

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 23 février 2016
Par Melle Esther LINKOWSKI**

**Les stratégies thérapeutiques actuelles dans
la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)**

Membres du jury :

Président :

M^r GRESSIER Bernard, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) :

M^r DINE Thierry, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) :

M^r MERLIN Laurent, Docteur en ophtalmologie, Anzin
M^r THOMAS Thierry, Docteur en pharmacie, Roncq



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk ROBERT
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Remerciements

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Gressier, vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je souhaite vous remercier pour l'enseignement de grande qualité et la transmission de votre savoir que vous m'avez inculquée tout au long de mon parcours universitaire. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon conseiller de thèse,

Monsieur le Professeur Dine, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse ainsi que pour votre riche enseignement, que j'ai apprécié tout au long de mes années d'études. Veuillez croire en ma profonde reconnaissance

Aux membres extérieurs,

Docteur Thomas, vous me faites le plaisir et l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier de la confiance que vous m'accordez au sein de votre officine afin que je m'épanouisse pleinement dans ce beau métier de pharmacien.

Docteur Merlin, vous me faites le plaisir et l'honneur de participer au jury de soutenance et je vous en remercie sincèrement.

Au Docteur Serghini,

Pour m'avoir accordée l'accès à la banque d'images de vos patients.

Je remercie également,

Mes parents,

Merci de m'avoir offert la chance de pouvoir faire de longues études ainsi que votre soutien et vos encouragements tout au long de ma scolarité. Je suis consciente que rien de tout cela n'aurait été possible sans votre aide et je vous en serai à jamais reconnaissante. Je suis très heureuse de vous présenter « enfin » ce travail.

Nanou,

Merci pour les bons moments que l'on passe ensemble, tu es une petite sœur formidable. Je te souhaite de pouvoir faire les études qui te tiennent à cœur et je sais que tu te donnes les moyens de tes ambitions !

Jean-Geo,

Je veux te remercier pour ton soutien quotidien indéfectible durant toutes mes années d'étude et ton perfectionnisme qui m'ont permis d'arriver là où je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir inspirée ce sujet et d'avoir pris le temps de me guider. Avec tout mon amour.

Ma famille et ma belle-famille,

Merci à tous pour votre soutien, pour l'attention que vous avez porté à mes études ainsi qu'à ce travail, et pour votre présence aujourd'hui.

Mes amis,

Pour les heures passées sur les bancs de la fac, en travaux pratiques, à rédiger mémoires, posters, PowerPoint... De bons moments partagés que je n'oublierai jamais !

Mes collègues de la Pharmacie du Dronckaert,

C'est un plaisir de venir travailler chaque jour avec vous.

La Grande Pharmacie de France,

Merci pour ces dix mois passés au sein de l'officine, pour avoir participé à ma formation ainsi que pour la riche expérience que vous m'avez apportée. Cela a permis de construire le pharmacien que je suis devenue.

Vous tous,

Je vous remercie d'être venu aujourd'hui, et je suis honorée et heureuse de vous présenter ce travail qui clôture mes études.

Table des matières

Remerciements	7
Liste des figures	15
Liste des tableaux	17
Liste des annexes	18
Introduction	19
1. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age	20
1.1. Les définitions.....	20
1.2. Notions d'anatomie de l'œil.....	20
1.2.1. Le globe oculaire	20
1.2.1.1. Les tuniques du globe oculaire.....	21
1.2.1.1.1. La tunique fibreuse	22
1.2.1.1.2. La tunique uvéale.....	22
1.2.1.1.3. La rétine	22
1.2.2. Les milieux transparents de l'œil.....	27
1.2.2.1. L'humeur aqueuse.....	27
1.2.2.2. Le cristallin.....	27
1.2.2.3. Le vitré	28
1.3. Les facteurs de risques.....	28
1.3.1. Les facteurs de risques constitutionnels	28
1.3.1.1. L'âge.....	28
1.3.1.2. Le sexe	29
1.3.1.3. L'ethnie.....	29
1.3.1.4. Les facteurs oculaires	29
1.3.1.4.1. La couleur de l'iris	29
1.3.1.4.2. L'hypermétropie.....	30
1.3.1.4.3. La chirurgie de la cataracte	30
1.3.1.5. Les facteurs génétiques	30
1.3.1.5.1. Le gène de l'apolipoprotéine E.....	30
1.3.1.5.2. Le gène du facteur H du complément (CFH).....	30
1.3.1.5.3. Le gène <i>ARMS2 (Age Related Maculopathy Susceptibility 2)</i>	31
1.3.2. Les facteurs environnementaux	31
1.3.2.1. Le tabagisme.....	31
1.3.2.2. L'alcool	32
1.3.2.3. L'exposition lumineuse.....	32
1.3.3. Les facteurs de risque cardio-vasculaires	32
1.3.3.1. L'hypertension artérielle	32
1.3.3.2. L'obésité.....	33

1.3.4.	Les facteurs nutritionnels	33
1.3.4.1.	Oméga 3 et poissons.....	33
1.3.4.2.	Lutéine et zéaxanthine	33
1.3.4.3.	Antioxydants et zinc.....	34
1.4.	L'étiopathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge	34
1.4.1.	Les modifications physiologiques structurelles de la rétine observées au cours du vieillissement	35
1.4.2.	DMLA et stress oxydatif	35
1.4.3.	DMLA et inflammation.....	36
1.4.4.	L'angiogenèse	37
1.5.	Le diagnostic sémiologique	38
1.5.1.	Les signes fonctionnels.....	38
1.5.2.	La mesure de l'acuité visuelle.....	40
1.5.3.	Les signes cliniques : l'examen du segment antérieur et du fond d'œil.....	41
1.5.4.	Les signes paracliniques : l'apport des méthodes d'imagerie (50,51)	41
1.5.4.1.	Les clichés avant injection.....	41
1.5.4.1.1.	Le cliché couleur.....	42
1.5.4.1.2.	Le cliché anérythro.....	42
1.5.4.1.3.	Le cliché en lumière rouge.....	42
1.5.4.1.4.	Le cliché en lumière bleue.....	42
1.5.4.2.	Les clichés en autofluorescence.....	42
1.5.4.3.	Les angiographies.....	43
1.5.4.3.1.	L'angiographie à la fluorescéine.....	43
1.5.4.3.2.	L'angiographie au vert d'indocyanine	44
1.5.4.4.	La tomographie à cohérence optique (OCT)	45
1.5.4.5.	L'angio-OCT (OCTA).....	46
1.5.5.	La stratégie diagnostique de la DMLA	47
1.6.	Les formes cliniques	47
1.6.1.	La Maculopathie liée à l'âge (MLA)	47
1.6.1.1.	Altérations de l'épithélium pigmentaire de la rétine	47
1.6.1.1.1.	Hyperpigmentations.....	47
1.6.1.1.2.	Hypopigmentations	48
1.6.1.2.	Drusen	49
1.6.1.2.1.	Drusen miliaires	49
1.6.1.2.2.	Drusen séreux.....	50
1.6.1.2.3.	Pseudodrusen ou drusen réticulés.....	50
1.6.2.	La dégénérescence maculaire liée à l'âge.....	51
1.6.2.1.	La dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique (ou « sèche »)	51
1.6.2.1.1.	Les lésions caractéristiques	51
1.6.2.1.2.	Diagnostic différentiel	52
1.6.2.2.	La dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (ou « humide »).....	53

1.6.2.2.1. Les lésions caractéristiques	53
1.6.3. Classification	55
1.6.4. Les formes frontières	57
1.6.4.1. Anastomoses chorio-rétiniennes	57
1.6.4.2. Vasculopathies polypoïdales choroïdiennes	57
2. Les traitements actuels de la DMLA.....	59
2.1. Les compléments alimentaires	59
2.1.1. Les grandes études sur la micronutrition	59
2.1.1.1. Les études AREDS-1 et AREDS-2	59
2.1.1.2. L'étude NAT2.....	64
2.1.1.3. L'étude LAST.....	65
2.1.2. Les nutriments	65
2.1.2.1. Les antioxydants	65
2.1.2.1.1. La vitamine A	65
2.1.2.1.2. La vitamine C	66
2.1.2.1.3. La vitamine E	66
2.1.2.1.4. Le zinc	66
2.1.2.2. Les pigments maculaires : lutéine et zéaxanthine	66
2.1.2.3. Les acides gras polyinsaturés oméga-3	67
2.1.3. Les compléments alimentaires utilisés dans la DMLA	68
2.1.3.1. Indications	68
2.1.3.2. Les doses utilisées dans les compléments alimentaires	68
2.1.3.3. Les spécialités commercialisées	69
2.2. Les traitements anti-angiogéniques.....	69
2.2.1. L'angiogenèse et le « Vascular Endothelial Growth Factor ».....	69
2.2.2. Les molécules anti-VEGF	70
2.2.2.1. Ranibizumab (Lucentis®).....	70
2.2.2.1.1. Statut et indication	71
2.2.2.1.2. Molécule et mécanisme d'action	71
2.2.2.1.3. Les études cliniques prospectives	71
2.2.2.1.4. Les études comparatives	74
2.2.2.1.5. Schéma d'administration – posologie.....	78
2.2.2.1.6. Effets indésirables et contre-indications.....	78
2.2.2.2. Aflibercept (Eylea®).....	79
2.2.2.2.1. Statut et indication	79
2.2.2.2.2. Molécule et mécanisme d'action	79
2.2.2.2.3. Les études pivots.....	80
2.2.2.2.4. Schéma d'administration - Posologie.....	81
2.2.2.2.5. Effets indésirables et contre-indications.....	82
2.2.2.3. Bevacizumab (Avastin®).....	82
2.2.2.3.1. Statut et indication	82

2.2.2.3.2.	Molécule et mécanisme d'action	82
2.2.2.3.3.	Controverse: Avastin® et DMLA en 2015.....	82
2.2.2.4.	Pegaptanib de sodium (Macugen®)	85
2.2.3.	Réglementation et technique de l'injection intra-vitréenne (49)	85
2.2.3.1.	Réglementation	85
2.2.3.2.	Précautions avant injection	85
2.2.3.3.	Préparation à l'injection et technique d'injection.....	86
2.2.3.4.	Surveillance post-IVT	86
2.2.4.	La tolérance aux anti-VEGF	87
2.2.5.	Les critères de suspension et d'arrêts définitifs des antiangiogéniques.....	87
2.2.6.	Les schémas thérapeutiques dans la DMLA exsudative (97,98).....	88
2.2.6.1.	Définitions	88
2.2.6.1.1.	Stratégie réactive	88
2.2.6.1.2.	Stratégie proactive	89
2.2.6.2.	Les stratégies réactives.....	89
2.2.6.3.	Les stratégies proactives : stratégies fixes et « inject and extend ».....	89
2.2.6.4.	L'intervalle propre de récurrence.....	90
2.2.6.5.	L'étude HARBOR	90
2.3.	Autres traitements.....	92
2.3.1.	La photothérapie dynamique	92
2.3.1.1.	Technique et mode d'action.....	92
2.3.1.2.	Indications actuelles	92
2.3.1.3.	Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi.....	93
2.3.2.	La photocoagulation au laser.....	94
2.3.2.1.	Technique et mode d'action.....	94
2.3.2.2.	Indications actuelles	94
2.3.2.3.	Effets indésirables, surveillance et récurrence	94
2.3.1.	La chirurgie.....	95
2.4.	Les perspectives thérapeutiques	95
2.4.1.	Dégénérescence maculaire exsudative.....	95
2.4.1.1.	Les anti-PDGF	96
2.4.1.2.	Un nouvel anti-VEGF : le brolucizumab.....	97
2.4.1.3.	Les DARPins	98
2.4.1.4.	Anti-intégrines.....	99
2.4.1.5.	Les traitements en collyres	99
2.4.1.6.	Le PEDF	100
2.4.2.	Dégénérescence maculaire atrophique.....	100
2.4.2.1.	La cascade du complément	100
2.4.2.1.1.	Inhibition du facteur D : lampalizumab (Roche)	100
2.4.2.1.2.	Inhibition de C5 : Zimura® (Ophtotech).....	101
2.4.2.1.3.	Inhibition de C5 : LFG316 (Novartis).....	101

2.4.2.2. Les modulateurs du cycle visuel.....	101
2.4.2.2.1. Fenretinide	102
2.4.2.3. Réduire ou éliminer le stress oxydatif rétinien.....	102
2.4.2.3.1. Tartrate de Brimonidine.....	102
2.4.2.4. La thérapie cellulaire	102
Conclusion	104
Annexes.....	105
Bibliographie.....	112

Liste des figures

<i>Figure 1: Schémas anatomiques de l'œil, vue générale (1,2)</i>	21
<i>Figure 2: Segment antérieur et segment postérieur de l'œil (2)</i>	21
<i>Figure 3: Image OCT et coupe histologique de rétine normale (5)</i>	23
<i>Figure 4: Structure et environnement de l'épithélium pigmentaire</i>	24
<i>Figure 5: Fond d'œil gauche normal (8)</i>	26
<i>Figure 6: Schéma d'un fond d'œil gauche normal (9)</i>	26
<i>Figure 7: Anatomie topographique (en haut) et histologique (en bas) de la région maculaire</i>	27
<i>Figure 8: Explication en images de la DMLA exsudative (46)</i>	38
<i>Figure 9: Grille d'Amsler et perception de la grille d'Amsler en cas de métamorphopsies (47)</i>	39
<i>Figure 10: Scotome central dense (48)</i>	40
<i>Figure 11 : Surveillance annuelle en autofluorescence avec mise en évidence de la progression des plages d'atrophie chez un patient présentant une DMLA atrophique.</i>	43
<i>Figure 12 : Angiographie à la fluorescéine au temps précoce puis au temps tardif.</i>	44
<i>Figure 13: Angiographie au vert d'indocyanine : visualisation simultanée du réseau vasculaire rétinien et choroïdien.</i>	45
<i>Figure 14: Aspect normal d'un OCT maculaire (53)</i>	45
<i>Figure 15: Migrations pigmentaires, cliché multicolor à gauche et en lumière rouge à droite (55)</i>	48
<i>Figure 16: Structure normale de la macula (57)</i>	49
<i>Figure 17: Accumulation de drusen entre l'EPR et la membrane de Bruch (57)</i>	49
<i>Figure 18: Drusen miliaires associés à des migrations pigmentaires, cliché en couleur (55)</i>	50
<i>Figure 19: Fond d'œil montrant une DMLA avec de grands drusen séreux (58)</i>	50
<i>Figure 20: Pseudodrusen, clichés en couleur à gauche et en lumière bleue à droite (55)</i>	51
<i>Figure 21: Fond d'œil montrant une plage d'atrophie en carte de géographie avec relative épargne maculaire (59)</i>	52
<i>Figure 22: Coupe horizontale rétinienne avec l'OCT : présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) bordant un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).</i>	54
<i>Figure 23 : Déchirure de l'épithélium pigmentaire en OCT-SD (64)</i>	55
<i>Figure 24: Randomisation de l'étude AREDS-2 (71)</i>	63
<i>Figure 25: Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport à l'acuité visuelle de référence à 12 et à 24 mois (79)</i>	72

<i>Figure 26 : Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport à l'acuité visuelle de référence à 12 mois. (80).....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 27 : Patients traités avec le même régime pendant deux ans : différence entre les acuités visuelles moyennes à deux ans. (Figure 3 de l'étude CATT à 2 ans).....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 28 : Variation moyenne de l'acuité visuelle dans l'étude CATT à 2 ans. (Figure 6 de l'étude CATT à 2 ans).....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 29 : Effets indésirables à deux ans et taux cumulé de patients ayant au moins un effet indésirable systémique grave. (Table 4 et Figure 8 de l'étude CATT à 2 ans).....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 30 : Réalisation d'une injection intravitréenne (96)</i>	<i>86</i>
<i>Figure 31: Arbre décisionnel - Intervalle propre de récurrence</i>	<i>90</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Classification simplifiée de la DMLA.....</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 2: Score évaluant le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive à cinq ans</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 3: Apports journaliers recommandés (AJR) et comparaison avec les doses de AREDS-1.....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 4: Résultats de l'étude AREDS-1 concernant l'effet du traitement sur le risque de progression de la DMLA avancée* à 5 ans (68).....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 5: Résultats de l'étude AREDS-1 concernant l'effet du traitement sur le risque de perte d'acuité visuelle ≥ 15 lettres à 5 ans</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 6: Comparaison des formulations multivitaminiques entre les études AREDS-1 et AREDS-2 (70)</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 7 : Résultats de l'étude AREDS-2</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 8: Dose journalière maximale (DJM) de quelques vitamines et minéraux entrant dans la composition des compléments alimentaires (76).....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 9 : Résultats comparatifs en gain d'acuité visuelle entre les études PIER, MARINA et ANCHOR.....</i>	<i>74</i>
<i>Tableau 10 : Résultats de l'étude CATT à un an</i>	<i>75</i>
<i>Tableau 11 : Résultats de l'étude CATT à 2 ans, chez les patients ayant gardé le même schéma thérapeutique pendant les deux années.....</i>	<i>76</i>
<i>Tableau 12 : Résultats à un an des études VIEW 1 et VIEW 2 : gain moyen de l'acuité visuelle</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 13 : Résultats sur les deux années en terme d'acuité visuelle (analyse intégrée des études VIEW 1 et VIEW 2 (88)</i>	<i>81</i>
<i>Tableau 14 : Détails du coût des IVT de bevacizumab et ranibizumab. (Congrès R.O.I Lyon décembre 2015).....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 15 : Résultats de l'étude REGRESS concernant la variation moyenne de l'acuité visuelle à 24 semaines par rapport au départ</i>	<i>96</i>

Liste des annexes

<i>Annexe 1: Echelle EDTRS (120)</i>	<i>105</i>
<i>Annexe 2: Echelle de Parinaud (121)</i>	<i>106</i>
<i>Annexe 3: Fiche d'information patient sur l'angiographie à la fluorescéine (122)</i>	<i>107</i>
<i>Annexe 4: Stratégie diagnostique de la DMLA (123)</i>	<i>109</i>
<i>Annexe 5: Fiche d'information sur les injections intravitréennes pour le patient (124).....</i>	<i>110</i>
<i>Annexe 6: Composition des principaux compléments alimentaires à visée oculaire utilisés dans la DMLA.....</i>	<i>111</i>

Introduction

La DMLA est une maladie ophtalmologique et signifie littéralement « Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age ».

Il s'agit d'une pathologie dégénérative atteignant la partie centrale de la rétine, que l'on appelle la macula, et qui constitue la base anatomique de la vision des détails. Elle se manifeste à partir de 50 ans, l'âge étant le principal facteur de risque. Maladie multifactorielle et polygénique, elle apparaît sur un terrain génétiquement prédisposé, et dont l'expression clinique est fonction de facteurs additionnels et environnementaux. La DMLA s'exprime par une baisse de l'acuité visuelle plus ou moins rapide selon le stade et la forme clinique. Seule la vision centrale est habituellement touchée, la vision périphérique restant généralement conservée. Cependant, l'autonomie du patient peut vite être impactée d'où l'importance d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide et adaptée. Grâce aux nouvelles méthodes d'imagerie ainsi qu'aux innovations thérapeutiques récentes, les patients présentant une DMLA exsudative peuvent voir leur vision se stabiliser. Malheureusement, la forme atrophique ne dispose toujours pas de traitement actif, malgré l'avènement de nombreux compléments alimentaires à base d'antioxydants censés ralentir la progression de la maladie.

En France, la DMLA touche environ 1 million de personnes toutes formes cliniques confondues, ce qui la hisse au rang de première cause de baisse d'acuité visuelle et de cécité légale chez les personnes de plus de 50 ans. Avec le vieillissement de la population dans les pays occidentaux, il est certain qu'au cours des prochaines années, il y aura une augmentation considérable de la prévalence de cette maladie. La DMLA est donc devenue au fil des ans un problème majeur de santé publique.

Après un rappel sur l'anatomie de l'œil, nous consacrerons la première partie sur la DMLA, ce qui nous permettra de découvrir quels sont les facteurs de risque constitutionnels et environnementaux de cette maladie, sa sémiologie et ses différentes formes cliniques. La deuxième partie sera quant à elle dédiée aux traitements actuellement utilisés ainsi qu'aux stratégies thérapeutiques mises en œuvre.

1. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

1.1. Les définitions

La DMLA se définit comme une maladie dégénérative rétinienne, évolutive et invalidante, débutant après l'âge de 50 ans. Elle atteint de manière sélective la macula, zone centrale de la rétine spécialisée dans la vision détaillée.

La DMLA est à l'heure actuelle la cause la plus fréquente de baisse d'acuité visuelle et de cécité légale dans nos pays développés. En France, la cécité légale se définit par une acuité visuelle corrigée inférieure à 1/20^{ème}.

On décrit trois formes cliniques de la DMLA:

- une forme précoce : la **maculopathie liée à l'âge** (MLA) pouvant rester asymptomatique durant de nombreuses années et dont le potentiel évolutif n'est pas prévisible ;
- deux formes évolutives : la **DMLA exsudative** (dite humide ou néovasculaire) et la **DMLA atrophique** (dite sèche) ; ces formes tardives aux tableaux multiples et variées peuvent conduire à la destruction des photorécepteurs maculaires et à la perte de la vision centrale.

1.2. Notions d'anatomie de l'œil

L'œil humain est formé par le globe oculaire qui est logé dans l'orbite (cavité osseuse de la face) et de ses organes annexes. Nous allons décrire les différents éléments de l'œil puis développerons particulièrement la rétine, qui est le siège de la DMLA, afin de mieux comprendre la pathologie.

1.2.1. Le globe oculaire

Le globe oculaire est une sphère de 2,5cm de diamètre, présentant un volume de 6,5 cm³ et une masse de 7 grammes.

Les figures suivantes représentent une coupe sagittale du globe oculaire afin de présenter les différents composants du globe :

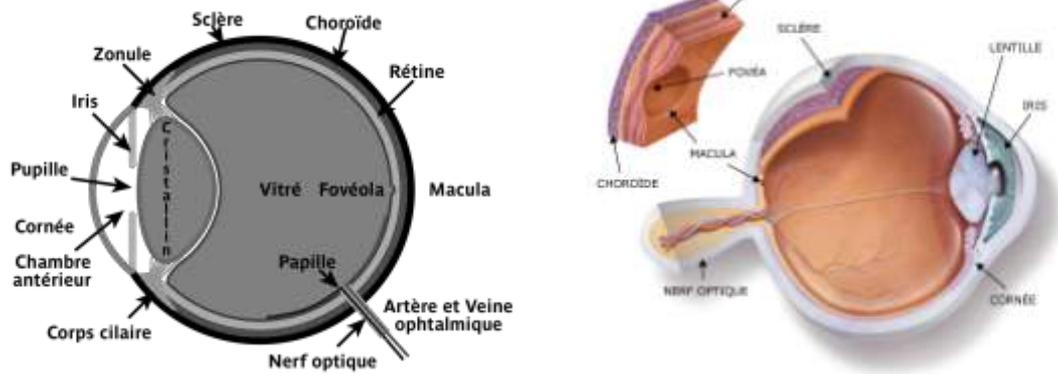


Figure 1: Schémas anatomiques de l'œil, vue générale (1,2)

L'œil est divisé en deux segments topographiques:

- l'un antérieur, en avant du cristallin, lui-même divisé en deux chambres. La chambre antérieure est l'espace qui se situe entre la cornée et l'iris, là où circule l'humeur aqueuse. L'espace entre l'iris et la hyaloïde antérieure délimite la chambre postérieure ;
- l'autre postérieur, à l'arrière du cristallin.

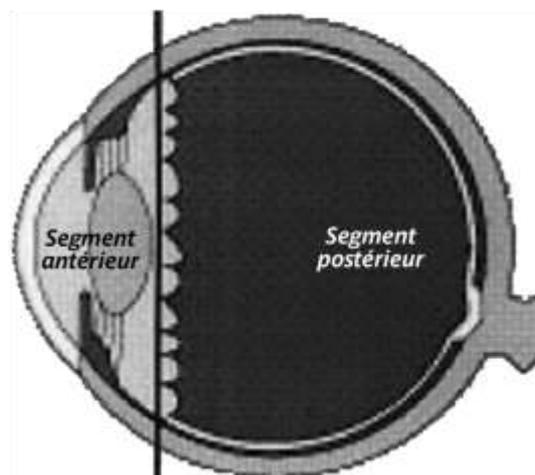


Figure 2: Segment antérieur et segment postérieur de l'œil (2)

1.2.1.1. Les tuniques du globe oculaire

1.2.1.1.1. La tunique fibreuse

La tunique fibreuse est la tunique la plus externe du globe oculaire. Elle est formée par la sclère en arrière et par la cornée en avant. La sclère est une tunique résistante, blanche, opaque et inextensible. Elle est constituée d'un tissu peu innervé et peu vascularisé. Son rôle est de maintenir le volume, la forme et le tonus de l'œil. La cornée, tissu transparent, est le principal composant du dioptre oculaire (3).

1.2.1.1.2. La tunique uvéale

La tunique uvéale est la tunique intermédiaire du globe oculaire. Elle est composée de trois éléments : l'iris, la choroïde et les corps ciliaires. L'iris se présente comme un diaphragme perforé en son centre par un orifice : la pupille, qui contrôle la luminosité entrante par l'intermédiaire du tonus de ses muscles. Les corps ciliaires sécrètent l'humeur aqueuse. La choroïde assure en partie la vascularisation de la rétine neurosensorielle (3).

1.2.1.1.3. La rétine

La rétine est un tissu neurosensoriel transparent qui tapisse la surface interne du globe oculaire jusqu' à l'ora serrata. Elle reçoit la lumière, génère une information sensorielle pour la transmettre aux aires visuelles cérébrales via le nerf optique.

❖ Structure histologique de la rétine

D'un point de vue histologique, de l'extérieur vers l'intérieur, la rétine est organisée en dix couches (4) :

- l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR)
- la couche des photorécepteurs : cônes et bâtonnets
- la membrane limitante externe
- la couche nucléaire externe
- la couche plexiforme externe
- la couche nucléaire interne
- la couche plexiforme interne
- la couche des cellules ganglionnaires
- la couche des fibres optiques
- la membrane limitante interne

Pour des raisons embryologiques, on différencie deux parties dans la rétine : **l'épithélium pigmentaire de la rétine** et **la neurorétine** (formée par les neuf couches restantes). Ces différentes couches sont représentées sur la figure ci-dessous.

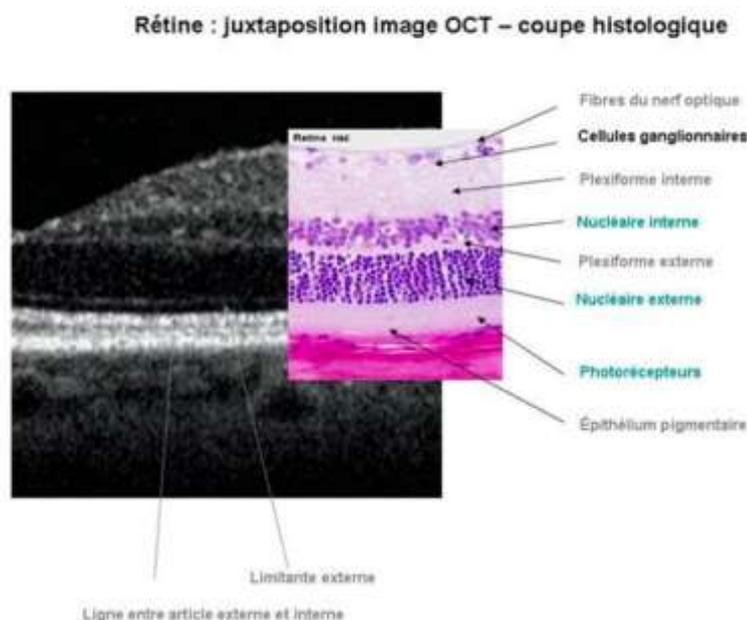


Figure 3: Image OCT et coupe histologique de rétine normale (5)

Nous allons détailler trois éléments, l'épithélium pigmentaire, la membrane de Bruch et la couche des photorécepteurs, qui sont importants pour comprendre la sémiologie de la DMLA.

L'épithélium pigmentaire est la couche la plus externe de la rétine, et se trouve en contact d'une part avec la choriocapillaire, par l'intermédiaire de la membrane de Bruch, et d'autre part avec les photorécepteurs. Il est formé d'une monocouche de cellules épithéliales dites pigmentées car elles contiennent différents types de grains de pigments : la mélanine et la lipofuscine. La mélanine permet d'absorber l'excès de photons ; la lipofuscine est constituée de lipides non digérés et de résidus protéiques. Avec l'âge, les grains de lipofuscine ont tendance à s'accumuler.

L'intégrité de l'épithélium pigmentaire est fondamentale dans le fonctionnement normal de la rétine et cela s'explique par les points suivants :

- Une situation stratégique: l'EPR contrôle les échanges de nutriments et de métabolites entre la choroïde et les couches externes de la rétine. En effet, la cellule épithéliale présente de nombreuses villosités au pôle basal et apical, ce qui permet une surface d'échanges plus importante ;
- De nombreuses activités métaboliques: l'EPR synthétise et stocke la mélanine. Cette dernière absorbant l'excès de protons confère à l'EPR un rôle d'écran. De plus, l'EPR est un site de synthèse et de stockage de nombreux facteurs de croissance et joue un rôle important dans le métabolisme de la vitamine A et de ses composés apparentés (les rétinoïdes) ;
- Un rôle de phagocytose: l'épithélium pigmentaire assure la phagocytose des segments externes « usagés » des photorécepteurs. Elle est importante pour la survie des photorécepteurs car elle permet un renouvellement permanent et rapide des articles externes. Après avoir été métabolisé, certains composants seront réutilisés par l'épithélium pigmentaire ou les photorécepteurs ; les déchets seront quant à eux excrétés vers la choroïde (4).

La membrane de Bruch est une zone d'importance capitale. Sa position stratégique, entre l'épithélium pigmentaire et la choriocapillaire, lui confère un rôle physiologique important. C'est une barrière semi-perméable permettant le passage des nutriments de la choriocapillaire vers l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs, et le passage des produits de dégradation cellulaire en sens opposé. (6)

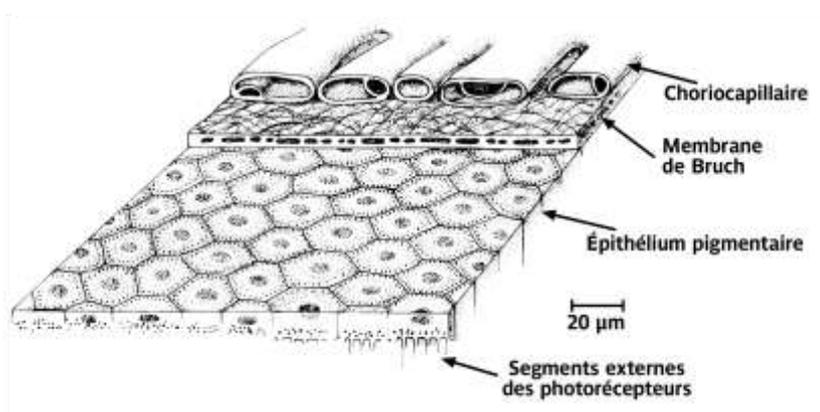


Figure 4: Structure et environnement de l'épithélium pigmentaire

Les cellules de l'épithélium pigmentaires sont hexagonales, forment une monocouche et se trouvent entre la membrane de Bruch et les segments externes des photorécepteurs

Avec l'âge, la membrane de Bruch se modifie, son épaisseur pouvant être multiplié par deux à trois, ce qui altère ses propriétés de diffusion et secondairement le fonctionnement de l'épithélium pigmentaire et de la neurorétine.

La couche des photorécepteurs se compose de deux types de cellules photoréceptrices, les cônes et les bâtonnets. Leur rôle est de convertir l'information lumineuse en signal électrique qui sera ensuite transmis au cerveau afin d'y être analysé. Cette couche présente une épaisseur d'environ 40µm et est constituée de 110 à 130 millions de bâtonnets et 7 millions de cônes. Leur répartition varie selon la zone de la rétine ; les cônes se concentrent au niveau central de la rétine ; notamment la fovéola n'est composée que de cônes. Plus on s'en éloigne plus le nombre de cône décroît (7).

❖ La vascularisation rétinienne

La rétine est vascularisée par deux systèmes indépendants (4) :

- D'une part, le réseau rétinien, issu de l'artère centrale de la rétine, elle-même issue de la carotide interne, permet l'apport de sang oxygéné au niveau des couches internes de la rétine ;
- D'autre part, la choriocapillaire vascularise les couches externes, notamment les photorécepteurs, par diffusion à travers la membrane de Bruch. La choriocapillaire a un rôle fondamental et exclusif dans la vascularisation fovéolaire.

❖ La macula, une zone particulière de la rétine

La macula est une très petite zone de la rétine postérieure mais elle a un rôle essentiel. Bien que n'occupant que 2 à 3% de la surface de la rétine, elle transmet à notre cerveau 90% de l'information visuelle traitée. De part sa très grande richesse en cônes, la macula est spécialisée dans la perception des détails et des couleurs. Une atteinte de la macula préserve généralement la vision périphérique, permettant de garder une certaine autonomie.

Au fond d'œil, on repère facilement l'aire maculaire grâce à sa localisation par rapport à la papille optique.

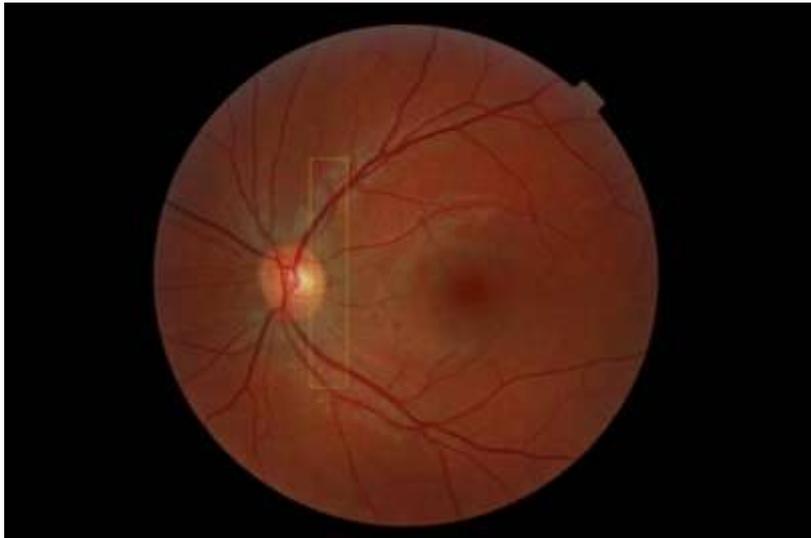


Figure 5: Fond d'œil gauche normal (8)

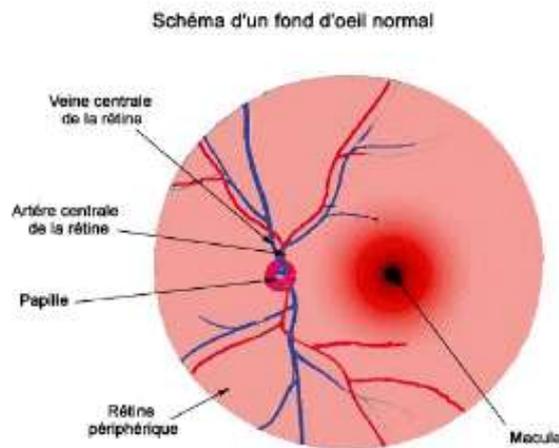


Figure 6: Schéma d'un fond d'œil gauche normal (9)

La macula mesure 5,5 mm de diamètre, et est divisée en plusieurs zones concentriques que sont la fovéa, la zone parafovéolaire et la zone périfovéolaire.

La fovéa est la zone centrale de la macula. Elle forme une dépression dont le centre est appelé fovéola. Cette zone est la plus mince de la rétine mais très riche en cônes et en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine). La fovéola et sa périphérie sont dépourvues de capillaires rétiniens, cette zone est donc appelée zone avasculaire centrale. La vascularisation est assurée entièrement par le réseau vasculaire choroïdien.

Autour de la fovéa, on distingue la zone parafovéolaire où la rétine s'épaissit et au-delà la zone périfovéolaire.

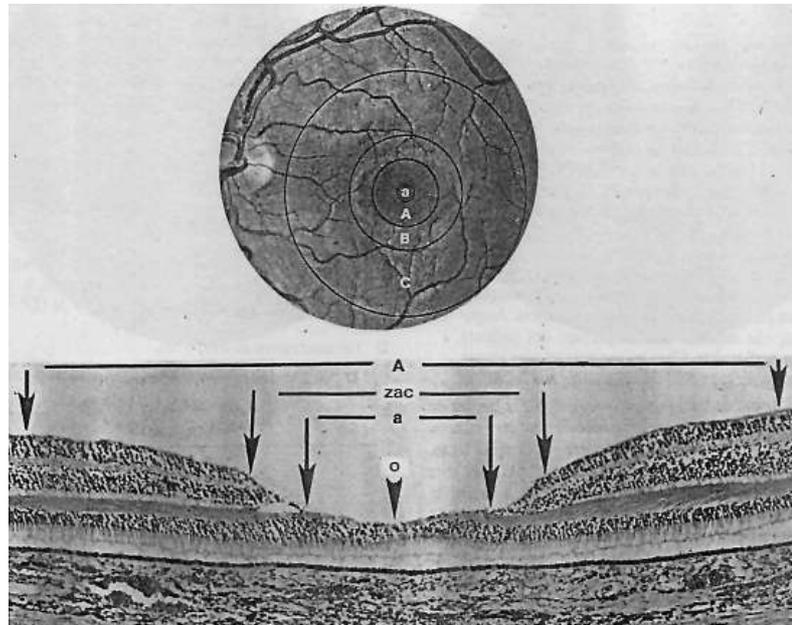


Figure 7: Anatomie topographique (en haut) et histologique (en bas) de la région maculaire (a : la fovéola ; A : la fovéa ; B : la zone parafovéale ; C : la zone périfovéale ; Zac : zone avasculaire centrale ; o : ombilic) (10)

1.2.2. Les milieux transparents de l'œil

1.2.2.1. L'humeur aqueuse

C'est un liquide transparent, constamment renouvelé, se situant entre la face postérieure de la cornée et la face antérieure du cristallin. Elle est sécrétée par les cellules épithéliales des procès ciliaires et est évacuée par le trabéculum puis le canal de Schlemm. Son rôle est de réguler la pression intraoculaire, de nourrir les structures de l'œil et d'évacuer les déchets métaboliques.

1.2.2.2. Le cristallin

Le cristallin est une lentille transparente à l'état physiologique, biconvexe et avasculaire, se situant entre l'iris et le vitré. Grâce au pouvoir de modification de son rayon de courbure, il participe au phénomène d'accommodation, c'est-à-dire le fait de mettre au point afin d'assurer la netteté des images formées sur la rétine.

1.2.2.3. Le vitré

C'est un gel, transparent et visqueux, composé à 99% d'eau et presque acellulaire, se trouvant entre la face postérieure du cristallin et la rétine. Il occupe près de 90% du volume de l'œil. Il garantit la rigidité de l'œil et le maintien de la rétine contre la paroi de l'œil.

1.3. Les facteurs de risques

La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique, associant d'une part des facteurs de risque constitutionnels et d'autre part des facteurs de risque environnementaux. Les facteurs de risque constitutionnels, tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou la génétique ne peuvent pas être modifiés tandis qu'il est possible, dans le cadre d'une action préventive, d'agir sur les facteurs environnementaux.

1.3.1. Les facteurs de risques constitutionnels

1.3.1.1. L'âge

L'âge est le principal facteur de risque de DMLA, et la plupart des études montrent que l'incidence, la prévalence ainsi que la progression de la maladie, quelque soit la forme clinique, augmentent avec l'âge.

L'étude **POLA** (*Pathologies Oculaires Liées à l'Age*) est une grande étude épidémiologique réalisée en population générale entre 1995 et 1997. Les critères d'inclusion étaient les suivants : être âgé d'au moins soixante ans et résider dans la ville de Sète, soit 2584 personnes. Parmi les 2196 participants présentant des photos interprétables, quarante et un ont été classés comme ayant une DMLA, soit une prévalence globale de 1,87%. (11)

L'étude **EUREYE** est une étude multicentrique européenne incluant sept centres dans toute l'Europe. En France, sur les 703 sujets recrutés, 3,02% étaient atteints de DMLA. La prévalence de la DMLA augmente très fortement avec l'âge, atteignant 12,3% chez les sujets âgés d'au moins quatre-vingt ans. (12)

Enfin, d'après une méta-analyse (Friedman, 2004), incluant les six plus grandes études en population réalisées à ce jour dans les populations blanches des pays industrialisés, la prévalence passe de moins de 0,5% avant soixante-cinq ans à près de 15% après quatre-vingts ans.

1.3.1.2. Le sexe

Des résultats contradictoires ont été publiés quant à l'augmentation du risque de DMLA chez la femme. (13) Etant donné que la DMLA augmente de façon exponentielle avec l'âge et dans la mesure où les femmes ont une espérance de vie plus longue que les hommes, ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par un biais lié à l'âge. Ainsi, il est donc difficile de savoir si le genre féminin est ou non un facteur de risque.

1.3.1.3. L'ethnie

Le taux de prévalence de la DMLA varie selon l'origine ethnique des populations : de 2,4% chez les sujets mélanodermes, 4,2% chez les hispaniques, 4,6% chez les asiatiques à 5,4% chez les sujets blancs. (14) Plus généralement, les sujets de couleur claire sont considérés comme plus à risque de développer une DMLA par rapport aux sujets à peau noire.

1.3.1.4. Les facteurs oculaires

Plusieurs facteurs oculaires seraient susceptibles d'augmenter le risque de développer une DMLA. Cependant, leur rôle reste encore limité et apparaît comme peu corrélé au risque de survenue de DMLA.

1.3.1.4.1. La couleur de l'iris

Un iris de couleur clair serait associé à un risque accru de développer une DMLA selon l'étude de la *Blue Mountains*. (15) Dans l'étude LALES, les iris clairs ont un risque accru de DMLA atrophique. (16) Cependant, d'autres études retrouvent des résultats contradictoires. (17)

1.3.1.4.2. L'hypermétropie

Elle a été corrélée à une augmentation de risque de DMLA dans plusieurs études. (18)

1.3.1.4.3. La chirurgie de la cataracte

Les données concernant la relation entre l'intervention de la cataracte et DMLA sont peu nombreuses et non concluantes actuellement. Outre les biais de dépistage, les explications possibles de cette association seraient d'ordre mécanique, un traumatisme lumineux lors de l'intervention et une augmentation du risque lié à la lumière bleue ou la réponse inflammatoire.

1.3.1.5. Les facteurs génétiques

La découverte de l'implication de facteurs génétiques dans la DMLA est d'apparition récente. En effet, au cours des dernières années, plusieurs gènes de susceptibilité ont été identifiés, parmi lesquels nous pouvons citer :

1.3.1.5.1. Le gène de l'apolipoprotéine E

C'est une protéine qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme et le transport des lipides plasmatiques et tissulaires. Premier facteur génétique identifié, l'isoforme $\epsilon 4$ joue un rôle protecteur tandis que l'isoforme $\epsilon 2$ aurait un rôle délétère dans la progression de la maladie. (19,20)

Plus récemment, d'autres gènes ont été identifiés:

- le gène *SCARB1*, ayant un rôle dans le transport de la lutéine et l'homéostasie lipidique ; son association à la DMLA a été mise en évidence dans une étude (21) ;
- le gène *ABCA4*, responsable de la maladie de Stargardt, serait associé à la DMLA,(22,23) mais son implication est encore controversée.

1.3.1.5.2. Le gène du facteur H du complément (CFH)

Le CFH est une protéine ayant un rôle essentiel dans le système du complément, notamment comme régulateur de l'inflammation. Le polymorphisme

H402Y est associé à un plus grand risque de développer une DMLA. C'est un facteur fort de susceptibilité à la DMLA : les individus hétérozygotes porteurs du variant à risque pour le gène CFH ont deux à quatre fois plus de risque de développer la maladie ; ce risque est multiplié par cinq à six chez les individus homozygotes. (24) D'autres gènes impliqués dans la cascade du complément apparaissent comme facteur de prédisposition génétique: il s'agit de variant du facteur B, et des composants C2 et C3. (25,26)

1.3.1.5.3. Le gène *ARMS2* (*Age Related Maculopathy Susceptibility 2*)

D'après différentes études, le gène *ARMS2* apparaît comme le gène de susceptibilité à la DMLA, porté par le polymorphisme A69S. (24)

Une étude a estimé que les individus doubles homozygotes, c'est-à-dire porteurs des variants à risque de *ARMS2* et *CFH*, ont un odds ratio de 57,6 de développer une DMLA. (27)

1.3.2. Les facteurs environnementaux

1.3.2.1. Le tabagisme

Le tabagisme est le facteur de risque le plus communément admis actuellement, en dehors de l'âge. La plupart des études retrouvent un risque multiplié par 2 à 3 de développer une DMLA chez les patients fumeurs comparés aux non-fumeurs. Ce risque est fonction de la quantité de tabac fumée mais aussi de la durée. Une diminution du risque de DMLA a été observée à l'arrêt.

Dans l'étude **EUREYE**, le risque pour les fumeurs de développer une DMLA exsudative est de 2,6 (IC95% 1,4-4,8), et est de 4,8 pour la forme atrophique (IC95% 2,1-11,1). Le risque relatif est de 1,7 pour les anciens fumeurs. (28) Dans l'étude **POLA**, il est mis en évidence une association significative entre tabac et DMLA : l'odds ratio est de 3,6 pour les fumeurs (IC95% 1,1-12,4). (29)

1.3.2.2. L'alcool

L'alcool fut suspecté comme facteur de risque potentiel, car il provoque un stress oxydatif et favorise l'athérosclérose. Cependant, les études n'ont retrouvé aucune association leur permettant d'établir avec certitude la relation entre une consommation importante d'alcool et le risque de présenter une DMLA. (30) Celle-ci est d'autant plus difficile à établir que l'alcool est souvent associé au tabac, ce dernier étant un facteur de risque connu.

1.3.2.3. L'exposition lumineuse

L'implication de la lumière comme facteur de risque semblerait cohérent, car on connaît les effets délétères de l'exposition lumineuse à long terme sur les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Toutefois, aucune corrélation entre l'exposition aux ultra-violets de type A ou B et la DMLA n'a été établie de façon précise jusqu'à présent. (31,32)

1.3.3. Les facteurs de risque cardio-vasculaires

Les résultats des différentes études analysant le lien entre la DMLA et les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, obésité, antécédents d'accidents cardiovasculaires et vasculaires cérébraux, taux des lipides sanguins) sont controversés. De plus, les études portant sur leurs analyses sont difficiles en raison de nombreux facteurs confondants. Notamment l'âge, qui constitue un facteur de risque pour ces pathologies liées au vieillissement. (33)

1.3.3.1. L'hypertension artérielle

Dans l'étude AREDS, une association significative est établie entre hypertension artérielle (HTA) et DMLA exsudative. Par contre, il n'y a pas de lien retrouvé avec la DMLA atrophique. (34) Par contre, dans la méta-analyse de Chakravarthy et coll., qui reprend les résultats de quinze études, il n'existe pas d'association entre l'HTA et le risque de DMLA. (35)

L'hypertension artérielle est donc un facteur de risque controversé de DMLA.

1.3.3.2. L'obésité

L'obésité est associée au risque de DMLA dans de nombreuses études, multipliant ce risque par 2. Le rapport 3 de l'AREDS établit une association significative entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la prévalence de la DMLA exsudative, avec un odds ratio de 1,43 (IC 95% 1,08-1,91, $p \leq 0,05$). (34) Dans l'étude POLA, les patients présentant un $IMC > 30$ ont un risque deux fois plus élevé de développer une DMLA par rapport aux individus ayant un $IMC > 25$. Un IMC compris entre 25 et 30 n'était pas associé au risque de DMLA. (36)

1.3.4. Les facteurs nutritionnels

1.3.4.1. Oméga 3 et poissons

Les différentes études ont révélé un effet protecteur des acides gras polyinsaturés dans la survenue de la DMLA.

Une méta-analyse de Chong et al. en 2008 (37), a analysé 9 études incluant 3203 cas de DMLA, et a montré qu'une consommation élevée en oméga 3 était associée à une diminution de 38% du risque de développer une DMLA. La consommation de poissons au moins deux fois par semaine était associée à une diminution du risque de maculopathie liée à l'âge (OR=0,76, IC95% 0,64-0,9) et de DMLA (OR=0,67, IC95% 0,53-0,85).

1.3.4.2. Lutéine et zéaxanthine

La lutéine et la zéaxanthine sont les caroténoïdes que l'on retrouve dans la rétine, en se concentrant au niveau de la macula. On les appelle aussi les pigments maculaires. La lutéine est présente dans l'aire maculaire à une concentration 500 fois plus importante que dans les autres tissus de l'organisme. Leurs rôles sont d'absorber la lumière bleue, avant que celle-ci n'atteigne les photorécepteurs. Or, l'alimentation est la seule source de lutéine et zéaxanthine. Plusieurs études ont retrouvé un effet protecteur de la lutéine et la zéaxanthine dans la DMLA. Notamment le rapport 22 de l'AREDS qui montre que le risque de développer une DMLA est inversement proportionnel aux apports alimentaires en lutéine et

zéaxanthine, apports ayant été évalués sur un questionnaire. L'étude montre un odds ratio de 0,65 (IC95% 0,45-0,93) pour la forme exsudative, de 0,45 (IC95% 0,24-0,86) pour la forme atrophique et de 0,73 (IC95% 0,56-0,96) pour la MLA. (38)

1.3.4.3. Antioxydants et zinc

Plusieurs études ont montré l'intérêt des antioxydants dans la prévention de la DMLA. Le rapport 8 de l'AREDS a établi une association significative entre les apports d'antioxydants (vitamine C, vitamine E et bêta-carotène) et de zinc et la diminution du risque de DMLA exsudative en comparaison avec le placebo. (OR=0,72, IC99% 0,52-0,98, p=0,007). (39)

Il est donc important de proposer une alimentation adaptée pour les patients atteints de DMLA, même débutantes, en mettant l'accent sur les antioxydants, les caroténoïdes du pigment maculaire et les oméga 3.

Comme nous venons de le voir, la DMLA est sous l'influence de nombreux facteurs de risque. Elle ne peut plus être, comme autrefois, considérée uniquement comme un processus dégénératif.

1.4. L'étiopathogénie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge

L'étiopathogénie de la DMLA est à la fois multifactorielle et complexe. A l'heure actuelle, celle-ci n'est pas totalement comprise, mais quelques grandes hypothèses pathogéniques sont retenues afin d'expliquer le développement de la DMLA. Il s'agit de l'hypothèse oxydative, inflammatoire et vasculaire. Mais auparavant, étant donné que la DMLA est une pathologie dont l'âge est le principal facteur de risque, nous allons préciser les modifications physiologiques structurelles de la rétine qui apparaissent au cours du vieillissement.

1.4.1. Les modifications physiologiques structurelles de la rétine observées au cours du vieillissement

Au cours du vieillissement, plusieurs modifications rétinienne sont observées. Tout d'abord, la sénescence des cellules de l'épithélium pigmentaire induit une accumulation de lipofuscine et une diminution de l'activité lysosomale. De plus, on observe une saturation de la capacité de phagocytose des segments externes des photorécepteurs, due à un épithélium pigmentaire vieillissant, ce qui est à l'origine de nombreux dysfonctionnements. Ensuite, une calcification, un épaissement et une fragmentation de la membrane de Bruch apparaissent avec l'âge, liés au changement de sa composition lipidique et protéique, ceci altérant les échanges métaboliques entretenus avec l'épithélium pigmentaire sous-jacent et diminuant également sa perméabilité. Des modifications hémodynamiques au niveau du flux choroïdien sont également observées. De ce fait, toutes les altérations du débit circulatoire choroïdien interfèrent avec le fonctionnement normal de l'épithélium pigmentaire et ont un rôle dans le processus évolutif de la DMLA. Enfin, on observe une atteinte des photorécepteurs et particulièrement la vulnérabilité des bâtonnets, dont leur nombre au niveau de la rétine externe diminue de l'ordre de 30%.

1.4.2. DMLA et stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme étant un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires et les systèmes antioxydants.

Notre métabolisme cellulaire contribue chaque jour à la production de radicaux libres. En effet, l'oxygène moléculaire (O_2) peut conduire à la formation de radicaux libres oxygénés (RLO) sous l'action du rayonnement lumineux. Ces espèces chimiques possèdent une grande réactivité et provoquent d'importants désordres moléculaires par oxydation des lipides, des protéines, de l'ADN nucléaire ou mitochondrial. Ces phénomènes d'oxydation peuvent générer des lésions cellulaires. A l'état physiologique, de nombreux systèmes antioxydants compensent l'effet potentiellement délétère des RLO. (40)

Au niveau de la rétine, plusieurs systèmes antioxydants sont présents pour prévenir les dommages liés au stress oxydatif. Le premier système est constitué par

le perpétuel remplacement des segments externes des photorécepteurs. Le second système de défense repose sur le pigment maculaire, constitué principalement de lutéine et zéaxanthine. Il joue le rôle de filtre de la lumière bleue, et neutralise l'oxygène singulet, protégeant ainsi les photorécepteurs fovéaux. Enfin, le troisième système repose sur la présence de systèmes antioxydants circulants, des enzymes spécifiques nécessitant la présence de cofacteurs métalliques comme le zinc, le sélénium ou le cuivre et des piègeurs radicalaires tels que les vitamines A, C, E. (40)

En outre, deux facteurs de risque connus de la DMLA peuvent également expliquer l'hypothèse oxydative dans la survenue de la pathologie ; il s'agit du vieillissement et du tabagisme.

Au cours du vieillissement, il y a accumulation de lipofuscine dans les lysosomes de l'épithélium pigmentaire, qui provient du matériel phagocyté et est le témoin d'une peroxydation lipidique permanente. Cette accumulation de lipofuscine sous l'épithélium pigmentaire diminue les échanges entre la choriocapillaire, l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs, d'où une phagocytose moins performante. La lipofuscine contribue également au stress oxydatif dans le sens où elle sensibilise les cellules épithéliales à la lumière bleue, induisant la production de RLO. Avec l'âge, il y a une diminution quantitative de la catalase au niveau de l'épithélium pigmentaire, qui est une enzyme impliquée dans la dégradation du peroxyde d'hydrogène, et jouant un rôle majeur dans la lutte antiradicalaire. (41)

Le tabac, facteur environnemental le plus communément admis dans la DMLA, génère aussi un stress oxydatif. En effet, la fumée du tabac produit des espèces oxydantes, le taux d'antioxydants circulants ainsi que la densité du pigment maculaire est moindre chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs. (40)

L'existence d'un stress oxydatif important dans la DMLA est soutenue par l'augmentation des facteurs pro-oxydants, la diminution des facteurs antioxydants avec l'âge ainsi que le rôle néfaste du tabac.

1.4.3. DMLA et inflammation

L'hypothèse d'une composante inflammatoire a été étayée par diverses études.

Une étude américaine a testé l'hypothèse de l'association entre concentrations élevées de CRP et DMLA. Elle a montré la tendance à un risque accru de DMLA modérée à avancée avec des taux élevés de CRP, chez les fumeurs (OR=2,16, IC95% 1,33-3,49) comme chez les non-fumeurs (OR=2,03, IC95% 1,19-3,46). (42)

De plus, nous avons vu ultérieurement que le facteur H a un rôle essentiel dans la régulation de la voie alterne du complément, et dans la modulation de la réponse inflammatoire. Or, la mutation de ce facteur entraîne l'apparition d'une inflammation chronique au sein de l'épithélium pigmentaire. (43)

Enfin, la formation des drusen serait favorisée par une inflammation chronique. Or, chez les patients atteints de DMLA, on retrouve des débris « *basal laminar deposits* » entre la membrane de Bruch et l'espace extracellulaire de l'épithélium pigmentaire. Ces débris induisent un signal pro-inflammatoire, libérant des cytokines et des médiateurs, ce qui active la cascade du complément. De plus, cette hypothèse est appuyée par le fait que les drusen contiennent des protéines impliquées dans le processus inflammatoire telles que la CRP, la vitronectine, l' α 1-antichymotrypsine, les composants amyloïdes P et le fibrinogène. (44)

1.4.4. L'angiogenèse

L'angiogenèse est un terme qui résume les étapes par lesquelles de nouveaux vaisseaux vont se développer à partir d'une structure endothéliale préexistante. Ce processus physiologique a un rôle primordial au cours de l'embryogenèse, mais aussi chez l'adulte dans l'appareil reproducteur féminin, et au cours des mécanismes de cicatrisation. Cependant, une dysrégulation de l'angiogenèse est retrouvée dans de nombreuses situations pathologiques, telles que l'inflammation, la croissance tumorale ou la néovascularisation intraoculaire. (45)

La DMLA exsudative est due à une prolifération anormale de nouveaux vaisseaux au niveau de la macula, provoquant la désorganisation de la zone centrale de la rétine. Du sang ainsi que des fluides s'échappent des néovaisseaux, s'accumulent sous la macula, entraînant la déformation de celle-ci, et conduisant à l'altération de la vision centrale.

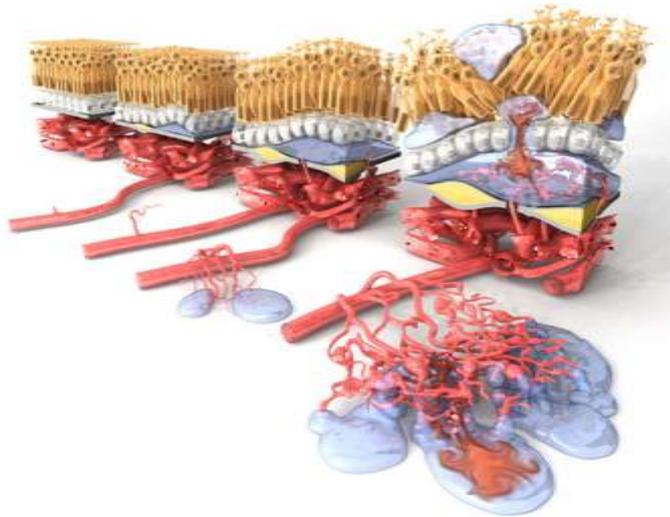


Figure 8: Explication en images de la DMLA exsudative (46)

De gauche à droite :

- 1- Schéma normal de la macula
- 2- Stade précoce de DMLA : apparition de drusen au niveau de la membrane de Bruch
- 3- Développement de néovaisseaux fragiles au sein de la membrane Bruch, avec extravasation de liquide
- 4- Désorganisation de la macula : dérangement des photorécepteurs, accumulation de liquide dans les couches de la rétine, présence de nombreux néovaisseaux non étanches

1.5. Le diagnostic sémiologique

1.5.1. Les signes fonctionnels

Les signes fonctionnels constituent un signe d'appel majeur quelque soit le stade de la pathologie.

Au stade de la maculopathie liée à l'âge (MLA), la fonction visuelle est le plus souvent conservée, même si parfois on retrouve de légères altérations que l'on attribue volontiers au vieillissement naturel du cristallin. Certains signes évocateurs mais discrets sont à prendre en compte tels que : une sensation de brouillard, une modification du sens chromatique à type de jaunissement des couleurs, et la nécessité d'une luminosité plus importante lors de la lecture chez les personnes ayant plus de 50 ans.

Au stade de la DMLA, le signe principal est la baisse de l'acuité visuelle centrale, progressive, plus ou moins brusquement et rapidement selon la forme clinique. Néanmoins, la vision périphérique est conservée dans la plupart des cas. On retrouve également des métamorphopsies, c'est-à-dire des déformations des lignes droites, associées ou non à une modification de la taille des images (macropsie ou micropsie). Elles sont retrouvées grâce à la grille d'Amsler, qui sert lors du diagnostic mais aussi pour l'autosurveillance du patient après atteinte du premier œil, ou de MLA.

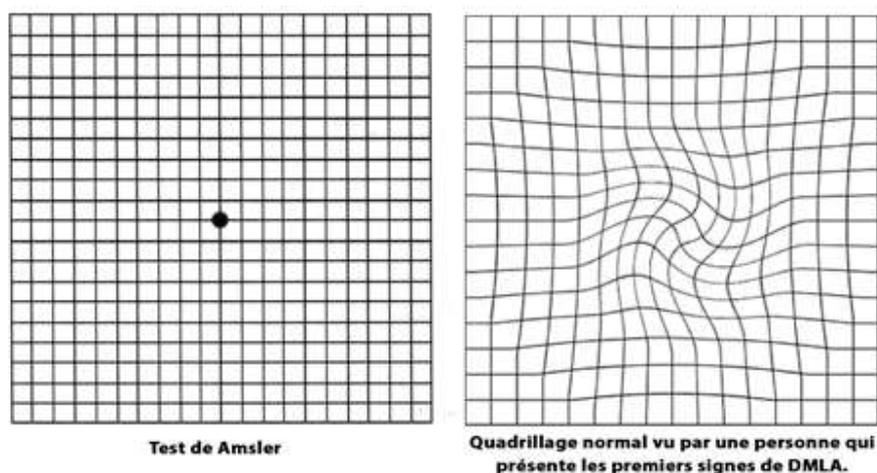


Figure 9: Grille d'Amsler et perception de la grille d'Amsler en cas de métamorphopsies (47)

La baisse d'acuité visuelle ainsi que les métamorphopsies définissent le syndrome maculaire. D'autres signes fonctionnels sont également retrouvés tels qu'une diminution de la perception des couleurs, une difficulté à la lecture, une diminution de la sensibilité au contraste, une gêne en vision nocturne, et une sensation d'éblouissement.

Dans la forme atrophique, la perte d'acuité visuelle centrale va être lente et progressive, avec une gêne fonctionnelle souvent non ressentie initialement. La fonction visuelle peut même être conservée jusqu'à un stade avancé si la zone fovéale est épargnée. Les zones d'atrophie périfovéales sont responsables de petits scotomes paracentraux. Ce n'est que lors de la progression des plages d'atrophie au niveau de la fovéa que l'on observera un scotome central et dense. A ce moment-là, les difficultés visuelles seront rapidement accentuées.



Figure 10: Scotome central dense (48)

Dans la forme exsudative, le syndrome maculaire est classique et complet : baisse de l'acuité visuelle centrale de près comme de loin, métamorphopsies, troubles de la vision des contrastes et des couleurs. Un scotome central est systématiquement retrouvé en phase d'état. Cependant, la baisse d'acuité visuelle sera plus ou moins rapide en fonction de la forme clinique :

- en cas de *néovaisseaux choroïdiens occultes* (ou sous-épithéliaux), elle sera d'apparition insidieuse, d'évolution lente, rendant difficile la différenciation avec le vieillissement « normal ». L'étiologie liée à cette baisse de vision ne sera rattachée à sa cause qu'à la suite d'un examen ophtalmologique. Ce n'est qu'à un stade avancé, que les signes seront observables tant sur le plan fonctionnel que symptomatique, ce qui traduira une décompensation.
- en cas de *néovaisseaux choroïdiens visibles* (ou pré-épithéliaux), elle sera rapide et bruyante, en vision centrale de près comme de loin. L'évolution du syndrome maculaire est corrélée à l'extension des néovaisseaux et à leur localisation par rapport à la fovéa.

1.5.2. La mesure de l'acuité visuelle

La mesure de l'acuité visuelle reste un préalable indispensable à tout examen clinique afin d'objectiver le degré de l'atteinte. Elle sera réalisée après correction optimale de toute anomalie de la réfraction, en vision de près comme de loin. Différentes échelles sont disponibles : l'échelle EDTRS (cf. Annexe 1), servant de référence dans les grandes études cliniques, est recommandée car d'une grande précision en ce qui concerne les basses acuités visuelles et permet une très bonne

reproductibilité. On évalue la vision de près grâce à l'échelle de Parinaud (cf. Annexe 2).

1.5.3. Les signes cliniques : l'examen du segment antérieur et du fond d'œil

L'examen biomicroscopique (lampe à fente) du segment antérieur est systématique. Il permet de mettre en évidence des troubles des milieux transparents (cataracte par exemple), qui peuvent participer à la baisse de l'acuité visuelle et gêner l'examen du fond d'œil et/ou la réalisation d'examens complémentaires. (49)

Le fond d'œil est l'élément clé du diagnostic de la pathologie maculaire. Il permet à l'ophtalmologiste d'examiner la rétine et de repérer les signes précurseurs de la DMLA (drusen et altérations de l'épithélium pigmentaire) ainsi que les décollements séreux rétiens, les décollements de l'épithélium pigmentaire, les exsudats, les œdèmes intrarétiniens, les hémorragies ou les composantes fibreuses.

L'examen biomicroscopique est une étape initiale indispensable à l'examen de la macula, mais non suffisant pour poser un diagnostic précis. Afin de déterminer l'atteinte maculaire et de préciser la forme clinique, d'autres méthodes d'imagerie sont nécessaires : rétinophotographies (photographies couleurs et en autofluorescence du fond d'œil), angiographies et OCT.

1.5.4. Les signes paracliniques : l'apport des méthodes d'imagerie (50,51)

Le diagnostic de la DMLA repose sur la confrontation entre différentes techniques d'imagerie actuellement disponibles.

1.5.4.1. Les clichés avant injection

Les photographies du fond d'œil sont faites systématiquement avant tout examen angiographique. Elles contribuent au diagnostic des lésions et servent d'images de référence pour le suivi du patient.

1.5.4.1.1. Le cliché couleur

Le cliché couleur, ou en lumière blanche, de préférence stéréoscopique, permet la mise en évidence de toutes les modifications ou anomalies de l'aire maculaire et de sa moyenne périphérie. Elle permet de disposer du reflet le plus fidèle possible de l'examen biomicroscopique.

1.5.4.1.2. Le cliché anérythro

Le cliché anérythro, ou en lumière verte, exacerbe les éléments de couleur rouge du fond d'œil ; d'où la mise en évidence des structures vasculaires (vaisseaux rétiniens) et des hémorragies.

1.5.4.1.3. Le cliché en lumière rouge

Il estompe les structures vasculaires rétiniennes pour mettre en évidence l'épithélium pigmentaire. Il est fondamental pour identifier les anomalies de celui-ci, qu'il s'agisse de dépigmentations ou d'hyperpigmentations. Les zones d'atrophie de l'épithélium pigmentaire se reconnaissent par une zone blanche à bords nets.

1.5.4.1.4. Le cliché en lumière bleue

Le cliché en lumière bleue met en évidence le pigment xanthophylle maculaire, localisé principalement au niveau de la macula. Il augmente son contraste, permettant de localiser précisément les lésions par rapport à la fovéa.

1.5.4.2. Les clichés en autofluorescence

Ces clichés reposent sur le phénomène d'autofluorescence provenant en majorité de la lipofuscine des cellules de l'épithélium pigmentaire. La lipofuscine est excitée par des longueurs d'ondes comprises entre 300 et 600nm. On apprécie alors les modifications de répartition de la lipofuscine et de ses produits de dégradation au sein de l'épithélium pigmentaire. Les zones atrophiques sont facilement reconnaissables par une diminution du signal d'autofluorescence, bordées par une hyperautofluorescence témoin de l'extension prévisible de la pathologie.

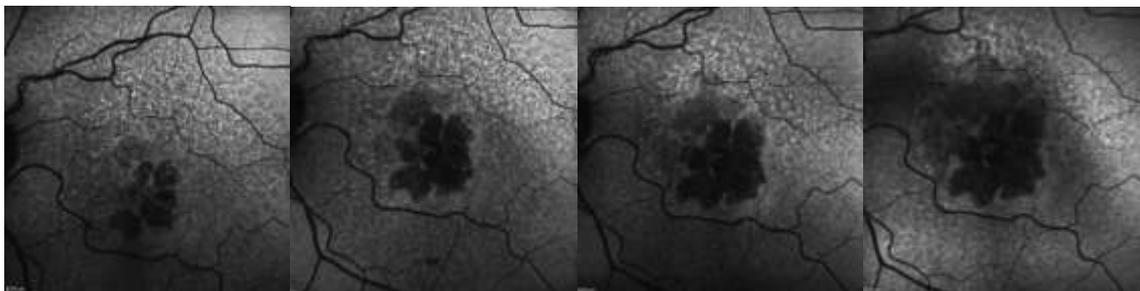


Figure 11 : Surveillance annuelle en autofluorescence avec mise en évidence de la progression des plages d'atrophie chez un patient présentant une DMLA atrophique.

(Clichés : courtoisie du D^r Serghini)

1.5.4.3. Les angiographies

Les angiographies permettent de confirmer le diagnostic de néovaisseaux choroïdiens, d'en préciser le type, la localisation et l'étendue.

1.5.4.3.1. L'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie à la fluorescéine est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic de DMLA exsudative, ou pour lever un doute sur la présence de néovaisseaux choroïdiens dans le cas d'une DMLA diagnostiquée atrophique.

Cet examen utilise les propriétés de fluorescence d'un colorant, la fluorescéine, qui est injectée par voie intraveineuse. Elle se fixe à 80% à l'albumine plasmatique mais la fraction libre restante (20%) peut diffuser dans les espaces intercellulaires lors de modifications pathologiques. En effet, la fluorescéine ne diffuse pas à travers les capillaires rétinien normaux.

On va alors étudier la dynamique de circulation du colorant à travers les vaisseaux rétinien et on analysera ensuite les phénomènes d'hypo- ou d'hyperfluorescence, de diffusion, de coloration et de masquage.

La classification des néovaisseaux choroïdiens (NVC) en visible, occulte et mixte est basée sur l'aspect des NVC en angiographie à la fluorescéine. Sachant que l'épithélium pigmentaire joue le rôle d'écran, la fluorescence d'éventuels néovaisseaux pré-épithéliaux (visibles) sera mise en évidence aux temps précoces alors que les vaisseaux choroïdiens sous-épithéliaux (occultes) seront masqués, puisqu'étant situés sous l'épithélium pigmentaire.



Figure 12 : Angiographie à la fluorescéine au temps précoce puis au temps tardif. Mise en évidence d'une hyperfluorescence hétérogène évocatrice de néovaisseaux choroïdiens occultes. (Clichés : courtoisie du D^r Serghini)

L'angiographie à la fluorescéine pouvant être responsable de phénomènes d'intolérance (habituellement minimes et spontanément résolutifs) voire de réactions plus graves (allergiques ou anaphylactiques), un interrogatoire soigneux devra être fait systématiquement avant chaque examen et le consentement éclairé du patient devra être recueilli (cf. Annexe 3).

1.5.4.3.2. L'angiographie au vert d'indocyanine

Cet examen angiographique utilise le vert d'indo- ou d'infracyanine (ICG), qui est un colorant possédant des propriétés de fluorescence dans l'infrarouge. Il se lie fortement aux protéines plasmatiques, ce qui favorise la visibilité des vaisseaux choroïdiens.

L'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) permet la visualisation des structures situées en arrière de l'épithélium pigmentaire ; en effet ; ce dernier absorbe très peu dans l'infrarouge. Par conséquent, l'intérêt majeur de l'ICG est de démasquer les néovaisseaux sous-épithéliaux (occultes) en angiographie à la fluorescéine.

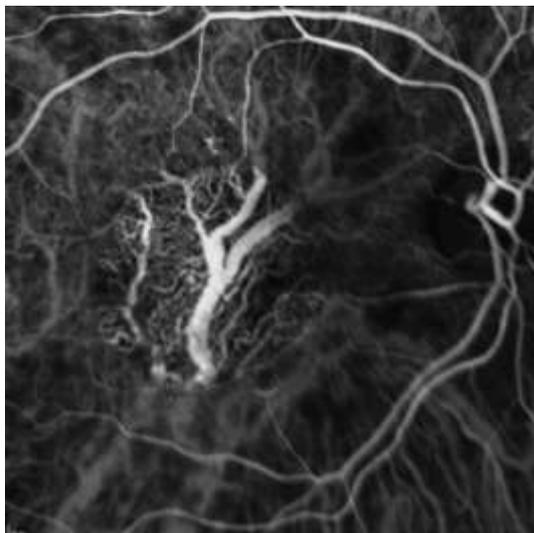


Figure 13: Angiographie au vert d'indocyanine : visualisation simultanée du réseau vasculaire rétinien et choroïdien.

On identifie la zone d'atrophie qui laisse apparaître nettement la vascularisation choroïdienne. (Cliché: courtoisie du D^r Serghini)

1.5.4.4. La tomographie à cohérence optique (OCT)

La tomographie à cohérence optique (*optical coherence tomography* ou OCT), est une technique d'imagerie non invasive, devenue depuis quelques années un examen de routine incontournable dans le diagnostic et le suivi des lésions liées à la DMLA. Elle est basée sur l'interférométrie, c'est-à-dire qu'elle utilise l'interférence de rayons laser, afin de visualiser en coupe les différentes structures de la rétine.

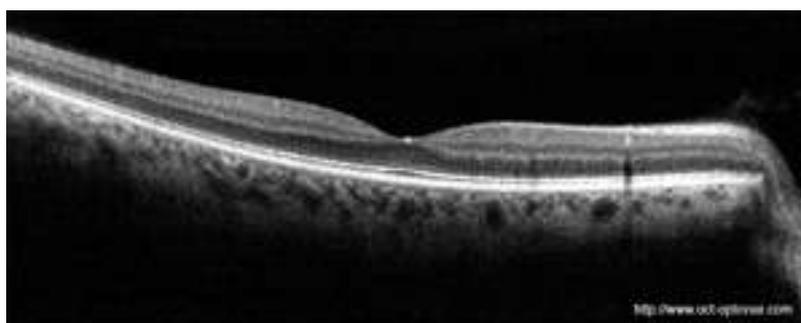


Figure 14: Aspect normal d'un OCT maculaire (53)

L'OCT apporte des informations morphologiques complémentaires (51):

- Mise en évidence de *l'accumulation de fluide* : soit accumulation de fluide intra-rétinien, soit sous-rétinien (ou décollement séreux rétinien DSR), ou encore décollement de l'épithélium pigmentaire.

- *L'état de la couche des photorécepteurs* : actuellement, avec la technique d'imagerie SD-OCT, on distingue presque toutes les couches histologiques de la rétine. Ainsi, les variations d'épaisseur de la rétine et l'analyse de certaines modifications structurelles sont évaluables.
- Des *points hyper-réfléctifs* (suggérant une activité inflammatoire) ; des *zones denses, à bords flous et en avant de l'épithélium pigmentaire* (NVC visibles)

1.5.4.5. L'angio-OCT (OCTA)

C'est une technique récente (2014), rapide et non invasive, qui permet d'obtenir des images de la vascularisation rétinienne et choroïdienne sans injection de fluorescéine. Elle permet de visualiser le flux sanguin dans les vaisseaux, et donc de repérer les modifications de la vascularisation, notamment choroïdienne dans la DMLA exsudative.

L'angio-OCT présentent quelques avantages par rapport à l'angiographie à la fluorescéine : technique statique et non dynamique, pas d'injection de produit de contraste ce qui limite les risques de l'angiographie traditionnelle, visibilité des vaisseaux en 3D. Ses limites actuelles sont que le champ exploité est limité (uniquement la macula), les formations vasculaires sans ou avec de très faibles débits peuvent être invisibles, et un temps d'acquisition long est requis pour la réalisation de l'examen. (54)

Cette nouvelle technique ne se substitue pas pour le moment à l'angiographie à la fluorescéine mais permet l'apport de nouvelles données.

La confrontation des données de l'angiographie à la fluorescéine, de l'angiographie à l'ICG et de l'OCT, apparaît d'une utilité incontestable pour arriver aux conclusions diagnostiques et pronostiques les plus précises, pour permettre de porter les meilleures indications thérapeutiques et suivre efficacement les traitements.

1.5.5. La stratégie diagnostique de la DMLA

L'organigramme en annexe 4 résume la stratégie diagnostique de la DMLA.

1.6. Les formes cliniques

1.6.1. La Maculopathie liée à l'âge (MLA)

La maculopathie liée à l'âge (MLA), définie comme le degré précoce de la DMLA, est caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire, associées ou non à des drusen, siégeant au niveau de la région maculaire. Ces lésions peuvent rester stables pendant de nombreuses années ou évoluer plus rapidement vers les formes avancées de dégénérescence ; mais leur présence constitue un facteur de risque qui justifie une surveillance ophtalmologique régulière afin de dépister précocement l'apparition de complications. En effet, le risque évolutif de ces lésions vers les stades avancés de la maladie peut atteindre 50% à 5 ans si les lésions sont bilatérales.

1.6.1.1. Altérations de l'épithélium pigmentaire de la rétine

Les altérations de l'épithélium pigmentaire, hypo- et hyperpigmentation, sont associées et intriquées aux manifestations cliniques du vieillissement de l'épithélium pigmentaire, et constituent l'un des marqueurs de la MLA.

1.6.1.1.1. Hyperpigmentations

Au fond d'œil, les migrations pigmentaires revêtent des aspects variables, allant du fin saupoudrage à des mottes denses. Elles se présentent sous la forme de taches foncées aux tailles diverses, aux contours irréguliers, et se localisant à proximité de zones dépigmentées. Le cliché en lumière rouge permet une bonne mise en évidence.

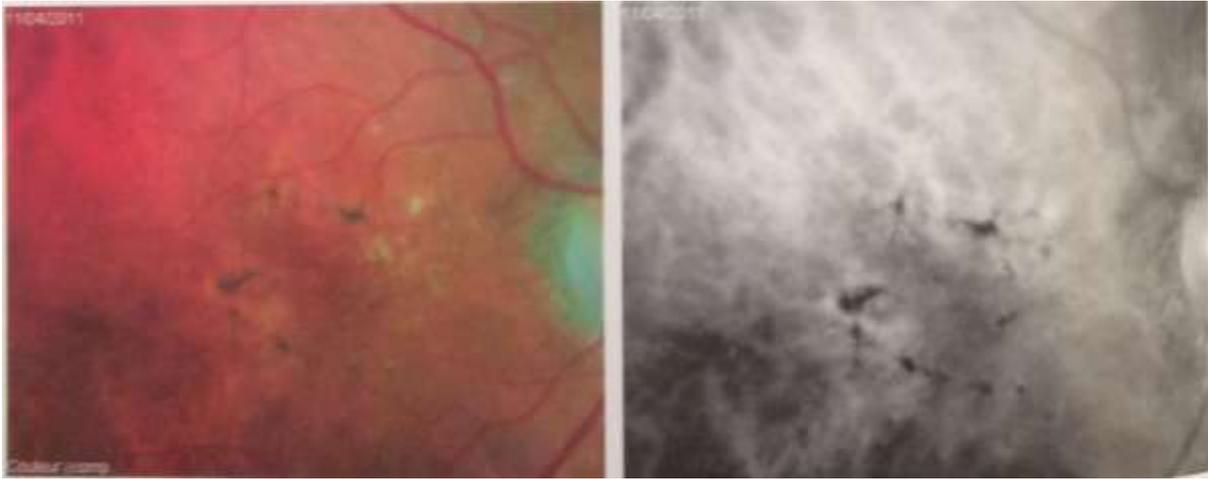


Figure 15: Migrations pigmentaires, cliché multicolor à gauche et en lumière rouge à droite (55)

En angiographie à la fluorescéine, les migrations pigmentaires sont sombres et hypofluorescentes, masquant ainsi les structures sous-jacentes. C'est ce qu'on appelle l'effet masque. Les zones dépigmentées avoisinantes les entourent d'une hyperfluorescence par effet fenêtre. En angiographie à l'ICG, les migrations pigmentaires sont peu visibles et entraînent un masquage relatif de la fluorescence sous-jacente. En OCT, seules les mottes pigmentaires importantes seront mises en évidence, car elles entraînent un ombrage sous-jacent provoquant une hyperréflexivité hétérogène et irrégulière de la couche de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs. (56)

1.6.1.1.2. Hypopigmentations

Elles résultent d'une diminution du nombre de grains de mélanine dans les cellules épithéliales avec en parallèle une augmentation de la lipofuscine. Au fond d'œil, on voit que les zones hypopigmentées sont plus claires et plus pâles que la rétine, avec des bords nets arrondis ou ovalaires. En angiographie à la fluorescéine, on voit une diminution modérée de la pigmentation de l'épithélium pigmentaire ce qui permet de distinguer la fluorescence de la choriocapillaire par effet fenêtre. En cliché autofluorescent, on observe une diminution de l'autofluorescence normale du fond, en regard des zones hypopigmentées. (56)

1.6.1.2. Drusen

Les drusen sont des dépôts de matériel extracellulaire, de nature protéolipidique, situés entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch.(56)

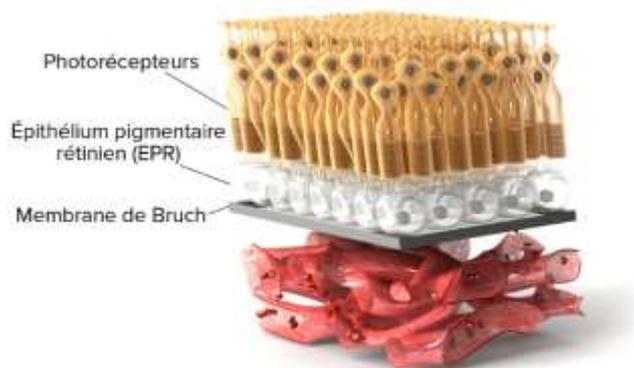


Figure 16: Structure normale de la macula (57)

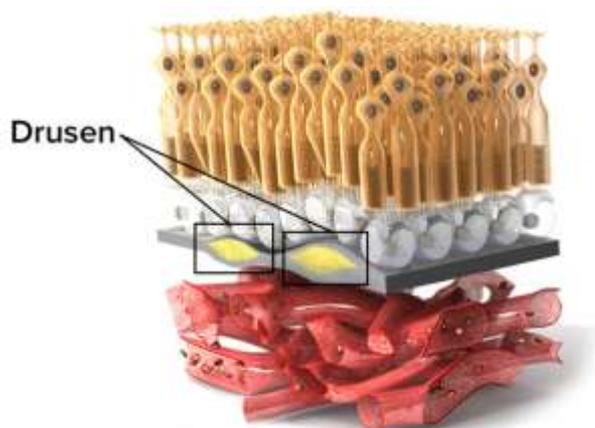


Figure 17: Accumulation de drusen entre l'EPR et la membrane de Bruch (57)

Nous allons maintenant étudier de façon plus précise les différents types de drusen.

1.6.1.2.1. Drusen miliaires

Ils sont de petite taille (< 63 μ m), presque sphériques, à bords nets, de couleur blanc-jaune au fond d'œil et visibles cliniquement en position rétrofovéale. Considérés comme marqueur du vieillissement maculaire, les drusen miliaires seraient présents chez 25 à 50% des personnes de plus de 50 ans. (56)

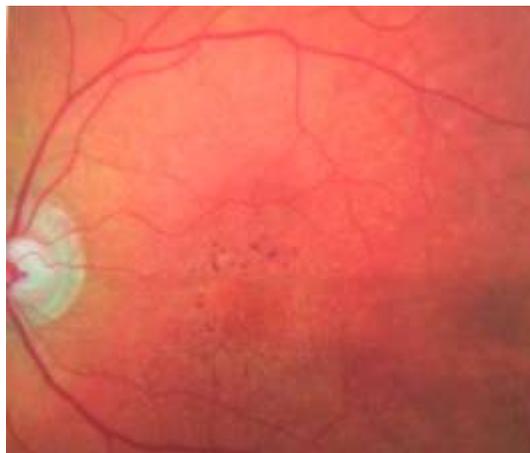


Figure 18: Drusen miliaires associés à des migrations pigmentaires, cliché en couleur (55)

1.6.1.2.2. Drusen séreux

Marqueurs les plus caractéristiques de la DMLA, ils sont plus volumineux que les drusen miliaires ($> 125\mu\text{m}$), de formes variées, irrégulières, de couleur jaune pâle et à contours flous.(56)

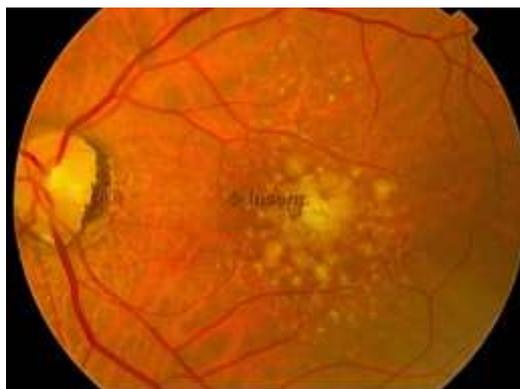


Figure 19: Fond d'œil montrant une DMLA avec de grands drusen séreux (58)

1.6.1.2.3. Pseudodrusen ou drusen réticulés

Ils apparaissent sous la forme d'un réseau plan « cérébroïde », jaunâtre, le plus souvent visible le long des arcades temporales, et situés en avant de l'épithélium pigmentaire, d'où le terme plus approprié de pseudodrusen. La lumière monochromatique bleue les met en évidence de façon plus facile, d'où leur appellation de pseudodrusen bleu. Leur présence est associée à un haut risque de complications néovasculaires.

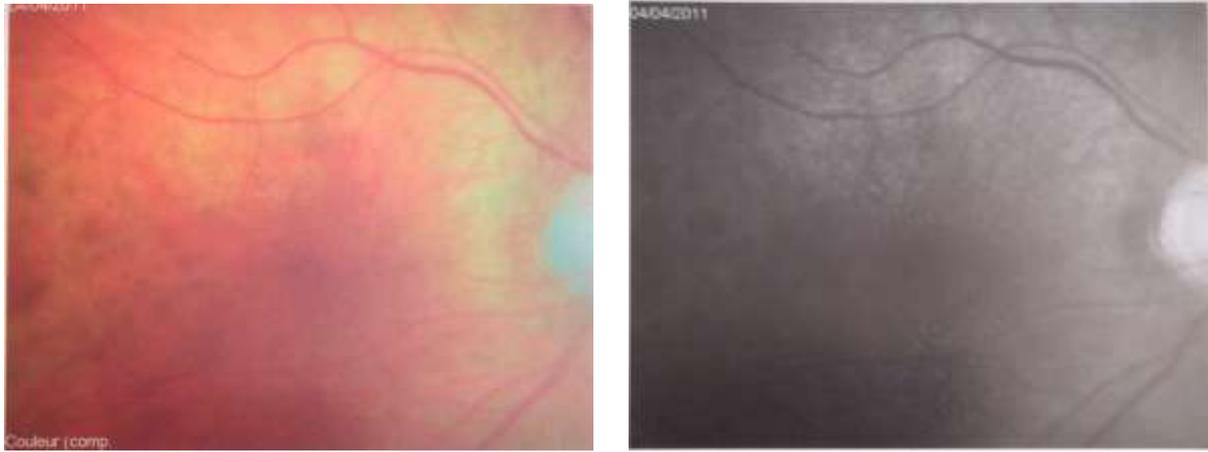


Figure 20: Pseudodrusen, clichés en couleur à gauche et en lumière bleue à droite (55)

1.6.2. La dégénérescence maculaire liée à l'âge

La DMLA correspond à la forme avancée de la maladie, là où apparaissent les complications. Deux formes cliniques peuvent être définies : la forme exsudative (humide ou néovasculaire) et la forme atrophique (sèche).

1.6.2.1. La dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique (ou « sèche »)

1.6.2.1.1. Les lésions caractéristiques

La DMLA atrophique se caractérise par une dégénérescence progressive par apoptose des cellules de l'épithélium pigmentaire et secondairement des photorécepteurs et de la choriocapillaire. Dans un premier temps, la perte de ces cellules est compensée par l'étalement des cellules restantes, ce qui permet de maintenir la continuité de l'épithélium pigmenté. Cependant, quand la compensation n'est plus suffisante, il apparaît alors des zones d'atrophie.

Ces zones d'atrophie proviennent de la régression de drusen séreux volumineux ou confluents, ou dans quelques cas, de la résorption d'un décollement drusénoïde de l'épithélium pigmentaire ou de l'involution de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. La DMLA atrophique évolue sur de nombreuses années. Au départ, l'atrophie géographique se manifeste sous la forme d'une unique plage ou par des plages d'atrophie multifocales et multiples. L'atrophie est, à ce moment, habituellement

limitée à la zone périfovéale et, au fur et à mesure de l'évolution, l'atrophie s'étend par la venue de nouvelles plages, l'extension des anciennes ou la confluence de celles existantes, prenant parfois une forme typique en « fer à cheval ». Le centre de la fovéa reste épargné jusqu'aux stades tardifs de l'affection.



Figure 21: Fond d'œil montrant une plaque d'atrophie en carte de géographie avec relative épargne maculaire (59)

Par ailleurs, la survenue de néovaisseaux choroïdiens peut venir compliquer une DMLA atrophique. Selon deux études prospectives, le risque de néovascularisation est de 11,5% (Sarks J.P, 1988 (60)) et à 20% à cinq ans (Schatz, 1989 (61)). Ce risque de néovascularisation semble d'autant plus élevé que la surface atrophique est petite, que la choriocapillaire est préservée autour de la zone atrophique et qu'il existe des néovaisseaux choroïdiens dans l'œil adelphe.

1.6.2.1.2. Diagnostic différentiel

L'atrophie de l'épithélium pigmentaire et de la choriocapillaire n'est pas un phénomène spécifique de la DMLA atrophique. Ces processus d'atrophie se rencontrent dans d'autres affections acquises telles que les rétinopathies aux antipaludéens de synthèse, la CRSC (choriorétinite séreuse centrale), les traumatismes maculaires ou héréditaires comme la maladie de Stargardt, la dystrophie des cônes, la dystrophie mixte des cônes et des bâtonnets ou la dystrophie aréolaire centrale.

1.6.2.2. La dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative (ou « humide »)

Elle se caractérise par la prolifération de vaisseaux néoformés provenant de la choriocapillaire. Ces néovaisseaux entraînent une diffusion de sang et de fluide dans et sous la rétine, ce qui est délétère pour la fonction visuelle.

Il existe deux phénotypes cliniques de la DMLA exsudative : les néovaisseaux choroïdiens (NVC) sous-épithéliaux occultes et les néovaisseaux pré-épithéliaux visibles.

1.6.2.2.1. Les lésions caractéristiques

❖ Néovaisseaux choroïdiens sous-épithéliaux occultes (NVCO)

C'est la forme la plus fréquente et la plus typique de DMLA exsudative, et correspondent aux néovaisseaux de type 1 dans la classification de Gass.(62) L'examen à lampe à fente ne détecte que discrètement les signes exsudatifs, ceci étant secondaires à la perméabilité anormale des néovaisseaux. On retrouve aussi les signes classiques précurseurs de la DMLA (drusen et anomalies pigmentaires), et notamment les pseudodrusen réticulés qui sont un facteur de risque préférentiel de néovascularisation occulte. La présence d'un décollement séreux rétinien permet de poser le diagnostic de néovaisseaux actifs. Il y a en général peu d'hémorragies rétiniennes et de rares mais vastes hématomes. Les NVCO sont également suspectés à l'angiographie à la fluorescéine, mais leur diffusion est peu importante au temps précoce ; puis des petits points hyperfluorescents, dits en « tête d'épingle », parsèment tardivement la zone maculaire. Les NVCO deviennent bien délimités et identifiables à l'angiographie à l'ICG, ce qui en fait l'examen de référence pour les détecter. A l'OCT, les signes secondaires de néovascularisation sont discernables comme l'accumulation liquidienne, la présence d'un soulèvement voire d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

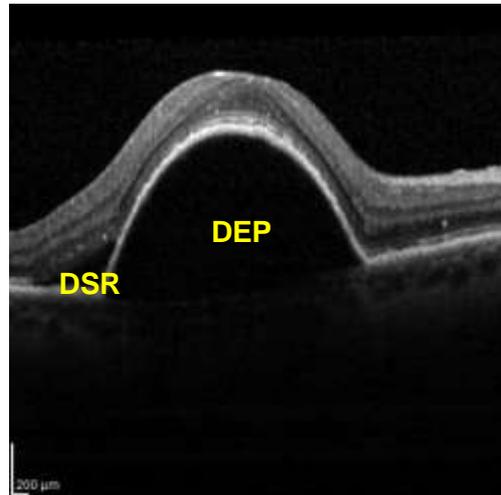


Figure 22: Coupe horizontale rétinienne avec l'OCT : présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) bordant un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP).

(Cliché: courtoisie du D^r Serghini)

Les NVCO peuvent évoluer différemment et de façon spontanée selon quatre modalités :

- une évolution sur le mode sous-épithéliale
- la survenue d'une prolifération de NVC pré-épithéliaux visibles
- une évolution vers un décollement de l'épithélium pigmentaire adjacent
- une évolution vers une forme cicatricielle terminale (pour les formes non traitées, qui sont actuellement de plus en plus rares).

❖ Néovaisseaux choroïdiens préépithéliaux visibles (NVCV)

Les NVCV *purs* sont une forme clinique très minoritaire au sein de la DMLA bien que leurs formes soient bruyantes et caractéristiques à l'angiographie à la fluorescéine. Ils correspondent aux NVC de type 2 dans la classification de Gass. Notons qu'au cours de leurs évolutions, les NVCO peuvent franchir la membrane de Bruch puis l'épithélium pigmentaire pour se développer dans l'espace pré-épithélial. On parle alors de *néovaisseaux mixtes* (c'est-à-dire à la fois visibles et occultes à l'angiographie à la fluorescéine), eux-mêmes subdivisés en néovaisseaux visibles prédominants (*predominantly classic*) si la composante visible représente plus de 50% de la surface de la lésion, ou en *minimally classic* si les néovaisseaux occultes prédominent.

A l'angiographie à la fluorescéine, l'hyperfluorescence des NVCV est précoce et très intense, avec des rameaux néovasculaires typiquement radiaires dits en « roue de bicyclette ». L'angiographie à l'ICG permet de confirmer le diagnostic et élimine les néovaisseaux sous-épithéliaux associés. En OCT, on visualise tous les signes indirects de l'exsudation.

❖ Le décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP)

Il peut être présent à tous les stades de l'évolution des néovaisseaux sous-épithéliaux occultes. Histologiquement, il y a clivage de la membrane de Bruch, entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la couche collagène interne de la membrane de Bruch. Le DEP majore les signes fonctionnels. Son évolution spontanée peut conduire à la déchirure de l'épithélium pigmentaire, complication majeure irréversible entraînant un bouleversement complet de l'architecture des couches de la rétine, avec un retentissement fonctionnel bruyant.

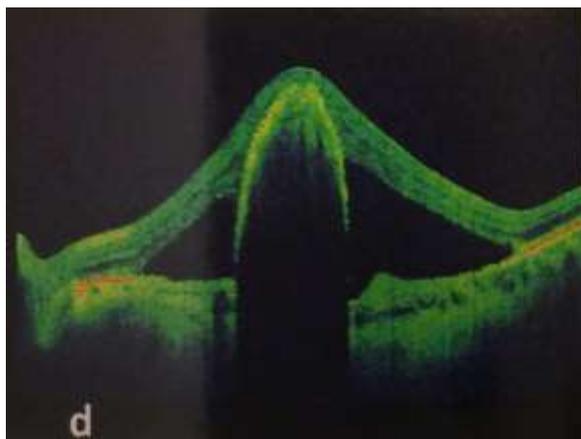


Figure 23 : Déchirure de l'épithélium pigmentaire en OCT-SD (64)

1.6.3. Classification

La classification la plus utilisée aujourd'hui dans la DMLA est celle de l'AREDS, qui est essentiellement basée sur l'aspect du fond d'œil et qui définit quatre stades.

Stades de la DMLA	Définitions
Catégorie 1	Pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge : aucun ou quelques petits drusen (diam<63µm)
Catégorie 2 : MLA	Un ou plusieurs éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • multiples petits drusen • quelques drusen de diamètre compris entre 63 et 125µm • anomalies de l'épithélium pigmentaire
Catégorie 3 : DMLA modérée	Un ou plusieurs éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> • multiples drusen de diamètre compris entre 63 et 125µm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125µm • atrophie géographique épargnant la fovéa
Catégorie 4 : DMLA avancée	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative

Tableau 1: Classification simplifiée de la DMLA

En 2005, le rapport 18 de l'AREDS a proposé une évaluation simplifiée permettant de déterminer le risque de développer une DMLA avancée à 5 ans. Cette notation repose sur la présence ou non de larges drusen (diamètre $\geq 125\mu\text{m}$) et/ou d'altérations pigmentaires sur un ou les deux yeux. La présence d'une DMLA avérée aggrave ce risque. Un score est calculé en fonction de ces anomalies du fond d'œil et peut varier de 0 à 4.

Facteurs de risques prédictifs visibles au fond d'œil	Œil droit		Œil gauche	
	oui	non	oui	non
DMLA avérée	2*	0	2*	0
Drusen $\geq 125\mu\text{m}$	1	0	1	0
Altérations pigmentaires	1	0	1	0
Total	0 à 4			

*DMLA avérée pour un œil, compter 2 facteurs de risque prédictifs pour cet œil (drusen=0 et altérations pigmentaires=0 pour ce même œil)

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%

Tableau 2: Score évaluant le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme tardive à cinq ans

1.6.4. Les formes frontières

1.6.4.1. Anastomoses chorioretiniennes

Les anastomoses chorioretiniennes constituent un tableau clinique particulier de DMLA exsudative. Elles sont définies comme une communication anormale entre la circulation rétinienne et la circulation choroïdienne, associées ou non à une néovascularisation choroïdienne. Leurs présences peuvent être évoqué devant l'association de signes cliniques indirects comme les hémorragies intrarétiniennes profondes et des signes d'exsudation (exsudats profonds, décollement séreux rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire). Leur apparition est fréquente dans un contexte de MLA avec drusen séreux et remaniements pigmentaires. L'angiographie à l'ICG est indispensable au diagnostic car elle permet de révéler l'anastomose masquée par les hémorragies.

1.6.4.2. Vasculopathies polypoïdales choroïdiennes

La vasculopathie polypoïdale choroïdienne (VPC) a été décrite initialement par Yannuzzi en 1982. Elle se définit par un ensemble de lésions vasculaires comprenant des formations polypoïdales associées ou non à un réseau vasculaire choroïdien anormal. L'examen clinique permet de mettre en évidence la dilatation polypoïdale, dont la localisation peut être maculaire, péripapillaire ou périphérique. Le diagnostic est suspecté dès l'examen du fond d'œil devant un tableau hémorragique et très exsudatif (hémorragies sous-rétiniennes, décollements

sérohémorragiques de l'épithélium pigmentaire, exsudats profonds). L'examen de référence pour le diagnostic des VPC est l'angiographie à l'ICG, et l'OCT permet de visualiser les dilatations polypoïdales, le réseau vasculaire nourricier et les phénomènes exsudatifs associés. (65)

Une controverse récente existe entre certains auteurs qui considèrent que la VPC ne serait qu'un sous-type de DMLA, tandis que d'autres la considère comme une entité clinique à part entière. (66)

Il faut donc avoir à l'esprit que, devant tout tableau clinique de DMLA exsudative résistante à un traitement bien conduit par anti-VEGF, il faut remettre en cause le diagnostic initial et rechercher une vasculopathie polypoïdale par une imagerie adaptée (angiographie à l'ICG et OCT).

2. Les traitements actuels de la DMLA

La prise en charge des patients atteints de DMLA a considérablement évolué ces dernières années. L'arrivée de nouvelles molécules, les anti-VEGF, ainsi que l'essor de l'imagerie à révolutionner la prise en charge des patients atteints de DMLA. Cependant, seule la forme exsudative bénéficie de ces progrès thérapeutiques car, à l'heure actuelle, la forme atrophique ne dispose d'aucun traitement spécifique.

2.1. Les compléments alimentaires

Depuis quelques années, l'engouement pour la consommation de compléments alimentaires ne cesse de croître dans la population française, cela pouvant s'expliquer par le vieillissement de la population et l'évolution des modes de vie.

Le concept de compléments alimentaires est récent et se définit comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique » (selon la directive européenne de 2002, transcrit en droit français en 2006). Ils permettent un apport ciblé de substances spécifiques répondant à des besoins accrus de façon ponctuel ou durable.

Nous présenterons d'abord les principales études récentes en matière de micronutrition dans la DMLA, puis après un rappel sur les micronutriments, nous analyserons les spécialités actuellement commercialisées.

2.1.1. Les grandes études sur la micronutrition

2.1.1.1. Les études AREDS-1 et AREDS-2

L'étude **AREDS-1** (*Age Related Disease Study Group*) est une grande étude américaine multicentrique interventionnelle et prospective, initiée en 2001 par le National Eye Institute. Elle a eu, entre autres, pour but d'évaluer la formulation

multivitaminique suivante dans la DMLA : vitamine C (500mg/j), vitamine E (400UI/j), bêta-carotène/vitamine A (15mg/j), cuivre (2mg/j) et zinc (80mg/j). On note que ces nutriments dépassaient largement les apports journaliers recommandés (AJR).

	Apports journaliers recommandés	Formule AREDS-1
Bêta-carotène	4,8mg	15mg
Vitamine C	80mg	500mg
Vitamine E	12mg	268mg
Zinc	10mg	80mg
Cuivre	1mg	2mg

Tableau 3: Apports journaliers recommandés (AJR) et comparaison avec les doses de AREDS-1

L'étude a inclus 3640 patients, âgés de 55 à 80 ans, et qui ont été répartis en 4 groupes bénéficiant :

- Groupe 1 : du cocktail vitaminique antioxydant (vitamine C : 500mg/j ; vitamine E : 400UI/j ; bêta-carotène : 15mg/j)
- Groupe 2 : de zinc (80mg) et cuivre (2mg)
- Groupe 3 : d'antioxydants auxquels on ajoutait le zinc et le cuivre
- Groupe 4 : du placebo

Les deux critères principaux de jugement de cette étude étaient la progression de la maladie et l'acuité visuelle. (67)

Les résultats publiés dans le rapport 8 de l'AREDS montrent un résultat significatif pour les patients du groupe 3, c'est-à-dire bénéficiant des antioxydants et de la supplémentation en zinc et cuivre.

	DMLA avancée Probabilité à 5 ans	OR (IC 99%) (patients ayant une DMLA stade 3 ou 4)	p
Placebo	27,8%	-	-
Antioxydants	22,6%	0,76 (0,54-1,05)	0,03
Zinc	21,6%	0,70 (0,50-0,97)	0,005
Antioxydants + zinc	20,2%	0,66 (0,47-0,93)	0,001

Tableau 4: Résultats de l'étude AREDS-1 concernant l'effet du traitement sur le risque de progression de la DMLA avancée* à 5 ans (68)

DMLA avancée* : indique photocoagulation ou autres traitements pour la néovascularisation choroïdienne, atrophie centrale géographique, décollement de l'épithélium pigmentaire, décollement rétinien séreux ou hémorragique, hémorragie sous-rétinienne ou une fibrose.

Les résultats indiqués sont ceux ajustés pour l'âge, le sexe, la race, le stade de DMLA et le statut de fumeur de base.

On notait 27,8% d'évolution vers un stade 4 dans le groupe placebo, contre 20,2% dans le groupe antioxydant et zinc. Ce gain de 7,6 points traduit une diminution de 27,3% de la progression de la DMLA.

	Perte d'au moins 15 lettres Probabilité à 5 ans	OR (IC 99%)	p
Placebo	29,1%	-	-
Antioxydants	25,9%	0,87 (0,65-1,17)	0,23
Zinc	25,5%	0,82 (0,61-1,09)	0,07
Antioxydants + zinc	23,1%	0,75 (0,55-1,02)	0,017

Tableau 5: Résultats de l'étude AREDS-1 concernant l'effet du traitement sur le risque de perte d'acuité visuelle \geq 15 lettres à 5 ans

Les résultats indiqués sont ceux ajustés pour l'âge, le sexe, la race, le stade de DMLA et le statut de fumeur de base.

De plus, on notait que 29,1% des patients du groupe placebo avaient une diminution de l'acuité visuelle d'au moins 15 lettres contre 23,1% avec la supplémentation en antioxydants et zinc. D'où, l'existence d'une diminution de 19% du risque de perte d'acuité visuelle chez les patients supplémentés en antioxydants et zinc par rapport aux patients du groupe placebo.

Le rapport 8 conclut alors qu'il est recommandé de recourir à une formulation de type « AREDS » chez des patients atteints de DMLA stade 3 ou 4 sur l'œil adelphe.

Après la publication du rapport 8, l'analyse des données a été poursuivie. Notamment, le rapport 22, publié en 2007, a mis en évidence que les apports en lutéine et zéaxanthine ont été inversement corrélés aux formes néovasculaires, à la forme atrophique (cf. étude LAST en infra), et également pour les formes de MLA présentant des drusen de grande taille ou de taille intermédiaire.

Ce rapport a souligné l'effet protecteur de la lutéine et la zéaxanthine pour toutes les formes de la maladie.

Les rapports 20,23 et 30 concernent les lipides, et en particulier les acides gras polyinsaturés oméga 3. Les résultats montrent que des apports élevés en oméga 3 sont associés à moins de formes néovasculaires de DMLA, et que cet effet bénéfique a tendance à diminuer lorsque les apports en oméga 6 augmentent. (69)

Puis, en 2006, le National Eye Institute a lancé l'étude **AREDS-2** qui avait pour objectif d'évaluer si l'ajout des oméga-3 et/ou des pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine) à la formulation initiale d'AREDS-1, contribuerait à diminuer le risque de DMLA avancée, et d'évaluer l'effet du retrait du bêta-carotène et/ou l'abaissement des doses de zinc. La dose de zinc est alors de 25mg, car il a été suggéré que c'est le niveau maximal absorbé ; de plus, une version sans bêta-carotène est testée car il augmente le risque de cancer du poumon chez les fumeurs et anciens fumeurs supplémentés.

	AREDS-1	AREDS-2
Vitamine C	500mg	500mg
Vitamine E	400UI (268mg)	400UI (268mg)
Bêta-carotène (Vitamine A)	15mg	-
Cuivre	2mg	2mg
Zinc	80mg	25mg
Lutéine	-	10mg
Zéaxanthine	-	2mg
Oméga-3 (DHA-EPA)	-	1g (350mg DHA-650mg EPA)

Tableau 6: Comparaison des formulations multivitaminiques entre les étude AREDS-1 et AREDS-2 (70)

L'étude AREDS-2 est une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, et a inclus 4203 patients, âgés de 50 à 85 ans, ayant un risque de progression de DMLA avancée, soit avec de larges drusen bilatéraux, soit une DMLA avancée dans un œil et de larges drusen dans l'œil adelphe.

Les patients ont été randomisés en 4 groupes et ont reçu:

- Groupe 1 : lutéine (10mg) et zéanxanthine (2mg)
- Groupe 2 : DHA (350mg) et EPA (650mg)
- Groupe 3 : lutéine et zéanxanthine + EPA et DHA
- Groupe 4 : placebo

De plus, tous les patients recevaient la formulation AREDS-1 ou l'un de ses variants selon une seconde randomisation:

- Variant 1 : Bêta-carotène (15mg) et zinc (80mg)
- Variant 2 : pas de bêta-carotène et zinc (80mg)
- Variant 3 : Bêta-carotène (15mg) et zinc (25mg)
- Variant 4 : pas de bêta-carotène et zinc (25mg)

Notons que les patients du groupe placebo ont reçu la formulation AREDS-1 soit à l'extérieur ou à l'intérieur de la randomisation secondaire (variant 1) ; il n'y a donc pas de véritable groupe placebo, afin de ne pas induire de perte de chance.

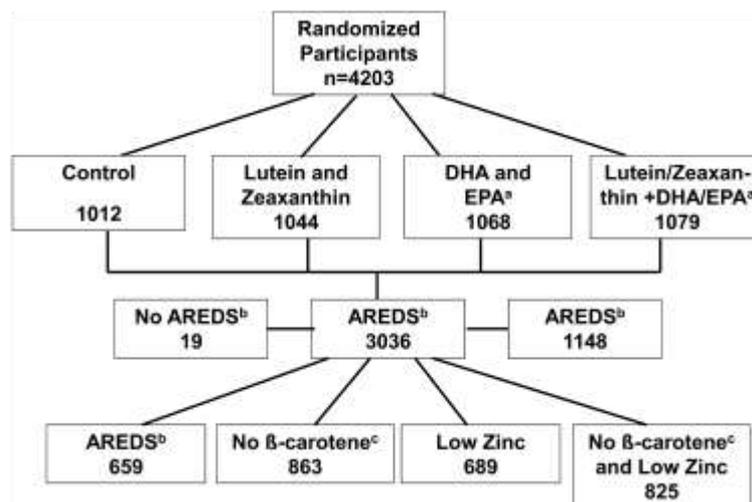


Figure 24: Randomisation de l'étude AREDS-2 (71)

a : DHA (acide docosahexaénoïque) et EPA (acide eicosapentaénoïque)

b : formulation AREDS avec vitamine C (500mg), vitamine E (400UI), bêta-carotène (15mg), zinc (80mg) et cuivre (2mg)

c : les fumeurs ont été répartis au hasard dans les groupes sans bêta-carotène dans la formulation

	DMLA avancée Probabilité à 5 ans	Hazard ratio (IC 98,7%)	p
Placebo	31%	-	-
Lutéine + zéaxanthine	29%	0,90 (0,76-1,07)	0,12
EPA + DHA	31%	0,97 (0,82-1,16)	0,7
Lutéine + zéaxanthine et EPA+DHA	30%	0,89 (0,75)1,06)	0,10

Tableau 7 : Résultats de l'étude AREDS-2

L'étude AREDS-2 n'a pas permis de prouver que l'addition de lutéine et zéaxanthine, de DHA et EPA ou des deux à la formulation AREDS initiale permettait de réduire davantage le risque de DMLA avancée. (72)

Le rapport 3 de l'AREDS-2 suggère qu'il existe un bénéfice à substituer le bêta-carotène par l'association lutéine et zéaxanthine dans la formulation AREDS en raison du risque démontré de cancers du poumon chez les fumeurs et anciens fumeurs supplémentés en bêta-carotène. (73)

2.1.1.2. L'étude NAT2

L'étude **NAT2** (*Nutritional AMD Treatment-2*) est un essai clinique randomisé, monocentrique français (CHI Créteil, Professeur Souied), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation orale en acide docosahéxaénoïque (DHA) dans la prévention du développement de DMLA sur une période longue de trois ans. Cette étude a inclus 263 patients, âgés de plus de 55 ans, présentant des signes précoces de MLA dans l'œil étudié et une DMLA néovasculaire dans l'œil controlatéral. Un groupe de patient a reçu une supplémentation en EPA de 270mg et en DHA de 840mg par jour, le groupe placebo recevant parallèlement une capsule d'huile d'olive.

Dans cette étude, l'incidence d'une DMLA néovascularisée était identique dans le groupe supplémenté en DHA et le groupe placebo. Le moment d'apparition et l'incidence de la DMLA exsudative n'étaient pas significativement différents entre

les deux groupes car certains patients du groupe placebo se sont supplémentés par eux-mêmes en oméga-3, ou ont augmenté significativement leur consommation de poissons gras, selon les auteurs.

De plus, au sein du groupe DHA, les patients qui atteignaient les niveaux les plus élevés en oméga-3 avaient un risque significativement plus faible (-68 %, $p = 0,047$; hazard ratio = 0,32 (0,10 à 0,99)) de développer une DMLA exsudative à 3 ans. (74)

2.1.1.3. L'étude LAST

L'étude **LAST** (*Lutein antioxidant supplementation trial*) est la seule étude d'intervention sur la supplémentation en lutéine dans la DMLA atrophique. Randomisée et en double insu, elle a évalué l'apport de lutéine +/- antioxydants versus placebo, chez moins de 90 patients présentant une forme atrophique sur une courte période d'un an. Malgré ces faiblesses, elle a montré que les groupes supplémentés en lutéine présentaient une augmentation du pigment maculaire, une amélioration de leur acuité visuelle de 5,4 lettres EDTRS (3,5 lettres associées aux antioxydants), une amélioration de la sensibilité aux contrastes. (75) Cette étude a contribué à la modification de la formulation AREDS en remplaçant le bêta-carotène par les caroténoïdes.

2.1.2. Les nutriments

2.1.2.1. Les antioxydants

2.1.2.1.1. La vitamine A

Le bêta-carotène est un caroténoïde précurseur de vitamine A, qui est une vitamine liposoluble essentielle pour la vision. En effet, la vitamine A est impliquée dans la régénération de la rhodopsine, qui est un pigment protéique présent dans les bâtonnets et notamment nécessaire à la vision nocturne. Il faut noter l'augmentation de l'incidence des cancers du poumon chez le fumeur supplémenté en vitamine A.

Les aliments riches en bêta-carotène sont entre autres, les carottes, le pissenlit, le cresson, ainsi que dans les produits laitiers gras.

2.1.2.1.2. La vitamine C

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble présente à haute concentration au niveau de l'œil, et notamment dans le cristallin. Elle est dite essentielle car non synthétisée par l'homme. Son activité antioxydante s'explique par le piégeage des radicaux libres. C'est une vitamine très fragile à l'eau, à la chaleur, à l'air, et à la lumière. Les procédés de conservation et de cuisson doivent donc être adaptés pour limiter les pertes.

Les sources importantes de vitamine C dans notre alimentation sont les fruits frais comme le cassis, le kiwi, le citron, et les fruits rouges en général, mais aussi les légumes comme le persil, les choux, le cresson...

2.1.2.1.3. La vitamine E

La vitamine E, dont la forme biologiquement la plus active est l' α -tocophérol, est un antioxydant agissant en particulier au niveau des membranes cellulaires. Elle est sensible à la lumière. L'étude POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age) a montré une diminution significative de 80% du risque de survenue de DMLA chez les sujets ayant des concentrations plasmatiques plus élevées en vitamine E.

Les huiles végétales (tournesol, colza...) ainsi que les fruits oléagineux (amandes, noisettes...) ont une teneur importante en vitamine E.

2.1.2.1.4. Le zinc

Le zinc sert de cofacteur à de nombreuses enzymes, notamment celles qui participent à la protection contre les radicaux libres et celles qui sont impliquées dans la synthèse protéique.

Les aliments les plus riches en zinc sont les huîtres, le foie de veau, la viande de bœuf, les légumes secs...

2.1.2.2. Les pigments maculaires : lutéine et zéaxanthine

La lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes de la famille des xanthophylles, et représentent les principaux éléments du pigment maculaire. Ces pigments ont un rôle de filtre de la composante bleue de la lumière blanche et jouent le rôle d'antioxydant.

Ils sont contenus principalement dans les fruits et légumes, consommés crus car une cuisson excessive détruit ces molécules. On les trouve dans les choux, les épinards, la salade, les petits pois...

2.1.2.3. Les acides gras polyinsaturés oméga-3

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) se décomposent en deux familles : les oméga-3 et les oméga-6, qui sont tous deux dits essentiels car notre organisme est incapable de les synthétiser. Ils doivent donc être apportés par notre alimentation quotidienne, qui couvre largement nos besoins en oméga-6 mais reste relativement pauvre en oméga-3. Le ratio oméga-6/oméga-3 est trop élevé dans la population occidentale, et un excès d'oméga-6 empêche l'utilisation optimale des oméga-3, car il existe un effet de compétition pour les enzymes qui sont communes à leur métabolisme. Un taux élevé d'oméga-6 peut donc expliquer une diminution de l'effet protecteur des oméga-3.

Dans la famille des oméga-3 il y a l'acide α -linoléique (ALA), qui est précurseur des oméga-3 à longue chaîne que sont l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Les principales sources alimentaires sont la chair des poissons gras (maquereau, sardine, hareng, saumon, thon), et les huiles végétales (colza, noix, soja et germe de blé).

La rétine est un tissu de l'organisme très riche en acides gras, qui sont les constituants essentiels des membranes cellulaires. Le DHA est particulièrement concentré au niveau des membranes des disques des articles externes des photorécepteurs, et il y exerce un triple rôle :

- un rôle structurel de maintien de la balance lipidique des segments externes de photorécepteurs ;
- un rôle fonctionnel dans les étapes de phototransduction ;
- un rôle protecteur impliqué dans la survie des cellules rétinienne (propriétés anti-apoptotiques, anti-inflammatoires et anti-thrombotique)

2.1.3. Les compléments alimentaires utilisés dans la DMLA

2.1.3.1. Indications

Les compléments alimentaires se prennent sur recommandation médicale bien qu'étant en vente libre en pharmacie, et leur indication dépend du degré d'atteinte de chaque œil (limiter le risque de bilatéralisation et/ou prévenir une transformation néovasculaire). De plus, il est du rôle du pharmacien de vérifier si le patient ne cumule pas plusieurs compléments alimentaires pouvant être à l'origine de surdosage.

2.1.3.2. Les doses utilisées dans les compléments alimentaires

Les doses utilisées dans les compléments alimentaires sont nettement inférieures à celles validées dans le rapport 8 de l'AREDS. En effet, en France, la loi fixe la nature des vitamines et minéraux entrant dans la composition des compléments alimentaires, ainsi que leurs doses journalières maximales. Le tableau suivant les présente (76).

Vitamines	Vitamine A	800µg
	Vitamine E	30mg (équivalent tocophérol)
	Vitamine C	180mg
Minéraux	Cuivre	2000µg
	Zinc	15mg
	Sélénium	50µg

Tableau 8: Dose journalière maximale (DJM) de quelques vitamines et minéraux entrant dans la composition des compléments alimentaires (76)

Dans la formulation validée par l'étude AREDS, la dose de vitamine C est de 500mg. Or, on voit que la législation impose une dose journalière maximale de 180mg. De la même façon pour le zinc, la dose dans l'étude AREDS-2 est de 25mg alors que la DJM est fixée à 15mg. Il est donc impossible pour les laboratoires de commercialiser la formulation AREDS et de ce fait, les compléments vitaminiques actuellement commercialisés ont une composition bien loin de celle validée scientifiquement. Il

faut donc être vigilant et critique sur les formulations et choisir celles qui s'en rapprochent le plus.

2.1.3.3. Les spécialités commercialisées

La plupart des spécialités actuellement commercialisées contiennent de la vitamine C, de la vitamine E, du zinc et des acides gras essentiels.

Afin de proposer une offre de plus en plus diversifiée, les laboratoires intègrent dans les formules de nouveaux composants. Le sélénium est retrouvé à la dose journalière maximale dans NaturOphta Macula® et Macula-Z®. C'est un constituant indispensable de certaines enzymes antioxydantes, permettant ainsi de jouer un rôle dans la lutte antiradicalaire. Le resvératrol, intégré dans la formulation de NutrofTotal®, est un polyphénol retrouvé dans la peau des grains de raisin et dans le vin. Il présente de nombreux arguments en faveur d'un effet protecteur cardiovasculaire : antioxydant, inhibe la peroxydation lipidique et protège contre la toxicité des LDL oxydés. NaturOphta Macula® contient des vitamines du groupe B. L'étude WAFAC a permis d'évoquer le rôle protecteur de ces vitamines, montrant une diminution statistiquement significative du risque de DMLA.

Le tableau présenté en annexe 6 compare la composition de quelques spécialités à visée oculaire utilisées dans la DMLA.

2.2. Les traitements anti-angiogéniques

2.2.1. L'angiogenèse et le « Vascular Endothelial Growth Factor »

L'angiogenèse, physiologique ou pathologique, requiert la coordination de systèmes de signalisation dont le plus important est celui du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et de ses récepteurs. La famille des VEGF comprend six membres : le VEGF-A, le VEGF-B, le VEGF-C, le VEGF-D et le VEGF-F et le PlGF (*Placenta Growth Factor*). Ce sont des glycoprotéines homodimériques jouant un rôle dans l'angiogenèse, la vasculogenèse et la lymphangiogenèse. Elles se

distinguent selon leurs propriétés biologiques et physiologiques ainsi que leurs affinités aux différents récepteurs VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3. (77)

Le VEGF-A a été identifié comme le facteur angiogénique majeur des cellules endothéliales, il est sécrété physiologiquement par l'épithélium pigmentaire rétinien et est nécessaire au maintien de la choriocapillaire. Lors d'une réaction inflammatoire ou d'hypoxie, le VEGF peut être surexprimé, et on a une activation de son récepteur le VEGFR-2, entraînant la perméabilité des vaisseaux, et une prolifération des cellules endothéliales. (77)

La voie prédominante dans l'angiogenèse de la DMLA est celle impliquant le VEGF-A et le VEGFR-1 ; les traitements anti-VEGF utilisés en ophtalmologie ont donc pour objectif de freiner cette voie.

2.2.2. Les molécules anti-VEGF

Les anti-VEGF, grâce à leur efficacité et leur bonne tolérance mises en évidence par les études cliniques, sont, à ce jour, le traitement de référence pour prévenir la baisse de l'acuité visuelle dans la DMLA exsudative rétrofovéolaire.

Dès que le diagnostic est posé par l'ophtalmologiste, les recommandations préconisent une instauration le plus précocement possible du traitement par anti-VEGF, quel que soit le niveau d'acuité visuelle initial, dans un délai inférieur à dix jours.

Plusieurs molécules antiangiogéniques, s'injectant par voie intravitréenne, sont disponibles sur le marché : deux possèdent une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la forme néovasculaire rétrofovéolaire de la DMLA, une fait l'objet d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) depuis Mars 2015, et une dernière a récemment été abandonnée.

2.2.2.1. Ranibizumab (Lucentis®)



2.2.2.1.1. Statut et indication

Le ranibizumab, commercialisé sous le nom de Lucentis® par le laboratoire Novartis®, dispose depuis 2007 d'une AMM dans le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en administration intravitréenne exclusivement. La commission de la transparence de la HAS a évalué le service médical rendu (SMR) de Lucentis® important ainsi qu'une amélioration du service médical rendu important (ASMR II).

C'est un médicament d'exception dont la prescription et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en ophtalmologie. Deux spécialités sont actuellement commercialisées : Lucentis® 10mg/ml solution injectable en seringue préremplie et Lucentis® 10mg/ml solution injectable en flacon. Ces deux présentations sont à conserver au réfrigérateur, entre +2° et +8°C ; une conservation à température ambiante pendant 24 heures maximum est possible. (78)

2.2.2.1.2. Molécule et mécanisme d'action

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF-A. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'*Escherichia coli*. Le ranibizumab se lie avec une haute affinité à tous les isoformes du VEGF-A, empêchant ainsi la liaison du VEGF-A à ses récepteurs (VEGF-R1 et -R2). Son faible poids moléculaire (48kD) favorise sa pénétration à travers les couches rétinienne suite à l'injection intravitréenne. Sa demi-vie d'élimination vitréenne moyenne est d'environ 9 jours. Sa demi-vie d'élimination systémique est faible, environ 2 heures, ce qui est recherché puisqu'en ophtalmologie, l'effet doit être local.

2.2.2.1.3. Les études cliniques prospectives

L'efficacité ainsi que la tolérance du ranibizumab ont été évaluées dans trois études cliniques de phase III, présentées ci-dessous.

MARINA (*Minimally classic/occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In the Treatment of Neovascular AMD*) est une étude pivot, randomisée, en double insu, d'une durée de 24 mois, incluant 716 patients âgés d'au moins 50 ans et présentant dans l'œil étudié une DMLA avec des néovaisseaux choroïdiens occultes.

Les patients ont été répartis de la façon suivante :

- 238 ont reçu une IVT mensuelle de ranibizumab à 0,3mg ;
- 240 ont reçu une IVT mensuelle de ranibizumab à 0,5mg ;
- 238 ont reçu une injection simulée.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres (échelle EDTRS) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois par rapport à la mesure initiale.

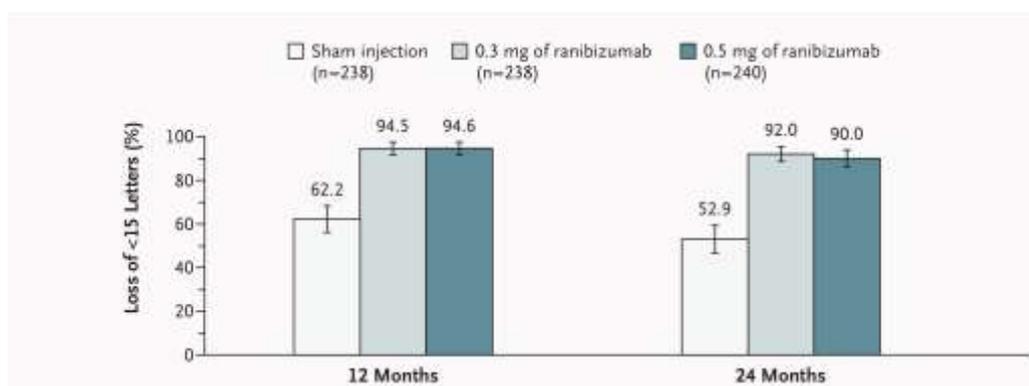


Figure 25: Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport à l'acuité visuelle de référence à 12 et à 24 mois (79)

A 12 mois, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres sur l'échelle EDTRS était significativement plus important dans le groupe ranibizumab (94,5% pour la dose de 0,3mg et 94,6% pour la dose de 0,5mg) que pour les injections simulées (62,2%). Cette différence s'est maintenue et a été confirmée après 24 mois. (79) Le ranibizumab a donc montré son efficacité (versus injections simulées) sur la stabilisation de l'acuité visuelle dans le traitement des néovaisseaux occultes de la DMLA exsudative.

L'étude **ANCHOR** (*Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CNV in AMD*) est une étude de phase III, randomisée en double insu, d'une durée de 24 mois, ayant pour objectif de montrer la non-infériorité du traitement par ranibizumab à 0,3mg ou 0,5mg en injection intravitréenne par rapport à la thérapie photodynamique utilisant la vertéporfine (tous les trois mois si nécessaire pendant 12 mois) chez des patients présentant une DMLA rétrofovéolaire avec des NVC à prédominance visible.

Cette étude a inclus 423 patients, répartis de la façon suivante:

- soit une IVT mensuelle de ranibizumab à 0,3mg et une PDT simulée si nécessaire tous les 3 mois (n=140);
- soit une IVT mensuelle de ranibizumab à 0,5mg et une PDT simulée si nécessaire tous les 3 mois (n=140) ;
- soit une photothérapie dynamique par vertéporfine tous les 3 mois si nécessaire et une IVT simulée (n=143).

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres d'acuité visuelle (échelle EDTRS) à la mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée à 12 mois.

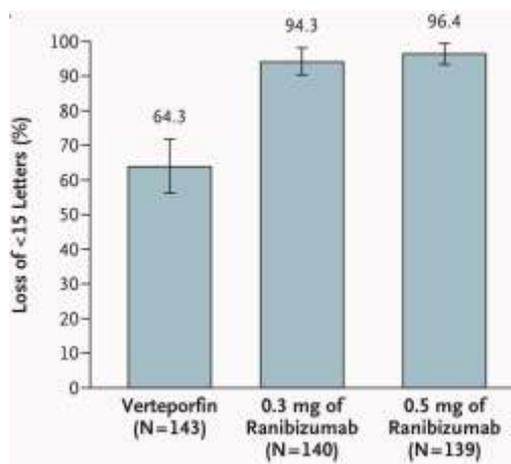


Figure 26 : Pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres par rapport à l'acuité visuelle de référence à 12 mois. (80)

A 12 mois, les résultats ont montré la supériorité du ranibizumab quelque soit la dose par rapport à la vertéporfine, pour le traitement des NVC à prédominance visible : en effet, le pourcentage de patients ayant perdu moins de 15 lettres était de 94,3% avec le ranibizumab 0,3mg, 96,4% avec le ranibizumab 0,5mg et 64,3% avec la vertéporfine. (81)

L'étude **PIER** est une étude clinique de phase III, prospective randomisée et en double aveugle, menée aux Etats-Unis et incluant 184 patients. Son but était d'évaluer un rythme d'injection plus espacé que celui des études pivots. Elle a comparé le ranibizumab 0,3mg et 0,5mg à des injections simulées chez des patients ayant des NVC rétrofovéolaires de tous types (prédominance visible, prédominance occulte et occulte) secondaires à une DMLA exsudative.

Les patients ont été randomisés de la façon suivante :

- soit une IVT mensuelle de ranibizumab 0,3mg pendant 3 mois puis des injections trimestrielles pendant 21 mois (n=60) ;
- soit une IVT mensuelle de ranibizumab 0,5mg pendant 3 mois puis des injections trimestrielles pendant 21 mois (n=61) ;
- soit des injections simulées selon le même schéma (n=63).

Les résultats ont été analysés à 12 et 24 mois.

	PIER	MARINA	ANCHOR	
	Ranibizumab 0,5mg	Ranibizumab 0,5mg	Ranibizumab 0,5mg	PDT
Gain d'acuité visuelle à un an	- 0,2 lettres	7,2 lettres	11,3 lettres	9,5 lettres
Gain d'acuité visuelle à 2 ans	-2,3 lettres	6,6 lettres	10,7 lettres	9,8 lettres

Tableau 9 : Résultats comparatifs en gain d'acuité visuelle entre les études PIER, MARINA et ANCHOR

Le schéma d'injections trimestrielles utilisé dans l'étude PIER ne retrouvait pas un gain d'acuité visuelle similaire aux autres études de phase III (MARINA et ANCHOR) ayant un rythme d'injection mensuel. Cette étude n'est pas en faveur d'un schéma d'injections trimestrielles. Au contraire, les résultats à 24 mois (étude PIER 2), après réalisation d'un schéma croisé de trimestriel à mensuel est en faveur d'un meilleur gain d'acuité visuelle lors d'une injection tous les mois. (82,83)

2.2.2.1.4. Les études comparatives

D'autres études ont été menées afin de comparer l'efficacité, la tolérance et les schémas thérapeutiques du ranibizumab et du bevacizumab.

L'étude américaine **CATT (84)** (*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*), incluant 1208 patients au départ et d'une durée de deux ans, est une étude multicentrique, prospective, en simple insu, de non-infériorité, qui a comparé l'efficacité du bevacizumab et le ranibizumab en injection

mensuelle ou en PRN (*Pro Re Nata*, c'est-à-dire *au besoin*, en présence de signes d'activité de la maladie).

Cette étude comportait donc quatre bras, répartis de la façon suivante :

- groupe 1 : IVT mensuelle de ranibizumab 0,5mg (n=284);
- groupe 2 : IVT de ranibizumab 0,5mg à la demande (n=285) ;
- groupe 3 : IVT mensuelle de bevacizumab 1,25mg (n=265) ;
- groupe 4 : IVT de bevacizumab 1,25mg à la demande (n=271).

	MENSUEL		A LA DEMANDE (PRN)		p
	Ranibizumab (n=284)	Bevacizumab (n=265)	Ranibizumab (n=285)	Bevacizumab (n=271)	
Variation moyenne d'AV (nombre de lettres)	8,5 +/- 14,1	8,0 +/- 15,8	6,8 +/- 13,1	5,9 +/- 15,7	-
Nombre moyen d'IVT	11,7 +/- 1,5	11,9 +/- 1,2	6,9 +/- 3,0	7,7 +/- 3,5	< 0,001

Tableau 10 : Résultats de l'étude CATT à un an

L'analyse des résultats de l'étude CATT à un an montre la non-infériorité du bevacizumab par rapport au ranibizumab en terme de variation moyenne d'acuité visuelle, quelque soit le schéma de traitement, avec un gain supérieur pour le rythme mensuel, au prix d'un nombre d'IVT plus élevé.

Au terme de la première année, le protocole de l'étude imposait un changement de schéma thérapeutique. Les patients traités mensuellement ont subi une seconde randomisation et passaient sans changer de molécule, soit à un schéma à la demande, soit gardaient un rythme d'injection mensuel. Ceux qui recevaient le schéma à la demande la première année ont conservé le même schéma thérapeutique la seconde année.

	MENSUEL		A LA DEMANDE (PRN)		p
	Ranibizumab (n=134)	Bevacizumab (n=129)	Ranibizumab (n=264)	Bevacizumab (n=251)	
Variation moyenne d'AV (nombre de lettres) par rapport au	8,8 +/- 15,9	7,8 +/- 15,5	6,7 +/- 14,6	5 +/- 17,9	-

départ				
--------	--	--	--	--

Tableau 11 : Résultats de l'étude CATT à 2 ans, chez les patients ayant gardé le même schéma thérapeutique pendant les deux années.

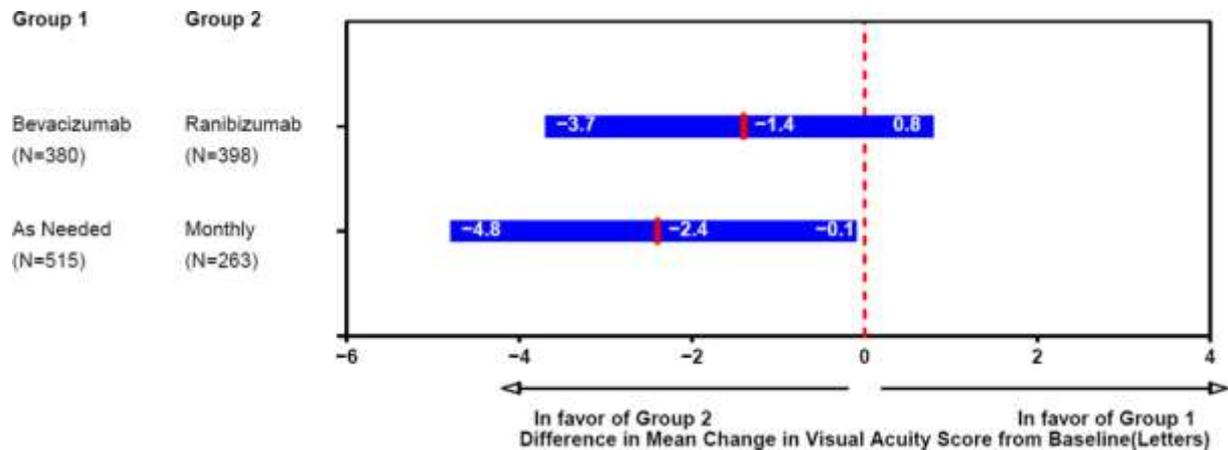


Figure 27 : Patients traités avec le même régime pendant deux ans : différence entre les acuités visuelles moyennes à deux ans. (Figure 3 de l'étude CATT à 2 ans)

Parmi les patients qui n'avaient pas changé de schéma thérapeutique durant les deux années de l'étude, les gains d'acuité visuelle étaient similaires pour les deux molécules (-1,4 IC95% (-3,7, 0,8)).

Quelque soit la molécule, seul le rythme d'injection mensuel a montré une amélioration de l'acuité visuelle moyenne (-2,4 IC95% (-4,8, -0,1)).

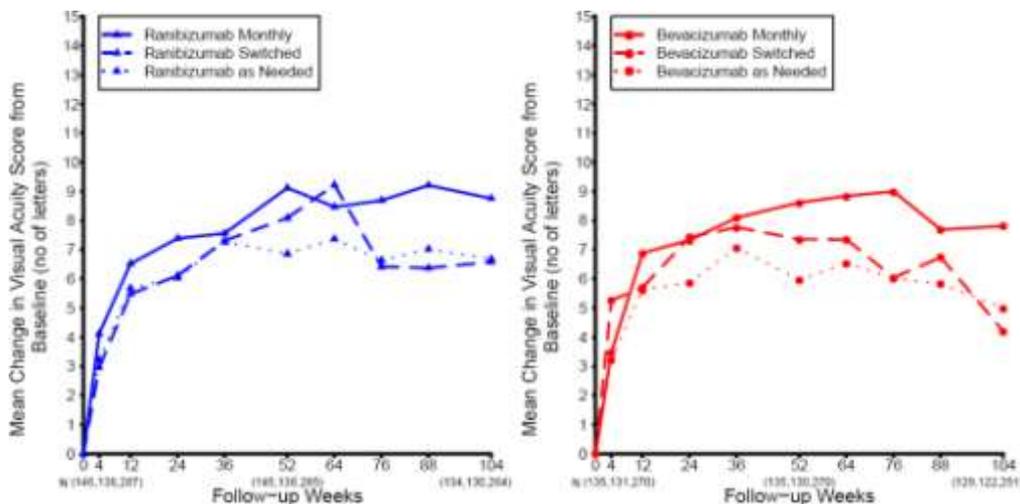


Figure 28 : Variation moyenne de l'acuité visuelle dans l'étude CATT à 2 ans. (Figure 6 de l'étude CATT à 2 ans)

Chez les patients randomisés de nouveau au terme de la première année de l'étude, on constate que ceux qui ont « switchés » du régime mensuel au régime PRN ont eu

une baisse moyenne de l'acuité visuelle plus importante à deux ans que les patients ayant conservés le régime mensuel durant les deux années de l'étude.

Table 4
Adverse Events within 2 Years of Enrollment

Adverse Event Type	Ranibizumab N=599		Bevacizumab N=586		p [§]
	n	(%)	n	(%)	
Systemic Serious					
Death-all causes	32	(5.3)	36	(6.1)	0.62
Arteriothrombotic events	28 [±]	(4.7)	29	(5.0)	0.89
Nonfatal stroke	8	(1.3)	8	(1.4)	1.00
Nonfatal myocardial infarction	9	(1.5)	7	(1.2)	0.80
Vascular death	12	(2.0)	14	(2.4)	0.70
Venous thrombotic events	3	(0.5)	10	(1.7)	0.054
Hypertension	3	(0.5)	4	(0.7)	0.72
One or more serious adverse events	190	(31.7)	234	(39.9)	0.004

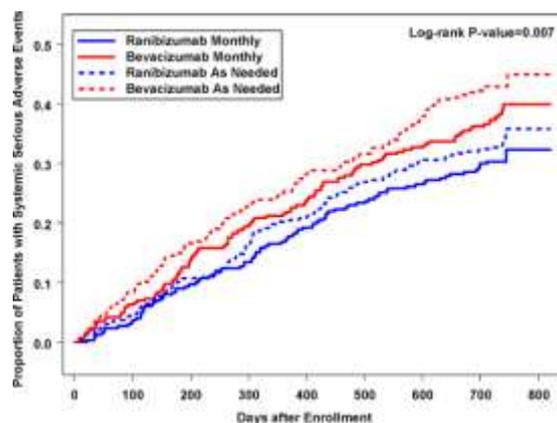


Figure 29 : Effets indésirables à deux ans et taux cumulé de patients ayant au moins un effet indésirable systémique grave. (Table 4 et Figure 8 de l'étude CATT à 2 ans)

Concernant la tolérance, cette étude confirme le bon profil local des anti-VEGF, avec un taux d'endophtalmie bas (0,7% ranibizumab ; 1,2% bevacizumab). La proportion de patients décédés et d'accidents thromboemboliques artériels était similaire dans les deux groupes, alors qu'elle était plus importante pour le bevacizumab (1,7%) que le ranibizumab (0,5%) pour les accidents thrombotiques veineux malgré une significativité statistique limite ($p=0,054$). On observe également un pourcentage plus élevé d'effets indésirables graves dans le groupe bevacizumab (39,9%) que dans le groupe ranibizumab (31,7%) (RR ajusté 1,30 IC 95% (1,07-1,57 ; $p=0,009$)). Cependant, les auteurs soulignent de façon non explicite que le nombre le plus élevé de patients ayant développé une atrophie géographique est retrouvé avec le ranibizumab en schéma mensuel (25,8%) par rapport au bevacizumab PRN (12,9%) ($p=0,007$).

En conclusion, l'étude CATT a permis de montrer la non-infériorité en terme de variation d'acuité visuelle de l'Avastin® par rapport au Lucentis® sur une période de deux ans. Le traitement à la demande, qu'il soit débuté à l'initiation de l'étude ou après un an de traitement mensuel, semble moins efficace que le traitement mensuel.

L'étude française **GEFAL (85)** (*Groupe d'évaluation français Avastin versus Lucentis*) est une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double insu, de non-infériorité, ayant comme objectif principal de comparer l'efficacité du

bevacizumab par rapport au ranibizumab, sur une période douze mois, sur l'acuité visuelle des patients (501 inclus dans l'étude) atteints de DMLA néovasculaire.

A un an, le traitement par bevacizumab n'était pas inférieur à celui par ranibizumab, le nombre moyen d'injections était similaire, l'épaisseur maculaire avait diminué de façon comparable avec les deux traitements. Ces résultats confirment donc à nouveau la non-infériorité du bevacizumab sur l'efficacité clinique par rapport au ranibizumab.

2.2.2.1.5. Schéma d'administration – posologie

En pratique, la phase d'induction du traitement comporte une injection intravitréenne de 0,5mg (soit 0,05ml) une fois par mois pendant trois mois, complétée par une phase de suivi au cours de laquelle le patient sera examiné (mesure de l'acuité visuelle par EDTRS, examen du fond d'œil, et OCT). Il est recommandé de faire à nouveau une injection de ranibizumab s'il persiste des signes d'activité de la lésion néovasculaire (présence de liquide intrarétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire, hémorragie au fond d'œil). (78) Les rythmes de réinjection seront développés ultérieurement, car actuellement cohabitent plusieurs stratégies thérapeutiques.

2.2.2.1.6. Effets indésirables et contre-indications

Le ranibizumab présente une très bonne tolérance qui a été soulignée dans l'ensemble des études. Les principaux effets secondaires sont mineurs, à type de douleurs oculaires, d'hémorragies conjonctivales, de corps flottants vitréens, d'élévation transitoire de la pression intraoculaire, d'hyperhémie oculaire. Les effets secondaires graves tels que l'endophtalmie, le décollement de rétine, les déchirures rétinienne et la cataracte traumatique, sont liés à la procédure d'injection et restent rares. Les patients doivent être informés des symptômes de ces effets indésirables potentiels et ils sont conviés à consulter leur ophtalmologiste en urgence devant toute douleur oculaire accrue, toute vision trouble persistante ou diminuée, toute augmentation de la sensibilité à la lumière.

Le ranibizumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, en cas d'infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée et en cas d'inflammation oculaire sévère.

2.2.2.2. Aflibercept (Eylea®)



2.2.2.2.1. Statut et indication

Face au traitement de référence représenté par le ranibizumab, une nouvelle molécule, le VEGF-Trap ou aflibercept (Eylea®), commercialisé par les laboratoires Bayer®, a reçu une AMM en France récemment, en novembre 2012. Cependant, il n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, absence de progrès thérapeutique) par rapport à Lucentis®.

Eylea® est indiqué en première intention dans le traitement chez l'adulte de la forme néovasculaire rétrofovéolaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge, au même titre que Lucentis®.

C'est un médicament d'exception dont la prescription est réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Eylea® 40mg/ml se présente sous forme de solution injectable en flacon ou en seringue préremplie. Les modalités de conservation sont identiques à celles de Lucentis®.

2.2.2.2.2. Molécule et mécanisme d'action

Il s'agit d'une protéine de fusion soluble, constituée de fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de types 1 et 2 du VEGF humain associés à un fragment Fc de l'IgG1 humaine. Cette molécule agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A, VEGF-B et au PlGF, avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels. Ainsi, on inhibe la liaison du substrat sur son récepteur et l'activation de ces derniers. (86)

2.2.2.2.3. Les études pivots

Le programme **VIEW** (*VEGF Trap-Eye : Investiagtion of Efficacy and Safety in Wet AMD*) comprend deux essais cliniques de phase III randomisés et en double insu, visant à évaluer la non-infériorité de l'aflibercept par rapport au traitement de référence, le ranibizumab. L'étude VIEW1 a été menée aux Etats-Unis et au Canada et incluait 1217 patients ; l'étude VIEW2 a été effectuée en Europe, en Asie, en Australie, et en Amérique latine et incluait 1240 patients. Pour les deux études, il s'agissait de tester deux dosages de l'aflibercept (0,5 et 2mg) et deux fréquences d'administration (toutes les quatre et huit semaines). (87)

Les patients étaient randomisés en quatre bras :

- Groupe 1 : aflibercept 2mg, toutes les 4 semaines (2q4) ;
- Groupe 2 : aflibercept 0,5mg, toutes les 4 semaines (0,5q4) ;
- Groupe 3 : aflibercept 2mg, toutes les 8 semaines après une phase d'induction de trois injections (2q8);
- Groupe 4 (groupe contrôle) : ranibizumab 0,5mg, toutes les 4 semaines (0,5q4).

Pendant les 48 premières semaines, les patients ont suivi ce rythme d'injection ; puis de la 48^{ème} à la 96^{ème} semaine, les patients ont été injectés selon un mode PRN (*Pro re nata, au besoin*), avec au minimum une IVT tous les 3 mois.

Le critère principal de jugement, évalué à 52 semaines, était la proportion de patients ayant maintenu leur meilleure acuité visuelle corrigée (soit une perte inférieure à 15 lettres EDTRS) par rapport à l'inclusion.

	VIEW 1				VIEW 2			
	Aflibercept		Ranibizumab		Aflibercept		Ranibizumab	
	2q4	0,5q4	2q8	0,5q4	2q4	0,5q4	2q8	0,5q4
Nombre de patients	304	301	301	304	309	296	306	291
Gain moyen de l'AV (EDTRS) à 1 an	10,9	6,9	7,9	8,1	7,6	9,7	8,9	9,4

Tableau 12 : Résultats à un an des études VIEW 1 et VIEW 2 : gain moyen de l'acuité visuelle

Les résultats à un an concernant le critère de jugement principal montre la non-infériorité du VEGF-Trap par rapport au ranibizumab.

	Gain moyen de l'AV (EDTRS) par rapport à l'inclusion			
	Aflibercept			Ranibizumab
	2q4	0,5q4	2q8	0,5q4
52^{ème} semaine	9,3	8,3	8,4	8,7
96^{ème} semaine	7,6	6,6	7,6	7,9

Tableau 13 : Résultats sur les deux années en terme d'acuité visuelle (analyse intégrée des études VIEW 1 et VIEW 2 (88))

On note que le gain d'acuité visuelle à la 96^{ème} semaine par rapport à l'inclusion est moindre que celle à la 52^{ème} semaine, et ce dans les quatre groupes. En effet, le passage du traitement proactif vers le traitement réactif ne préserve pas le gain d'acuité visuelle chez tous les patients.

En conclusion, les études VIEW1 et VIEW2 ont montré la non-infériorité de l'aflibercept (2mg tous les deux mois après une phase d'induction de trois injections) par rapport au ranibizumab (0,5mg tous les mois) concernant l'acuité visuelle. Les deux molécules présentent de plus un profil de tolérance comparable. (89)

2.2.2.2.4. Schéma d'administration - Posologie

La dose recommandée d'Eylea® est de 2mg d'aflibercept, soit 50 microlitres. Selon le laboratoire Bayer®, Eylea® sera injecté une fois par mois pendant trois mois suivi d'une injection tous les deux mois, pendant la première année de traitement. Une visite de suivi devra être faite avant chaque injection mais il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections. Après les douze premiers mois de traitement, l'intervalle de temps entre les injections peut être espacé, selon les résultats visuels et anatomiques du patient. Le calendrier de suivi sera alors déterminé par l'ophtalmologiste, les visites pouvant être plus rapprochées que les injections.

2.2.2.2.5. Effets indésirables et contre-indications

Eylea® fait l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR), ce qui permet d'identifier rapidement les nouvelles données relatives à la sécurité. Tous les professionnels de santé sont amenés à déclarer tout effet indésirable suspecté.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont de nature oculaire : diminution de l'acuité visuelle, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire.

Eylea® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'aflibercept (substance active) ou à tout excipient entrant dans la composition du médicament, en cas d'infection oculaire ou périoculaire active ou suspecté, et en cas d'inflammation intraoculaire sévère active.

2.2.2.3. Bevacizumab (Avastin®)

2.2.2.3.1. Statut et indication

Le bevacizumab est un médicament antinéoplasique intraveineux à usage hospitalier, dont la prescription est réservée aux spécialistes en oncologie. Il dispose d'une AMM en France depuis janvier 2005 uniquement dans le traitement de pathologies tumorales ; cependant, il est utilisé hors AMM dans de nombreuses pathologies néovasculaires ophtalmologiques (néovascularisation choroïdienne, néovascularisation rétinienne, ou glaucome néovasculaire).

2.2.2.3.2. Molécule et mécanisme d'action

Le bevacizumab (Avastin®), est un anticorps monoclonal de souris humanisé, produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Il se lie à tous les isoformes du VEGF-A, inhibant ainsi la liaison aux récepteurs R-1 et R-2 à la surface des cellules endothéliales. Son poids moléculaire est de 149kD, soit environ trois fois celui du ranibizumab, et son affinité pour le VEGF est moindre. Du fait de son mode d'action proche des autres anti-VEGF, le bevacizumab constitue une alternative thérapeutique intéressante.

2.2.2.3.3. Controverse: Avastin® et DMLA en 2015

En France, une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) est élaborée par l'ANSM, afin d'encadrer la prescription d'une spécialité pharmaceutique

disposant d'une AMM en France, dans une indication ou dans des conditions d'utilisation non conforme à son AMM, dès lors que le rapport bénéfice/risque est présumé favorable, et qu'il existe un besoin thérapeutique. (90)

Le 30 décembre 2014 est paru un décret visant à modifier les règles relatives à l'élaboration des RTU. A l'origine, le mécanisme dérogatoire des RTU permettait l'accès hors AMM à des molécules en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles. Ce décret, pris en application de la loi de financement rectificative de la sécurité sociale du 8 août 2014, autorise désormais la prescription de médicaments hors AMM « *en l'absence d'une spécialité ayant le même principe actif, la même forme pharmaceutique et le même dosage, disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées* ». (91) Ce décret élargit ainsi la possibilité d'un médicament ayant déjà une AMM dans une indication à en obtenir une autre dans le cadre d'une RTU (ce qui est ici le cas pour Avastin®).

Le 19 mars 2015, la commission bénéfice/risque de l'ANSM rend un avis favorable pour une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de l'Avastin® dans le traitement de la DMLA exsudative uniquement. Le texte prévoit le maintien de la réserve hospitalière du médicament, les reconditionnements étant effectués dans des pharmacies à usage intérieur disposant de hotte dédiée, non utilisée pour d'autres chimiothérapies. La stabilité de la préparation est limitée à 24 heures.

Le texte de la RTU stipule que le prescripteur doit informer le patient du cadre hors AMM de la prescription, des risques encourus et contraintes et/ou bénéfices liés au médicament, et lui remettre une note d'information. Il prévoit également des fiches de suivi médical qui seront complétées par le prescripteur. (92)

La RTU est publiée sur le site de l'ANSM le 25 juin 2015, au Journal Officiel le 27 août et elle prend effet à partir du 1^{er} septembre, pour une durée de 3 ans, renouvelable selon les données d'efficacité et de sécurité. L'activité réelle est déclarée aux Hospices civils de Lyon, et on dénombre 121 déclarations pour les mois de septembre et octobre 2015.

Du point de vue économique, il est certain que des contraintes budgétaires pèsent sur le budget de l'Etat et qu'il est nécessaire de trouver des sources d'économie. Le coût d'une IVT de ranibizumab est supérieur d'environ 80% au coût d'une IVT de

bevacizumab. Le montant du GHS (Groupe Homogène de Séjours) incite les dirigeants des structures hospitalières à favoriser l'utilisation de bevacizumab.

Coût pour une IVT de bevacizumab	Coût pour une IVT de ranibizumab
Seringue de bevacizumab : 10€	Médicament : 720€, 500€ en vrai
GHS temporaire pour les IVT de bevacizumab (GHS9616) : 389€	Forfait SE2 : 60€
Minoration de 40€	Acte IVT (BGLB001) : 83,60€
Total : 359€	Total : 643,60€ (+/- dépassement d'honoraires pour l'IVT)

Tableau 14 : Détails du coût des IVT de bevacizumab et ranibizumab. (Congrès R.O.I Lyon décembre 2015)

Le laboratoire Roche, qui commercialise l'Avastin®, a été sollicité par l'ANSM afin de mettre en place la RTU, de la gérer et d'en assumer la responsabilité. Fin juin 2015, le laboratoire réitère son opposition à l'utilisation du bevacizumab dans le traitement de la DMLA exsudative, arguant l'existence d'autres alternatives thérapeutiques disposant d'une AMM ainsi qu'une galénique non adaptée nécessitant une reconstitution pour un usage intravitréen. (93) Fin août 2015, Roche demande aux autorités d'assumer la responsabilité de la RTU, la considérant contraire à l'intérêt des patients.

En parallèle, Roche a lancé deux recours : l'un contre le décret du 30 décembre 2014 relatif au nouveau régime des RTU (il conteste ce décret qui élargit les cas d'utilisation d'un médicament en dehors de son champ d'AMM bien que des alternatives thérapeutiques existent); l'autre contre l'ANSM pour la mise en place de la RTU d'Avastin® dans la DMLA. Le 15 septembre a eu lieu l'audience publique de Roche et du ministère de la santé devant le conseil d'état. Le 21 septembre, le conseil d'état a rejeté en référé la demande de suspension de la RTU de l'Avastin®. (94)

2.2.2.4. Pegaptanib de sodium (Macugen®)

Le pegaptanib est le premier anti-VEGF ayant eu l'AMM en France en 2006 dans la DMLA exsudative. Il se lie à l'isoforme 165 du VEGF-A. Depuis l'avènement du Lucentis® et plus récemment de l'Eylea®, le pegaptanib n'est plus utilisé, d'où l'arrêt de sa commercialisation en octobre 2014. (95)

2.2.3. Réglementation et technique de l'injection intravitréenne (49)

2.2.3.1. Réglementation

L'essor récent des anti-VEGF dans la prise en charge des pathologies rétinienne a conduit à l'élaboration de « Bonnes Pratiques d'Injection intravitréenne » par l'ANSM en janvier 2011. Les principales recommandations sont les suivantes : l'injection intravitréenne est réalisée en externe, en établissement de santé ou au cabinet médical, par un ophtalmologiste. Il est recommandé de ne pas injecter simultanément dans les deux yeux le même jour. Cependant, dans des cas exceptionnels, une injection dans chaque œil peut être réalisé le même jour, à condition de renouveler pour chaque œil la totalité du matériel utilisé. Pour des raisons d'asepsie optimale, l'IVT se pratique dans une salle dédiée répondant aux caractéristiques suivantes : équipement minimal de la pièce, présence d'un distributeur à solution hydro-alcoolique, d'un conteneur à DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux), du matériel d'urgence de réanimation en cas de réactions anaphylactiques.

2.2.3.2. Précautions avant injection

Il est indispensable d'informer le patient sur les bénéfices et les risques potentiels liés à la procédure d'administration du médicament et au médicament lui-même. Une fiche spécifique explicative lui est remise pour information et obtention de son consentement (cf. Annexe 5). L'ophtalmologiste recherche toute infection oculaire ou périoculaire qui contre-indiquerait l'IVT. Il est également demandé au patient de ne pas se maquiller les yeux ainsi que le visage le jour de l'injection. Une

antibioprophylaxie topique pré-IVT peut être effectuée mais elle n'est pas systématique.

2.2.3.3. Préparation à l'injection et technique d'injection

Le patient revêt une sur-blouse propre à usage unique et une charlotte. L'opérateur, ainsi que son assistant, portent également une charlotte, une blouse propre et un masque, puis il procède à un lavage chirurgical des mains avant de mettre des gants chirurgicaux stériles.

Le patient reçoit une goutte d'anesthésique local (oxybuprocaine ou tétracaïne), puis sa surface périoculaire est nettoyée avec de la povidone iodée scrub, rincée au sérum physiologique et séchée à l'aide de compresses stériles. La table opératoire est préparée dans des conditions d'asepsie rigoureuse : mise en place d'un champ stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de cotons-tiges, de compresses. Puis, un deuxième badigeon est réalisé avec de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5%, ainsi qu'une instillation sur la conjonctive. Après 2 minutes de contact, on rince au sérum physiologique. L'opérateur prépare alors la seringue, et met en place un champ stérile isolant l'œil du patient puis d'un blépharostat, de façon à limiter les risques de contact entre le bord libre des paupières ou des cils et l'aiguille. L'injection se fait lentement, à environ 4mm du limbe, ou à 3,5mm chez les pseudophakes. Le retrait de l'aiguille s'effectue lentement et on applique un coton-tige afin d'éviter les reflux. Enfin, l'administration d'un antibiotique local en post-injection immédiat est recommandée.



Figure 30 : Réalisation d'une injection intravitréenne (96)

2.2.3.4. Surveillance post-IVT

Après l'injection, il est indispensable de vérifier la conservation d'une perception lumineuse dans l'œil injecté, et de surveiller cliniquement le patient quelques minutes, compte tenu des rares cas de chocs anaphylactiques suivant une IVT. Il n'est pas nécessaire d'appliquer un pansement oculaire, et une antibiothérapie locale pendant quelques jours est débattue. Il convient aussi d'informer le patient sur les signes et les symptômes évocateurs (fortes douleurs, rougeur, baisse de l'acuité visuelle) de complications possibles pouvant nécessiter une prise en charge urgente, et lui remettre une liste de numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence.

A l'officine, il est important que le pharmacien rappelle au patient la bonne hygiène des mains à avoir lors de la manipulation des paupières et de l'instillation des collyres. De plus, le pharmacien peut être confronté à une demande spontanée au comptoir formulée comme une sensation de « grain de sable » suite à l'IVT ; il s'agit d'une altération transitoire de la surface oculaire liée à l'utilisation de la Bétadine®. On peut alors conseiller des mouillants afin de soulager le patient.

2.2.4. La tolérance aux anti-VEGF

La tolérance aux anti-VEGF est une donnée clinique à ne pas négliger, d'autant plus que les patients traités sont âgés, et présentent bien souvent des comorbidités. De plus, il est indispensable de séparer les effets indésirables liés à l'injection des effets liés au produit injecté.

A ce jour, aucune étude publiée ne démontre un risque accru d'accidents thromboemboliques en cas d'injections intravitréennes répétées, et quel que soit le produit injecté. Le prescripteur doit néanmoins rester vigilant sur la survenue d'effets indésirables graves oculaires ou systémiques.

2.2.5. Les critères de suspension et d'arrêts définitifs des antiangiogéniques

Il y a suspension temporaire du traitement par anti-VEGF lorsque les lésions néovasculaires sont inactives, c'est-à-dire en cas d'absence de diffusion sur l'angiographie à la fluorescéine et de réapparition ou d'aggravation des signes à l'OCT, si on n'observe pas d'augmentation de la taille de la lésion, pas de nouvelle hémorragie, pas d'exsudats, pas de baisse visuelle liée à l'activité des néovaisseaux.

On peut aussi suspendre le traitement suite à la survenue d'un effet indésirable lié à la procédure d'injection (endophtalmie, décollement de rétine, inflammation sévère) ou au médicament.

Il y a arrêt définitif du traitement par anti-VEGF en cas de réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie, de signes de détérioration de la lésion malgré un traitement bien conduit, en cas d'une diminution de l'acuité visuelle de plus de 30 lettres EDTRS comparée à l'acuité visuelle de base ou à la meilleure acuité visuelle notée depuis le début du traitement (inefficacité du traitement, effet indésirable) et en cas de meilleure acuité visuelle corrigée inférieure à 15 lettres EDTRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives.

2.2.6. Les schémas thérapeutiques dans la DMLA exsudative (97,98)

Il n'est, à l'heure actuelle, plus nécessaire de démontrer l'efficacité des anti-VEGF dans la prise en charge de la DMLA exsudative. Les études pivots ont validé ce résultat avec un régime d'injection fixe mensuel, ce qui assurément entraîne de nombreux surtraitements. Compte tenu du mode d'administration que représente la voie intravitréenne, du coût de ces médicaments et afin de conserver les bénéfices apportés par ces molécules, il a été proposé différentes stratégies de traitement : les stratégies proactives et réactives. Cependant, de récentes études recommanderaient une approche plus personnalisée, qui emprunterait aux deux stratégies.

2.2.6.1. Définitions

2.2.6.1.1. Stratégie réactive

C'est une stratégie d'aval qui consiste à réagir après la constatation du problème ; c'est-à-dire après la récurrence néovasculaire. La stratégie la plus connue est la stratégie PRN (*Pro Re Nata, au besoin*). Des aménagements, qui témoignent des limites de la stratégie mère, ont été proposés : le PRN renforcé ou le PRN capé.

2.2.6.1.2. Stratégie proactive

C'est une stratégie d'amont qui consiste à agir avant l'apparition du problème ; c'est-à-dire avant l'apparition des signes de néovascularisation. Les régimes fixes, mensuels ou bimestriels, sont des régimes proactifs mais ils exposent aussi au risque de surtraitement, d'où un aménagement avec le mode « *Inject and Extend* ».

2.2.6.2. Les stratégies réactives

Au départ, le traitement d'induction repose sur une injection par mois pendant trois mois, avec une surveillance mensuelle basée sur les contrôles de l'acuité visuelle et du fond d'œil (rétinographie et OCT). En cas de baisse d'acuité visuelle, d'apparition d'une hémorragie rétinienne, d'apparition ou de réapparition d'une exsudation sous ou intra-rétinienne, on injecte alors de nouveau. C'est ce que l'on appelle la stratégie du PRN (*Pro Re Nata*). Cette stratégie amène de bons résultats lorsque la surveillance mensuelle est stricte, et que la réactivité dans l'application du traitement est bonne. Or, elle est difficile à mettre en pratique sur le plan organisationnel, autant pour l'ophtalmologiste que pour le patient. De plus, on peut rapidement accumuler des retards dans le suivi du patient, que ce soit entre la récurrence et la constatation de celle-ci, entre la constatation et l'injection du traitement, et enfin entre l'injection et la régression de la récurrence.

Des aménagements de cette stratégie ont donc été proposés, introduisant de ce fait un peu de proactif dans le réactif. Le PRN renforcé consiste à prendre en charge toute récurrence par l'injection de deux ou trois injections mensuelles d'anti-VEGF et le PRN capé consiste en la réalisation systématique d'une injection trimestrielle d'anti-VEGF même en l'absence de récurrence.

2.2.6.3. Les stratégies proactives : stratégies fixes et « inject and extend »

Lors d'un régime fixe, après une phase d'induction comprenant trois injections mensuelles, celles-ci sont maintenues tous les mois ou tous les deux mois. L'injection est donc réalisée systématiquement à chaque visite, même en l'absence de récurrence. Outre le fait d'un surtraitement possible, le blocage prolongé de l'activité du VEGF pourrait être délétère car ce facteur n'a pas un rôle unique dans

l'angiogenèse mais intervient aussi dans d'autres processus comme la neuroprotection. Des études alertent sur le fait qu'une inhibition prolongée de l'activité du VEGF conduirait à une atrophie chorio-rétinienne chez l'animal et chez l'homme.

La stratégie « *inject and extend* » repose sur le même traitement d'induction, à savoir une injection mensuelle pendant trois mois. Puis, six semaines après la dernière injection a lieu une visite où l'acuité visuelle, un fond d'œil et un OCT sont réalisés. Une injection d'anti-VEGF est systématiquement faite. Puis, l'intervalle avec la prochaine visite sera majorée ou minorée de deux semaines selon qu'une récurrence a été ou non constatée avec les examens complémentaires. En absence de récurrence, il y a alors un espacement progressif des visites avec un intervalle maximum entre deux visites de douze semaines.

2.2.6.4. L'intervalle propre de récurrence

Docteur I. Mantel a apporté une donnée d'importance dans la définition des stratégies thérapeutiques, l'intervalle propre de récurrence. Elle a démontré la grande prédictibilité intra-individuelle de l'intervalle de récurrence néovasculaire la première année en prouvant que l'intervalle de première récurrence était corrélé aux intervalles ultérieurs de récurrences. (99) Il est donc judicieux de tenir compte de ces données afin de choisir le schéma thérapeutique le plus adapté à chaque patient.

<u>Phase d'induction</u> : 3 injections mensuelles	
<u>Phase d'évaluation</u> : PRN mensuel strict pendant 3 mois (<i>déterminer un intervalle propre de récurrence</i>)	
<u>Phase d'entretien</u>	
Intervalle de récurrence court : <u>proactif</u> <i>« Inject and extend »</i> si compréhension bonne ou <i>Régime fixe</i> si compréhension moindre	Intervalle de récurrence long : <u>réactif</u> <i>PRN personnalisé</i>

Figure 31: Arbre décisionnel - Intervalle propre de récurrence

2.2.6.5. L'étude HARBOR

L'étude **HARBOR (100)** est une étude randomisée, prospective, d'une durée de 24 mois, comprenant une large cohorte de 1098 patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du ranibizumab à deux dosages (0,5mg et 2mg) dans le traitement de la DMLA néovasculaire selon un régime mensuel et à la demande (PRN). Les critères d'inclusion des patients étaient : être âgé d'au moins 50 ans, avoir une meilleure acuité visuelle entre 20/40 et 20/320, présence d'une DMLA néovasculaire de tous types avec une localisation rétrofovéolaire, de surface totale inférieure à 12 diamètres papillaires visible à l'angiographie à la fluorescéine. Les patients ayant déjà bénéficiés de vitrectomie, de photothérapie à la vertéporphine, d'injections intravitréennes, de laser focal, de radiothérapie externe ou encore ayant une fibrillation auriculaire non contrôlée ou de la tension artérielle étaient exclus.

Les patients ont été répartis en quatre groupes :

- ranibizumab 0,5mg mensuel ;
- ranibizumab 0,5mg PRN ;
- ranibizumab 2mg mensuel ;
- ranibizumab 2mg PRN.

Chaque groupe a bénéficié préalablement du schéma initial d'injection, c'est-à-dire une injection mensuelle de ranibizumab pendant trois mois. Les groupes mensuels ont ensuite reçu une injection chaque mois tandis que les groupes PRN ont reçu une injection en fonction des résultats de la visite. Les critères de retraitement sont : perte d'au moins 5 lettres par rapport au précédent contrôle et/ou signe d'activité de la lésion néovasculaire se manifestant à l'OCT-SD.

Le critère principal d'étude était le changement d'acuité visuelle à 12 mois.

L'étude a permis de démontrer des résultats visuels similaires pour le ranibizumab 0,5mg avec le régime PRN qu'avec le régime mensuel, ce qui permet une nette diminution du nombre d'IVT. Une bonne tolérance systémique et oculaire à 12 et 24 mois a été mise en évidence. Le groupe ranibizumab 2mg n'a pas montré de supériorité quant à l'efficacité ou la tolérance. De plus, la grande majorité des patients du groupe ranibizumab 0,5mg PRN n'a pas nécessité d'injection mensuelle sur les deux ans de suivi, d'où l'importance d'un traitement adapté et personnalisé à chaque patient. (101,102)

2.3. Autres traitements

2.3.1. La photothérapie dynamique

La thérapie photodynamique (*photodynamic therapy* ou PDT) est une technique qui utilise l'énergie lumineuse d'un laser afin d'activer un photosensibilisant en présence d'oxygène ; c'est un effet photochimique. (103) Dans les années 2000, la PDT a été le premier traitement disponible pour traiter les néovaisseaux rétrofovéolaires de la DMLA. Par contre, depuis l'arrivée des anti-VEGF, la PDT est rapidement passée au second plan.

2.3.1.1. Technique et mode d'action

La procédure se déroule en deux étapes :

- La première consiste en l'injection intraveineuse d'un produit photosensibilisant, la vertéporphine (Visudyne®), qui est encapsulée dans des liposomes ; ces derniers ont tendance à s'accumuler dans les néovaisseaux choroïdiens.
- La deuxième correspond à l'activation de l'agent photosensibilisant par une lumière du proche infrarouge (690nm), peu intense et traversant la neurorétine en grande partie et l'épithélium pigmentaire.

La réaction photochimique produite libère des radicaux libres, ce qui provoque des lésions des parois vasculaires et des phénomènes de thrombose. L'intérêt de cette technique est la sélectivité pour les néovaisseaux sans léser la neurorétine. Cependant, la théorie de la PDT n'est pas complètement sélective et au cours du temps, le photosensibilisant peut être présent par exemple au niveau de l'épithélium pigmentaire, ce qui explique l'apparition de zones d'atrophie au pourtour de la zone traitée, ce qui est responsable de la survenue de scotomes et d'une baisse de l'acuité visuelle. (103)

La PDT permet de réduire le risque de perte visuelle mais le gain d'acuité visuelle reste exceptionnel.

2.3.1.2. Indications actuelles

Dans le cadre de la DMLA, la PDT utilisant la vertéporphine seule dispose toujours à l'heure actuelle de son AMM mais ne constitue plus le traitement de première intention des néovaisseaux à prédominance visible et n'est plus indiquée dans le traitement des néovaisseaux occultes. Elle reste toutefois utilisée dans certaines indications par défaut : en cas de contre-indication ou de non réponse aux anti-VEGF, et aussi en association aux anti-VEGF lors de traitements combinés pour certaines formes cliniques (vasculopathies polypoïdales idiopathiques). (104)

2.3.1.3. Effets indésirables, contre-indications et précautions d'emploi

Les effets indésirables que l'on peut observer sous Visudyne® sont :

- de nature oculaire tels qu'une vision trouble, floue ou brouillée ou des flashes lumineux, une diminution transitoire de l'acuité visuelle, ainsi que des altérations du champ visuel (halos gris ou noirs, scotomes) ;
- des douleurs au point d'injection ;
- un risque de nécrose cutanée suite à l'extravasation du photosensibilisant lors de la perfusion ;
- des douleurs lombaires allant de la simple gêne à des douleurs plus importantes nécessitant l'interruption de la perfusion ;
- des cas de douleurs précordiales, une hypercholestérolémie.

La PDT est contre-indiquée chez les patients ayant une porphyrie, une insuffisance hépatique ou en cas d'hypersensibilité au principe actif ou aux excipients.

Les patients doivent aussi être informés qu'ils restent photosensibles pendant 48 heures après l'administration de Visudyne®, ils doivent donc éviter l'exposition aux rayons solaires, ainsi qu'aux lumières artificielles de forte intensité comme celles des salons de bronzage ou des cabinets dentaires. En cas de sortie à l'extérieur, il est recommandé de protéger la peau et les yeux par le port de vêtements couvrants et de lunettes de soleil à haute protection. Les écrans solaires ne sont pas efficaces contre les réactions de photosensibilisation.

Par ailleurs, la lumière intérieure est sans danger. Les patients doivent au contraire s'exposer à la lumière ambiante et ne pas rester dans l'obscurité afin d'accélérer l'élimination du produit accumulé au niveau de la peau. Ce phénomène est appelé « photobleaching ». (104)

2.3.2. La photocoagulation au laser

Avec l'avènement des anti-VEGF, le traitement des néovaisseaux choroïdiens par photocoagulation au laser fait maintenant figure de traitement du passé. C'est une technique peu sélective qui vise à détruire les néovaisseaux et induire une cicatrice en regard de la zone traitée. Par conséquent, la neurorétine sus-jacente est également lésée voire détruite en même temps que les néovaisseaux, ce qui peut, à long terme et en cas de traitement excessif, avoir un impact visuel négatif sur le patient.

2.3.2.1. Technique et mode d'action

La photocoagulation au laser est basée sur la technique de la conversion du signal laser en une énergie thermique avec création d'un gradient de température. Cela entraîne une dénaturation des protéines tissulaires, permettant l'occlusion des néovaisseaux choroïdiens. (105)

2.3.2.2. Indications actuelles

Aujourd'hui, seule persiste l'indication potentielle d'utiliser la photocoagulation au laser (comme alternative thérapeutique) pour les néovaisseaux visibles extrafovéolaires se trouvant à une distance d'au moins 1 000 μm de la zone avasculaire centrale. A de très rares exceptions près, la photocoagulation n'a plus d'indication dans le traitement des néovaisseaux juxta- et rétrofovéolaires. (106)

2.3.2.3. Effets indésirables, surveillance et récurrence

Les effets secondaires de la photocoagulation sont :

- des hallucinations visuelles, réversibles ;
- plus rarement, des hémorragies (néovaisseau qui saigne ou perforation de la membrane de Bruch), occlusion de vaisseaux rétiniens, déchirure de l'épithélium pigmentaire, plissements choroïdiens ou enfin extension progressif des cicatrices de photocoagulation vers la région rétrofovéolaire.

Après photocoagulation, le syndrome maculaire doit régresser rapidement. La surveillance consiste à vérifier l'efficacité du traitement (absence de la persistance de néovaisseau) et l'absence de récurrence.

Il est important que le patient s'autocontrôle et qu'il vienne consulter en urgence devant toute modification rapide de la vision.

Enfin, outre sa faible sélectivité, la photocoagulation présente comme autre inconvénient des récurrences fréquentes dans les six premiers mois.

2.3.1. La chirurgie

A l'heure actuelle, au regard des bons résultats obtenus par les anti-VEGF, la chirurgie n'est plus indiquée dans le traitement de la DMLA non compliquée. Les interventions chirurgicales se discutent dans des cas particuliers, en présence d'hématomes importants et récents. (49)

2.4. Les perspectives thérapeutiques

La DMLA reste une maladie pour laquelle il n'existe, à ce jour, aucun traitement curatif. L'avènement des anti-VEGF dans la forme néovasculaire a permis de stabiliser voir d'améliorer pour certains cas l'acuité visuelle ; cependant la forme atrophique reste toujours orpheline de traitement. Actuellement, de nombreuses molécules sont en cours d'évaluation dans la DMLA exsudative et atrophique. Nous allons répertorier les nouveautés prometteuses qui pourraient rejoindre l'arsenal thérapeutique mis à disposition des ophtalmologistes d'ici quelques années.

De plus, sachant que la DMLA est une maladie dont l'incidence ne va cesser de croître avec le vieillissement de la population, les perspectives thérapeutiques pour améliorer sa prise en charge constituent un réel enjeu économique et de santé publique.

2.4.1. Dégénérescence maculaire exsudative

Les traitements antiangiogéniques ont révolutionné la prise en charge de la DMLA exsudative. Aujourd’hui, l’objectif des nouveaux traitements est de diminuer le nombre d’injection intravitréenne et/ou d’augmenter le délai de retraitement.

2.4.1.1. Les anti-PDGF

Le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF ou *platelet derived growth factor*) stimule l’angiogenèse, la maturation et le recrutement des péricytes. Les péricytes jouent un rôle important dans la protection des cellules endothéliales face aux anti-VEGF. L’inhibition du PDGF augmente donc la sensibilité des cellules endothéliales aux anti-VEGF.

Fovista® (aussi appelé E10030) est un aptamère anti-PDGF qui est étudié en association avec un anti-VEGF pour le traitement de la DMLA exsudative.

Les résultats de l’étude de phase I ont montré que 59% des patients ont gagné au moins 3 lignes sur l’échelle EDTRS dans le groupe E10030+ranibizumab (107) (versus 34 à 40% dans les études MARINA et ANCHOR).

L’étude de phase II REGRESS (*R*andomized *E*valuation of *A*nti-*P*DG*T*-*I*nduced *R*egression), prospective et randomisée, en double insu, a inclus 449 patients atteints de DMLA exsudative, et a évalué l’innocuité et l’efficacité du Fovista® associé au Lucentis® par rapport au Lucentis® seul. L’étude était divisée en trois bras : deux dosages de Fovista® étaient évalués (0,3mg et 1,5mg) en association au Lucentis® par rapport à la monothérapie par Lucentis®. L’association de l’anti-PDGF au ranibizumab permet de meilleurs résultats sur l’amélioration de l’acuité visuelle à 24 semaines, et le pourcentage de patients présentant une cicatrice fibreuse à la 24^{ème} semaine est également moindre.

	Variation moyenne de l’acuité visuelle à 24 semaines (en lettres)
1,5mg E10030 + ranibizumab	10,6
0,3mg E10030 + ranibizumab	8,76
Ranibizumab seul	6,52

Tableau 15 : Résultats de l’étude REGRESS concernant la variation moyenne de l’acuité visuelle à 24 semaines par rapport au départ

Le programme mondial de phase III, lancé en 2013 et dont les premiers résultats sont attendus courant 2016, doit permettre de confirmer ce gain à long terme. Ce programme comprend trois études cliniques distinctes, visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration intravitréenne de Fovista® en association aux anti-VEGF pour le traitement de la forme humide de la DMLA. 255 centres à travers le monde y participent, incluant 1866 patients. (108)

2.4.1.2. Un nouvel anti-VEGF : le brolucizumab

Le brolucizumab (RTH 258) est un petit fragment d'anticorps issu du ranibizumab. Par rapport aux autres anti-VEGF, il présente un petit poids moléculaire (26 kDa pour le brolucizumab versus 48 kDa pour le ranibizumab) et une concentration molaire plus élevée par dose ; d'où davantage de molécules actives par volume injecté, une pénétration plus rapide et de meilleure qualité, ainsi qu'une plus longue durée d'action au niveau des tissus cibles.

Deux études cliniques de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité du brolucizumab ont été menées. L'étude SEE, a évalué sur une seule injection, l'innocuité et l'efficacité de différentes doses croissantes de brolucizumab (0,5mg, 3mg, 4,5mg, et 6mg) en comparaison au ranibizumab 0,5mg. A un mois, il a été montré :

- la non-infériorité du brolucizumab 4,5mg et 6mg par rapport au ranibizumab 0,5mg ;
- la durée moyenne avant de retraiter est plus longue de 30 jours avec le brolucizumab qu'avec le ranibizumab ;
- le gain d'acuité visuelle à 45 jours est supérieur avec le brolucizumab 6mg.

L'étude OSPREY, d'une durée de 14 mois, a évalué l'efficacité et la tolérance du brolucizumab 6mg comparées à l'aflibercept 2mg. Dans chaque groupe a été réalisé une phase d'induction de 3 mois, suivie par une série d'injection bimensuelle d'une durée de 6 mois, suivie d'une série d'injection trimestrielle. Il était possible d'avoir recours à des injections supplémentaires en cas de réponse non suffisante. (109)

Les résultats montrent qu'à la 12^{ème} et à la 16^{ème} semaine, le gain d'acuité visuelle du brolucizumab est non-inférieur à l'aflibercept, et qu'ils présentaient tous deux une réduction significative de l'épaisseur centrale fovéale et une disparition des phénomènes exsudatifs.

Notons que le recours à des injections de sauvetage pendant la période d'injection bimensuelle était réduit dans le groupe brolocizumab par rapport au groupe aflibercept (6 contre 15).

Les études de phase III pour le brolocizumab sont lancées.

2.4.1.3. Les DARPins

Les DARPins (*Designed Ankyrin Repeat Proteins*) sont une nouvelle classe de protéine thérapeutique obtenue par répétition de domaine ankyrine, qui sont des protéines de liaison très répandues.

L'abicipar pegol est une mono-DARPin (c'est-à-dire se liant à une seule cible, à l'opposé des multi-DARPins) qui inhibe le VEGF-A et qui est actuellement à l'étude pour le traitement de deux pathologies cécitantes dans le monde : la DMLA et l'œdème maculaire diabétique. Cette molécule présente un profil pharmacocinétique favorable : forte affinité de liaison, longue demi-vie et bonne stabilité.

L'étude de phase II, randomisée et en double insu, chez des patients naïfs de traitement, a inclus 64 patients qui ont reçu soit de l'abicipar 1mg (n=25), abicipar 2mg (n=26) ou ranibizumab 0,5mg (n=16) et ont été suivi pendant 20 semaines. Chaque patient a reçu une dose de produit à S0 puis à la 4^{ème} et à la 8^{ème} semaine. Les patients sous ranibizumab ont reçu une dose supplémentaire à la 12^{ème} et à la 16^{ème} semaine pendant que les patients sous abicipar ont reçu une injection simulée. Le critère principal de jugement est la modification de l'acuité visuelle à 16 semaines. Les résultats de la phase 2 sont les suivants :

- l'amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (MACV) était plus importante avec abicipar (tout dosage confondu) comparé au ranibizumab à la 16^{ème} semaine ;
- la différence s'est maintenue à la 20^{ème} semaine ; on voit donc qu'après 3 IVT mensuelles d'abicipar 2mg, l'effet peut se prolonger jusqu'à 20 semaines.
- il n'y a pas eu de graves effets indésirables rapportés dans l'un des groupes ;
- une inflammation oculaire transitoire a été observée chez 2 patients traités par abicipar 2mg, 3 patients avec abicipar 1mg et aucun avec le ranibizumab.

L'étude de phase III a débuté au second trimestre 2015. Afin de diminuer le risque inflammatoire, le laboratoire va utiliser une nouvelle technique de filtration pour diminuer d'éventuelles impuretés. (109)

2.4.1.4. Anti-intégrines

Les intégrines sont des récepteurs d'adhérence cellulaire, c'est-à-dire des protéines transmembranaires permettant d'une part l'attachement de la cellule à la matrice extra-cellulaire et d'autre part la transduction de signaux. Elles sont constituées d'une sous-unité α et d'une sous-unité β , leur hétérodimérisation déterminant la spécificité de l'intégrine par rapport à son ligand. Certaines d'entre elles sont particulièrement impliquées dans l'angiogenèse, et leurs présences au niveau des néovaisseaux choroïdiens ont motivés la mise au point d'inhibiteurs des intégrines dans le traitement de la forme humide de la DMLA. Citons les principales molécules en étude actuellement : JSM6427, volociximab et ALG-1001.

L'utilisation concomitante de la classe des anti-intégrines et du ranibizumab vise à inhiber la prolifération des cellules endothéliales mais aussi leur développement au sein de la matrice extracellulaire. Les anti-intégrines pourraient devenir une nouvelle classe émergente dans l'arsenal thérapeutique de la DMLA.

2.4.1.5. Les traitements en collyres

Le lactate de squalamine est un aminostérol dérivé du cartilage de requin. Les propriétés de cette molécule sont connues depuis les années 1990, et ce qui est intéressant dans le domaine de l'ophtalmologie, c'est qu'elle interfère avec les canaux de transport d'ions dont l'activité est requise dans les processus d'angiogenèse.

On note actuellement deux études en cours, dans lesquelles un collyre à base de squalamine 0,2% est administré deux fois par jour, afin de traiter les néovaisseaux de la DMLA. (110) Lors du congrès de l'AAO (American Academy of Ophthalmology) en 2014, la présentation des résultats de l'étude IMPACT a montré que l'utilisation conjointe de la squalamine en collyre et du ranibizumab semble plus efficace que le ranibizumab seul. (111) Ces résultats sont prometteurs.

2.4.1.6. Le PEDF

Le PEDF (*pigment derived-epithelium factor*) est un facteur anti-angiogénique et neuroprotecteur naturellement produit par les cellules épithéliales pigmentaires rétiniennes ; et étant en équilibre avec le VEGF, le PEDF contrecarre les effets du VEGF. Une diminution du PEDF peut perturber cet équilibre, laissant s'exprimer le VEGF à l'origine de la formation de néovaisseaux. Il existerait aussi un polymorphisme pour le PEDF, pouvant contribuer à la pathogénie de la DMLA. Deux molécules sont actuellement à l'essai, ATG003 et AdPEDT.11. (112)

2.4.2. Dégénérescence maculaire atrophique

Etant présentée comme le parent pauvre de la maladie, différentes voies de recherche sont actuellement explorées dans la DMLA atrophique, agissant sur les processus mis en cause dans la pathogénie tels que la cascade du complément, l'accumulation de produits toxiques du cycle visuel et les dommages oxydatifs. La thérapie cellulaire est également envisagée.

2.4.2.1. La cascade du complément

La cascade du complément est impliquée dans la physiopathologie de la DMLA. De nombreuses molécules sont en cours d'investigation.

2.4.2.1.1. Inhibition du facteur D : lampalizumab (Roche)

Le lampalizumab est un fragment d'anticorps anti-facteur D humanisé, ciblant la voie alterne du complément et a montré des résultats positifs quant au ralentissement de la progression de l'atrophie géographique. L'étude de phase I a permis de mettre en évidence une bonne tolérance du lampalizumab jusqu'à 10 mg. L'étude MAHALO (phase II) a étudié la tolérance du lampalizumab dans la DMLA atrophique sur 123 patients présentant cette affection dans les deux yeux, pendant 18 mois. Dans cette étude, les patients étaient répartis de la façon suivante et recevaient:

- soit une injection de lampalizumab 10mg tous les mois versus placebo;
- soit une injection de lampalizumab 10mg tous les deux mois versus placebo.

A 18 mois, le lampalizumab réduit la progression de la taille de l'atrophie géographique d'environ 20% comparé au placebo, et même de 44% dans le groupe CFI+ traité mensuellement. Le lampalizumab réduirait donc presque de moitié la progression de l'atrophie géographique chez les malades porteurs de ce gène.

Deux études interventionnelles randomisées de phase III (CHROMA et SPECTRI) sont en cours depuis septembre 2014 afin de confirmer ces résultats ainsi que deux études observationnelles (PROXIMA A et B). De plus, l'analyse du génotype pour le CFI est prévue dans ces études. (113)

2.4.2.1.2. Inhibition de C5 : Zimura® (Ophtotech)

Zimura® est un aptamère qui inhibe le facteur C5 du complément, cascade du complément que l'on sait aujourd'hui être impliqué dans la composante inflammatoire de la DMLA. Dans une étude clinique de phase IIa, Zimura® administré en association au Lucentis® a été bien toléré. De plus, un sous-groupe naïf de traitement a reçu six injections de Zimura® en combinaison avec un traitement anti-VEGF, et à 24 semaines, l'amélioration de l'acuité visuelle moyenne était de 13,6 lettres pour les patients recevant 0,3mg, 11,7 lettres pour ceux traités avec 1,0mg et 15,3 lettres pour les patients traités avec 2mg. (114)

2.4.2.1.3. Inhibition de C5 : LFG316 (Novartis)

C'est un anticorps monoclonal anti-C5 administré par voie intravitréenne. La phase II est actuellement en cours. (115)

2.4.2.2. Les modulateurs du cycle visuel

Le but est d'éviter l'accumulation excessive au niveau de l'épithélium pigmentaire, de dérivés toxiques de la vitamine A, notamment le dérivé A2E qui est le composant prédominant dans la lipofuscine. En effet, l'élimination de ces composants toxiques est altérée avec l'âge, ce qui explique en partie la pathogénie de la DMLA atrophique. Il semble donc intéressant d'interférer avec le cycle visuel pour limiter l'accumulation de ces déchets.

2.4.2.2.1. Fenretinide

Le fenretinide est un rétinoïde de synthèse, qui fait concurrence à la vitamine A pour lier la RBP (*Rétinol-binding protein*). Ainsi, en raison d'une moindre liaison à son transporteur, la vitamine A est éliminée plus rapidement et la quantité stockée dans la rétine diminue. Il y a donc interférence avec le cycle visuel, ce qui réduit de façon réversible et dose-dépendante la production de lipofuscine.

Dans l'étude de phase II, l'administration per os du fenretinide a été bien tolérée, ce qui a permis une réduction de la progression de l'atrophie. Cependant, le fait d'interférer avec le cycle visuel pose le problème d'une mauvaise vision crépusculaire chez environ un tiers des patients traités.

De plus, le traitement par fenretinide réduit de 45%, indépendamment de la dose ingérée, l'incidence de la néovascularisation choroïdienne par rapport au groupe placebo. (116)

2.4.2.3. Réduire ou éliminer le stress oxydatif rétinien

2.4.2.3.1. Tartrate de Brimonidine

C'est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques, qui est capable de stimuler la production de facteurs neurotrophiques et de protéger les photorécepteurs dans des modèles animaux de dégénérescence rétinienne.(117) Il est actuellement évalué sous forme d'implant intravitréen dans l'étude BEACON de phase III. (118)

2.4.2.4. La thérapie cellulaire

Une nouvelle approche utilisant des cellules souches issues d'embryons, de cordons ombilicaux, ou de cellules souches pluripotentes induites est en cours. Ces cellules sont capables in vitro de se différencier en cellules de l'épithélium pigmentaire et d'être transplantées au niveau des zones dégénérées. (119) Des essais sont en cours.

La prise en charge de la DMLA a considérablement évolué au cours de la dernière décennie. Après une période centrée essentiellement sur l'angiogénèse et

les anti-VEGF, la compréhension des mécanismes physiopathologiques oriente la recherche vers d'autres traitements innovants. Il est aujourd'hui possible d'être optimiste quant à l'avenir visuel des nombreux patients atteints de DMLA, et ce quelle qu'en soit la forme.

Conclusion

La DMLA est une pathologie complexe, multifactorielle et dont l'incidence ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population dans nos pays industrialisés. Elle représente donc un réel enjeu de santé publique dans les années à venir, tant d'un point de vue médical qu'économique.

La DMLA exsudative a bénéficié de l'avènement majeur des anti-angiogéniques, qui se sont imposés depuis une dizaine d'années dans l'arsenal thérapeutique. La forme atrophique ne dispose pas de traitement pharmacologique. Seuls les compléments alimentaires destinés à retarder l'évolution de la maladie sont aujourd'hui disponibles.

Cependant, il faut garder à l'esprit qu'actuellement, aucun traitement curatif n'existe, quelque soit la forme clinique. La recherche pharmaceutique pour cette pathologie est donc un domaine d'avenir, d'évolution rapide et riche en thérapeutiques prometteuses.

Il importe au pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de proximité, d'informer la population sur la pathologie, de la sensibiliser quant aux facteurs de risque, d'éduquer le patient à l'autosurveillance, d'apporter des conseils complémentaires sur l'hygiène de vie, ainsi que lors de la dispensation des anti-VEGF et des compléments alimentaires.

Annexes

Annexe 1: Echelle EDTRS (120)

Exemple d'un des modèles d'échelle EDTRS

20/200	H V Z D S
20/160	N C V K D
20/125	C Z S H N
20/100	O N V S R
20/80	K D N R O
20/63	Z K C S V
20/50	D V O H C
20/40	O H V C K
20/32	H Z C K O
20/25	N C K H D
20/20	Z H C S R
20/16	S Z R D N
20/12.5	H C D R O
20/10	R D O S N

TEST OPTOMÉTRIQUE d'après PARINAUD
Distance de lecture : 33 centimètres

14

Mon dessein n'est pas d'enseigner

10

ici la méthode que chacun doit suivre pour bien conduire sa raison, mais

8

seulement de faire savoir en quelle sorte j'ai tâché de conduire la mienne. Ceux qui se mêlent de donner des préceptes se doivent

6

estimer plus habiles que ceux auxquels ils les donnent, et s'ils manquent à la moindre chose, ils en sont blâmables. Mais ne proposant cet écrit que comme une histoire, ou, si vous l'aimez mieux, que comme une

5

faible en laquelle parmi quelques exemples qu'on peut imiter, on en trouvera peut-être aussi plusieurs autres qu'on aura raison de ne pas suivre, j'espère qu'il sera utile à quelques-uns, sans être nuisible à personne et que tous me sauront gré de ma franchise. J'ai été nourri aux lettres dès mon enfance, et, pour ce qu'on me persuadait que par leur moyen

TEST OPTOMÉTRIQUE d'après PARINAUD
Distance de lecture : 33 centimètres

4

on pouvait acquérir une connaissance claire et assurée de tout ce qui est utile à la vie, j'avais un extrême désir de les apprendre. Mais, sitôt que j'eus achevé tout ce cours d'études auquel on a coutume d'être reçu au rang des doctes, je changeai entièrement d'opinion, car je me trouvais embarrassé de tant de doutes et d'erreurs qu'il me semblaît n'avoir fait aucun profit, et tâchais de m'instruire, sinon que j'avais

3

déservait de plus en plus mon ignorance. Et néanmoins j'étais en l'un des plus célèbres collèges de l'étranger, où je pensais qu'il devoit y avoir de savants hommes, s'il y en avoit en aucun endroit de la terre. J'y avais appris tout ce que les autres y apprennent, et même, me méchant pas contenté des notions qu'on nous enseignoit, j'étais parvenu sous les yeux mêmes de ces professeurs les plus renommés et les plus sages, qui examinaient par leur ordre, dans cet état je sentis les jugements que les autres faisoient de moi, et je me repais point qu'on me regardât autrement

②

à mes connaissances, bien qu'il n'en eût point mes connaissances étoient faibles à mesure que je passais de ma patrie, et cela sans autre que moi-même sans l'assistance de ceux de ma patrie. Ce qui me fit penser la vérité de ce que j'ai dit, et de penser qu'il n'y avoit point un homme dans le monde qui eût tant qu'un homme d'expérience, sans l'assistance de son maître. C'est pourquoi je n'ai écrit que ce que j'ai écrit, et j'ai voulu que les autres ne fussent point trompés par les fautes que j'ai faites, et que les autres ne fussent pas trompés par les fautes que j'ai faites, et que les autres ne fussent pas trompés par les fautes que j'ai faites.

1,5

Voilà le sommaire de ce que j'ai écrit, et j'ai voulu que les autres ne fussent point trompés par les fautes que j'ai faites, et que les autres ne fussent pas trompés par les fautes que j'ai faites, et que les autres ne fussent pas trompés par les fautes que j'ai faites.

REMARQUES — PROPOSER DE LA MÉTHODE

INDICATEUR CHAQUE

AN	MOIS	JOUR	HEURE	MINUTE	SECONDE	...
1	1	1	1	1	1	...
2	2	2	2	2	2	...
3	3	3	3	3	3	...
4	4	4	4	4	4	...
5	5	5	5	5	5	...
6	6	6	6	6	6	...
7	7	7	7	7	7	...
8	8	8	8	8	8	...
9	9	9	9	9	9	...
10	10	10	10	10	10	...
11	11	11	11	11	11	...
12	12	12	12	12	12	...

LUNEAU & COPPINON, 3, RUE D'ENNEBOURG, PARIS VI^e LUNEAU & COPPINON, 3, RUE D'ENNEBOURG, PARIS VI^e 542284 84

Annexe 3: Fiche d'information patient sur l'angiographie à la fluorescéine (122)



Fiche d'information n°62

L'angiographie en fluorescence (fluorescéine)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

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

L'angiographie est indiquée pour :

- établir le diagnostic de certaines maladies de l'œil,
- guider un traitement, notamment quand une photocoagulation au laser est envisagée.

Ainsi, les indications les plus fréquentes de l'angiofluorographie concernent la rétinopathie diabétique et les dégénérescences de la rétine.

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

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

- Votre peau et vos urines seront colorées en jaune pendant plusieurs heures après l'injection de fluorescéine ; vos selles seront colorées avec le vert d'indocyanine.
- L'injection intraveineuse du produit est indolore, sauf si le colorant est injecté en dehors de la veine. Cet incident est par ailleurs sans conséquence.
- Des nausées sont assez fréquentes, plus rarement des vomissements, après l'injection du produit. Ces incidents sont sans danger. Si vous en avez déjà fait l'expérience à l'occasion d'une précédente angiographie, signalez-le à votre ophtalmologiste. La prise de médicaments avant le début de l'examen améliorera votre confort et évitera d'interrompre la prise des photographies.
- Un malaise peut survenir, il disparaîtra rapidement en position allongée.

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

Le risque augmente :

- si vous avez déjà fait des allergies cutanées ou respiratoires (urticaires, eczéma, asthme), ou alimentaires, ou après la prise de certains médicaments,
- si vous avez une maladie cardiaque ou respiratoire importante,
- si vous prenez certains médicaments, en particulier des bêtabloquants (pour le cœur, l'hypertension artérielle).

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

Si l'indication d'angiofluorographie s'impose, une prémédication orale ou par injection peut vous être proposée pour prévenir ou limiter les réactions d'intolérance et d'allergie.

Exceptionnellement, malgré toutes les précautions prises, un choc grave, parfois mortel, peut survenir de façon imprévisible.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- à la fluorescéine,
- à l'indocyanine.

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

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

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

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

- donne mon accord
- ne donne pas mon accord

Date et Signature

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

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF).
Fiche révisée en novembre 2009.
<http://www.sfo.asso.fr>

Annexe 4: Stratégie diagnostique de la DMLA (123)

Stratégie diagnostique de la DMLA

Une pathologie maculaire et en particulier une DMLA doit être recherchée chez un sujet de plus de 50 ans devant l'apparition ou l'aggravation récente de l'un des symptômes suivants :

- baisse d'acuité visuelle ;
- métamorphopsies (grille d'Amsler) ;
- un ou plusieurs scotomes (tache sombre perçue par le patient) ;
- une diminution de la perception des contrastes ;
- une gêne en vision nocturne.

↓

Adresser le patient à une consultation en ophtalmologie

- **Mesure de l'acuité visuelle de loin sous une semaine** réalisée avec correction d'un trouble éventuel de la réfraction, au mieux par l'échelle ETDRS ;
 - Mesure de l'acuité visuelle de près par l'échelle de Parinaud.

L'examen du fond d'œil doit être effectué sous une semaine par un ophtalmologiste après dilatation pupillaire, en vision binoculaire pour orienter le diagnostic.

- Réaliser si possible des photographies du fond d'œil = documents d'archive et d'information pour les patients et les professionnels de santé.
- Préciser l'étendue des altérations et leur topographie par rapport au centre de la fovéa qui doivent être notées dans le dossier du patient.

↓

Évoquer la DMLA exsudative en présence de l'un des éléments suivants :

- décollement séreux rétinien, épaissement rétinien ;
- lésion néovasculaire visible de couleur gris-verte ;
- décollement de l'épithélium pigmentaire ;
- hémorragie sous-rétinienne, exsudats rétinien, tissu glial.

↓

Évoquer la DMLA atrophique en présence de :

- visibilité des gros vaisseaux choroïdiens ;
- zones pâles à bords bien définis.

↓

L'OCT doit être réalisée :

- pour analyser, localiser et quantifier les phénomènes d'exsudation (œdèmes, décollement de l'épithélium pigmentaire, décollement séreux rétinien), les néovaisseaux visibles ;
- pour analyser les altérations du tissu rétinien ;
- avant d'envisager un traitement.

↓

L'OCT doit être réalisée en cas de suspicion de DMLA atrophique pure pour rechercher :

- un amincissement rétinien ;
- une disparition des photorécepteurs.

↓

L'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour :

- **confirmer le diagnostic, en affirmant la présence de néovaisseaux choroïdiens ;**
- faire le bilan des lésions :
 - type des néovaisseaux choroïdiens (occulte, visible),
 - leur topographie : leur taille et leur étendue ;
- éliminer les diagnostics différentiels.

Il est impératif de rechercher les allergies à la fluorescéine et les antécédents médicaux à l'interrogatoire (prise de bêtabloquants, antécédent cardiaque sévère par exemple).

Il est recommandé de se référer au site de l'Afssaps/ANSM pour les précautions d'emploi de la fluorescéine.

Un matériel de réanimation doit être disponible.

Le consentement éclairé du patient doit être recueilli.

←

En cas de doute sur la présence de néovaisseaux, envisager une angiographie à la fluorescéine

↓

L'angiographie en ICG est recommandée en cas :

- d'allergie à la fluorescéine ;
- de doute sur la présence de : néovaisseaux occultes, lésions polypoidales, anastomoses chorio-rétiniennes.

↓

Informez le patient et lui proposez une stratégie thérapeutique. - **Informez le médecin traitant** (médecin généraliste, gériatre, gérontologue). Si les conditions le permettent et dans l'intérêt du patient, l'ensemble du bilan diagnostique et le traitement peuvent être réalisés le même jour.

Annexe 5: Fiche d'information sur les injections intravitréennes pour le patient (124)



Fiche d'information n°65

Injection intravitréenne

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous présentez une pathologie oculaire pour laquelle votre ophtalmologiste vous propose une injection de substance(s) médicamenteuse(s) à l'intérieur de votre œil.

Cette fiche contient des informations sur l'intervention qui vous est proposée.

Pourquoi réaliser cette injection ?

L'injection de substances médicamenteuses directement à l'intérieur de l'œil permet dans certains cas une action très efficace sur la maladie oculaire à traiter, tout en minimisant les effets indésirables généraux.

Description de l'intervention : Elle est réalisée en position allongée sur le dos ou demi-assise.

Anesthésie : L'œil est insensibilisé par l'instillation de collyre anesthésiant.

Désinfection : Les paupières et la surface oculaire sont désinfectées avec un produit antiseptique pour diminuer le risque d'infection.

Installation : Le visage est recouvert par un champ opératoire stérile, et un écarteur à paupières stérile est mis en place.

Injection intra-vitréenne : L'injection ne dure que quelques secondes. On utilise une aiguille très fine introduite à travers la sclère (blanc de l'œil), à un endroit précis où l'on peut pénétrer dans l'œil sans danger pour les structures oculaires.

Après l'injection : Une instillation de collyre antibiotique est réalisée.

Evolution postopératoire habituelle : L'œil traité reste indolore dans la très grande majorité des cas. Selon le produit injecté, il peut arriver de voir quelques taches dans le champ visuel, pendant quelques heures à quelques jours, correspondant à la présence du produit dans le vitré (le gel transparent qui remplit l'œil derrière le cristallin) ou de quelques petites bulles d'air. Les taches se résorbent habituellement en quelques jours ou quelques semaines, mais peuvent persister. L'efficacité du médicament injecté sera évaluée ultérieurement par votre ophtalmologiste.

Les complications : Des complications peuvent survenir et être transitoires ou définitives. Elles peuvent nécessiter un traitement médical ou chirurgical.

La complication la plus fréquente est sans conséquence. Il s'agit de l'hémorragie sous-conjonctivale (le blanc de l'œil devient rouge au niveau de l'injection) qui se résorbe spontanément en quelques jours.

Les autres complications sont très rares, et peuvent survenir malgré les précautions rigoureuses prises par le médecin. Exceptionnellement et comme pour toute chirurgie oculaire, elles peuvent prendre un caractère de gravité pouvant conduire à une perte de la vision, et dans les cas les plus rares à la perte de l'œil :

- Infection qui se manifesterait par une baisse de la vision, des douleurs et une rougeur de l'œil. Si vous perceviez ces symptômes dans les heures ou les jours qui suivent l'injection, contactez immédiatement votre ophtalmologiste ou le centre hospitalier le plus proche pour être pris en charge sans retard.
- Elévation de la pression intra-oculaire, nécessitant un traitement médical ou chirurgical.
- Lésion du cristallin à l'origine d'une cataracte.
- Hémorragie intra-vitréenne.
- Décollement de rétine.

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

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

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

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

Date et Signature

donne mon accord

ne donne pas mon accord

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

Ces fiches nationales ont été créées sous l'égide de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) et du Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF).
Fiche révisée en novembre 2009.
<http://www.sfo.asso.fr>

Annexe 6: Composition des principaux compléments alimentaires à visée oculaire
utilisés dans la DMLA

	NaturOphta Macula HORUS PHARMA	Macula-Z HORUS PHARMA	Macula 1 Step HORUS PHARMA	Nutrof Total THEA	Préservation 3 BAUSCH & LOMB	Oftamac EUROPHT A
	<i>Pour 1 capsule marron et 1 capsule noire</i>	<i>Pour 1 capsule</i>	<i>Pour 1 capsule</i>	<i>Pour 2 capsules</i>	<i>Pour 2 capsules</i>	<i>Pour 1 capsule</i>
Vitamine A	800µg	-	-	-	-	-
Vitamine C	180mg	80mg	80mg	180mg	180mg	60mg
Vitamine E	12mg	12mg	12mg	30mg	30mg	10mg
Vitamines du groupe B	B1, B2, PP, B6, B9, B12: 100% AJR	-	-	-	-	-
Zinc	15mg	10mg	10mg	15mg	15mg	15mg
Cuivre	1mg	1mg	1mg	1mg	-	-
Sélénium	50µg	-	50µg	-	-	-
Acides Gras essentiels	Huile de poisson : 730mg Dont ω3 :460mg DHA : 321mg EPA : 73mg	Huile de poisson : 440mg Dont EPA : 26,4- 66mg DHA : ≥189,2mg	Huile de poisson : 340mg Dont EPA : 34mg DHA 150 mg	Huile de poisson : 696mg Dont ω3 : 487mg EPA : 278mg DHA : 139mg DPA : ≤ 35mg	Huile de poisson : 1015mg Dont ω3 : 600mg DHA : 360mg	Huile de poisson : 280mg Dont DHA : 50%
Lutéine	10mg	10mg	6mg	10mg	10mg	10mg
Zéaxanthine	2mg	2mg	1mg	2mg	2mg	2mg
Astaxanthine	1mg	-	-	-	-	-
Resvératrol	-	-	-	1mg	-	-
Posologie	1 capsule marron et 1 capsule noire en 1 prise	1 capsule/j	1 capsule/j	2 capsules/j en une prise	2 capsules/j	1 capsule/j
Prix moyen constaté en officine (€)	60 capsules 26,90€	30 capsules 20,40€ 120 capsules 49,90€	60 capsules 20,00€	60 capsules 27,90€ 180 capsules 59,90€	60 capsules 27,90€ 180 capsules 59,90€	30 capsules 20,90€

Bibliographie

1. EOL- Role des protéinases dans la DMLA - Introduction [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.ophtalmo.ulg.ac.be/resumefrthesevl.html>
2. Santallier M, Péchereau J, Péchereau A. Anatomie de l'Œil [Internet]. Alain Péchereau; [cited 2014 Dec 9].
3. Pogorzalek, Nicolas, Labetoulle, Marc. Anatomie de l'oeil. In: Ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2008.
4. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. EMC - Ophtalmologie. 2009 Jan;6(1):1–14.
5. Rigaudière F. III-1 : LA RETINE : ORGANISATION SCHEMATIQUE. In: OEIL ET PHYSIOLOGIE DE LA VISION [Internet]. Rigaudiere(Florence); 2012 [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://odel.irevues.inist.fr/oeiletophysiologiedelavision/index.php?id=212>
6. Robyn H Guymet., Alan C Bird. Physiologie de la membrane de Bruch. EMC - Ophtalmologie [Internet]. 1996 [cited 2015 Jun 23]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/7609/resultatrecherche/9>
7. Martine Santallier. Anatomie de l'oeil: la rétine. www.fnro.net.
8. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://consult.ophtalmo.free.fr/photos.html>
9. Dégénérescence macula, DMLA degenerescence maculaire [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.ophtalmologie.fr/degenerescence-macula-dmla.html>
10. [cited 2015 Jun 26]. Available from: http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/ophtalmologie/D3_oph_004/res/ressource_13.png
11. Delcourt C, Lacroux A, Carrière I, POLA Study Group. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the “Pathologies Oculaires Liées à l'Age” (POLA) prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2005 Nov;140(5):924–6.
12. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006 Apr;124(4):529–35.
13. Buitendijk GHS, Rochtchina E, Myers C, van Duijn CM, Lee KE, Klein BEK, et al. Prediction of age-related macular degeneration in the general population: the Three Continent AMD Consortium. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2644–55.
14. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006 Mar;113(3):373–80.

15. Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1998 Aug;105(8):1359–63.
16. Fraser-Bell S, Choudhury F, Klein R, Azen S, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Ocular risk factors for age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2010 May;149(5):735–40.
17. Khan JC, Shahid H, Thurlby DA, Bradley M, Clayton DG, Moore AT, et al. Age related macular degeneration and sun exposure, iris colour, and skin sensitivity to sunlight. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jan;90(1):29–32.
18. Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, Berson EL, Gaudio AR. Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1993 Jul;100(7):1009–13.
19. Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruys M, Grobbee DE, et al. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet*. 1998 Jul;63(1):200–6.
20. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, et al. The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1998 Mar;125(3):353–9.
21. Zerbib J, Seddon JM, Richard F, Reynolds R, Leveziel N, Benlian P, et al. rs5888 variant of SCARB1 gene is a possible susceptibility factor for age-related macular degeneration. *PLoS ONE*. 2009;4(10):e7341.
22. Souied EH, Ducroq D, Gerber S, Ghazi I, Rozet JM, Perrault I, et al. Age-related macular degeneration in grandparents of patients with Stargardt disease: genetic study. *Am J Ophthalmol*. 1999 Aug;128(2):173–8.
23. Allikmets R, Shroyer NF, Singh N, Seddon JM, Lewis RA, Bernstein PS, et al. Mutation of the Stargardt disease gene (ABCR) in age-related macular degeneration. *Science*. 1997 Sep 19;277(5333):1805–7.
24. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol*. 2007 Jan;125(1):55–62.
25. Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):458–62.
26. Yates JRW, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9;357(6):553–61.

27. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet.* 2005 Nov 1;14(21):3227–36.
28. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology.* 2007 Jun;114(6):1157–63.
29. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Arch Ophthalmol.* 1998 Aug;116(8):1031–5.
30. Chong EW-T, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol.* 2008 Apr;145(4):707–15.
31. Delcourt C, Carrière I, Ponton-Sanchez A, Fourrey S, Lacroux A, Papoz L, et al. Light exposure and the risk of age-related macular degeneration: the Pathologies Oculaires Liées à l'Age (POLA) study. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct;119(10):1463–8.
32. Fletcher AE, Bentham GC, Agnew M, Young IS, Augood C, Chakravarthy U, et al. Sunlight exposure, antioxidants, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2008 Oct;126(10):1396–403.
33. Zerbib J, Le Tien V, Leveziel N, Souied E. Epidémiologie et génétique de la DMLA. *Les Cahiers d'Ophthalmologie.* 2012 Nov;(164):31–3.
34. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology.* 2000 Dec;107(12):2224–32.
35. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Pault E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2010;10:31.
36. Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, et al. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2001 Sep;8(4):237–49.
37. Chong EW-T, Kreis AJ, Wong TY, Simpson JA, Guymer RH. Dietary omega-3 fatty acid and fish intake in the primary prevention of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Arch Ophthalmol.* 2008 Jun;126(6):826–33.
38. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL, Gensler G, et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C

- intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol*. 2007 Sep;125(9):1225–32.
39. 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 Oct;119(10):1417–36.
40. Desmettre T, Lecerf JM, Souied E. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2004 Nov;27(9-C2):3S38–3S56.
41. Bonne C, Muller A. Role du stress oxydant dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2000 Oct;23(8):835–40.
42. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA*. 2004 Feb 11;291(6):704–10.
43. Dégénérescence maculaire liée à l'âge et génétique : données actuelles - EM Premium [Internet]. [cited 2015 Nov 16]. Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/179028>
44. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002 Sep;134(3):411–31.
45. Feron J-G, Roumieux M, Pocard M, Plouet J. Angiogenèse normale et tumorale. *J Chir*. 2007;hors série 3(144):453–6.
46. Explication en images de la DMLA humide [Internet]. [cited 2015 Jul 2]. Available from: <https://www.scienceofamd.org/fr/learn/>
47. DMLA : degenerescence maculaire liée à l'âge à Perpignan [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.ophtalmo-perpignan.fr/dmla-perpignan.html>
48. Que veut dire “Avoir une bonne vue” ? | SNOF [Internet]. [cited 2015 Jul 2]. Available from: <http://www.snof.org/encyclopedie/que-veut-dire-avoir-une-bonne-vue>
49. HAS. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE. 2012 Juin.
50. Lalloum F, Rostaqui O. Le bilan initial d'une DMLA. *Les Cahiers d'Ophtalmologie*. 2012 Nov;(164):34–5.
51. Coscas F. La DMLA en images Point sur les différentes techniques d'imagerie incontournables dans la prise en charge de la DMLA, du dépistage au suivi thérapeutique. 89 p.
52. Retina Eye Specialists - www.retinaeye.com [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.retinaeye.com/AMD-Dry.html>
53. Rétine normale en OCT / retina [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from:

<http://www.oct-optovue.com/oct-retina/oct-retina.html>

54. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *International Journal of Retina and Vitreous* [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 Jul 15];1(1). Available from: <http://www.journalretinavitreous.com/content/1/1/5>
55. Salomon Yves Cohen, Eric Souied. La maculopathie liée à l'âge (ou DMLA débutante). In: *Dégénérescence maculaire liée à l'âge Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne*. Lavoisier. 2012. p. 31–40.
56. Mimoun G. Maculopathie liée à l'âge. *Réflexions Ophtalmologiques*. 2013 juin;tome 18(166):26–8.
57. Comprendre | Science Of AMD [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.scienceofamd.org/fr/learn/>
58. Serimedis : la banque d'images de l'Inserm [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.serimedis.inserm.fr/fr/asset/fullTextSearch/searchedValue/Fond+d%27oeil/page/1/sorting/mostdownloaded>
59. Serimedis : la banque d'images de l'Inserm [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.serimedis.inserm.fr/fr/asset/fullTextSearch/searchedValue/Fond+d'oeil/page/1/sorting/mostdownloaded>
60. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1988;2 (Pt 5):552–77.
61. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989 Sep;96(9):1422–6; discussion 1426–9.
62. Gass JDM, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2003 Dec;23(6):741–51.
63. DMLA ARMD en OCT [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.oct-optovue.com/oct-retina/oct-dmla/oct-dmla.html>
64. Salomon Yves Cohen, Amélie Lecleire-Collet, Belkacem Haouchine. Déchirure de l'épithélium pigmentaire. In: *Tomographie à cohérence optique: du Time Domain au Spectral domain*. p. 50.
65. De Bats F. Manifestations cliniques, histopathologie et évolution naturelle de la maladie. *Réalités Ophtalmologiques*. 2014 Nov;(217):15–7.

66. Coscas F, Zerbib J. Epidémiologie et génétique des VPC. *Réalités Ophtalmologiques*. 2014 Nov;(217):12–4.
67. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials*. 1999 Dec;20(6):573–600.
68. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Arch Ophthalmol*. 2001 Oct;119(10):1417–36.
69. Souied E, Quentel G, Cohen SY. Les études AREDS. In: *Dégénérescence maculaire liée à l'âge Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne*. Paris: Medecine Sciences Publications Lavoisier; 2012.
70. T.Desmettre, J.-M. Leverf. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *EMC - Ophtalmologie*. 2013 Avril;10(2):1–11.
71. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2282–9.
72. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2005–15.
73. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Feb;132(2):142–9.
74. Souied EH, Delcourt C, Querques G, Bassols A, Merle B, Zourdani A, et al. Oral docosahexaenoic acid in the prevention of exudative age-related macular degeneration: the Nutritional AMD Treatment 2 study. *Ophthalmology*. 2013 Aug;120(8):1619–31.
75. Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry*. 2004 Apr;75(4):216–30.
76. Arrêté du 9 mai 2006 - Article Annexe III [Legifrance.webarchive](http://www.legifrance.gouv.fr).
77. Weber M, Sennlaub F, Souied E, Cohen S-Y, Béhar-Cohen F, Milano G, et al. Expertises croisées dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Focus sur la physiopathologie, l'angiogenèse, les données pharmacologiques et cliniques. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2014 Sep;37(7):566–79.

78. LUCENTIS®- Copyright VIDAL 2015 [Internet]. [cited 2015 Jun 29]. Available from: <http://www.evidal.fr/excalibur-service/product/140079/documents/opt.html#page=1&zoom=100>
79. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419–31.
80. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*. 2006 Oct 5;355(14):1432–44.
81. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57–65.e5.
82. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008 Feb;145(2):239–48.
83. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):315–24.e1.
84. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388–98.
85. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300–9.
86. Desmettre T. L'eyelea est-il un anti-VEGF original? *Réalités Ophtalmologiques*. 2014 Sep;(215):51–6.
87. Rochart C, Allieu S. Mise au point sur l'aflibercept dans la DMLA. *Réalités Ophtalmologiques*. 2013 Nov;(207):34–8.
88. Trichonas G, Kaiser PK. Aflibercept for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2013 Dec;2(2):89–98.
89. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration.

Ophthalmology. 2012 Dec;119(12):2537–48.

90. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation: Principes généraux - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Jan 4]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

91. Décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de recommandations temporaires d'utilisation établies en application du I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cited 2016 Jan 4]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2014/12/30/AFSP1424775D/jo/texte>

92. L'ANSM établit la RTU d'Avastin® (bevacizumab) dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme néovasculaire - Point d'information - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Jan 4]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-etablit-la-RTU-d-Avastin-R-bevacizumab-dans-la-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-DMLA-dans-sa-forme-neovasculaire-Point-d-information>

93. Roche réitère son opposition à une RTU d'Avastin® dans la DMLA [Internet]. [cited 2015 Dec 11]. Available from: <http://www.roche.fr/medias/actualites/roche-reitere-son-opposition-a-une-rtu-d-avastin-dans-la-dmla.html>

94. RTU d'Avastin dans la DMLA: décision rendue en référé par le Conseil d'Etat [Internet]. [cited 2016 Jan 4]. Available from: <http://www.roche.fr/medias/actualites/rtu-avastin-dmla-decision-conseil-detat.html>

95. Macugen®- Copyright VIDAL 2015 [Internet]. [cited 2015 Nov 2]. Available from: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=74672>

96. IVT [Internet]. [cited 2015 Sep 18]. Available from: http://www.creteilophtalmo.fr/?attachment_id=148

97. Beaufriere L. DMLA et anti-VEGF: Qui traiter en proactif? Qui traiter en réactif? Réalités Ophtalmologiques. 2014 May;(213):49–54.

98. Gualino V, Coscas F, Fajnkuchen F, Mauget-Faÿsse M, Wolff B. Les schémas thérapeutiques dans la DMLA. Les Cahiers d'Ophtalmologie. 2013 Oct;(173):22–5.

99. Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Mar;251(3):697–704.

100. Strehö M. Etude HARBOR-Le résumé. Réflexions Ophtalmologiques. 2014 Nov;Tome 19(179):41–4.

101. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 May;120(5):1046–56.
102. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2181–92.
103. Souied E, Quentel G, Cohen SY. Thérapie photodynamique. In: *Dégénérescence maculaire liée à l'âge Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne*. Paris: Medecine Sciences Publications Lavoisier; 2012. p. 101–8.
104. VISUDYNE®- Copyright VIDAL 2015 [Internet]. [cited 2015 Jun 29]. Available from: <http://www.evidal.fr/excalibur-service/product/17615/documents/opt.html#page=1&zoom=100>
105. Souied E, Quentel G, Cohen SY. Photocoagulation des néovaisseaux. In: *Dégénérescence maculaire liée à l'âge Myopie et étiologies de la néovascularisation choroïdienne*. Paris: Medecine Sciences Publications Lavoisier; 2012. p. 93–100.
106. Fajnkuchen F, Cohen SY. Dégénérescence maculaire liée à l'âge et photocoagulation au laser des néovaisseaux choroïdiens. In: *La rétine médicale de la clinique au traitement*. Paris: Med'com; 2009. p. 29–40.
107. A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Fovista® (E10030) Intravitreal Administration in Combination With Either Avastin® or Eylea® Compared to Avastin® or Eylea® Monotherapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Sep 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01940887?term=Fovista&rank=5>
108. Fovista® | Ophthotech [Internet]. [cited 2015 Oct 5]. Available from: <http://www.ophthotech.com/product-candidates/fovista/>
109. Farguette F, Leveziel N, Thomas V. Compte-rendu EURETINA 2015 - Chapitre II DMLA exsudative. 2015 Sep.
110. Desmettre T. Squalamine en gouttes pour traiter les néovaisseaux de la DMLA. *Réalités Ophtalmologiques*. 2104 Nov;(217):7.
111. AAO 2014 - Des gouttes pour soigner la DMLA ? [Internet]. [cited 2015 Jun 25]. Available from: <http://www.edimark.fr/ejournaux/AAO/2014/edito/4479/des-gouttes-pour-soigner-la-dmla>
112. Ishikawa M, Jin D, Sawada Y, Abe S, Yoshitomi T. Future Therapies of Wet Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Ophthalmology*. 2015 Feb 24;2015:e138070.
113. Farguette F, Leveziel N, Vincent T. Compte-rendu EURETINA 2015 - Chapitre I DMLA atrophique. 2015 Sep; Nice.

114. Zimura® | Ophthotech [Internet]. [cited 2015 Nov 2]. Available from: <http://www.ophthotech.com/product-candidates/arc1905/>
115. Intravitreal LFG316 in Patients With Age-related Macular Degeneration (AMD) - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Dec 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01527500>
116. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, Han Y, Bui TV, Singerman LJ. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2013 Mar;33(3):498–507.
117. Lai RK, Chun T, Hasson D, Lee S, Mehrbod F, Wheeler L. Alpha-2 adrenoceptor agonist protects retinal function after acute retinal ischemic injury in the rat. *Vis Neurosci*. 2002 Apr;19(2):175–85.
118. A Safety and Efficacy Study of Brimonidine Intravitreal Implant in Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2015 Dec 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087085>
119. Carr A-JF, Smart MJK, Ramsden CM, Powner MB, da Cruz L, Coffey PJ. Development of human embryonic stem cell therapies for age-related macular degeneration. *Trends Neurosci*. 2013 Jul;36(7):385–95.
120. HAS. Recommandation de bonnes pratiques Dégénérescence maculaire liée à l'âge: prise en charge diagnostique et thérapeutique. 2012.
121. FMPMC-PS - Enseignement d'ophtalmologie - Niveau deuxième cycle [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.1.2.html>
122. Société française d'ophtalmologie. Fiche d'information n°62 L'angiographie à la fluorescéine.
123. HAS. Recommandation de bonnes pratiques Dégénérescence maculaire liée à l'âge: prise en charge diagnostique et thérapeutique. 2012.
124. Société française d'ophtalmologie. Fiche d'information n° 65 Les injections intravitréennes.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LINKOWSKI ESTHER

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 23 02 2016 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Allain
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature: Pr Bernard GRESSIER
P.U. P.H.

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : LINKOWSKI

Prénom : Esther

Titre de la thèse : Les stratégies thérapeutiques actuelles dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

Mots-clés : MLA, DMLA atrophique, DMLA exsudative, supplémentation nutritionnelle, anti-VEGF, stratégies thérapeutiques

Résumé : La DMLA est la cause la plus fréquente de cécité après 50 ans dans nos pays industrialisés. Elle se caractérise par une baisse d'acuité visuelle, pouvant être accompagnée de métamorphopsies aboutissant parfois au scotome central. On distingue deux formes cliniques évolutives, atrophique et exsudative, dont les options thérapeutiques sont distinctes.

L'ophtalmologie est une spécialité en pleine mutation avec l'essor de l'OCT, qui a révolutionné le diagnostic et le suivi du patient, ainsi que les anti-VEGF, qui ont profondément amélioré le pronostic de la forme exsudative. L'arsenal thérapeutique continue de s'étoffer avec l'arrivée prochaine de nouvelles classes médicamenteuses, et la personnalisation des régimes de traitement.

Membres du jury :

Président :

M^r GRESSIER Bernard, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur:

M^r DINE Thierry, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membres extérieurs:

M^r MERLIN Laurent, Docteur en ophtalmologie, Valenciennes

M^r THOMAS Thierry, Docteur en pharmacie, Roncq