peut mettre en évidence des troubles des milieux transparents (cataracte) qui peuvent participer à la diminution de l'acuité visuelle et gêner l'examen du fond d'œil et/ou la réalisation d'examens complémentaires (35).

L'examen au biomicroscope du fond d'œil est quant à lui l'élément clé du diagnostic de la pathologie maculaire. Il nécessite la dilatation de la pupille ; celle-ci peut occasionner une gêne visuelle temporaire contre-indiquant la conduite automobile dans les heures qui suivent (6). L'examen du fond d'œil permet à l'ophtalmologiste de repérer les signes précurseurs de DMLA (drusen et altérations de l'épithélium pigmentaire) ainsi que les zones d'atrophie, les hémorragies, les exsudats et les soulèvements localisés. De part les informations qu'il apporte, l'examen du fond d'œil est un examen indispensable, mais il s'avère le plus souvent insuffisant pour établir un diagnostic précis. La détermination exacte de l'atteinte rétinienne ainsi que la définition de la stratégie thérapeutique nécessitent donc la réalisation d'examens complémentaires : une angiographie à la fluorescéine et éventuellement au vert d'indocyanine, une tomographie en cohérence optique (35).

4. L'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine est un examen indispensable pour le diagnostic de la DMLA exsudative puisqu'il permet de visualiser la vascularisation choroïdienne et surtout rétinienne. Cet examen utilise les propriétés de fluorescence de la fluorescéine (colorant de faible poids moléculaire) : lorsque la fluorescéine est excitée par une lumière bleue, elle émet en retour une fluorescence jaune-verte. La fluorescéine est administrée par voie intraveineuse. Elle est capable de diffuser à travers la paroi des vaisseaux lors d'altérations vasculaires (comme la néovascularisation choroïdienne), mais les vaisseaux et capillaires rétiens normaux sont imperméables à la fluorescéine. La fraction libre de fluorescéine (20 %), ayant un rendement de fluorescence supérieur à celui de la fraction liée aux protéines plasmatiques, émet alors de la fluorescence lorsqu'elle se trouve dans les vaisseaux rétiens, dans les tissus où elle est susceptible de diffuser ou dans les structures susceptibles de la retenir. Ainsi, l'examen d'angiographie consiste à photographier la rétine lors du passage de la fluorescéine au niveau des vaisseaux rétiens. Un rétinographe équipé de deux filtres est alors utilisé : le

filtre d'excitation permet d'envoyer une lumière bleue sur le fond d'œil et le filtre barrière retient la lumière bleue réfléchiée et laisse passer la lumière verte.

En pratique, l'examen est réalisé en ambulatoire et dure environ 15 minutes. Dans la grande majorité des cas, il est bien toléré. Il existe cependant des accidents allergiques et cardiaques sévères (37). Les allergies à la fluorescéine et aux autres médicaments, ainsi que les antécédents médicaux (prise de bêtabloquants, antécédents cardiaques sévères par exemple) doivent donc être recherchés par un interrogatoire.

L'examen d'angiographie comporte plusieurs étapes qui sont développées ci-après :

- Première étape : elle consiste à administrer un collyre mydriatique pour dilater la pupille.
- Deuxième étape : des clichés en lumière monochromatique verte, rouge, bleue et en autofluorescence sont réalisés. Ces clichés serviront de base de comparaison pour analyser l'angiographie à la fluorescéine. En effet, chaque type de cliché permet de mettre en évidence un ou plusieurs éléments (vaisseaux sanguins, hémorragies, anomalies de l'épithélium pigmentaire, pigment maculaire, lipofuscine). Ces clichés seront également utiles pour le suivi du patient.
- Troisième étape : elle consiste à injecter par voie intraveineuse la fluorescéine.
- Quatrième étape : de nouveaux clichés sont réalisés. On distingue les clichés précoces correspondant à l'arrivée du colorant au niveau des vaisseaux rétiniens, les clichés intermédiaires vers deux minutes et les clichés tardifs au-delà de cinq minutes.
- Cinquième étape : les clichés d'angiographie sont interprétés. Les zones d'hypo- et d'hyperfluorescences anormales sont recherchées. Les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles sont mis en évidence. Ils sont représentés par une zone hyperfluorescente précoce, visible sur la figure 15, qui augmente avec la séquence angiographique. Au temps tardif, sur la figure 16, la fluorescence est beaucoup plus diffuse (37).



Figure 15 : Cliché d'angiographie au temps précoce : hyperfluorescence des néovaisseaux choroïdiens (28)

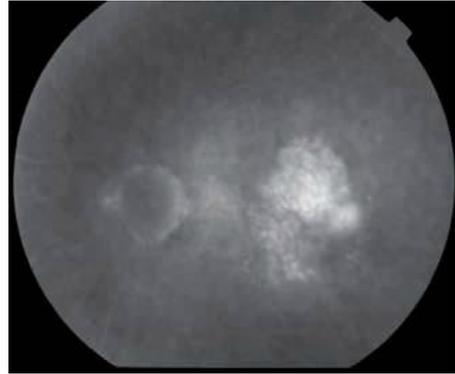


Figure 16 : Cliché d'angiographie au temps tardif : diffusion marquée de la fluorescence (28)

5. L'angiographie au vert d'indocyanine

Cet examen angiographique utilise un autre colorant qui possède des propriétés d'absorption et de fluorescence dans l'infrarouge : le vert d'indocyanine. Après injection par voie intraveineuse, le vert d'indocyanine se fixe totalement aux protéines plasmatiques, il reste donc dans le compartiment vasculaire. De plus, les structures situées en arrière de l'épithélium pigmentaire seront visibles car l'épithélium absorbe très peu dans l'infrarouge : la vascularisation choroïdienne pourra ainsi être visualisée avec précision. Les néovaisseaux qui n'étaient pas visibles sur l'angiographie à la fluorescéine seront mis en évidence, c'est le cas des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes (cf. figures 17 et 18). Tout comme l'angiographie à la fluorescéine, l'angiographie au vert d'indocyanine comporte plusieurs étapes : des clichés en lumière monochromatique verte puis bleue sont réalisés avant l'injection du colorant (37).



Figure 17 : Angiographie au temps précoce : les néovaisseaux choroïdiens ne sont pas visibles (28)



Figure 18 : Angiographie au temps tardif : hyperfluorescence des néovaisseaux choroïdiens (28)

L'angiographie au vert d'indocyanine complète l'angiographie à la fluorescéine et est parfois nécessaire pour déterminer la forme exacte de la DMLA exsudative. En effet, l'étendue, la topographie et le type du réseau néovasculaire choroïdien sont mieux individualisés sur l'angiographie au vert d'indocyanine. Cette dernière reste tout de même une technique lourde, elle sera donc toujours réalisée après une angiographie à la fluorescéine (26; 37).

6. La tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique ou OCT (Optical Coherence Tomography) est une technique récente d'imagerie du fond d'œil non invasive basée sur l'interférométrie. Elle utilise des radiations lumineuses infrarouges et leurs interférences pour produire des images, en coupe antéropostérieure, des tissus du fond d'œil. Plus précisément, l'appareil mesure la vitesse et le temps mis par la lumière pour traverser les tissus oculaires, être réfléchi et revenir. En fonction des appareils, la résolution des images obtenues est comprise entre 5 et 10 μm . Un système de fausses couleurs est ensuite employé pour différencier la réflectivité des structures (rapport de l'énergie réfléchi à l'énergie incidente) (38). La figure 19 donne un aperçu d'une coupe obtenue grâce à la tomographie en cohérence optique, nous remarquons ainsi que la rétine est composée de plusieurs couches de réflectivité différente, notamment :

- Deux couches d'hyper-réflectivité (en rouge et blanc) : elles correspondent à la couche des fibres optiques et au complexe épithélium pigmentaire - membrane de Bruch - choriocapillaire

- Deux couches de réflectivité moyenne (en jaune et vert) : elles correspondent aux couches plexiformes interne et externe

- Deux couches d'hypo-réflectivité (en bleu et noir) : elles correspondent aux couches des photorécepteurs et de la choroïde

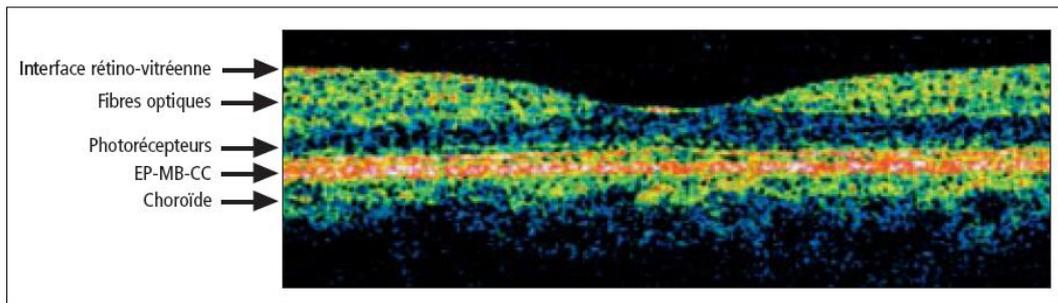


Figure 19 : Coupe d'OCT normale (EP-MB-CC : Epithélium Pigmentaire - Membrane de Bruch-Choriocapillaire) (38)

La tomographie en cohérence optique complète les angiographies en apportant des renseignements précieux sur les structures maculaires. Elle permet la mesure de l'épaisseur du tissu rétinien, la visualisation des complications de la DMLA, en particulier les décollements de l'épithélium pigmentaire, les soulèvements de la rétine sensorielle et les œdèmes. La figure 20 donne un exemple d'une coupe d'OCT pathologique mettant en évidence un soulèvement de la rétine. Les néovaisseaux choroïdiens sont, quant à eux, plus difficiles à reconnaître. La tomographie en cohérence optique peut toutefois permettre de confirmer leur présence et de les localiser. En outre, la tomographie en cohérence optique est indispensable avant d'envisager tout traitement, elle participe en effet à la décision thérapeutique et au suivi du traitement (35; 38).

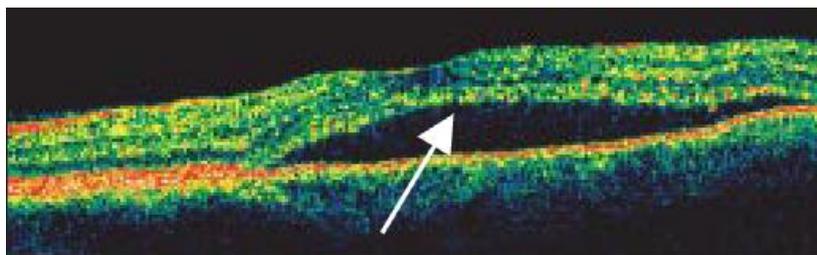


Figure 20 : Coupe d'OCT pathologique mettant en évidence un soulèvement rétinien (38)

7. La prise en charge diagnostique des différentes formes cliniques

La prise en charge diagnostique de la DMLA diffère selon la forme clinique (MLA, atrophique ou exsudative). La MLA est habituellement diagnostiquée au cours d'un examen du fond d'œil systématique. Ce dernier permet, en effet, de mettre en évidence les drusen et les altérations de l'épithélium pigmentaire. En l'absence de signes évocateurs de

néovascularisation choroïdienne (métamorphopsies, baisse d'acuité visuelle récente, exsudats ou hémorragies au fond d'œil), il n'y a pas lieu d'effectuer une angiographie à la fluorescéine. Des clichés monochromatiques du fond d'œil pourront tout de même être réalisés afin de faciliter le suivi de la pathologie.

La forme atrophique de la DMLA ne nécessite également qu'un examen du fond d'œil pour son diagnostic. Toutefois, une tomographie en cohérence optique est recommandée en confirmation. En cas de doute sur la présence de néovaisseaux, une angiographie à la fluorescéine devra être réalisée.

Le diagnostic des formes exsudatives de la DMLA nécessite, suite à l'examen du fond d'œil, la réalisation d'une angiographie à la fluorescéine et d'une tomographie en cohérence optique. Une angiographie au vert d'indocyanine pourra compléter le bilan diagnostique, en particulier en cas d'allergie à la fluorescéine et en cas de doute sur la présence de néovaisseaux occultes. En général, c'est la confrontation de ces trois examens qui permettra l'analyse exacte des lésions et la décision thérapeutique (35; 39). La figure 21 résume la stratégie diagnostique de la DMLA.

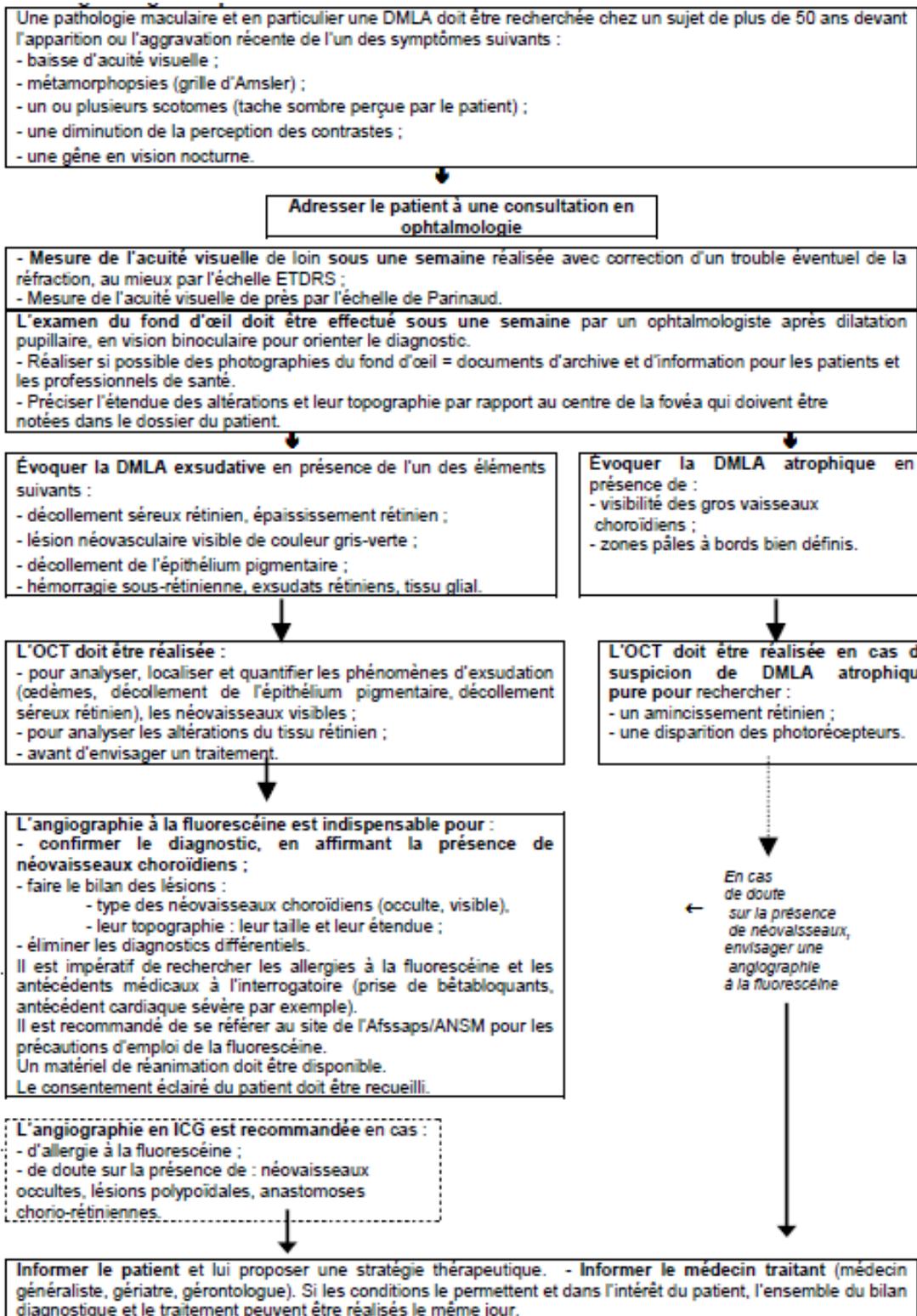


Figure 21 : Stratégie diagnostique de la DMLA (35)

Les différents examens d'imagerie rétinienne que nous venons de développer précédemment apportent des informations précises sur le type et la topographie de la DMLA. Toutefois, l'examen du fond d'œil reste le premier examen à réaliser dans le cadre du diagnostic de la DMLA. Ce diagnostic devra, par ailleurs, être établi le plus précocement possible pour éviter toute perte de la fonction visuelle et pour permettre une efficacité optimale des moyens thérapeutiques.

V. Les traitements et le suivi de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

La prise en charge des patients atteints de DMLA a considérablement évolué ces dernières années, surtout 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 antiangiogéniques

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

Dès que le diagnostic de DMLA exsudative rétrofovéolaire est posé par l'ophtalmologiste, il est recommandé d'instaurer, le plus précocement possible, un traitement antiangiogénique, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial. Un délai inférieur à 10 jours est recommandé. Il faut noter que les néovaisseaux choroïdiens extrafovéaux et juxtafovéaux avec des manifestations exsudatives rétrofovéolaires sont à considérer comme une localisation rétrofovéolaire de la DMLA (35).

Plusieurs molécules antiangiogéniques s'injectant par voie intravitréenne sont disponibles : deux possèdent une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement de la forme exsudative rétrofovéolaire de la DMLA et une est utilisée hors AMM.

1.1. Les molécules disponibles

Les molécules antiangiogéniques disponibles sont le ranibizumab, le pegaptanib de sodium et le bévacizumab (hors AMM). Elles sont présentées ci-après.

◆ **Ranibizumab (Lucentis® - Novartis) :**

Le ranibizumab dispose d'une AMM depuis 2007 dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA en administration intravitréenne exclusivement. 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 (40).

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 (41).

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 0,3 mg 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 (42).

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 (43).

Ainsi, 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 (35).

En pratique, il est recommandé de débiter le traitement par une phase d'induction comprenant 1 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),

complétée par une phase de suivi au cours de laquelle le patient est contrôlé toutes les quatre semaines. Le contrôle inclut une mesure de l'acuité visuelle par l'échelle ETDRS, un examen du fond d'œil, 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 récurrences néovasculaires (35).

◆ **Pegaptanib de sodium (Macugen® - Pfizer) :**

Le pegaptanib de sodium est le premier médicament à activité antiangiogénique qui a été indiqué dans la DMLA. Il dispose d'une AMM pour le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA depuis 2006. Le pegaptanib est un oligonucléotide modifié pégylé qui inhibe spécifiquement un isoforme du VEGF-A fortement impliqué dans la néovascularisation : le VEGF-165, il bloque ainsi sa fixation au récepteur VEGF-R2 des cellules endothéliales (44).

L'efficacité du pegaptanib a notamment été évaluée par l'étude VISION, une étude prospective randomisée, multicentrique. 1 186 patients ayant une DMLA néovasculaire rétrofovéolaire ont été inclus puis répartis dans quatre groupes recevant toutes les six semaines pendant une période de 48 semaines soit une injection intravitréenne de pegaptanib à la dose de 0,3 mg ; soit une injection intravitréenne de pegaptanib à la dose de 1 mg ; soit une injection intravitréenne de pegaptanib à la dose de 3 mg ; soit une injection simulée. A un an, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle sur l'échelle ETDRS est de 70 % dans le groupe traité par le pegaptanib à 0,3 mg contre 55 % dans le groupe témoin. De plus, le pegaptanib à la dose de 0,3 mg a entraîné un gain d'acuité visuelle (plus de 15 lettres sur l'échelle ETDRS) chez 6 % des patients contre 2 % des patients recevant des injections simulées. Le gain d'acuité visuelle obtenu avec le pegaptanib à la dose de 0,3 mg semble toutefois plus faible comparé aux résultats visuels obtenus dans les études sur le ranibizumab (absence de comparaison directe) (45).

La HAS fait tout de même remarquer que l'efficacité du pegaptanib en injection intravitréenne toutes les six semaines à la dose de 0,3 mg a été démontrée dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de la DMLA sur la stabilisation de l'acuité visuelle à un an (35).

En pratique, il est recommandé d'administrer 0,3 mg de pegaptanib toutes les six semaines (neuf injections par an) par voie intravitréenne dans l'œil atteint (35).

Macugen[®] et Lucentis[®] se conservent au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. Ce sont des médicaments d'exception dont la prescription est réservée aux ophtalmologistes, ils sont de plus remboursés à 100 % par la sécurité sociale (40; 44). Un rapport du Régime social des indépendants portant sur la DMLA est paru en 2011. Il précise que la spécialité Lucentis[®] est majoritairement prescrite en France dans la DMLA par rapport au Macugen[®] et à la Visudyne[®] (médicament associé à la photothérapie dynamique). En effet, en 2010, Lucentis[®] représentait 95,1 % des prescriptions et 95,4 % du montant remboursé. Il était utilisé pour 96,6 % des patients (46).

◆ **Cas particulier du bévacizumab (Avastin[®] - Roche) :**

Le bévacizumab est une molécule anti-VEGF indiquée dans le traitement des cancers métastatiques, dont les cancers colorectaux, par voie intraveineuse. Il correspond à un anticorps entier humanisé dont le fragment Fab (Fragment antigen-binding) mûré est le ranibizumab. En raison de son mode d'action et de son coût bien inférieur aux autres anti-VEGF, il est utilisé hors AMM par voie intravitréenne dans le traitement de la DMLA exsudative dans le monde entier et en particulier dans les pays en voie de développement (35). Sa forme pharmaceutique n'étant pas adaptée pour une injection intravitréenne, les conditions de préparation de l'injection et la stabilité du produit reconditionné sont incertaines. L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, remplacée aujourd'hui par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)) avait d'ailleurs émis un point d'information en 2009 et conseillait la prudence dans l'utilisation d'Avastin[®] par voie intravitréenne (47; 48).

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 bévacizumab. Les résultats à deux ans de cette étude montrent une non-infériorité du bévacizumab comparé au ranibizumab pour le traitement de la DMLA exsudative. Il n'y a pas de différence entre le bévacizumab 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 bévacizumab (49; 50).

Ainsi, des incertitudes demeurent quant à la tolérance du bévacizumab. Les résultats d'autres études de recherche clinique sont attendus dont ceux de l'étude GEFAL (Groupe d'évaluation français d'Avastin[®] versus Lucentis[®]) menée en France (47).

1.2. Les modalités de l'injection intravitréenne

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 (51).

1.3. Les effets indésirables des médicaments antiangiogéniques

Les effets indésirables des médicaments antiangiogéniques sont principalement liés à leur voie d'administration. Les plus fréquents sont les suivants : douleur oculaire, corps flottants dans le vitré, kératite ponctuée, cataracte iatrogène, perte d'acuité visuelle, opacités dans le corps vitré, inflammation de la chambre antérieure, élévation de la pression intraoculaire et troubles visuels. Les autres complications sont rares, la plus redoutée étant l'infection oculaire ou endophtalmie (inférieur à 1 % des cas). Pour limiter sa survenue, des précautions sont prises. D'une part, l'injection ne sera pas réalisée en présence d'une infection oculaire ou

péri-oculaire même suspectée ; d'autre part, une couverture antibiotique est mise en place systématiquement trois jours avant et trois jours après l'injection à l'aide d'un collyre antibactérien. Des cataractes traumatiques, des décollements de la rétine, des hémorragies rétinienne, des occlusions de l'artère centrale de la rétine et des réactions anaphylactiques ont également été décrits suite à l'injection. Par ailleurs, des accidents thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ont été rapportés avec Lucentis[®], toutefois aucun lien de causalité n'a été établi. Une surveillance est tout de même nécessaire (52; 35).

Une fiche d'information sur les injections intravitréennes est remise au patient. Ce dernier doit absolument connaître les symptômes qui sont évocateurs de complications : une rougeur oculaire s'aggravant, une douleur oculaire importante ou une baisse d'acuité visuelle devront l'amener à consulter en urgence son ophtalmologiste (35).

1.4. Les contre-indications des médicaments antiangiogéniques

Les contre-indications aux anti-VEGF sont exceptionnelles. Le ranibizumab et le pegaptanib présentent comme contre-indications absolues l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, la présence d'une infection oculaire ou péri-oculaire active ou suspectée et la présence d'une inflammation intraoculaire active sévère (pour le ranibizumab uniquement) (35).

En cas de contre-indications aux antiangiogéniques, des alternatives thérapeutiques peuvent être proposées aux patients, notamment une photothérapie dynamique associée éventuellement à une injection intravitréenne de corticoïdes (absence d'AMM dans le traitement de la DMLA et risque d'hypertonie oculaire) ou une photocoagulation au laser. Le choix du traitement doit être discuté au cas par cas (35).

1.5. Les critères de suspension et d'arrêt des traitements antiangiogéniques

Le traitement antiangiogénique peut être suspendu temporairement s'il n'y a plus de signes d'activité de la lésion néovasculaire ou s'il y a eu un ou plusieurs événements indésirables liés à l'anti-VEGF ou à la procédure d'injection (endophtalmie, inflammation sévère...) (35).

Par contre, le traitement sera arrêté définitivement s'il existe des signes de détérioration morphologique de la lésion malgré un traitement optimal, si l'acuité visuelle est inférieure à

15 lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives, s'il existe une diminution de l'acuité visuelle de 30 lettres ou plus comparée à l'acuité visuelle de base et/ou à la meilleure acuité notée depuis le départ. Cette diminution peut en effet traduire une inefficacité du traitement et/ou un effet indésirable. Le traitement sera également interrompu en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité (même suspectée). Dans cette situation, un autre anti-VEGF ou la photothérapie pourront être proposés (35).

2. La photothérapie dynamique

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 (35).

La photothérapie dynamique nécessite l'administration par perfusion intraveineuse d'une molécule photosensibilisante : la vertéporfine (Visudyne[®] - Novartis : médicament d'exception dont la prescription est réservée aux ophtalmologistes). Cette molécule se fixe préférentiellement sur les cellules endothéliales immatures et proliférantes des néovaisseaux, puis elle est activée par une lumière de faible énergie (laser), non thermique, 15 minutes après le début de la perfusion. Il s'ensuit une cascade de réactions photochimiques ayant pour conséquence la thrombose des néovaisseaux. La photothérapie dynamique entraîne donc une occlusion sélective des néovaisseaux, sans léser la rétine sus-jacente (52). Elle permet ainsi de limiter la baisse de l'acuité visuelle, mais n'entraîne que très rarement un gain d'acuité visuelle. De plus, l'effet thérapeutique est souvent transitoire, ce qui nécessite de renouveler le traitement. Il est possible de le faire tous les trois mois, après réévaluation (acuité visuelle, fond d'œil et/ou rétinoographies, tomographie en cohérence optique, angiographie à la fluorescéine) (35). En général, elle est bien tolérée, les complications oculaires et systémiques sont rares. Dans les jours qui suivent, le patient peut toutefois ressentir une vision anormale (brouillard, flou, éclairs lumineux...), une diminution de l'acuité visuelle ou une altération du champ visuel. Les patients traités par vertéporfine restent photosensibles dans les 48 heures qui suivent l'injection, les yeux et la peau doivent donc être protégés en cas d'exposition

solaire (port de vêtements couvrants et de lunettes de soleil). L'exposition à la lumière ambiante, quant à elle, est sans danger et est recommandée pour accélérer l'élimination du produit accumulé au niveau de la peau. Il faut noter que l'insuffisance hépatique sévère et les porphyries constituent des contre-indications absolues à l'utilisation de vertéporfine (52).

3. La photocoagulation directe au laser

La photocoagulation directe au laser a longtemps été le seul traitement disponible de la DMLA exsudative. Sa technique est basée 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 (52).

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 (35).

4. La chirurgie

Depuis l'avènement des médicaments antiangiogéniques, il n'y a pratiquement plus d'indication chirurgicale dans la DMLA non compliquée. La seule indication où une intervention chirurgicale peut être discutée est la présence d'hématomes importants et récents (35).

5. Les nouvelles perspectives thérapeutiques

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'œil d'un dispositif permettant une libération prolongée d'un facteur de croissance neurotrophique (53).

Pour les formes exsudatives, certaines molécules sont développées dans le but de concurrencer les anti-VEGF actuels. C'est le cas de l'aflibercept, un piègeur du VEGF appelé aussi VEGF-Trap. Cette molécule a obtenu, en novembre 2011, une AMM aux Etats-Unis pour le traitement de la DMLA exsudative en injection intravitréenne. Deux études incluant 2 412 patients ont comparé l'aflibercept (injecté toutes les quatre ou huit semaines) et le ranibizumab en injection intravitréenne mensuelle. Elles ont montré une non-infériorité de l'aflibercept comparé au ranibizumab pour stabiliser ou améliorer l'acuité visuelle des patients. En Europe, une demande d'AMM est en cours d'évaluation pour le traitement de la DMLA exsudative (35). 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). Les chercheurs travaillent également sur de nouveaux modes d'administration des médicaments (implants, collyres...), la répétition des injections intravitréennes étant contraignante (53).

6. Le suivi des patients ayant une dégénérescence maculaire liée à l'âge

La DMLA exsudative est une pathologie chronique qui nécessite un suivi régulier à long terme. Durant les phases où il existe des signes d'activité néovasculaire, les patients doivent être examinés toutes les quatre semaines. L'examen comprend alors une mesure de l'acuité visuelle par l'échelle ETDRS, un examen du fond d'œil et/ou des rétinoographies, des photographies couleurs, une tomographie par cohérence optique et une angiographie à la

fluorescéine si nécessaire. En dehors des phases de traitement, les visites de contrôle peuvent être plus espacées. Par ailleurs, il est recommandé aux patients d'effectuer une auto-surveillance régulière de leur fonction visuelle. Cette recommandation est valable pour tous, qu'ils soient atteints d'une DMLA exsudative traitée ou d'une DMLA atrophique (35). Les modalités de l'auto-surveillance sont détaillées dans le troisième chapitre de ce document.

L'arrivée des médicaments antiangiogéniques a révolutionné la stratégie thérapeutique de la DMLA exsudative, ces médicaments ont en effet permis d'améliorer significativement le pronostic visuel des patients en stabilisant l'acuité visuelle et dans certains cas en l'améliorant. Il est ainsi recommandé de les utiliser en monothérapie en première intention dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA exsudative. Toutefois, ces traitements antiangiogéniques doivent être débutés précocement pour être efficace. Ils demandent aussi des injections intravitréennes répétées et un suivi régulier pouvant être contraignants pour les patients âgés. De nouveaux traitements sont donc attendus dans les années à venir, en particulier dans la forme atrophique.

VI. Les aides visuelles disponibles en cas de malvoyance

Du fait de son retentissement sur la fonction visuelle, la DMLA a un impact considérable sur la qualité de vie (tâches difficiles à réaliser, repli sur soi, état dépressif). Elle peut générer des situations de handicap majeur dans de nombreux domaines d'autonomie tels que la communication ou les déplacements (écriture difficile, conduite automobile impossible...). Des aides peuvent alors être proposées aux patients souffrant de malvoyance (ou de basse vision), notamment la rééducation basse vision et les équipements optiques. Ces aides ont pour objectif d'optimiser leur capacité visuelle et d'améliorer leur autonomie au quotidien. Quelques aménagements réalisés au domicile peuvent également faciliter le quotidien.

1. La rééducation basse vision

La rééducation basse vision correspond à l'ensemble des techniques ayant pour objectif d'apprendre aux patients à exploiter au mieux leurs possibilités visuelles restantes, c'est-à-dire leur vision périphérique. Plus précisément, il s'agit d'exercices sollicitant l'utilisation préférentielle de la rétine périphérique et correspondant aux centres d'intérêt des patients

(lecture, couture...), et d'exercices apprenant à « pousser » la tache centrale sur le côté pour mieux distinguer l'image. La rééducation basse vision permet ainsi aux patients de retrouver confiance en eux, d'améliorer leur qualité de vie et de préserver leur autonomie. Elle doit être envisagée en présence d'une DMLA atrophique pure ou aux stades non évolutifs d'une DMLA exsudative lorsque le patient n'est plus en mesure d'exercer une activité donnée, malgré la meilleure correction réfractive possible (35).

La rééducation basse vision est fondée sur un projet individualisé qui prend en compte les attentes, les besoins et les possibilités de chacun. Elle peut être réalisée dans des centres dédiés par des équipes pluridisciplinaires composées d'ophtalmologistes, d'orthoptistes, d'opticiens, d'ergothérapeutes, de psychiatres, de psychologues, de psychomotriciens, d'assistantes sociales... ou en ville dans le cadre d'une collaboration entre ophtalmologistes, orthoptistes et opticiens spécialisés. Chaque professionnel joue un rôle précis (35) :

- l'ophtalmologiste assure le suivi de la pathologie et réalise un bilan ophtalmologique de la basse vision (mesure de l'acuité visuelle) permettant d'évaluer le potentiel visuel restant. Il adresse ensuite les patients vers d'autres professionnels (orthoptistes, ergothérapeute, psychologue, assistante sociale...) en fonction de leurs besoins et peut les mettre en relation avec une association de patients.
- l'orthoptiste évalue la vision fonctionnelle puis construit un projet de rééducation avec les patients en tenant compte de leur demande, des buts à atteindre et des limites dues au déficit. La rééducation mise en place par la suite a pour objectif d'apprendre aux patients à utiliser la partie extrafovéolaire de la rétine et à tirer le meilleur parti des équipements optiques nécessaires.
- l'opticien aide les patients à choisir leurs équipements optiques en fonction de leurs besoins et de leurs capacités visuelles. Ces équipements pourront éventuellement être prêtés pour une mise en situation à la maison avant tout achat ou pour les tester en rééducation avec l'orthoptiste.
- l'ergothérapeute travaille avec les patients sur les activités de la vie quotidienne pour leur redonner des possibilités d'être à nouveau actifs dans leur quotidien. Il les aide notamment à développer des compétences, à solliciter leurs capacités visuelles

restantes, à mettre en place des stratégies de compensations motrices, cognitives et sensorielles pour améliorer leur habileté et leur coordination oculo-manuelle.

- l'instructeur en locomotion apporte aux patients les stratégies et les conseils nécessaires afin d'optimiser la sécurité de leurs déplacements.

La rééducation est ainsi basée sur un travail au long cours, elle demande beaucoup de motivation. Les résultats ne sont pas perceptibles immédiatement ; mais à terme, la plupart des patients perçoivent mieux les détails et peuvent relire à nouveau (52; 54).

2. Les équipements optiques

Les équipements optiques sont des dispositifs grossissants qui améliorent la qualité et la taille des images reçues par la rétine. Ils permettent aux patients d'optimiser leurs capacités visuelles restantes pour accomplir plus facilement les activités de la vie quotidienne, mais ils sont source de fatigue visuelle. Le choix de ces équipements diffère selon les activités que le patient souhaite accomplir (lecture, télévision...). En effet, plusieurs paramètres doivent être pris en compte, notamment la distance d'observation, la taille du champ, la précision d'observation, la taille des objets à percevoir, l'existence d'une vision binoculaire ou non. Le patient sera tout d'abord orienté vers un opticien spécialisé en basse vision pour les choisir puis vers un orthoptiste pour apprendre à les utiliser. Les principaux équipements optiques disponibles pour la vision de près sont :

- Les loupes : elles permettent d'agrandir plus ou moins l'image. Il en existe plusieurs modèles (loupe éclairante ou non, à poser ou à tenir, de poche).

- Les verres loupes ou systèmes microscopiques : ce sont de petites lunettes équipées de verres de forte puissance qui offrent un grossissement impossible à obtenir avec des lunettes traditionnelles. Elles sont adaptables à un seul œil ou aux deux yeux.

- Les systèmes télescopiques (de type Galilée ou de type Kepler) : ce sont des systèmes légers qui s'installent sur une monture de lunette. Ils peuvent être réalisés en mono- ou binoculaire et conçus pour la vision de loin ou de près grâce à l'adjonction d'une lentille

supplémentaire appelée bonnette. Le grossissement est de l'ordre de 1,8 x à 3,5 x. Il faut noter que l'utilisation de ces systèmes pour la vision de loin est rare car ils ne peuvent s'utiliser qu'en statique (cinéma, lecture de panneaux dans les rues...).

- Les agrandisseurs électroniques (loupes électroniques, vidéo-agrandisseurs de poche ou pour la maison) : ils sont composés d'une caméra, d'un système grossissant et d'un écran. Ils permettent la reproduction agrandie d'un texte ou d'une image quelconque sur un écran. Le grossissement d'image atteint des valeurs bien supérieures à celles obtenues avec un système optique (grossissement allant d'environ 3 x à 60 x) (35; 54; 55).

3. L'aménagement du domicile

L'aménagement du domicile peut s'avérer nécessaire, il permet d'une part de faciliter les activités et les déplacements, et d'autre part d'éviter les chutes. Le premier élément à prendre en compte est l'éclairage. Il doit être optimisé : la maison doit, en effet, être éclairée de façon uniforme afin d'éviter les zones sombres. Une bonne luminosité permet également de mieux discerner les contrastes et les détails. Pour la lecture, des lampes d'appoint de type halogène peuvent être installées, elles procurent une lumière blanche très efficace. Un pupitre de lecture peut y être associé pour augmenter le confort et les capacités de vision. D'autres aides techniques peuvent aussi être proposées aux patients. Parmi elles, nous pouvons citer les téléphones et calculatrices à grosses touches, les appareils avec gros commutateurs, les machines à lire, les montres parlantes. Ces aides doivent être choisies en fonction des besoins et des capacités du patient à les utiliser. En outre, des mesures doivent être prises pour limiter le risque de chutes : les obstacles tels que les tapis doivent être supprimés, la première et la dernière marche des escaliers doivent être particulièrement bien éclairées, des rampes peuvent être installées (54).

Une grande partie des conseils cités ci-dessus est tirée du guide « Quand la malvoyance s'installe » publié en 2008 par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) et la Fondation de France. Ce guide, destiné aux personnes malvoyantes et à leur entourage, délivre de nombreux conseils pratiques applicables dans diverses situations comme prendre soin de soi, sortir ou maintenir une vie sociale.

Les aides visuelles que nous venons de développer ne permettent pas aux patients malvoyants de retrouver une vision normale, cependant elles leur apportent un soutien au quotidien. La rééducation basse vision, en particulier, leur apprend à voir autrement. Ces aides peuvent être proposées aux patients souffrant de DMLA atrophique mais aussi aux patients souffrant de DMLA exsudative lorsque le traitement n'a pas permis de stabiliser leur acuité visuelle.

D'après la présentation de la DMLA réalisée dans ce chapitre, nous pouvons conclure sur le fait que cette pathologie représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. Cette conclusion s'appuie sur plusieurs éléments : premièrement, la prévalence de la DMLA est en constante augmentation ; deuxièmement, la DMLA est une pathologie insidieuse, les premières lésions étant rarement accompagnées de symptômes ; troisièmement, la DMLA engendre des troubles visuels handicapants. Certes, des progrès diagnostiques et thérapeutiques considérables ont été faits, mais de nombreux patients sont encore pris en charge trop tardivement, ce qui met en péril leur fonction visuelle. Dans ce contexte, la prévention de la DMLA paraît primordiale. Le chapitre suivant présente alors les diverses actions de prévention menées dans le cadre de cette pathologie.

Chapitre 3 : La prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

La prévention se caractérise, selon l'OMS, comme l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps. Trois niveaux de prévention (primaire, secondaire et tertiaire) peuvent être définis ; ces différents niveaux permettent de distinguer les moyens de prévention en fonction du moment où ils se situent par rapport à la survenue de la maladie.

Au cours de ces dernières années, de réelles avancées ont été faites en matière de prévention de la DMLA, en raison notamment d'une meilleure connaissance des facteurs de risque et des mécanismes physiopathogéniques impliqués dans la DMLA. Le tableau 3 ci-dessous présente les trois niveaux de prévention ainsi que les principales mesures préventives applicables dans le cadre de la DMLA.

Prévention	Définitions	Applications dans la DMLA
Primaire	Ensemble des moyens mis en œuvre pour empêcher l'apparition d'un trouble, d'une pathologie ou d'un symptôme	<ul style="list-style-type: none"> * Campagnes d'information * Recommandations hygiéno-diététiques * Lutte contre le tabagisme
Secondaire	Actions visant à limiter les conséquences néfastes de la maladie grâce à une intervention avant l'apparition des symptômes	<ul style="list-style-type: none"> * Dépistage des premiers signes de MLA ou de DMLA par un examen du fond d'œil
Tertiaire	Réduction de la morbidité et donc des complications évolutives. L'éducation thérapeutique des patients s'inscrit dans les démarches de prévention tertiaire en faisant appel notamment à des recommandations et des consensus	<ul style="list-style-type: none"> * Ensemble des éléments diagnostiques et thérapeutiques mis en œuvre dans les meilleurs délais afin d'assurer la prise en charge optimale des patients * Mesures d'éducation du patient pour une détection précoce des symptômes en cas de récurrence ou d'atteinte du 2^{ème} œil

Tableau 3 : Les trois niveaux de prévention et leurs applications dans le cadre de la DMLA (56)

Ce troisième chapitre explicite ainsi les principales mesures mises en œuvre pour prévenir la DMLA en France, en particulier les campagnes d'information destinées au grand

public, la promotion des recommandations hygiéno-diététiques, le dépistage, la micronutrition et l'auto-surveillance de la fonction visuelle. Il tentera également de préciser le rôle que peut tenir le pharmacien d'officine.

I. L'information du grand public

Une enquête, réalisée en 2007 par l'institut de sondage Louis Harris 2 (LH2), a montré que la DMLA était très mal connue du grand public. En effet, seules 3 % des personnes de 50 à 70 ans interrogées connaissaient la DMLA, alors que 94 % d'entre elles étaient informées sur la cataracte (57). Ce résultat paraît surprenant quand on sait que la DMLA débute à la cinquantaine et touche plus de 600 000 personnes en France. Suite à cette enquête, plusieurs campagnes nationales d'information ont été organisées dans le but d'accroître les connaissances du grand public sur cette pathologie. L'association DMLA, dont nous allons voir les différents objectifs, participe activement à la mise en place de ces campagnes.

1. L'association DMLA

L'association DMLA a été créée en 2004 par le Professeur Souied, ophtalmologiste et chef de service à l'hôpital Intercommunal de Créteil. Aujourd'hui, il en est le président. L'association regroupe, sur le thème exclusif de la DMLA, des médecins (200 ophtalmologistes spécialistes de la DMLA), des scientifiques, des orthoptistes, des opticiens ainsi que des patients (plus de 2 500 patients adhérents). Elle présente deux objectifs principaux : premièrement, écouter, informer, soutenir les patients atteints de DMLA mais aussi informer le grand public ; deuxièmement, promouvoir la recherche, principalement dans le domaine de la génétique. Pour atteindre ces objectifs, l'association DMLA a mené, au cours de ces dernières années, plusieurs actions (57; 58). Parmi elles, nous pouvons citer :

- La mise en place d'un numéro vert (0800 880 660) dédié aux patients : ce numéro donne accès à un secrétariat permanent, à un soutien psychologique téléphonique (sur rendez-vous) et à des permanences médicales téléphoniques (sur rendez-vous).

- La mise en place d'un site internet (www.association-dmla.com) : ce site, destiné aux patients et aux médecins, apporte des informations relatives à la DMLA, en particulier les derniers résultats de la recherche.

- La publication trimestrielle d'un journal d'information (destiné aux adhérents).
- La création d'un « CD-MLA » : ce CD audio regroupe les réponses aux quarante questions les plus fréquemment posées au numéro vert.
- La création d'un réseau de spécialistes de la DMLA, dénommé « Réseau DMLA » : ce réseau se mobilise lors d'actions de dépistage et se regroupe chaque année pour un congrès spécifique dédié à la DMLA.
- La création du groupe « vision DMLA » : ce groupe est composé d'opticiens et d'orthoptistes compétents en basse vision et spécialisés dans la DMLA.
- La création d'un réseau des bénévoles : ce réseau est constitué de membres adhérents actifs qui participent à l'animation de l'association et au soutien des patients.
- La mise en place des « Journées DMLA », c'est-à-dire des journées nationales d'information et de dépistage de la DMLA. Le déroulement et les objectifs de ces journées seront développés dans la partie suivante.
- La remise d'un prix Gabriel Coscas (ophtalmologiste spécialiste de la macula) : ce prix est destiné à récompenser des travaux originaux sur la DMLA.

L'association DMLA constitue ainsi un véritable réseau national d'information pour les médecins et les patients. Le grand public est également visé, en particulier lors des « Journées DMLA ».

2. Les campagnes nationales d'information

Pour remédier au manque de connaissances du grand public sur la DMLA, les « Journées DMLA » et des campagnes nationales de sensibilisation ont été mises en place dès 2007. Ces opérations, dont nous allons voir les spécificités, font intervenir plusieurs acteurs.

2.1. Les « Journées DMLA »

L'association DMLA organise chaque année, depuis 2007, des journées nationales d'information et de dépistage de la DMLA (les « Journées DMLA »). La Société Française d'Ophtalmologie (SFO) ainsi que le Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF) sont partenaires de cette opération. Les objectifs principaux de ces journées sont, dans un premier temps, informer le grand public sur les facteurs de risque, les signes d'alerte, les traitements ainsi que sur les moyens de prévention de la DMLA ; et dans un second temps, inciter les personnes âgées de plus de 55 ans à se faire dépister (57).

Les affiches de ces campagnes nationales mettent en exergue les signes évocateurs de DMLA. La figure 22 ci-dessous regroupe les affiches de ces deux dernières années. Ainsi, en 2011, l'affiche faisait allusion aux métamorphoses et en 2012, au scotome.



Figure 22 : Affiches des campagnes nationales d'information et de dépistage de la DMLA de 2011 (à gauche) et de 2012 (à droite) (59; 60)

D'un point de vue pratique, ces campagnes nationales d'information et de dépistage se déroulent sur une semaine. Au cours de celle-ci, des ophtalmologistes libéraux et hospitaliers reçoivent sur rendez-vous les personnes de plus de 55 ans qui souhaitent bénéficier d'un

dépistage de la DMLA ou celles qui sont à risque. Chaque ophtalmologiste réalise, par la méthode de son choix, un examen du fond d'œil afin de détecter les signes précurseurs de DMLA. Des guides d'information sur la maladie, le dépistage, les traitements et les moyens de prévention sont également distribués au public afin de favoriser une meilleure connaissance de la pathologie. La liste et les coordonnées des ophtalmologistes et des services participant à ces journées sont disponibles sur le site www.journees-dmla.fr et en appelant le numéro Vert 0 800 00 24 26 (appel gratuit) (57).

2.2. Les campagnes nationales de sensibilisation

La Société Française d'Ophtalmologie (SFO), en partenariat avec le laboratoire Novartis, a lancé en décembre 2007 une campagne nationale de sensibilisation sur la DMLA auprès du grand public. Cette campagne, dont le principal objectif est d'informer sur les premiers signes évocateurs de DMLA, est régulièrement renouvelée. Elle est relayée par plusieurs médias : presse écrite, radio, télévision (61). Nous pouvons, par exemple, entendre le message suivant à la radio qui encourage les personnes de plus de 50 ans à réaliser le test de la grille d'Amsler : « Dès 50 ans, il est important de surveiller régulièrement sa vue. Nous vous proposons un test, cherchez des lignes droites autour de vous, par exemple le carrelage d'une salle de bain ou une grille de mots croisés. Fermez un œil et vérifiez que les lignes ne se déforment pas. Essayez avec l'autre œil. Si les lignes droites se déforment, vous souffrez peut être d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA. Parlez-en vite à un ophtalmologiste. DMLA, n'attendez pas, faites le test. Ceci est un message de la Société Française d'Ophtalmologie, en partenariat avec le laboratoire Novartis. » (62). Dans certains magazines et journaux, nous pouvons voir l'annonce de la figure 23 qui explique les principaux symptômes d'une DMLA (scotome à gauche et métamorphopsies à droite) (62).

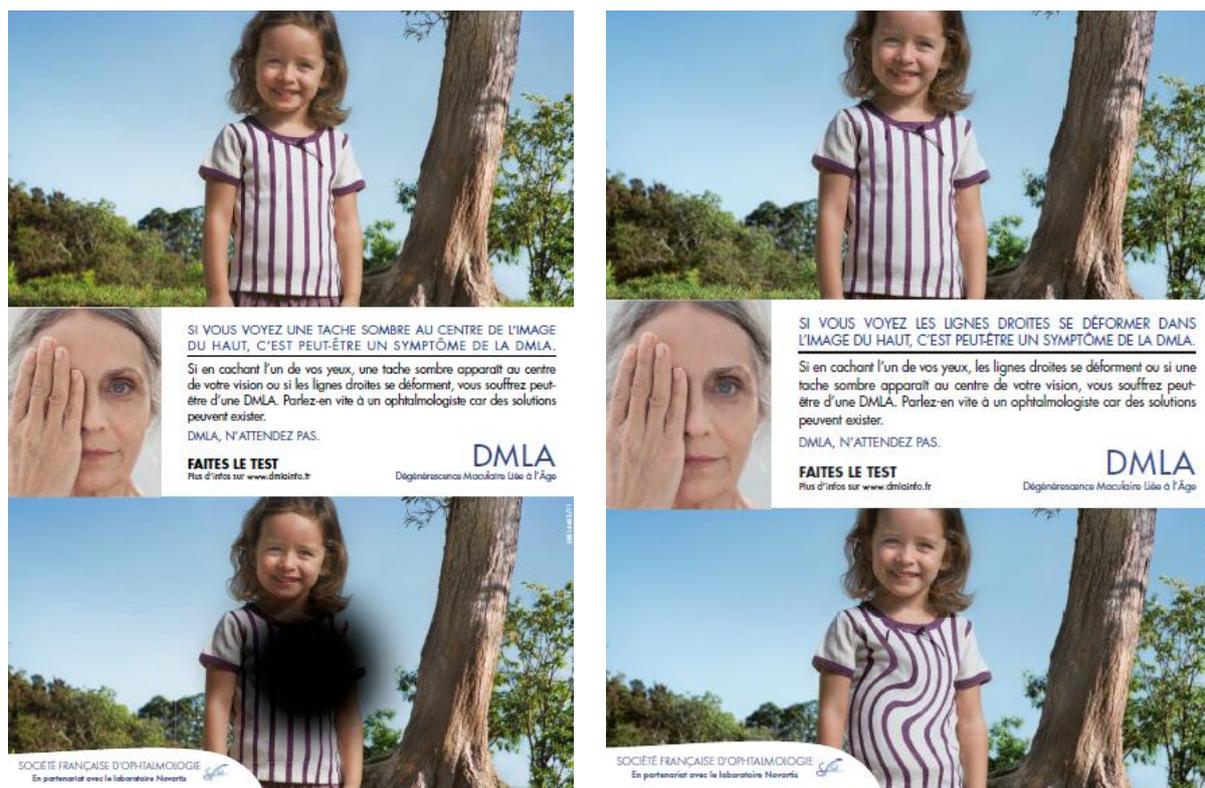


Figure 23 : Annonce presse de la campagne de sensibilisation sur la DMLA (62)

En outre, à l'occasion de cette campagne de sensibilisation, un site d'information consacré à la DMLA a été créé : www.dmla.info.fr (62). Ce site s'adresse aux personnes de plus de 50 ans, aux patients atteints de DMLA ainsi qu'à leur entourage. Il se veut dynamique et accessible aux personnes présentant une malvoyance. En effet, il contient des vidéos, des témoignages, et tous les textes peuvent être écoutés. Il comporte principalement trois rubriques. La première rubrique « Vous avez plus de 50 ans » apporte des informations générales sur la DMLA (symptômes potentiellement évocateurs, facteurs de risque, importance de la précocité du diagnostic, examens pour poser le diagnostic). La deuxième rubrique « Vous avez une DMLA » délivre aux patients des conseils pour apprendre à mieux vivre avec cette pathologie et bénéficier d'un suivi optimal. Enfin, la troisième rubrique « Vous êtes un proche » répond aux questions et aux besoins de l'entourage des patients atteints de DMLA (62).

Une nouvelle enquête, réalisée en 2012 par l'institut de sondage Louis Harris 2 (LH2), démontre que l'ensemble de ces campagnes d'information présente un intérêt. En effet, selon cette enquête, 52 % des français âgés de 50 à 70 ans connaissent le terme DMLA, contre

seulement 3 % en 2007. Ils ne sont toutefois que 20 % à pouvoir citer le terme de dégénérescence maculaire (63). Les efforts en termes de communication doivent donc se poursuivre afin de sensibiliser davantage les personnes de plus de 50 ans à ce problème de santé publique qu'est la DMLA.

II. Les recommandations hygiéno-diététiques

Nous avons vu précédemment que plusieurs facteurs pouvaient influencer le développement et la progression d'une DMLA, en particulier des facteurs d'origine environnementale. Ces derniers étant modifiables, des mesures d'ordre hygiéno-diététique peuvent être prises. Ces mesures, simples au premier abord, s'avèrent parfois difficile à appliquer puisqu'elles supposent un changement du mode de vie. Elles ne sont toutefois pas spécifiques à la DMLA, elles sont également recommandées pour prévenir les maladies cardio-vasculaires, le diabète, les cancers... Les mesures hygiéno-diététiques permettant de limiter le risque d'apparition et d'aggravation d'une DMLA incluent :

◆ La lutte contre le tabagisme :

Le tabagisme est un facteur de risque certain de DMLA, mais il est également à l'origine d'autres pathologies oculaires telles que les neuropathies optiques, la cataracte, l'ischémie rétinienne. Le sevrage tabagique est alors une mesure primordiale pour prévenir la DMLA. Les risques ophtalmologiques liés au tabac sont souvent méconnus, ils sont aussi très redoutés par les fumeurs. Une étude, réalisée en Grande-Bretagne, a montré que moins de 10 % des patients consultant à l'hôpital ont conscience du risque de cécité, alors que 90 % d'entre eux savent que fumer provoque le cancer du poumon. Une fois informés, plus de deux tiers des fumeurs sont enclins à diminuer, voire à arrêter leur consommation par peur de perdre la vue (64). Dans ce contexte, le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important en informant les fumeurs sur les risques (ophtalmologiques et autres) associés aux tabagismes actif et passif, ainsi que sur les bénéfices du sevrage. Au comptoir, le pharmacien peut poser des questions simples aux patients pour connaître leur statut vis-à-vis du tabac, par exemple « Fumez-vous ? » et « Envisagez-vous d'arrêter de fumer ? ». Ce questionnement ou conseil minimal permet d'ouvrir le dialogue autour du tabac et positionne le pharmacien comme un interlocuteur privilégié. Ce questionnement, qui prend peu de temps, peut éventuellement être

complété par un entretien plus personnalisé au cours duquel le niveau de dépendance du fumeur pourra être évalué à partir du test de Fagerström (cf. annexe 1). Dans le cas où le fumeur a l'intention d'arrêter de fumer, l'entretien sera également l'occasion de lui présenter les différentes stratégies d'arrêt (arrêt total ou réduction progressive), et de lui conseiller des substituts nicotiques. Le pharmacien devra toutefois orienter certains fumeurs vers une consultation médicale, particulièrement les fumeurs dépressifs ou ayant des antécédents de dépression, et les fumeurs ayant une pathologie lourde associée (65).

◆ **Une alimentation variée, saine et équilibrée :**

L'alimentation doit être riche en fruits, en légumes et en poissons. Ces aliments permettent en effet d'apporter des vitamines C et E, du zinc, des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine en particulier) et des acides gras de la famille des oméga 3 (57). Ces nutriments, aux propriétés antioxydantes, présentent un intérêt dans la prévention de la DMLA. Ceci sera développé plus précisément dans la partie consacrée à la micronutrition. En outre, les annexes 2 à 7 détaillent, pour chaque nutriment, les aliments qui les contiennent. D'un point de vue pratique, il est conseillé de consommer du poisson gras riche en acides gras oméga 3 (saumon, sardine, hareng, maquereau...) au moins trois fois par semaine, des légumes verts riches en caroténoïdes (épinards, choux, brocolis, laitue...) trois fois par semaine et des fruits à haute teneur en vitamine C et E quotidiennement (melon, kiwi, agrumes...). La consommation de fruits oléagineux et d'huiles végétales (colza, noix...) est également conseillée pour ses apports en acides gras oméga 3 et vitamine E (56).

◆ **La pratique régulière d'une activité physique :**

L'activité physique permet de lutter contre la sédentarité et la surcharge pondérale. Elle doit cependant être adaptée aux capacités physiques de la personne (57).

L'ensemble de ces mesures est applicable à tout individu, avant et après 55 ans, et plus particulièrement à ceux présentant un risque plus élevé de DMLA du fait du tabagisme, d'une surcharge pondérale ou d'antécédents familiaux (56). Le pharmacien, en tant qu'acteur de santé, se doit de diffuser ces recommandations, synonyme d'hygiène de vie saine. Il

semblerait toutefois que ces mesures soient insuffisantes à elles seules pour compenser l'impact des fortes prédispositions génétiques à la DMLA (57).

III. Le dépistage de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Le dépistage correspond à une mesure de prévention secondaire puisqu'il vise à repérer les sujets atteints d'une maladie, avant l'apparition des symptômes. Nous allons voir que la DMLA est une pathologie qui peut bénéficier d'un dépistage. Celui-ci est même primordial, son résultat permet d'orienter la prise en charge ultérieure des patients.

1. Définition

Selon l'OMS, le dépistage consiste à identifier de manière présomptive, à l'aide de tests appliqués de façon systématique et standardisée, les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passée jusque-là inaperçue (66). Il s'adresse donc à des sujets asymptomatiques, a priori en bonne santé. Le dépistage constitue une étape avant le diagnostic de certitude. Les outils utilisés pour le dépistage sont parfois différents des examens diagnostiques, ils doivent en effet pouvoir être utilisés sans risque sur de larges populations à un coût unitaire faible (66; 67). Le tableau 4 ci-dessous présente les principales différences existant entre les tests de dépistage et les examens diagnostiques.

Test de dépistage	Examen diagnostique
* Il est une étape avant le diagnostic de certitude.	* Il doit donner une certitude diagnostique (examens spécifiques).
* Il est appliqué aux personnes apparemment indemnes de la maladie recherchée.	* Il est appliqué aux personnes présentant des troubles définis.
* Il est pratiqué sur des groupes d'individus à haut risque.	* Il est essentiellement individuel. * Il est éventuellement utilisé en seconde ligne après un test de dépistage.
* Il ne constitue pas une aide à la décision thérapeutique.	* Il débouche sur une décision thérapeutique.

Tableau 4 : Principales différences entre test de dépistage et examen diagnostique (67)

Dans le cadre de la DMLA, le dépistage consiste à examiner le fond d'œil à la recherche de signes précurseurs de DMLA (drusen et anomalies pigmentaires) ou d'une DMLA avérée (atrophique ou exsudative) mais encore asymptomatique. Les individus présentant des anomalies au fond d'œil feront ensuite l'objet d'une prise en charge personnalisée (57).

2. Pertinence du dépistage de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Un guide méthodologique permettant d'évaluer la pertinence d'un programme de dépistage a été établi par l'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, remplacée depuis 2005 par la Haute Autorité de Santé (HAS)) (67). Un dépistage est qualifié de pertinent lorsqu'il concourt à améliorer la morbidité et la mortalité d'une population. Cette pertinence est jugée au travers d'une liste de critères en rapport avec la nature de l'affection à dépister, les qualités du test de dépistage utilisé, le diagnostic, le traitement de l'affection dépistée, ainsi que l'efficacité et la sécurité, les implications économiques, l'organisation et l'évaluation du dépistage (67). Le tableau 5 compare certains critères établis par l'Anaes aux caractéristiques de la DMLA. Il démontre de cette manière le bien-fondé du dépistage de la DMLA. Le dépistage doit, en outre, être précoce afin de pouvoir mettre en place rapidement des moyens préventifs et/ou thérapeutiques adaptés. Une prise en charge précoce améliore en effet les chances de conservation des fonctions visuelles et l'efficacité des traitements.

Critères Anaes	Caractéristiques de la DMLA
Connaissance des répercussions de la maladie sur l'individu et la société (morbidité/mortalité, impact socio-économique)	* Déficience visuelle entraînant une perte d'autonomie et une détérioration de la qualité de vie * Répercussions socio-économiques importantes, liées au coût des soins et de la rééducation, mais aussi à la perte de productivité des patients actifs et à la dépendance des personnes âgées
Connaissance de l'épidémiologie et de l'histoire naturelle de la maladie (développement de la maladie du stade latent au stade déclaré)	* Maladie fréquente (prévalence en constante augmentation) * Maladie insidieuse (absence de symptômes aux premiers stades, apparition des premiers symptômes aux stades plus évolués)
Mise en place d'interventions de prévention primaire	Campagnes d'information, recommandations hygiéno-diététiques
Existence d'un test de dépistage simple, fiable, reproductible, valide et acceptable pour une population asymptomatique	Dépistage par un examen du fond d'œil simple, non invasif, peu coûteux et reproductible
Existence d'un accord sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif	Techniques d'imagerie rétinienne (angiographie, tomographie en cohérence optique) permettant un diagnostic précis
Existence, pour les patients identifiés précocement, d'une intervention efficace et apportant de meilleurs résultats qu'une intervention plus tardive	Traitements disponibles pour la forme exsudative (anti-VEGF essentiellement), d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés tôt

Tableau 5 : Pertinence du dépistage de la DMLA d'après les critères définis par l'Anaes (67)

3. Le dépistage de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en pratique

Le dépistage de la DMLA est réalisé par un ophtalmologiste, au cours d'une consultation ou à l'occasion d'une campagne de dépistage. Le fond d'œil est alors observé à l'aide d'un biomicroscope ou d'un rétinographe non mydriatique. Les rétinographes non mydriatiques

sont de plus en plus utilisés puisqu'ils permettent de photographier le fond d'œil sans dilatation préalable de la pupille. Dans le cas où le fond d'œil est normal, une surveillance annuelle est tout de même recommandée, elle permet de faire le point sur la santé oculaire en général. Par contre, dans le cas où des anomalies sont repérées au fond d'œil, un bilan plus approfondi peut être réalisé à l'aide des techniques d'imagerie rétinienne. Ce bilan doit permettre dans un premier temps de poser un diagnostic précis puis, dans un second temps de déterminer si un traitement ou d'autres mesures (prévention, surveillance) sont nécessaires (57).

A l'heure actuelle, les ophtalmologistes disposent d'outils validés qui leur permettent, à partir de l'examen du fond d'œil, d'évaluer le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive à cinq ans (35). L'évaluation est basée sur un score, calculé en fonction des anomalies présentes sur un ou les deux yeux. Un score de 1 est attribué par œil pour la présence de larges drusen ($> 125 \mu\text{m}$) ou d'anomalies pigmentaires, le score est de 2 si les deux éléments sont présents. Un score de 2 est également attribué à un œil présentant une DMLA avancée (atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative). Le score de chacun des deux yeux est additionné et correspond à un niveau de risque. Le score obtenu est ensuite corrélé à un pourcentage de risque à cinq ans de développer une DMLA avancée :

- un score de 0 correspond à un risque de 0,5 %
- un score de 1 correspond à un risque de 3 %
- un score de 2 correspond à un risque de 12 %
- un score de 3 correspond à un risque de 25 %
- un score de 4 correspond à un risque de 50 % (35)

Ces outils permettent donc aux ophtalmologistes de détecter les sujets à plus haut risque de DMLA et d'adapter au cas par cas les mesures préventives et le suivi. En effet, si le risque est faible, une surveillance peut suffire. Toutefois, si le risque est plus élevé, des mesures hygiéno-diététiques devront être suivies. Des compléments alimentaires pourront également être prescrits par l'ophtalmologiste.

En pratique, même en l'absence de symptômes, il est recommandé d'effectuer un examen ophtalmologique tous les 2 ans entre 45 ans et 55 ans, puis tous les ans après 55 ans (57). Il

est évident que le pharmacien d'officine n'a pas les compétences pour dépister une DMLA, mais il se doit d'encourager les personnes de plus de 55 ans à se faire dépister, d'autant plus si elles présentent des facteurs de risque (antécédents familiaux, tabagisme...).

IV. La micronutrition

L'implication du stress oxydatif dans la pathogénie de la DMLA est certaine. Le renforcement des défenses antioxydantes de l'organisme par la micronutrition (alimentation et supplémentation) apparaît alors un moyen de prévention approprié. De nombreux travaux se sont intéressés aux effets des antioxydants sur le développement et la progression de la DMLA. C'est le cas de l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study), publiée en 2001, qui a marqué un tournant dans la prévention de la DMLA. Depuis, d'autres études ont suggéré un effet protecteur des caroténoïdes et des acides gras oméga-3 vis-à-vis de la DMLA. Nous allons tout d'abord voir comment l'étude AREDS est devenue l'étude de référence en matière de supplémentation, puis l'intérêt que présentent les caroténoïdes et les acides gras oméga-3. Enfin, nous verrons quelles suppléments peuvent être proposées aux patients.

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

L'étude AREDS est une étude randomisée multicentrique avec témoins, effectuée dans les conditions d'un essai clinique de phase III de médicament. Elle a été réalisée à l'initiative du National Eye Institute aux Etats-Unis. Son objectif principal était d'évaluer l'effet d'une supplémentation à hautes doses en vitamines C et E, β -carotène et zinc sur la progression de la dégénérescence maculaire et sur l'acuité visuelle (68). En effet, il existe plusieurs données observationnelles et expérimentales qui suggèrent qu'une supplémentation en antioxydants et/ou en zinc peut ralentir la progression d'une DMLA et la perte de vision associée.

1.1. Présentation de l'étude AREDS (rapport n°8)

Onze cliniques spécialisées ont participé à l'étude AREDS. Elles ont inclus, de 1992 à 1998, 3 640 patients âgés de 55 à 80 ans. Ces patients ont été suivis jusqu'en 2001, le suivi moyen étant de 6,3 ans. Ils ont été classés en plusieurs catégories en fonction des lésions de MLA ou de DMLA qu'ils présentaient au niveau d'un œil ou des deux yeux (68). Le tableau 6 présente la classification utilisée. D'après les conditions d'inclusion de l'étude, seuls des sujets appartenant aux catégories 2, 3 et 4 pouvaient participer. Il faut de plus noter que les

sujets classés parmi la catégorie 4 présentaient un œil exempt de DMLA avancée (œil étudié) dont les lésions étaient caractéristiques des catégories 1, 2 ou 3.

Catégorie	Définition
1	Pas de DMLA : aucun ou quelques petits drusen (diamètre inférieur à 63 µm)
2 MLA	Un ou plusieurs des éléments suivants : * multiples petits drusen * quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 µm * anomalies de l'épithélium pigmentaire
3 DMLA modérée	Un ou plusieurs des éléments suivants : * multiples drusen de diamètre entre 63 et 125 µm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 µm * atrophie géographique excluant la fovéa.
4 DMLA avancée	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative

Tableau 6 : Classification simplifiée de l'étude AREDS (35)

Dans chaque catégorie, les patients ont été distribués par tirage au sort dans quatre groupes de traitement. Ainsi, quotidiennement, ils recevaient des comprimés contenant soit des antioxydants, soit du zinc, soit des antioxydants associés à du zinc, soit un placebo (68). Le tableau 7 ci-dessous précise la composition de chaque groupe de traitement.

	Groupes		
	Antioxydants	Zinc	Antioxydants + Zinc
Composition	* Vitamine C : 500 mg * Vitamine E : 400 UI * β-carotène : 15 mg	* Zinc : 80 mg * Cuivre : 2 mg (pour prévenir une anémie)	* Vitamine C : 500 mg * Vitamine E : 400 UI * β-carotène : 15 mg * Zinc : 80 mg * Cuivre : 2 mg

Tableau 7 : Les différents groupes de traitement de l'étude AREDS (68)

Il faut noter que les doses de vitamines C et E, de β -carotène et de zinc utilisées dans l'étude AREDS dépassent largement les apports journaliers recommandés et les apports nutritionnels conseillés (68), ceci est souligné par le tableau 8. Le choix de ces doses n'est pas justifié. Les apports nutritionnels conseillés pour la population française sont des repères établis à partir des données scientifiques et des habitudes alimentaires dans un objectif de santé publique ; les apports journaliers recommandés sont des valeurs établies comme référence pour la législation et l'industrie (31). En outre, deux tiers des patients avaient choisi de prendre, au cours de l'étude, un supplément multi-vitaminique correspondant à environ 100 % des apports recommandés (possibilité accordée par l'étude). L'effet de ce supplément sur les taux d'antioxydants et de zinc dans le sérum est jugée négligeable (68).

	AJR	ANC homme	ANC femme	AREDS
Vitamine C	60	110	110	500
Vitamine E	10	12	12	268 (400 UI)
β-carotène	4,8	2,1	2,1	15
Zinc	15	12	10	80
Cuivre	2,5	2	1,5	2

Tableau 8 : Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS exprimés en milligramme (UI : Unité Internationale) (31)

Les deux critères de jugement principaux de l'étude étaient la progression de la maladie (survenue d'une évolution ou d'une complication) et l'acuité visuelle (évaluée une fois par an) (68).

1.2. Résultats de l'étude AREDS

Tout d'abord, les probabilités d'évolution à 5 ans vers une DMLA avancée ont été déterminées pour chaque catégorie de patients appartenant au groupe placebo. Il en ressort les résultats suivant : 1,3 % pour la catégorie 2, 18 % pour la catégorie 3 et 43 % pour la catégorie 4 (68). La faible survenue de DMLA avancées parmi les patients de la catégorie 2 ne permet pas d'évaluer les effets de la supplémentation. Ainsi, les résultats qui seront présentés par la suite ne concerneront que les patients des catégories 3 et 4.

Les probabilités d'évolution vers une DMLA avancée ont ensuite été calculées pour chaque groupe de traitement, les résultats sont reportés sur la figure 24. A 5 ans, on retrouve une probabilité de 28 % pour le groupe placebo, 23 % pour le groupe antioxydants, 22 % pour le groupe zinc et enfin 20 % pour le groupe antioxydants + zinc (68).

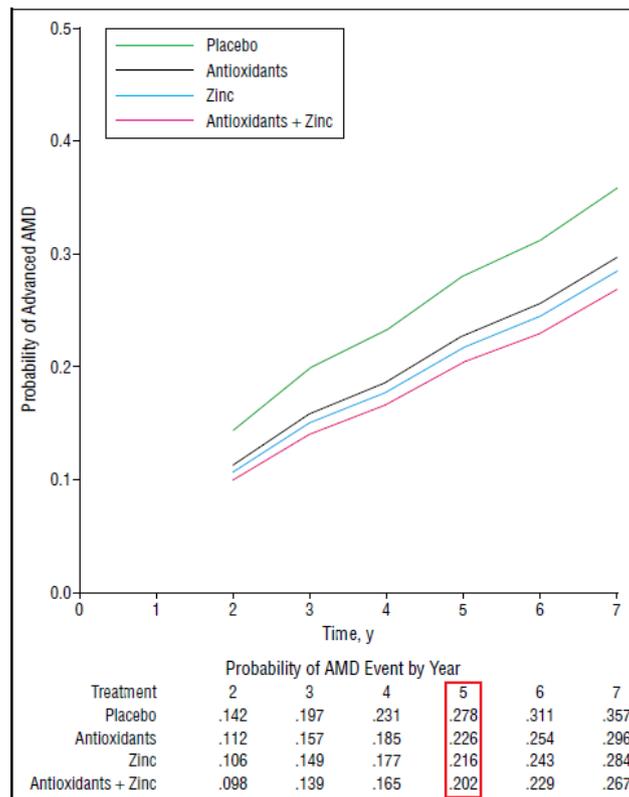


Figure 24 : Probabilités estimées de progression vers une DMLA avancée en fonction des traitements pour les patients des catégories 3 et 4 (68)

Les probabilités de baisse de l'acuité visuelle (perte de 15 lettres sur l'échelle ETDRS) ont également été calculées pour chaque groupe de traitement, les résultats sont reportés sur la figure 25. A 5 ans, on retrouve une probabilité de 29 % pour le groupe placebo, 26 % pour le groupe antioxydants, 25 % pour le groupe zinc et enfin 23 % pour le groupe antioxydants + zinc (68).

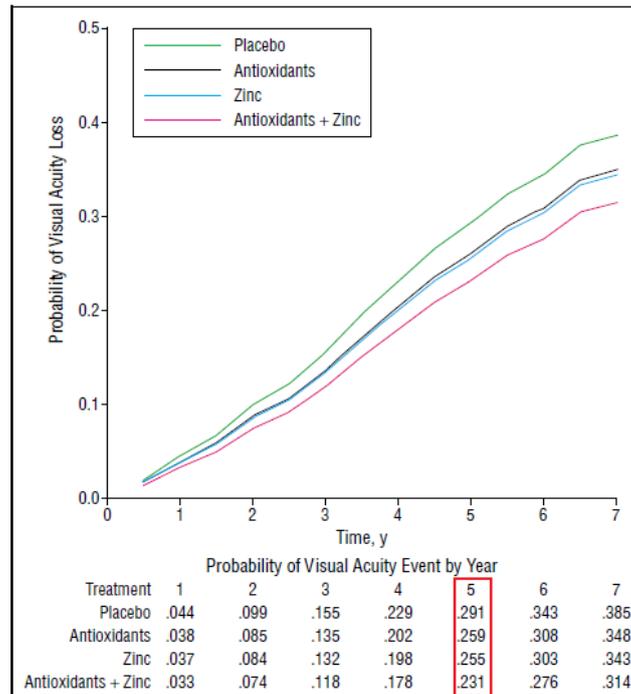


Figure 25 : Probabilités estimées de baisse de l'acuité visuelle en fonction des traitements pour les patients des catégories 3 et 4 (68)

De plus, en comparant chaque groupe supplémenté au placebo, l'étude AREDS a déterminé les risques d'évolution vers une DMLA avancée ainsi que les risques de baisse de l'acuité visuelle. Une diminution de 25 % du risque d'évolution de la maladie à 5 ans, par rapport au placebo, a été observée chez les patients des catégories 3 et 4 recevant des antioxydants associés à du zinc. Ce pourcentage constitue le résultat le plus important et le plus prometteur de l'étude. Les patients recevant des antioxydants seuls et du zinc seul ont, quant à eux, bénéficié d'une réduction de 17 % et de 21 % respectivement. De même, il a été observé une diminution de 27 % du risque de baisse de l'acuité visuelle chez les patients supplémentés par l'association antioxydants + zinc (17 % pour le groupe zinc et 15 % pour le groupe antioxydants) (68).

Globalement, l'étude AREDS montre que les patients des catégories 3 et 4 (patients à plus haut risque d'évolution) recevant des antioxydants associés à du zinc bénéficient, par rapport au groupe placebo, d'une réduction importante des risques d'évolution de la DMLA et de baisse de l'acuité visuelle. Les patients recevant du zinc ou des antioxydants seuls semblent, quant à eux, tirer moins d'avantage de leur supplémentation. Par ailleurs, bien que les doses d'antioxydants et de zinc aient été supérieures aux apports journaliers recommandés,

chaque supplémentation a été bien tolérée. En effet, aucun effet indésirable grave n'est survenu lors du suivi (68).

1.3. Quelques notions sur les nutriments de l'étude AREDS

Pour rappel, les nutriments composant les suppléments de l'étude AREDS sont la vitamine C, la vitamine E, le β -carotène et le zinc. Ils interviennent tous dans la lutte contre le stress oxydatif.

1.3.1. La vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique (cf. figure 26) est un antioxydant hydrosoluble considéré comme le plus efficace des antioxydants présents dans le sang. Sa concentration n'est pas très élevée dans la rétine, mais en s'associant à d'autres molécules antioxydantes comme le glutathion, la vitamine C piège les radicaux libres oxygénés. L'acide déshydroascorbique formé par oxydation est continuellement réduit en ascorbate par divers systèmes enzymatiques. La vitamine C protège également les membranes contre la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E, principal antioxydant membranaire (69). Par ailleurs, il faut noter que, avant la publication de l'étude AREDS, aucun effet protecteur de la vitamine C vis-à-vis de la DMLA n'avait été mis en évidence (31).

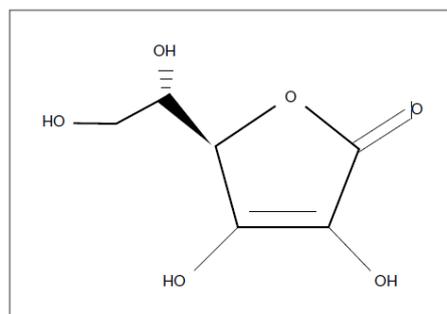


Figure 26 : Molécule de vitamine C (69)

La vitamine C est présente essentiellement dans les aliments d'origine végétale (cf. annexe 2). Les apports en vitamine C sont assurés pour près de 75 % par les fruits et légumes frais, 10 à 20 % par les pommes de terre et le reste par les céréales, les produits laitiers, les viandes et le poisson (70).

1.3.2. La vitamine E

La vitamine E ou α -tocophérol (cf. figure 27) est un antioxydant liposoluble présent en grande quantité dans la rétine, plus particulièrement au niveau des segments externes des bâtonnets et de l'épithélium pigmentaire rétinien. Du fait de son caractère lipophile, la vitamine E agit au site même de la peroxydation membranaire lipidique. En effet, elle s'insère dans les doubles couches lipidiques des membranes cellulaires et piège les radicaux peroxydes formés sur les acides gras polyinsaturés. Ce rôle essentiel lui confère le pouvoir de stabilisant de membrane. De plus, la vitamine E agit en synergie avec les enzymes antioxydantes : superoxyde dismutase, glutathion peroxydase et catalase (69).

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une corrélation inverse entre les concentrations plasmatiques en vitamine E et le risque de DMLA. Par exemple, l'étude POLA a montré une diminution de 80 % du risque de survenue d'une DMLA chez les sujets ayant des concentrations plasmatiques plus élevées en vitamine E. Ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence dans la mesure où le niveau tissulaire de vitamine E ne présente pas de lien fort avec les apports alimentaires (69; 71).

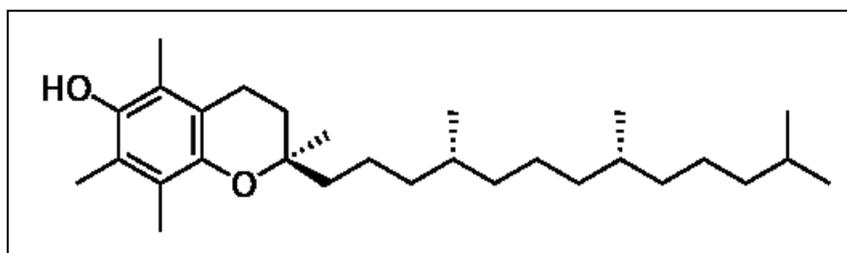


Figure 27 : Molécule de vitamine E (69)

Les aliments qui contiennent le plus de vitamine E sont les huiles d'origine végétale (huile de tournesol, de colza...), les fruits oléagineux (noix, noisettes, amandes...) ainsi que les germes de graines (cf. annexe 3). Les fruits et les légumes en contiennent également, mais 80 % de la vitamine E sont détruits par la cuisson (70).

1.3.3. Le β -carotène

Le β -carotène (cf. figure 28) appartient à la famille des caroténoïdes, il est aussi un précurseur de la vitamine A c'est-à-dire une provitamine. Le β -carotène n'est pas retrouvé en grande quantité dans la rétine. Dans les aliments, il est surtout présent dans les fruits et légumes (cf. annexe 4) (70).

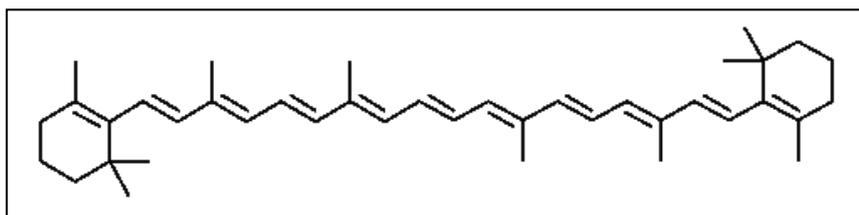


Figure 28 : Molécule de β -carotène (31)

L'étude AREDS, dans sa phase initiale, avait prévu d'inclure la lutéine et la zéaxanthine dans ses suppléments. Or, ces deux caroténoïdes, présents à haute concentration au niveau de la macula, n'étaient pas disponibles en tant que supplément. Le choix s'est donc reporté vers le β -carotène car il était disponible et il était étudié dans les pathologies cardiovasculaires et les cancers. Cependant, il a été démontré par la suite qu'une supplémentation en β -carotène à des doses similaires à celles utilisées dans l'étude AREDS augmentait l'incidence des cancers bronchiques et la mortalité chez les fumeurs. Ainsi, les suppléments à base de β -carotène sont contre-indiqués chez les fumeurs (68).

La vitamine A ou rétinol (cf. figure 29) est une vitamine liposoluble impliquée dans la régénération de la rhodopsine, elle possède aussi une activité anti-radicalaire et protège les cellules de la peroxydation lipidique (69). La vitamine A n'est présente que dans les produits animaux : chair de poisson, foie de poisson et huile de foie de poisson (70).

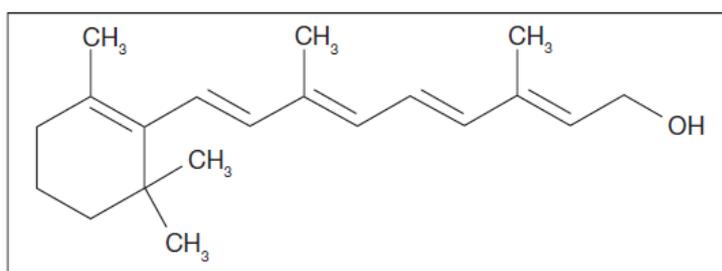


Figure 29 : Molécule de vitamine A (69)

1.3.4. Le zinc

La concentration de zinc dans la rétine est élevée. Le zinc joue un rôle très important dans les mécanismes de défense antioxydants dans la mesure où il agit comme cofacteur de la superoxyde dismutase et est impliqué dans la régulation de la catalase. Le zinc est également un cofacteur de la rétinol deshydrogénase qui intervient dans le métabolisme des pigments

visuels ainsi que dans le métabolisme de la retinol binding protein transportant la vitamine A (31). Les aliments les plus riches en zinc sont les produits animaux, les fruits et légumes verts restent de faibles sources (cf. annexe 5) (70).

Avant la publication de l'étude AREDS, une étude avait montré un effet protecteur du zinc vis-à-vis des lésions de DMLA : une supplémentation en zinc de 80 mg/jour a en effet permis de réduire le risque de progression de la DMLA à un stade avancé chez des patients qui avaient déjà de vastes drusen (72).

1.4. Conclusion

L'étude AREDS a permis de mettre en évidence l'efficacité d'une supplémentation antioxydante pour prévenir la DMLA, en particulier chez les individus à haut risque. L'étude conclut alors qu'il semble licite de proposer un complément à base d'antioxydants et de zinc aux patients présentant des drusen séreux dont la taille est supérieure à 125 µm ou dont la surface totale représente plus de un cinquième de la surface papillaire, et aux patients présentant une DMLA avancée unilatérale ou une atrophie (68).

Plusieurs questions restent toutefois en suspens, notamment : Y a-t-il un intérêt à proposer une supplémentation aux patients des catégories 1 et 2 (et aux personnes présentant des facteurs de risque) ? Si oui, quelle est la composition de cette supplémentation ? ; Quelle alternative peut-on proposer aux fumeurs par rapport au β-carotène ? ; Quels sont les conséquences et les risques possibles d'une supplémentation à hautes doses en antioxydants et en zinc au long cours ?

2. La lutéine et la zéaxanthine

La lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes, tout comme le β-carotène. Cependant, ce sont les seuls caroténoïdes à être présents au niveau de la rétine en concentration importante (15). La lutéine et la zéaxanthine exercent effectivement des fonctions bien précises à ce niveau. Elles possèderaient de plus un effet protecteur vis-à-vis de la DMLA, ce qui laisse penser qu'elles puissent avoir un intérêt dans la prévention de la DMLA.

2.1. Généralités

Les caroténoïdes sont des pigments de couleur jaune orangée, largement distribués dans la nature. Plus de 600 caroténoïdes ont été identifiés. Cinquante à soixante sont présents dans

l'alimentation humaine et trente sont retrouvés dans le plasma, parmi lesquels le lycopène, le β -carotène, l' α -carotène, la lutéine et la zéaxanthine (73). Les caroténoïdes peuvent être classés en deux groupes. Le premier groupe correspond aux carotènes, il inclut notamment le lycopène, l' α -carotène et le β -carotène. Le deuxième groupe correspond aux xanthophylles et comprend la lutéine et la zéaxanthine. Il se différencie du premier groupe par la présence de groupements oxygénés (70).

La lutéine et la zéaxanthine, représentées sur la figure 30, sont des isomères du β -carotène, non précurseurs de la vitamine A. Elles ne sont pas synthétisées par l'organisme, elles sont donc exclusivement apportées par l'alimentation. Les apports quotidiens sont de l'ordre de 1 à 4 mg/jour (70). La lutéine et la zéaxanthine sont présentes essentiellement dans les légumes à feuilles vertes tels que les choux et les épinards (cf. annexe 6) (73).

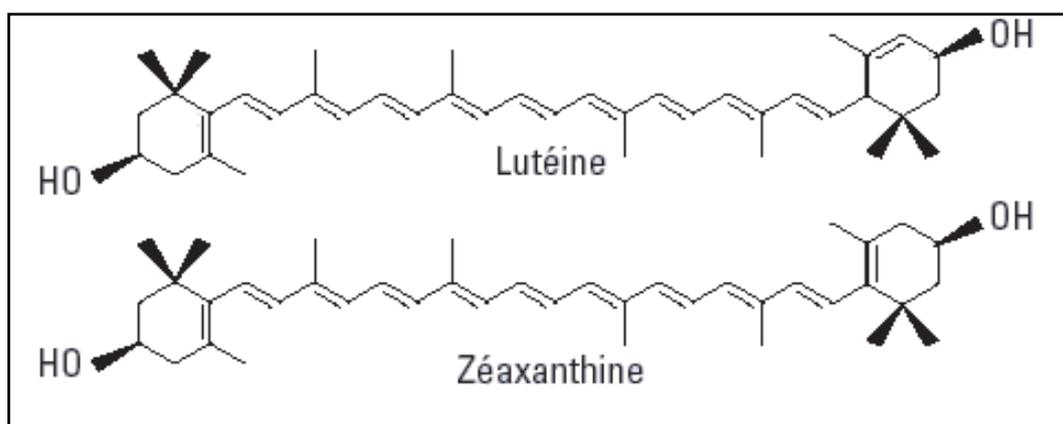


Figure 30 : Molécules de lutéine et de zéaxanthine (31)

2.2. Rôles de la lutéine et de la zéaxanthine au niveau de la rétine

La plus forte concentration de lutéine et de zéaxanthine est retrouvée au niveau de la macula. Les concentrations de lutéine et de zéaxanthine varient toutefois entre le centre de la fovéa et la zone parafovéolaire : la zéaxanthine est prépondérante au niveau de la fovéola, tandis que la lutéine prédomine plus en périphérie (31). La lutéine et la zéaxanthine sont les principaux constituants du pigment maculaire. La densité de ce pigment peut varier de manière très importante d'un individu à un autre, cependant elle reste comparable entre les deux yeux d'un même individu (74). Le pigment maculaire possède des propriétés d'absorption entre 400 et 550 nm (pic à 460 nm), qui lui permettent de jouer un rôle de filtre de la lumière bleue. Il arrête environ 40 % de la lumière bleue avant que celle-ci n'atteigne les

photorécepteurs (15). Il possède également des propriétés antioxydantes, qui seraient liées en partie à la présence de nombreuses doubles liaisons et de groupements hydroxyles au sein des molécules de lutéine et de zéaxanthine (cf. figure 30) (74). Ainsi, les rôles physique et chimique du pigment maculaire se conjuguent pour protéger la rétine et l'épithélium pigmentaire rétinien des dommages liés au stress oxydatif.

2.3. Intérêt d'une supplémentation en lutéine et zéaxanthine

L'effet antioxydant du pigment maculaire au niveau de la rétine permet de penser qu'il exerce également un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA. Une supplémentation en lutéine et en zéaxanthine pourrait alors être favorable pour prévenir la DMLA.

2.3.1. Effet protecteur du pigment maculaire vis-à-vis de la DMLA

L'existence d'un effet protecteur du pigment maculaire vis-à-vis de la DMLA est suggérée par plusieurs éléments, développés ci-après.

Le premier élément est clinique, il est basé sur la localisation préférentielle du pigment maculaire au niveau de la fovéola. Une épargne de cette zone est en effet souvent observée jusqu'au stade tardif de la DMLA, qu'elle soit atrophique ou néovasculaire (74).

Le deuxième élément est expérimental, le taux de pigment maculaire semble être plus faible chez les sujets atteints de DMLA. Une étude, ayant comparée la rétine post-mortem de sujets donneurs atteints de DMLA et de sujets donneurs sains, a montré une corrélation inverse entre la survenue d'une DMLA et le taux de lutéine et de zéaxanthine rétinien (75).

Le troisième élément est épidémiologique : plusieurs études ont montré une relation inverse entre les apports alimentaires de lutéine et zéaxanthine et le risque de DMLA. C'est le cas du rapport n°22 de l'étude AREDS qui a évalué le lien entre la consommation de certains micronutriments, la lutéine et la zéaxanthine en particulier, et le risque de DMLA. 4 519 participants âgés de 60 à 80 ans ont été inclus dans cette étude puis répartis en cinq groupes en fonction de leurs lésions : absence de DMLA (groupe contrôle), MLA avec des drusen de petite taille ou de taille intermédiaire non extensif, MLA avec des drusen de taille intermédiaire extensif ou de grande taille, DMLA atrophique et DMLA exsudative. Les apports nutritionnels en lutéine et zéaxanthine ont été évalués à l'aide d'un questionnaire

portant sur les habitudes alimentaires. Ce rapport montre que les sujets ayant la plus haute consommation alimentaire de lutéine et de zéaxanthine (3 544 µg par jour en moyenne) ont une probabilité réduite d'avoir une MLA (odds ratio de 0,73), une DMLA néovasculaire (odds ratio de 0,65) ou atrophique (odds ratio de 0,45) par rapport aux sujets ayant la plus faible consommation (686 µg par jour en moyenne) (76).

Par ailleurs, il existerait une corrélation entre la consommation de lutéine et de zéaxanthine, la concentration plasmatique de ces mêmes molécules et la densité du pigment maculaire. Des études ont en effet montré la possibilité d'augmenter la concentration plasmatique puis la densité du pigment maculaire en quelques semaines après l'instauration d'un régime riche en lutéine et zéaxanthine. Des variations dans la réponse ont toutefois été observées, témoignant de l'existence de bons et de mauvais répondeurs (73).

Ainsi, l'ensemble de ces éléments est en faveur d'un effet protecteur de la lutéine et de la zéaxanthine dans la DMLA. On peut alors se questionner sur l'intérêt d'une supplémentation en caroténoïdes xanthophylles dans le cadre de la DMLA.

2.3.2. Etudes évaluant l'intérêt d'une supplémentation en lutéine

Quelques études se sont penchées sur l'intérêt d'une supplémentation en lutéine, notamment l'étude LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) chez des sujets atteints de DMLA atrophique et l'étude CARMA (Carotenoids with Coantioxydants in Age-Related Maculopathy) chez des sujets atteints de MLA.

2.3.2.1. L'étude LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial)

L'étude LAST (77), publiée en 2004, est une étude prospective interventionnelle, randomisée, menée en double insu. Son objectif principal était d'évaluer l'effet d'une supplémentation en lutéine sur la densité du pigment maculaire et d'autres paramètres liés à la fonction visuelle (acuité visuelle, vision des contrastes, test à l'éblouissement) dans une population atteinte de DMLA atrophique. 90 patients présentant une DMLA atrophique ont participé à cette étude, ils ont été suivis pendant 12 mois. Les patients ont été répartis par tirage au sort dans trois groupes de traitement. Ainsi, ils pouvaient recevoir soit de la lutéine à dose modérée (10 mg/jour), soit de la lutéine (10 mg/jour) associée à un cocktail d'antioxydants à doses importantes (vitamine A, vitamines du groupe B, vitamine C, vitamine D, zinc, sélénium...), soit un placebo.

Il a été observé, dans les deux groupes recevant de la lutéine, une augmentation significative de la densité du pigment maculaire, de l'acuité visuelle de près et de loin, et de la vision des contrastes. Dans le groupe ayant reçu de la lutéine seule, il a également été observé une amélioration subjective des déformations et/ou des scotomes évalués avec une grille d'Amsler. Aucune progression de l'atrophie n'a été constatée dans les groupes traités.

L'étude LAST conclut que la fonction visuelle de sujets souffrant de DMLA peut être améliorée par une supplémentation en lutéine seule ou en association avec d'autres antioxydants. Cette conclusion est encourageante dans la mesure où la DMLA atrophique ne bénéficie d'aucun traitement. Toutefois, en raison de la courte période de suivi (12 mois) et du faible nombre de patients (90 patients), elle doit être confirmée par d'autres études.

2.3.2.2. L'étude CARMA (Carotenoids with Coantioxydants in Age-Related Maculopathy)

L'étude CARMA (78), publiée en 2012, est une étude interventionnelle randomisée. Son objectif était d'évaluer l'effet d'une supplémentation à base de lutéine sur la fonction visuelle et la progression des formes précoces de DMLA vers les formes tardives. 433 patients présentant une MLA au niveau d'un œil au moins ont participé à l'étude. Les patients pouvaient recevoir quotidiennement soit une supplémentation à base de lutéine (12 mg), de zéaxanthine (0,6 mg) et d'autres antioxydants (150 mg de vitamine C, 15 mg de vitamine E, 20 mg de zinc), soit un placebo.

A 12 mois, l'évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée est en faveur du groupe supplémenté, mais la différence avec le groupe placebo n'est pas statistiquement significative. Elle le devient plus tard, notamment à 36 mois. Ce résultat peut toutefois être contesté compte tenu du nombre de participants relativement faible à ce stade (41 participants à 36 mois). L'étude montre également que la supplémentation permet de préserver le pigment maculaire. En effet, le pigment maculaire a augmenté légèrement dans le groupe supplémenté alors qu'il a baissé fermement dans le groupe placebo. De plus, chez les sujets supplémentés, un ralentissement de la progression de la maladie vers un stade de sévérité supérieure ainsi que des effets bénéfiques sur la fonction visuelle (acuité visuelle) ont été observés avec l'augmentation du taux de lutéine dans le sérum.

L'étude CARMA suggère ainsi qu'une supplémentation en lutéine et zéaxanthine peut conduire à une meilleure fonction maculaire en cas de stade précoce, et présenter un bénéfice dans la prévention de l'évolution des stades précoces vers les stades tardifs. Tout comme l'étude LAST, l'étude CARMA montre des résultats encourageants, mais limités par le faible nombre de participants et le suivi relativement court.

2.3.3. Conclusion

Nous venons de voir qu'il existait une relation inverse entre les apports de lutéine et le risque de DMLA. Dans ce contexte, il paraît logique de vouloir augmenter les apports en lutéine pour amplifier la densité du pigment maculaire et ainsi accroître son effet protecteur vis-à-vis de la DMLA.

Une augmentation des apports quotidiens en lutéine peut alors être proposée chez les personnes manifestant des signes précoces de DMLA (drusen miliaires et altérations pigmentaires) et chez les personnes présentant une DMLA atrophique. En ce qui concerne les doses à utiliser, plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence des effets bénéfiques vis à vis de la DMLA pour une consommation comprise entre 6 et 10 mg par jour (70).

3. Les acides gras polyinsaturés oméga-3

L'acide docosahexaénoïque ou DHA est un acide gras polyinsaturé de la famille des oméga-3, retrouvé en concentration importante au niveau des membranes des disques des segments externes des photorécepteurs (31). Il exerce, à ce niveau, diverses activités protectrices vis-à-vis du vieillissement rétinien. Il suscite alors un intérêt dans la prévention de la DMLA, d'autant plus important que des apports élevés en DHA sont associés à une diminution du risque de DMLA.

3.1. Généralités

Les acides gras sont des molécules organiques constituées d'une chaîne carbonée se terminant par un groupement carboxylique. Deux critères sont utilisés pour leur classification : la longueur de leur chaîne carbonée et le nombre de liaisons éthyléniques (ou insaturations). Les acides gras polyinsaturés désignent des acides gras dont la chaîne carbonée possède plusieurs doubles liaisons. Parmi eux, nous pouvons distinguer deux grandes familles, les oméga-3 et les oméga-6, qui se différencient par la position de leur première

double liaison. Ainsi, la première double liaison des acides gras de la famille des oméga-3 est située à trois carbones de l'extrémité méthyl de la chaîne carbonée tandis qu'elle est située à six carbones pour les acides gras de la famille des oméga-6. Les précurseurs de ces deux familles sont l'acide α -linoléique pour les oméga-3 et l'acide linoléique pour les oméga-6, ils sont représentés sur la figure 31 (32).

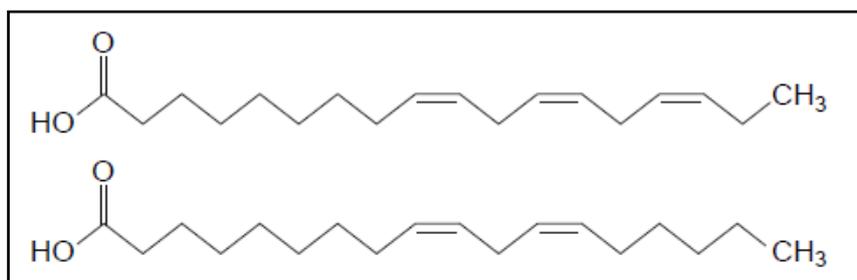


Figure 31 : Molécules de l'acide α -linoléique (C18 : 3n-3 / en haut) et de l'acide linoléique (C18 : 2n-6 / en bas) (32)

L'acide α -linoléique et l'acide linoléique sont des acides gras dits essentiels car l'organisme ne possède pas les enzymes nécessaires à leur biosynthèse, notamment des désaturases capables de créer des doubles liaisons côté méthyl terminal (absence de Δ -15 et de Δ -12 désaturases chez l'homme). L'organisme est donc dépendant des apports alimentaires. En revanche, il peut ajouter à ces acides gras essentiels des doubles liaisons supplémentaires vers l'extrémité carboxylique (réaction de désaturation) et allonger la chaîne carbonée à cette même extrémité. L'ensemble des dérivés obtenus par ces réactions constitue les deux familles oméga-3 et oméga-6 (32).

Les acides gras de la famille des oméga-3 comprennent l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Le DHA est l'acide gras naturel le plus fortement désaturé, il possède six doubles liaisons comme nous pouvons le voir sur la figure 32 (32). Il est obtenu soit à partir de l'élongation-désaturation de l'acide α -linoléique provenant de l'alimentation (faible proportion), soit directement à partir des aliments (31).

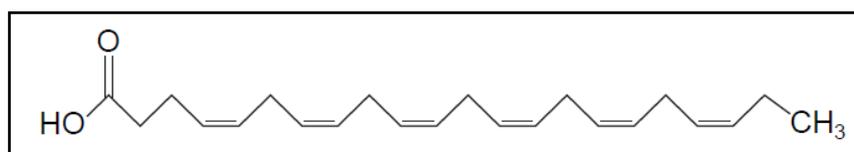


Figure 32 : Molécule de l'acide docosahexaénoïque (DHA) (C22 : 6n-3) (32)

Les acides gras de la famille des oméga-3 (EPA et DHA) sont présents dans les produits marins, en particulier dans la chair des poissons gras des mers froides (saumon, maquereaux...) (cf. annexe 7), mais aussi dans le jaune d'œuf de poules nourries avec des aliments riches en oméga-3 tels que les graines de lin. L'acide α -linoléique est quant à lui retrouvé dans certaines huiles végétales telles que les huiles de colza, de soja, de noix et de lin (31; 70).

3.2. Rôles du DHA au niveau de la rétine

Le DHA exerce, au niveau de la rétine, un triple rôle bénéfique. Premièrement, il joue un rôle structurel car il constitue l'acide gras polyinsaturé principal au niveau des membranes des disques des segments externes des photorécepteurs. Un déficit en DHA diminue la fluidité membranaire et induit de sévères modifications morphologiques et fonctionnelles (56; 70). Deuxièmement, le DHA présente un rôle fonctionnel, il intervient dans la phototransduction en interagissant avec la rhodopsine. Une carence en DHA induit alors d'importantes altérations de la fonction visuelle (56; 70). Troisièmement, le DHA possède un effet protecteur contre le vieillissement, qui résulte de plusieurs activités, notamment antioxydante, antiangiogénique, anti-ischémique, anti-apoptotique et anti-inflammatoire. Le DHA est le seul acide gras polyinsaturé capable de promouvoir la survie des photorécepteurs et de diminuer le nombre de marqueurs de l'apoptose cellulaire (70). L'activité anti-apoptotique serait également liée à la capacité des cellules de l'épithélium pigmentaire à produire la neuroprotectine D1 (facteur neurotrophique) à partir du DHA (73). L'activité anti-inflammatoire résulte de la diminution de production de prostaglandines pro-inflammatoires, à la suite d'une compétition entre le DHA et l'acide arachidonique (précurseur des prostaglandines) (70). De plus, le DHA est capable d'augmenter l'activité enzymatique de la lipase lysosomiale de l'épithélium pigmentaire. Cette enzyme joue un rôle fondamental dans l'hydrolyse et la dégradation des lipides intralysosomiaux des cellules de l'épithélium pigmentaire. Ceci pourrait induire une réduction de l'accumulation de lipofuscine au niveau des cellules de l'épithélium pigmentaire avec des effets bénéfiques sur le stress oxydatif local (31). Ainsi, les fonctions qu'exerce le DHA au niveau de la rétine reflètent son importance et suggèrent le risque lié à son déficit.

3.3. Intérêt des acides gras oméga-3 dans la prévention de la DMLA

L'intérêt qui est porté aux acides gras oméga-3, et plus particulièrement au DHA, est essentiellement basé sur des données épidémiologiques.

3.3.1. Quelques données épidémiologiques

Dans un premier temps, des études dites écologiques ont montré des disparités entre des populations plus ou moins consommatrices de poissons (principale source de DHA). Au Japon, la fréquence des DMLA a longtemps été moindre. Mais aujourd'hui, alors que les pratiques alimentaires des japonais se diversifient avec notamment une diminution des consommations traditionnelles de poissons, la fréquence des DMLA est en augmentation. En Islande (pays gros consommateur de poissons gras des mers froides), les formes exsudatives avec drusen séreux sont rares tandis que les formes atrophiques prédominent (73).

Dans un deuxième temps, des études épidémiologiques se sont basées sur des questionnaires alimentaires pour analyser le lien entre la consommation de lipides et l'incidence de DMLA. Ces études ont toutes retrouvé une très nette relation inverse entre les apports alimentaires en acides gras oméga-3 (plus particulièrement en DHA) et l'incidence de la DMLA. Une plus haute consommation de DHA aurait ainsi le potentiel de réduire de 30 à 50 % le risque de DMLA, et tout particulièrement le risque de DMLA exsudative (56). Toutefois, le bénéfice lié aux acides gras oméga-3 n'a été observé que lorsque l'apport en acide linoléique (oméga-6) est faible (73), ceci suggère l'importance du rapport oméga-6/oméga-3. Ce rapport est particulièrement élevé dans les pays occidentaux : il est généralement compris entre 8 et 10, alors qu'il devrait tendre vers 5 (70). Un rapport oméga-6/oméga-3 trop élevé pourrait alors être impliqué dans plusieurs pathologies dont la DMLA. Par ailleurs, l'étude Blue Mountain Eye Study montre que des fumeurs actuels ou passés pourraient compenser l'augmentation du risque de DMLA liée au tabac par une consommation plus élevée de poissons ou d'oméga-3 (79).

Au final, l'ensemble des données épidémiologiques suggère un effet protecteur des acides gras oméga-3 dans la DMLA. L'étude NAT-2 (Nutritional AMD Treatment), étude interventionnelle prospective randomisée, a récemment évalué l'effet d'une supplémentation en DHA (840 mg/jour pendant 3 ans) chez des individus présentant une DMLA exsudative à un œil et des drusen à l'autre œil, le principal critère d'évaluation étant l'apparition de

néovaisseaux choroïdiens au niveau du deuxième œil (80). En ce qui concerne le temps d'apparition des néovaisseaux, aucune différence n'a été retrouvée entre le groupe supplémenté et le groupe placebo. Par contre, dans le groupe recevant du DHA, les concentrations membranaires en DHA+EPA ont augmenté significativement et les individus ayant les concentrations membranaires en DHA+EPA les plus élevées ont bénéficié d'une réduction significative de l'ordre de 70 % du risque de développer des néovaisseaux à 3 ans. La supplémentation en DHA, dans cette étude, paraît bénéfique, mais peut-être pas autant qu'on aurait pu l'espérer. D'autres études de supplémentation paraissent nécessaires pour préciser l'effet protecteur des acides gras oméga-3 vis-à-vis de la DMLA.

3.3.2. Conclusion

En se basant sur les données précédentes, une supplémentation en DHA pourrait être proposée chez des patients atteints de DMLA exsudative, mais aussi chez des sujets à risque de DMLA. La supplémentation en DHA aiderait alors à obtenir un rapport oméga-6/oméga-3 plus faible. La dose optimale pour un apport journalier en DHA n'est pas déterminée actuellement. Il semble qu'une dose de DHA comprise entre 500 et 1 000 mg par jour puisse être administrée afin d'obtenir une augmentation significative des taux sériques et membranaires en DHA. Des doses supérieures (1 200 mg par jour et plus) ont déjà été utilisées dans d'autres études sans entraîner d'effets indésirables. (70).

4. La micronutrition en pratique

La micronutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments (vitamines, minéraux, acides gras essentiels) d'un individu par une alimentation diversifiée associée si nécessaire à une supplémentation. Dans le cadre de la DMLA, la supplémentation en micronutriments a connu un important essor depuis 2001, date de la publication du rapport numéro 8 de l'étude AREDS. A l'heure actuelle, de nombreux complexes nutritionnels à visée oculaire sont disponibles à l'officine. Nous allons voir dans quelles situations ils peuvent être proposés et quelles sont leurs particularités.

4.1. Proposition d'un schéma de supplémentation

De nombreuses études se sont déjà penchées sur l'intérêt des micronutriments dans la prévention de la DMLA. Parmi elles, l'étude AREDS a validé l'intérêt d'une supplémentation

à hautes doses de vitamines antioxydantes et de zinc chez des patients appartenant aux stades 3 et 4 de la classification AREDS. Il ressort également des études épidémiologiques un rôle protecteur de la lutéine et du DHA vis-à-vis de la DMLA, mais non encore validé par des études interventionnelles. Le regroupement des données actuelles permet tout de même de proposer un schéma de supplémentation en fonction des différents stades de DMLA. Ce schéma est présenté ci-après.

Pour les patients présentant des drusen de taille inférieure à 125 μm ou des altérations pigmentaires (catégories 1 et 2 de la classification AREDS), une supplémentation en DHA et/ou en lutéine peut être recommandée. Toutefois, l'âge des patients devra être pris en compte. En effet, la présence de précurseurs de DMLA au fond d'œil n'a pas la même signification à l'âge de 55 ans et à l'âge de 90 ans. L'observation de quelques drusen milliaires à l'âge de 90 ans ne mènera pas systématiquement à une supplémentation, alors que la présence de nombreux drusen milliaires confluents à l'âge de 55 ans avec des antécédents familiaux de DMLA conduira plus facilement à la prescription d'une supplémentation en lutéine et/ou en DHA (56). Il faut également se rappeler que l'application des mesures hygiéno-diététiques est primordiale aux stades précoces.

Pour les patients présentant des drusen séreux en voie de coalescence (catégorie 3 de la classification AREDS), une supplémentation à base de vitamines à doses antioxydantes et de zinc peut être proposée (56). Elle vise à protéger l'œil atteint mais aussi l'autre œil s'il présente des lésions moins évoluées.

Pour les patients présentant une DMLA atrophique (avec épargne fovéolaire sur un œil au moins), une supplémentation en lutéine associée à des antioxydants et du zinc devra être proposée avant d'atteindre le stade d'atteinte fovéolaire bilatérale (56).

Pour les patients présentant une DMLA exsudative unilatérale, il est recommandé d'associer des vitamines antioxydantes et une supplémentation en DHA (56). Ces deux dernières situations (catégorie 4 de la classification AREDS) font l'objet d'une prévention qui vise à protéger l'œil sain.

4.2. Les compléments alimentaires

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.

4.2.1. Généralités

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). L'industriel est responsable de la conformité des mises sur le marché avec les normes en vigueur, de la sécurité et de la non-tromperie du consommateur (81; 82).

4.2.2. Les compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA

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.

4.2.2.1. Les constituants des compléments alimentaires

La plupart des compléments alimentaires contiennent des vitamines C et E, du zinc, de la lutéine et des acides gras oméga-3 (cf. Annexe 8). Le β -carotène, présent dans le cocktail AREDS, est délaissé au profit de la lutéine et parfois de la zéaxanthine. Ceci peut s'expliquer par le risque lié au β -carotène chez les fumeurs d'une part et par les résultats encourageants de l'étude LAST d'autre part. Nous retrouvons tout de même de la vitamine A dans le complément alimentaire Naturophta Macula[®].

Par ailleurs, les laboratoires tendent à diversifier de plus en plus leurs offres en intégrant de nouveaux constituants dans les compléments alimentaires. Naturophta Macula[®], Vitalux Plus[®], Difravisio[®] et Macula 1 Step[®] apportent 100% des apports journaliers recommandés en sélénium soit 50 μ g. 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 (31). 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 Difravisio[®] 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 (70). Naturophta 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) (83).

4.2.2.2. Les doses utilisées dans les compléments alimentaires

Les doses utilisées dans les compléments alimentaires sont souvent inférieures à celles retenues dans les études. En effet, en France, des doses journalières maximales sont fixées pour les vitamines et minéraux qui entrent dans la composition des compléments alimentaires, le tableau 9 les présente.

Vitamines	DJM
Vitamine A	800 µg
Vitamine B1	4,2 mg
Vitamine B6	2 mg
Folates	200 µg
Vitamine C	180 mg
Vitamine E	30 mg

Minéraux	DJM
Chrome	25 µg
Cuivre	2 000 µg
Sélénium	50 µg
Zinc	15 mg

Tableau 9 : Doses journalières maximales (DJM) des vitamines et des minéraux entrant dans la composition des compléments alimentaires (84)

Prenons l'exemple de la vitamine C. Dans l'étude AREDS, la dose de vitamine C était de 500 mg. Or, sa dose maximale journalière est fixée à 180 mg. Les doses préconisées par l'étude AREDS ne sont donc pas applicables aux compléments alimentaires. Ce qui nous amène à nous interroger sur la réelle efficacité des compléments alimentaires utilisés dans le cadre de la DMLA.

4.2.2.3. Les labels de qualité des compléments alimentaires

Deux labels de qualité sont fréquemment rencontrés dans les compléments alimentaires à visée oculaire : le label FloraGLO[®] se rapportant à la lutéine et le label EPAX[®] aux acides gras oméga-3. Il s'agit d'un engagement des laboratoires spécialisés dans la micronutrition destiné à rassurer le patient quant à la provenance et la qualité des produits utilisés dans la formulation des compléments alimentaires. Le label FloraGLO[®] garantit une lutéine purifiée, obtenue par un procédé de fabrication breveté qui permet d'extraire la lutéine des fleurs d'œillets d'Inde ou de Souci. La lutéine FloraGLO[®] est identique à la lutéine naturelle et directement assimilable par l'organisme. Le label EPAX[®] est un label qui garantit un produit intégralement issu des poissons, une origine contrôlée des poissons (poissons sauvages issus des mers froides), un processus de fabrication en accord avec les standards de qualité et garantissant l'obtention d'acides gras oméga-3 non oxydés et enfin un procédé de purification

breveté éliminant les métaux lourds et garantissant l'absence d'organisme génétiquement modifié (70). Une autre norme de qualité peut être rencontrée, il s'agit de la technologie Qualitysilver[®] qui permet de lutter contre l'oxydation des huiles et donc de conserver leurs qualités nutritionnelles.

De nouvelles recherches et de nouvelles études cliniques restent néanmoins nécessaires pour valider définitivement ces compléments alimentaires et peut être leur permettre d'accéder au statut de médicament. L'étude AREDS II (étude multicentrique randomisée) est en cours aux Etats-Unis (85). 4 000 participants âgés de 50 à 85 ans et présentant soit de grands drusen bilatéraux, soit de grands drusen dans un œil et une DMLA avancée dans l'autre œil, sont inclus à l'étude. Ses principaux objectifs consistent à étudier : les effets d'une supplémentation à hautes doses en pigments xanthophylles (10 mg de lutéine et 2 mg de zéaxanthine) et en acides gras oméga-3 (350 mg de DHA et 650 mg de EPA) sur le développement de la DMLA avancée ; les effets de l'élimination du β -carotène de la formule AREDS originale sur le développement et l'évolution de la DMLA ; les effets de la réduction du zinc de la formule AREDS originale sur le développement et l'évolution de la DMLA. Ses résultats sont très attendus puisqu'ils devraient apporter des précisions sur les nutriments réellement bénéfiques et surtout sur les doses efficaces en prévention.

V. L'auto-surveillance de la fonction visuelle

La surveillance de la fonction visuelle par le patient lui-même ou auto-surveillance est recommandée quelque soit le stade (précoce ou avancé) et le type de DMLA (atrophique ou exsudative). Cette auto-surveillance permet de détecter des anomalies de la fonction visuelle qui peuvent témoigner d'une évolution de la pathologie et nécessiter un traitement. Elle s'avère très importante chez les patients atteints d'une DMLA unilatérale pour s'assurer que le deuxième œil reste indemne. En effet, après atteinte du premier œil, il existe un risque accru de bilatéralisation qui est estimé à 10 % par an. Ces patients doivent également bénéficier d'une surveillance ophtalmologique régulière (mesure de l'acuité visuelle, examen du fond d'œil, tomographie par cohérence optique) (35).

L'auto-surveillance doit être régulière, si possible hebdomadaire. Elle est réalisée le plus souvent à l'aide de la grille d'Amsler (cf. figures 12 et 13), celle-ci permet de mettre en évidence des symptômes qui ne sont pas toujours perçus spontanément par le patient. Chaque œil doit être testé. Pour rappel, le patient devra porter ses lunettes de lecture puis placer devant lui la grille à sa distance habituelle de lecture. Il devra ensuite fixer le point noir se situant au centre du quadrillage avec un seul œil, le deuxième étant masqué. Si une ou plusieurs taches apparaissent ou si les lignes du quadrillage se déforment ou paraissent amputées, le patient devra consulter très rapidement son ophtalmologiste (34).

Ainsi, il est primordial que le patient sache surveiller lui-même sa fonction visuelle afin de limiter les complications graves. Cette auto-surveillance peut toutefois ne pas convenir à certaines personnes. En effet, elle doit être parfaitement comprise et réalisée par le patient. Des personnes très âgées ou affaiblies ou dont la vision est effondrée risquent de ne pas pouvoir fixer correctement le point central de la grille et de conclure à tort au caractère normal ou inversement anormal de leur fonction visuelle.

L'auto-surveillance est une mesure de prévention tertiaire qui nécessite outre l'implication du patient son éducation. L'ophtalmologiste est en première ligne. Il devra donc dans un premier temps expliquer au patient le principe et la méthode du test de la grille d'Amsler ainsi que la conduite à tenir en cas d'anomalies. Dans un second temps, il devra s'assurer que le patient a assimilé l'ensemble de ces informations pour les appliquer à son domicile. Le pharmacien d'officine de par sa proximité pourra relayer le message de l'ophtalmologiste et surtout répondre aux interrogations des patients.

VI. Le rôle du pharmacien d'officine

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 (86). 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.

1. Principales interventions du pharmacien pour prévenir la DMLA

Le pharmacien d'officine peut tout d'abord sensibiliser et informer le public sur la DMLA, en relayant les campagnes d'information et en transmettant les informations les plus importantes, en particulier les premiers signes évocateurs de la maladie (impression de manquer de lumière pour lire, baisse de l'acuité visuelle, sensation de lignes droites déformées ou ondulées, apparition d'une tache sombre au centre de la vision) et la conduite à tenir en cas de problème (consultation en urgence d'un ophtalmologiste). Le pharmacien peut ensuite inciter les sujets âgés de plus de 55 ans à se faire dépister et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque de DMLA (tabagisme, antécédents familiaux...). Il pourra également leur préconiser des mesures hygiéno-diététiques dont la plus importante est certainement l'arrêt du tabac. 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.

2. Conseils lors de la délivrance des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires à visée oculaire sont le plus souvent prescrits par l'ophtalmologiste. Ce dernier doit prendre en considération plusieurs éléments, parmi lesquels le risque estimé de DMLA ou le stade de DMLA, l'existence de carences nutritionnelles, la prise d'un traitement, les antécédents médicaux. La posologie peut aussi être adaptée en fonction de ces éléments, et peut être majorée par rapport à celle indiquée sur le conditionnement. A l'officine, la délivrance de ces compléments alimentaires doit s'accompagner de conseils qui permettront aux patients de mieux accepter 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. L'adhésion au traitement préventif est indispensable, elle permet en effet d'optimiser l'observance et l'efficacité des compléments alimentaires sur le long terme.

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.

Voici quelques questions auxquelles le pharmacien peut être confronté à l'officine lors de la délivrance des compléments alimentaires, une réponse est proposée pour chacune d'elle.

- A quoi sert le complément alimentaire que m'a prescrit mon ophtalmologiste ?

Le complément alimentaire qui vous a été prescrit présente un intérêt pour prévenir 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, mais aussi avant que la DMLA n'apparaisse si vous présentez des facteurs de risque importants (tabagisme, antécédents familiaux...).

- Les compléments alimentaires sont-ils suffisamment efficaces pour prévenir la DMLA ?

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'œil, 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.

- Comment dois-je prendre le complément alimentaire prescrit par mon ophtalmologiste ?

Le complément alimentaire prescrit par votre ophtalmologiste est adapté à votre situation. Vous devez le prendre en continu puisque son bénéfice protecteur se manifeste sur le long

terme. Vous devez également respecter les doses prescrites qui peuvent différer de celles indiquées sur le conditionnement du complément alimentaire. Enfin, la prise de ce complément alimentaire doit s'accompagner d'une alimentation variée et équilibrée, et particulièrement riche en fruits, en légumes et en poissons. Il est aussi conseillé d'avoir une activité physique régulière (marche...), et de stopper l'usage du tabac.

- 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.

Par ailleurs, il existe en France un système de surveillance qui leur est propre : la nutrivigilance. Ce système permet de déclarer les effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires puis d'identifier ces effets afin d'améliorer votre sécurité (diffusion de message d'alerte, saisie de compléments alimentaires dangereux).

- Pourquoi dois-je prendre un complément alimentaire alors que j'ai déjà un traitement avec des piqûres pour mon œil malade ?

Le traitement que vous suivez pour votre œil 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 œil, c'est-à-dire celui qui n'est pas traité. L'atteinte du deuxième œil est une complication fréquente. Il est donc tout à fait possible d'associer un traitement de la forme humide à la prise d'un complément alimentaire, ceci est même conseillé.

- Pourquoi le prix du complément alimentaire prescrit par mon ophtalmologiste me paraît-il si élevé ?

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.

Cette question peut être l'occasion d'avertir les patients sur les risques liés à l'achat des compléments alimentaires sur Internet, où les prix peuvent paraître attractifs. En effet, la provenance des produits proposés sur les sites Internet est inconnue : leur authenticité, leur composition exacte et leur qualité ne sont en aucun cas garanties.

Au-delà de la prévention de la DMLA, le pharmacien devra adapter son acte aux capacités visuelles du patient. Il pourra par exemple aider les patients à identifier leurs médicaments, inscrire les posologies et les conseils de prise en gros caractères sur les boîtes, conserver les mêmes médicaments génériques pour limiter les risques de confusion.

Nous pouvons ainsi conclure que 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, son contact avec le public et sa relation de confiance avec les patients.

Conclusion

La DMLA est une pathologie complexe en raison de son caractère multifactoriel et polygénique, de ses multiples expressions cliniques et de ses mécanismes pathogéniques incomplètement élucidés. L'arrivée des médicaments antiangiogéniques dans les années 2006-2007 a bouleversé la prise en charge thérapeutique de la DMLA. Ces médicaments ont prouvé leur efficacité sur la stabilisation de l'acuité visuelle, qui s'avère supérieure à celle de la photothérapie dynamique. Ils sont actuellement indiqués en première intention dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires.

Du fait de la nécessité d'une prise en charge précoce des patients atteints de DMLA et de l'absence de traitement de la forme atrophique, la prévention de la DMLA est aujourd'hui primordiale. Elle comprend plusieurs mesures parmi lesquelles la diffusion de recommandations hygiéno-diététiques et d'informations sur la pathologie, le dépistage des formes précoces par un examen du fond d'œil et l'auto-surveillance de la fonction visuelle à l'aide de la grille d'Amsler. La micronutrition semble quant à elle prometteuse au vu des résultats des principales études déjà publiées. Elle permettrait de limiter l'évolution de la pathologie, en particulier en restaurant le statut antioxydant au niveau oculaire, le stress oxydatif étant fortement impliqué dans la survenue de la DMLA. Toutefois, de nombreuses incertitudes subsistent, notamment en ce qui concerne les doses à utiliser pour allier efficacité et sécurité.

A l'officine, le pharmacien se doit de conseiller les patients lors de la délivrance des médicaments et des compléments alimentaires à visée oculaire. Il devra tout particulièrement les inciter à une hygiène de vie saine, sans tabac, avec une alimentation équilibrée et diversifiée comprenant des fruits, des légumes verts, du poisson. Mais, au-delà de son rôle habituel lié à la dispensation, le pharmacien peut participer à l'information des personnes de plus de 50 ans. Ceci est d'autant plus important que la DMLA n'est pas encore entièrement connue des personnes concernées.

Dans les années futures, nous pouvons espérer que les patients atteints de DMLA puissent conserver leur acuité visuelle. Cela passera par la poursuite des efforts effectués en termes de prévention et de prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient, mais aussi certainement par la découverte d'une thérapeutique pour la forme atrophique où plusieurs pistes sont à l'étude et, peut être par la mise en place aux différents stades de DMLA d'une supplémentation nutritionnelle optimisée par les études actuellement en cours.

Annexe 1 : Le test de Fagerström

Le test de Fagerström est le questionnaire de référence pour évaluer la dépendance tabagique (65). Il est composé de six questions.

1. Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette?

- Dans les 5 premières minutes 3
- Entre 6 et 30 minutes 2
- Entre 31 et 60 minutes 1
- Après 60 minutes 0

2. Trouvez-vous difficile de s'abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit?

- Oui 1
- Non 0

3. À quelle cigarette de la journée vous serait-il plus difficile de renoncer?

- La 1^{ère} le matin 1
- N'importe quelle autre 0

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour?

- 10 ou moins 0
- 11 à 20 1
- 21 à 30 2
- 31 ou plus 3

5. Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi?

- Oui 1
- Non 0

6. Fumez-vous lorsque vous êtes si malade que vous devez rester au lit presque toute la journée?

- Oui 1
- Non 0

Résultats :

Score de 0 à 2 : fumeur non dépendant, qui peut arrêter de fumer sans avoir recours aux substituts nicotiques, en bénéficiant de conseils de type « comportemental ».

Score de 3 à 4 : fumeur faiblement dépendant à la nicotine. L'utilisation de substituts nicotiques peut augmenter ses chances de réussite.

Score de 5 à 6 : fumeur moyennement dépendant. L'utilisation des substituts nicotiques va augmenter ses chances de réussite. Le conseil du pharmacien sera très utile pour l'aider à choisir la forme galénique la mieux adaptée pour lui, qu'il s'agisse d'un arrêt total ou d'une stratégie de réduction de la consommation.

Score de 7 à 10 : fumeur fortement ou très fortement dépendant à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (substituts nicotiques suffisamment dosés, bupropion, varénicline). Les fumeurs très fortement dépendants, avec des antécédents dépressifs ou des pathologies particulières devront être orientés, de préférence, vers une consultation de tabacologie, s'ils souhaitent arrêter de fumer.

Annexe 2 : La vitamine C

	Apports nutritionnels conseillés (mg/jour)
Adultes (20-60 ans)	110
Personnes âgées (> 60 ans)	120

Tableau 10 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine C (87)

Sources alimentaires	Teneur (mg/100g)
cassis, persil frais, poivron rouge	160-200
poivron vert, radis noir	100-150
kiwi	70-100
fraise, litchi, cresson, ciboulette fraîche	60-70
orange et jus frais, citron, chou fleur, chou rouge	50-60
oseille, mangue, groseille, citron vert, clémentine, mandarine, épinard	40-50
pamplemousse et jus frais, mâche, jus de citron ou citron vert frais, laitue, cerfeuil, ail, mûre noire	30-40
melon, fruit de la passion, nectarine, mûre, framboise, myrtille, jus d'orange ou de pamplemousse à base de concentré, jus de citron pasteurisé, radis, courgette	20-30

Tableau 11 : Teneur en vitamine C de certains fruits et légumes crus (87)

Sources alimentaires	Teneur (mg/100g)
poivron rouge	100-150
poivron vert	70-100
chou de Bruxelles, brocoli, ris de veau	50-60
chou fleur, chou rouge, oseille, soupe aux légumes	30-40
chou vert, ratatouille niçoise, foie de veau, foie de génisse	20-30

Tableau 12 : Teneur en vitamine C de certains aliments cuits (87)

Annexe 3 : La vitamine E

	Apports nutritionnels conseillés (mg/jour)
Adultes	12
Personnes âgées > 75 ans	20-50

Tableau 13 : Apports nutritionnels conseillés en vitamine E (88)

Sources alimentaires	Teneur (mg/100g)
Huile de tournesol	75
Huile de noisette	49
Huile de colza	42
Huile d'olive vierge	25
Huile d'arachide	17,6
Huile de pépins de raisin	15,3
Germe de blé	14,7
Amande (avec peau)	14,6
Huile de noix	6,9
Noisette	5,65
Noix, séchée, cerneaux	3,54

Tableau 14 : Principales sources alimentaires de vitamine E et leur teneur (89)

Annexe 4 : Le β -carotène

Sources alimentaires	Teneur ($\mu\text{g}/100\text{g}$)
Patate douce, cuite	10 500
Carotte, crue	7 260
Pissenlit, cru	5 850
Persil frais	5 360
Epinard, cru	4 010
Carotte, cuite	3 340
Laitue, crue	2 320
Abricot, séché, dénoyauté	2 160
Potiron, cuit	2 050
Abricots frais	1 630
Epinards cuits	1 610
Poivron rouge, cuit	1 520
Mangue	1 220
Melon	1 060

Tableau 15 : Principales sources alimentaires de β -carotène et leur teneur (89)

Annexe 5 : Le zinc

	Apports nutritionnels conseillés (mg/jour)
Adultes (femmes)	10
Adultes (hommes)	12
Personnes âgées > 65 ans	11

Tableau 16 : Apports nutritionnels conseillés en zinc (88)

Sources alimentaires	Teneur (mg/100g)
Huître creuse, crue	21,3
Foie de veau, cuit	13,2
Bœuf, braisé	10,5
Pain de seigle, et froment	< 10
Bœuf, à pot au feu, cuit	9,7
Maroilles	9
Langouste, cuite à l'eau	7,27
Morbier	7

Tableau 17 : Principales sources alimentaires de zinc et leur teneur (89)

Annexe 6 : La lutéine et la zéaxanthine

Aliments contenant de la lutéine et de la zéaxanthine (73) :

Epinards (++)

Choux (+++)

Chou vert, chou frisé, brocoli, chou de Bruxelles, chou chinois

Salades (++)

Laitue, chicorée, pourpier, pissenlit, cresson, endives

Persil

Céleri branche

Navets

Bettes, blettes

Carottes

Asperges

Courgettes (+)

Aubergines

Poivrons

Fenouil

Tomates

Petits pois (+)

Haricots verts

Maïs doux (+)

Pêches

Melons

Mangues

Papayes

Oranges

Mandarines

Nectarines

Abricots

Jaune d'œuf

Annexe 7 : Les acides gras oméga-3

	Apports nutritionnels conseillés (mg/jour)
DHA	250
EPA	250

Tableau 18 : Apports nutritionnels conseillés en DHA et en EPA pour un adulte (90)

Teneur en lipides totaux	Teneur en oméga-3 à longue chaîne (EPA et DHA)	Espèces de poissons
Poissons gras (> 2 %)	Forte teneur (3 g/100 g)	Saumon, Sardine, Maquereau, Hareng, Truite fumée
	Teneur moyenne (1,4 g/100 g)	Rouget, Anchois, Pilchard, Bar ou Loup, Truite, Dorade, Turbot, Eperlan, Brochet, Flétan
Poissons maigres (< 2 %)	Faible teneur (0,3 g/100 g)	Thon (conservé), Colin ou lieu noir, Cabillaud, Merlan, Sole, Julienne, Raie, Merlu, Baudroie ou Lotte, Carrelet ou Plie, Limande

Tableau 19 : Teneur en acides gras oméga-3 de certaines espèces de poissons (91)

Annexe 8 : Les compléments alimentaires à visée oculaire

	OCUVITE Lutéine® Chauvin Bausch & Lomb	PRESERVISION 3® Chauvin Bausch & Lomb	OFTAN Macula® Europhtha	NUTROF Total® Théa		MACULA 1 STEP® Horus Pharma
	pour 2 comprimés	pour 2 capsules	pour 1 capsule	pour 2 capsules	pour 1 sachet	pour 1 capsule
Vitamine C	60 mg	180 mg	60 mg	180 mg	100 mg	120 mg
Vitamine E	8,8 mg	30 mg	10 mg	30 mg	10 mg	10 mg
Zinc	5 mg	15 mg	15 mg	15 mg	10 mg	15 mg
Cuivre	-	-	-	1 mg	0,5 mg	1 mg
Sélénium	0,02 mg (40 % AJR)	-	-	-	-	0,05 mg (100 % AJR)
Lutéine	6 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	6 mg
Zéaxanthine	-	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	1 mg
Acide gras oméga-3	-	Huile de poisson : 1 015 mg dont Ω-3 : 600 mg DHA : 360mg	Huile de poisson : 280 mg	Huile de poisson : 696 mg 487 mg Ω-3 dont DHA : 139 mg EPA : 278 mg	Huile de poisson : 905 mg dont > 255 mg Ω-3	Huile de poisson : 340 mg dont DHA : 125,6 mg EPA : 56,6 mg
Resvératrol	-	-	-	1 mg	1 mg	-
Posologie	1 à 2 comprimés/jour	2 capsules/jour en 1 prise	1 capsule/jour	2 capsules/jour en 1 prise	1 sachet/jour	1 capsule / jour

Tableau 20 : Principaux compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA (92) - Partie 1
(AJR : Apports Journaliers Recommandés)

	MACULA Z[®] Horus Pharma	NATUROPHTA Macula[®] Horus Pharma	DIFRAVISION[®] Leurquin Mediolanum	VITALUX PLUS[®] Alcon	SUVEAL DUO[®] Densmore
	pour 1 capsule	pour 1 capsule marron et 1 capsule noire	pour 2 gélules	pour 1 capsule	pour 1 capsule
Vitamine C	60 mg	180 mg	60 mg	60 mg	100 mg
Vitamine E	10 mg	10 mg	20 mg	10 mg	30 mg
Zinc	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Cuivre	1 mg	1 mg	-	-	-
Sélénium	-	0,05 mg (100 % AJR)	0,05 mg (100 % AJR)	0,05 mg (100 % AJR)	-
Lutéine	10 mg	10 mg	10 mg	6 mg	10 mg
Zéaxanthine	2 mg	2 mg (+ Astaxanthine : 1 mg)	0,98 mg	0,6 mg	2 mg
Acide gras oméga-3	Huile de poisson : 400 mg dont DHA : 200 mg EPA : 40 mg	Huile de poisson : 730 mg Ω3 : 460 mg dont DHA : 321 mg EPA : 73 mg	Huile de poisson : 400 mg dont DHA : 80 mg	170 mg	Huile de poisson : 430 mg dont DHA : 50 % EPA : 10 %
Vitamine A	-	0,8 mg	-	-	-
Vitamine B	-	B1, B2, B3, B6, B9, B12 : 100 % AJR	-	-	-
Extrait de myrtille	-	-	100 mg	-	-
Chrome	-	-	-	0,025 mg	-
Posologie	1 capsule / jour	1 capsule de chaque/jour	1 gélule 2 fois/jour	1 capsule/jour	1 capsule/jour

Tableau 21 : Principaux compléments alimentaires utilisés dans la prévention de la DMLA (92) - Partie 2

Bibliographie

1. **Bernard, J.A. et Offret, G.** Oeil humain. *Encyclopédie Universalis*. [En ligne] [Citation : 1 septembre 2011.] <http://www.universalis-edu.com>.
2. **Saraux, H., Lemasson, C., Offret, H. et Renard, G.** *Anatomie et histologie de l'oeil*. Paris : Masson, 1982.
3. **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] 2009. Ophtalmologie, 21-003-C-40.
4. **König, C.** L'oeil : la vision au-delà de la vision. [En ligne] [Citation : 8 novembre 2011.] http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/oeil-la-vision-au-dela-de-la-vision_667/c3/221/p1/.
5. **Le cerveau à tous les niveaux.** Les photorécepteurs. [En ligne] [Citation : 9 novembre 2011.] http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_02/d_02_m/d_02_m_vis/d_02_m_vis.html.
6. **Parier, V. et Soubrane, G.** La dégénérescence maculaire liée à l'âge. *La Revue de médecine interne*. 2008, 29, pp. 215-223.
7. **Souied, E.** Mise au point : La dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Le quotidien du médecin*. 2009, 8495.
8. **Davydov, A.** Eye Anatomy / Retina, Macula, Fovea, Foveola. [En ligne] [Citation : 15 décembre 2011.] <http://www.forbestvision.com/retina-macula-fovea-foveola/>.
9. **Hamard, H. et Dufier, J.L.** *Fiche technique : Rôle du pharmacien face aux affections oculaires*. Paris : Cespharm, 2008.
10. **Organisation mondiale de la santé.** Maladies oculaires prioritaires. [En ligne] [Citation : 15 septembre 2011.] <http://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index8.html>.
11. **Augood, C.A., Vingerling, J.R., de Jong, P.T., Chakrvarthy, U., Seland, J., Soubrane, G. et al.** Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans : the European Eye study (EUREYE). *Archives of Ophthalmology*. 2006, 124, pp. 529-535.
12. **Soubrane, G.** *Les DMLAs, Société Française d'Ophtalmologie*. Paris : Elsevier Masson, 2007.
13. **Soubrane, G.** Editorial. *Journal français d'ophtalmologie*. 2007, 30, Hors-série 1, pp. 1S3-1S4.
14. **Chaine, G. et Rohart, C.** Epidémiologie et facteurs de risque de la DMLA. *Journal français d'ophtalmologie*. 2007, 30, Hors-série 1, pp. 1S5-1S10.

15. **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.
16. **Delcourt, C., Lacroux, A., Carrière, I. et POLA Study group.** The three-year incidence of age-related macular degeneration : the "Pathologies Oculaires Liées à l'Age" (POLA) prospective study. *American Journal of Ophthalmology*. 2005, 140, pp. 924-926.
17. **Klein, R., Klein, B.E., Jensen, S.C., et Meuer, S.M.** The five-year incidence and progression of age-related maculopathy : the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997, 104, pp. 7-21.
18. **Klein, R., Klein, B., Knudtson, M., Wong, T.Y., Cotch, M.F., Liu, K. et al.** Prevalence of Age-Related Macular degeneration in 4 Racial/Ethnic groups in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006, 113, pp. 373-380.
19. **Leveziel, N., Querques, G. et Souied, E.** Génétique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Réflexions ophtalmologiques*. 2010, 136, pp. 7-10.
20. **Chakravarthy, U., Augood, C., Bentham, G.C., de JONG, P.T., Rahu, M., Seland, J. et al.** Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE study. *Ophthalmology*. 2007, 114, pp. 1157-1163.
21. **Mitchell, P., Wang, J.J., Smith, W. et Leeder, S.R.** Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy : the Blue Mountains Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 2002, 120, pp. 1357-1363.
22. **Delcourt, C., Diaz, J.L., Ponton-Sanchez, A. and Papoz, L.** Smoking and age-related macular degeneration : The POLA Study. *Archives of ophthalmology*. 1998, 116, pp. 1031-1035.
23. **Delcourt, C., Carrière, I., Cristol, J.P., Lacroux, A. and the POLANUT Study Group.** Dietary fat and the risk of age-related maculopathy : the POLANUT Study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007, 61, pp. 1341-1344.
24. **Seddon, J., Cote, J., Davis, N. et Rosner, B.** Progression of Age-Related Macular Degeneration : Association with Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-Hip Ratio. *Archives of Ophthalmology*. 2003, 121, pp. 785-792.
25. **Chong, E.W., Kreis, A.J., Wong, T.Y., Simpson, J.A. and Guymer, R.H.** Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration : a systematic review and meta-analysis. *American journal of ophthalmology*. 2008, 145, pp. 707-715.

26. **Atmani, K., Letien, V., Leveziel, N., Souied, E., Coscas, G. et Soubrane, G.** Dégénérescence maculaire liée à l'âge. *EMC (Elsevier Masson SAS)*. [En ligne] 2009. Ophtalmologie, 21-249-A-20.
27. **Benyelles, N. et Soubrane, G.** La dégénérescence maculaire liée à l'âge. *La revue du praticien*. 2006, 56, pp. 1194-1201.
28. **Sayen, A., Hubert, I. et Berrod, J.P.** Dégénérescence maculaire liée à l'âge. *La revue du praticien*. 2011, 61, pp. 159-164.
29. **Le Tien, V. et Souied, E.** La DMLA, une pathologie évolutive. *Soins*. 2010, 744, pp. 38-40.
30. **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.
31. **Desmettre, T., Lecerf, J.M. et Souied, E.** Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal français d'ophtalmologie*. 2004, 27, pp. 3S38-3S56.
32. **Brousseau, A.C., Robert, P.Y. et Beneytout, J.L.** Stress oxydatif et DMLA. *Pratiques en nutrition*. 2007, 11, pp. 15-23.
33. **Bellmann, C. et Sahel, J.A.,** Aspects pathogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). *Journal français d'ophtalmologie*. 2007, 30, Hors-série 1, pp. 1S11-1S16.
34. **Barbat, V.** Grille d'Amsler. *Lettre de l'association DMLA*. 2009, 18.
35. **Haute Autorité de Santé.** *Recommandations de bonnes pratiques. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique*. 2012.
36. **Zanlonghi, X.** *L'échelle ETDRS : la référence dans la mesure de l'acuité visuelle*. s.l. : Laboratoire Novartis, 2002.
37. **Quentel, G., Cohen, S.Y., Delahaye-Mazza, C. et Guiberteau, B.** Technique et interprétation de l'angiographie. *EMC (Elsevier Masson SAS)*. [En ligne] 1998. Ophtalmologie, 21-045-A-10.
38. **Coscas, G., Coscas, F., Zourdani, A. et Soubrane, G.** Tomographie par cohérence optique et DMLA. *Journal français d'ophtalmologie*. 2004, 27, pp. 3S7-3S30.
39. **Cohen, S.Y.** En pratique, apport et place respective des différentes explorations. *Journal français d'ophtalmologie*. 2007, 30, Hors-série 1, pp. 1S17-1S19.
40. **Thériaque.** Lucentis 10mg/ml solution injectable. [En ligne] [Citation : 31 janvier 2013.] <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>.
41. **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.

42. **Brown, D.M., Michels, M., Kaiser, P.K., Heier, J.S., Sy, J.P., Lanchulev, T. et ANCHOR Study Group.** Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age related macular degeneration : Two year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009, 116, pp. 57-65.
43. **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.
44. **Thériaque.** Macugen 0,3 mg solution injectable. [En ligne] [Citation : 31 janvier 2013.] <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>.
45. **Gragoudas, ES., Adamis, AP., Cunningham, ET., Feinsod, M., Guyer, DR., VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group.** Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2004, 351, pp. 2805-2816.
46. **Régime social des indépendants.** *La dégénérescence maculaire liée à l'âge : description des pratiques en matière de diagnostic et de prise en charge. Action multi-régionale de gestion du risque.* Paris : RSI, 2011.
47. **ANSM/AFSSAPS.** Utilisation hors AMM d'Avastin. Point d'information. [En ligne] [Citation : 1 février 2013.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information>.
48. —. Avastin : données récentes sur l'utilisation hors AMM en ophtalmologie - Point d'information. [En ligne] [Citation : 1 février 2013.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Avastin-donnees-recentes-sur-l-utilisation-hors-AMM-en-ophtalmologie-Point-d-information/%28language%29/fre-FR>.
49. **The CATT Research group.** Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *The New England Journal of Medicine*. 2011, 364, pp. 1897-1908.
50. **Martin, DF., Maguire, MG., Fine, SL., Ying, GS., Jaffe, GJ., Grunwald, JE. et al.** Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular Age Related Macular Degeneration : two year results. *Ophthalmology*. 2012, 119, pp. 1388-1398.
51. **ANSM/AFSSAPS.** Bonnes pratiques d'injection intravitréenne. [En ligne] [Citation : 1 février 2013.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c19b85aee777e3b339c6646723d319d1.pdf.

52. **Galan, G. et Bontemps, F.** La DMLA. *Le moniteur des pharmacies, cahier II formation*. 2009, 2769.
53. **Cohen, S.Y. et Girmens, J.F.** DMLA : les traitements à venir. *Journal français d'ophtalmologie*. 2011, 34, pp. 498-501.
54. **Holzschuch, C., Allaire, C., Bertholet, L., Agius, C. et Méheust, C.** *Quand la malvoyance s'installe. Guide pratique à l'usage des adultes et de leur entourage*. Saint-Denis : INPES, coll.Varia, 2008.
55. **Prévost, G., Zézima, F. et Donati, A.** Les aides visuelles. *Lettre de l'association DMLA*. 2007, 13.
56. **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.
57. **Agence Presse-Papiers.** *Dossier de presse : 6èmes Journées Nationales d'Information et de Dépistage de la DMLA*. 2012.
58. **Association DMLA.** [En ligne] [Citation : 20 Avril 2012.] www.association-dmla.com.
59. 6ème journée nationale d'information et de dépistage de la DMLA. [En ligne] [Citation : 20 avril 2012.] www.journees-dmla.fr.
60. **Agence Presse-Papiers.** *Dossier de presse : 5èmes Journées Nationales d'Information et de Dépistage de la DMLA*. 2011.
61. **Agence Ruder Finn.** Communiqué de presse : Lancement d'une campagne nationale de sensibilisation sur le Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age. 7 décembre 2007.
62. **Laboratoire Novartis.** DMLA. [En ligne] [Citation : 25 Juin 2012.] www.dmlainfo.fr.
63. **Allodocteurs.** Malvoyance due à la DMLA : il vous reste 3 jours pour la dépister. [En ligne] [Citation : 3 novembre 2012.] www.allodocteurs.fr.
64. **Thompson, C. et al.** Attitudes of community optometrists to smoking cessation : an untapped opportunity overlooked? *Ophthalmic and physiological optics*. 2007, 27, pp. 389-393.
65. **Le Maitre, B. et Hirsch, A.** *Fiche technique : Pharmacien et tabac, prise en charge de l'arrêt du tabac*. Paris : Cespharm, 2007.
66. **Organisation mondiale de la santé.** *Principes et pratique du dépistage des maladies*. Genève : s.n., 1970.
67. **Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.** *Guide méthodologique : Comment évaluer a priori un programme de dépistage?* 2004.

68. **Age-Related Eye Disease Study Research Group.** A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss : AREDS report no.8. *Arch Ophthalmol.* 2001, 119, pp. 1417-1436.
69. **Couasnon, D., Cobast, E., Herve, A., Le Hazif, E. et Legrand, A.** Prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Pharm Clin.* 2010, 29, pp. 61-87.
70. **Brousseau, A-C., Robert, P-Y. et Beneytout, J-L.** Micronutriments et DMLA. *Pratiques en nutrition.* 2007, 11, pp. 24-43.
71. **Delcourt, C., Cristol, JP., Tessier, F., Leger, CL., Descomps, B., Papoz, L. et POLA study group.** Age related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. *Arch Ophthalmol.* 1999, 117, pp. 1384-1390.
72. **Newsome, DA., Swartz, M., Leone, NC., Elston, R. et Miller, E.** Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1988, 106, pp. 192-198.
73. **Lecerf, JM. et Desmettre, T.** Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal français d'ophtalmologie.* 2010, 33, pp. 749-757.
74. **Haddad, WM., Souied, E., Coscas, G. et Soubrane, G.** Pigment maculaire et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Bull.Soc. belge Ophtalmol.* 2006, 301, pp. 15-22.
75. **Bone, RA., Landrum, JT., Mayne, ST., Gomez, CM., Tibor, SE. et Twaroska, EE.** Macular pigment in donor eyes with and without AMD : a case control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001, 42, pp. 235-240.
76. **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 case-control study. AREDS report n°22. *Archives of Ophthalmology.* 2007, 125, pp. 1225-1232.
77. **Richer, S. 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 Antioxydant Supplementation Trial). *Optometry.* 2004, 75, pp. 216-230.
78. **Beatty, S., Chakravarthy, U., Nolan, JM., Muldrew, K., Woodside, J., Denny, F. and Stevenson, M.** Secondary Outcomes in a Clinical Trial of Carotenoids with Coantioxidants versus Placebo in Early Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2012.
79. **Chua, B., Flood, V., Rochtchina, E., Wang, JJ., Smith, W. et Mitchell, P.** Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2006, 124, pp. 981-986.

80. **Souied, E., Delcourt,C., Richard,F., Puche,N., Querques,J., Zourdani,A. et Benlian, P.** Influence génétique de l'effet de la supplémentation orale en DHA dans la prévention de la DMLA exsudative: étude NAT2. [En ligne] [Citation : 9 février 2013.] <http://www.sfo.asso.fr/Data/ModuleProgramme/PageSite/2012/Resume/8140.asp>.
81. **Anses.** Que sont les compléments alimentaires? [En ligne] [Citation : 17 novembre 2012.] www.anses.fr.
82. **Le site santé du Ministère des affaires sociales et de la santé.** Questions-réponses sur les compléments alimentaires. [En ligne] [Citation : 4 février 2013.] <http://www.sante.gouv.fr/questions-reponses-sur-les-complements-alimentaires.html>.
83. **Christen, WG., Glynn RJ., Chew, EY. et al.** Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women. The Women's Antioxidand and Folic Acid Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2009, 169, pp. 335-341.
84. **Legifrance.** Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. [En ligne] [Citation : 22 novembre 2012.] www.legifrance.gouv.fr.
85. **AREDS2.** About AREDS2. [En ligne] [Citation : 6 février 2013.] <http://www.areds2.org/>.
86. **Legifrance.** LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. [En ligne] [Citation : 8 février 2012.] <http://www.legifrance.gouv.fr>.
87. **Anses.** Vitamine C ou acide ascorbique. [En ligne] [Citation : 3 novembre 2012.] <http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitC.pdf>.
88. **Briac Le Lous.** Tableaux ANC. [En ligne] [Citation : 20 novembre 2012.] www.nutrition-expertise.fr.
89. **Anses.** Table CiquaL 2012. [En ligne] [Citation : 21 janvier 2013.] <http://www.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm>.
90. —. Lipides et recommandations nutritionnelles. [En ligne] [Citation : 8 février 2013.] <http://www.anses.fr>.
91. —. Manger du poisson : Pourquoi? Comment? [En ligne] [Citation : 8 février 2013.] <http://www.anses.fr/index.htm>.
92. **EurekaSanté.** [En ligne] [Citation : 20 novembre 2012.] <http://www.eurekasante.fr/>.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 2 mai 2013 à 14h00

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Cindy BINOT

Sujet :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge et sa prévention :
l'essor de la micronutrition

Jury :

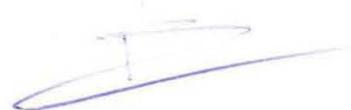
Président et Directeur :
M. François BONNEAUX, Maître de Conférences

Juges :
M. Patrick MENU, Professeur
M. Dominique NOTTER, Maître de Conférences Honoraire
Mme Elisabeth CRANSAC, Docteur en pharmacie

Vu,

Nancy, le 26 mars 2013

Le Président du Jury Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 26 mars 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 9.04.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6113

N° d'identification :

TITRE

La dégénérescence maculaire liée à l'âge et sa prévention : l'essor de la micronutrition.

Thèse soutenue le 2 mai 2013

Par Cindy BINOT

RESUME

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie oculaire qui affecte le centre de la rétine et qui peut se manifester sous deux formes : atrophique et exsudative. Elle constitue la principale cause de malvoyance après l'âge de cinquante ans dans les pays industrialisés. 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 antiangiogéniques).

La prévention de la DMLA intègre diverses mesures dont l'information du grand public, les recommandations hygiéno-diététiques, le dépistage, l'auto-surveillance de la fonction visuelle. 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. Ils renferment essentiellement des vitamines antioxydantes, des caroténoïdes et des acides gras de la famille des oméga-3. Plusieurs études ont en effet évalué l'intérêt de ces micronutriments dans la prévention de la DMLA.

MOTS CLES DMLA atrophique, DMLA exsudative, stress oxydatif, antiangiogéniques, prévention, micronutrition, compléments alimentaires, pharmacien d'officine

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur François BONNEAUX	Chimie thérapeutique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 4 - 6

Thèmes
1 - Sciences fondamentales
3 - Médicament
5 - Biologie

2 - Hygiène/Environnement
4 - Alimentation – Nutrition
6 - Pratique professionnelle