

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

Soutenue publiquement le 13/09/2022

Par M. Germain DELAHAYE

**Dégénérescence maculaire liée à l'âge : physiopathologie,
traitements et conseils officinaux**

Membres du jury :

Président : Professeur **Thierry DINE**, Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) –
Faculté de Pharmacie – Université de Lille ; Praticien hospitalier au Centre
Hospitalier de Loos Haubourdin

Assesseur et conseiller de thèse : Professeur **Bernard GRESSIER**, Professeur de
Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille ; Praticien
hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Docteur **Romain CRUYPENINCK** ; Docteur en Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels :
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans
les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Remerciements

À Monsieur le Professeur DINE Thierry, c'est un honneur que vous me faites de présider cette thèse, je vous remercie d'avoir pris le temps de juger ce travail.

À Monsieur le Professeur GRESSIER Bernard, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre accompagnement et vos conseils tout au long de ce travail qui m'ont été précieux.

À Monsieur CRUYPENINCK Romain, je suis très honoré que vous soyez présent pour juger mon travail. Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ma soutenance de thèse.

Remerciements

À mes parents, vous avez toujours cru en moi et m'avez accompagné dans chaque étape de mes études. Cette réussite, je vous la dois. Je vous aime.

À mes sœurs, mes beaux-frères, mes nièces et mon neveu, merci d'avoir rempli mes années d'études de bonheur et de rires. Votre soutien m'a été indispensable.

À Pauline, mon amour, merci de m'avoir soutenu durant ces années d'études et d'être toujours à mes côtés.

À ma famille,

À mes amis de Fac, Adèle, Germain, Grégoire, Manon, Maÿlis, Romain, Thibault, Victoire et Virginie, merci les copains pour ces belles années de fac passées ensemble. Une chose est sûre, ces études n'auraient pas été les mêmes sans vous.

À tous mes amis,

Table des matières

Liste des figures	19
Liste des tableaux	20
Liste des abréviations	21
Introduction	23
Partie 1 : Physiopathologie de la DMLA	25
Chapitre 1 : Rappels anatomiques de l'œil	27
1. Globe oculaire.....	27
1.1. Structure externe	28
1.1.1. La sclère.....	28
1.1.2. La cornée	29
1.2. Structure moyenne	31
1.2.1. La choroïde	31
1.2.2. Le corps ciliaire	32
1.2.3. L'iris.....	32
1.3. Structure interne	33
1.3.1. La rétine	33
1.3.2. Le nerf optique	38
1.4. Contenu du globe oculaire	39
1.4.1. L'humeur aqueuse.....	39
1.4.2. Le cristallin	40
1.4.3. Le corps vitré.....	41
2. Les annexes de l'œil	41
2.1. Le système oculomoteur.....	42
2.2. Les appareils de protection du globe oculaire	42
2.2.1. Les sourcils	42
2.2.2. Les paupières.....	43
2.2.3. La conjonctive	43
2.2.4. Le système lacrymal.....	43
Chapitre 2 : La DMLA	45
1. Historique.....	45
2. Physiopathologie.....	45
2.1. Maculopathie liée à l'âge	45
2.1.1. Types de drusen.....	46
2.1.2. Altérations de l'EPR	47
2.2. La DMLA.....	48
2.2.1. DMLA atrophique	48
2.2.2. DMLA exsudative	49

3.	Epidémiologie	51
4.	Facteurs de risques.....	52
4.1.	Les facteurs constitutionnels.....	52
4.1.1.	L'âge	52
4.1.2.	Le sexe	53
4.1.3.	Les antécédents familiaux et facteurs génétiques	53
4.1.4.	L'origine ethnique	54
4.1.5.	Les facteurs oculaires	54
4.2.	Les facteurs environnementaux	54
4.2.1.	Le tabac	54
4.2.2.	Les antioxydants	55
4.2.3.	La cataracte	55
4.2.4.	Les facteurs cardio-vasculaires	55
4.2.5.	Les facteurs divers	56
5.	Diagnostic	56
5.1.	L'examen clinique	57
5.1.1.	Mesure de l'acuité visuelle	57
5.1.2.	Examen du fond d'œil	58
5.1.3.	Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine	59
5.1.4.	Tomographie en cohérence optique	61
5.1.5.	OCT-Angiographie	61
5.2.	Diagnostic différentiel.....	62
Partie II : Prise en charge thérapeutique de la DMLA		65
Chapitre 1 : La stratégie thérapeutique		67
Chapitre 2 : Les traitements anti-VEGF		69
1.	Mécanisme d'action des anti-VEGF	69
2.	Les anti-VEGF disponibles en France	70
2.1.	Macugen® (Pegaptanib).....	70
2.2.	Avastin ® (Bevacizumab).....	71
2.2.1.	Indications	71
2.2.2.	Mécanisme d'action.....	72
2.2.3.	Posologie et mode d'administration	72
2.2.4.	Effets indésirables et contre-indications	72
2.3.	Lucentis® (Ranibizumab).....	73
2.3.1.	Indications	73
2.3.2.	Mécanisme d'action.....	73
2.3.3.	Posologie et mode d'administration	74
2.3.4.	Effets indésirables et contre-indications	74
2.3.5.	Précautions d'emploi	75

2.3.6. Etudes cliniques du Lucentis®	75
2.4. Eylea® (Aflibercept)	76
2.4.1. Indications	76
2.4.2. Mécanisme d'action.....	76
2.4.3. Posologie et mode d'administration	77
2.4.4. Effets indésirables et contre-indications	77
2.4.5. Précautions d'emploi	78
3. Les anti-VEGF et la stratégie thérapeutique	78
4. Utilisation des anti-VEGF	79
Chapitre 2 : Les autres types de traitements	81
1. Photothérapie dynamique	81
1.1. Indication	81
1.2. Mécanisme d'action	81
1.3. Posologie et mode d'administration	81
1.4. Effets indésirables et contre-indications	82
2. Photocoagulation par laser.....	82
3. Rééducation basse vision et aides visuelles	83
Chapitre 3 : Les dernières avancées en recherche	85
1. L'arrivée des biosimilaires	85
2. Les médicaments à libération prolongée	85
3. Les nouveaux anti-VEGF	86
3.1. Beovu® (Brolucizumab)	86
3.2. Lumitin® (Conbercept)	87
3.3. Rayoqta® (Abicipar Pegol)	87
3.4. KSI-301.....	88
4. Macuneos®.....	88
5. Prima®.....	89
6. La thérapie génique	89
Chapitre 4 : Les antioxydants et minéraux	91
1. Les études AREDS (Age-Related Eye Disease Study)	91
2. L'étude LAST	95
Chapitre 5 : Le rôle du pharmacien dans le parcours de soin	97
1. Aide au dépistage	97
2. Aide à la prévention	98
3. Accompagnement dans le traitement	99
2.1. Conseils du traitement	99
2.2. Autosurveillance	99
2.3. Protection des UV	100

2.4. Compléments alimentaires.....	100
2.5. Autres conseils	101
Conclusion	103
Bibliographie	109

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie du globe oculaire

Figure 2 : Les différentes couches de la cornée

Figure 3 : Le tissu uvéal en coupe sagittale

Figure 4 : Structure interne de l'œil

Figure 5 : Structure des photorécepteurs

Figure 6 : Structure de la rétine

Figure 7 : Partie postérieure de l'œil

Figure 8 : Mécanisme d'activation de la transduction

Figure 9 : Voies optiques

Figure 10 : Les milieux transparents du globe oculaire

Figure 11 : Le canal de Schlemm

Figure 12 : La convergence du cristallin

Figure 13 : Les muscles oculomoteurs

Figure 14 : Maculopathie liée à l'âge

Figure 15 : Fond d'œil DMLA sèche

Figure 16 : DMLA en tomographie en cohérence optique

Figure 17 : Voies de signalisation du VEGFR2

Figure 18 : Echelle EDTRS

Figure 19 : Grille d'Amsler

Figure 20 : Examen du fond d'œil

Figure 21 : Angiographie à la fluorescéine

Figure 22 : Angiographie au vert d'indocyanine

Figure 23 : Tomographie en cohérence optique

Figure 24 : OCT-Angiographie

Figure 25 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la DMLA

Figure 26 : Mécanisme d'action des anti-VEGF

Figure 27 : Injection d'un anti-VEGF par voie intravitréenne

Figure 28 : Fonctionnement de la thérapie génique

Figure 29 : Estimations de la probabilité de développement d'une DMLA avancée chez les patients des catégories 3 et 4

Figure 30 : Estimations de la probabilité de baisse de l'acuité visuelle chez les patients des catégories 3 et 4

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification simplifiée de l'étude AREDS

Tableau 2 : Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS

Liste des abréviations

AAV : Virus Adéno-associé

ABCR : ATP-Binding Cassette Transporter Retina-Specific

ACR : Anatomoses Chorioretiniennes

AG : Atrophie Géographique

AJR : Apports Journaliers Recommandés

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

AREDS : Age-Related Eye Disease Study

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CACD : Dystrophie Choroïdienne Aréolaire Centrale

CFH : Complement Factor H

CRSC : Chorioretinite séreuse centrale

DEP : Décollement de l'Épithélium Pigmentaire

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

EMAP : Atrophie maculaire extensive avec pseudodrusen

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

EPR : Épithélium Pigmentaire Rétinien

GMPc : Guanosine Monophosphate cyclique

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

MLA : Maculopathie Liée à l'Âge

NVC : Néovascularisation Choroïdienne

NVM : Néovascularisation Maculaire

OBVR : Occlusion De Branche Veineuse Rétinienne

OCT : Tomographie en cohérence optique

OMD : Œdème Maculaire Diabétique

OVCR : Occlusion De La Veine Centrale De La Rétine

PDT : Photothérapie Dynamique

PIGF : Placenta Growth Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Introduction

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative qui touche la macula, partie centrale de la rétine. Cette maladie lente et progressive peut amener à une perte de la vision centrale. D'origine multifactorielle, la DMLA est une maladie qui touche principalement des personnes de plus de 50 ans. C'est également la première cause de handicap visuel chez les plus de 50 ans. Le nombre de personnes atteintes de DMLA dans le monde était d'environ 196 millions en 2020 et pourrait passer à 288 millions en 2040 suite au vieillissement de la population.

Il existe deux formes de DMLA à savoir une forme sèche où il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement et une forme humide qui se traite principalement par des injections régulières d'anti-VEGF. Les traitements actuels permettent de limiter l'évolution de la maladie afin de conserver une vision centrale correcte voire de l'améliorer mais ne permettent pas de guérison.

Au cours de cette thèse, nous aborderons dans une première partie les aspects anatomiques de l'œil afin de mieux comprendre où agit précisément la DMLA. Ensuite nous nous intéresserons à la physiopathologie de la DMLA, à la différence entre la DMLA sèche et la DMLA humide, aux facteurs de risque ainsi qu'au diagnostic de cette maladie. Puis dans une deuxième partie nous détaillerons la prise en charge thérapeutique de la DMLA à savoir les différents traitements existants tels que les anti-VEGF, la photothérapie et la photocoagulation ou encore les compléments alimentaires. Nous verrons également les potentiels traitements futurs avec de nouveaux anti-VEGF et d'autres médicaments avec des mécanismes d'action différents ainsi que les avancées de recherche en thérapie génique. Puis nous terminerons sur le rôle important que le pharmacien d'officine va avoir à la fois dans le dépistage, mais également dans l'accompagnement du patient atteint de la DMLA avec des conseils sur son traitement médical et des conseils de la vie quotidienne pour mieux vivre avec la DMLA.

Partie 1 : Physiopathologie de la DMLA

Chapitre 1 : Rappels anatomiques de l'œil

L'œil est un organe ayant une taille d'environ 25 mm de diamètre dont la fonction principale est la vision. Celui-ci possède plusieurs rôles. Il a tout d'abord un rôle de réception des informations visuelles. L'œil va recevoir des faisceaux lumineux et ce dernier va les focaliser sur la rétine. Le second rôle est de transmettre les informations reçues au cerveau afin que celles-ci soient traitées et analysées. Cette transmission se fait par le nerf optique qui va aller jusqu'au cortex occipital. L'œil est un organe possédant de nombreux éléments ayant chacun une fonction essentielle au bon fonctionnement de la vision. Nous allons donc voir dans ce premier chapitre l'anatomie de l'œil ainsi que sa physiologie afin de mieux comprendre la physiopathologie de la DMLA. Dans cette partie nous nous intéresserons d'abord au globe oculaire et ses différentes structures puis aux annexes de l'œil telles que l'appareil lacrymal, la conjonctive ou encore les paupières. [1]

1. Globe oculaire

Le globe oculaire, appelé également bulbe oculaire, est classiquement défini comme un contenant composé de trois couches ainsi qu'un contenu. [1] Les différentes couches sont les suivantes :

- La couche externe et fibreuse constituée en arrière par la sclère qui est une coque opaque, fibreuse, qui va servir de soutien et en avant par la cornée transparente. La jonction entre la cornée et la sclère est appelée limbe scléro-cornéen.
- La couche intermédiaire ou uvée est représentée d'arrière en avant par la choroïde qui est un tissu essentiellement vasculaire, les corps ciliaires puis l'iris.
- La couche interne est quant à elle plutôt nerveuse, en effet, nous allons retrouver la rétine ainsi que le nerf optique.

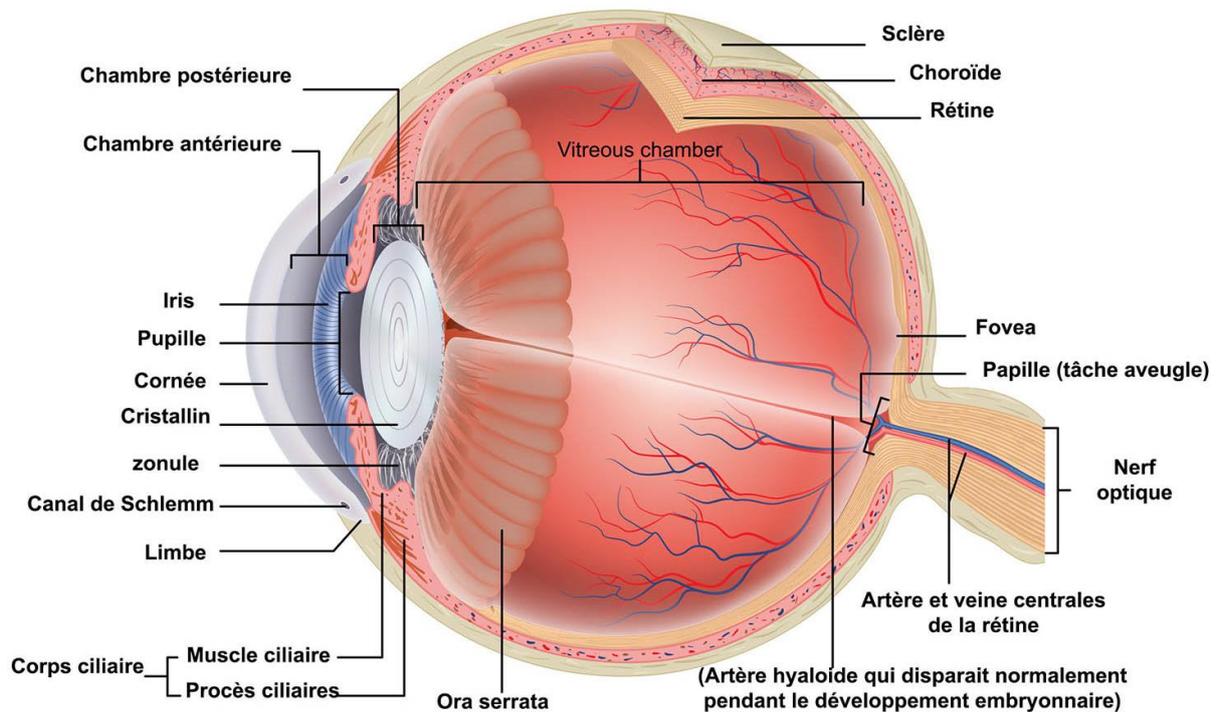


Figure 1 : Anatomie du globe oculaire [2]

1.1. Structure externe

1.1.1. La sclère

La sclère ou sclérotique est la tunique la plus externe du globe oculaire. Elle représente les quatre cinquièmes postérieurs. Son épaisseur peut varier entre 1 et 2 mm en fonction des régions. Elle forme ce que l'on appelle le « blanc de l'œil ». Cette tunique qui est composée d'un tissu conjonctif très résistant est la membrane la plus solide de l'œil permettant de maintenir la forme, le volume et la pression du globe oculaire mais également de protéger les milieux intraoculaires contre différents traumatismes. Sa composition histologique lui donne des propriétés biomécaniques qui assurent la stabilité optique. En effet, elle est composée essentiellement de réseaux de fibrilles de collagène ainsi que de fibres élastiques. De plus, par son opacité, elle empêche la lumière non axiale de passer ce qui permet de ne pas gêner l'image rétinienne. [1] [3]

La sclère est la zone d'insertion distale des muscles oculomoteurs. Elle va également livrer passage au nerf optique ainsi qu'aux autres éléments vasculonerveux et participer de même à la formation de l'angle irido-cornéen. [3]

1.1.2. La cornée

Contrairement à la sclérotique, la cornée est une structure claire et transparente. Elle est enchâssée dans la sclérotique par le limbe scléro-cornéen. L'épaisseur de la cornée peut varier de 550 μm à 700 μm . Elle représente la face antérieure du globe oculaire. Cette face antérieure est convexe et lisse, elle est directement exposée à l'environnement externe par l'intermédiaire du film lacrymal. Les paupières vont protéger la cornée en la recouvrant partiellement ou totalement. [1] [4]

La forme convexe permet la réfraction des rayons lumineux. En effet, les rayons lumineux traversent la cornée pour converger sur la rétine. La cornée va représenter les deux tiers du pouvoir réfractif de l'œil. Il peut y avoir des irrégularités au niveau de la courbure de la cornée qui seront donc responsables d'astigmatisme.

La cornée n'est pas vascularisée et est très pauvre en cellules. Sa nutrition provient du limbe, des larmes et de l'humeur aqueuse. Elle est composée d'avant en arrière de cinq couches successives :

- L'épithélium associé au film lacrymal : cet épithélium d'une épaisseur de 30 à 50 μm va assurer le rôle de barrière protectrice de l'œil. Le film lacrymal épais de 7 μm , via ses sécrétions va protéger la cornée de la déshydratation et va maintenir la régularité de la surface épithéliale tandis que l'épithélium va partager avec le film lacrymal son rôle optique et métabolique.
- La couche de Bowman : elle mesure de 8 à 10 μm d'épaisseur et se situe entre la membrane basale de l'épithélium et le stroma. Elle est composée principalement de fibres de collagènes réparties dans la substance fondamentale. Elle est acellulaire, cependant, nous retrouvons des expansions des cellules de Schwann qui entourent des terminaisons nerveuses rejoignant l'épithélium.
- Le stroma : il mesure environ 500 μm et représente donc à lui seul 90% de l'épaisseur de la cornée. Il est constitué de lamelles de collagène entre lesquelles nous retrouvons des fibrocytes cornéens appelés également kératocytes ou stromacytes ainsi que de la substance fondamentale qui va permettre la cohésion des fibres de collagène.

- La membrane de Descemet : elle mesure environ 10 μm . Il s'agit d'une membrane très résistante, élastique, amorphe et perméable à l'eau. Elle est composée de collagènes IV et VIII et contient de la fibronectine, de la laminine 1, des protéoglycanes héparanes ainsi que des dermatane et kératane sulfates. Cette membrane assure une élimination passive de l'eau provenant du stroma.
- L'endothélium : cette couche est la plus postérieure de la cornée et est directement en contact avec la membrane de Descemet en avant et l'humeur aqueuse en arrière. L'endothélium lutte contre l'imbibition hydrique. Il fonctionne comme une pompe Na^+/K^+ ATPase permettant d'expulser le sodium dans l'humeur aqueuse et le potassium dans la cellule endothéliale. Cela crée un gradient osmotique permettant la déturgescence du stroma car l'eau suit les mouvements de l'ion sodium. [4]

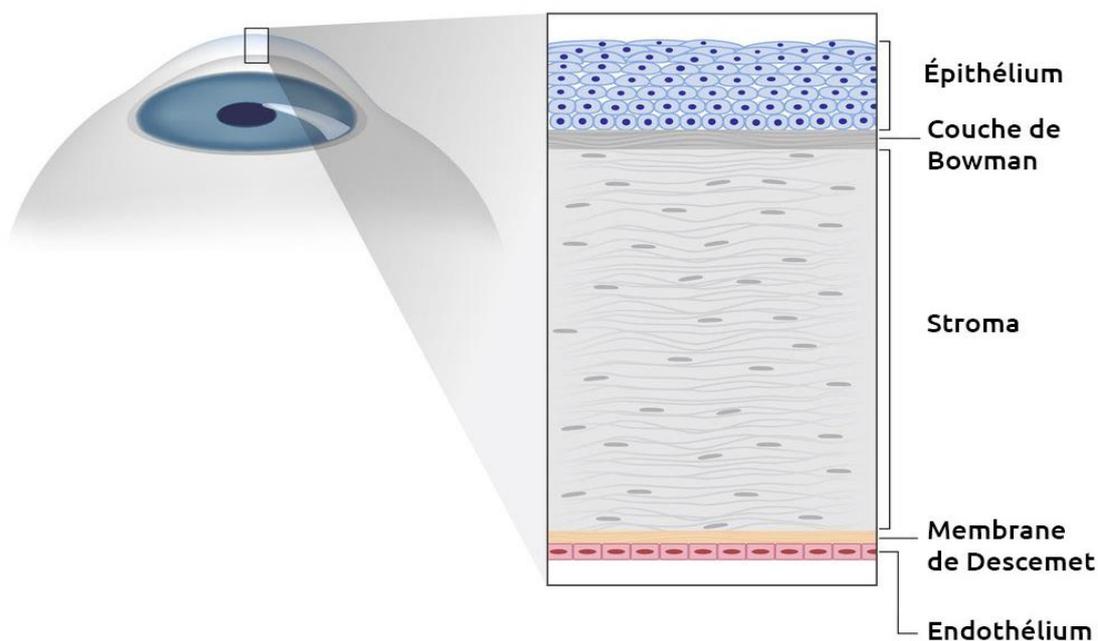


Figure 2 : Les différentes couches de la cornée [5]

1.2. Structure moyenne

La structure moyenne, appelée également uvée est constituée d'arrière en avant par la choroïde, les corps ciliaires et l'iris. Cette structure est la tunique vasculaire de l'œil et contient les muscles internes de l'œil.

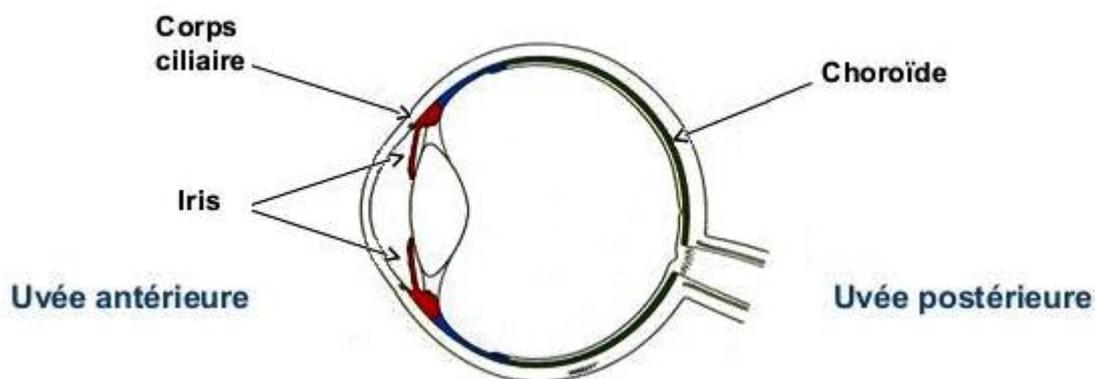


Figure 3 : Le tissu uvéal en coupe sagittale [6]

1.2.1. La choroïde

Située entre la rétine et la sclère, la choroïde est un tissu vasculaire conjonctif et nerveux qui tapisse les deux tiers postérieurs du bulbe oculaire. La vascularisation de la choroïde est assurée par les artères ciliaires. Le débit vasculaire de la choroïde est l'un des plus importants de l'organisme, il peut atteindre jusqu'à 800 ml/min. Ce tissu est très important car il est responsable de la nutrition de l'épithélium pigmentaire ainsi que des couches externes de la rétine neurosensorielle. En effet, les vaisseaux sanguins choroïdiens vont apporter l'oxygène et les éléments nutritifs à la rétine. [1]

La choroïde exerce d'autres fonctions telles que, le maintien de l'adhérence rétinienne, la régulation thermique, les échanges métaboliques ou encore des fonctions immunitaires. La choroïde contient de nombreuses cellules pigmentées appelées mélanocytes. Ces mélanocytes présents dans la choroïde forment un écran et absorbent la lumière telle une chambre noire afin d'aider à réduire la réflexion à l'intérieur de l'œil. [7] [8]

1.2.2. Le corps ciliaire

Le corps ciliaire est situé entre la choroïde et l'iris. Il s'agit d'une structure à la fois musculaire et vasculaire. Il a une portion antérieure constituée par les procès ciliaires qui sont responsables d'une première fonction qui est la sécrétion d'humeur aqueuse et sur lesquels la zonule, ligament suspenseur du cristallin, est insérée. Cette sécrétion aqueuse va s'écouler dans la chambre antérieure de l'œil. L'autre fonction du corps ciliaire est de réguler la courbure du cristallin à l'origine de l'accommodation par le biais du muscle ciliaire dont les contractions sont transmises au cristallin via les fibres de la zonule. [9]

1.2.3. L'iris

L'iris est la partie la plus antérieure de la tunique vasculaire. D'un diamètre moyen de 12 à 13 mm, il est percé en son centre par la pupille d'une taille de 3 à 6 mm. L'iris est légèrement bombé en avant afin que la pupille puisse se projeter sur le plan frontal, en avant de l'insertion irienne. Il sépare la partie antérieure du globe oculaire en deux chambres, une antérieure, une postérieure, et permet un écoulement sans résistance de l'humeur aqueuse à travers la pupille. La nutrition de l'iris est donc assurée par l'humeur aqueuse. [1] [10]

L'iris possède deux rôles essentiels sur le plan physiologique. Le premier est celui d'un écran protecteur pour la rétine. L'autre rôle est celui d'un diaphragme du système optique grâce aux mouvements pupillaires. Les modifications du diamètre vont moduler la pénétration de la lumière jusqu'à la rétine. L'iris est responsable de la couleur de l'œil. En effet, la couleur de l'œil va dépendre de l'épaisseur de l'éventail formé par les lamelles pigmentaires ainsi que de sa concentration en mélanine. C'est pourquoi, plus l'éventail sera épais et concentré en mélanine, plus l'œil sera foncé. [10]

D'un point de vue histologique, l'iris présente un épithélium qui constitue sa face postérieure et un stroma pour la face antérieure. Quant à sa vascularisation, elle est très riche. Son innervation double, à la fois sympathique et parasympathique, est destinée aux deux muscles de l'iris : le muscle sphincter et le muscle dilatateur. [10]

1.3. Structure interne

La structure interne est également appelée tunique nerveuse de l'œil. Elle est constituée par la rétine et le nerf optique. Cette tunique interne va s'étendre à partir du nerf optique en arrière et va tapisser toute la face interne de la choroïde pour se terminer en avant en formant une ligne festonnée appelée ora serrata. [1]

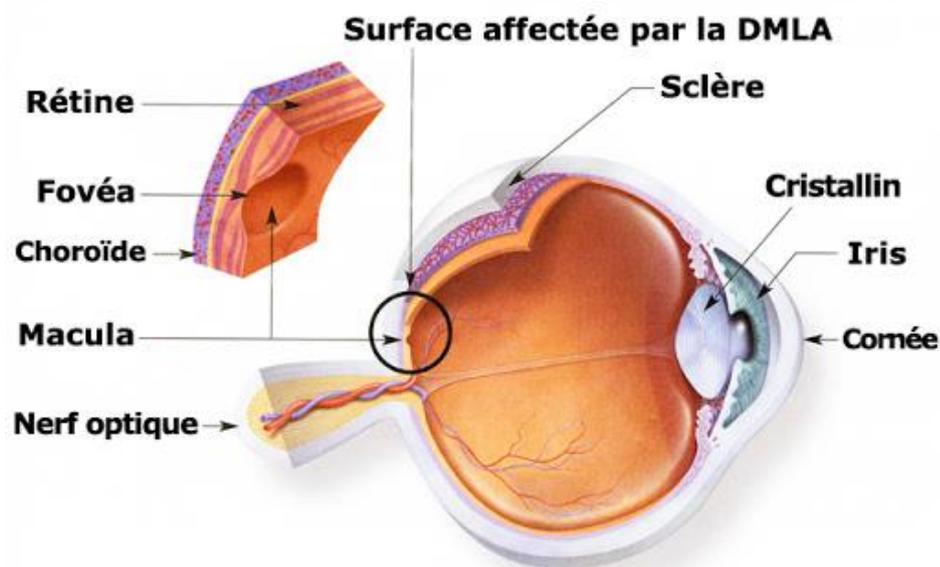


Figure 4 : Structure interne de l'œil [11]

1.3.1. La rétine

La rétine est la couche la plus interne de l'œil. C'est une fine tunique transparente qui va laisser apparaître la vascularisation choroïdienne. Elle borde les trois quarts du bulbe oculaire. Sa transparence donne l'aspect rose orangé au fond d'œil, elle est due à un état de relative déshydratation. Définie comme une unité fonctionnelle du système nerveux central, elle permet la conversion d'un signal lumineux en un influx nerveux. Elle est constituée de deux tissus à savoir la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire. [1] [12]

La rétine neurosensorielle se compose des premiers neurones de la voie optique. Elle comprend six types de cellules neuronales différentes à savoir deux types de photorécepteurs (les cônes et les bâtonnets), des cellules horizontales, des cellules

bipolaires, des cellules amacrines et des cellules ganglionnaires dont les axones constituent les fibres optiques. Ces dernières se réunissent au niveau de la papille et vont former le nerf optique. Il y a ensuite trois types de cellules gliales : les cellules gliales de Müller, les astrocytes et les cellules microgliales. [12]

Deux types de photorécepteurs existent :

- Les bâtonnets : au nombre d'environ 130 millions, ils sont responsables de la vision périphérique c'est-à-dire la perception du champ visuel ainsi que de la vision nocturne. En effet, les bâtonnets ont besoin de moins de lumière que les cônes pour créer un potentiel récepteur et possèdent également une capacité d'adaptation importante aux lumières de faible intensité.
- Les cônes : au nombre de 6 à 7 millions, ils sont responsables de la vision des détails et de la vision des couleurs. Ils sont principalement regroupés dans la rétine centrale dans une zone ovale que l'on appelle la macula.

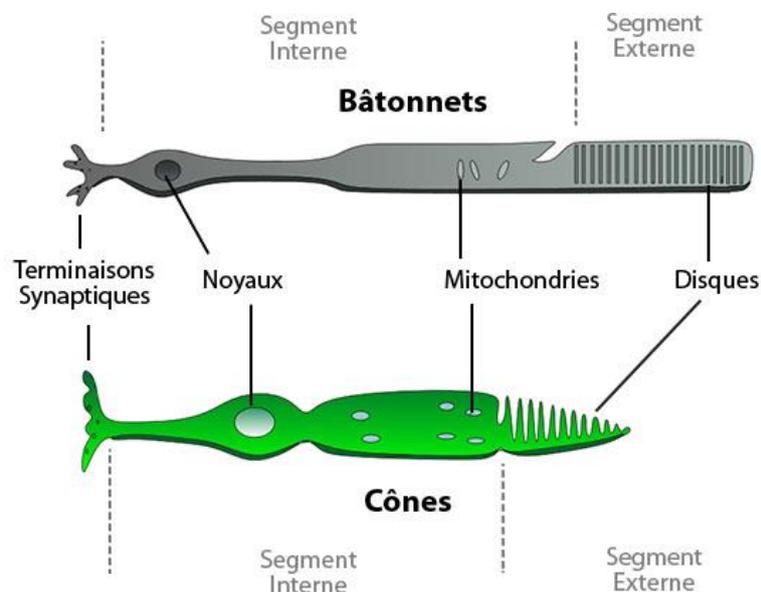


Figure 5 : Structure des photorécepteurs [13]

L'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) est constitué quant à lui d'une monocouche de cellules épithéliales hexagonales dites pigmentaires. Il se caractérise par la présence de mélanosomes impliqués dans la synthèse ainsi que le stockage des pigments de mélanine. Les excès de photons sont donc absorbés par ce dernier. Ainsi, la quantité de lumière réfléchiée et réfractée à l'intérieur de l'œil est limitée. Situé entre la choroïde et les photorécepteurs, l'épithélium pigmentaire

adhère à la choroïde grâce à la membrane de Bruch et va permettre la nutrition des photorécepteurs. Les photorécepteurs étant dépourvus de capillaires permettant la nutrition, cette dernière est assurée par les choriocapillaires. En effet, des échanges se font entre les choriocapillaires et les photorécepteurs grâce à de nombreuses villosités retrouvées aux pôles apicaux et basaux des cellules épithéliales.

En plus de sa fonction de nutrition, l'épithélium joue un rôle dans le renouvellement des disques de photorécepteurs. Ce renouvellement se fait par un mécanisme de phagocytose toujours grâce aux villosités présentes dans cet épithélium. Les déchets sont ensuite réutilisés après digestion par les photorécepteurs ou éliminés dans la choroïde. [12]

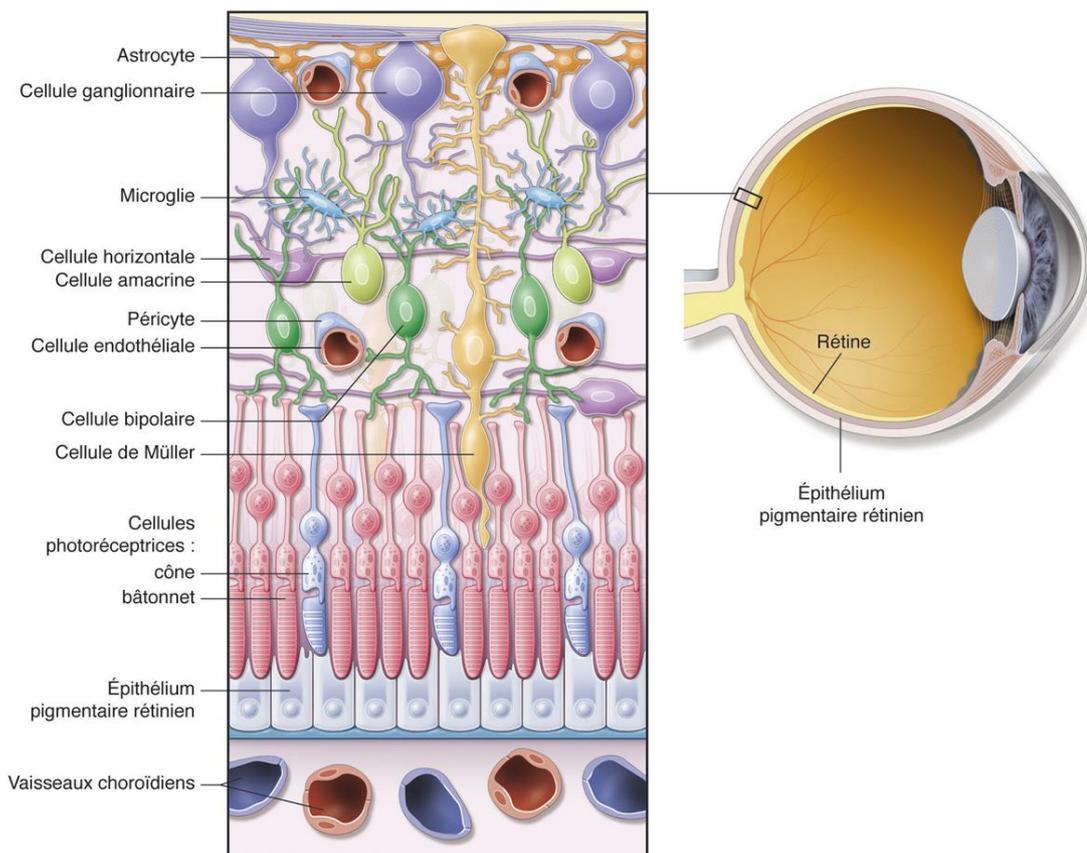


Figure 6 : Structure de la rétine [14]

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires. Ces systèmes sont différents et sans connexions anatomiques en conditions physiologiques. Nous retrouvons le réseau capillaire rétinien qui va assurer la vascularisation directe des couches rétinienne internes. Puis, nous avons le réseau choroïdien qui va assurer

la vascularisation de la rétine de façon indirecte du fait qu'il n'y a pas de capillaires dans la rétine externe.

La région centrale de la rétine est la macula. Elle est également appelée tâche jaune en rapport avec sa couleur, en effet, nous retrouvons un pigment nommé xanthophylle qui est de couleur jaune. Il s'agit là d'une zone essentielle pour la rétine du fait de sa localisation. Bien que son diamètre ne soit que de 5 mm, la macula se trouve exactement là où se forment les images des objets regardés et donc où l'acuité visuelle est maximale. Nous verrons par la suite que la DMLA touche cette région maculaire. [12]

La macula possède différentes régions :

- La fovéa : d'un diamètre moyen de 1,5 mm, il s'agit de la zone centrale de la macula. Elle forme une sorte d'entonnoir d'environ 0,35 mm de diamètre appelé fovéola où se concentrent les cônes. Cette zone est la zone d'acuité visuelle maximale de l'œil.
- Une zone parafovéolaire
- Une zone périfovéolaire

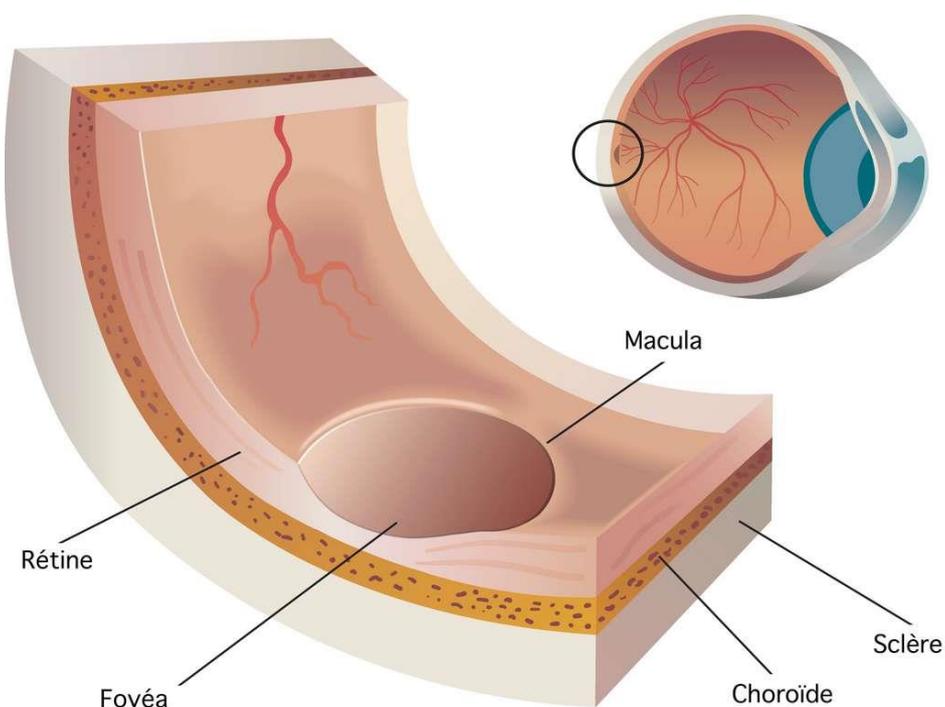


Figure 7 : Partie postérieure de l'œil [15]

La fonction principale de la rétine est la phototransduction. Cette fonction est assurée par les photorécepteurs en synergie avec l'épithélium pigmentaire. Les villosités de l'épithélium pigmentaire entourent les articles externes des photorécepteurs. Ces derniers renferment des disques contenant le pigment visuel : la rhodopsine composée de l'opsine qui est une protéine et de vitamine A ou rétinol. Le photorécepteur est la seule cellule sensitive qui est dépolarisée au repos, dans l'obscurité. Elle s'hyperpolarisera en réponse à un stimulus lumineux. [12]

Lorsqu'il n'y a pas de lumière, les canaux sodiques de la membrane du segment externe restent ouverts du fait d'une forte concentration en nucléotide cyclique GMPc. Le sodium va donc entrer, cela entraîne une augmentation du potentiel de membrane et va ouvrir les canaux calciques potentiels-dépendants dans la terminaison synaptique. Le calcium étant libéré va provoquer une sécrétion de glutamate jouant un rôle de neurotransmetteur inhibiteur.

Lorsqu'il y a un signal lumineux, le pigment est « blanchi » par un photon, c'est-à-dire qu'il y a rupture entre l'opsine et le rétinol. Il va s'ensuivre une chaîne de réactions aboutissant à l'activation de la rhodopsine qui elle-même va activer une protéine G appelée transducine. Cette transducine stimule une phosphodiésterase qui va inactiver le GMPc et par conséquent va amener à la fermeture des pores à $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dont l'ouverture dépend de la liaison du GMPc. Cependant, il y a un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dans la membrane plasmique qui continue de pomper le Ca^{2+} à l'extérieur des photorécepteurs. Cela entraîne une chute de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} , une hyperpolarisation de la membrane plasmatique ainsi qu'un arrêt de la sécrétion de glutamate au niveau de leur terminaison synaptique. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la présence de lumière fait donc en sorte que moins de neurotransmetteurs sont relâchés à la synapse avec les cellules bipolaires. [16]

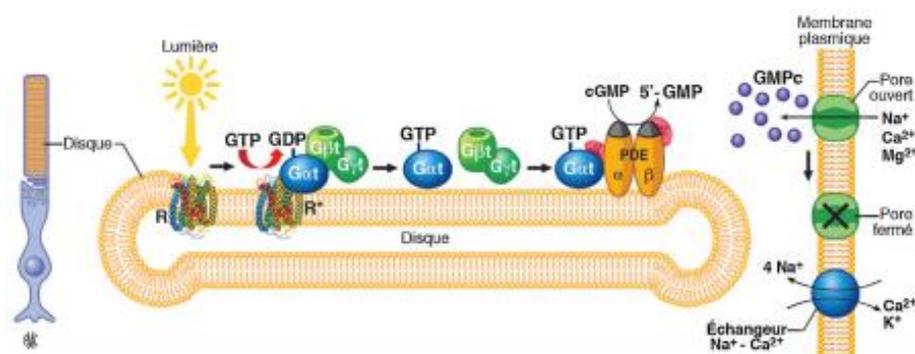


Figure 8 : Mécanisme d'activation de la transduction [16]

1.3.2. Le nerf optique

Le nerf optique a pour fonction la transmission des impressions lumineuses rétinienne aux centres corticaux dans le cerveau. Les cellules ganglionnaires de la rétine donnent naissance aux fibres optiques. Elles vont se couder à angle droit pour pénétrer la papille où elles vont se réunir pour former le nerf optique. Le point de passage, lors de la pénétration de la papille, est appelé la tâche aveugle. En effet, il s'agit d'un endroit de l'œil ne contenant que des fibres nerveuses et donc aucune cellule visuelle. C'est également à cet endroit que va déboucher le réseau artériel et veineux de la rétine. [1] [17]

Ce nerf optique est composé d'1,2 millions d'axones myélinisés provenant des cellules ganglionnaires rétinienne. Il va ensuite traverser le canal scléral pour se diriger vers l'orbite. Au niveau de la selle turcique, les nerfs optiques de chaque œil se croisent pour former le chiasma. Chaque rétine étant divisée en deux hémirétines (une nasale interne et une temporale externe), il y a un croisement partiel des fibres des hémirétines nasales. On parle alors de hémidécussation, c'est-à-dire le changement de côté pour assurer un traitement croisé des informations visuelles. Les fibres des hémirétines temporales restent quant à elles chacune de leur côté dans leur voie optique homolatérale. Ces fibres provenant des deux hémirétines vont ensuite partir vers les corps genouillés externes sous forme de bandelettes optiques. Partant ensuite de ces corps genouillés externes, les radiations optiques vont former une lame de substance blanche pour gagner le cortex visuel situé sur la face interne du lobe occipital. [17] [18]

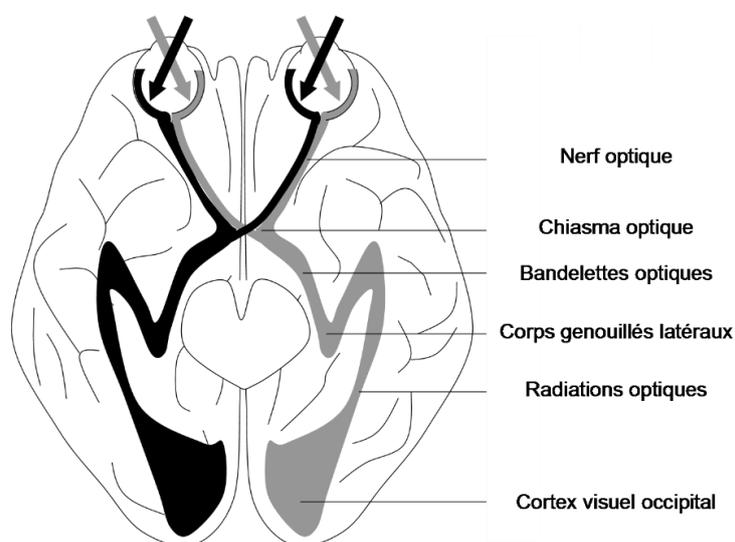


Figure 9 : Voies optiques [18]

1.4. Contenu du globe oculaire

Le contenu du globe oculaire est constitué de différents milieux oculaires qui sont au nombre de trois. Ils permettent le passage des rayons lumineux jusqu'à la rétine. Nous retrouvons d'avant en arrière l'humeur aqueuse derrière la cornée, le cristallin derrière l'iris et le corps vitré en arrière. [1]

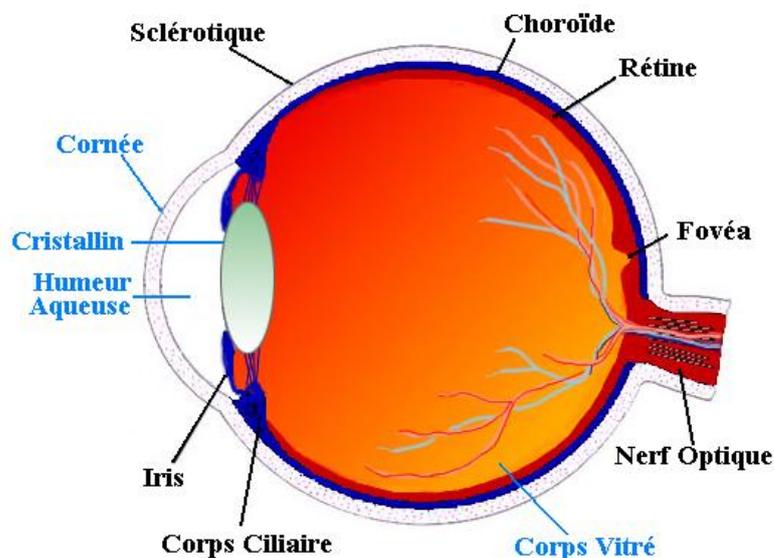


Figure 10 : Les milieux transparents du globe oculaire [19]

1.4.1. L'humeur aqueuse

Délimitée par la cornée en avant et l'iris en arrière, l'humeur aqueuse remplit la chambre antérieure du globe oculaire. Cette humeur aqueuse est un liquide transparent et fluide qui est formé au niveau des procès ciliaires et à partir du plasma. L'humeur aqueuse est sécrétée dans la chambre postérieure par l'épithélium ciliaire qui recouvre les procès ciliaires. Ce liquide est ensuite éliminé à travers le trabéculum par le canal de Schlemm au niveau de l'angle irido-cornéen qui va ensuite rejoindre la circulation générale. [1]

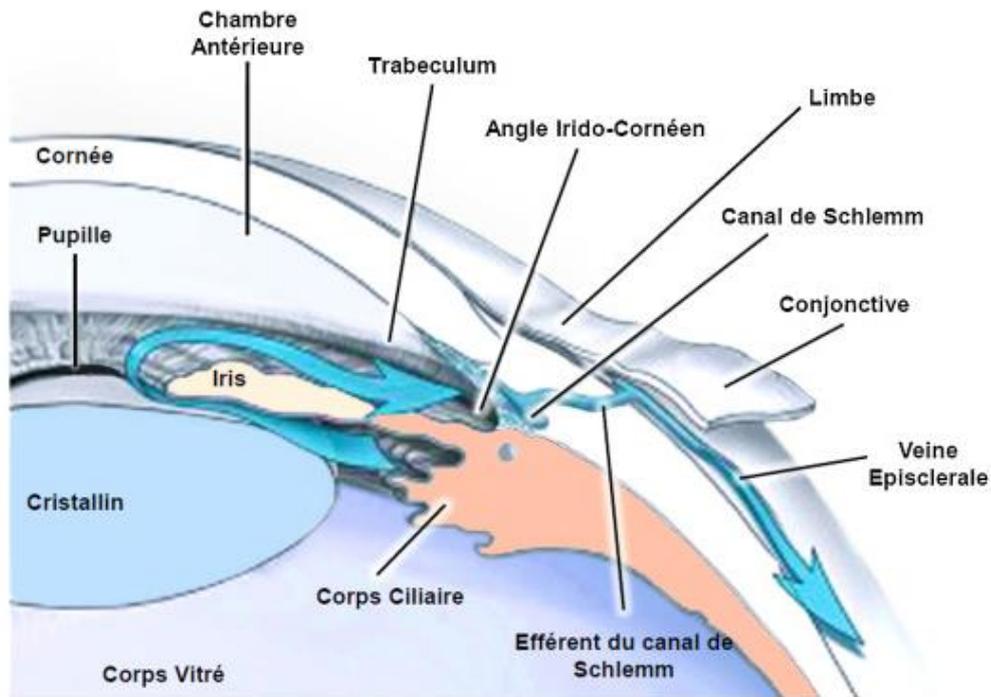


Figure 11 : Le canal de Schlemm [20]

Ce liquide tient un rôle dans la pression intraoculaire qui doit être inférieure ou égale à 22 mmHg et maintient la forme du globe oculaire. Le trabéculum joue un rôle de filtre et s'il venait à se boucher, il pourrait faire augmenter la pression intraoculaire et donc créer un glaucome. L'humeur aqueuse joue également un rôle de véhicule de nutriments nécessaires pour les cellules du cristallin, de l'iris, de la cornée et du corps vitré. [21]

1.4.2. Le cristallin

Le cristallin est une lentille biconvexe, avasculaire, transparente et convergente qui va s'amarrer aux procès ciliaires par son ligament suspenseur qui est la zonule. Le cristallin se situe en arrière de l'iris. Il est enveloppé par une structure élastique et résistante appelée capsule. La nutrition du cristallin est assurée par l'humeur aqueuse. [1]

Cette lentille est capable de se déformer par tension ou relâchement de la zonule grâce à la contraction du muscle ciliaire. Ainsi, cette contraction va avoir un effet sur la convergence du cristallin. Cette lentille permet l'accommodation, c'est-à-dire, le

passage de la vision de loin à une vision de près. Les rayons lumineux vont donc converger au niveau de la rétine. Le pouvoir d'accommodation s'affaiblit avec l'âge du fait d'une perte d'élasticité, c'est pourquoi à partir d'une quarantaine d'années, les personnes peuvent être atteintes de presbytie. [22]

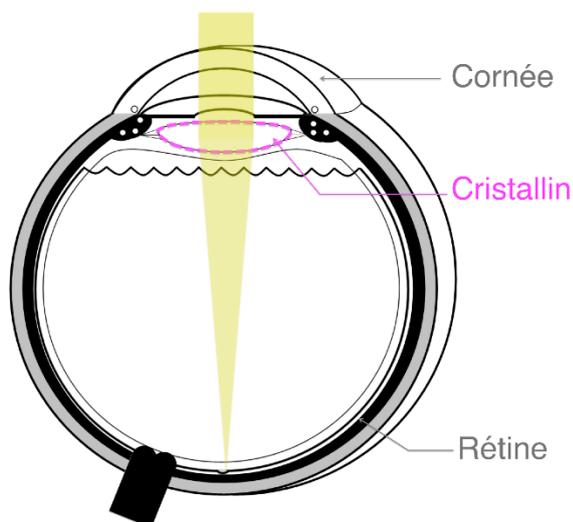


Figure 12 : La convergence du cristallin [22]

1.4.3. Le corps vitré

Le corps vitré est un gel transparent qui remplit les 4/5^{ème} de la cavité oculaire. Il est entouré d'une fine membrane appelée la hyaloïde. Composé à 98% d'eau, nous retrouvons également dans le corps vitré du collagène de type II et de l'acide hyaluronique permettant via une structure fibrillaire une transparence et une élasticité. Par sa face postérieure, le corps vitré tapisse la face interne de la rétine. Il assure, en plus de son rôle optique dans la transmission de la lumière jusqu'à la rétine, des rôles métaboliques et immunitaires. En effet, il transporte des nutriments, de l'oxygène et possède des cellules inflammatoires et macrophagiques. [1] [23]

2. Les annexes de l'œil

Différentes structures existent autour de l'œil ayant pour certaines d'entre elles des fonctions mécaniques telles que le système oculomoteur ou pour d'autres des

fonctions protectrices de l'œil avec les paupières, la conjonctive ou encore le film lacrymal. [1]

2.1. Le système oculomoteur

Le système oculomoteur assure la mobilité de chaque globe oculaire. Ce système est composé de six muscles striés avec quatre muscles droits (droit médial, droit supérieur, droit latéral et droit inférieur) et deux muscles obliques (oblique supérieur et oblique inférieur). Ces muscles sont sous l'influence de l'innervation des trois nerfs crâniens : le III ou nerf oculomoteur, le IV ou nerf trochléaire et le VI ou nerf abducens. Pour regarder dans une direction quelconque, le mouvement des yeux se fait sous le contrôle de la volonté. Cependant, la coordination des mouvements, qui est nécessaire pour la convergence et l'accommodation pour la vision de près ou de loin, est sous contrôle involontaire. [1] [24]

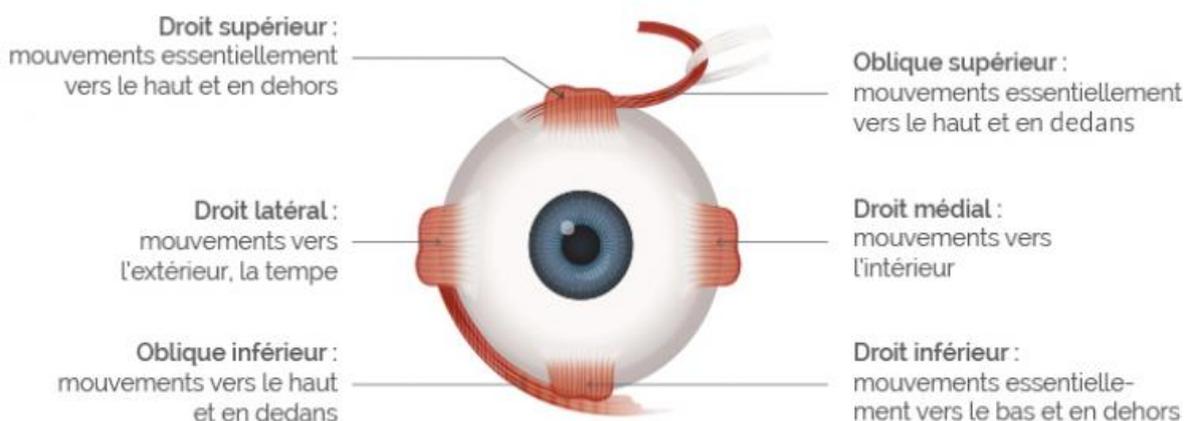


Figure 13 : Les muscles oculomoteurs [25]

2.2. Les appareils de protection du globe oculaire

2.2.1. Les sourcils

Les sourcils sont des zones pileuses qui protègent la face antérieure de l'œil de la sueur coulant du front, de la poussière et autres corps étrangers. Ils se situent au-

dessus de chaque globe oculaire au niveau de l'arcade dessinée par les bords sus orbitaires de l'os frontal.

2.2.2. Les paupières

Les paupières sont formées par une charpente fibreuse rigide que l'on appelle le tarse et un muscle appelé l'orbiculaire. Sous la dépendance du nerf facial, l'orbiculaire permet l'occlusion palpébrale. Ce sont les principaux appareils de protection des yeux. En effet, les paupières recouvrent totalement les yeux durant le sommeil, elles protègent également lorsque la lumière est trop importante ou encore contre les corps étrangers. En plus de cette fonction protectrice, les paupières permettent lors du clignement physiologique un étalement du film lacrymal à la surface de la cornée. Il existe également un réflexe conjonctival ou cornéen. Lorsqu'un objet va passer près des yeux, quand la conjonctive ou un cil est touché, ou encore quand la lumière est trop importante pour l'œil, les paupières vont se fermer automatiquement. [26]

2.2.3. La conjonctive

La conjonctive recouvre la face interne des paupières (conjonctive palpébrale ou tarsale) et la portion antérieure du globe oculaire (conjonctive bulbaire) jusqu'au limbe scléro-cornéen. Elle permet un maintien de la stabilité du film lacrymal, une nutrition grâce aux sécrétions des glandes conjonctivales ainsi qu'une défense via sa vascularisation et ses lymphocytes. [27]

2.2.4. Le système lacrymal

Le film lacrymal assure l'humidification permanente de la cornée. Il est sécrété à la fois par la glande lacrymale principale qui est située au niveau de la partie supéro-externe de chaque orbite ainsi que par les glandes lacrymales accessoires situées dans les paupières et la conjonctive. Ce film lacrymal est ensuite évacué par les

voies lacrymales reliées aux fosses nasales par le canal lacrymonasal. Le film lacrymal se compose de larmes et possède trois couches :

- Une couche externe lipidique ou huileuse sécrétée par les glandes de Meibomius et les glandes sébacées et sudoripares du rebord de la paupière. Les propriétés hydrophobes sur cette couche externe permettent d'éviter une évaporation trop importante. Cela permet de stabiliser le film lacrymal.
- Une couche intermédiaire aqueuse qui est produite par les glandes lacrymales principales et accessoires. Cette couche assure la mobilité de la conjonctive en nettoyant la surface de la cornée et maintient une surface cornéenne lisse pour assurer une bonne qualité de vision
- Une couche interne de mucine sécrétée par les cellules caliciformes de la conjonctive et des glandes lacrymales. Par ses propriétés hydrophiles, elle va stabiliser le film lacrymal et empêcher la formation de gouttes sur la cornée.

Les larmes sont composées à 98% d'eau, de sel, de glucose, d'urée, de protéines et d'oxygène. Une des protéines importantes est le lysozyme qui permet une protection contre les infections via les agents extérieurs à l'œil. [1] [28]

Pour conclure ce premier chapitre, nous avons pu voir à travers l'anatomie et la physiologie que l'œil était un organe complexe. Le globe oculaire possède trois tuniques ayant chacune des propriétés et des fonctions différentes ainsi que des annexes permettant le bon fonctionnement de ce dernier. Les informations regroupées dans le premier chapitre nous permettent de mieux comprendre le fonctionnement de l'œil et ainsi d'aborder la physiopathologie de la DMLA.

Chapitre 2 : La DMLA

1. Historique

C'est en 1855 que Donders décrit pour la première fois les druses ou drusen comme des formations issues de l'épithélium pigmentaire. Pagenstecher et Genth ont décrit en 1875 les tableaux plus sévères, avec notamment l'étude histologique d'une importante maculopathie disciforme, dans leur Atlas d'anatomie pathologique. Dix-huit ans plus tard, Oeler représente la DMLA sans donner de nom dans son Atlas d'ophtalmologie. Ce sera en 1903 qu'il donnera le nom à cette maladie de « degeneratio maculae disciformis ». En 1919, Elschnig décrit également des lésions similaires qu'il nomma "maladie disciforme du centre de la rétine" chez un homme de 76 ans. Enfin, en 1966, nous vîmes l'explication de la DMLA à savoir la survenue de la néovascularisation choroïdienne ainsi que ses conséquences dans la publication de Donald Gass dans l'American Journal. [29]

2. Physiopathologie

La DMLA est une atteinte de la rétine au niveau de la macula. C'est une maladie tardive et multifactorielle qui concerne les personnes de plus de 50 ans. La DMLA associe des modifications tissulaires physiologiques qui apparaissent au cours du vieillissement ainsi que des modifications tissulaires pathologiques. En effet, la DMLA se définit comme un vieillissement trop rapide de la macula. Les lésions se situent principalement au niveau des photorécepteurs de la macula, de l'EPR, de la choroïde ainsi qu'au niveau de la membrane de Bruch. Cela peut amener à une perte de la vision centrale. Bien qu'elle soit très invalidante, la DMLA ne rend jamais totalement aveugle puisque la partie périphérique de la rétine reste intacte. [1] [30]

2.1. Maculopathie liée à l'âge

Il existe différents stades d'évolution pour la DMLA. Le premier stade est le stade précoce, on parle de maculopathie liée à l'âge (MLA) ou « sèche précoce ». Elle est caractérisée par la présence ou non de drusen qui sont des dépôts lipidiques

blanchâtres ainsi que par la prolifération et l'atrophie de cellules de l'EPR amenant à des altérations pigmentaires. Les drusen sont issus de la phagocytose des photorécepteurs et sont présents sous l'EPR de la rétine.

Ces dépôts lipidiques sont visibles sur la figure 14 ci-dessous. Nous voyons les drusen séreux qui apparaissent comme des lésions jaunâtres sur le cliché en couleur et blanches sur le cliché en lumière verte. La MLA peut être unilatérale ou bilatérale. L'acuité visuelle peut être normale ou légèrement abaissée à ce stade. La MLA peut rester stable tout au long de la vie. [1] [30]

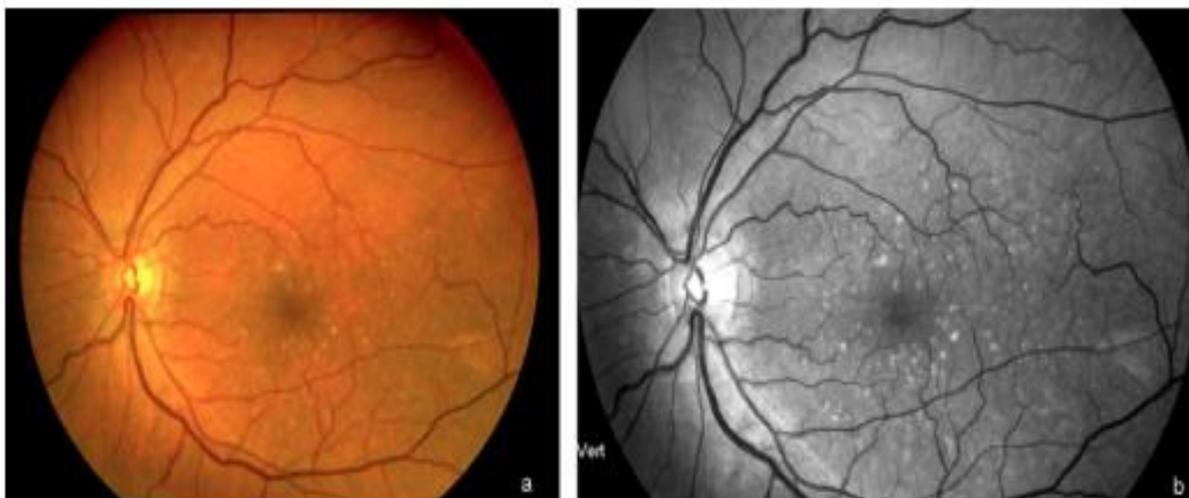


Figure 14 : Maculopathie liée à l'âge [31]

Image a : cliché en couleur ; Image b : cliché en lumière verte

2.1.1. Types de drusen

Comme nous l'avons vu précédemment, les drusen sont des dépôts extracellulaires de protéines et de lipides issus de l'accumulation des résidus de la phagocytose des photorécepteurs. Ce sont des lésions rondes localisées entre la couche collagène interne de la membrane de Bruch et la membrane basale de l'EP. Ils ont un effet variable sur les photorécepteurs sus-jacents. L'augmentation de la taille, du nombre et de la confluence des drusen peut entraîner un risque accru de progression vers soit une néovascularisation choroïdienne (NVC) ou soit une atrophie géographique (AG). [32]

Nous pouvons décrire plusieurs formes de drusen :

- Miliaires : bien délimités, les drusen miliaires sont des zones bien définies d'anomalies lipidiques ou de hyalinisation du complexe EPR-membrane de Bruch. Les drusen miliaires auraient une présence de 25 à 50% chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Ils sont ronds, de petite taille (diamètre inférieur à 63µm) et souvent nombreux. Ils peuvent par la suite confluer et évoluer vers des drusen plus grands.
- Séreux : mal délimités, ils sont plus volumineux (diamètre supérieur à 63 µm) que les drusen miliaires. Les drusen séreux sont associés à un épaissement diffus des parois internes de la membrane de Bruch. Leur présence est un facteur de risque plus important concernant l'évolution vers une atrophie ou une NVC par rapport à un œil présentant seulement des drusen miliaires.
- Pseudodrusen réticulés ou drusen bleus : ils ont un aspect de réseau réticulaire. Les lésions semblent plus petites que les drusen séreux. Cependant, elles ont été associées à une interruption progressive de la ligne des photorécepteurs, une AG et un plus grand risque de NVC. [32]

2.1.2. Altérations de l'EPR

En plus d'une présence possible de drusen, l'EPR subit des altérations. Ces altérations peuvent être des hyperpigmentations ou des hypopigmentations visibles au fond d'œil. En effet, sur les fonds d'œil, les hyperpigmentations sont représentées par des tâches noires irrégulières et de tailles différentes. Il peut également y avoir des hypopigmentations associées à une diminution du nombre de grains de mélanine dans les cellules de l'EPR avec une augmentation de la lipofuscine. Au fond d'œil, ce seront des zones plus pâles et plus claires. Lors d'un stade plus avancé, nous pouvons faire face à une transparence de l'EPR avec une disparition de la choriocapillaire pouvant nous amener par la suite à une atrophie plus complète de l'EPR. [30]

2.2. La DMLA

La MLA peut ensuite évoluer en deux formes de DMLA :

- Forme atrophique ou forme sèche
- Forme exsudative ou néovasculaire ou forme humide

Ces deux évolutions peuvent coexister. L'acuité visuelle à ces stades avancés va baisser progressivement pour la forme atrophique. En revanche, elle baissera de manière plus brutale pour la forme exsudative.

2.2.1. DMLA atrophique

Cette forme sèche est la forme de DMLA la plus fréquente. En effet, elle représente environ 85% des formes évolutives. La DMLA atrophique ou forme sèche se définit par une atrophie de la macula, liée à la disparition progressive des photorécepteurs ainsi que des cellules de l'EPR. Cette disparition de cellules entraîne des altérations de la choriocapillaire, puis des photorécepteurs pour enfin amener à une perte visuelle sévère. La forme sèche évolue lentement, les lésions vont d'abord englober la fovéa puis au bout de cinq à dix ans, la vision centrale sera altérée. Au fond d'œil, la DMLA atrophique est reconnaissable par le fait de la présence de plaques d'atrophie de taille croissante dans la macula. [33]

Nous pouvons facilement détecter les drusen montrés par les flèches jaunes sur la Figure 15. En utilisant la tomographie en cohérence optique comme sur la Figure 16, nous voyons bien l'atrophie des couches de la rétine externe ainsi que de l'épithélium pigmentaire.



Figure 15 : Fond d'œil DMLA sèche [1]

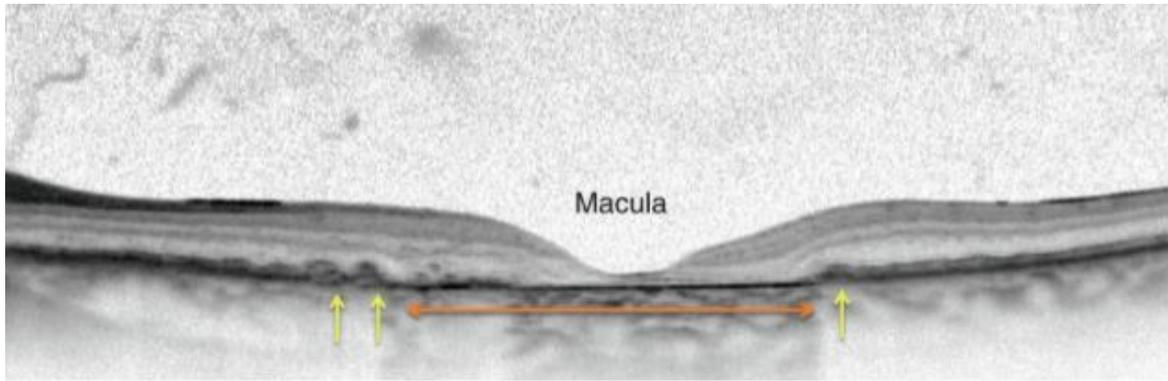


Figure 16 : DMLA en tomographie en cohérence optique [1]

Coupe horizontale passant par le centre de la macula

2.2.2. DMLA exsudative

La DMLA exsudative, humide ou néovasculaire est quant à elle liée à une apparition de néovaisseaux sous la rétine. Ces néovaisseaux sont issus de la choroïde et vont se développer sous l'EPR. Certains vaisseaux vont même jusqu'à franchir cet EPR pour se développer sous la rétine maculaire. La néovascularisation choroïdienne va entraîner plusieurs conséquences telles des œdèmes intrarétiniens, des hémorragies, une apparition de fluide dans la rétine qui devrait être normalement sèche ainsi qu'un décollement de l'EPR (DEP). Ces différentes conséquences sont responsables de la baisse d'acuité visuelle ainsi que de métamorphopsies d'apparition brutale. [1]

La néovascularisation est provoquée par une angiogenèse déséquilibrée. L'angiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux sanguins existants. Cette formation locale est provoquée par une libération par le tissu environnant concerné de facteurs angiogéniques solubles. Ces facteurs vont ensuite activer les cellules endothéliales. L'hypoxie, l'inflammation ou encore l'activation du système immunitaire peuvent intervenir dans la formation de ces néovaisseaux pathologiques.

La formation de ces néovaisseaux est due notamment à la famille des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Cette famille comprend cinq membres à savoir le facteur de croissance placentaire PlGF (Placenta Growth Factor), le VEGF-A, le VEGF-B, le VEGF-C et le VEGF-D. Ces facteurs vont se lier à des récepteurs

VEGFR. Il existe trois récepteurs aux VEGF qui sont le VEGF-R1, VEGF-R2 et le VEGF-R3.

Le VEGF-A est sécrété par l'EPR dans un état physiologique, et est nécessaire au maintien des choriocapillaires. C'est pourquoi lors d'une hypoxie ou d'une réaction inflammatoire, le VEGF peut être surexprimé dans l'EPR ou dans les macrophages infiltrants. Il se lie au récepteur VEGF-R2 qui va augmenter la perméabilité des vaisseaux et aboutir à une prolifération des cellules endothéliales. Le VEGF-A se lie également au VEGF-R1 mais ce dernier n'a pas d'action mitogène ou perméabilisante. Le VEGF-B et le PlGF vont se lier au VEGF-R1 cependant, nous n'avons pas de données concernant leur liaison au VEGF-R2. Ces deux facteurs sont également surexprimés lors de la néovascularisation pathologique. Enfin, le VEGF-C et le VEGF-D vont se lier au VEGF-R3 pour stimuler la prolifération de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques, cependant l'œil et le cerveau sont dépourvus de vaisseaux lymphatiques. [34]

La voie prédominante dans l'angiogenèse de la DMLA est celle du ligand VEGF-A et du récepteur VEGF-R2. Le VEGF-R2 joue un rôle primordial dans la néovascularisation chez l'adulte. En effet, comme la figure 17 ci-dessous nous le montre, il va par dimérisation avec le ligand induire une cascade de signalisation, une perméabilisation des vaisseaux sanguins ainsi qu'une prolifération des cellules endothéliales. [34]

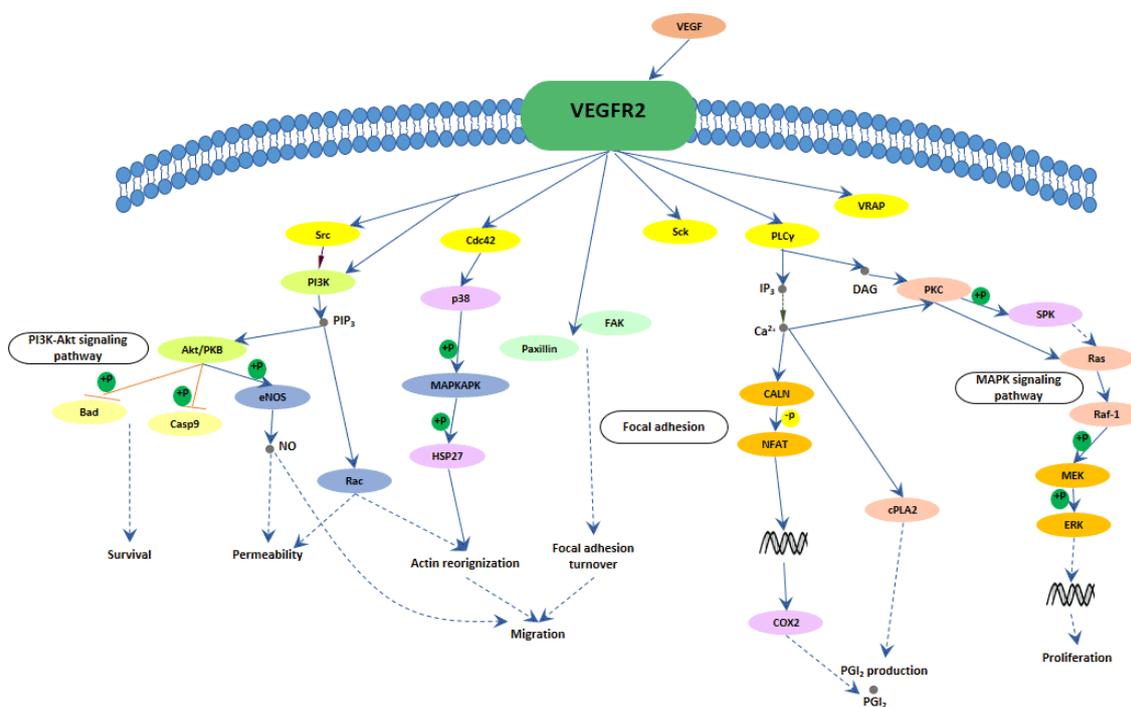


Figure 17 : Voies de signalisation du VEGF-R2 [35]

Les néovaisseaux vont avoir différentes localisations, ce qui crée des DMLA exsudatives différentes, et peuvent être distingués en plusieurs types. Tout d'abord, il y a les néovaisseaux choroïdiens (NVC) occultes appelée également néovascularisation maculaire (NVM) de type 1. Les néovaisseaux occultes ou rétro-épithéliaux sont la forme clinique la plus fréquente avec 75% de formes rétrofovéolaires. Ces nouveaux vaisseaux originaires de la choriocapillaire poussent du fait d'une altération au niveau du complexe de membrane de Bruch et l'EP. L'exsudation ainsi que le saignement peuvent éventuellement conduire à la formation d'un DEP séreux ou fibrovasculaire vascularisé. Ces DEP fibrovasculaires ont souvent des contours irréguliers. Ensuite, nous avons les NVC pré-épithéliaux ou NVM de type 2 moins fréquente que le type 1. Cette NVM se propage dans le compartiment pré-épithélial entre l'EP et les segments externes de la rétine. À l'examen, il existe un réseau de fils entrelacés de coloration gris-vert au niveau de la région maculaire. Enfin, les anastomoses chorioretiniennes (ACR), également appelées NVM de type 3, résultent de la formation de néovaisseaux sanguins poussant à partir du plexus capillaire profond de la rétine et envahissant progressivement l'EP. Ces lésions ont une croissance intrarétinienne et apparaissent comme une petite zone de coloration rouge résultant d'une exsudation de la rétine. [32]

Les différents processus de néovascularisation peuvent évoluer vers une cicatrice fibrogliale hypertrophique en l'absence de traitement. La rétine va recouvrir la cicatrice et perdre son architecture normale. S'il y a défaut dans l'architecture de cette dernière, cela peut conduire à une perte de la vision centrale sévère et définitive. [32]

3. Epidémiologie

De 1990 à 2010, l'incidence de la cécité et des déficiences visuelles causées par la DMLA a augmenté. La DMLA représente 8,7 % de toutes les cécités dans le monde et est la cause la plus fréquente de cécité dans les pays développés, en particulier chez les personnes de plus de 60 ans. Sa prévalence est susceptible d'augmenter de manière exponentielle en raison du vieillissement de la population. Le nombre de personnes atteintes de la maladie est d'environ 196 millions en 2020, passant à 288 millions en 2040. [36]

Dans les pays à haut niveau de vie, la DMLA représente la première cause de malvoyance après l'âge de 50 ans. La prévalence globale de cette maladie est de 18% après 50 ans. Cette prévalence peut être décomposée avec les formes débutantes soit 17,5% et les formes plus évoluées représentant 0,5%. En Europe, les formes débutantes de DMLA ont une prévalence de 16%, 25% et 37% de manière respective à partir de 65, 75 et 85 ans. Pour les formes évoluées, la prévalence est de 0,5%, 2% et 8% toujours de manière respective à partir de 65, 75 et 85 ans. Actuellement, en Europe, 50 millions de personnes sont atteintes de DMLA à un stade débutant et 2,5 millions de personnes ont une forme évoluée de DMLA. Cela correspond en France, respectivement, à 4,4 millions et 200 000 personnes atteintes. [37] [38]

4. Facteurs de risques

La physiopathologie de la DMLA comprend encore de nombreuses interrogations à ce jour et les possibilités thérapeutiques curatives restent limitées. Les facteurs de risques ont été mis en évidence lors de grandes études épidémiologiques avec de très larges échantillons de population. En effet, les études d'incidence de survenue de DMLA chez les personnes indemnes initialement sont rares [39]. Il existe une multitude de facteurs de risque que l'on peut diviser en deux catégories :

- Les facteurs constitutionnels tels que le sexe, l'âge, l'origine ethnique ou encore la couleur de l'iris
- Les facteurs environnementaux tels que le tabac, le stress oxydatif, l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie et les UV

4.1. Les facteurs constitutionnels

4.1.1. L'âge

Nous retrouvons ce facteur dans le nom de la maladie. En effet, la DMLA est liée au processus de vieillissement. Comme nous l'avons vu dans la partie concernant l'épidémiologie, la probabilité de contracter cette maladie augmente de façon considérable avec l'âge. Par exemple, la prévalence chez les sujets âgés de 55 à 64

ans est de 12,2%, alors qu'elle est de 18,3% chez les sujets âgés entre 65 et 74 ans. Pour les plus de 74 ans, elle monte à 29,7%. Cela a été démontré dans plusieurs études, notamment la Watermen Study qui montre que la prévalence des formes modérées à avancées double tous les dix ans à partir de 60 ans. [39]

4.1.2. Le sexe

Aucune étude à l'heure actuelle ne permet de prouver le fait que les femmes soient plus atteintes que les hommes par la DMLA. Les femmes vivent plus longtemps et cela pourrait expliquer que la DMLA touche un plus grand nombre de femme. En revanche, les études BDES ou l'AREDS ont permis de constater tout de même une prévalence accrue chez les femmes pour les stades précoces de DMLA. [39]

4.1.3. Les antécédents familiaux et facteurs génétiques

La DMLA présente une disposition génétique. En effet, des études de jumeaux et de parent au premier degré de personnes atteintes ont mis en évidence ces facteurs génétiques. Différents gènes se sont révélés jouer un rôle dans la transmission ou l'apparition de la DMLA. À ce jour, 34 loci génétiques comprenant 52 variantes génétiques ont été identifiés et ont été liés à la DMLA. En utilisant des approches de criblage à l'échelle du génome, plusieurs ensembles de variantes de gènes ont été identifiés dans différents chromosomes, y compris les chromosomes 1, 6 et 10. Ces gènes jouent un rôle dans le contrôle de la réponse immunitaire, des processus inflammatoires et de l'homéostasie de la rétine. Ainsi, le dysfonctionnement de ces réactions chez les personnes atteintes de DMLA est attribué aux variations trouvées dans ces loci. [39]

Certains gènes semblent plus importants que d'autres comme le gène ABCR qui est l'un des premiers gènes identifiés. La modification de l'allèle de l'apolipoprotéine E, transportant les lipides et le cholestérol dans le système nerveux pourrait être associée à la survenue de rétinopathies héréditaires ainsi que des accidents cardiovasculaires. Un autre gène a été identifié en 2005, il s'agit du gène localisé sur le chromosome 1 et responsable de la production d'une protéine appelée CFH

(complement factor H). Cette protéine CFH possède un rôle dans le contrôle du processus inflammatoire. Il semblerait que les personnes ayant un gène CFH modifié aient un risque deux à quatre fois plus élevé de contracter la maladie. Les gènes HTRA1 (appelé également ARMS2) sur le chromosome 10 ou encore CFB/C2 sur le chromosome 6 font également l'objet de recherche actuellement. [36] [39]

4.1.4. L'origine ethnique

L'origine ethnique a été démontrée dans des données récentes issues d'études de la population. Les sujets caucasiens, d'après les observations cliniques, sont considérés comme plus à risque que les sujets d'origine africaine ou d'origine hispanique. La Baltimore Eye Survey a démontré que la DMLA était à l'origine de 30% des cécités bilatérales chez les sujets blancs alors qu'elle est de 0% pour les sujets noirs. Quant aux populations asiatiques, les données restent cependant insuffisantes pour démontrer une quelconque incidence. [39]

4.1.5. Les facteurs oculaires

Différents facteurs tels que l'hypermétropie ou la couleur de l'iris pourraient avoir un impact sur le développement de la DMLA. Cependant aucune preuve ne semble pour l'instant avoir été apportée. La mélanine oculaire à taux élevé pourrait avoir un effet protecteur contre les lésions d'origine oxydative créée par la lumière. Cette mélanine capte les radicaux libres et pourrait faire office de facteur anti-angiogénique. [39]

4.2. Les facteurs environnementaux

4.2.1. Le tabac

Le tabac est un facteur de risque retrouvé fréquemment dans les maladies. Il est également un facteur de risque influent pour la DMLA. En effet, des études épidémiologiques ont montré une association positive forte entre les formes exsudatives et atrophiques de la DMLA et le tabagisme. C'est pourquoi les fumeurs

atteints de DMLA doivent être encouragés lors de chaque visite chez l'ophtalmologiste d'arrêter le tabac. Les personnes fumant depuis plus de 40 ans ont deux à quatre fois plus de risque de développer une DMLA que les non-fumeurs. [40]. Si l'on prend comme exemple la Nurse Health Study, les femmes fumant plus d'un paquet de cigarettes de manière journalière ont un risque relatif de 2,4 et les femmes qui sont anciennes fumeuses ont un risque relatif de 2 de survenue de DMLA exsudative ou atrophique par rapport aux femmes n'ayant jamais fumé. [39]

4.2.2. Les antioxydants

La présence des antioxydants tels que la vitamine C, la vitamine E ou encore les caroténoïdes dans la rétine pourrait jouer un rôle sur la survenue de la DMLA. La lutéine et la zéaxanthine sont associées au pigment maculaire. Les radicaux libres amèneraient à la photo-oxydation ou à la peroxydation des lipides et seraient donc la cause des lésions des photorécepteurs rétiniens. Selon l'étude AREDS, une supplémentation en antioxydants et en zinc diminuerait le risque de progression de la DMLA. D'autres études ont également montré qu'un régime riche en fruits et légumes permettrait de diminuer le risque de la DMLA exsudative. [39]

4.2.3. La cataracte

Certaines études se sont intéressées au risque d'aggravation des lésions de DMLA après une chirurgie de la cataracte. Cependant, les données de la littérature sont contradictoires concernant la chirurgie de la cataracte en tant que facteurs de risque de la DMLA. Bien qu'il n'y ait rien qui fût prouvé sur le court terme, il semblerait qu'il existe un risque à long terme soit 5 à 10 ans après la chirurgie d'aggraver les lésions de la DMLA. [39]

4.2.4. Les facteurs cardio-vasculaires

Une corrélation a été mise en évidence dans plusieurs études entre la DMLA et la présence de plaque athéromateuse de la carotide, les accidents vasculaires cérébraux ou accidents cardiovasculaires. Cette interprétation reste délicate car il

existe de nombreux facteurs de risques communs à la DMLA et aux AVC notamment le tabac, l'âge ou encore l'obésité. L'hypertension artérielle, d'après différentes études, amènerait un risque modérément augmenté de survenue de DMLA. L'étude ALIENOR en France a par ailleurs montré qu'une pression artérielle élevée était associée à un risque accru de DMLA à un stade avancé. [39]

4.2.5. Les facteurs divers

La POLA Study ainsi que la Rotterdam Study ont démontré un risque accru de DMLA lorsqu'une personne a un taux élevé de cholestérol HDL. La prise régulière de statines jouerait un rôle permettant de diminuer ce risque. Cependant nous ne savons pas s'il s'agit là d'un rôle sur le cholestérol, sur l'effet anti-inflammatoire ou bien un effet antioxydant. L'obésité aurait également un risque élevé. Au contraire, l'exercice physique plusieurs fois par semaine semble diminuer le risque. [39]

5. Diagnostic

La DMLA à un stade précoce est habituellement asymptomatique. Cependant c'est une maladie qui peut évoluer très rapidement. C'est pourquoi il est fortement recommandé dès les premiers symptômes, de faire un bilan ophtalmologique complet dans un délai maximal d'une semaine. [41]

L'examen est réalisé par l'ophtalmologiste, médecin spécialiste de l'œil. La Haute Autorité de la Santé (HAS) a émis des recommandations afin d'optimiser la stratégie diagnostique de la DMLA. [42]

Les signes fonctionnels sont donc les suivants :

- Une perception déformée des lignes droites ainsi que des images
- Une baisse de l'acuité visuelle qui est non spécifique chez le sujet âgé
- Des signes plus difficiles à objectiver tels que :
 - Un ou plusieurs scotomes (tache sombre perçue par le patient)
 - Une diminution de la perception des contrastes
 - Une gêne en vision nocturne
 - Des difficultés à la lecture
 - Une sensation d'éblouissement

- Des modifications de la vision des couleurs

5.1. L'examen clinique

5.1.1. Mesure de l'acuité visuelle

La mesure de l'acuité visuelle est indispensable avant tout autre examen clinique et doit être réalisée avec la correction optimale d'une anomalie de la réfraction (comme la myopie par exemple) en monoculaire, à la fois en vision de loin mais également en vision de près. Cette mesure est réalisée à l'aide d'échelles d'acuité visuelle comprenant des lettres ou des optotypes de taille angulaire variable. Différentes échelles existent comme l'échelle de Monoyer, l'échelle de Snellen ou l'échelle Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Cette dernière est préférée pour la vision de loin et pour l'appréciation des acuités visuelles basses. Elle assure une bonne reproductibilité et s'exprime en nombres de lettres lues.

Les échelles EDTRS sont au nombre de trois. L'échelle R sert à mesurer la réfraction optimale du patient, l'échelle 1 à tester l'œil droit et l'échelle 2 l'œil gauche. Chaque échelle comprend 14 lignes elles-mêmes composée de 5 lettres chacune. [43]

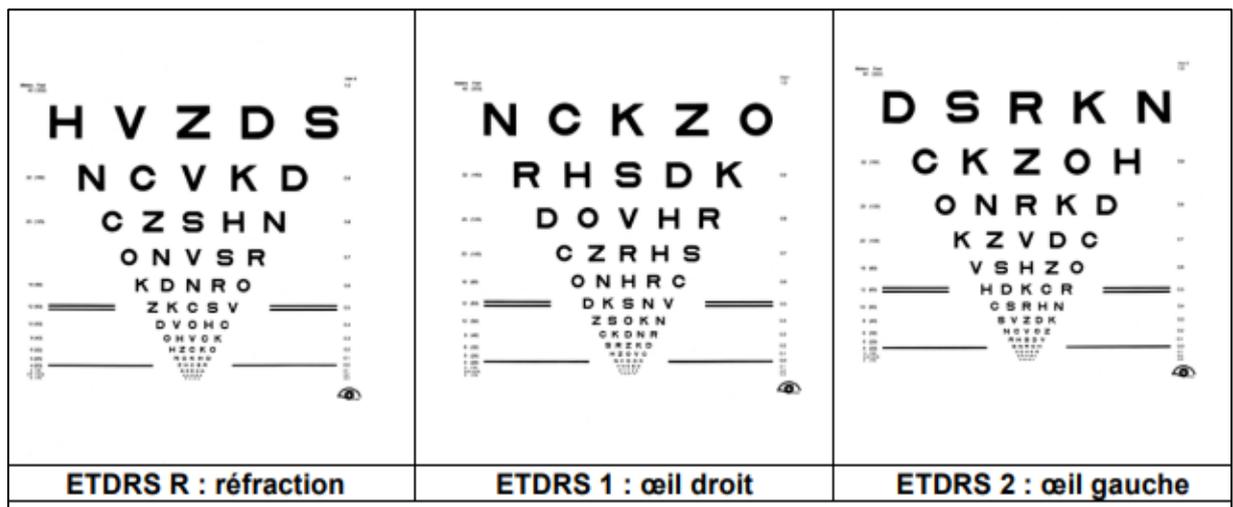


Figure 18 : Echelle EDTRS [43]

La deuxième partie de la mesure de l'acuité visuelle passe par le test d'Amsler. Celui-ci est réalisé en vision monoculaire. Il est utile pour mettre en évidence d'éventuels scotomes dans la région centrale ainsi que des zones de déformation de lignes et/ou d'images. D'usage simple, il est présenté à une distance de lecture de près soit entre 35 et 40 cm. Il peut être remis au patient pour une autoévaluation.

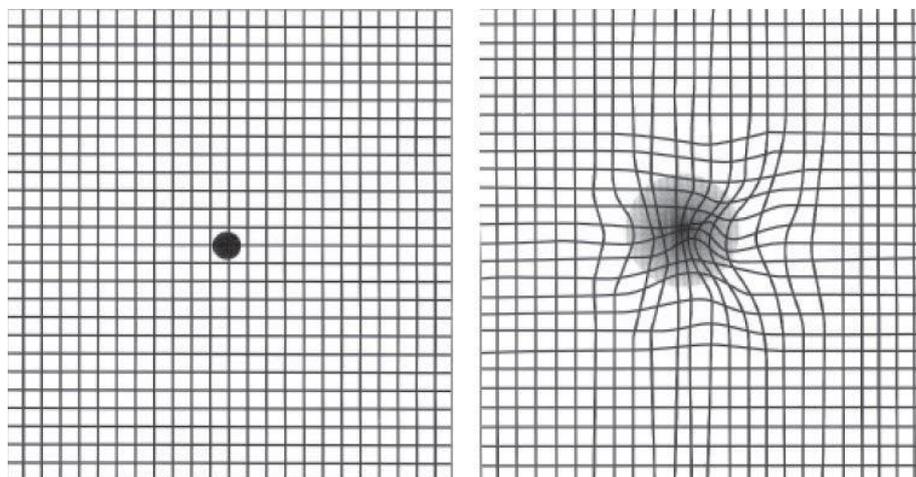


Figure 19 : Grille d'Amsler [44]

Une personne atteinte de la DMLA ne verra pas les lignes droites comme nous pouvons voir sur l'image à gauche ci-dessus. En effet, elle pourra en fonction de l'évolution de la maladie décrire des signes comme l'image de droite à savoir des distorsions, des métamorphopsies (déformations) ou encore des emplacements vides appelés scotomes. L'ophtalmologiste est amené à faire d'autres examens complémentaires s'il y a eu des signes évocateurs de DMLA durant la mesure de l'acuité visuelle.

5.1.2. Examen du fond d'œil

Avant l'examen du fond d'œil, un examen au biomicroscope du segment antérieur est systématique. Le biomicroscope ou « lampe à fente » est un microscope binoculaire qui permet la mise en évidence d'éventuels troubles des milieux transparents pouvant participer à la diminution de l'acuité visuelle et ainsi gêner l'examen du fond d'œil et/ou la réalisation d'examens complémentaires. [1]

L'examen du fond d'œil est un examen indolore destiné à étudier les structures de l'œil à l'arrière du cristallin, et plus particulièrement la rétine. Il doit être réalisé par un

ophtalmologiste après dilatation pupillaire par un collyre mydriatique tel que le tropicamide afin de mieux voir le fond de l'œil.

Cet examen va permettre de remarquer la présence de drusen et d'altérations pigmentaires, des zones d'atrophie de l'EP (forme atrophique), des hémorragies, des exsudats lipidiques (« exsudats secs »), un œdème maculaire et/ou un décollement exsudatif de la macula, témoins d'une forme exsudative. Des examens complémentaires seront faits si ces éléments sont retrouvés lors de l'examen du fond d'œil.

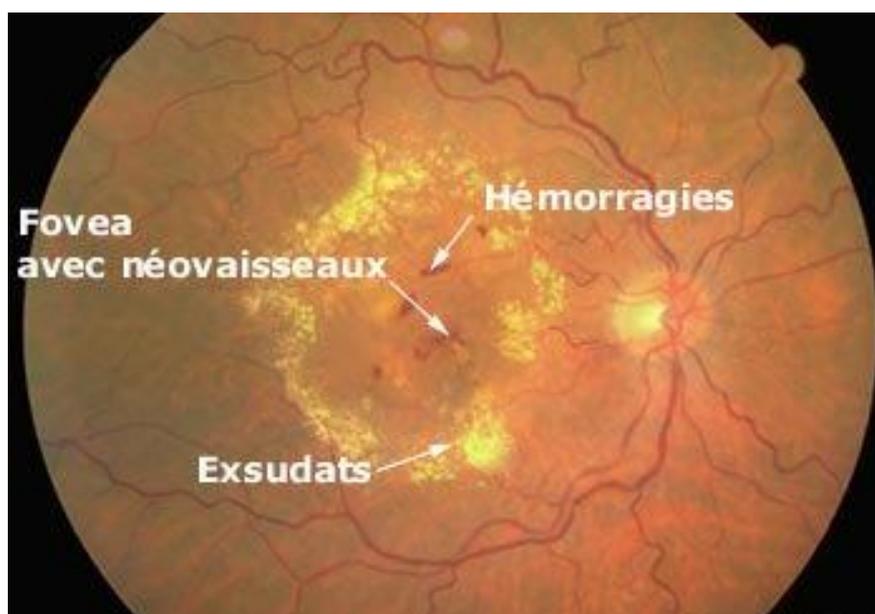


Figure 20 : Examen du fond d'œil [29]

5.1.3. Angiographie à la fluorescéine et au vert d'indocyanine

L'angiographie rétinienne permet de connaître avec précision l'état et le fonctionnement des vaisseaux sanguins rétiniens (artères, veines, capillaires) et de la choroïde. Cet examen résulte en la prise de clichés du fond d'œil après injection intraveineuse d'un colorant fluorescent. Dans la DMLA, l'examen comporte le plus souvent une angiographie fluorescéinique et une angiographie au vert d'indocyanine. [1]

L'angiographie à la fluorescéine explore la vascularisation rétinienne mais ne visualise pas correctement la choroïde. Cet examen permet de mettre en évidence et

de localiser par rapport à la fovéola les néovaisseaux choroïdiens peu profonds, qui apparaissent bien définis. L'image ci-dessous nous montre par la flèche jaune une hyperfluorescence maculaire hétérogène signant une néovascularisation choroïdienne.

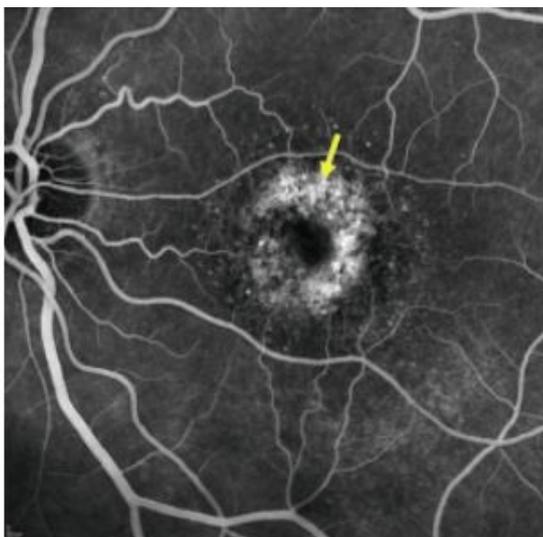


Figure 21 : Angiographie à la fluorescéine [1]

L'angiographie en infrarouge au vert d'indocyanine permet par sa pénétration plus profonde une exploration de la choroïde ce qui permet de visualiser mieux les néovaisseaux profonds.

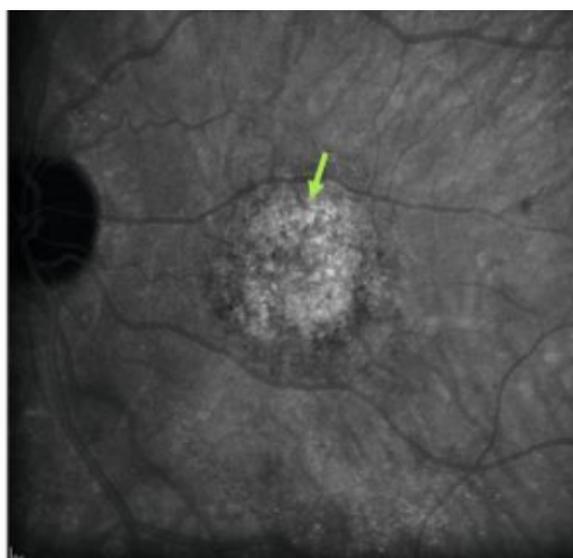


Figure 22 : Angiographie au vert d'indocyanine [1]

5.1.4. Tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique (OCT) est un examen indispensable pour le diagnostic de la DMLA. Cet examen permet la visualisation via des images en coupe de la macula en B-scan des signes de néovascularisation choroïdienne dans la forme exsudative ou de l'atrophie de l'EP lorsque l'on est face à une forme atrophique. Lors de cet examen, nous pouvons donc observer des œdèmes maculaires qui seront traduits par une augmentation de l'épaisseur maculaire quantifiée, des néovaisseaux, ou encore du liquide intrarétinien et/ou sous-rétinien. Un décollement de l'EP est souvent observé lors de cet examen. De plus, l'OCT permet d'aider à la classification des néovaisseaux (type 1, 2 ou 3) ainsi qu'à leur évolution. [1] [45]

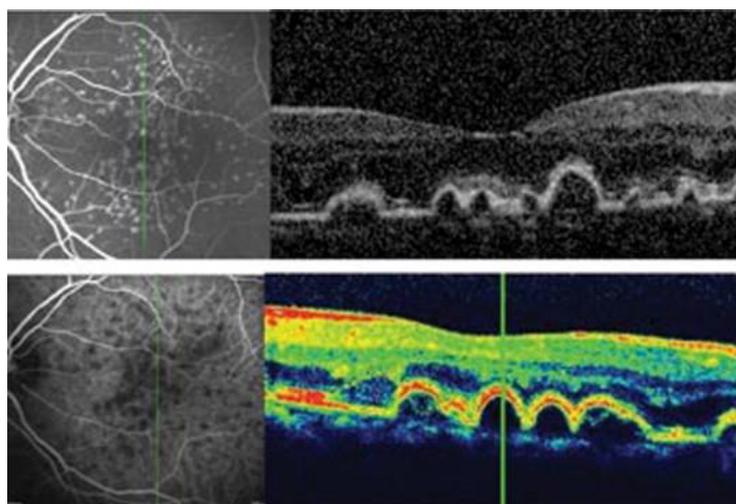


Figure 23 : Tomographie en cohérence optique [45]

5.1.5. OCT-Angiographie

L'OCT-Angiographie est un examen non invasif, plus récent que les autres techniques. Basée sur l'OCT, il permet de visualiser la vascularisation rétinienne et choroïdienne sans injection de colorant ce qui permet d'éviter les réactions allergiques éventuelles à la fluorescéine. Cet examen donne lieu à une reconstitution dans un plan horizontal de nombreuses coupes réalisées dans un plan vertical. Le principe est de mettre en évidence les modifications survenues entre un temps t1 et un temps t2, ainsi les mouvements circulatoires sont mis en évidence et tous les éléments fixes de l'image sont supprimés. [1] [46]

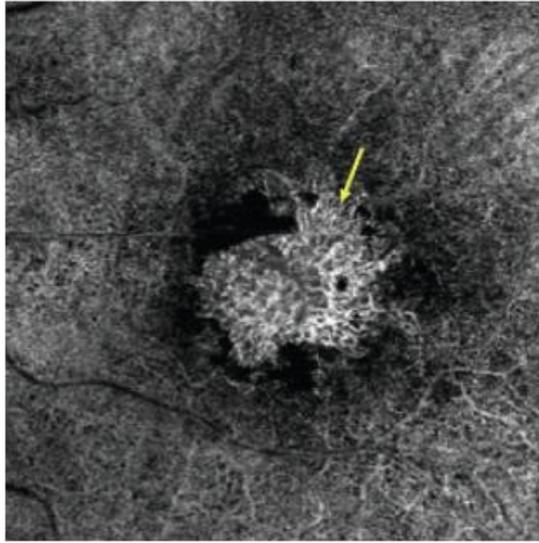


Figure 24 : OCT-Angiographie [1]

La flèche jaune sur l'image ci-dessus met en évidence sans injection de produit de contraste les détails de la plaque néovasculaire en raison de l'absence de diffusion avec cette technique.

5.2. Diagnostic différentiel

Certaines pathologies peuvent être confondues avec la DMLA atrophique. Ces pathologies telles que la maladie de Stargardt, la dystrophie choroïdienne aréolaire centrale (CACD), la dystrophie réticulée ou encore l'atrophie maculaire extensive avec pseudodrusen (EMAP) vont pouvoir être éliminées par les examens de diagnostic vus précédemment. La cataracte ainsi que les pathologies cornéennes peuvent également être mises de côté lors de l'examen par lampe à fente du segment antérieur de l'œil.

Par exemple, la chorioretinite séreuse centrale (CRSC) peut provoquer une altération de l'EP comme la DMLA. En revanche, la CRSC montre par tomographie en cohérence optique un épaissement de la choroïde dans les yeux atteints et sains, ce qui n'est pas le cas dans la DMLA.

Enfin, il est important de prendre en compte les antécédents médicaux des patients. Des rétinopathies toxiques peuvent être causées par certains médicaments comme les antipaludéens de synthèse, l'hydroxychloroquine ou encore le phosphate

de chloroquine. En effet, les antipaludéens de synthèse ont une affinité pour les cellules mélaniques et cela amène à une accumulation dans l'EP. [47] [48]

Partie II : Prise en charge thérapeutique de la DMLA

Chapitre 1 : La stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la DMLA va dépendre avant tout du stade de la maladie déterminé par le bilan clinique et paraclinique. La DMLA est une maladie progressive et incurable, les objectifs de cette prise en charge thérapeutique sont donc différents suivant les stades. Les objectifs étant différents, les types de traitements le seront également selon les formes de DMLA.



Figure 25 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la DMLA [49]

Pour les stades précoce et intermédiaire de la DMLA, l'objectif est de limiter le risque d'évolution vers une forme plus sévère. Pour la DMLA avancée ou bilatérale, l'objectif est plutôt de limiter l'évolution de la maladie en passant par la prise en charge de la basse vision (<3/10) voire de la cécité (<1/10) selon le contexte psychosocial.

Lorsqu'un patient est atteint d'une forme précoce de DMLA, le point le plus important reste l'éducation du patient. Avant tout traitement thérapeutique, il est fortement recommandé d'éliminer les facteurs de risque tels que le tabac par exemple. De plus, il est nécessaire d'éduquer le patient sur les signes fonctionnels de la maladie. Ainsi, l'éducation du patient lui permettra de détecter les baisses d'acuité visuelle ou l'apparition de métamorphopsies ou d'un scotome central plus rapidement et l'amènera à consulter plus rapidement un ophtalmologiste. Il n'y aura donc pas de traitement préventif à ce stade mais une surveillance clinique régulière (au moins tous les ans) ainsi qu'une autosurveillance.

Si le patient est atteint d'une DMLA à un stade intermédiaire ou avancé, une supplémentation en antioxydants et en oxyde de zinc peut lui être proposée afin de réduire le risque d'évolution vers une DMLA à un stade plus avancé. Enfin, pour une DMLA avancée, s'il s'agit d'une forme atrophique, le patient pourra se faire proposer une supplémentation en antioxydants et en oxyde de zinc, des aides visuelles ou une rééducation basse vision ainsi qu'un traitement médicamenteux. En revanche, pour une forme exsudative, il est recommandé de débiter un traitement anti-VEGF le plus rapidement possible à savoir moins de 10 jours après le diagnostic posé par l'ophtalmologiste. En 2^{ème} intention pour la forme exsudative, de la thérapie photodynamique pourra être proposée en plus des aides visuelles et/ou une rééducation basse vision. [49]

Chapitre 2 : Les traitements anti-VEGF

D'un point de vue clinique, la DMLA exsudative est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne avec une atteinte intra-rétinienne ou sous-rétinienne, une hémorragie et un décollement de l'EPR. Malgré les avancées thérapeutiques dans la prise en charge de la DMLA humide, aucun des traitements actuellement utilisés ne guérit la maladie ou n'inverse son cours. Le traitement des néovaisseaux choroïdiens a évolué, notamment depuis 2007 avec l'apparition des traitements anti-angiogéniques dirigés contre le VEGF. En effet, le VEGF est le principal stimulus à la néovascularisation choroïdienne. Les anti-VEGF sont administrés par des injections intravitréennes répétées. La voie intravitréenne est une voie locale vraie, en effet, les taux systémiques sont négligeables et rarement cliniquement significatifs. [14] L'injection est réalisée en consultation externe dans des conditions d'asepsie oculaire et sous anesthésie topique.

1. Mécanisme d'action des anti-VEGF

Actuellement, les anti-VEGF disponibles vont utiliser la stratégie d'inhibition directe et donc empêcher l'activation du VEGF-R2 par le VEGF libre. Cela peut se faire par deux mécanismes :

- Soit par le biais d'un oligonucléotide ou d'un anticorps qui va se fixer au VEGF et le rendre incapable de se lier à son récepteur. Nous retrouvons ce mécanisme d'action pour le pegaptanib, le bévacizumab ou le ranibizumab)
- Soit par le biais d'un récepteur « leurre » qui va se substituer au VEGF-R2 et se lier durablement au VEGF libre. L'aflibercept utilise ce mécanisme d'action.

Dans les deux cas, ces mécanismes vont entraîner une diminution du VEGF libre et une diminution ou une absence d'activation du VEGF-R2 au niveau de la cellule endothéliale. [14]

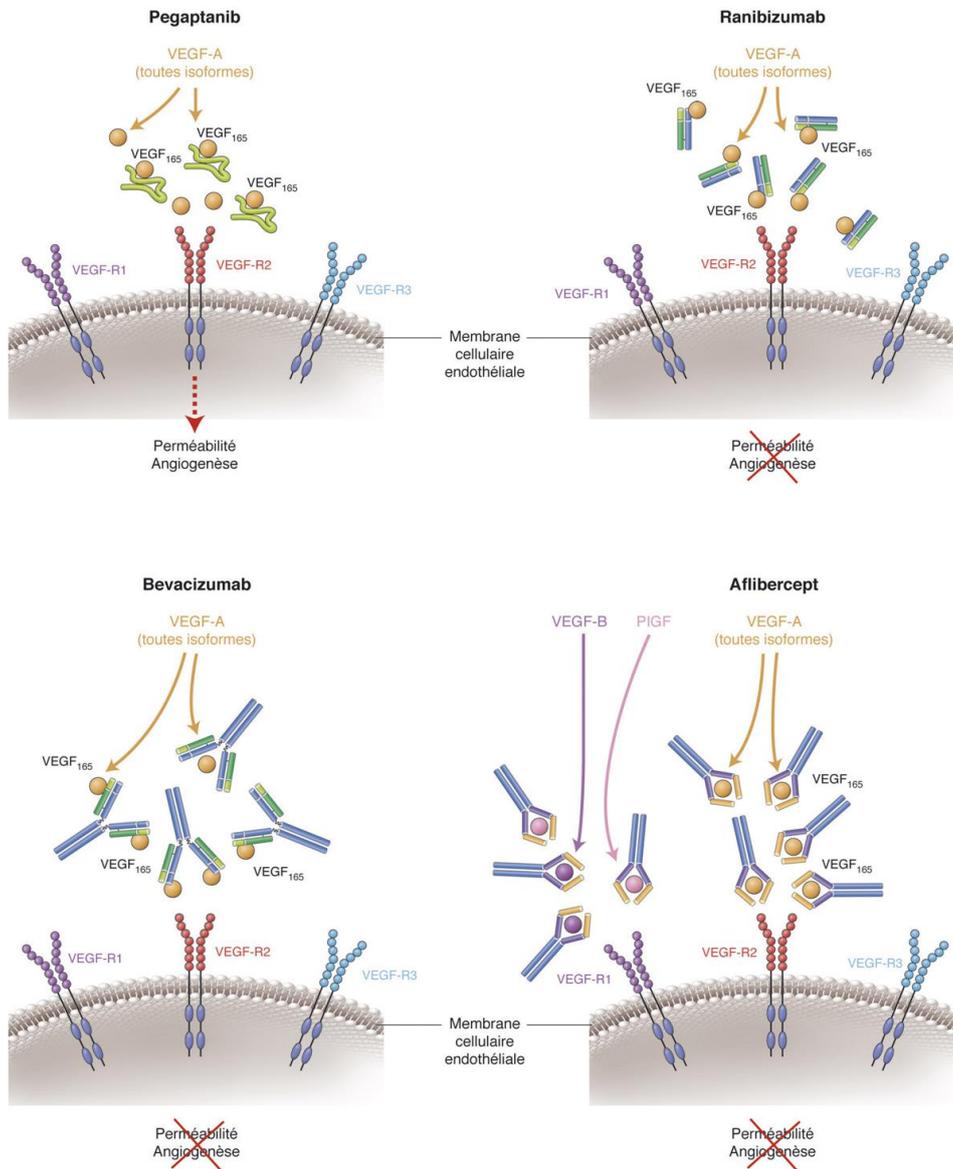


Figure 26 : Mécanisme d'action des anti-VEGF [14]

2. Les anti-VEGF disponibles en France

2.1. Macugen® (Pegaptanib)

Le premier traitement intravitréen anti-VEGF développé spécifiquement pour la DMLA exsudative était le pegaptanib sodique. Le pegaptanib est un oligoribonucléotide pégylé (aptamère) qui se lie avec une spécificité et une affinité élevées au VEGF₁₆₅, séquestrant et donc empêchant le VEGF₁₆₅ d'activer son récepteur. Il ne bloque pas l'action des autres isoformes du VEGF-A.

Deux essais cliniques simultanés, multicentriques, prospectifs, randomisés, en double aveugle et contrôlés ont été menés sur des patients atteints de DMLA, dans 117 sites aux États-Unis, au Canada, en Europe, en Israël, en Australie et en Amérique du Sud. Ces études ont comparé trois doses d'injection intravitréenne de pegaptanib (0,3 mg, 1,0 mg et 3,0 mg) administrées toutes les six semaines sur une période de 48 semaines par rapport à des injections simulées. Parmi les 1208 patients randomisés dans le traitement, 1186 patients ont reçu au moins un traitement à l'étude et ont été inclus dans les analyses d'efficacité.

Par rapport à l'injection simulée (55 %), une plus grande proportion d'yeux avec une perte d'acuité visuelle (AV) de moins de 15 lettres a été démontrée pour les injections de pegaptanib 0,3 mg (70 %, $p < 0,001$) ; 1,0 mg (71 %, $p < 0,001$) ; et 3,0 mg (65 %, $p = 0,03$). De plus, par rapport au groupe d'injection simulée, une proportion significativement plus élevée de patients a maintenu ou amélioré leur AV dans les groupes d'étude de 0,3 mg ($p = 0,003$), 1,0 mg ($p < 0,001$) et 3,0 mg ($p = 0,02$) de pegaptanib. Cependant, en raison de sa moindre efficacité par rapport aux autres médicaments anti-VEGF actuellement disponibles (ranibizumab et aflibercept), le pegaptanib n'est plus recommandé pour le traitement de la DMLA exsudative. Le SMR a été jugé insuffisant, le médicament a donc été retiré du marché en 2013. [50] [51]

2.2. Avastin® (Bevacizumab)

2.2.1. Indications

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal qui a été développé et indiqué à l'origine comme agent antinéoplasique à utiliser en association avec les schémas de chimiothérapie du cancer colorectal métastatique. Des études telles que les études ABC, CATT ou IVAN ont été réalisées suite aux constats d'amélioration de la vision après une administration par voie IV et ont permis l'utilisation du bevacizumab dans le cadre de la DMLA néovasculaire. Avastin® dans le cadre de la DMLA bénéficie d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC), anciennement appelé recommandation temporaire d'utilisation (RTU). [14] [50]

L'objectif du CPC est de sécuriser la prescription hors AMM de certains médicaments. Ce CPC est effectif depuis le 1^{er} septembre 2015, renouvelé tous les 3 ans. L'avantage de l'anticorps Avastin® est son faible coût ce qui peut permettre une économie pour la Sécurité Sociale. La spécialité Avastin® 25 mg/ml peut être prescrite dans le traitement de la DMLA néovasculaire sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. [52]

2.2.2. Mécanisme d'action

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le VEGF-A. Il s'agit d'un anticorps monoclonal complet qui comprend un domaine constant (Fc) glycosylé et deux sites de liaison antigénique (Fab). Chaque molécule de bevacizumab peut ainsi fixer et bloquer deux molécules de VEGF-A libre.

2.2.3. Posologie et mode d'administration

La préparation de bevacizumab se fait obligatoirement en pharmacie à usage intérieur et doit être administré en milieu hospitalier par un ophtalmologiste qualifié ayant l'expérience des injections intravitréennes.

La dose recommandée de bevacizumab est de 1.25 mg, administrée en une injection intravitréenne (IVT) unique qui correspond à un volume d'injection de 50 µL

L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines. L'initiation au traitement se fait par une injection toutes les quatre semaines, puis ce délai peut être allongé progressivement ou réduit en fonction des signes d'activité de la maladie. [52]

2.2.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables attendus après administration de bevacizumab dans l'œil sont soit liés au produit soit liés à la procédure d'injection intravitréenne. Les effets indésirables oculaires rapportés le plus fréquemment sont des effets inflammatoires de type endophtalmie, uvéite et iritis ou bien des effets non inflammatoires de type

acuité visuelle diminuée, douleur oculaire, décollement de la rétine, vision trouble ou corps flottants vitréens.

Quant aux contre-indications, Avastin® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, en cas d'infection ou inflammation oculaire et également en cas de grossesse. [52]

2.3. Lucentis® (Ranibizumab)

2.3.1. Indications

Les indications de Lucentis® chez l'adulte sont multiples. En effet, le ranibizumab peut être indiqué dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA
- Le traitement de la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC)
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)
- Le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR). [53]

2.3.2. Mécanisme d'action

Le ranibizumab a été développé de manière spécifique pour une administration oculaire. Il est constitué du fragment Fab d'un anticorps monoclonal qui est recombinant humanisé et qui présente une haute affinité pour le VEGF-A. En revanche, il ne possède pas de fragment Fc. Cette absence de fragment Fc a été étudiée à la fois pour faciliter sa pénétration dans le tissu rétinien mais aussi pour diminuer la demi-vie systémique de la molécule. Le ranibizumab va se lier de manière non sélective à une chaîne d'acides aminés commune à toutes les isoformes de VEGF-A les rendant inactives. [14]

2.3.3. Posologie et mode d'administration

Avant chaque injection de ranibizumab, un collyre antibactérien à large spectre doit être administré chez le patient. La posologie est d'une goutte quatre fois par jour pendant trois jours avant et après l'injection.

La dose recommandée de Lucentis® est de 0,5 mg. Elle est administrée en une injection intravitréenne unique par un ophtalmologiste expérimenté. Cette dose correspond à un volume d'injection de 50 µL. Une surveillance de la pression intra-oculaire et de la perfusion du nerf optique doit être effectuée durant l'heure suivant l'injection. De plus, un contrôle de la pression intra-oculaire, un fond d'œil et une recherche d'infections éventuelles sont réalisés dans la semaine suivant l'injection. L'intervalle entre deux doses injectées dans le même œil doit être d'au moins quatre semaines.

Il y a une phase d'initiation pour le traitement avec une injection par mois pendant trois mois consécutifs. Une phase de suivi est ensuite mise en place durant laquelle il est recommandé de faire toutes les 4 semaines une mesure de l'acuité visuelle par EDTRS, un examen du fond d'œil ainsi qu'une tomographie en cohérence optique. Une angiographie à la fluorescéine peut éventuellement être réalisée si cela est nécessaire. Ensuite, les intervalles de suivi et de traitement seront déterminés par le médecin et basés sur l'activité de la maladie, évaluée par la mesure de l'acuité visuelle et/ou des critères anatomiques. [53] [54]

2.3.4. Effets indésirables et contre-indications

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

Il y a également des effets indésirables non oculaires fréquemment rapportés tels que des céphalées, des rhinopharyngites ou bien des arthralgies.

Le Lucentis® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, si le patient présente une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée et si le patient présente une inflammation intraoculaire active sévère.

Un arrêt du traitement doit être fait si l'un des critères suivants est noté :

- Diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée d'au moins 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle
- Pression intraoculaire \geq 30 mm Hg
- Hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion
- Déchirure rétinienne
- Chirurgie intraoculaire effectuée au cours des 28 jours précédents ou prévue au cours des 28 jours à venir [53]

2.3.5. Précautions d'emploi

Il est nécessaire de mettre en garde le patient sur les possibilités de réactions liées aux injections intravitréennes et de l'élévation de la pression intraoculaire. Chez les patients présentant des troubles de la vision, il est recommandé de ne pas conduire ni utiliser des machines.

Une contraception régulière pendant le traitement sera nécessaire pour les femmes en âge de procréer ainsi que pendant au moins 3 mois après la dernière injection. Aucune étude clinique n'a été réalisée concernant le Lucentis® et la grossesse, c'est pourquoi il est recommandé d'attendre au moins 3 mois après la dernière injection pour envisager une grossesse. [55]

2.3.6. Etudes cliniques du Lucentis®

L'efficacité et la sécurité du Lucentis® ont été évaluées dans différents essais, dont ANCHOR, MARINA, PIER et EXCITE.

ANCHOR est une étude prospective qui a comparé l'efficacité et la sécurité du ranibizumab (0,3 et 0,5 mg) à celles de la vertéporfine qui est un dérivé

photosensibilisant utilisé en thérapie photodynamique chez des patients atteints de la DMLA néovasculaire. La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) moyenne a augmenté de 8,5 lettres dans le groupe 0,3 mg et de 11,3 lettres dans le groupe 0,5 mg, contre une diminution de 9,5 lettres dans le groupe vertéporfine ($p < 0,001$ pour chaque comparaison). De plus, les résultats après deux ans de suivi ont confirmé un bénéfice cliniquement significatif de ranibizumab par rapport à la vertéporfine (34 % à 41 % des patients traités par ranibizumab avaient gagné ≥ 15 lettres contre 6,3%).

2.4. Eylea® (Aflibercept)

2.4.1. Indications

L'aflibercept a été développé à la fois pour une utilisation par voie systémique en oncologie avec la spécialité Zaltrap® ainsi que pour la voie intra-oculaire avec Eylea®. Eylea® est indiqué chez l'adulte dans :

- Le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA
- La baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR)
- La baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD)
- La baisse d'acuité visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) myopique [56]

2.4.2. Mécanisme d'action

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante de 115 kDa comprenant un fragment du site de liaison du VEGF-R1 et un fragment du site de liaison du VEGF-R2, fusionnés à un fragment Fc d'IgG1 humaine. Cette protéine agit comme un leurre de récepteur qui se lie non seulement à toutes les isoformes du VEGF-A mais également au VEGF-B et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels. [14]

2.4.3. Posologie et mode d'administration

Le mode d'administration de l'affibercept est la voie intravitréenne. L'injection doit être réalisée par un ophtalmologiste expérimenté. La dose recommandée est d'une injection intravitréenne unique de 2 mg d'affibercept correspondant à 50 µL,

Contrairement au Lucentis® qui nécessite trois injections mensuelles initiales suivies d'injections à la demande, Eylea® a un schéma posologique fixe durant les douze premiers mois. En effet, il y a d'abord trois injections mensuelles initiales puis une injection tous les deux mois sans tenir compte de l'évolution de l'acuité visuelle. Après ces douze mois, les injections sont déterminées en fonction des paramètres visuels et/ou anatomiques indiquent que la maladie persiste. Ces paramètres sont évalués par l'ophtalmologiste tous les deux mois la première année de traitement puis à la demande par le spécialiste à partir de la deuxième année. [56]

Le traitement peut être arrêté dans différents cas à savoir :

- Une réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie
- Une meilleure acuité visuelle < 15 lettres sur l'échelle ETDRS dans l'œil traité lors de deux visites consécutives attribuable à la DMLA
- Une diminution de l'acuité visuelle ≥ 30 lettres comparée à l'acuité visuelle de base ou à la meilleure acuité notée depuis le départ et en l'absence d'hématome sous-rétinien ou de déchirure de l'épithélium pigmentaire
- Des signes de détérioration morphologique de la lésion, malgré un traitement optimal. [57]

2.4.4. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des hémorragies conjonctivales, des hémorragies rétiniennes, la baisse de l'acuité visuelle, la douleur oculaire, la cataracte, l'augmentation de la pression intraoculaire, le décollement du vitré et les corps flottants vitréens.

Les contre-indications pour Eylea® sont une hypersensibilité à la substance active (affibercept) ou à l'un des excipients, une infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée ou une inflammation intraoculaire sévère active. [57]

2.4.5. Précautions d'emploi

Comme le Lucentis® et toute injection intravitréenne, Eylea® peut entraîner une infection oculaire. Les patients doivent être surveillés au cours de la semaine suivant l'injection pour permettre un traitement précoce en cas d'infection. Chez les patients présentant des troubles de la vision, il est recommandé de ne pas conduire ni utiliser des machines. Une contraception efficace est nécessaire chez les femmes en âge de procréer pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept.[56]

3. Les anti-VEGF et la stratégie thérapeutique

Le traitement de 1^{ère} intention de la DMLA exsudative repose sur des injections intravitréennes d'un anti-VEGF qui permettent de stabiliser voire d'améliorer la vision des patients. Actuellement, deux anti-VEGF disposent d'une AMM dans le cadre de la DMLA exsudative à savoir le Lucentis® et Eylea®. La spécialité Avastin® a quant à elle une CPC pour la DMLA exsudative.

Le Lucentis® a démontré sa supériorité par rapport au placebo et par rapport à la photothérapie dynamique avec la vertéporfine pour stabiliser et améliorer l'acuité visuelle des patients dans la DMLA néovasculaire. Des données de suivi et les résultats des études observationnelles ont confirmé les résultats des essais cliniques.

Les spécialités Eylea® et Avastin® ont démontré toutes les deux leur non-infériorité par rapport à Lucentis® en termes d'efficacité fonctionnelle c'est-à-dire l'acuité visuelle. Ces données d'efficacité n'ont pas permis de différencier les trois spécialités. Les profils de tolérance ont également été considérés comme similaires. Ainsi, à ce jour, la DMLA exsudative peut être traitée par ces trois médicaments et l'initiation d'un traitement par une spécialité ou une autre sera faite selon le choix de l'ophtalmologiste et après discussion avec le patient. [58]

4. Utilisation des anti-VEGF

Les anti-VEGF utilisés dans le traitement de la DMLA sont injectés par voie intravitréenne. L'injection doit être réalisée par un ophtalmologiste expérimenté dans une salle dédiée après une anesthésie topique par un collyre et une désinfection cutané-conjonctivale à la bétadine. Le praticien procède ensuite à l'injection de l'anti-VEGF dans le vitré, derrière le cristallin. Cette pratique ne dure que quelques secondes. [59] [60]

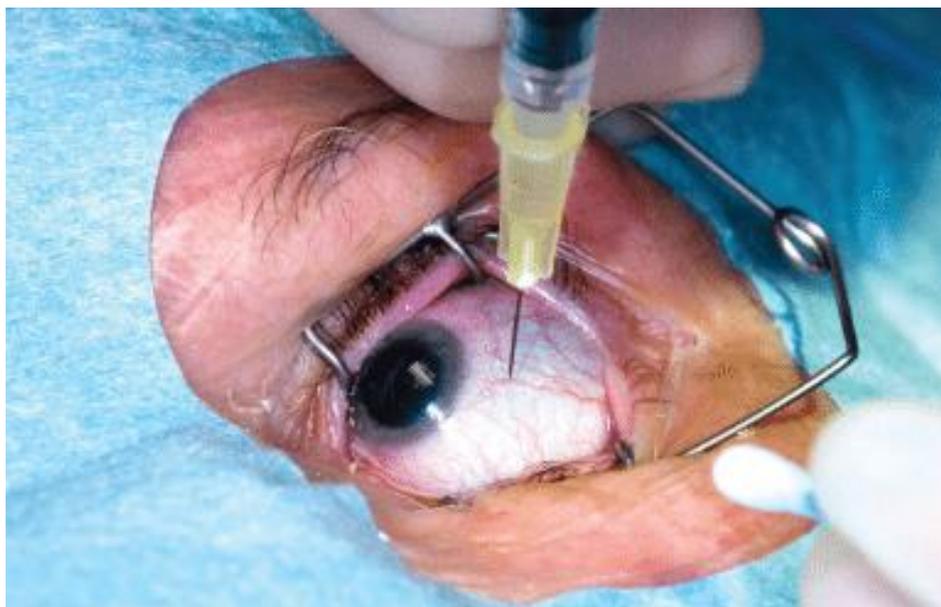


Figure 27 : Injection d'un anti-VEGF par voie intravitréenne [61]

Après injection de l'anti-VEGF, une pommade antibiotique est instillée. Bien que l'œil reste dans la majorité des cas indolore, il est fréquent d'avoir une irritation de la cornée via l'utilisation des produits antiseptiques tels que la bétadine. C'est pourquoi le patient peut présenter des effets indésirables dans les heures qui suivent l'injection tels que des sensations de brûlures, des picotements ou des larmoiements. Un collyre cicatrisant tel que le Lacrifluid® est prescrit au patient pour réduire la gêne de ces symptômes. Ces effets disparaissent généralement dès le lendemain de l'injection. [60]

Chapitre 2 : Les autres types de traitements

1. Photothérapie dynamique

1.1. Indication

La photothérapie dynamique (PDT) est un traitement qui peut être proposé en deuxième intention dans la DMLA néovasculaire. La PDT, en 2000, a été le premier traitement permettant de soigner les lésions rétrofovéolaires de la DMLA exsudative. Il s'agit d'un traitement par laser utilisant de la vertéporphine (Visudyne®). Visudyne® a une AMM dans les deux indications suivantes : chez des adultes atteints de DMLA humide présentant une NVC rétrofovéolaire à prédominance visible et chez les adultes présentant une néo vascularisation choroïdienne rétrofovéolaire due à la myopie forte. Contrairement à un traitement anti-VEGF, la PDT ne permet qu'une limitation de la diminution de l'acuité visuelle et une amélioration visuelle reste exceptionnelle. [62] [63]

1.2. Mécanisme d'action

La vertéporphine est un agent photosensibilisant. Une fois injectée dans la circulation générale, elle se répand ensuite jusqu'aux néovaisseaux. Le rayonnement infrarouge produit par le laser, dirigé spécifiquement sur les zones atteintes par la DMLA néovasculaire, active la vertéporphine, entraînant la production de radicaux libres. Ces derniers détruisent alors les néovaisseaux qui y sont particulièrement sensibles. [63]

1.3. Posologie et mode d'administration

Ce traitement ne doit être utilisé que par des ophtalmologistes expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une DMLA ou une myopie forte.

Il comprend deux étapes :

- Première étape : perfusion intraveineuse de Visudyne®, pendant 10 minutes à la dose de 6 mg/m² de surface corporelle, diluée dans 30 ml de solution pour perfusion
- Deuxième étape : Activation de Visudyne® par la lumière, 15 minutes après le début de la perfusion

Une réévaluation anatomique et clinique est réalisée chez les patients tous les trois mois. S'il y a une récurrence, le traitement par vertéporphine peut être administré jusqu'à 4 fois par an. [63] [64]

1.4. Effets indésirables et contre-indications

Au niveau des effets indésirables, nous pouvons noter que la PDT peut être à l'origine d'une atrophie chorio-rétinienne, de baisse de l'acuité visuelle, de réactions au point d'injection, de photopsies et de nausées. Il faut informer les patients d'éviter l'exposition directe aux rayons du soleil pendant 48 heures en raison du risque de photosensibilisation. De plus, il faut leur imposer de sortir de la salle de traitement avec toutes les protections nécessaires.

La PDT est contre-indiquée chez les patients ayant une porphyrie, une insuffisance hépatique et en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. [64]

2. Photocoagulation par laser

En cas de contre-indication aux anti-VEGF, le patient peut se voir proposer une alternative qui est la photocoagulation rétinienne par laser. Le laser thermique a été le traitement de référence avant l'an 2000. Il était essentiellement proposé dans les formes « visibles » ou « classiques » situées en position extra ou juxta-fovéolaire.

La photocoagulation n'est plus utilisée en première intention dans la DMLA exsudative et se limite à quelques indications précises lorsque l'atteinte est à distance de la macula. Elle peut encore être indiquée pour réaliser :

- Une photocoagulation péricellulaire des patients présentant une acuité visuelle très basse et une cicatrice fibreuse centrale encore exsudative ou hémorragique, comme alternative aux anti-VEGF ou en cas de réponse insuffisante à ces derniers. Le but est de limiter l'extension et préserver la vision périphérique.
- Une photocoagulation focale du néovaisseau comme alternative aux anti-VEGF en cas de membrane située à plus de 1500 microns du centre de la fovéa [65]

En présence de néovaisseaux rétrofovéolaires ou juxta-fovéolaires, la photocoagulation par laser ne doit pas être utilisée. En effet, il existe des risques et complications importants liés à cette technique tels que l'élargissement de la cicatrice, un scotome définitif ou encore des récidives. [65]

3. Rééducation basse vision et aides visuelles

Une rééducation orthoptique et des aides visuelles doivent être proposées aux patients lorsque les autres traitements n'ont pas permis de conserver une acuité visuelle satisfaisante. La rééducation orthoptique a pour objectif d'apprendre au patient à utiliser la rétine située en dehors de la lésion maculaire, c'est-à-dire la partie extra-fovéolaire. Elle va se faire avec l'aide d'une équipe pluridisciplinaire comprenant ophtalmologiste, orthoptiste, opticien, médecin traitant et selon les cas, ergothérapeute (rééducateur en locomotion et en activité de vie journalière), psychiatre, psychologue, psychomotricien, assistante sociale ou encore des associations de patients. En plus de l'évaluation de l'état de déficience visuelle, il est recommandé de vérifier une perte de la notion d'espace et de rechercher un éventuel état dépressif. Des aides visuelles comprenant des systèmes grossissants optiques ou électroniques peuvent être proposées afin d'améliorer les résultats obtenus par la rééducation orthoptique. [1] [66]

Chapitre 3 : Les dernières avancées en recherche

La recherche clinique est très active dans le domaine de la DMLA. À l'heure actuelle, de nouvelles molécules anti-VEGF ont franchi la phase 3 de développement et sont attendues. L'une d'entre elles, le brolocizumab, a obtenu en février 2020 son AMM européenne et pourrait donc être très prochainement utilisée. En plus de ces molécules anti-VEGF, la thérapie génique semble être source de nouvelles solutions thérapeutiques. La recherche clinique est très active sur ce segment avec d'autres cibles thérapeutiques, mais aussi la thérapie génique.

1. L'arrivée des biosimilaires

Le bevacizumab, l'aflibercept ou le ranibizumab sont des molécules disponibles depuis plus d'une décennie, leurs brevets ont expiré ou expireront prochainement aux États-Unis et en Europe. Cela a donc permis le développement d'anti-VEGF biosimilaires, c'est-à-dire des médicaments similaires qui ont les mêmes effets mais n'ont pas de principes actifs identiques. On peut les comparer aux génériques des médicaments classiques. Les biosimilaires ne doivent présenter aucune différence de pureté, d'efficacité, ou de sécurité pour recevoir une AMM. Actuellement, Mvasi (Amgen) et Zirabev (Pfizer) sont des biosimilaires disponibles pour le bevacizumab et l'ONS-5010 (Outlook Therapeutics) est en cours de développement. Les biosimilaires du ranibizumab en cours de développement comprennent FYB201 (Formycon & Bioeq), Xlucane (Xbrane Biopharma), SB11 (Samsung Bioepis), PF582 (Pfenex), et Razumab (Intas Pharmaceuticals). Alors qu'aflibercept est encore dans sa durée de vie de brevet, les biosimilaires anti-VEGF comme MYL1701 (Momenta Pharmaceuticals et Mylan NV), ALT-L9 (Alteogen), FYB203 (Formycon et Bioeq), et CHS2020 (Coherus Biosciences) sont en cours de développement. [67]

2. Les médicaments à libération prolongée

Les systèmes d'administration prolongée de médicament sont une nouveauté dans les traitements concernant la DMLA et peuvent être une opportunité intéressante pour limiter le nombre d'injections intravitréennes. Le ranibizumab PDS (port delivery system) est un implant intraoculaire permanent approximativement de

la taille d'un grain de riz et conçu pour délivrer en continu une formulation personnalisée de ranibizumab sur une période de plusieurs mois, Il peut être rechargé afin d'éviter une autre opération chirurgicale. Ce système PDS a montré des résultats encourageants pour la suite lors des essais LADDER et ARCHWAY. [67]

3. Les nouveaux anti-VEGF

3.1. Beovu® (Brolucizumab)

Il s'agit d'un anticorps monochaine très innovant toujours aussi spécifique de sa cible à savoir le VEGF. Cependant, cet anticorps est de taille beaucoup plus petite que l'anticorps historique (le bevacizumab), et même que le ranibizumab en l'occurrence. En effet, il n'y a plus la partie constante du fragment Fab, et ne persiste que l'extrémité d'une des deux branches du Y. C'est une molécule de bas poids moléculaire pénétrant facilement dans la rétine et ayant une très forte affinité pour toutes les isoformes du VEGF-A ce qui permet d'espacer les injections de 3 mois.

Le brolucizumab 6 mg a été approuvé pour le traitement de la DMLA néovasculaire sur la base des résultats des essais de phase 3 HAWK et HARRIER. Il est important de noter que le schéma thérapeutique du brolucizumab 6 mg était d'une injection tous les trois mois alors que l'aflibercept 2 mg était tous les deux mois. Brolucizumab 6 mg était non inférieur à l'aflibercept 2 mg au niveau de la MAVC à la semaine 48 qui était le critère d'évaluation principal. Au niveau des critères secondaires, il a été démontré une amélioration significative dans le bras brolucizumab 6 mg des critères anatomiques à savoir une réduction de l'épaisseur centrale de la rétine, une présence plus faible de fluides intra-rétinien, sous-rétinien et sous-pigmentaire. De plus, le brolucizumab a démontré un profil d'innocuité global bien toléré sur 96 semaines dans ces essais. [68]

Le brolucizumab, commercialisé sous le nom Beovu® a reçu une AMM européenne en 2020. Cependant, le profil de tolérance oculaire marqué par une fréquence plus importante d'effets indésirables graves oculaires par rapport à l'aflibercept ainsi qu'un risque supplémentaire de vascularites rétinienne et/ou d'occlusions vasculaires rétinienne pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère a amené la Commission de Transparence à donner un SMR insuffisant. [69]

3.2. Lumitin® (Conbercept)

Le conbercept est une protéine de fusion humaine recombinante de domaines extracellulaires de VEGFR1, VEGFR2 et d'une partie de Fc IgG1. Il diffère de l'aflibercept par l'ajout du domaine 4 de VEGFR2, ce qui permet une liaison plus étroite à VEGFA, VEGFB et PGF. Il n'est pour l'instant commercialisé qu'en Chine. Cette protéine de fusion a montré des résultats significatifs notamment sur la MVCA à 3 mois de traitement. Cependant, dans les études PANDA-1 et PANDA-2, le conbercept ne semble pas valider son critère de jugement principal à savoir une MAVC par rapport à l'aflibercept.[67]

3.3. Rayoqta® (Abicipar Pegol)

L'abicipar pegol est une protéine de répétition de l'ankyrine (DARPin), conçue par l'anti-VEGF-A. Il est très spécifique et possède des protéines de liaison de cible de haute affinité. Les DARPins sont des protéines recombinantes génétiquement modifiées pour se lier à une protéine spécifique. Cela permet de les rendre plus puissantes, plus faciles à conserver et très solubles, ce qui signifie qu'elles peuvent être facilement mélangées à d'autres agents pour le traitement. Les injections d'abicipar toutes les 8 et 12 semaines se sont avérées non inférieures aux injections de ranibizumab administrées toutes les 4 semaines dans les études CEDAR et SEQUOIA. Cependant, le groupe abicipar a démontré une inflammation intraoculaire à un taux d'inflammation intraoculaire de 15,4 % contre seulement 0,3 % après injection de ranibizumab. Suite aux changements de fabrication, le taux d'inflammation a diminué à 8,9 % dans l'étude MAPLE. La FDA a souligné que le taux d'inflammation intraoculaire observé après l'administration de ce produit engendre un ratio défavorable de bénéfices-risques. Allergan, laboratoire produisant le Rayoqta® a retiré sa demande d'autorisation de mise sur le marché. [67] [70]

3.4. KSI-301

KSI-301 est un nouvel anti-VEGF composé d'un anticorps humanisé et d'un biopolymère à base de phosphorylcholine de poids moléculaire ultra-élevé, qui augmente la stabilité intraoculaire et la durabilité du médicament. L'intérêt de cette association est d'augmenter la durée d'action du médicament pour résoudre le problème de l'érosion de l'efficacité fonctionnelle dans le temps. Dans une étude de phase IB, randomisée, en ouvert avec KSI-301 (utilisant à la fois des doses cliniques de 2,5 mg et 5,0 mg) ciblant des patients atteints de DMLA néovasculaire, d'œdème maculaire diabétique et d'occlusion veineuse rétinienne, 55% des patients inclus dans la branche DMLA néovasculaire sont restés 6 mois sans retraitement. Après le retraitement, 84 % des patients ont pu passer 4 mois sans traitement supplémentaire, ce qui peut indiquer la capacité du KSI-301 à réduire considérablement la charge de traitement ressentie par de nombreux patients atteints de DMLA. D'autres études, dont l'étude IIB/ III DAZZLE, sont en cours afin de vérifier son efficacité et sa sécurité. [67] [71]

4. Macuneos®

Macuneos® un médicament par voie orale en développement clinique dans la forme sèche de la DMLA. C'est le premier représentant d'une nouvelle classe de candidat médicament, agoniste des récepteurs nucléaires PPARs. Les PPARs sont des récepteurs nucléaires ayant :

- Une activité principale régulant essentiellement le métabolisme des glucides et des lipides dans les tissus régénératifs
- Une activité secondaire inhibant les processus inflammatoires des tissus neuronaux.

Macuneos active cette voie secondaire et réduit l'accumulation de l'A2E qui est un sous-produit du cycle de pigment visuel. Cela va permettre de protéger la rétine des effets photo toxiques de l'A2E et ainsi ralentir la dégénérescence de la rétine et la perte de vision comme il a été démontré dans des modèles animaux. Les essais cliniques de phase I devraient bientôt commencer. [72]

5. Prima®

Prima est un implant rétinien qui pourrait permettre à terme pour les personnes atteintes de DMLA sèche de retrouver une partie de leur acuité visuelle. Le système Prima est composé de trois éléments principaux :

- Un implant rétinien miniature sans fil
- Une paire de lunettes équipée d'une caméra et d'un projecteur
- Un processeur de poche connecté au projecteur

Deux études cliniques de faisabilité sont en cours et les résultats préliminaires montrent que le système peut restaurer la vision de façon à reconnaître les lettres et les mots. Actuellement, une étude appelée PRIMAVera est en cours afin de démontrer la performance et confirmer la sécurité du système. [73]

6. La thérapie génique

La thérapie génique offre une alternative thérapeutique prometteuse pour la DMLA néovasculaire pour de multiples raisons, notamment une barrière hémato-oculaire serrée et un état immunitaire privilégié. La thérapie génique propose une solution plus permanente même par rapport aux systèmes d'administration à libération prolongée, car la capsid permet la traduction du matériel génétique viral en protéines constamment exprimées qui peuvent inhiber et modifier la pathogenèse de la DMLA néovasculaire. Le principe est d'introduire via un virus adénovirus dans la rétine un gène codant une protéine anti-VEGF. [74]

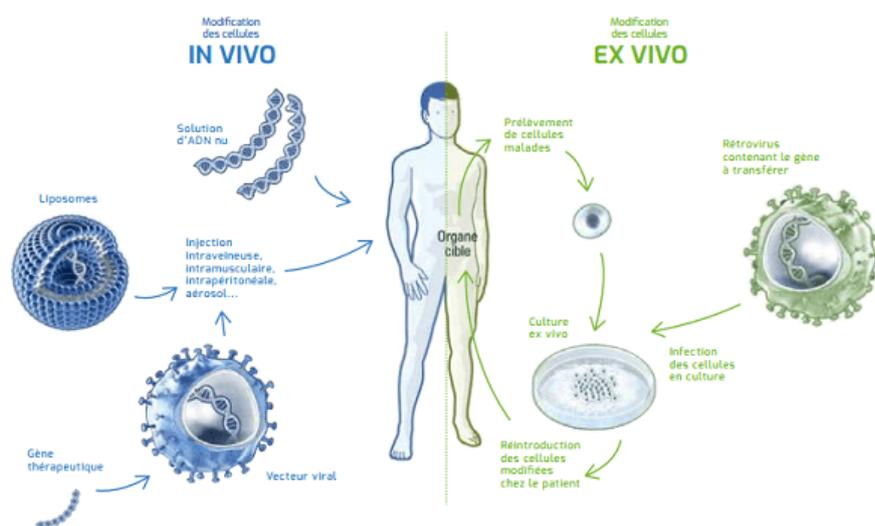


Figure 28 : Fonctionnement de la thérapie génique [75]

De nombreux essais sont actuellement réalisés comme pour *AAV2-sFLT01*, un virus adéno-associé de type 2 (AAV2) qui combine un vecteur viral et un plasmide, qui produit sFlt-1 un isoforme soluble de VEGFR-1 et un antagoniste du VEGF. Un premier essai en phase I a montré une bonne tolérance. Il y a également *ADVM-022/ADVM-032* qui utilise un AAV2 modifié et spécialisé dans les injections intravitréennes. *ADVM-022* produit une protéine aflibercept-like alors que *ADVM-032* produit plutôt une protéine ranibizumab-like. Ils sont actuellement en phase I. *RGX-314* est un virus adéno-associé sérotype 8 (AAV8) et son vecteur exprime une protéine similaire au ranibizumab. Il est actuellement en phase I/IIa. Enfin, il y a le *Retinostat* qui est un virus de l'anémie infectieuse équine recombinant, actuellement en phase I, qui code pour deux protéines : l'endostatine et l'angiostatine. [71]

Chapitre 4 : Les antioxydants et minéraux

1. Les études AREDS (Age-Related Eye Disease Study)

Les premières recommandations de traitements préventifs à base de compléments alimentaires font suite aux résultats de la première étude AREDS publiés en 2001. L'étude réalisée par le National Institut of Health a démontré l'intérêt d'un traitement quotidien par supplément vitaminique per os basé sur l'association de vitamines tels que la vitamine E, la vitamine C, le zinc, la lutéine, la zéaxantine et l'Omega 3. Il s'agit d'une étude américaine, randomisée, prospective, interventionnelle et multicentrique.

3640 patients âgés de 55 à 80 ans ont participé à l'étude AREDS sur une durée de 6,3 ans. Durant cette étude, une classification a été établie pour décrire les différents stades de la DMLA. Concernant les critères d'inclusion de l'étude, les patients appartenant aux catégories 2, 3 ou 4 pouvaient y participer.

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

Tableau 1 : Classification simplifiée de l'étude AREDS [76]

Les participants ont été répartis au hasard dans un des quatre groupes suivants pour recevoir quotidiennement des comprimés par voie orale contenant soit :

- Des antioxydants (500 mg de vitamine C, 400 UI de vitamine E et 15 mg de β -carotène
- Du zinc (80 mg, sous forme d'oxyde de zinc) et du cuivre (2 mg, sous forme d'oxyde cuivrique)
- Des antioxydants et du cuivre
- Un placebo

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

Tableau 2 : Apports journaliers recommandés (AJR), apports nutritionnels conseillés (ANC) et doses de l'étude AREDS [76]

Comme nous pouvons le voir sur le tableau ci-dessus, les doses des antioxydants utilisées durant l'étude AREDS sont bien au-delà des apports journaliers recommandés (AJR). En effet, la dose de Vitamine C est de 500 mg par jour soit 5 fois supérieure à celle apportée par l'alimentation, la dose de vitamine E est de 400 UI par jour soit 13 fois supérieure à celle de l'AJR et la dose de zinc est de 80mg par jour, soit 5 fois supérieure à celle de l'AJR.

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

Les résultats concernant la catégorie 2 n'ont pas permis d'évaluer les effets de la supplémentation vitaminique étant donné la faible survenue de complications dans cette catégorie. En revanche, les probabilités d'évolution vers une DMLA à un stade avancé pour les catégories 3 et 4 ont été calculées. Nous notons un effet protecteur des suppléments vitaminiques et minéraux. En effet, le principal résultat de l'étude à

retenir est la diminution de 25% du risque de progression de la DMLA dans le groupe antioxydants + zinc chez les patients en catégorie 3 ou 4.

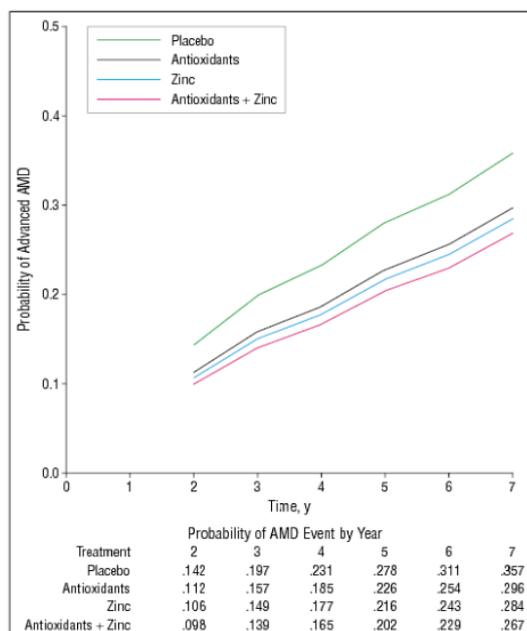


Figure 29 : Estimations de la probabilité de développement d'une DMLA avancée chez les patients des catégories 3 et 4 [76]

Si l'on s'intéresse au tableau ci-dessus, nous pouvons analyser les résultats de la probabilité d'évolution vers une DMLA avancée en fonction des différents traitements. Après 5 ans, pour le groupe placebo, la probabilité est de 28%. Pour le groupe antioxydants, elle est de 23%, pour le groupe zinc elle est de 22%. Enfin, pour le groupe antioxydants + zinc, la probabilité est de 20%. Nous notons donc une baisse significative de la probabilité de développer une DMLA avancée avec la prise de compléments vitaminiques.

Le deuxième critère principal est l'acuité visuelle. À 5 ans, la probabilité estimée d'une diminution d'au moins 15 lettres du score d'acuité visuelle par rapport à l'inclusion était de 29 % pour les personnes affectées au placebo, de 26 % pour celles affectées aux antioxydants, de 25 % pour celles affectées au zinc et de 23 % pour celles affectées aux antioxydants + zinc.

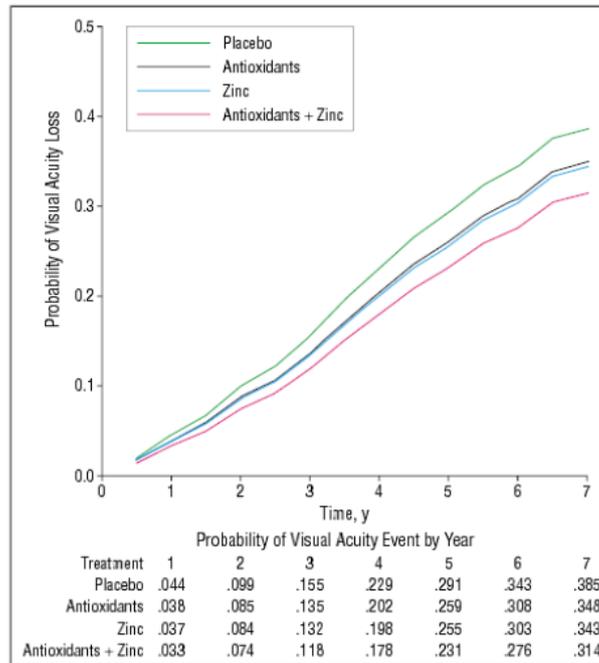


Figure 30 : Estimations de la probabilité de baisse de l'acuité visuelle chez les patients des catégories 3 et 4 [76]

Les données de l'AREDS ont ainsi démontré que le traitement avec du zinc seul ou en association avec des antioxydants a réduit le risque de progression vers une DMLA avancée ainsi que le risque de baisse de l'acuité visuelle chez les participants des catégories 3 et 4 par rapport au groupe placebo. Il a également été noté lors des résultats de l'étude que les patients ayant reçu des antioxydants ou du zinc seuls ont plus de risque de progression ou de baisse de l'acuité visuelle par rapport à ceux ayant le traitement associant les antioxydants et le zinc.

Une seconde étude appelée AREDS 2 a été réalisée dans le but de remplacer les β -carotènes présents dans la formule AREDS initiale par de la lutéine/zéaxanthine et/ou des oméga-3. De plus, dans cette seconde étude, le taux de zinc a été diminué en raison de l'apparition de nouvelles études entre AREDS 1 et AREDS 2 montrant une meilleure absorption du zinc lorsque le dosage est de 25mg/j.

4203 patients âgés de 50 à 85 ans ont été inclus dans l'étude AREDS 2. Ils ont ensuite reçu la formulation de l'AREDS 1 associée à des caroténoïdes (10 mg/j de lutéine et 2 mg/j de zéaxanthine) ou à des oméga-3 (650mg/j d'EPA et 350 mg/j de DHA) ou à l'association des deux ou à un placebo. En parallèle, la formule originale de l'AREDS était modifiée ou non : dépourvue de β -carotène, moins dosée en zinc ou bien les deux. [77]

Dans chacun de ces groupes, une réduction du risque de DMLA à 5 ans de l'ordre de 30 % a été observée. Cette dernière a mis en évidence que l'association lutéine/zéaxanthine et oméga-3 ne permettait pas une réduction plus significative du risque de progression vers une DMLA avancée que les β -carotènes. En revanche, il a été démontré que les β -carotènes confèrent des risques notamment sur l'incidence des cancers du poumon chez les fumeurs ou les anciens fumeurs. C'est pourquoi l'étude AREDS 2 recommande d'utiliser la lutéine (10 mg) et la zéaxanthine (2 mg). [77]

2. L'étude LAST

L'étude LAST (Lutein antioxidant supplementation trial) est une étude prospective de 12 mois menée en double insu, randomisée et contrôlée contre placebo. 59 patients ont été inclus dans cette étude. L'objectif de l'essai était de déterminer si la supplémentation nutritionnelle en lutéine ou en lutéine associée à des antioxydants, des vitamines et des minéraux améliore la fonction visuelle et les symptômes de la DMLA atrophique.

Après randomisation, chaque patient a reçu un traitement l'un des trois traitements ci-dessous :

- Groupe 1 ou L : Lutéine 10 mg/j
- Groupe 2 ou L/A : Lutéine 10 mg/j + Antioxydants
- Groupe 3 : Placebo

Les résultats ont montré des effets positifs sur différents paramètres. En effet, dans les groupes 1 et 2, la densité optique moyenne du pigment maculaire oculaire a augmenté d'environ 0,09 unité log par rapport à la ligne de base, l'acuité visuelle équivalente de Snellen s'est améliorée de 5,4 lettres pour le groupe 1 et de 3,5 lettres pour le groupe 2 et la sensibilité au contraste s'est améliorée. Les patients qui ont reçu le placebo n'ont présenté aucun changement significatif dans aucun des résultats mesurés. La lutéine a montré ses effets positifs dans cette étude. La fonction visuelle est améliorée avec la lutéine seule ou la lutéine avec d'autres nutriments. [78]

Chapitre 5 : Le rôle du pharmacien dans le parcours de soin

L'article 38 de la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) de 2009 définit les missions du pharmacien d'officine. Cet article indique que le rôle du pharmacien d'officine ne se limite pas à la délivrance de médicaments. En effet, le pharmacien se doit de donner les conseils au patient concernant son traitement mais également le soutenir. Ayant une proximité avec ses patients, le pharmacien est l'un des professionnels de santé le plus à même de repérer les patients à risque et ainsi leur proposer des mesures préventives. Le pharmacien va jouer un rôle très important à la fois dans le dépistage de la DMLA, dans la prévention, ou encore dans l'accompagnement des patients atteints de DMLA. [79]

1. Aide au dépistage

Le pharmacien d'officine est un acteur et partenaire de santé publique important. Il se doit de recommander aux personnes âgées de plus de 55 ans et encore plus celles présentant des facteurs de risques tels que le tabac ou des antécédents familiaux à prendre rendez-vous avec un ophtalmologiste pour faire un dépistage par fond d'œil. De par sa proximité avec les patients, le pharmacien d'officine peut informer ces derniers sur la DMLA en relayant des campagnes nationales d'information et de dépistage à l'officine. Cette communication peut se faire soit par le personnel de l'officine soit par l'intermédiaire de brochures et affiches présentes dans l'officine. Par exemple, lors des Journées nationales de la macula, l'installation d'affiches sur les vitrines des officines permet de sensibiliser un public encore plus large. Des brochures d'informations sont également réalisées comme nous pouvons voir en annexe 1. Les Journées nationales de la macula se déroulent durant une semaine par an depuis 2007 et ont pour objectif de sensibiliser la population aux maladies de la macula telles que la DMLA. De plus, le pharmacien peut participer au dépistage de la DMLA durant ces journées en proposant des textes de vision gratuits pour les patients. En cas de suspicion de DMLA lors de ces tests, le pharmacien peut rediriger le patient vers un ophtalmologiste. [80] [81]

2. Aide à la prévention

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1948 la prévention comme étant « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». En plus du dépistage, le pharmacien d'officine va aider à la prévention de la DMLA en général.

Le pharmacien d'officine doit expliquer aux patients ce qu'est la DMLA et expliquer les facteurs de risque de cette maladie. En effet, la DMLA est influencée par des facteurs de risques constitutionnels mais également des facteurs de risques environnementaux tels que le tabac, l'alimentation ou encore la sédentarité et l'exposition solaire. L'impact des facteurs de risques liés à l'environnement peut être diminué en prenant des mesures hygiéno-diététiques.

Tout d'abord, le pharmacien doit faire prendre conscience au patient d'arrêter le tabac au plus vite. Le tabagisme est le facteur de risque le plus communément admis dans la DMLA. Il est donc nécessaire d'arrêter le tabac pour prévenir la maladie mais aussi pour améliorer la qualité de vie globale. Le pharmacien joue un rôle d'informateur mais aussi d'accompagnateur dans le sevrage tabagique du patient.

Un autre point important est l'alimentation. Nous avons vu précédemment dans les études AREDS l'importance de certains nutriments. C'est pourquoi il est recommandé une alimentation riche :

- En légumes verts : épinards, endives, choux frisés
- En fruits : abricots, mangues, courges
- En poissons gras : harengs, thons, maquereaux, saumons

Ces aliments contiennent des pigments caroténoïdes, de la zéaxanthine et de la lutéine qui vont jouer un rôle de filtre solaire en s'incorporant dans la macula. De plus, les fruits et légumes vont apporter des micronutriments antioxydants. Ces derniers vont empêcher les réactions d'oxydation permettant d'éviter l'altération des cellules rétiniennes. Les principaux antioxydants sont la vitamine E, la vitamine C, le zinc, le sélénium ou encore les caroténoïdes. Les poissons gras vont plutôt apporter à l'organisme des acides gras oméga 3 tels que le DHA qui permet un renouvellement et un bon fonctionnement des photorécepteurs rétiniens. Bien que

ces mesures ne soient pas suffisantes pour éviter la DMLA, elles peuvent tout de même parfois retarder l'apparition et l'évolution de celle-ci. [80] [82]

3. Accompagnement dans le traitement

L'accompagnement dans le traitement vise surtout à limiter l'impact négatif de la maladie et à améliorer la qualité de vie et la prise en charge des personnes atteintes à travers différentes actions telles que traiter le plus tôt possible les DMLA pouvant faire l'objet d'un traitement, apprendre aux patients atteints à détecter les premiers signes de rechute ou d'atteinte du second œil ou encore installer un suivi ophtalmologique régulier. [80]

2.1. Conseils du traitement

Ces injections plus ou moins régulières en fonction des schémas de traitement peuvent présenter des effets indésirables. Le pharmacien d'officine va donc jouer un rôle de conseil et d'écoute durant la dispensation du traitement anti-angiogénique. La DMLA exsudative est traitée par injection intravitréenne d'anti-VEGF. Il va pouvoir expliquer que selon les médicaments, la seringue et/ou le flacon doivent être conservés au réfrigérateur. Il va également conseiller d'éviter l'utilisation de maquillage des yeux et du visage le jour de l'injection afin de limiter le risque d'infection oculaire. S'il s'agit de la première fois, le pharmacien peut expliquer le déroulement de l'injection ainsi que les troubles visuels temporaires que le patient peut avoir suite à cette injection. Le pharmacien peut également avertir le patient de contacter le médecin si des symptômes tels qu'une douleur oculaire importante, une baisse soudaine de la vision, une déformation des objets ou une rougeur oculaire apparaissent. [80]

2.2. Autosurveillance

L'autosurveillance est recommandée chez les patients atteints de DMLA qu'il s'agisse de DMLA sèche ou humide à n'importe quel stade de la maladie. L'éducation thérapeutique du patient est une mission importante du pharmacien d'officine. Cette éducation passe par l'initiation des patients à l'autosurveillance de la

fonction visuelle avec l'aide de la grille d'Amsler. L'autosurveillance est particulièrement recommandée chez les patients déjà atteints de DMLA car il existe un risque de bilatéralisation qui est estimé à 10% par an. Cet exercice consiste à placer devant le patient une grille en condition de lecture c'est-à-dire à distance habituelle de lecture et avec des lunettes adaptées si nécessaire. Le patient se cache un œil et regarde le point noir central du quadrillage de la grille d'Amsler. Il en fait de même pour l'autre œil. Le patient détermine ensuite s'il a une sensation de baisse de vision ou de déformations. Si ces symptômes sont recensés, le pharmacien d'officine doit lui recommander de consulter un ophtalmologiste. [80] [82]

2.3. Protection des UV

Un autre conseil que le pharmacien peut donner au patient atteint de DMLA est de se protéger les yeux des rayons UV. Cela peut passer par le port de lunettes de soleil portant le marquage CE ou encore de chapeaux à bords larges. La lumière du soleil peut induire des dommages à la rétine mais la lumière qui s'avèrerait particulièrement toxique serait la lumière bleue provenant des écrans numériques tels que les ordinateurs, les tablettes ou les téléphones portables. Ainsi, pour être entièrement protégés, les patients, en particulier ceux ayant été opérés de la cataracte peuvent porter des lunettes filtrant la lumière bleue. [80]

2.4. Compléments alimentaires

Avec l'âge, une supplémentation d'antioxydants peut être recommandée aux patients atteints de DMLA atrophique par l'ophtalmologiste. En effet, lorsque l'on vieillit, l'absorption intestinale des nutriments est diminuée. En gardant une alimentation riche en fruits, en légumes et en poissons gras, il peut donc tout de même y avoir des carences en nutriments essentiels. C'est pourquoi il existe suite aux études AREDS des formules de compléments alimentaires à visée oculaire. Le pharmacien se doit de vérifier que le patient ne prend pas déjà d'autres compléments alimentaires quelle que soit leur indication. Il pourra ensuite expliquer leur rôle et leur intérêt dans la DMLA atrophique. Puis, il pourra conseiller différents compléments alimentaires regroupant des vitamines C et E, du zinc, de la lutéine, de la zéaxanthine et des acides gras oméga 3. [80] [82]

2.5. Autres conseils

Le pharmacien peut conseiller aux patients de faire des aménagements d'intérieur permettant d'éviter des accidents domestiques. En effet, le patient atteint de DMLA peut avoir une vision altérée et donc avoir plus de difficultés à repérer certains obstacles tels que des fils électriques, des tapis ou encore des tables basses. Le patient peut mettre des repères visuels, tactiles, colorés ou encore des grandes étiquettes pour faciliter les tâches de la vie quotidienne. Le pharmacien peut également orienter les patients atteints de DMLA vers des associations de patients. Ces associations ont pour but d'informer le grand public mais également écouter et soutenir les patients atteints de DMLA. De plus, ces associations interviennent auprès des services publics pour faciliter la vie des patients. Nous retrouvons plusieurs associations telles que l'Association DMLA, l'Association Française des Aidants ou encore Retina France. [80] [83]

Conclusion

La DMLA est une maladie complexe étant donné son caractère multifactoriel et sa physiopathologie encore mal comprise à l'heure actuelle. Cette pathologie constitue un problème de santé publique majeur de plus en plus important du fait du vieillissement de la population mondiale. Différents traitements permettent de limiter voire arrêter l'évolution de la DMLA, cependant, il n'existe à ce jour aucun traitement permettant une guérison. La prise en charge thérapeutique a évolué durant ces dernières années. En effet, jusqu'en 2006, la photocoagulation au laser et la thérapie photodynamique étaient les seules thérapies disponibles pour la DMLA exsudative. Puis, l'arrivée des traitements anti-VEGF a été un tournant majeur dans la prise en charge des patients atteints de la DMLA exsudative grâce à leur efficacité bien plus grande en termes d'amélioration de l'acuité visuelle. Concernant la forme atrophique de la DMLA, la supplémentation vitaminique ainsi que la rééducation basse vision sont les seules prises en charge possibles actuellement. C'est pourquoi il est important de travailler sur la prévention notamment sur l'éviction des facteurs de risque tels que le tabac, l'exposition à la lumière bleue et sur un rééquilibrage de l'alimentation en augmentant la consommation de fruits et légumes riches en antioxydants et en poissons riches en acides gras oméga 3.

Le pharmacien d'officine va jouer un rôle très important à la fois dans la prévention de la DMLA en expliquant la pathologie, les facteurs de risques à ses patients ainsi que les méthodes de dépistage mais également dans l'accompagnement des patients atteints de DMLA en les écoutant et en les conseillant pour améliorer leur qualité de vie.

Afin d'améliorer la prise en charge de la DMLA et de trouver éventuellement un traitement curatif, la recherche continue avec à la fois l'arrivée de biosimilaires, de nouveaux anti-VEGF, des dispositifs médicaux ou encore la thérapie génique qui semble prometteuse. Cette dernière thérapie, plus ciblée, permet de personnaliser le traitement et ainsi d'avoir de meilleurs résultats concernant l'acuité visuelle. Ces différentes avancées devraient être disponibles dans les prochaines années si les résultats positifs se confirment.

Annexes

Annexe 1 : Brochure d'information des Journées Nationales de la Macula



Pour connaître la liste de nos centres de dépistage partenaires :
www.journees-macula.fr

0 800 00 24 26 Service à votre écoute



ViaOpta
LA VISION CONNECTÉE
Des perspectives à portée de main

Pour faciliter et simplifier votre quotidien

VIAOPTA DAILY*

En associant la reconnaissance des images à la description vocale, la dernière version de ViaOpta Daily présente des fonctionnalités optimisées :

- Reconnaissance des objets
- Reconnaissance des couleurs
- Lecture des textes
- Reconnaissance des billets de banque

Novartis

Maladies de la macula et COVID-19, l'essentiel à savoir

Vous avez plus de 55 ans, souffrez de diabète ou d'une forte myopie ? N'attendez pas pour vous faire dépister ! En matière de maladies de la macula, le temps est précieux. Chaque minute ou presque compte ! Prendre la pathologie à ses débuts, c'est optimiser ses chances de conserver sa vision. D'où la nécessité de ne pas reporter l'échéance du dépistage, même en période épidémique, si vous présentez des facteurs de risque (âgé(e) de plus de 55 ans, myopie forte ou diabète).

On vous a diagnostiqué une maladie de la macula. Continuez à vous faire suivre régulièrement ! DMLA, maculopathie myopique, maculopathie diabétique... Vous êtes atteint d'une maculopathie chronique ? Ces pathologies ont un risque évolutif rapide. C'est pourquoi il est indispensable de continuer à vous faire suivre régulièrement par votre ophtalmologiste et à observer vos traitements même en période épidémique. Interrompre ou espacer certains traitements comme les injections d'anti-VEGF, prescrites notamment pour ralentir l'évolution de certaines pathologies maculaires (DMLA, œdème maculaire diabétique, occlusion veineuse rétinienne...), peut entraîner une baisse d'acuité visuelle, pouvant dans les cas extrêmes, être irréversible et conduire à une cécité.

Des consultations ophtalmologiques en toute sécurité !

Depuis le mois de mars 2020, les services hospitaliers d'ophtalmologie et les cabinets de ville se sont mobilisés pour assurer le suivi et le traitement des patients dans le respect le plus strict des mesures barrières : lavage de main, solution hydroalcoolique, port du masque, lingettes désinfectantes pour le matériel et les surfaces, distanciation sociale...

De votre côté, il est également essentiel de respecter certaines consignes de sécurité lors de vos déplacements chez l'ophtalmologiste : évitez si possible de venir accompagné(e), respectez votre horaire de RDV pour limiter votre temps de présence sur place, respectez une distance d'au moins un mètre et portez un masque dans les espaces fréquentés par le public (halls d'entrée, salle d'attente...), lavez-vous les mains dès votre arrivée et après votre consultation.

NB : ces mesures sont susceptibles de varier en fonction des centres.

Comprendre la maculopathie diabétique

Qu'est-ce que la maculopathie diabétique ?

La maculopathie diabétique est la principale cause de malvoyance chez les personnes diabétiques. Cette maladie atteint la macula, zone centrale de la rétine qui joue un rôle essentiel dans la vision des détails. La vision périphérique est conservée, mais la vision centrale est atteinte et peut entraîner un handicap visuel qui rend difficile l'exécution de certaines tâches au quotidien (lire, reconnaître les visages, percevoir les détails...).

Si la maculopathie diabétique peut se développer sans autre pathologie oculaire associée, ses chances de se développer augmentent en cas de rétinopathie diabétique (maladie liée au diabète qui touche la rétine périphérique). Plus la rétinopathie diabétique est grave, plus le risque d'avoir une maculopathie diabétique est ainsi élevé.

L'ancienneté du diabète joue également un rôle majeur dans la survenue de la maculopathie diabétique. Après 20 ans de diabète, la prévalence est ainsi estimée à :

- 29 % chez les diabétiques de type 1 ;
- 28 % chez les diabétiques de type 2.



Deux formes de maculopathie diabétique

La **maculopathie œdémateuse** (aussi appelée « œdème maculaire diabétique ») est la forme la plus fréquente. Elle concerne 10 % des patients diabétiques et peut être traitée. Plus rare, la **maculopathie ischémique** est incurable et entraîne souvent une déficience visuelle majeure.

Qu'est ce que la rétinopathie diabétique ?

Cette pathologie oculaire est liée à la présence trop importante de sucre dans le sang qui finit par altérer les petits vaisseaux de la rétine. Elle concernerait un million de personnes en France. On estime par ailleurs que la quasi-totalité des diabétiques de type 1 (insulinodépendants) et plus de 60 % des diabétiques de type 2 développeront une rétinopathie diabétique durant les 20 premières années de leur diabète. En l'absence de traitement, la rétinopathie diabétique évolue vers une déficience visuelle (ou malvoyance), voire une cécité. Elle est ainsi, avec la maculopathie diabétique, la première cause de cécité avant 65 ans. A tous les stades de la rétinopathie diabétique, un œdème maculaire peut se former.

Focus sur la rétine et la macula

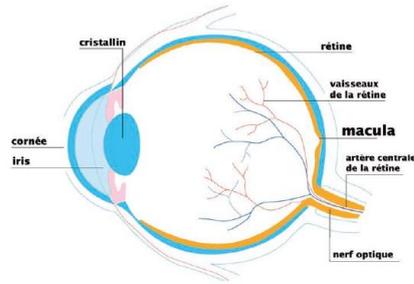
La rétine est une fine membrane tapissant la surface interne du globe. Elle comprend deux parties :

- la rétine centrale ;
- la rétine périphérique.

En cas de maculopathie diabétique, seule la rétine centrale est atteinte. D'un diamètre de 5 à 6 mm, elle est située sur le pôle postérieur de l'œil. Elle comprend :

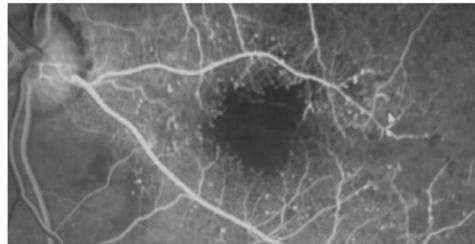
- la **macula** (« tache » en latin), zone de couleur jaune-marron située au centre de la rétine, dont elle occupe 2 à 3 % de la surface seulement. La macula joue un rôle essentiel dans la précision des gestes et des activités comme la lecture, la couture, la reconnaissance des détails et des visages, la conduite automobile, la fixation du regard, etc. ;
- la **fovéa**, petit creux au centre de la macula qui permet l'acuité maximale de l'œil, c'est-à-dire celle qui donne la vision des détails la plus précise. La fovéa comprend en son centre une dépression appelée « fovéola ».

Coupe schématique de l'œil vue de profil



La maculopathie ischémique

Elle se traduit par l'élargissement anormal de la zone avasculaire centrale de la rétine (zone dépourvue de vaisseaux sanguins), qui double au moins de surface. L'irrigation sanguine de la macula devient alors insuffisante, entraînant la perturbation ou l'arrêt de son fonctionnement. La maculopathie ischémique est en général responsable d'une baisse d'acuité visuelle majeure.



Angiographie à la fluorescéine montrant une maculopathie ischémique avec zone de non perfusion (en noir) de la macula

4

La maculopathie œdémateuse ou œdème maculaire diabétique

Caractéristiques

La maculopathie œdémateuse est caractérisée par un épaissement de la région maculaire, lié à l'accumulation de sang et de liquide dans la macula. Cet épaissement se produit lorsque les vaisseaux sanguins de la rétine se mettent à gonfler et à fuir. L'œdème qui en résulte brouille la vue et provoque une perte progressive de vision au centre de la rétine, qui peut à la longue évoluer vers une cécité.

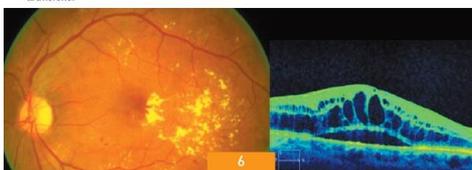
Une première classification courante en ophtalmologie permet de distinguer les différents types d'œdèmes maculaires en fonction de leur gravité :

- **minimes** : exsudats (fuite de liquide souvent lipidique) ou épaissement rétinien loin du centre de la macula ;
- **modérés** : exsudats ou épaissement à proximité du centre ;
- **sévères** : exsudats ou épaissement rétinien atteignant le centre de la macula.

Une autre classification, également utilisée, permet de différencier :

- l'**œdème maculaire « diffus »**, qui est lié à une capillaropathie généralisée sans que l'origine de la fuite soit clairement identifiable ;
- l'**œdème maculaire « focal »** : cet œdème localisé est dans la plupart des cas entouré d'exsudats profonds situés dans l'épaisseur de la rétine, ayant l'apparence de dépôts jaunes et habituellement disposés en couronne. Les formes mixtes associant œdème maculaire diffus et focal sont les plus fréquentes.

Diché couleur rétinien, œdème maculaire diabétique avec exsudats et microhémorragies. A côté : tomographie en cohérence optique (scanner de la rétine) permettant de visualiser les logettes œdémateuses (en noir) au sein du tissu rétinien maculaire, coloré de façon artificielle.



6

5



Les symptômes de l'œdème maculaire diabétique

Au début, la maladie ne génère aucune douleur ni signes particuliers. Les personnes diabétiques peuvent ainsi en être atteintes, sans ressentir le moindre trouble visuel et donc sans le savoir. Puis, avec le temps, certains symptômes apparaissent :

- baisse de l'acuité visuelle et notamment gêne à la lecture ;
- perte de sensibilité aux contrastes ;
- difficulté à percevoir correctement les couleurs ;
- perte de la vision des détails, difficulté à reconnaître les visages ;
- vision trouble.

Les facteurs de risque de l'œdème maculaire diabétique

Si l'apparition de la maladie est essentiellement liée à la durée du diabète et à la sévérité de la rétinopathie diabétique, deux autres facteurs de risque sont aujourd'hui clairement établis :

- l'**hyperglycémie chronique** (concentration de sucre dans le sang trop élevée) ;
- l'**hypertension artérielle** (en particulier chez les diabétiques de type 2).

Les femmes seraient également plus exposées que les hommes et la grossesse augmenterait le risque de développer la maladie chez les patientes diabétiques.

L'œdème maculaire est par ailleurs plus fréquent chez les patients traités par insuline (15 %) que chez les patients traités par hypoglycémifiants oraux (4 %).

L'hypercholestérolémie, l'anémie, l'apnée du sommeil et la présence de protéines dans les urines sont des facteurs de risque également évoqués, bien que plus discutés.

7

Du dépistage au diagnostic...

A quel moment faire contrôler sa vision ?

Si vous souffrez d'un diabète de type 1, un premier bilan ophtalmologique complet doit être réalisé par votre ophtalmologiste dans les 3 à 5 ans suivant l'apparition de votre diabète. En cas de diabète de type 2, vous devez en revanche consulter pour faire un bilan ophtalmologique complet au plus vite après le diagnostic de votre diabète.

Ensuite, quelle que soit la nature de votre diabète, vous devrez faire des examens oculaires de contrôle **régulièrement**, (au minimum tous les ans) même si votre vision vous paraît normale. En cas d'anomalies visuelles ou de rétinopathie diabétique évolutive, ces examens peuvent être plus fréquents. Votre ophtalmologiste vous indiquera alors le rythme à suivre pour faire contrôler votre vision.

Attention

Certains symptômes doivent vous conduire à consulter votre ophtalmologiste au plus vite :

- une distorsion des images ;
- une diminution de l'acuité visuelle ;
- une vision floue ;
- une difficulté à percevoir les couleurs ;
- des difficultés pour lire...

Comment la maculopathie diabétique est-elle dépistée ?

Plusieurs examens permettent de poser le diagnostic de maculopathie diabétique, parmi lesquels l'examen du fond d'œil qui peut se faire selon deux modalités :

- **l'examen du fond d'œil par ophtalmoscopie avec dilatation de la pupille** : réalisé par l'ophtalmologiste, cet examen est indolore mais peut entraîner une gêne visuelle durant quelques heures ;
- **l'examen du fond d'œil par photographie numérique sans dilatation de la pupille** (au moyen d'un rétinographe non mydriatique) : très pratiqué dans les pays du Nord de l'Europe depuis quelques années, ce nouveau mode de dépistage est aujourd'hui possible en France. Il est simple, rapide, indolore et pris en charge par l'Assurance maladie. Il repose sur la coordination entre un professionnel de santé spécialement

8

Les piliers de la prévention

Face à la maculopathie diabétique, chacun peut agir individuellement, à la fois pour réduire ses risques de développer la maladie et pour en limiter l'impact au plan visuel.

Faire contrôler sa vision régulièrement

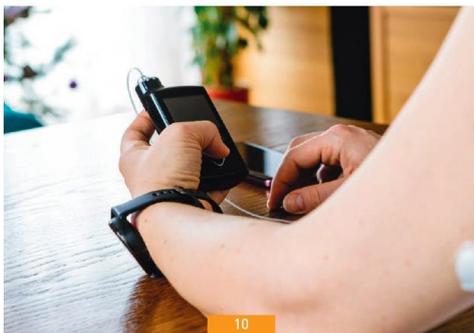
La prévention la plus efficace passe par le dépistage précoce. Plus la maculopathie est diagnostiquée tôt, plus les traitements sont efficaces pour prévenir et ralentir la perte de vision, voire pour améliorer la vision. C'est pourquoi, tous les patients diabétiques doivent réaliser régulièrement un fond d'œil avec examen de la périphérie rétinienne.

Surveiller tension, glycémie et lipides

Si toutes les personnes diabétiques sont à risque, le développement de la maculopathie diabétique peut être freiné par un bon contrôle des facteurs de risque, notamment :

- du taux de glucose dans le sang ;
- de la tension artérielle ;
- du taux de cholestérol.

De nombreuses études ont notamment montré que la maladie avait peu de chances de guérir en cas de diabète ou d'hypertension artérielle mal contrôlé(e). *A contrario*, l'équilibre de ces facteurs de risque peut parfois suffire à faire disparaître l'œdème maculaire diabétique dans les cas où l'atteinte est minime.



10

formé (orthoptiste notamment) et un ophtalmologiste. La photographie numérique du fond d'œil est réalisée par le professionnel de santé qui envoie ensuite les clichés à l'ophtalmologiste pour analyse.

Si l'examen du fond d'œil révèle des signes évocateurs d'une maculopathie diabétique, d'autres examens complémentaires peuvent être réalisés pour affiner le diagnostic :

- **l'OCT (Tomographie en Cohérence Optique)** qui utilise un principe de balayage du fond d'œil par un spot infrarouge et fournit des images en coupe de la rétine, dont les différentes couches et les anomalies apparaissent avec une précision de l'ordre de quelques microns. Cet examen ne nécessite pas d'injection de colorant. Beaucoup plus sensible pour la détection de l'épaississement maculaire que l'examen du fond d'œil, l'OCT est devenue incontournable pour préciser le degré, la localisation et l'évolution de l'œdème maculaire ;
- **l'angiographie rétinienne** qui comporte l'injection d'un produit de contraste dans une veine de l'avant-bras. Quelques secondes plus tard, ce colorant atteint la région oculaire. Il imprègne transitoirement le fond d'œil dont il révèle ainsi les détails (la rétine, ses vaisseaux, leurs anomalies éventuelles...), qu'une série de photographies permet de fixer et d'analyser.



Les traitements existants

Seule la forme œdémateuse de la maculopathie diabétique peut être traitée.

Au-delà de l'équilibration des facteurs de risque, d'autres traitements peuvent être proposés par votre médecin, selon le degré et la localisation de l'œdème maculaire diabétique.

- **La photocoagulation au laser** : unique traitement de l'œdème maculaire diabétique pendant longtemps, elle reste aujourd'hui un traitement de référence, souvent indiqué en première intention, notamment en cas d'œdème maculaire focal, lorsqu'existent des exsudats profonds atteignant ou menaçant l'axe visuel, dans le but de prévenir ou limiter la baisse d'acuité visuelle. La photocoagulation au laser améliorerait l'acuité visuelle chez environ 20 % des patients.
- **Le traitement chirurgical, ou vitrectomie, recommandé en particulier dans certains cas d'œdèmes sévères avec une participation mécanique tractionnelle maculaire** (entraînant une forte baisse d'acuité visuelle).
- **L'injection intravitréenne de corticoïdes** qui est indiquée en première intention chez certains patients ou dans les cas où le traitement au laser ou anti-VEGF s'est avéré insuffisant, de même que l'équilibration de la glycémie et de la tension. La durée moyenne d'efficacité de ce traitement est longue (quatre à six mois). De nouvelles injections peuvent être réalisées à l'issue de ce délai si l'amélioration obtenue est notable.
- **L'injection intravitréenne d'anti-VEGF** qui est de plus en plus utilisée. Elle se fait sous anesthésie locale par des gouttes anesthésiantes. Plusieurs injections sont nécessaires pour traiter l'œdème maculaire diabétique, et ce, sur plusieurs années. Les injections sont généralement espacées d'un mois. Ce type de traitement peut être très efficace en termes de gain d'acuité visuelle pour le patient (en moyenne gain de 2 lignes de vision).

11

Vivre avec une maculopathie diabétique

Améliorer son quotidien

Malgré les traitements existants, la maculopathie diabétique peut laisser des séquelles sur le plan visuel. Si vous êtes dans ce cas, certains conseils peuvent vous aider à gérer au mieux les contraintes liées à la maladie :

- **aménagez votre intérieur pour limiter les risques d'accidents** : pas de meubles ni de fil électrique au milieu d'une pièce ;
- **faites-vous aider par votre entourage dans la gestion de votre diabète**, notamment pour la mesure de votre glycémie. Au besoin, utilisez un glucomètre parlant si vous avez du mal à lire la mesure de votre glycémie ;
- **soyez attentif à vos pieds** : examinez-les ou faites-les examiner chaque jour par votre entourage pour vérifier l'absence d'ampoules ou de coupures qui risqueraient de s'infecter et d'entraîner de graves complications en l'absence de traitement ;
- **si votre vue a beaucoup baissé, parlez-en à votre ophtalmologiste** qui pourra vous prescrire des séances de rééducation chez un orthoptiste pour vous aider à mieux exploiter vos capacités visuelles et identifier les aides techniques dont vous pourriez avoir besoin.



12

Les autres maladies de la macula

• La maculopathie myopique

En partie d'origine génétique, la myopie est une pathologie visuelle qui se caractérise par une longueur anormalement longue du globe oculaire, nécessitant une correction optique (mesurée en dioptrie) pour la vision de loin afin de focaliser l'image sur la rétine. On parle de myopie forte à partir de -6 dioptries de correction optique, et de myopie très forte à partir de -10 dioptries. En France, 2 % de la population souffre de myopie forte, et 0,5 % de myopie très forte. Cette proportion pourrait considérablement augmenter dans les prochaines années, en raison de l'évolution de nos modes de vies : travail de près, activités prolongées sur écrans... La maculopathie myopique est une complication de la forte myopie. Elle est causée par un étirement de la rétine qui se produit lorsque le globe oculaire de la personne est plus long que la normale. Dans certains cas, elle peut entraîner une baisse d'acuité visuelle sévère et rapide. La maculopathie myopique peut prendre différentes formes (rétinoschisis maculaires, atrophie maculaire, trous maculaires et néovaisseaux choroïdiens maculaires, première cause de malvoyance dans cette pathologie) et entraîner différents symptômes, notamment une baisse de la vision le plus souvent de près, parfois associée à une impression de vision déformée. De nombreuses avancées ont contribué à améliorer le dépistage et le traitement de la maculopathie myopique. Les examens d'imagerie moderne (tomographie en cohérence optique, angiographie numérisée, angio-OCT) permettent de détecter au plus tôt d'éventuelles lésions rétinienne chez les patients souffrant de myopie. Le traitement par les injections intravitréennes d'anti-VEGF a démontré son efficacité dans la néovascularisation sous-rétinienne.



14

Faire appel aux aides visuelles

Il existe aujourd'hui différents dispositifs techniques qui vous aideront à compenser votre baisse d'acuité visuelle et faciliteront votre quotidien :

- **dispositifs simples** : loupes à main ou sur pieds avec ou sans source de lumière, lunettes de lecture spécialisées, dispositifs pour l'utilisation de l'ordinateur, jumelles et télescopes, horloges et montres parlantes, identificateurs colorés, étiquettes en gros caractères, etc ;
- **dispositifs plus techniques** : lunettes spécialisées (comme des lunettes électroniques de tête), télévision en circuit fermé, logiciel de grossissement du contenu affiché à l'écran d'un ordinateur, lecteur sonore d'écran d'ordinateur et lecteur de livres audionumériques...

Pour vous familiariser avec ces outils et apprendre à utiliser au mieux votre vision résiduelle, n'hésitez pas à en parler à votre ophtalmologiste qui pourra, le cas échéant, vous orienter vers un orthoptiste spécialisé dans les problématiques de basse vision. De même, pour choisir le dispositif d'aide visuelle le plus adapté à vos capacités et à vos besoins, n'hésitez pas à prendre rendez-vous chez un opticien spécialisé en basse vision qui pourra vous conseiller, vous faire essayer différents outils, voire vous les prêter pour vous permettre de les tester chez vous.

Pour plus d'informations sur la basse vision, rendez-vous sur le site des Journées nationales de la macula :

www.joumees-macula.fr

CONTACTS UTILES

Fédération française des diabétiques
www.federationdesdiabetiques.org

Association Valentin Haüy
au service des aveugles et des malvoyants
www.avh.asso.fr

Organisation pour la Prévention de la Cécité
www.opc.org

Union des Maisons du diabète
www.maison-diabete.com

Chaîne youtube de Bayer «Dans l'œil du diabète» :
<https://www.youtube.com/channel/UC7zrptj0fjvs8CgNZbM3Ag>

13

• La DMLA

Première cause de malvoyance, en France chez les personnes âgées de plus de 50 ans, la dégénérescence maculaire liée à l'âge est une altération de la macula qui peut entraîner une perte de la vision centrale. On distingue la DMLA atrophique (ou sèche), d'évolution lente, qui correspond à un amincissement ou une pigmentation anormale de la macula, de la DMLA exsudative (ou humide), d'évolution rapide, qui se caractérise par le développement de vaisseaux sanguins anormaux dans la macula.

• Les occlusions veineuses rétinienne

Si elles peuvent concerner tous les âges, les occlusions veineuses rétinienne surviennent le plus souvent entre 55 et 65 ans et concerneraient chaque année en France 20 000 personnes. Elles constituent une cause fréquente de perte de la vision. Cette pathologie empêche le sang de s'évacuer normalement hors des vaisseaux de la rétine, ce qui entraîne un ralentissement de la circulation sanguine et une pression élevée dans les veines rétinienne. Ces veines finissent par se dilater et des hémorragies apparaissent. Dans certains cas, la maladie peut évoluer vers une forme plus sévère et entraîner une baisse d'acuité visuelle pouvant parfois aller jusqu'à la cécité de l'œil concerné.

• Le trou maculaire

Cette pathologie est causée par une traction vitrénienne importante du tissu rétinien situé au centre de la macula. Elle peut se traduire par différents symptômes qui rendent la lecture et les tâches quotidiennes difficiles : vision déformée des lignes droites ou des objets, tache au centre des mots ou des lettres, difficultés à percevoir les reliefs.

• La maladie de Stargardt

Cette maladie d'origine génétique entraîne une altération progressive de la macula et apparaît dans la plupart des cas avant l'âge de 20 ans. Elle se traduit par des difficultés à percevoir les détails et une altération de la vision des couleurs rouge-vert.

15

Bibliographie

1. Collège des ophtalmologistes universitaires de France. *Ophtalmologie*. 5^{ème} édition. Elsevier Masson. 2021.
2. Visio pôle du Beaujolais. [En ligne]. 2021. [Image] Anatomie et fonctionnement de l'œil normal (consulté le 22/04/2021). Disponible sur : <https://www.visiopedubeaujolais.com/oeil-normal/>
3. Valero B. Anatomie de la sclérotique. EMC – Ophtalmologie. 2021 Mar;38(1):1-11 [Article 21-003-A-30]
4. Allouch-Nahmias C, Goldschmit P, Borderie V, Touzeau O, Gaujoux T, Laroche L, Goemaere I, Rault J. Anatomie de la cornée. EMC – Ophtalmologie. 2011:1-16 [Article 21-003-A-10].
5. Centre de la cornée et du kératocône. [En ligne]. Paris (France) ; 2021. [Image] Structure de la cornée. (consulté de le 23/04/2021) Disponible sur : <https://www.centre-cornee-keratocone.com/content/la-corn%C3%A9e>
6. Petit lexique à l'œil [En ligne]. 2014. [Image] Le tissu uvéal. (consulté le 26/04/2021). Disponible sur : <http://yantra.eklablog.com/petit-lexique-a-l-oeil-a112620512>
7. Gaudric A, Coscas G. Physiologie de la choroïde. EMC - Ophtalmologie 1985:1-0 [Article 21-026-D-20].
8. Santallier M. Anatomie de l'Œil : la choroïde [En ligne]. (France) : FNRO. Avril 2010. (mise à jour en Octobre 2013 ; cité le 23 avril 2021). Disponible sur : http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Choroides/AnatOE_Choroides.html
9. Cornut PL. Le corps ciliaire [En ligne]. Ecully (France) : Pôlevision. 2013. (mise à jour le 25 avril 2020 ; cité le 23 avril 2021). Disponible sur : https://www.polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_le_corps_ciliaire_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php
10. Ksaa I, Khochtali S, Abroug N, Khairallah M. Anatomie et physiologie de l'iris. EMC – Ophtalmologie. 2019;37(2):1-8 [Article 21-024-A-10].

11. Association Québécoise de la Dégénérescence Maculaire [En ligne]. Montréal (Canada). AQDM ; 2021. [Image]. Structure interne de l'œil. (Consulté le 23 avril 2021). Disponible sur : <http://www.aqdm.org/dmla.html>
12. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Savoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. EMC - Ophtalmologie 2009;1-14 [Article 21-003-C-40].
13. Ask A Biologist. [En ligne]. Arizona State University [Image] Bâtonnets et cônes de l'œil humain. (Consulté le 27 avril 2021). Disponible sur : <https://askbiologist.asu.edu/batonnets-et-cones>
14. Société Française d'Ophtalmologie [En ligne]. France : EMC – Ophtalmologie ; 2016. [Image]. La structure de la rétine. (Consulté le 28 avril 2021). Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/index.html>
15. Deluzarche C. [En ligne]. 2021. [Image] Partie postérieure de l'œil. (Consulté le 28 avril 2021). Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/corps-humain-macula-4036/>
16. Salesse C. Physiologie du signal visuel rétinien : de la phototransduction jusqu'au cycle visuel. Journal français d'ophtalmologie. 2017;40(3):239–50.
17. Heran F, Vignal C. Nerf optique. EMC - Ophtalmologie 2019;16(4):1-11 [Article 21-008-A-10].
18. Cornut PL. Le transfert et l'intégration du message nerveux visuel. [En ligne]. Ecully (France) : Pôlevision. [mise à jour le 16 janvier 2020 ; cité le 29 avril 2021]. Disponible sur : https://www.polevision.fr/Physiologie_oeil_normal_le_transfert_et_l_integratio_n_du_message_nerveux_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php
19. Gêneris. [En ligne]. [Image] L'œil et ses composants. Consulté le 23 avril 2021. Disponible sur : <https://www.geniris.fr/39+loeil-et-ses-composants.html>
20. Sentis V, Nguyen G, Soler V, Cassagne M. Patients âgés et glaucome. [Image] Circulation normale de l'humeur aqueuse à l'intérieur de l'œil. NPG. 2016;16(92):73–82.
21. Aptel F. Humeur aqueuse et pression intraoculaire. EMC - Ophtalmologie 2021;38(1):1-12 [Article 21-020-D-10]

22. Cornut PL. [En ligne]. Ecully (France) : Pôlevision. Le cristallin. [mise à jour le 25 avril 2020 ; cité le 23 avril 2021]. Disponible sur : https://www.polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_le_cristallin_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php
23. Naoun O. Physiologie du corps vitré, corps flottants et déchirure de la rétine. Consulté le 28 août 2021. Disponible sur : <https://www.docteur-naoun.com/physiologie-du-corps-vitre-corps-flottants-et-dechirure-de-la-retine/>
24. Ducasse A. Anatomie des muscles oculomoteurs. EMC - Ophtalmologie 2016;13(3):1-14 [Article 21-005-A-10].
25. Mediris. Les muscles oculomoteurs. [Image].2015. Consulté le 19 juillet 2021. <http://www.mediris.com/loeil-et-ses-experts/loeil-et-sa-fonction/lanatomie-de-loeil/les-muscles-oculomoteurs/>
26. Santallier M. Anatomie de l'Œil : les paupières [En ligne].. (France) : FNRO. Avril 2010. [mise à jour en Octobre 2013 ; cité le 23 avril 2021]. Disponible sur : http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Paupieres/AnatOE_Paupieres.html
27. Fenolland J-R, Renard J-P. Conjonctive. EMC - Ophtalmologie 2016;14(3):1-6 [Article 21-004-A-30].
28. Delmas J, Barreau G, Adenis J-P, Robert P-Y. Anatomie et physiologie des voies lacrymales. EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale 2020;33(2):1-12 [Article 22-002-H-50].
29. SNOF. [En ligne]. DMLA. Consulté le 16 septembre 2021. Disponible sur : <https://www.snof.org/encyclopedie/dmla-dégénérescence-maculaire-liée-à-lage>
30. Atmani K., Le Tien V., Leveziel N., Souied E., Coscas G., Soubrane G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. EMC, Ophtalmologie, 21-249-A-20, 2009.
31. EPU Montmorency [En ligne]. Montmorency (France): 2010. [Image], Les différents aspects de la DMLA; (Consulté le 5 mai 2021). Disponible sur : <http://epumontm.cluster006.ovh.net/epu95-enseignement-post-universitaire->

montmorency/assets/files/archives-cr-reunion-pdf/cr-medecine-interne-07/med-dmla-12-10.htm

32. Société Française d'Ophtalmologie. Rapport SFO 2018. EMC – Ophtalmologie ; 2018. [Consulté le 28 avril 2021]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000048.html>
33. Le Manuel MSD [En ligne]. 2020. Dégénérescence maculaire liée à l'âge [modifié en juin 2020 ; cité le 7 mai 2021] ; Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-oculaires/pathologies-de-la-retine/dégénérescence-maculaire-liée-à-âge>
34. 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;37(7):566–79.
35. Cusabio. [En ligne]. [Image]. VEGF signaling pathway. Consulté le 11 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.cusabio.com/pathway/VEGF-signaling-pathway.html>
36. Dot C. Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France. 2021. Chapitre 15 - Dégénérescence maculaire liée a l'âge.
37. Inserm [En ligne]. 2017. Dégénérescence maculaire liée à l'âge [modifié le 1^{er} juin 2014 ; cité le 27 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/degenerescence-maculaire-liee-age-dmla>
38. Chaine G, Rohart C. Épidémiologie et facteurs de risque de la DMLA. *Journal français d'ophtalmologie*. 2007;30:5–10.
39. Al-Zamil WM, Yassin SA. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:1313–30.
40. Raman R, Pal SS, Ganesan S, Gella L, Vaitheeswaran K, Sharma T. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural-urban India, Sankara Nethralaya Rural-Urban Age-related Macular degeneration study, Report No. 1. *Eye (London)*. 2016;30(5):688–97.

41. Ameli. [En ligne]. Les symptômes et le diagnostic de la DMLA. (Modifié le 7 décembre 2021, consulté le 4 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dmla/symptomes-diagnostic>
42. Haute Autorité de Santé. [En ligne]. 2013. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Consulté le 18 décembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1051619/fr/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique
43. Zanlonghi X. 2002. [Image]. L'échelle ETDRS : la référence dans la mesure de l'acuité visuelle dans la DMLA. Laboratoire Novartis.
44. Vartin M. L'œil et la DMLA. [Image]. Consulté le 21 septembre 2021. Disponible sur : <https://sites.google.com/site/amdmla/grille-d-amsler>
45. Coscas G, Coscas F, Vismara S, Souied E, Soubrane G. Tomographie par cohérence optique de type Spectral Domain dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge : Premiers résultats avec Spectralis HRA-OCT. Journal français d'ophtalmologie. 2008;31(4):353–61.
46. Puech M., Strehlo M., El Maftouhi A., Aimadaly M. OCT-Angiographie : Intérêt en pratique clinique. Pratiques en Ophtalmologie. Décembre 2014. Vol. 8, numéro 78;207-208
47. Capuano V. Bilan et diagnostic différentiels d'une DMLA atrophique : ne pas passer à côté d'une autre maladie. Les Cahiers d'Ophtalmologie déc.2018/janv.2019;224:47-50.
48. Orphanet. Dystrophie fovéo-maculaire vitelliforme de l'adulte. Consulté le 17 février 2022. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=99000&lng=FR
49. Vidal [En ligne]. 2022. Prise en charge DMLA. Modifié le 22 mars 2022 ; cité le 7 avril 2022. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1776/dmla/prise_en_charge
50. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurenghi G, Stumpp M, Zarbin M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming Approaches. International journal of molecular sciences. 2020;21(21):8242.

51. Haute Autorité de la Santé. Macugen® - Avis de la Commission de la Transparence. 2014.
52. Haute Autorité de la Santé. Avastin® - Avis de la Commission de la Transparence. 2017.
53. Haute Autorité de la Santé. Lucentis® - Avis de la Commission de la Transparence. 2018.
54. Laboratoire Novartis. Résumé des caractéristiques du produit Lucentis. 2009. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>
55. Haute Autorité de la Santé. Fiche information produit Lucentis. 2012.
56. Vidal. [En ligne]. Fiche Vidal Eylea. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/eylea-40-mg-ml-sol-inj-en-flacon-124108.html>
57. Haute Autorité de la Santé. Eylea® Avis de la Commission de la Transparence. 2013.
58. Haute Autorité de la Santé. Place dans la stratégie thérapeutique de Lucentis, Eylea et de leurs comparateurs cliniquement pertinents dans la forme néovasculaire de la DMLA. Octobre 2017.
59. Haute Autorité de la Santé. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Juin 2012.
60. APHP Lariboisière. Fiche d'information IVT avril 2022. Consulté le 10 avril 2022. Disponible sur : <https://www.ophtalmologie-lariboisiere.fr/index.php/fiches-d-information/maladies-et-traitements/58-fiche-information-ivt/file>
61. Réalités cardiologiques. [En ligne]. Les anti-VEGF, les corticoïdes, le laser : quel traitement de 1^{ère} intention de l'œdème maculaire des OBVR ? Consulté le 8 novembre 2021. Disponible sur : <https://www.realites-cardiologiques.com/2013/04/24/les-anti-vegf-les-corticoides-le-laser%E2%80%89-quel-traitement-de-1re-intention-de-loedeme-maculaire-des-obvr%E2%80%89/>
62. ANSM. [En ligne]. Visudyne 15 mg poudre pour solution pour perfusion. Modifié le 8 février 2022 ; cité le 27 février 2022. Disponible sur

<https://ansm.sante.fr/disponibilites-des-produits-de-sante/medicaments/visudyne-15-mg-poudre-pour-solution-pour-perfusion>

63. Haute Autorité de la Santé. Visudyne® - Avis de la Commission de la Transparence. 2006.
64. Haute Autorité de la Santé. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge thérapeutique par l'ophtalmologiste. Juin 2012
65. Tick S, Cornut P-L, De Bats F, Wolf B, Souied E., Cohen S. Actualisations de la Fédération France Macula : prise en charge thérapeutique de la DMLA exsudative. *Journal français d'ophtalmologie*. 2018;41(9):862–7.
66. Haute Autorité de la Santé. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : la rééducation de basse vision Juin 2012
67. Kaiser SM, Arepalli S, Ehlers JP. Current and Future Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Journal of experimental pharmacology*. 2021;13:905–12.
68. Monés J., Srivastava SK., Jaffe GJ., Tadayoni R., Albin, Kaiser, et al. Risk of inflammation, retinal vasculitis and retinal occlusion-related events with brodalumab: post-hoc review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology (Rochester, Minn)*. 2021
69. Haute Autorité de la Santé. Avis de la Commission de la transparence : Beovu. Décembre 2020.
70. EMA. Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Rayoqta. Juillet 2020
71. Arepalli S, Kaiser PK. Pipeline therapies for neovascular age related macular degeneration. *International journal of retina and vitreous*. 2021;7(1):1–55.
72. Biophytis. [En ligne]. Macuneos. Cité le 15 octobre 2021. Disponible sur : <https://www.biophytis.com/fr/aging-sciences/dmla/>
73. Pixium Vision. [En ligne]. Participation à l'étude clinique PRIMavera. Cité le 26 novembre 2021. Disponible sur : <https://www.pixium-vision.com/fr/participation-etude-clinique-primavera-patients-atteints-de-dmla-atrophique/>

74. Daruich A, Boinet R, Falcou C, Cotteret C, Magassa A, Schlatter J, et al. Mise en place d'une nouvelle thérapie génique en ophtalmologie : aspects réglementaires et organisationnels. *Journal français d'ophtalmologie*. 2021;44(5):730–7.
75. Leem. [En ligne]. La thérapie génique. Cité le 30 décembre 2021. Disponible sur : <https://www.leem.org/presse/la-therapie-genique>
76. 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. *Archives of ophthalmology (1960)*. 2001;119(10):1417–36.
77. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2013;309(19):2005–15.
78. 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 (Saint Louis, Mo)*. 2004;75(4):216–29.
79. Légifrance. Loi n° 2009-879 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Juillet 2009.
80. Péligny A, Betton-Colombel C, Yasmina T, Patellis C. Le rôle du pharmacien d'officine auprès du patient atteint de DMLA. *Actualités pharmaceutiques*. 2017;56(565):30–3.
81. Journées nationales de la macula. [En ligne]. Consulté le 14 janvier 2022. Disponible sur : <https://www.journees-macula.fr/>
82. Massé A, Buhannic L, Saulnier P, Larcher G, Le ray-Richomme A-M. Prise en charge de la DMLA : des traitements de plus en plus efficaces et une prévention indispensable. *Actualités pharmaceutiques*. 2017;56(565):22–5.
83. Journées nationales de la macula. [En ligne]. Prévenir la DMLA. Consulté le 14 janvier 2022. Disponible sur <https://www.journees-macula.fr/maladies-de-la-macula/la-dmla/prevenir-dmla>

AUTORISATION DE SOUTENANCE



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : DELAHAYE Germain INE : 0906054795 V

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 13/09/22 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Cure

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : Pr. GRESSIER

Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Je certifie que la thèse provisoire de M. r. Delahaye Germain ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date :

Signature :

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Avis du président du jury

Nom : Pr. DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 14/06/2022

Le Doyen

D. ALLORGE



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
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : DELAHAYE
Prénom : Germain

Titre de la thèse : Dégénérescence maculaire liée à l'âge : physiopathologie, traitements et conseils officinaux

Mots-clés : Dégénérescence maculaire liée à l'âge, acuité visuelle, physiopathologie, dépistage, prise en charge thérapeutique, anti-VEGF, prévention, rôle du pharmacien d'officine

Résumé :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de handicap visuel chez les plus de 50 ans dans les pays développés. Cette pathologie atteint la macula, partie de la rétine où nous trouvons le plus de photorécepteurs permettant une bonne vision centrale. Lorsque cette maladie est diagnostiquée chez un patient, ce dernier doit être pris en charge le plus rapidement possible afin de limiter au maximum la perte d'acuité visuelle. Les traitements actuels sont principalement des injections d'anti-VEGF permettant de limiter l'évolution de la maladie afin de conserver une vision centrale correcte voire de l'améliorer mais ces traitements ne permettent pas de guérison. De nouveaux traitements moins contraignants devraient arriver dans les années futures. Le pharmacien d'officine se doit de jouer un rôle à la fois de dépistage, de prévention de la maladie ainsi que d'accompagnement pour les patients afin de faciliter leur quotidien.

Membres du jury :

Président : Professeur **Thierry DINE**, Professeur de Pharmacie Clinique (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille ; Praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos Haubourdin

Assesseur et conseiller de thèse : Professeur **Bernard GRESSIER**, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille ; Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Membre extérieur : Docteur **Romain CRUYPENINCK** ; Docteur en Pharmacie