

**THESE
Pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Thomas PIRIOU

Présentée et soutenue publiquement le 2 Mars 2010

**Intérêt de la prise en charge nutritionnelle dans la
Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age**

Président :

Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie

Membres du jury :

Mme Françoise NAZIH, Maître de Conférences de Biochimie
Générale

Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences de Pharmacie
Industrielle

M. Xavier CALIN, Pharmacien

Introduction	4
1ère PARTIE :	6
LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)	6
1. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ŒIL ^[2]	7
1.1 Les membranes de l'œil :	7
1.1.1 La coque cornéo-sclérale :	7
1.1.2 L'uvée :	7
1.1.3 La rétine:	7
1.1.3.1 L'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR):	8
1.1.3.1.1 Rôle d'écran :	8
1.1.3.1.2 Rôle de barrière :	8
1.1.3.1.3 Rôle d'élimination :	8
1.1.3.2 Le neuro-épithélium rétinien (NER) :	8
1.1.3.2.1 Les photorécepteurs :	9
1.1.3.2.1.1 Les cônes :	9
1.1.3.2.1.2 Les bâtonnets :	9
1.1.3.2.2 Les cellules bipolaires :	9
1.1.3.2.3 Les cellules ganglionnaires :	9
1.2 Les milieux transparents de l'œil	10
1.3 La vision	10
2. LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE.....	10
2.1 Historique.....	10
2.2 Définition.....	11
2.3 Épidémiologie :	13
2.3.1 Prévalence	13
2.3.2 Nombre de cas en France :	15
2.4 Physiopathologie de la DMLA	15
2.4.1 Formation de néovaisseaux de la DMLA	16
2.5 Formes cliniques.....	17
2.5.1 La Maculopathie Liée à l'Age	17
2.5.2 La Forme atrophique ou forme sèche (ou atrophie géographique ou encore atrophie aréolaire).....	19
2.5.3 La forme exsudative ou forme humide.....	20
2.5.3.1 Les néovaisseaux visibles (NVV) (well defined).....	21
2.5.3.2 Les néovaisseaux occultes (NVO) (ill defined)	22
2.6 Les conséquences	24
2.7 Les Facteurs de risques ^[19]	25
2.7.1 Les facteurs de risques inévitables.....	25
2.7.2 Facteurs environnementaux et mode de vie.....	26
2.8 Diagnostic.....	27
2.8.1 Les Symptômes potentiellement évocateurs	28
2.8.2 Les symptômes :	28
2.8.3 Examen clinique	29
2.8.3.1 Mesure de l'acuité visuelle.....	29
2.8.3.2 Recherche d'un scotome central ou de métamorphopsies.....	29
2.8.3.3 Examen du fond d'œil	30
2.8.3.4 Examen à l'OCT	30
2.8.3.5 Angiographie rétinienne	31
2.8.3.5.1 Angiographie fluorescéinique.....	32
2.8.3.5.2 Angiographie au vert d'indocyanine en infrarouge (ICG).....	32

3. LES TRAITEMENTS DE LA DMLA	34
3.1 La photocoagulation laser	34
3.1.1 Limites de la photocoagulation laser	36
3.2 La thermothérapie transpupillaire TTT	36
3.3 La photothérapie dynamique (PDT)	37
3.3.1 Généralités sur la PDT	38
3.3.2 La PDT dans le traitement de la DMLA	38
3.3.2.1 Limites et contraintes de la PDT.....	40
3.3.3 La supplémentation de la PDT par du Kenacort® en IVT. ^[33]	40
3.4 Les traitements chirurgicaux ^[34]	41
3.5 La radiothérapie externe	42
3.6 Traitements palliatifs : Rééducation orthoptique et aides visuelles.....	43
3.7 Les Traitements anti VEGF (traitement dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial)	43
3.7.1 Le rôle du VEGF dans l'angiogénèse.....	44
3.7.2 L'aptamer anti-VEGF : Macugen®.....	45
3.7.3 Les anticorps anti VEGF	47
3.7.3.1 Ranibizumab : Lucentis®.....	48
3.7.3.2 Bevacizumab : Avastin®	50
3.8 Conclusion sur les traitements de la DMLA	51
2ème PARTIE :	54
PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DANS LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE (DMLA)	54
1. LA PREVENTION HYGIENO DIETETIQUE	55
1.1 La prise en charge nutritionnelle dans la DMLA.....	56
1.1.1 Les Pigments maculaires.....	57
1.1.1.1 Rôle des pigments maculaires	60
1.1.1.1.1 Filtration de la lumière bleue	60
1.1.1.1.2 Action antioxydante	61
1.1.1.2 Données épidémiologiques	61
1.1.1.3 Les études d'intervention.....	62
1.1.2 Les acides gras polyinsaturés oméga-3.....	63
1.1.2.1 Les données épidémiologiques :	72
1.1.2.2 Les études d'intervention :	74
1.1.3 Les antioxydants.....	76
1.1.3.1 Définitions	76
1.1.3.2 L'étude AREDS ^[178]	81
1.1.4 Les vitamines du groupe B	84
1.1.4.1 L'étude WAFAC ^[188]	85
3ème Partie :.....	90
CONSEILS PRATIQUES POUR UNE BONNE PREVENTION DE LA DMLA	90
1. CONSEILS CONCERNANT LE MODE DE VIE.....	92
2. CONSEILS NUTRITIONNELS POUR LA DMLA	93
2.1 Les pigments maculaires : Lutéine et zéaxanthine.....	93
2.2 Les acides gras polyinsaturés oméga-3 et plus particulièrement le DHA	94
2.3 Les antioxydants : Vitamines C, vitamines E, Zinc.....	95
2.4 Les vitamines B6, B9 et B12	96
CONCLUSION SUR LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE LA DMLA ..	97

Introduction

La population mondiale présente une pathologie oculaire, de plus en plus fréquente, qui se nomme Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age, ou DMLA (ARMD pour Age Related Macular Disease dans les pays anglo-saxons). La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de perte de la vision dans les pays industrialisés chez les sujets de plus de 50 ans ^[1]. Avec le vieillissement de la population la dégénérescence maculaire prend une part de plus en plus importante dans la consultation ophtalmologique.

Il s'agit d'une altération oculaire, acquise, atteignant les personnes de plus de 50 ans, qui se traduit par une baisse progressive de la vision aboutissant à une perte de la vision centrale. Ces patients ne deviennent pas aveugles mais perdent le champ de vision utile pour la lecture, la conduite, la vision fine. Ainsi, ils gardent généralement une autonomie pour se déplacer, se promener, mais ne peuvent plus lire, regarder la télévision ou conduire.

Les premiers signes de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ne sont visibles que par l'ophtalmologiste et ne sont pas perçus par les patients dont la vision ne s'altère qu'à un stade évolué. C'est l'apparition de déformations des images qui alarme le plus les patients et doit les décider à consulter rapidement. Il s'agit d'une déformation des lignes droites, appelées métamorphopsies, associées à une baisse de l'acuité visuelle qui n'est pas forcément majeure dans les formes débutantes. Elle peut donc passer inaperçue au début lorsqu'il s'agit de l'atteinte du premier œil, le patient ne s'en rendra compte que tardivement, soit parce que la lésion aura évolué, soit parce qu'il aura fermé le bon œil de façon fortuite.

Cette pathologie est une source importante d'angoisse devant la réduction des capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne, développée par des sujets âgés qui ont souvent plus ou moins dans leur entourage des personnes atteintes et gardent l'idée fréquemment répandue qu'il « n'y a rien à faire ». Or, de nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans le diagnostic, la prévention et la prise en charge thérapeutique des patients. Il importe donc que, dès les premiers signes, soient pratiqués des examens diagnostiques afin de préciser le type de la DMLA, et de mettre en route précocement le traitement le mieux adapté.

Ainsi nous rappellerons dans un premier temps les notions anatomiques et physiologiques de l'œil avant de présenter la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) et ses

traitements.

Nous aborderons dans une deuxième partie, l'importance de la prise en charge nutritionnelle de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge selon les différents stades, en analysant le rôle de la nutrition dans le métabolisme physiologique. Cette prise en charge nutritionnelle jouant un rôle non négligeable dans le développement de la maladie et dans la limitation de sa vitesse d'évolution.

Dans une dernière partie nous établirons une liste de conseils pratiques, ainsi qu'une stratégie nutritionnelle permettant d'apporter en quantités adéquates les éléments utiles à une bonne prévention de la DMLA. Ces conseils pourront permettre aux pharmaciens d'officines d'aider les patients concernés à prévenir au mieux la survenue de cette pathologie, en apportant une information basée sur des données scientifiques et axées sur la nutrition quotidienne de leurs patients. Ces conseils pourront également éclairer les patients eux même, exposés à cette pathologie et désireux de mieux la comprendre afin de mieux la prévenir.

1ère PARTIE :
LA DEGENERESCENCE
MACULAIRE LIEE A L'AGE
(DMLA)

1. RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE L'ŒIL ^[2]

L'œil est un organe pair à l'origine de la vision constitué de membranes et de milieux transparents.

1.1 Les membranes de l'œil :

Les membranes de l'œil sont au nombre de trois et sont superposées les unes sur les autres. On les décrit de l'extérieur vers l'intérieur :

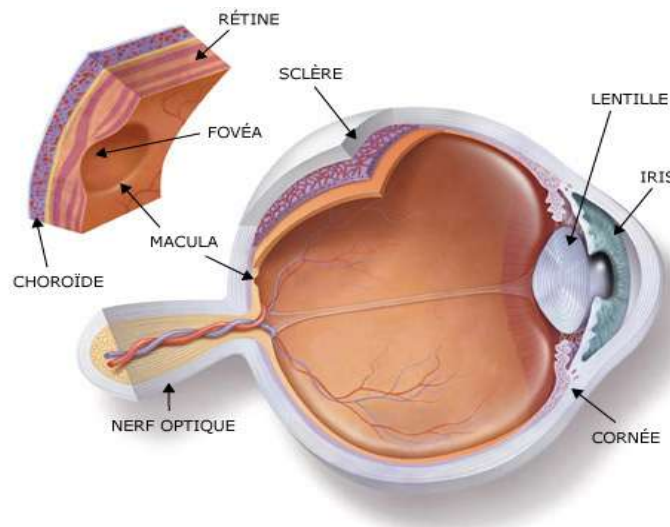


Figure 1 : Schéma en coupe de l'œil

(Source : www.ophtalmo.ulg.ac.be)

1.1.1 La coque cornéo-sclérale :

Elle forme la paroi de l'œil et lui confère sa rigidité, son élasticité et sa résistance. Elle comporte la cornée en avant et la sclérotique ou sclère en arrière. La jonction entre la cornée et la sclère correspond au limbe cornéo-scléral qui constitue un repère anatomique et chirurgical important.

1.1.2 L'uvée :

Située à la face interne de la sclérotique, cette tunique est de nature pigmentaire, conjonctive et vasculaire. Elle comprend l'iris en avant, la choroïde en arrière et le corps ciliaire intermédiaire entre les deux.

1.1.3 La rétine:

La rétine est une fine couche de cellules nerveuses qui recouvre l'intérieur de l'œil. Cette membrane est la plus interne de l'œil, elle tapisse la face interne de la choroïde et se compose

de deux parties distinctes : l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR) et le neuro-épithélium rétinien (NER). La rétine reçoit et transforme les images et les envoie au cerveau via le nerf optique. La macula est la partie centrale du fond d'œil, elle est petite, mais c'est une partie très importante de la rétine, capable de percevoir l'image la plus nette. C'est sur la macula que la vision centrale se pose. Lorsque la lumière entre dans l'œil, les cellules de la macula appelées photo-récepteurs sont activées et permettent de voir les couleurs et de réaliser des activités de précision telles que la lecture, la couture ou la conduite d'une voiture. La fovéola ou fovéola est une petite dépression située au centre de la macula constituée principalement de cônes. La choroïde assure le métabolisme de la rétine en transportant les éléments nutritifs et en assurant l'évacuation des déchets de part la densité de sa circulation sanguine formant la chorio-capillaire.

1.1.3.1 L'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR):

Il est en contact avec la choroïde par l'intermédiaire de la membrane de Bruch (membrane basale de l'EPR, capillaires choroïdiens, éléments conjonctivo-élastiques). L'EPR n'est pas de nature nerveuse mais contribue de manière fondamentale au fonctionnement du neuro-épithélium rétinien (NER) par trois rôles principaux :

1.1.3.1.1 Rôle d'écran :

Par sa pigmentation, il est opaque à la lumière. Il arrête la propagation de la lumière.

1.1.3.1.2 Rôle de barrière :

Par les jonctions intercellulaires, il assure une perméabilité sélective des métabolites vers le NER et constitue la barrière hémato-rétinienne externe.

1.1.3.1.3 Rôle d'élimination :

Par les extrémités apicales de ses cellules, il assure en permanence l'élimination des disques usagés des articles externes des cellules du NER et permet donc un fonctionnement continu des phénomènes assurant la transformation de la lumière en influx nerveux. Cette diminution de la fonction d'épuration corrélée au vieillissement est à l'origine de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA).

1.1.3.2 Le neuro-épithélium rétinien (NER) :

C'est la membrane sensorielle de l'œil par la disposition en couches superposées des cellules nerveuses suivantes:

1.1.3.2.1 Les photorécepteurs :

Les cônes et les bâtonnets forment la partie la plus externe du NER et sont en contact direct avec l'EPR par leurs articles externes.

1.1.3.2.1.1 Les cônes :

Ils sont concentrés au niveau de la macula qui couvre une surface rétinienne de 6 mm de diamètre et correspond à la partie centrale du champ visuel. Ils réagissent aux intensités lumineuses élevées et assurent une transmission de l'image rétinienne en lumière diurne. Leur densité est extrême au niveau de la fovéola qui ne dispose que d'une surface 200 µm de diamètre. A ce niveau l'épaisseur du NER est réduite à une seule couche cellulaire.

1.1.3.2.1.2 Les bâtonnets :

Ils sont beaucoup plus nombreux et disséminés dans toute la rétine et réagissent aux faibles intensités lumineuses. Ils permettent la vision crépusculaire et nocturne et n'assurent qu'une vision imprécise sur toute l'étendue du champ visuel.

1.1.3.2.2 Les cellules bipolaires :

Ce sont les premiers neurones, entièrement intra-rétinien des voies visuelles, elles sont en connexion avec les photorécepteurs et transmettent l'influx nerveux en leur provenance.

1.1.3.2.3 Les cellules ganglionnaires :

Ce sont les deuxièmes neurones des voies visuelles. Elles sont rétino-cérébrales et forment, par leurs axones, la couche des fibres optiques la plus interne du NER qui se concentrent au niveau de la papille optique pour former le nerf optique.

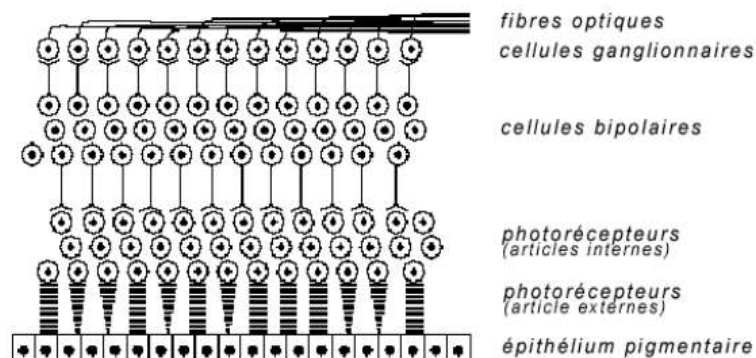


Figure 2 Représentation schématique d'une coupe histologique de rétine
(source : www.sante.univ-nantes.fr)

1.2 Les milieux transparents de l'œil

Les milieux transparents de l'œil remplissent la cavité oculaire et assurent la transmission de la lumière depuis la cornée jusqu'à la rétine. Ils sont constitués de l'humeur aqueuse, liquide, occupant la chambre antérieure, du vitré, gel, remplissant la chambre postérieure en arrière du troisième milieu transparent solide que constitue le cristallin.

1.3 La vision

La vision est l'une des fonctions fondamentales qui permet de nous renseigner sur la forme, la couleur, sur la mobilité de l'environnement.

La vision est assurée par le système visuel, et comporte deux phases d'élaboration successives :

- Des phénomènes optiques qui transforment la lumière en une image rétinienne. Ils sont intégralement assurés par le système réfractif de l'œil.
- Des phénomènes nerveux qui débutent au niveau de la rétine par le traitement de l'image optique en un message nerveux organisé, se poursuivent dans les voies visuelles par le transport de cet influx, et se terminent dans le cortex visuel occipital par la reconstitution d'une image intégrée à l'ensemble des autres informations sensorielles et sensibles.

L'épithélium Pigmentaire de la Rétine (EPR) et la couche des photorécepteurs du Neuro Épithélium Rétinien (NER) tirent leur vascularisation de la choroïde au moyen des échanges par diffusion entretenus par les capillaires de la choroïde. Les couches les plus internes du Neuro Epithélium Rétinien sont vascularisées par la circulation rétinienne. Cette circulation rétinienne est absente au niveau de la macula, et lorsqu'il y apparaît des vaisseaux ils sont issus des processus de néovascularisation.

2. LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

2.1 Historique

Donders en 1955 décrit des formations issues de l'épithélium pigmentaire rétinien, les druses ou drüsen. En 1875, des tableaux plus sévères ont été décrits avec l'étude histologique d'une importante maculopathie disciforme par Pagenstecher et Genth. En 1893, Oeler publie des

planches évoquant la DMLA dans son atlas d'ophtalmologie. Il décrit une DMLA en 1903 chez un homme de 79 ans, il nomma la lésion « degeneratio maculae luteae disciformis ». En 1919, Elschnig décrit des lésions similaires qu'il nomma « maladie disciforme du centre de la rétine » chez un homme de 76 ans. Il a fallu attendre 1966 pour bénéficier de l'article publié par Donald Gass dans l'American Journal, et qui expliquait la survenue de la néovascularisation choroïdienne et ses conséquences. [3]

Définition

La DMLA est une atteinte de la macula qui est une petite zone centrale de la rétine (d'environ 5 à 6 mm de diamètre) située juste dans l'axe visuel, qui permet la vision précise : la lecture, l'écriture, la reconnaissance des détails, des couleurs. Les images projetées en dehors de la macula permettent de voir l'environnement, d'avoir une vision de l'espace, mais ne permettent pas de vision précise.

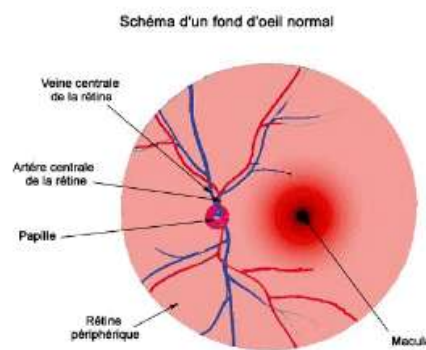


Figure 3 : Schéma d'un fond d'œil droit normal

(Source: www.ophtalmologie.fr)

Dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge, seule la macula est atteinte, la vision périphérique reste intacte. La DMLA ne conduit donc jamais à la cécité. On ne devient pas « aveugle » même si le retentissement sur le quotidien est majeur.

La fréquence de la DMLA s'accroît du fait de l'allongement de l'espérance de vie, notamment dans les pays industrialisés. Il existe cependant d'autres facteurs de risque que l'âge comme une exposition solaire importante tout au long de la vie sans protection par lunettes filtrantes, un iris clair, l'hypermétropie, l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine, le tabagisme, l'existence d'antécédents familiaux de dégénérescence maculaire.

La DMLA est une affection qui touche les deux yeux avec un décalage de quelques années.

L'atteinte du deuxième œil est beaucoup plus dramatique. Elle constitue un tournant crucial non seulement pour le patient, dont elle modifie brusquement la vie, mais aussi pour l'ophtalmologiste qui doit tout faire pour la traiter précocement.

La DMLA est donc une maladie rétinienne chronique évolutive et invalidante qui débute après l'âge de 50 ans, atteignant de manière sélective la macula en provoquant une dégénérescence des cellules visuelles de la rétine qui se traduit par une baisse progressive de la vision aboutissant à une perte de la vision centrale. ^[4]



(Source: ophtasurf.free.fr)



(Source: www.opticienne.com)

Figure 4 : 2 exemples de vision atteinte de DMLA (présence d'un scotome central)

La définition de la DMLA utilisée par la société française d'ophtalmologie (SFO) est surtout clinique : « Ensemble des lésions de la région maculaire, dégénératives, non inflammatoires, acquises, survenant sur un œil auparavant normal, apparaissant après l'âge de 50 ans et entraînant une altération de la fonction maculaire et de la vision centrale. »^[5]

Une classification internationale des maculopathies dégénératives donne une définition anatomopathologique de la DMLA qui inclut la présence de drüsen séreux (au moins 63 microns) au niveau de la macula, une hyperpigmentation et/ou une atrophie géographique et/ou un décollement de l'épithélium pigmentaire, des hémorragies rétinienne, une cicatrice fibreuse rétinienne en l'absence d'autres maladies vasculaires rétinienne. ^[6]

Épidémiologie :

Prévalence

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une affection rétinienne concernant la région maculaire, d'évolution progressive, débutant vers 55 ans ou plus tard, liée à de nombreux facteurs environnementaux avec une composante génétique. En effet, le tabagisme ou encore une surcharge pondérale avec un BMI (Body Mass Index) > 27 sont des facteurs de risques environnementaux important favorisant le développement d'une DMLA.

Les stades tardifs sont caractérisés par une mauvaise acuité visuelle due à une atrophie géographique de la macula, une néovascularisation sous-rétinienne ou un décollement de l'épithélium pigmentaire.

Cette définition est importante avant d'aborder l'épidémiologie proprement dite.

Les stades précoces et les stades tardifs doivent être distingués, car leur retentissement fonctionnel est très différent, de même le risque d'évolution vers une forme tardive n'est pas le même pour tous les stades précoces.

Dans les populations d'origine dite caucasienne (Europe et Amérique du Nord), la prévalence de la DMLA est faible avant l'âge de 50 ans, augmente progressivement entre 50 et 80 ans, jusqu'à dépasser 50 % à partir de l'âge de 80 ans^[7].

La forme atrophique de DMLA représentait 50-60 % des cas, la forme précoce 20-30 % et la forme exsudative 10-30 %. La prévalence de la perte de vision centrale a été évaluée entre 0,7 % et 2,7 %. Dans 80 à 90 % des cas elle est due à la forme exsudative ^{[5], [8]}.

En France il s'agit de la première cause de malvoyance et on pense que 2 millions de personnes sont concernées, ce nombre devant être multiplié par 3 d'ici à 25 ans^[3] du fait de l'augmentation de la population de personnes âgées.

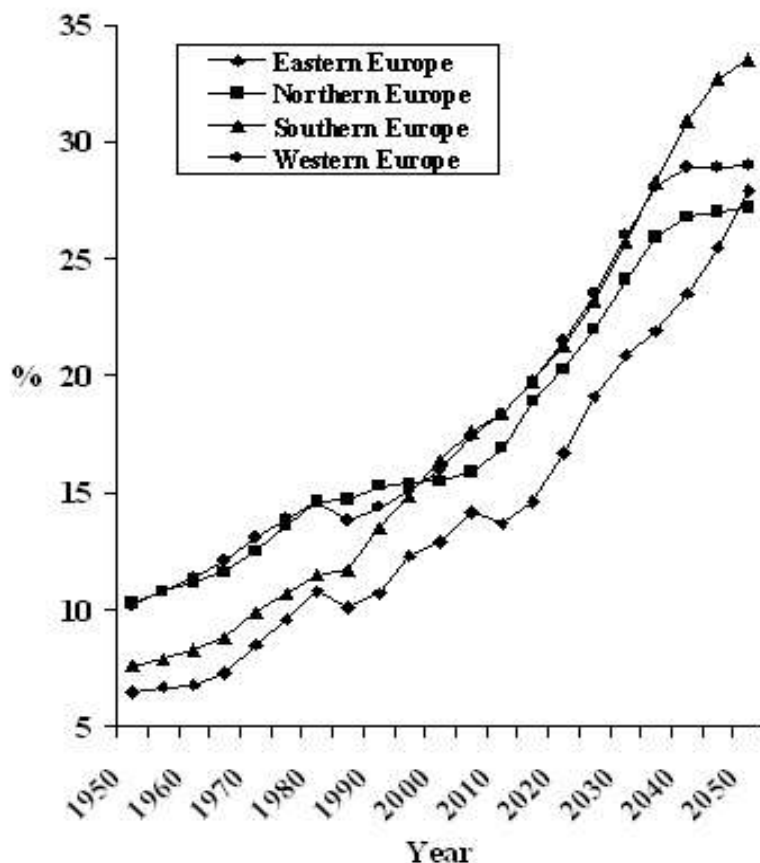


Figure 5 : Augmentation observée et projetée du nombre de personnes âgées (65+) en Europe, 1950-2050.

(Source : www.assembly.coe.int)

La DMLA est une maladie fréquente. Dans l'hexagone, il y aurait 2 millions de personnes atteintes de DMLA, et parmi elles 150 000 à 200 000 affectées par une forme sévère.^[9] Au Canada, plus de 2 millions de personnes de plus de 50 ans souffrent de DMLA.^[10] Au Royaume-Uni, 3,7 % des personnes de 75 ans et plus et 14,4 % des personnes de 90 ans et plus présentent un déficit visuel en raison d'une DMLA.^[11]

Les prévalences sont variables pour tous les types de DMLA, en raison des différentes définitions. Elles sont plus cohérentes pour les stades évolués. La troisième étude de NHANES portant sur environ 40 000 personnes âgées de plus de 40 ans met en évidence une prévalence de 9,2 %, toutes formes de DMLA confondues, soit 8,5 millions de personnes aux États-Unis, parmi elles, 417 000 ont une forme sévère de DMLA^[12].

Il y aurait une prédominance de la DMLA dans les populations d'origine caucasiennes (Europe, Amérique du Nord) mais cette prédominance ne peut être clairement démontrée, du fait des différences méthodologiques des différentes études menées selon l'origine ethnique,

ainsi que les biais liés à l'état de santé et l'espérance de vie des différentes populations. ^[13]

On estime que d'ici l'an 2020 7,5 millions de personnes âgées de plus de 65 ans souffriront de cette maladie dans le monde.

Nombre de cas en France :

À l'exception d'une étude hollandaise, d'une étude européenne et d'une étude française, la plupart des études publiées concernent des populations anglo-saxonnes, américaines ou australiennes dont la composition ethnique et les facteurs environnementaux sont vraisemblablement différents de ceux qui prévalent en France.

En France, on estime que 2 millions de personnes seraient atteintes de DMLA, et que la DMLA serait responsable de 3000 nouveaux cas par an de cécité légale.

La prévalence des formes précoces asymptomatiques et des formes tardives, atrophique ou néovasculaire, croît avec l'âge. Ces formes tardives ont une prévalence de 7 % chez les sujets de plus de 75 ans. Les formes bilatérales sont fréquentes. Les facteurs de risque, en dehors de l'âge, sont d'origine génétique et environnementale. Parmi ceux-ci, le tabac est individualisé dans de nombreuses études, les facteurs cardiovasculaires et la présence d'une cataracte jouent également un rôle. ^[14]

Physiopathologie de la DMLA

L'apparition des néovaisseaux dans la DMLA est la conséquence d'une angiogénèse qui est sous l'influence de plusieurs facteurs métaboliques dont le VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor. L'angiogénèse est souvent bénéfique mais parfois peut être nocif comme dans la rétine ou dans les fonctions d'alimentation des tumeurs cancéreuses. L'organisme réagit à l'ischémie en essayant de créer de nouveaux vaisseaux pour alimenter les zones en déficit d'oxygène, mais cette réponse entraîne plus de complications que d'avantages.

Formation de néovaisseaux de la DMLA

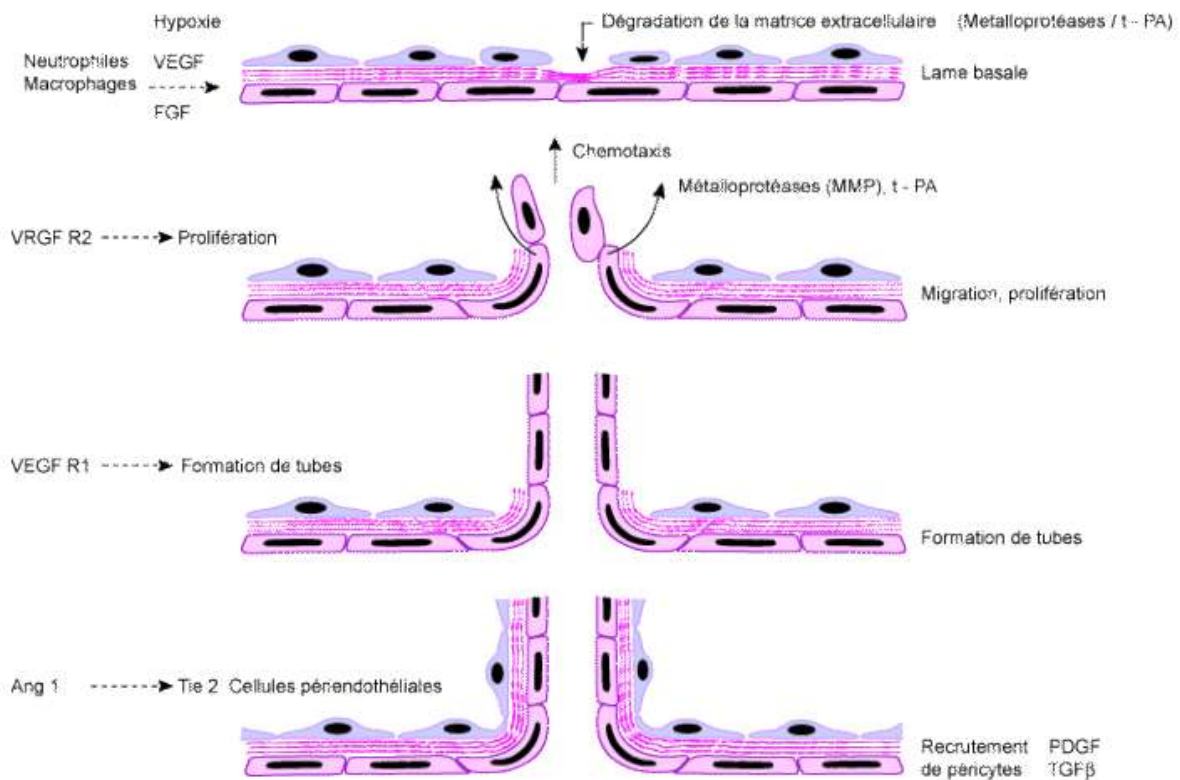


Figure 6 : Mécanisme métabolique de l'angiogénèse

(Source : www.unilim.fr)

-l'ischémie tissulaire entraîne la production de nombreux facteurs de stimulation dont le VEGF, facteur de croissance de l'endothélium des vaisseaux, et le FGF, facteur de croissance des fibroblastes, qui sont synthétisés par différentes cellules. C'est l'apparition du signal angiogénique.

-Ce signal entraîne une réaction des cellules endothéliales qui vont libérer de nouveaux facteurs qui vont augmenter le signal angiogénique. Ce signal augmenté incite les cellules vasculaires endothéliales à synthétiser les enzymes protéolytiques nécessaires à la rupture de la membrane basale endothéliale.

-les cellules endothéliales migrent vers le signal angiogénique, et prolifèrent. Elles fabriquent les éléments constitutifs de la membrane basale (collagène, protéoglycanes...). Cette migration se fait par l'intermédiaire de molécules d'adhésion transmembranaires les intégrines et V-CAM (Vascular Cell Adhesion Molecule).

-Ces cellules endothéliales en proliférant forment des néovaisseaux. Un néovaisseau classique augmente de 15 microns par jour lors de l'extension en surface, d'où la nécessité d'un traitement rapide avant que ne survienne l'extension sous-fovéolaire.

-le dernier stade de l'angiogénèse correspond à l'apparition d'une lumière dans le

capillaire permettant le passage du sang.

La régulation de l'angiogénèse est un équilibre fragile entre les facteurs qui induisent la naissance de nouveaux vaisseaux et ceux qui inhibent ce processus. ^[15]

Formes cliniques

La DMLA revêt cliniquement trois formes : une forme précoce, une forme atrophique et une forme exsudative.

La forme précoce est aussi appelée Maculopathie Liée à l'Age et deux formes évolutives, la forme atrophique dite forme « sèche » et la forme exsudative encore appelée forme « humide ».

La Maculopathie Liée à l'Age

Cette forme est la forme précoce de la maladie, elle se manifeste par une vision normale ou une baisse visuelle modérée avec une gêne à la lecture et nécessité d'augmenter l'éclairage. A l'examen de la rétine, on note une accumulation de drüsen sous forme de petites tâches jaunâtres. Ces drüsen sont des dépôts dus à un défaut d'élimination des déchets produits lors du fonctionnement normal de la rétine. Ils apparaissent au fond de l'œil comme des amas ronds blanchâtres de forme et de tailles variables.

Cette forme peut rester stable durant des années ou évoluer vers une DMLA de forme atrophique ou exsudative.

Il est essentiel de comprendre que la baisse de vision est un stade tardif précédé, de nombreuses années auparavant, d'anomalies de la macula à l'examen du fond d'œil, comme les drüsen. On distingue plusieurs types de drüsen.

Les drüsen miliaires d'une part, correspondant en histologie à une accumulation locale de matériels hyalins situés entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire. Ils sont petits, évoluant habituellement vers une atrophie localisée de l'épithélium pigmentaire de la rétine avec un faible retentissement visuel.

Les drüsen séreux d'autre part, correspondent toujours à des décollements localisés de l'épithélium pigmentaire associés à différents types de dépôts au sein de la membrane de Bruch. Ils sont plus volumineux, leur nombre et leur confluence augmente avec l'âge, ce sont les véritables précurseurs des complications exsudatives de la DMLA. Tous les drüsen peuvent être également partiellement ou totalement calcifiés. Le patient doit alors être prévenu qu'il est possible qu'apparaissent, un jour, des symptômes

qui doivent le faire consulter rapidement : déformations des lignes à la lecture, qui deviennent ondulées (métamorphopsies).

Le premier signe clinique de la DMLA est l'apparition de ces précurseurs = les drusen.

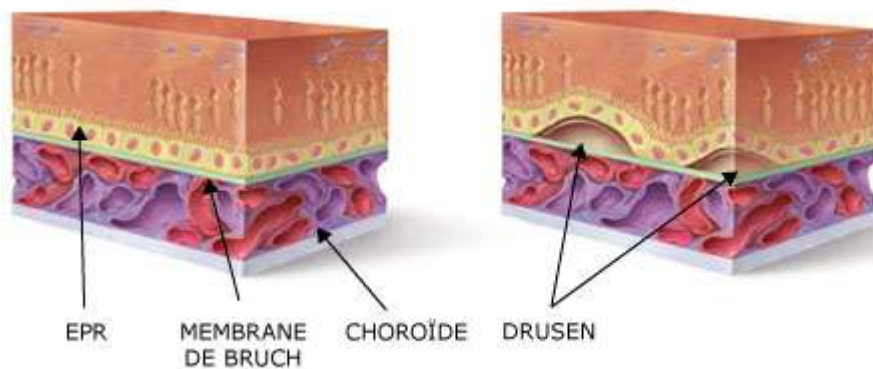
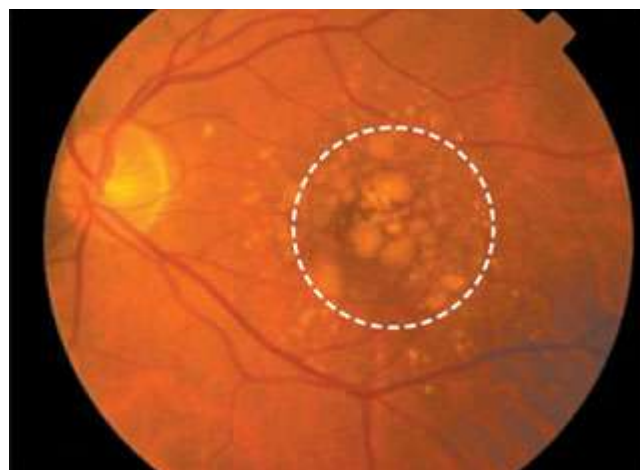


Figure 7 : coupe de rétine avec localisation de drusen sous épithéliaux

(Source : <http://www.ophtalmo.ulg.ac.be>)



Drusen (Source : www.vrmny.com)

Figure 8 : Exemple de drusen présent à l'examen de fond d'œil

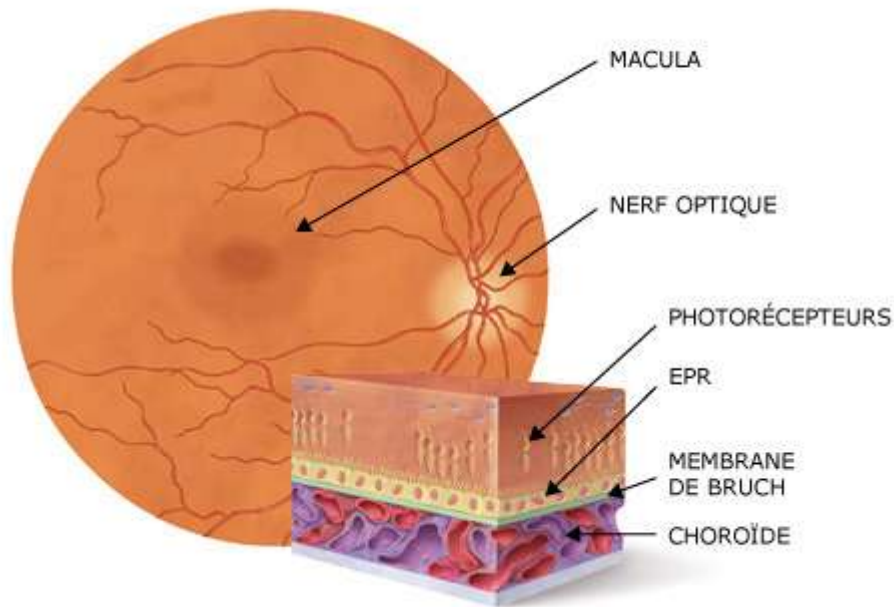


Figure 9 : Schéma en coupe du complexe chorio-rétinien

(Source : www.ophtalmo.ulg.ac.be)

C'est au niveau de la membrane de Bruch qu'apparaissent les drüsen.

La membrane de Bruch est une mince lame de tissu élastique et de fibres de collagène interposées entre l'épithélium pigmentaire de la rétine et la choroïde, comme nous l'avons expliqué plus haut elle forme la membrane basale de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR).

La Forme atrophique ou forme sèche (ou atrophie géographique ou encore atrophie aréolaire)

Souvent nommée forme sèche, la forme atrophique de DMLA est caractérisée histologiquement par la disparition progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire et un amincissement de la macula consécutif à l'évolution des drüsen. Elle représente 85 à 90 % des formes de DMLA et est de loin la forme la plus fréquente de DMLA. La baisse de la vision est lente, s'étendant sur plusieurs années, évoluant inéluctablement vers la perte de la vision centrale. La pathologie étant localisée à la macula, c'est la possibilité de lecture qui est menacée avec un œil qui est plus atteint que l'autre. Le patient ne sera jamais aveugle. Il gardera toujours un champ visuel utile. L'examen du champ visuel régulier permet de suivre cette évolution. Aucun traitement n'est disponible pour ces formes sèches, cependant une prévention adaptée notamment grâce à une prise en charge nutritionnelle a été objectivée

notamment à l'aide d'études cliniques. En effet l'étude AREDS (Aged Related eye Disease Study), première étude d'intervention, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 3640 patients suivis (dans 11 centres) pendant 10 ans afin d'observer l'évolution des patients de différentes formes de DMLA. Cette étude qui fut menée selon un protocole rigoureux sur une supplémentation alimentaire fortement dosée en vitamines anti oxydantes (bêta-carotène, vitamines C et E) et en zinc, semble montrer des résultats réels sur la stabilisation de ces formes et un effet protecteur contre la DMLA.

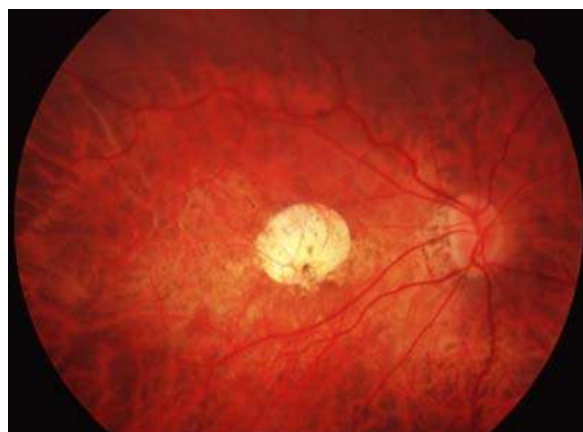


Figure 10 : Fond d'œil présentant une DMLA atrophique

(Source : www.snof.org)

La forme exsudative ou forme humide

Souvent nommée forme humide, elle est liée à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens qui franchissent l'épithélium pigmentaire et se développent sous la rétine au niveau de la macula. Elle représente 10 à 15 % des cas et représente donc la forme la moins fréquente. Cette néovascularisation induit une extravasation tissulaire de lipides, de plasma ou de sang sous la macula qui peut être à l'origine d'un décollement de la rétine important responsable de la baisse d'acuité visuelle, de métamorphopsies (déformations des lignes droites), d'hémorragies sous-rétiniennes, et de la constitution d'un scotome central (tache au centre de la vision). Les néovaisseaux peuvent être qualifiés de « visibles » ou « occultes » et ont une localisation variable par rapport à la fovéa (extrafovéolaires, juxtafovéolaires, rétrofovéolaires).

La forme exsudative de la DMLA entraîne des complications sévères en absence de traitement, on observe une destruction rapide des photorécepteurs responsables d'une baisse sévère de l'acuité visuelle et d'un scotome central définitif. L'évolution de cette forme peut être très rapide, faisant perdre la vision centrale en quelques semaines ou mois.

Elle présente un pronostic plus sévère et irréversible avec une baisse rapide et importante de l'acuité visuelle.

Le patient doit consulter rapidement car la précocité de la prise en charge conditionne le résultat thérapeutique.

Comme nous le verrons plus tard, seules ces formes de dégénérescence maculaire exsudatives avec néovaisseaux peuvent être accessibles à un traitement au laser ou à l'aide des anti VEGF. Il ne faut pas attendre un mieux de l'action thérapeutique mais tout au plus un arrêt de la progression de la maladie.



DLMA exsudative (Source : www.cnib.ca)



DLMA hémorragique (source : www.snof.org)

Figure 11 : Fonds d'œil présentant des DMLA exsudative et hémorragique

Les néovaisseaux visibles (NVV) (well defined)

Ces néovaisseaux visibles sont détectables à l'aide d'une angiographie à la fluorescéine sodique (produit de contraste), ils se développent à partir d'un néovaisseau nourricier. La néovascularisation choroïdienne « visible » est caractérisée par le développement d'un

néovaisseau choroïdien qui franchit la membrane de Bruch et se développe soit sous l'épithélium pigmentaire soit sous la rétine. Une symptomatologie spécifique accompagne l'apparition de ces néovaisseaux : baisse d'acuité visuelle, micropsies, altération de la perception des couleurs et le signe le plus important l'apparition brutale de métamorphopsies qui justifient toujours une consultation d'urgence.

L'angiographie à la fluorescéine fournit des informations très précises et qui permettent de caractériser les néovaisseaux visibles : fluorescence localisée et bien délimitée, et mise en évidence du phénomène de diffusion de la fluorescéine au niveau de la macula.

Les néovaisseaux visibles seront alors bien définis et analysables.

Les examens en OCT (tomographie par cohérence optique) permettent de mettre en évidence les néovaisseaux visibles eux-mêmes, sous forme d'un épaissement (en avant de l'épithélium pigmentaire et à son contact).

Les principaux aspects cliniques et angiographiques des néovaisseaux visibles peuvent avoir des aspects variés et multiples tels que leur localisation (extra fovéolaires, juxta fovéolaires ou rétrofovéolaire) et leur forme (en roue de bicyclette ou en éventail).

En l'absence de traitement, les lésions, petites au début, vont augmenter progressivement et souvent très rapidement dans le cas des néovaisseaux visibles. Elles peuvent aussi s'associer, en particulier avec des néovaisseaux occultes ou avec des décollements séreux de l'épithélium pigmentaire ou avec des complications, telles qu'exsudation, hémorragies et fibrose.

Les néovaisseaux occultes (NVO) (ill defined)

L'existence de néovaisseaux choroïdiens, dits occultes n'a été clairement individualisée que de nombreuses années après les premières images d'angiographie à la fluorescéine. C'est depuis 1987 à l'hôpital de Créteil, qu'ils ont été reconnus comme une des modalités évolutives majeures de la DMLA exsudative. Les néovaisseaux occultes sont plus profonds et sont situés derrière l'épithélium pigmentaire. La néovascularisation choroïdienne « occulte » est beaucoup plus fréquente que la néovascularisation choroïdienne « visible » 20% contre 80%. Les néovaisseaux occultes ne sont pas très différents histologiquement des néovaisseaux visibles, par contre du point de vue clinique et évolutif, il y a une différence.

Les signes fonctionnels sont marqués par un syndrome maculaire modéré : baisse d'acuité visuelle évoluant lentement sur plusieurs semaines et fluctuant au cours de la journée et d'un jour à l'autre. Ces néovaisseaux sont détectables par une technique d'imagerie, l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) qui permet de mieux définir les contours et surtout la localisation

de ces néovaisseaux.

Il existe trois types de néovaisseaux : -les néovaisseaux occultes (NVO)

-les néovaisseaux visibles (NVV)

-les néovaisseaux minimally classic ou néovaisseaux

mixtes: présence des deux types de néovaisseaux. Les néovaisseaux visibles apparaissent en bouquet au sein de néovaisseaux occultes. Ils sont en minorités par rapport aux néovaisseaux occultes.

La fréquence des néovaisseaux occultes est importante et la plupart (60 à 85%) des néovaisseaux choroïdiens de la DMLA apparaissent « de type occulte » à leur stade initial.

L'intérêt d'un diagnostic précoce est important, car le traitement de ces néovaisseaux occultes reste délicat et difficile dans les formes vues tardivement.

La définition des diverses formes cliniques de néovaisseaux occultes a été élaborée depuis plusieurs années : elle est basée sur l'angiographie à la fluorescéine, en les opposant aux néovaisseaux visibles.^[16]

En angiographie à la fluorescéine, la fluorescence qu'ils entraînent est retardée, irrégulière et mal délimitée. Elle s'étale en surface, avec des diffusions tardives et des points de fluorescences disséminés. C'est ce signe indirect qui permet d'évoquer leur présence: l'apparition de diffusions progressives et retardées de fluorescéine lors de l'angiographie.

L'origine de ces diffusions reste non identifiable, car le réseau néovasculaire reste « mal défini » en fluorescéine. Les néovaisseaux occultes sont donc, par définition, mal délimités et mal visibles (d'où le terme de « occulte ») et donc très difficiles à reconnaître, à analyser et à localiser.

L'angiographie en ICG (vert d'indocyanine) aura au contraire, l'avantage de permettre de les détecter, de les localiser et de préciser leur étendue et leur niveau de perfusion.

L'examen en tomographie optique ou OCT est venu, plus récemment, compléter et enrichir les moyens de diagnostic. Cet examen permet la mise en évidence :

- l'accumulation de fluide séreux sous-rétinien,
- un soulèvement de l'épithélium pigmentaire, même très discret. Il est souvent masqué en fluorescéine par les néovaisseaux et leur diffusion ;
- au cours du suivi post-thérapeutique, l'OCT fournit aussi, des informations utiles sur la persistance de néovaisseaux actifs ou au contraire leur cicatrisation ou leur fibrose.

En clinique, les néovaisseaux occultes peuvent apparaître isolés ou être associés à une poche de décollement séreux de l'épithélium pigmentaire.

Les néovaisseaux occultes peuvent présenter de brusques poussées avec baisse d'acuité visuelle, extension en surface et/ou des hémorragies et des exsudats.

Ils gardent un pronostic sévère du fait de leur possibilité d'évolution vers des hémorragies, des proliférations fibreuses avec des risques de déchirure spontanée de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Le terme ultime sera la constitution d'une cicatrice fibrovasculaire ou atrophique et la perte majeure de la vision centrale.^[17]

Comme nous l'avons signalé, les deux types de néovaisseaux peuvent coexister au sein de la rétine du patient. Ce tableau clinique correspond à une forme dite Minimally classic ou néovaisseaux mixtes, des néovaisseaux visibles (NVV) peuvent exister au sein d'une plage de néovaisseaux occultes (NVO), si les néovaisseaux visibles occupent entre 0 et 50 % de l'ensemble de la lésion, on parle de néovaisseaux à prédominance occulte. Si les néovaisseaux visibles (NVV) sont supérieurs à 50 %, on rejoint le cadre des néovaisseaux visibles purs.

Les conséquences

Dans les formes précoces de DMLA, le déficit visuel est peu perceptible, il augmente petit à petit en parallèle avec l'évolution de la lésion elle-même. Au cours de l'évolution de la DMLA apparaît une baisse d'acuité visuelle, des métamorphopsies et des micropsies (le patient voit les objets plus petits qu'ils ne le sont en réalité).

Au final les deux formes évolutives de DMLA aboutissent à une vision centrale très basse inférieure à 1/10°, légalement définie comme cécité par l'OMS^[18], par contre les personnes atteintes conservent une vision périphérique. La DMLA ne rend donc pas aveugle. L'activité qui pose le plus de problèmes aux personnes atteintes est la lecture car plusieurs lettres semblent absentes des mots qu'ils lisent mais les patients n'ont pas de difficulté majeure pour se déplacer puisque la vision périphérique est maintenue.



Image vue par un sujet sain



Image vue par un sujet atteint de DMLA

Figure 12 : photographies détaillant la progression de la DMLA

(Source : www.cnib.ca)

Au stade terminal de la maladie, l'œil ne voit plus que la partie externe d'une image, comme sur le cliché ci dessous.

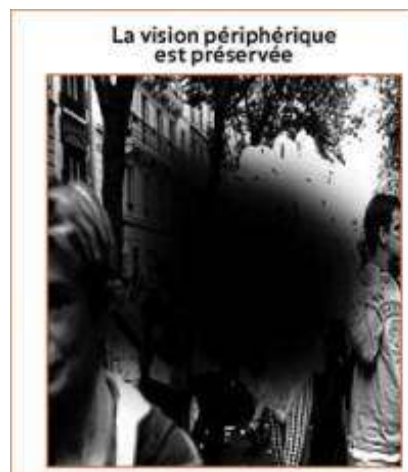


Figure 13 : photographie représentant la présence d'un scotome central

(Source : www.Bienvoir.com)

Les Facteurs de risques ^[19]

Les facteurs de risques de la DMLA sont assez nombreux avec cependant une importance variable.

2.7.1 Les facteurs de risques inévitables

L'âge est un facteur essentiel:

La DMLA atteint les personnes ayant 50 ans et plus, avec un pourcentage de 10% chez les personnes ayant 75 ans et plus.

La race ou type de pigmentation:

Les personnes de race caucasienne sont sujettes à cette pathologie, ainsi que la population asiatique.

Le sexe :

La DMLA est légèrement plus répandue chez les femmes. La différence d'espérance de vie en faveur du sexe féminin y explique l'apparente prédominance de la DMLA.

Les personnes aux yeux claires :

Une couleur claire de l'iris favorise la survenue de DMLA.

Les troubles oculaires:

Cataracte, hypermétropie, myopie extrême.

Les facteurs génétiques :

- Antécédents familiaux : si on est parent au premier degré d'une personne atteinte de DMLA de forme humide on court 3 fois plus de risques d'être victime à son tour.

-Le gène EFEMP-1.

-Le gène de l'apolipoprotéine E.

-Mutation d'un gène localisé sur chromosome 2 (formation de drüsens congénitaux).

-Mutation au niveau gène ABCR (forme atrophique).

-Une mutation du gène codant une protéine du complément CFH (complement factor H) est associée à la moitié des cas de DMLA.

Il faut remarquer que 60% des personnes affectées de DMLA ont un ou plusieurs membres de leur famille qui sont eux aussi atteints de cette maladie.

La prévalence maximale se retrouve chez les femmes de race blanche de plus de 60 ans.

Facteurs environnementaux et mode de vie

Le tabagisme:

Les fumeurs courent 2 à 3 fois plus de risques. Le tabagisme est le facteur de prédisposition le plus constamment retrouvé dans les études épidémiologiques avec un risque relatif important.

Les troubles cardiovasculaires:

Les personnes ayant des troubles cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ont un risque accru de développer une DMLA. L'hypertension artérielle augmente le risque d'un facteur de 1,26.

Les personnes ayant des troubles métaboliques comme le diabète et les dyslipidémies ont également un risque plus important de développer cette pathologie.

L'exposition prolongée au rayonnement solaire

L'exposition à la lumière bleue et aux ultraviolets sans protection des yeux est un facteur de risque de la DMLA.

Le poids :

Le surpoids et l'obésité peuvent être considérés comme un facteur de risque.

La nutrition:

Plusieurs publications internationales constituent un faisceau de preuve sur le rôle de la nutrition dans la DMLA. Une carence alimentaire en vitamines anti-oxydantes et en sels minéraux favoriserait la survenue et le développement de DMLA.

Diagnostic

Les moyens diagnostics sont :

- L'interrogatoire clinique : Il permet de déterminer les éléments environnementaux, les habitudes des patients ainsi que du retentissement de la pathologie dans leur vie au quotidien. Cet interrogatoire permet d'établir également l'importance de la maladie et sa vitesse d'évolution, et d'établir les circonstances de sa découverte.
- l'examen clinique que, nous détaillerons plus loin, permet de mettre en évidence les atteintes au niveau de la vision et de mettre en évidence les anomalies se développant sur la rétine et notamment sur la macula comme les drüsen ou taches pigmentaires de l'épithélium rétinien.
- L'examen à l'OCT (Optical Coherence Tomography) : l'OCT permet une vue en coupe de la rétine au niveau de la macula. Ceci permet de mettre en évidence les vaisseaux choroïdiens pouvant se développer à ce niveau.
- L'angiographie rétinienne (Fluorescéinique et vert d'indocyanine) : ces techniques permettent de diagnostiquer la présence et de déterminer le type et la localisation des

néovaisseaux présents au niveau de la macula.

Les Symptômes potentiellement évocateurs

En premier lieu la DMLA est asymptomatique, puis elle évolue pour donner des symptômes plus ou moins graves en fonction de l'avancée de la maladie, mais elle n'occasionne pas de douleur.

Les symptômes :

- Besoin d'accroître l'intensité de la lumière en lisant ou en effectuant un travail.
- Les mots imprimés sont de plus en plus flous.
- Difficulté à voir de loin.
- Récupération lente après éblouissement par une lumière vive.
- Les couleurs deviennent ternes et difficiles à distinguer.
- Diminution de la vision centrale
- Métamorphopsies = sensation de déformation des objets, le patient décrit souvent la vision ondulée des lignes droites (on utilise la grille d'Amsler pour déceler toute anomalie)
- Au stade plus avancé : tache sombre au centre de la vision = scotome central

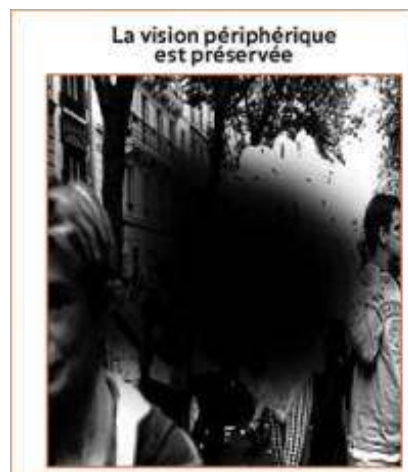


Figure 13 : photographie représentant la présence d'un scotome central

(Source : www.Bienvoir.com)

La baisse de l'acuité visuelle progressive de loin et de près correspond à l'aggravation des lésions.

La baisse de l'acuité visuelle brutale correspond à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens.

Les signes doivent amener le patient à consulter un ophtalmologiste car lui seul pourra poser le diagnostic.

Seul le diagnostic précoce de la maladie et son traitement immédiat par un spécialiste de la rétine peuvent éviter une perte importante de la vision. Dès les premiers symptômes, les patients potentiellement atteints de DMLA doivent consulter leur ophtalmologiste lequel leur conseillera au besoin de consulter immédiatement un spécialiste de la rétine.

Examen clinique

Mesure de l'acuité visuelle

Elle est mesurée séparément à chaque œil avec correction optique si nécessaire, de loin et de près. Il existe souvent de façon précoce une baisse de l'acuité visuelle de près, ce qui oriente vers une atteinte au niveau de la macula.

Recherche d'un scotome central ou de métamorphopsies

Ils peuvent être décelés en présentant au patient une grille d'Amsler, constituée d'un quadrillage régulier.

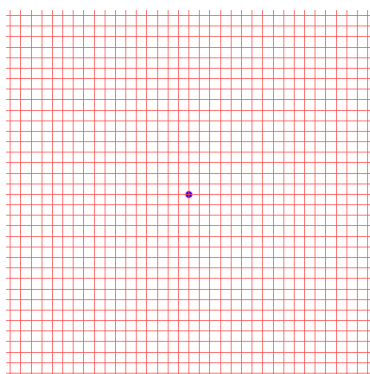
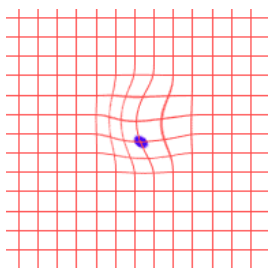


Figure 14 : Grille d'Amsler
(Source : www.snof.org)

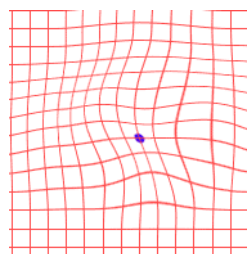
Une DMLA commence normalement par une déformation des images = métamorphopsies. Il faut noter que d'autres pathologies donnent des métamorphopsies à tout âge mais doivent aussi conduire à une consultation d'urgence chez l'ophtalmologiste.

Quand on est âgé de 50 ans et plus il faut effectuer ce test régulièrement. Le test s'effectue en tenant la grille à une distance habituelle de lecture (environ 30 à 40 cm de distance). Si vous utilisez des lunettes pour lire, mettez-les. Recouvrez votre œil droit avec un cache. Fixez avec

voire œil gauche le point situé au milieu de la grille. La grille environnante du point central est-elle déformée ? Les lignes sont-elles droites ? Tous les carrés ont-ils la même taille ? Voyez-vous les quatre coins ? Des emplacements vides, distordus et flous ou des lignes ondulées sont-ils visibles ? Répétez le test avec l'autre œil. Si vous découvrez une des anomalies citées ci-dessus, consultez en urgence un ophtalmologiste.



Début de DMLA



DMLA plus évoluée

Figure 15 : Représentation de métamorphopsies à l'aide d'une grille d'Amsler.

(Source : www.snof.org)

Examen du fond d'œil

Il est pratiqué après dilatation de la pupille. L'examen du fond d'œil sert à rechercher :

- La présence de drüsen
- Des zones d'atrophies de l'épithélium pigmentaire (forme atrophique)
- Des hémorragies, des exsudats secs et/ou un décollement de rétine maculaire, témoins d'une forme exsudative.

L'examen clinique du fond d'œil suffit au diagnostic de la DMLA cependant il ne permet pas de mettre en évidence la membrane d'un néovaisseau en formation, ni de poser les indications du traitement par laser. Il est en conséquence obligatoirement complété par une étude de la circulation chorio-rétinienne par une angiographie à la fluorescéine pour la circulation rétinienne, et au vert d'indocyanine pour la circulation choroïdienne ou d'un examen à l'OCT.

Examen à l'OCT

L'OCT (Optical Coherence Tomography) est une technique d'imagerie médicale, mise au point en 1991, ^[20] très performante permettant de réaliser in vivo des images en coupe des tissus avec une résolution de quelques microns à l'aide d'images numériques.

L'OCT a révolutionné le suivi de la DMLA en permettant à l'ophtalmologiste de "voir" la rétine en coupe. Cet examen permet une vision en 3D de la rétine comparativement à l'examen du fond d'œil offrant une vision en 2D. L'OCT est devenu un outil important pour le

diagnostic et le suivi de la DMLA. L'examen, rapide et indolore, se pratique en quelques minutes. La qualité des images obtenues va permettre au praticien d'orienter le patient vers le traitement le plus approprié, et d'en suivre son impact thérapeutique.^[21]

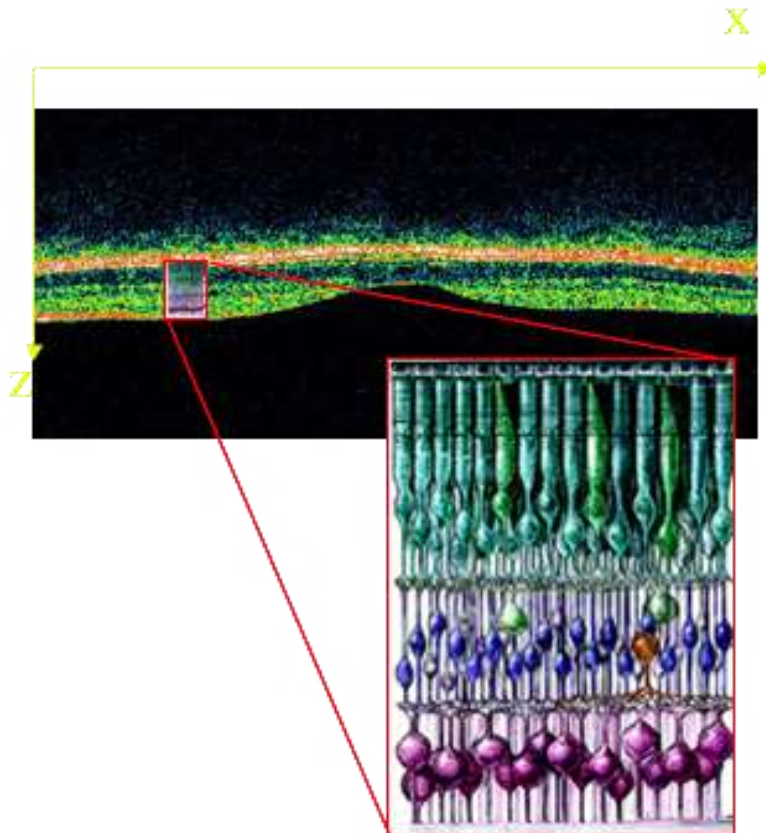


Figure 16 : Coupe de rétine vue à l'OCT.

(Source : www.confortvisuel.com)

Angiographie rétinienne

L'angiographie du fond d'œil est un examen radiologique qui permet de visualiser les vaisseaux de la rétine et de la choroïde, après utilisation d'un produit de contraste que l'on injecte dans le courant sanguin, il peut être complété par une angiographie au vert d'indocyanine (ICG).

L'angiographie rétinienne comprend plusieurs temps, un temps précoce (6 premières minutes), intermédiaire et tardifs (20^{ème} minute).

Son objectif est double :

- Mettre en évidence le décollement séreux du neuro épithélium rétinien maculaire par une hyper fluorescence bien limitée. L'hyperfluorescence est due à l'accumulation de produit de contraste au niveau de la rétine.

- Visualiser la membrane de néovaisseaux lorsqu'elle existe et en préciser la localisation par rapport à la fovéola de la macula. L'hyperfluorescence est très précoce, intense, focale et diffuse légèrement aux temps tardifs de l'examen.

Angiographie fluorescéinique

L'angiographie fluorescéinique est l'examen pratiqué en première intention. Cet examen permet de mettre en évidence les néovaisseaux choroïdiens quand ils sont bien définis, et met en évidence les néovaisseaux choroïdiens visibles.

Après injection de fluorescéine en intra-veineuse, des clichés photographiques en série à intervalles réguliers permettront de visualiser le passage de la fluorescéine dans les vaisseaux choroïdiens ainsi que dans les vaisseaux rétiens artériels puis veineux. La diffusion de la fluorescéine est maximale aux temps tardifs. Cette angiographie précise le site des néovaisseaux par rapport à la fovéola.



Figure 17 : Clichés de l'angiographie rétinienne à la fluorescéine

(Source: www.chru-lille.fr)

Angiographie au vert d'indocyanine en infrarouge (ICG)

L'angiographie rétinienne utilisant le vert d'indocyanine date de la fin des années 60 (Kogure et Choromokos) puis tomba en désuétude. A la fin des années 80, avènement de l'angiographie numérisée de haute définition, il existe un regain d'intérêt pour cette technique. Le vert d'indocyanine possède des caractères physico-chimiques particuliers qui font sa spécificité en imagerie rétinienne. Il s'agit d'une molécule amphiphile ayant des interactions spécifiques avec les lipoprotéines plasmatiques, propriétés entraînant un confinement vasculaire particulier^[22,23]. Cette angiographie est pratiquée pour aider au diagnostic et pour guider le

traitement.

L'injection de vert d'indocyanine permet dans des cas de diagnostic difficile de mieux visualiser des néovaisseaux choroïdiens, notamment les néovaisseaux choroïdiens occultes. Il a été démontré qu'on peut mettre en évidence des lésions bien définies en angiographie au vert d'indocyanine là où on ne voyait que des lésions occultes, non traitables, en angiographie fluorescéinique ^[24].

L'angiographie rétinienne permet donc de définir deux aspects bien différents de membrane néovasculaire desquels découlent des indications thérapeutiques spécifiques.

2.8.3.5.3 La néovascularisation sous rétinienne visible (néovaisseaux visibles) :

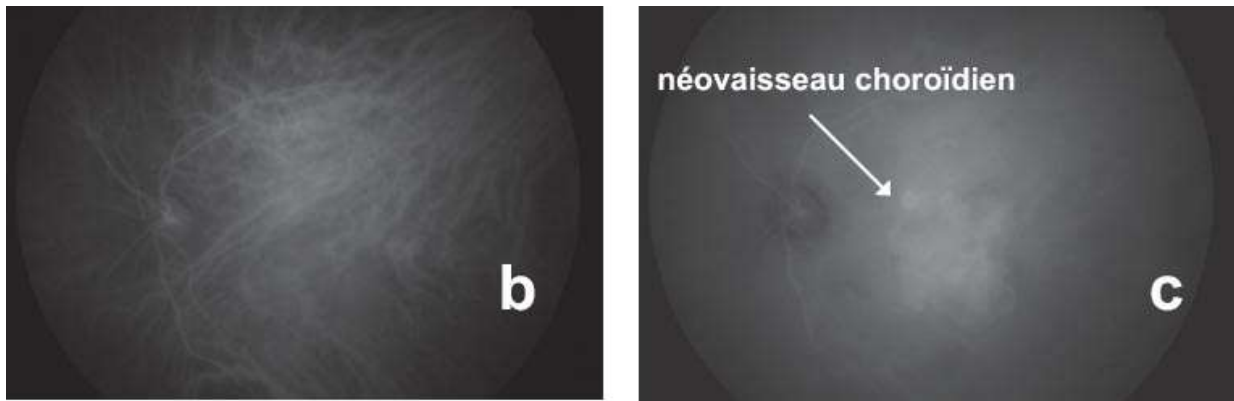
C'est la forme la mieux connue dans son aspect clinique et angiographique, son évolution spontanée, son pronostic et ses indications thérapeutiques. Elle est caractérisée par le développement d'un néovaisseau d'origine choroïdienne qui franchit la membrane de Bruch et se développe soit sous l'épithélium pigmentaire, soit sous la rétine sensorielle.

Une symptomatologie spécifique accompagne l'apparition de ces néovaisseaux visibles dont le signe le plus important demeure l'apparition brutale de métamorphopsies qui justifient toujours une consultation en urgence. Les néovaisseaux visibles sont facilement mis en évidence avec l'angiographie rétinienne à la fluorescéine.

Les néovaisseaux occultes :

Ils constituent la forme la plus fréquente de néovascularisation choroïdienne au cours de la DMLA (80% des formes exsudatives). Les signes fonctionnels sont marqués par un syndrome maculaire modéré : baisse de l'acuité visuelle évoluant sur plusieurs semaines et fluctuant au cours de la journée ou d'un jour à l'autre, métamorphopsies.

L'évolution spontanée de ce type de néovaisseaux est variable selon les patients et sa lenteur contraste avec la sévérité à court terme des néovaisseaux visibles. Leur mise en évidence est délicate à l'angiographie fluorescéinique et nécessite une objectivation à l'aide d'une angiographie au vert d'indocyanine (ICG).



b : temps précoce de l'angiographie

c : temps tardif de l'angiographie

Figure 18 : Clichés d'angiographie rétinienne au vert d'indocyanine

(Source : www.sante.univ-nantes.fr)

3. LES TRAITEMENTS DE LA DMLA

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies à visée préventive, diagnostique et thérapeutique.

L'ANAES en septembre 2001 a établi des stratégies de traitement de la DMLA qui aident les praticiens et les décideurs de santé à faire des choix en fonction des critères d'efficacité, de sécurité, du retentissement sur la qualité de vie et des coûts associés à la prise en charge.

Actuellement, les traitements disponibles ne concernent que les formes dites exsudatives de la maladie (il n'existe pas actuellement de traitement spécifique pour les formes atrophiques).

De plus, les traitements s'adressent surtout aux complications de la maladie lorsque la vision est déjà altérée.

Le traitement de la DMLA est un enjeu capital en termes de santé publique.

De nombreux espoirs reposent sur les nouvelles technologies et sur les thérapeutiques à visée préventive.

Un traitement préventif est difficile à proposer et seuls des conseils hygiéno diététique issues des grandes études épidémiologiques peuvent être prodigués. Cette partie sera développée dans le 2^{ème} axe de cette thèse.

3.1 La photocoagulation laser

Les lasers utilisés pour la photocoagulation de la rétine émettent un rayonnement d'une énergie suffisante pour provoquer une réaction thermique intense mais très localisée,

entraînant une coagulation des tissus après une brûlure localisée ^{[25], [26]}. Le milieu actif d'un laser est soit un gaz moléculaire ionisé (argon), soit un solide (YAG), soit un liquide.

Dans les années 70, le laser à argon conventionnel, de longueur d'onde émettant dans le bleu-vert, était très utilisé. Mais il a été suspecté de provoquer des effets indésirables non négligeables, à savoir des lésions de la rétine interne et des structures avoisinantes ^[27]. Le traitement s'est alors tourné vers les lasers dits monochromatiques comme le laser à argon vert et le laser à krypton rouge.

Le traitement direct au laser à argon vert ou krypton a été longtemps le seul traitement disponible des formes exsudatives de DMLA. Le but de ce traitement est de détruire les néovaisseaux en les brûlant pour empêcher leur extension et leur saignement. Mais le laser détruit aussi la rétine en regard des néovaisseaux. On comprend donc que seuls peuvent être traités de cette façon les néovaisseaux visibles situés en dehors de la zone maculaire.

Selon l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de Santé), la photocoagulation au laser reste la meilleure indication thérapeutique des formes exsudatives de DMLA avec néovaisseaux extra et juxtafovéolaires visibles.

L'extension en surface de la membrane est stoppée dans près de 50% des cas. ^[2]

Le traitement est pratiqué en ambulatoire. Le patient est assis face à l'appareil. La pupille est dilatée par instillation d'un collyre mydriatique. Après détermination du point de fixation du patient à la lampe à fente et anesthésie locale, la photocoagulation au laser est effectuée, avec une mise au point sur l'épithélium pigmentaire. Le diamètre moyen de l'impact est de 200 µm, sa durée d'exposition moyenne est de 0,5 seconde, la surface des néovaisseaux devant être traitée en entier en une seule séance, en débordant en zone saine de 100 à 150 µm. En raison du faible diamètre du faisceau laser, un grand nombre d'impacts confluents (plusieurs dizaines à plusieurs centaines) est nécessaire pour photocoaguler des néovaisseaux choroïdiens ^[28]. Le temps de traitement n'excède pas 15 à 20 minutes au total par séance. L'opérateur peut immédiatement observer la photocoagulation réalisée, visualisée par une petite tache blanc-grisâtre. Son efficacité est prouvée. L'élévation de température locale induite par le laser détruit le tissu dans la zone traitée. L'avantage est la destruction très précise des lésions, la possibilité de traitements multiples sans délai et le caractère quasi indolore de ce mode de traitement. Un inconvénient est la destruction complète, en même temps que la membrane néo-vasculaire, de tout le tissu rétinien exposé au laser.

3.1.1 Limites de la photocoagulation laser

Ce traitement ne s'adresse qu'aux lésions bien délimitées, de faible dimension, et en dehors de la zone toute centrale de la macula (fovéola).

En effet, en cas de succès de l'opération on note une cicatrice rétinienne avec scotome (zone noire du champ visuel), ce qui contre-indique l'utilisation du laser dans les formes rétrofovéolaires.

- En outre les effets indésirables observés peuvent être :
Immédiats : éblouissement persistant, douleur de faible intensité, malaise vagal.
Retardés : occlusion vasculaire, lésions de la rétine.
- De plus l'efficacité dépend de la longueur d'onde du laser utilisé, de l'âge du patient et de l'effet de diffraction lié à l'opalescence des milieux (cornée, cristallin, vitré).
- Enfin, la moitié des patients présentent une néovascularisation persistante ou récurrente consécutivement au traitement.

Au final, la photocoagulation au laser pourrait s'appliquer à environ 15% des patients atteints de DMLA exsudative.

3.2 La thermothérapie transpupillaire TTT

La Thermothérapie transpupillaire ou TTT est un traitement encore en cours d'évolution. Le principe du traitement est plus simple que la photothérapie. Cette technique utilise le laser et a pour objectif de provoquer une fibrose au niveau des membranes néovasculaires et de diminuer ainsi les phénomènes exsudatifs.

Elle utilise un laser à diode (810 nm) dont le rayonnement, proche de l'infrarouge, induit une faible hyperthermie tissulaire (environ 6°) sans injection de produit photo sensibilisant.

Elle serait applicable aux formes plus fréquentes de néovascularisation choroïdienne occulte rétrofovéolaire.

La thermothérapie transpupillaire utilise un laser à diodes qui émet un faisceau relativement large (d'un diamètre de 1 à 3 mm) et d'une longueur d'onde de 810 nm (proche des infrarouges), pendant une durée de 1 minute^[29]. Ce faisceau à l'origine d'un effet thermique qui induirait une fibrose progressive au niveau des membranes néovasculaires, et diminuerait les phénomènes d'exsudation.

Une étude de comparaison des traitements PDT (PhotoThérapie Dynamique) et TTT chez des

patients atteints de DMLA avec néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire a montré une équivalence d'efficacité après évaluation des critères : taille finale de lésion, activité, et acuité visuelle. [30]

Les limites de cette nouvelle technologie résidant dans le manque de données de la littérature et ne permettent pas un développement de manière fiable. Néanmoins, à ce jour une étude sur plusieurs centres utilisant ce traitement est actuellement en cours.

3.3 La photothérapie dynamique (PDT)

La thérapie photodynamique (PDT) a pour objectif de traiter les néovaisseaux sans endommager les tissus adjacents. Une seule substance (de la famille chimique des porphyrines) est actuellement commercialisée dans cette indication, en France comme en Europe et aux États-Unis, la vertéporfine (Visudyne®).

La photothérapie dynamique (PDT) est une technique de traitement au laser de la dégénérescence maculaire. Elle a été le traitement de référence des néovaisseaux entre 2000 et 2006. Ses indications ont diminué depuis l'arrivée des injections de Lucentis® (anti VEGF). La PDT consiste à injecter par perfusion dans la circulation une substance photosensibilisante (Visudyne®) qui va se fixer électivement sur les néovaisseaux que l'on photo-illumine ensuite pendant quelques secondes par un laser à diode pour les coaguler. Ce laser à diode, non thermique, est de très faible intensité donc inoffensif pour les tissus rétinien environnants. Cette technique est indiquée surtout s'il existe des néovaisseaux rétro-fovéolaires visibles c'est à dire si 3 conditions sont remplies (environ 5% des DMLA) :

- s'il existe des néovaisseaux,
- s'ils atteignent la fovea
- s'ils sont visibles.

La PDT permet de limiter la perte de vision à condition d'être pratiquée tôt. Les résultats sont meilleurs si les néovaisseaux ne sont pas trop étendus. Elle nécessite 3 à 4 séances la première année. La photothérapie dynamique peut être accompagnée par une injection intraoculaire dans le vitré de Triamcinolone qui a un effet bénéfique sur l'oedème maculaire et facilite l'action du laser ou par une injection d'anti VEGF. La PDT est une technique utilisée dans différentes spécialités : en cancérologie (traitement de tumeurs solides), en ophtalmologie (traitement de la DMLA).

Le développement d'agents photosensibilisants de seconde génération (vertéporfine) a permis

d'envisager son utilisation dans la DMLA.

3.3.1 Généralités sur la PDT

La photothérapie dynamique est basée sur l'utilisation d'agents photosensibilisants.

Ces derniers sont des molécules susceptibles d'être excitées par la capture d'un photon et de transférer cette énergie à un composé accepteur.

Les composés utilisés sont de structure tétrapyrrolique (dérivée de l'hème) et possèdent un large spectre d'absorption dans le domaine du visible (400-850 nm).

Sachant que la pénétration de la lumière dans les tissus dépend de la longueur d'onde, on choisira une lumière rouge qui atteindra plus profondément les tissus. ^[31]

3.3.2 La PDT dans le traitement de la DMLA

L'objectif est de traiter préférentiellement l'endothélium des néovaisseaux réiniens sans endommager les tissus adjacents.

Elle se déroule en 2 étapes:

-1^{ère} étape : injection en IV perfusion (10 min) d'une substance photosensibilisante, la vertéporfine ou Visudyne®.

Cette molécule lipophile (dérivée de la benzoporphyrine) se fixe électivement sur l'endothélium des néovaisseaux.

En effet, dans la circulation la vertéporfine forme des complexes avec les LDL (Low Density Lipoprotein). Ces derniers sont captés par les récepteurs aux LDL à la surface des cellules endothéliales qui voient leur expression augmentée lors du processus de néovascularisation.

Sa préparation sous forme liposomale permet d'augmenter sa solubilité et sa sélectivité aux LDL.

Les études pharmacocinétiques effectuées chez la souris ont rapporté :

- Une accumulation maximale 60 min après la perfusion dans les néovaisseaux ciblés,
- mais aussi dans le foie et la vésicule biliaire (20%),
- Dans le compartiment sanguin, la Visudyne® est liée aux lipoprotéines plasmatiques à 91% (et à 6% à l'albumine),
- La molécule sera peu métabolisée par des estérases hépatiques et plasmatiques,

- L'élimination principalement fécale sous forme inchangée suit un modèle bi-exponentiel ($t_{1/2} = 5-6h$).

La dose de Visudyne® cliniquement recommandée est de $6mg/m^2$ de surface corporelle.

En elle-même elle n'est pas cytotoxique, c'est uniquement sa photosensibilisation qui la rend active.

-2^{ème} étape : 15 minutes après l'injection IV, sous guidage angiographique, on irradie cette zone néovasculaire par un laser rouge à la longueur d'onde spécifique de 689nm pendant 83 secondes.

Ainsi, la Visudyne® est excitée par la lumière et en présence d'oxygène cela aboutit à la formation de radicaux libres (singulets d'O₂ transitoires). Ces derniers entraînent des lésions des structures cellulaires conduisant à la formation d'agrégats plaquettaires avec occlusion vasculaire locale : les néovaisseaux vont disparaître.

Visudyne®:

- Obtention de l'AMM en 2000
- Médicament réservé aux hôpitaux et aux collectivités(RH)
- Prescription sur ordonnance de médicament d'exception, restreinte aux spécialistes (PRS)

Son indication dans la DMLA est validée chez les patients présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire soit à prédominance visible, soit occulte.

En raison de son mécanisme d'action et de son métabolisme, un certain nombre de médicaments pourraient avoir un effet indésirable en cas d'association. Les anticalciques, la polymyxine B et les radiations ionisantes pourraient augmenter la fixation de la vertéporfine dans l'endothélium vasculaire.

Les autres médicaments photosensibilisants (cyclines, sulfonamides, phénothiazines, sulfamides hypoglycémiant, diurétiques thiazidiques, griséofulvine) pourraient augmenter le risque de réaction cutanée. Les molécules augmentant la production d'oxygène actif ou les antiradicaux libres (bêta-carotène, alcool éthylique, mannitol) pourraient diminuer l'activité de la vertéporfine. Les vasoconstricteurs et les antiplaquettaires pourraient diminuer l'activité de la vertéporfine ^[32].

3.3.2.1 Limites et contraintes de la PDT

Précautions d'emploi : Dans les 48h qui suivent l'injection, les patients doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux éclairages de forte intensité (port de lunettes de protection)

Les effets indésirables observés sont :

- Principalement oculaires : altération transitoire de la vision (baisse de l'acuité visuelle, altération du champ visuel).
- Systémiques : nausées, douleur lombaire, asthénie, prurit.
- Loco-régionaux : douleur et œdème au point d'injection.

Les contre-indications concernent les patients atteints de :

- Porphyrie ou d'insuffisance hépatique grave.
- Hypersensibilité à la molécule ou aux excipients.

Le renouvellement des séances 3 à 4 fois dans l'année est nécessaire (avec intervalle de 90 jours entre 2 séances)

Le résultat de la PDT permettrait surtout de diminuer la gravité de l'évolution plutôt que de récupérer des fonctions visuelles satisfaisantes. Peu de DMLA sont concernées par ce nouveau traitement. En conséquence, l'espoir des patients est bien souvent déçu par l'impossibilité du praticien de leur proposer une thérapeutique trop « médiatisée » et qui serait inadaptée à leur maladie.

3.3.3 La supplémentation de la PDT par du Kenacort® en IVT. ^[33]

Le Kenacort® ou Triamcinolone est classé dans les corticoïdes injectables à effet retard.

A l'origine, il est utilisé dans le traitement de l'œdème maculaire chez le diabétique de part son effet antioedémateux.

L'indication peut s'étendre aux complications œdémateuses des DMLA exsudatives.

Son injection dans le vitré, injection intra vitréenne (IVT), en supplémentation de la Visudyne® permettrait de diminuer la fréquence des injections par un processus antiangiogénique et antiprolifératif visant :

- L'oblitération des néovaisseaux.
- L'inhibition de leur prolifération (les corticostéroïdes inhibent les facteurs de croissance comme le VEGF).
- L'augmentation de leur régression

- La diminution de la fuite plasmatique des tissus néovasculaires (ils inhibent aussi les cytokines de l'inflammation : prostaglandines et leucotriènes)

La technique d'injection intravitréenne sera développée plus largement avec les anti-VEGF.

3.4 Les traitements chirurgicaux ^[34]

3.4.1 La chirurgie d'exérèse des membranes néovasculaires

La photocoagulation des néovaisseaux choroïdiens ayant montré ses limites sur le plan fonctionnel, l'idée de procéder à l'excision chirurgicale de la membrane sous-rétinienne a eu un succès important avec le développement de micro-instruments autorisant des manipulations dans l'espace sous rétinien par une petite rétinotomie.

Pourtant, dans une série initiale, qui portait sur des membranes néovasculaires d'étiologies variées, les plus mauvais résultats ont été obtenus chez les patients atteints de DMLA (12 % d'acuité visuelle égale ou supérieure à 20/100), les meilleurs résultats étant observés dans les situations où le développement néovasculaire s'effectue en avant d'un épithélium pigmentaire sain ^{[7][8]}.

En dehors du fait qu'au cours de la DMLA ces membranes fibrovasculaires se développent au niveau d'une macula remaniée, la taille de la cicatrice obtenue après exérèse chirurgicale est toujours plus large que l'image angiographique des néovaisseaux ^[9]. En effet, la membrane adhère à l'épithélium pigmentaire et aux photorécepteurs : son excision entraîne l'ablation de plaques importantes d'épithélium et de quelques cellules visuelles, agrandissant ainsi le scotome central. Ces données limitent donc les indications de cette méthode dont le taux de complications est faible mais le risque de récurrence par contre proche de celui de la photocoagulation (40 % à 2 ans).

3.4.2 La translocation maculaire rétinienne :

Elles consistent à déplacer la rétine neurosensorielle pour projeter les cônes fovéolaires sur une zone épithéliale saine. Elles nécessitent donc la création d'un décollement de rétine, la translocation étant obtenue par rotation de la rétine ou par déplacement de la paroi. Deux techniques s'opposent actuellement :

- La voie chirurgicale : la technique chirurgicale associe l'injection de tPA (« tissue plasminogen activator ») par une petite rétinotomie qui permet une liquéfaction de

l'hématome en 45 minutes et l'évacuation de ce dernier par aspiration ou extraction mécanique.

- L'injection intra-vitréenne de tPA-gaz suivie d'un positionnement : 25 à 50 mg de tPA dilués dans 0,1 ml de soluté isotonique sont injectés dans la cavité vitréenne, puis le lendemain 0,3 ml de C3F8 sont injectés. Le patient est ensuite positionné la tête face au sol pour entraîner le déplacement de l'hématome vers le bas, un contrôle angiographique est effectué à J10. Une photocoagulation, une chirurgie ou une abstention thérapeutique est ensuite décidée.

Des recherches expérimentales sur la souris sont en cours d'évaluation : greffes d'épithélium rétinien pigmentaire ERP (cellules autologues ou allogènes) et de rétine artificielle.

Les techniques de maculoplastie sont envisagées dans les formes avancées de DMLA, chez des patients non répondeurs aux anti-VEGF.

Malgré le recul actuel des indications chirurgicales dans le traitement des néovascularisations choroïdiennes de la DMLA, les complications peuvent être dramatiques pour ces méthodes, même si les résultats semblent prometteurs voire dans certains cas meilleurs que la photothérapie.

On pourrait schématiquement différencier aujourd'hui deux situations selon le stade évolutif de l'affection :

- La « phase aiguë », c'est-à-dire à la phase active de la prolifération vasculaire : le traitement sera plutôt médical. Il y a peu d'indications chirurgicales en urgence.
- La phase cicatricielle ou phase gliale : une « chirurgie réparatrice » peut se justifier lorsque la composante fibrogliale commence à devenir prédominante par rapport à la prolifération vasculaire, la photothérapie n'ayant aucune action sur la prolifération gliale.

La diversification des méthodes thérapeutiques permettra vraisemblablement dans l'avenir de faire un choix de combinaisons techniques selon le but espéré (stabilisation ou récupération visuelle).

3.5 La radiothérapie externe

L'idée de la radiothérapie n'est pas nouvelle. En irradiant très précisément la rétine, on espère entraîner un arrêt ou une diminution de la prolifération des néovaisseaux. La radiothérapie externe aurait un effet bénéfique sur la DMLA de part ses propriétés antiangiogéniques et anti-inflammatoires.

Elle utilise une irradiation soit par photons gamma ou électrons produits par un accélérateur linéaire, soit par protons produits par un cyclotron.

La radiothérapie externe repose sur l'hypothèse que les rayonnements ionisants pourraient avoir un effet antiprolifératif sur les cellules endothéliales vasculaires dont la croissance est à l'origine du développement des néovaisseaux choroïdiens. Selon cette théorie, la radiothérapie ralentirait la croissance des néovaisseaux, et provoquerait leur occlusion ^[35-39].

Cependant, la radiothérapie dans la DMLA ne peut être considérée comme un traitement d'efficacité démontrée, mais plutôt comme une voie de recherche clinique qui demande à être perfectionnée.

3.6 Traitements palliatifs : Rééducation orthoptique et aides visuelles

Les progrès dans les techniques de réadaptation Basse Vision ont permis une meilleure prise en charge du patient atteint de DMLA.

Ces techniques ont pour but de développer et d'utiliser au mieux les capacités visuelles fonctionnelles restantes.

La finalité est de permettre au patient de conserver le plus longtemps possible son autonomie malgré le développement de la pathologie parfois très invalidant (ne plus pouvoir lire, écrire, ou reconnaître des visages).

L'efficacité et la réussite dépendent fortement de la motivation du patient.

Idéalement, la DMLA devrait nécessiter une prise en charge pluridisciplinaire ^[40] comprenant :

- ophtalmologiste,
- orthoptiste (rééducation basse vision),
- opticien (lunettes très puissante, loupes),
- ergothérapeute (apprendre à se diriger et s'orienter),
- mais aussi un psychologue, une assistante sociale étant donné le retentissement émotionnel à l'annonce de cette atteinte visuelle incurable (perte du travail, perte d'autonomie et dépendance des personnes âgées...)

3.7 Les Traitements anti VEGF (traitement dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial)

Cette classe thérapeutique dans le traitement de la DMLA est la plus récente car les premières molécules ont obtenu leur mise sur le marché en 2006 dans le traitement de la DMLA

exsudative. Par conséquent ce sont les thérapies les plus efficaces pour limiter l'évolution de la néovascularisation. Les anti VEGF sont de véritables chimiothérapies intravitréennes et constituent une réelle avancée pour ces pathologies.

Il existe actuellement 3 grandes molécules anti VEGF utilisées, toutes ces molécules ont une cible commune, le VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor).

3.7.1 Le rôle du VEGF dans l'angiogénèse

Il existe 6 types de protéines VEGF différentes : le VEGF-A, B, C, D, E et le VEGF placentaire. Ces 6 types ont des fonctions différentes, ainsi le VEGF-C est impliqué dans la lymphangiogénèse.

Nous avons vu qu'une néoangiogénèse entraînant des néovaisseaux est à l'origine de la DMLA, il est donc intéressant d'inhiber celle-ci. Cela se fait notamment grâce aux inhibiteurs du VEGF-A quasi spécifique de l'angiogénèse. En effet le VEGF-A est reconnu comme molécule clé dans le développement de la DMLA humide, puisqu'elle stimule la croissance des nouveaux vaisseaux.

Les molécules de VEGF-A se fixent sur 2 types de récepteurs de surface : FLT1 (ou VEGF-R1) et FLT2 (ou VEGF-R2), ainsi que sur un corécepteur : le NRP1. Ce sont des récepteurs à activité tyrosine kinase situés à la surface des cellules endothéliales.

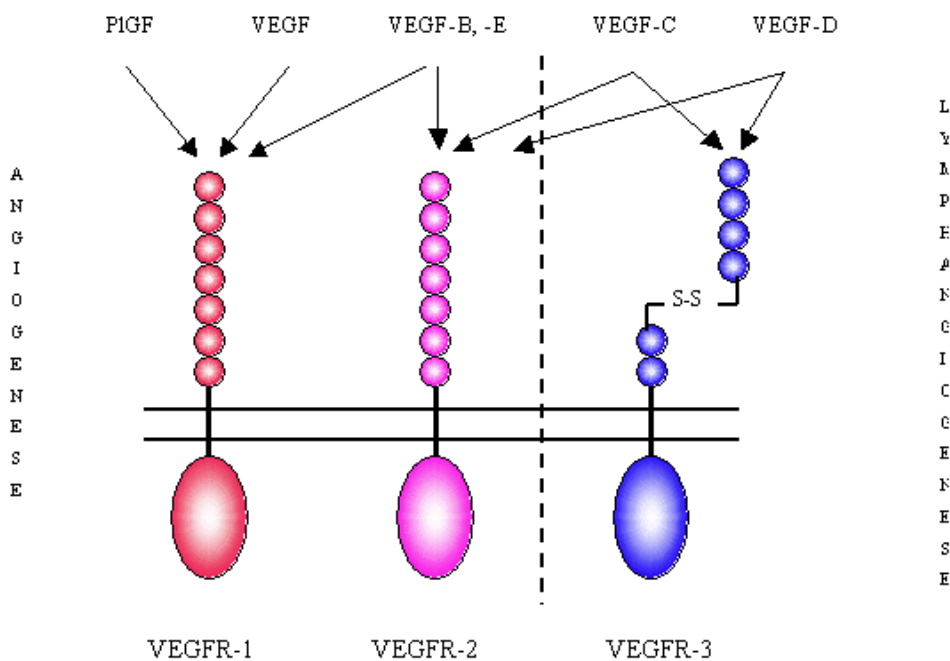


Figure 19 : représentation des 3 types de récepteurs aux VEGF

(Source : www.unilim.fr)

La fixation du VEGF conduit à l'autophosphorylation des récepteurs, il s'en suit une cascade de mécanismes qui aboutira au déclenchement du processus angiogénique : migration et prolifération des cellules endothéliales permettant la formation des vaisseaux sanguins.

Dans la DMLA c'est la surexpression de VEGF qui conduit au développement anarchique de néovaisseaux. Le VEGF-A est presque spécifique de l'angiogénèse c'est donc sur celui-ci qu'il faut agir. Le VEGF-A est une glycoprotéine qui existe sous 4 isoformes de 121, 165, 189, et 206 acides aminés, il intervient de façon physiologique dans l'embryogénèse, la formation endochondrale des os, l'angiogénèse ovarienne ainsi que la cicatrisation [41,42]. De plus, il est aussi le facteur clé de la survie (il prévient l'apoptose), la migration, et la croissance des cellules endothéliales [43, 44].

La connaissance du rôle du VEGF-A dans la néoangiogénèse a permis de créer un nouveau type de traitement: les anti-VEGF-A encore appelés anti-VEGF.

3.7.2 L'aptamer anti-VEGF : Macugen®



Figure 20 : présentation de Macugen®

(Source : www.pec-imagestock.com)

Selon un article paru dans le New England journal of Medecine, le Macugen est le premier médicament pour traiter la cause sous jacente de la DMLA. Le médicament arrête la formation des néovaisseaux sanguins qui détruisent tôt ou tard la vision centrale. Un aptamer est un acide nucléique ou un peptide qui se lie spécifiquement à une molécule cible. Les aptamers sont soit d'origine naturelle, soit d'origine synthétique.

Ils sont sélectionnés grâce à leur haute affinité pour leur molécule cible.

Le Macugen® ou Pegaptanib sodique est un aptamer ARN dirigé spécifiquement contre le VEGF-A165, l'isoforme responsable de néovascularisation choroïdienne et de la perméabilité vasculaire observée dans la DMLA.

Les aptamers sont synthétisés in vitro afin de lier des cibles moléculaires variables : protéines, acides nucléiques, cellules, tissus ou organes.

Le Pegaptanib (Macugen®) est un aptamer ARN de 28 nucléotides lié à deux chaînes de polyéthylène glycol.

Il a été développé pour se lier avec une haute affinité à l'isoforme 165 du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) extracellulaire et inhibe ainsi l'activité biologique de ce facteur de croissance endothélial vasculaire.

Cette liaison est possible grâce à une analogie de conformation tridimensionnelle entre la molécule d'aptamer et sa cible. [45]

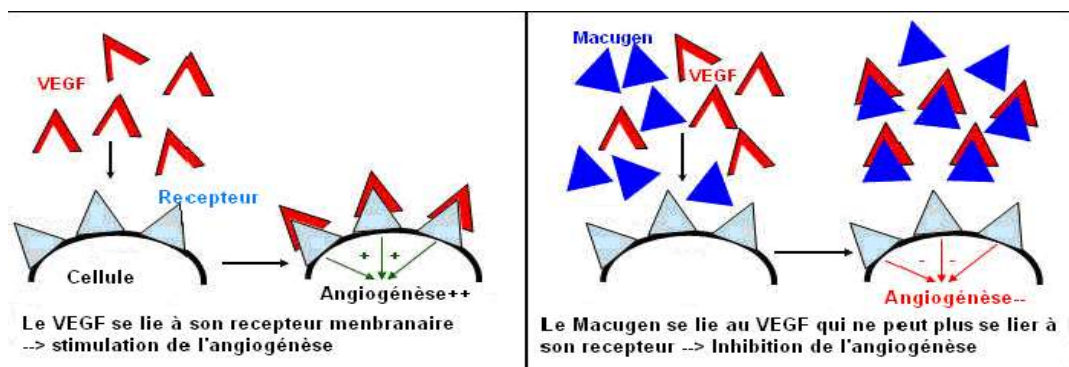


Figure 21 : mécanisme d'action du Macugen

(Source : www.agingeye.net)

La spécialité Macugen® a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché européenne le 31 janvier 2006 dans le traitement de la forme néovasculaire de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Elle se présente sous la forme d'une solution injectable pour usage unique et intravitréen strict de l'œil atteint.

La dose recommandée est de 0,3 mg par injection, administrée toutes les six semaines (9 injections par an).

La solution injectable doit être contrôlée visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de changement de coloration.

La procédure d'injection doit être réalisée en conditions d'asepsie, incluant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile et la possibilité d'effectuer une paracentèse stérile (opération chirurgicale consistant à faire écouler le liquide qui entraîne une surpression).

Les antécédents médicaux du patient relatifs aux réactions d'hypersensibilité doivent être

attentivement évalués avant de procéder à l'administration intravitréenne.

Une anesthésie appropriée et un antibiotique local à large spectre doivent être administrés avant l'injection.

Après l'injection, des élévations transitoires de la pression intraoculaire ont été observées chez les patients traités par Macugen®. Par conséquent, la perfusion de la tête du nerf optique ainsi que la pression intraoculaire doivent être surveillées.

De plus, les risques d'endophtalmie liés à la procédure doivent être étroitement surveillés chez les patients dans les deux semaines suivant l'injection. Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie doit être signalé sans délai.

Après l'injection, des hémorragies intravitréennes peuvent survenir immédiatement (le jour de l'injection) ou de façon retardée.

3.7.3 Les anticorps anti VEGF

Ce sont des anticorps monoclonaux (Acm) c'est-à-dire des anticorps dont les extrémités variables sont capables de reconnaître un seul motif moléculaire antigénique.

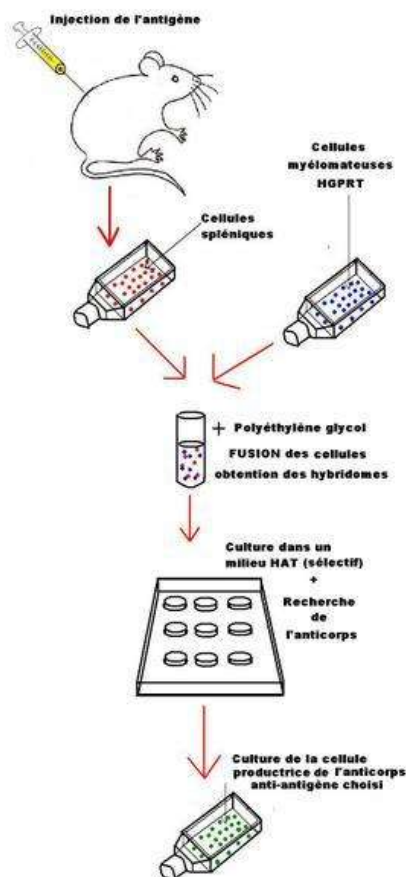


Figure 22 : Schéma de synthèse des anticorps monoclonaux

(Sources : www.biotechnologie.over-blog.com)

L'antigène (Ag) d'intérêt est injecté dans un rongeur. Celui-ci s'immunise, en fabriquant des lymphocytes B qui produisent des anticorps dirigés contre l'Ag injecté.

Les lymphocytes B producteurs d'Ac sont prélevés et fusionnés avec des cellules cancéreuses en présence de polyéthylène glycol (inducteur de fusion cellulaire) pour former des hybridomes. Ces cellules mixtes possèdent la propriété de se multiplier et de sécréter les anticorps recherchés. Il est ainsi possible d'obtenir une grande quantité d'anticorps dirigés contre un même antigène.

Les Anticorps monoclonaux proviennent des rongeurs, du fait de leur origine, l'utilisation de ces molécules chez l'homme provoque une réaction immunitaire qui va les éliminer rapidement : apparition d'Anticorps humains anti-anticorps de souris. De plus, ils se fixeront difficilement sur les membranes des cellules effectrices du système immunitaire humain par leur extrémité constante. Il faut donc les rendre plus proches des Ac humains.

Pour ce faire on récupère dans les lymphocytes B de souris les ARNm codant les régions variables de l'anticorps monoclonal, dans les cellules humaines les ARNm codant les régions constantes des IgG humaines. On effectue une RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain reaction) pour obtenir des fragments d'ADN en grande quantité puis on introduit les gènes murins (région variable) et humains (région conservée) dans un phage vecteur. Puis le phage sera introduit dans des cellules appropriées à l'expression des gènes du vecteur. Habituellement le vecteur est un bactériophage que l'on peut introduire chez *E.Coli*.

Cependant dans la synthèse des anticorps anti-VEGF les phages vecteurs sont introduits dans des cellules d'organismes vivants comme les cellules d'ovaires de hamsters chinois. En effet les IgG à usage thérapeutique sont des protéines complexes qui nécessitent la machinerie enzymatique d'une cellule d'organisme supérieur au cours de leur maturation protéique.

3.7.3.1 Ranibizumab : Lucentis®

Le Ranibizumab commercialisé sous le nom de spécialité Lucentis® est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé spécifiquement contre l'isoforme A des VEGF.

Le Ranibizumab dérive du même précurseur monoclonal que le Bevacizumab que nous

verrons juste après (le Bevacizumab étant un anticorps intégral).



Figure 23 : présentation du Lucentis ®

(Source :www.bioethicsbytes.files.wordpress.com)

Ce fragment d'anticorps correspond au tiers de l'anticorps dont il provient, il présente une affinité accrue, et sa petite taille (48 kDa) lui permet de passer plus rapidement à travers les différentes couches constituant la rétine, après l'injection intra vitréenne.

Il se fixe alors sur le VEGF A et inhibe son activité biologique. ^{[46] [47]}

Lors de son administration dans le vitrée, le Ranibizumab prévient la perte de la vision et améliore l'acuité visuelle avec peu d'effets indésirables.

En effet, il semblerait qu'une injection mensuelle de 0,3 ou 0,5 mg stoppe la croissance des néovaisseaux, réduise les fuites capillaires et pour 1/3 à 1/4 des patients améliore l'acuité visuelle.

Ce traitement représente une avancée substantielle contre une cause majeure de cécité. ^[46]

Le laboratoire NOVARTIS a annoncé l'approbation du Ranibizumab dans le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age par la FDA (American Food and Drug Administration) le 30 juin 2006.

De plus le Lucentis® a reçu un avis favorable pour l'obtention d'une AMM dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA, avis émis le 16 novembre 2006.

Le Ranibizumab a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA au stade de néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire chez les patients pour lesquels il n'existait pas d'alternative thérapeutique appropriée. Cette ATU

de cohorte a été délivrée grâce aux résultats favorables mis en avant lors des différentes études cliniques.

Depuis le 22 janvier 2007, le Ranibizumab bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

Le Lucentis® se présente sous forme d'une solution injectable de 0,3 ml à la concentration de 10 mg/ mL pour injection intra-vitréenne exclusivement, nécessitant les mêmes conditions d'asepsie que l'administration du Macugen®.

La dose recommandée est de 0,5 mg, soit une injection intravitréenne de 0,05 ml tous les mois. Le Lucentis® appartient à la liste I des substances vénéneuses.

Il est soumis à prescription hospitalière et à prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. ^[48]

Le Ranibizumab représente une alternative intéressante dans le traitement de la DMLA exsudative mais est onéreux.

3.7.3.2 Bevacizumab : Avastin®

C'est un Anticorps monoclonal humanisé de 149 kDa inhibant toutes les isoformes du VEGF-A ainsi que ses produits de dégradation actifs ^[49].

L'Avastin® est indiqué dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique en association avec 5-fluorouracile/ acide folinique, avec ou sans irinotécan, cependant il est largement utilisé pour soigner la forme néovasculaire de la DMLA.

Dans cette indication le bevacizumab inhibe le VEGF afin de réduire la vascularisation et la croissance tumorale.

L'Avastin® est sur liste I réservé aux hôpitaux, il se présente sous forme de flacon contenant une suspension de concentration égale à 25 mg /ml de bevacizumab.

Il est administré par voie intraveineuse (IV) à la dose de 5 mg/kg tous les 14 jours. Du fait de son administration IV, il entraîne de nombreux effets indésirables fréquents pour certains d'entre eux (hypertension artérielle, anorexie, stomatite, asthénie, fièvre, douleurs diverses, constipation, hémorragie rectale.)

Il est utilisé hors-AMM dans la DMLA pour ses propriétés anti-VEGF.



Figure 24 : Présentation de l'Avastin ®

(Source : www.myvisiontest.com)

De nombreux médicaments par voie générale ont également été proposés dans le traitement de la DMLA : médicaments à visée vasculaire (vasodilatateurs et anti-ischémiques, « vasculoprotecteurs », dérivés de l'ergot, antiagrégants plaquettaires). En France, aucun de ces traitements n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement spécifique de la DMLA.

3.8 Conclusion sur les traitements de la DMLA

Les techniques de laser et PDT ont été validées, cependant, elles ne permettent qu'une diminution de l'évolution de la maladie sans rétablir l'acuité visuelle.

L'avancée thérapeutique est venue de nouvelles molécules anti-angiogéniques (les anti-VEGF) qui améliorent le pronostic des patients en terme de vision.

Le traitement au laser, quand il est possible, ne fait que stabiliser l'acuité visuelle, dans les meilleurs cas, au degré atteint et limiter la perte de la vision centrale. D'où l'importance de la mise en évidence précoce des symptômes et donc du traitement précoce. Il est donc important d'apprendre aux patients atteints de DMLA, ou présentant simplement des remaniements maculaires liés à l'âge, à s'auto-surveiller une à deux fois par semaine en regardant une grille d'Amsler, munis de leur correction de près, en cachant alternativement un œil puis l'autre, et de consulter en urgence en cas d'apparition ou de modifications des déformations. A un stade plus évolué, le patient décrit très bien la survenue d'une tache centrale qui se superpose à ce qu'il regarde alors qu'il voit latéralement. Naturellement, il va alors tourner les yeux vers ce qu'il aperçoit et la tache suit, masquant donc les visages, les écrits, le nom des rues, la couleur des feux de circulation.

Les anti-VGEF sont aujourd'hui le traitement de référence des néovaisseaux. Il consiste à injecter dans le vitré des substances antiangiogéniques (anti-VGEF) inhibant la formation des néo-vaisseaux (Lucentis®, Macugen®, Avastin®). Ce traitement est d'autant plus efficace qu'il a été entrepris tôt avant que l'atteinte rétinienne ne devienne irréversible. Il est important d'insister sur la précocité du traitement qui doit être effectué le plus tôt possible pour préserver le maximum de fonction visuelle. Dans ce cas il existe une stabilisation dans 70-75% des cas ou une amélioration de la vision dans 20% des cas. Les 5-10% restants sont considérés comme non-répondeurs au traitement. Ce traitement peut être utilisé seul ou en association avec un traitement au laser par PDT. Cependant les récurrences des néovaisseaux sont fréquentes et nécessitent donc de nouvelles injections.

Dans les formes très évoluées, la rééducation orthoptique basse vision est un moyen capital d'aider le patient. Elle peut permettre au patient de mieux utiliser les zones de la macula laissées indemnes par la maladie entraînant une amélioration des actes de la vie courante et la conservation de l'autonomie malgré le handicap visuel. Menée en étroite collaboration entre l'ophtalmologiste, l'orthoptiste et un opticien spécialisé, elle permet d'aider le patient à « voir autrement » et de tirer le meilleur parti des aides visuelles.

Les aides optiques visuelles permettent d'agrandir l'image rétinienne et d'améliorer les conditions d'éclairage. Au mieux une fonction de lecture et d'écriture peut être redonnée. Dans les cas moins favorables, la vie quotidienne du patient peut souvent être améliorée par l'acquisition d'une gestion de son handicap et une meilleure autonomie. Mais cette rééducation requiert le savoir-faire du thérapeute et des efforts de la part du patient, et le principal facteur limitant est souvent lié à son état général, sa motivation et à sa capacité de coopération et de concentration.

Dans les cas très évolués peuvent être tentées des interventions chirurgicales nouvelles d'excision des néovaisseaux ou de translocation maculaire limitée visant à déplacer la rétine pour que les néovaisseaux se trouvent en position excentrée par rapport à la zone visuelle (la fovea) et deviennent accessibles à un traitement par laser. Il s'agit d'une chirurgie lourde, difficile, longue, à fort taux de complications, aux résultats aléatoires, réservée à un nombre réduit de patients.

Cependant les différents traitements cités ne concernent que les formes exsudatives de la maladie (soit 20% des formes de DMLA) laissant tous les autres stades de la DMLA sans recours.

Plus la DMLA est diagnostiquée précocement plus son suivi permet d'envisager les thérapeutiques appropriées ou de retarder son évolution.

Dans cette optique une autre thérapeutique s'est développée. La prévention hygiéno diététique qui prend de plus en plus de place dans la prise en charge de la DMLA.

Cette prévention met l'accent sur une supplémentation nutritionnelle, contrôlée par les ophtalmologistes, basée sur la publication d'études à grandes échelles, menées sur plusieurs années, surtout aux États unis, chez des patients atteint de DMLA.

Cette prise en charge nutritionnelle vise à retarder au maximum l'évolution de la DMLA et notamment retarder au maximum les formes évolutives de la DMLA, notamment les formes atrophiques pour lesquelles il n'y a actuellement aucun traitement approprié.

Ainsi, nous aborderons dans notre deuxième partie l'étude de cette prise en charge nutritionnelle dans la DMLA ainsi que les études scientifiques qui s'y rapportent et ensuite nous verrons quelques conseils nutritionnels pratiques faciles à mettre en œuvre par les patients.

2ème PARTIE :
PRISE EN CHARGE
NUTRITIONNELLE DANS LA
DEGENERESCENCE
MACULAIRE LIEE A L'AGE
(DMLA)

La physiopathologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est actuellement perçue comme le résultat d'une moindre capacité de l'épithélium pigmentaire à épurer les déchets produits par le métabolisme des photorécepteurs ^[50]. Cette notion est la base d'une prise en charge de la DMLA préventive à l'aide de considération hygiéno-diététique.

1. LA PREVENTION HYGIENO DIETETIQUE

Si au cours des années 2000 les nouveautés thérapeutiques concernant la DMLA ont été représentées par l'avènement de la thérapie photodynamique PDT, et des anti VEGF, les prochaines années pourrait bien être caractérisées par des progrès liés à la prévention et notamment à la diététique.

Le rapport de l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Study) ^[51], étude réalisée par le National Eye Institute afin d'évaluer l'intérêt d'un apport à doses importantes d'antioxydant (Vitamines C, E, Bêta-carotène et zinc) sur l'évolution d'une DMLA et sur l'acuité visuelle chez 3557 patients de 55 à 80 ans pendant un suivi moyen de 6,3 ans. Les résultats de cette étude AREDS ont mis en évidence l'implication du stress oxydatif dans la pathogénie de la DMLA et l'intérêt d'un cocktail de micronutriments antioxydants à doses supranutritionnelles dans le but d'obtenir un effet thérapeutique. Cette utilisation de doses supranutritionnelles dans le but d'obtenir un effet thérapeutique correspond au concept d'« alicaments » qui peut s'opposer au concept de doses nutritionnelles. En effet, l'apport par ces « alicaments » de quantité pharmacologiques d'antioxydant pourrait amener des effets secondaires non négligeables comme l'ont démontré certaines études et méta analyse. De plus, les résultats positifs obtenus en ophtalmologie lors des études LAST ^[52] et SU.VI.MAX ^[53] va également dans le sens de supplémentation à doses modérées, compatibles avec l'alimentation. ^[54]

Différents facteurs favorisent l'apparition d'une DMLA et peuvent bénéficier d'une prévention tels que :

- **le soleil** : l'exposition prolongée aux UV sans protection oculaire augmente le risque par 2 voire 3. En effet la phototoxicité est un des facteurs de risque les plus important. La toxicité de la lumière entrainerait un stress oxydant et la production de radicaux libres au niveau des articles externes des photorécepteurs. Ces radicaux libres et différent facteurs nutritionnels aboutissant à une carence en oligo élément sont impliqués dans ce processus physiopathologique. ^[50]

Les épaissements localisés par l'accumulation de ces débris, les drüsen, gênent les

échanges métaboliques entre chorio capillaire et épithélium pigmentaire aboutissant au développement d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

- **Le tabac** ^[55,56]: les fumeurs présentent un risque 3 fois plus élevé de DMLA que les non-fumeurs et sont également susceptibles de développer la maladie 10 ans plus tôt. Rappelons que le tabagisme serait à l'origine de 20% des causes de cécité chez les plus de 50 ans.
- **Les troubles circulatoires** : un des facteurs de risque est l'athérosclérose. En effet, la formation de plaques athéromateuses sur la paroi des vaisseaux choroïdiens nuit à l'irrigation sanguine rétinienne.

De plus ces différents facteurs pourraient avoir un rôle déclenchant en présence d'une prédisposition génétique et de l'âge.

Il est conseillé de réaliser un examen préventif :

- chez les 50-65 ans : tous les 2 à 5 ans sans facteur de risque et idéalement une fois par an en cas d'antécédents familiaux.
- chez les + de 65 ans : une fois par an.

Ces éléments liés au développement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge et pouvant bénéficier d'action de suivi et de prévention se fondent sur des éléments métaboliques. Ces notions sont appuyées par des résultats favorables d'importantes études cliniques.

1.1 La prise en charge nutritionnelle dans la DMLA

Rappelons que le métabolisme du corps humain est un ensemble de réactions composées de deux grands axes que sont le catabolisme et l'anabolisme. Le catabolisme fait intervenir des processus de dégradation afin de mettre à disposition de l'organisme les glucides, lipides et acides aminés nécessaires à l'anabolisme qui permet la synthèse des macromolécules constitutives de l'organisme.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est le résultat d'une multitude de facteurs à la fois génétiques et environnementaux. Cette dégénérescence semblerait être le résultat d'un déséquilibre métabolique aboutissant à un processus inflammatoire au niveau de la rétine à l'origine de cette pathologie.

La prise en charge nutritionnelle du vieillissement rétinien se compose de quatre grands éléments:

- Les pigments maculaires comme la lutéine et la zéaxanthine,
- Les acides gras oméga-3 polyinsaturés à longue chaîne comme le DHA,
- Les antioxydants comme la vitamine C, E, le zinc,
- Un autre élément devient de plus en plus important, ce sont les vitamines du groupe B.

1.1.1 Les Pigments maculaires

Le pigment maculaire (PM) a été identifié dès 1782. C'est son aspect en « tache jaune » ou « macula lutea » qui expliquerait l'origine du mot macula. Le rôle dans l'absorption de la lumière bleue et la protection contre les rayons ultraviolets d'une part, et la réduction des aberrations chromatiques d'autre part, est connu depuis 1866. Cependant, sa constitution biochimique exacte et sa distribution spatiale précise ne sont connues que depuis les années 1985. On sait aujourd'hui qu'il exerce également une action anti-oxydante majeure au niveau rétinien. Le pigment maculaire est d'origine purement alimentaire. En effet, ses principaux constituants, la lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes xanthophylles qui ne peuvent être synthétisés de novo par l'organisme. Lutéine et zéaxanthine sont des isomères du carotène mais ne sont pas des précurseurs de la vitamine A. Ils sont contenus dans la rétine notamment au niveau de la macula au sein des fibres de Henlé. [57, 58, 59]

Il existe environ 600 caroténoïdes dont 15 à 20 sont présents dans le sérum et seulement 2 dans la rétine, ce sont la lutéine et la zéaxanthine.

Ces caroténoïdes sont transportés par les lipoprotéines LDL et HDL et se retrouvent en forte concentration au niveau de la macula.

La lutéine et la zéaxanthine ont la propriété d'absorber la lumière bleue ce qui protège la macula contre cette lumière bleue qui lui est nocive.

Les pigments au niveau de la macula ont un rôle également de piègeurs d'espèces oxygénées réactives, ce sont donc des éléments ayant un rôle anti-oxydant puissant en protégeant les phospho-lipides membranaires notamment les phospho-lipides membranaires des segments externes des photorécepteurs.

En effet les segments externes des photorécepteurs se renouvellent très rapidement en 10 jours environ [60]. Ces segments externes nécessitent donc une fluidité importante apportée par les phospholipides membranaire contenant des acides gras polyinsaturés comme le DHA.

Au centre de la fovéa la densité de pigment maculaire peut varier de 4 à 10 fois selon les individus.

Ainsi 50 à 94 % de la lumière incidente peut être absorbée par la lutéine et la zéaxanthine suivant la densité plus ou moins importante de pigments maculaires au sein de la fovéa.

La tache jaune de la macula est considérée comme un filtre de lumière de courte longueur d'onde ^[61] comme la lumière bleue afin de permettre une meilleure résolution de la vision ^[62]. Plus récemment, les effets de la filtration ont été considérés comme une protection contre les effets néfastes de la lumière bleue au niveau de la rétine ^[63,64] ou encore les caroténoïdes permettent de protéger la rétine indirectement en piégeant les radicaux libres et autres singulet d'oxygène ^[65,66]. Les caroténoïdes de la rétine permettent également d'augmenter les communications cellulaires via les gaps jonction ^[67]. Les meilleures sources alimentaires de caroténoïdes sont généralement les légumes verts (choux vert frisé, épinards, brocolis) et les fruits jaunes/rouges, les carottes sont la source principale de bêta-caroténoïdes et les tomates de lycopène, ainsi que le maïs et les oeufs ^[68]. La zéaxanthine est retrouvée en quantité majoritaire dans quelques légumes alors que les autres contiennent principalement de la lutéine et/ou des bêta carotène. Ainsi il n'est pas étonnant que les apports nutritionnels en zéaxanthine soient plus faibles que ceux de la lutéine. D'autre part la stéréoisomérisation respective de la lutéine et de la zéaxanthine (deux molécules, possédant la même formule semi-développée, mais qui ont un arrangement différent dans l'espace), retrouvée au niveau de la rétine, indique bien une origine alimentaire car cette configuration est identique à celle retrouvée dans l'alimentation d'origine végétale ^[69,70]. La situation est différente pour l'un des stéréoisomères de la zéaxanthine retrouvé dans la rétine, la méso zéaxanthine. En effet la conformation rétinienne est différente de celle présente dans les aliments suggérant une métabolisation de ce composé au niveau de la rétine.

Les apports de zéaxanthine par l'alimentation via les fruits et légumes riches en zéaxanthine sont moins importants que les apports en lutéine. Il en résulte une concentration en zéaxanthine jusqu'à 7 fois moins importante que celle de la lutéine dans le sérum avec une différence ne descendant pas à moins de 2 à 3 fois ^[71].

Pourtant la rétine semble concentrer la zéaxanthine dans le centre de la macula où le ratio lutéine/zéaxanthine totale est de 0,7 ^[72].

Ainsi, la question est de savoir comment les caroténoïdes de la rétine sont sélectionnés parmi près de 50 caroténoïdes différents dans l'alimentation et près de 20 caroténoïdes dans le sang et comment ils sont transportés au niveau de la rétine.

Parmi ces questions nous pouvons apporter les réponses suivantes. L'absorption gastro-intestinale des caroténoïdes possède quelques caractéristiques ^[73] :

- l'absorption gastro-intestinale de caroténoïdes diminue avec l'augmentation de la concentration de caroténoïdes disponible.

- La présence de certains caroténoïdes inhiberait l'absorption d'autres caroténoïdes ^[74], cet argument n'est pas encore complètement admis.
- L'alimentation doit contenir un minimum de matière grasse afin de permettre la formation de micelles étant donné que les cellules des muqueuses intestinales absorbent les caroténoïdes à partir de micelles lipidiques ^[75].

Le premier intérêt concerne les concentrations de lutéine et zéaxanthine par rapport aux autres caroténoïdes et les effets que peuvent avoir certains de ces caroténoïdes sur d'autres.

Certaines analyses menées sur des solutions de caroténoïdes dérivés d'algues ^[76] ont montré que les concentrations en lutéine et zéaxanthine étaient respectivement 14 fois et 4 fois supérieures au niveau des chylomicrons par rapport à leurs concentrations au niveau du sérum. Dans le même temps les concentrations des autres caroténoïdes restaient identiques voire inférieures. Ces résultats mettent en avant l'absorption préférentielle de la lutéine et de la zéaxanthine au sein des chylomicrons même en présence de bêta carotène en forte concentration. ^[71]

En plus de ce mécanisme d'absorption préférentielle de la lutéine et de la zéaxanthine au sein des chylomicrons lors de l'absorption gastro intestinale du bol alimentaire, il convient d'aborder le mécanisme d'apport au niveau de la rétine de ces caroténoïdes spécifiques.

La différence de concentration dans le sérum entre lutéine et zéaxanthine peut être importante en faveur de la lutéine du fait des différences de concentration de ces composants dans les divers aliments. Cependant au centre de la macula le ratio lutéine / zéaxanthine Totale passe à 0,7 indiquant une concentration plus importante en zéaxanthine à ce niveau de la macula. Le ratio s'inverse en périphérie de la macula où il est de 1,9 ^[77] la lutéine redevenant le caroténoïde majoritaire, ce qui correspond à peu près aux différences minimum de concentration de zéaxanthine et lutéine dans le sérum ^[78]. Ainsi la distribution de zéaxanthine au niveau de la rétine est corrélée avec la distribution des photorécepteurs de type cône. Ces derniers ayant une densité plus importante au centre de la macula et décroissant rapidement vers l'extérieur.

La lutéine et la zéaxanthine parviennent à la rétine dans des concentrations proportionnelles à celles du sérum, via le transport par des « binding protein » médiée au niveau de la rétine par les fibres de tubulines de la couche de fibre de Henlé de la fovéa. Cela permet de stabiliser la lutéine et la zéaxanthine au niveau de la fovéa.

Ensuite une enzyme spécifique des cônes converti la lutéine en méso zéaxanthine par migration d'une double liaison, permettant ainsi une concentration en zéaxanthine totale plus importante au centre de la macula.

D'autres facteurs influençant la disponibilité et l'accumulation de lutéine et zéaxanthine au niveau de la rétine, expliquent les différences individuelles de concentration de ces pigments au niveau maculaire.

En effet, selon la littérature il existerait une variation de concentration de pigment maculaire pouvant aller de 4 à 10 fois selon les individus. En effet il a été montré des différences significatives de densité chez les jumeaux homozygotes ^[79].

Les différents éléments pouvant influencer ces concentrations seraient le sexe ^[80], la couleur des yeux ^[81], le régime alimentaire ^[82], le tabagisme ^[83]. L'âge ne serait pas un facteur différenciant en termes de concentration de lutéine et zéaxanthine au sein de la macula entre 3 et 95 ans ^[84]. Ces différences n'ont pas été corrélées avec les concentrations plasmatiques ou avec les apports alimentaires de caroténoïdes ou de graisses. Ces constatations indiqueraient l'intervention également de facteurs héréditaires. Toutes ces données nous ont donc montré qu'il y a des différences individuelles de densité de pigments maculaires et de distribution spatiale de lutéine et zéaxanthine.

1.1.1.1 Rôle des pigments maculaires

Le rôle des caroténoïdes maculaires tient principalement à leur caractéristique de former une tâche jaune au centre de la rétine, permettant ainsi l'absorption la lumière bleue possédant une haute énergie ainsi que leur propriété d'antioxydant commun aux principaux caroténoïdes. Ces deux propriétés permettant de limiter le risque de maculopathie liée à l'âge.

1.1.1.1.1 Filtration de la lumière bleue

Les rayons lumineux incidents au niveau de l'œil humain sont filtrés par différents tissus situés en avant de la rétine.

La cornée absorbe en partie les UV B et le cristallin les UV A laissant passer la lumière bleue. La lumière bleue peut être néfaste pour la rétine. L'exposition prolongée à la lumière bleue (400-520 nm) entraîne des dysfonctions de la barrière hémato-rétinienne de l'épithélium pigmentaire 30 fois plus important que l'exposition à la lumière blanche ^[85]. Ainsi la lipofuscine s'accumulant avec l'âge dans l'épithélium pigmentaire rétinien augmente la sensibilité à la lumière bleue ^[86]. La coloration jaune des pigments maculaires, lutéine et zéaxanthine permet d'absorber ces longueurs d'ondes et de prévenir les effets délétères de la lumière bleue ^[87] amenant certains à qualifier le pigment maculaire de « verre solaire naturel ».

1.1.1.1.2 Action antioxydante

Les rayons lumineux peuvent induire des effets également via la photo-oxydation et les effets thermiques entraînant des lésions de la rétine aiguës et chroniques. L'absorption des longueurs d'ondes courtes des lumières bleues favorise la formation de radicaux libres ou de molécules oxygénées actives comme les superoxydes d'oxygène ou radical hydroxyle. Les radicaux libres vont ainsi réagir avec les acides gras polyinsaturés et provoquer ce qu'on appelle la peroxydation lipidique. Ces acides gras rentrant dans la composition des membranes de cellules et notamment les segments externes des photorécepteurs de la rétine, les radicaux libres interagissent avec ces derniers et les détruisent ^[88].

Les caroténoïdes comme la lutéine et la zéaxanthine présents au niveau de la rétine vont ainsi pouvoir piéger les radicaux libres et protéger les photorécepteurs de la rétine de l'oxydation. Cette activité serait liée en partie à la présence de nombreuses doubles liaisons et de radicaux hydroxyles au sein de la lutéine et de la zéaxanthine.

Ces deux propriétés des caroténoïdes rétinien que sont la lutéine et la zéaxanthine, permettent de protéger la rétine maculaire des effets néfastes de la lumière bleue, en absorbant les rayons incidents de faibles longueurs d'ondes, et en protégeant les cellules rétinien de l'oxydation par des molécules actives comme les radicaux libres. Cette protection permet ainsi de prévenir et de limiter un des facteurs de risque majeur d'apparition de la DMLA qu'est l'exposition aux rayons lumineux.

1.1.1.2 Données épidémiologiques

Dès 1992, la Eye Disease Case Control Study ^[89] rapporte que le taux sérique de caroténoïdes est inversement corrélé au risque de DMLA. Des résultats supplémentaires de cette étude montrent qu'une alimentation plus riche en caroténoïdes est associée à un risque plus faible jusqu'à 43% de DMLA. ^[90] Cependant ces résultats ne sont pas confirmés par l'ensemble des études. ^{[91], [92]}

Une explication possible pour ces résultats apparemment discordant serait que ce lien soit modulé par d'autres facteurs comme l'âge et la race.

Signalons que ces données confirment la diminution du risque de développement de DMLA en cas de taux sérique élevé de lutéine et de zéaxanthine. Par ailleurs, certains facteurs de risques suspectés pour la DMLA semblent associés à une baisse de la densité du pigment maculaire.

Il y aurait ainsi un lien entre :

- le tabagisme et une baisse de la densité du pigment maculaire ^[93]
- un iris clair et une baisse de la densité de pigment maculaire ^[94]

Par contre, cette densité ne paraît pas diminuer avec l'âge selon les données les plus récentes. ^{[95], [96]}

1.1.1.3 Les études d'intervention

L'étude LAST (Lutein Antioxidant Supplementation Trial) avec 90 patients suivi pendant 12 mois est la principale étude ayant démontrée une réelle amélioration visuelles essentielles chez des patients atteints de DMLA après traitement par 10 mg / jour de lutéine combiné ou non à un cocktail antioxydant. ^[97]

Cette étude comprenait trois groupes. Deux groupes comprenant de la lutéine seule ou de la lutéine et des antioxydants et un groupe placebo. Les groupes prenant de la lutéine (10 mg/jour) ont vu une augmentation de la densité de pigment maculaire et une amélioration de leur fonction visuelle significative. Ces données ont été confirmées en 2007 par l'étude LAST II ^[98]. Cette dernière étude a montré que chez ces patients la densité de pigment maculaire augmentait avec une supplémentation et diminuait en l'absence de supplémentation.

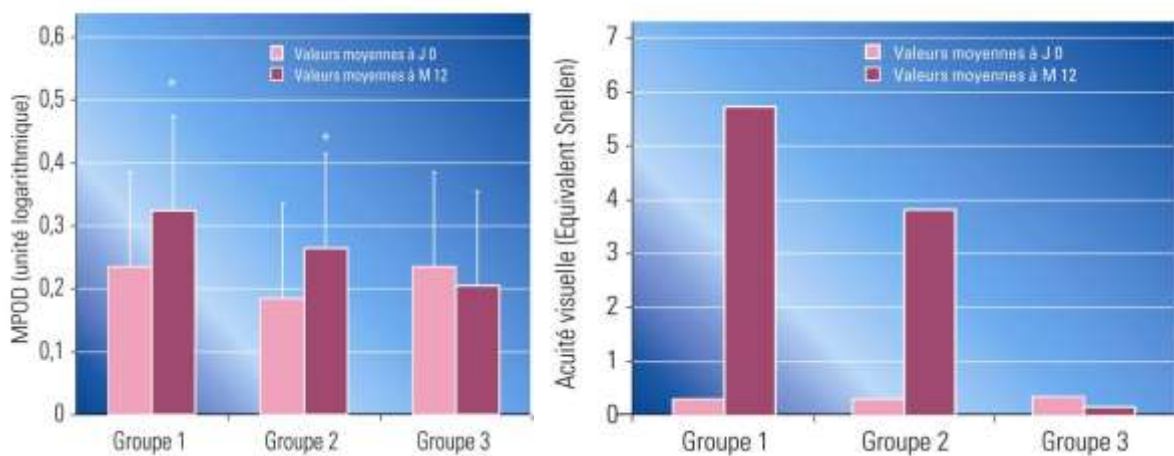


Figure 25 : Résultats étude LAST ^[97]

Ces conclusions sont cependant limitées par l'absence de définitions précises de stade de DMLA atrophique étudié, l'absence d'imagerie rétinienne, le nombre relativement limité de patients et leur prépondérance masculine (96%).

Cependant, le rôle protecteur et bénéfique du pigment maculaire sur la fonction visuelle semble aujourd'hui bien établi. De nombreuses données donnent à penser que ce rôle s'exerce aussi sur l'évolution de la DMLA. L'intérêt d'un complément de lutéine et zéaxanthine à but

thérapeutique ou préventif dans la DMLA n'est pas encore totalement démontré. Par ailleurs, l'analyse de l'effet d'une supplémentation sur la densité de pigment maculaire est limitée par la multitude de paramètres semblant intervenir ainsi que par l'absence de techniques simples, fiables et reproductibles pour la mesure de cette densité en pratique clinique courante. Ainsi pour valider ces résultats il conviendrait d'effectuer un suivi sur une large série de patients dans le cadre d'une étude prospective, randomisée prenant en compte la densité du pigment maculaire, mais aussi les autres facteurs de risques de développement d'une DMLA.

En attendant, un régime alimentaire riche en sources de lutéine et zéaxanthine peut déjà être proposé aux patients présentant des signes de DMLA, notamment dans la forme atrophique où la thérapeutique actuelle reste limitée.

D'autres facteurs nutritionnels pourraient intervenir, comme les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne, que nous allons décrire, exerçant un effet protecteur au niveau rétinien.

1.1.2 Les acides gras polyinsaturés oméga-3

De nombreux travaux ont été effectués concernant le rôle des lipides au cours de la DMLA. Chez l'animal, un régime riche en graisses saturées induit la formation de dépôts au niveau de la membrane de Bruch donnant un aspect similaire aux dépôts observés chez l'homme ^[99], ^[100], ^[101].

Chez l'homme, plusieurs lignes d'arguments convergent pour mettre en évidence le rôle des lipides dans la DMLA.

Sur le plan génétique, le principal facteur impliqué dans la DMLA exsudative avec drusen, le gène de l'apolipoprotéine E, est un gène de transport des lipides. Il est impliqué dans le transport des lipides sanguins, et également dans le transport des lipides au niveau de la rétine. Dans la population générale, les individus porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'apoE ont un risque relatif d'être atteints de DMLA exsudative avec drusen diminué par 4,8 ^[102].

Les études histologiques de Bird et Pauleikhoff ^[103] et de Dithmar et collaborateurs ^[99] s'accordent sur l'importance de l'accumulation des débris lipidiques au niveau de la membrane de Bruch lors des stades initiaux de la DMLA.

Enfin, des études épidémiologiques ont démontré que le risque relatif de DMLA était multiplié par 4 chez les individus hypercholestérolémiques et par 1,7 chez les individus hypertriglycéridémiques.

Un des systèmes de défense de la rétine est représenté par le remplacement continu des disques des articles externes des photorécepteurs qui représentent la partie la plus sensible à la lumière. Les disques, synthétisés par le photorécepteur, évoluent en vieillissant de la partie interne de l'empilement vers la partie externe, près de l'épithélium pigmentaire (EP).^{[104], [105]}

Les disques les plus anciens sont phagocytés par l'épithélium pigmentaire et le segment externe de chaque photorécepteur est renouvelé en 10 jours environ.

Les produits de dégradation sont ensuite éliminés par la circulation choroïdienne.^{[106], [107]}

L'intégrité de la rétine repose donc en partie sur la capacité de l'épithélium pigmentaire à digérer les segments externes des photorécepteurs, et sur la capacité à éliminer les déchets vers la circulation choroïdienne^{[108] [109] [110]}. L'équilibre d'apports entre acides gras oméga-3 et acides gras oméga-6 influencerait le bon fonctionnement de ce renouvellement.

L'accumulation de débris sous l'épithélium pigmentaire diminue les échanges entre la choriocapillaire, l'épithélium pigmentaire et les photorécepteurs, ce qui est un facteur de stress oxydatif au niveau de la rétine.

Le rôle bénéfique de ces acides gras est reconnu dans les pathologies cardiovasculaires, mais également dans les pathologies inflammatoires systémiques^{[111] [112] [113]} et dans les pathologies neuro-cognitives^{[112] [113] [114]}.

Plusieurs mécanismes interviendraient pour expliquer ces propriétés. Tout d'abord, comme nous allons le voir, les acides gras polyinsaturés oméga-3 entrent en compétition avec l'acide arachidonique et régulent la production des eicosanoïdes. Ces acides gras diminuent ainsi la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.^[115] De cette façon, les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont susceptibles de diminuer les lésions inflammatoires survenant au cours de certaines pathologies. Les acides gras oméga-3 sont aussi capables de modifier la composition et la perméabilité membranaire, ainsi que la distribution des récepteurs protéiques membranaires. Ces acides gras modifient également la biodisponibilité des lipides membranaires impliqués dans les voies de transmission intracellulaire. Enfin, les oméga-3 modulent la production de NO (Nitric Oxide) par les macrophages. Ces mécanismes pourraient contribuer à expliquer les effets bénéfiques de ces acides gras et notamment du DHA au niveau du système nerveux central^{[116] [117] [118] [119] [120]}.

En effet, les acides gras ont des rôles multiples dans le fonctionnement et la régulation de l'organisme ce qui pourrait expliquer leurs différents rôles dans la survenue d'une DMLA. Les acides gras ont notamment les rôles suivants :

- Rôle énergétique : catabolisme et stockage (réserve d'énergie).
- Rôle de structure:
 - Composants des membranes lipidiques (plasmiques et internes),
 - L'insaturation des lipides assure la fluidité des membranes.
- Rôle de Transport : Trans membranaire et transport des vitamines vers le sang.
- Rôle de Précurseurs : Des acides biliaires (Aide à la digestion), Hormones stéroïdiennes, Eicosanoïdes (Inflammation, Allergie, Equilibre thrombose/ Hémorragie).

Les Acides gras polyinsaturés assurent un rôle structurel. Ce rôle structurel est important notamment dans le maintien de la fluidité et de l'étanchéité des membranes, et des neuromédiateurs. En effet les acides gras polyinsaturés sont des composants des membranes plasmiques cellulaires et des membranes internes, et ils sont responsables, grâce à leurs doubles liaisons, de la fluidité de ces membranes.

Les acides gras polyinsaturés jouent également un rôle de précurseurs en particulier pour les prostaglandines, les leucotriènes et les dérivés hydroxylés.

Les acides gras polyinsaturés sont dits acides gras essentiels, car non synthétisables par l'homme et doivent par conséquent être apportés par l'alimentation.

Il existe deux familles d'acides gras polyinsaturés essentiels notées respectivement n-6 et n-3 (ou oméga-6 et oméga-3) sans transformation métabolique de l'une à l'autre et sans substitution fonctionnelle de l'une à l'autre.

Le précurseur de chaque famille est :

- L'acide linoléique pour la série n-6 (LA : C₁₈ 2n-6), il se compose de 18 atomes de carbones avec deux doubles liaisons. La 1ère double liaison se trouve entre les carbones 6 et 7 et la deuxième double liaison se trouve entre les carbones 9 et 10 par rapport à la fonction CH₃ terminale.
- L'acide alpha linoléique pour la série n-3 (ALA : C₁₈ 3n-3), il est composé également de 18 atomes de carbone, contient 3 doubles liaisons et la 1ère double liaison se trouve entre le 3ème et le 4ème carbone par rapport à la fonction CH₃ terminale.

Les acides gras possédant plus de 18 atomes de carbone sont dits acides gras polyinsaturés à longue chaîne.

Ces deux familles d'acides gras polyinsaturés existent sous deux formes : CIS et TRANS.

- La forme CIS : à chaque double liaison la molécule prend une forme en V
- La forme TRANS : acides gras rangés en série, forme linéaire, non physiologique

La forme TRANS : acides gras rangés en série, forme linéaire, non physiologique rend la membrane rigide et les échanges sont figés. La forme CIS est la forme physiologique.

Concernant le métabolisme des acides gras polyinsaturés, l'apport alimentaire des précurseurs des 2 grandes familles d'acides gras déclenche un double système enzymatique qui fabrique des dérivés de ces deux précurseurs indispensables au bon fonctionnement du corps.

Certains d'entre eux sont eux mêmes précurseurs d'eicosanoïdes, en particulier des prostaglandines de type 1,2, et 3.

Le LA (oméga 6) et l'ALA (oméga 3) apportés par l'alimentation vont donc subir l'action de deux enzymes: Les désaturases et les élongases

- Les désaturases ($\Delta 6$ et $\Delta 5$) augmentent le nombre de doubles liaisons de l'acide gras.
- Les élongases qui allongent la molécule en augmentant le nombre d'atomes de carbone.

Exemples:

L'acide linoléique (LA) noté C18 : $2n-6$ devient sous l'action de la $\Delta 6$ désaturase C18 $3n-6$, Le LA devient l'acide gamma linoléique (GLA).

Le GLA C18 $3n-6$ subit l'action de l'élongase et devient C20 $3n-6$, l'Acide DihomoGamma Linoléique (DGLA).

Les désaturases sont activées par le Zinc, le Magnésium et la vitamine B6 et B8. Les élongases sont activées par le Manganèse.

Ainsi la famille d'acides gras polyinsaturés oméga 6 part du LA apporté par l'alimentation, et va subir des transformations enzymatiques via l'élongase et la désaturase. Ces transformations vont permettre l'apparition de plusieurs précurseurs important pour l'organisme comme :

Le DGLA précurseurs des prostaglandines de type 1 et l'acide arachidonique précurseur des prostaglandines de type 2.

Pour la famille d'acides gras polyinsaturés oméga 3, le départ se fait par l'apport alimentaire de l'ALA (acide alpha linoléique), ce dernier va subir les actions de l'élongase et de la désaturase pour permettre la formation d'autres précurseurs important comme l'EPA (acide éicosapentaénoïque), précurseurs des prostaglandines de type 3 (PgE3) et surtout le DHA jouant un rôle important au niveau de la rétine.

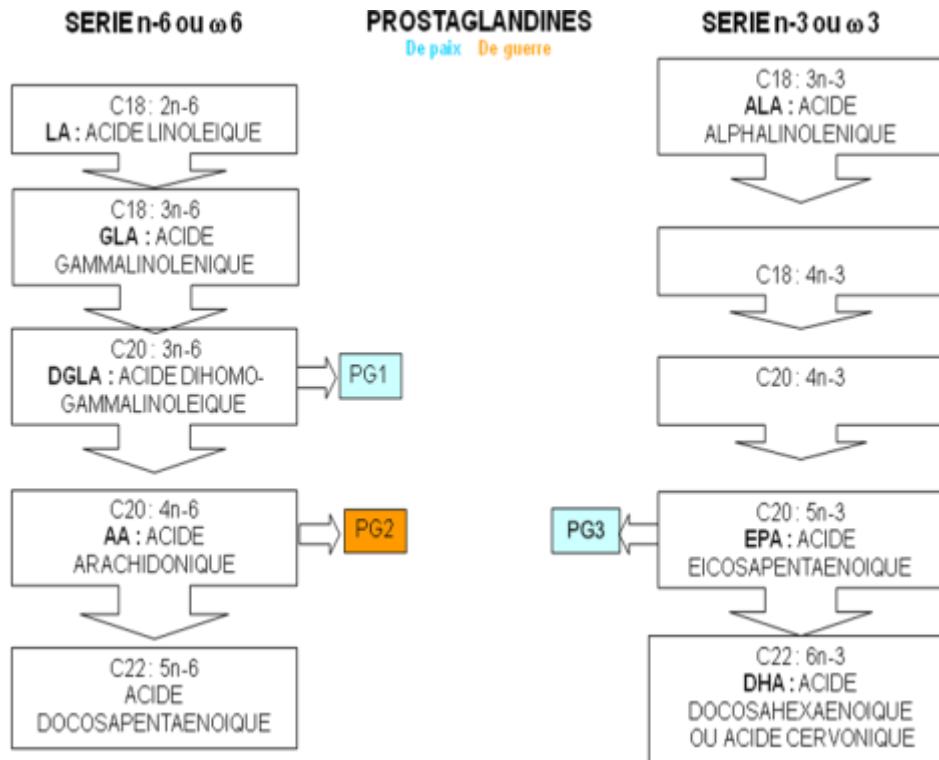


Figure 26 : métabolisme des acides gras polyinsaturés oméga-3 et oméga-6

Les prostaglandines sont des médiateurs intervenant dans les processus de l'inflammation de l'organisme. Les prostaglandines de type 1 et 3 (PGE1 et PGE3) sont des prostaglandines dite de paix, car elles favorisent la protection cardiovasculaire, l'immuno modulation et ont une action anti inflammatoire et anti allergique. De plus la PGE1 peut réguler les PGE2 qui sont des prostaglandines pro inflammatoires et proagrégantes. Il faut souligner que les habitudes alimentaires des pays développés apportent des acides gras directement sous la forme d'acide arachidonique, notamment retrouvés dans les huiles de fritures. Cet apport en excès d'acide arachidonique favorise la synthèse de PGE2 et donc favorise les réactions pro inflammatoires dans l'organisme. Il apparaît donc important d'apporter à l'organisme des quantités de DGLA, d'EPA et DHA en quantité efficace afin de réguler la synthèse des prostaglandines et de réduire l'acide arachidonique directement apporté par les huiles de fritures.

Nous détaillons ci-dessous les différents rôles des acides gras en rapport avec leurs prostaglandines :

LA, GLA, DGLA et PGE 1 : Rôles

- Anti-inflammatoire et immuno- modulateur.
- Action SNC.
- Régulation Hormonale.

- Élasticité des tissus cutanés.
- Régulations sécrétions salivaires et lacrymales.
- Action cardiovasculaire.

Acide Arachidonique et PGE 2 : Rôles

- Pro inflammatoire et pro agrégant.

ALA, EPA et DHA et PGE 3 : Rôles

- Protection cardiovasculaire (réduction triglycérides et cholestérol, anti agrégant, anti arythmique et favorise la microcirculation).
- Développement du cerveau et de la rétine (Actions du DHA).
- Modulation des phénomènes inflammatoires et allergiques.
- Souplesse, éclat, hydratation de la peau.

Ces données montrent l'importance d'apporter les acides gras polyinsaturés essentiels via une bonne alimentation afin de procurer à l'organisme les éléments nécessaires à son fonctionnement. Cependant il faut noter que les réactions métaboliques des acides gras polyinsaturés dépendent d'enzymes que sont l'élongase et la désaturase. Ces même enzymes interviennent aussi bien pour la cascade des oméga-6 que pour celle des oméga-3, il peut donc exister une compétition entre les deux séries, pouvant entraîner un déséquilibre dans la synthèse des précurseurs, c'est pour cela qu'il est conseillé de respecter un ratio idéal de consommation d'oméga-3 et d'oméga-6. Pour favoriser un bon fonctionnement de ces cascades métaboliques le ratio oméga 6/oméga 3 doit être égal à 4, en d'autre terme il faut apporter dans l'alimentation 4 fois plus d'oméga 6 que d'oméga 3.

Cette dernière notion est à nuancer. En effet, ce ratio pourra être adapté en fonction des habitudes alimentaires des individus. Actuellement dans les pays industrialisés, le ratio de consommation d'oméga-6/oméga-3 est estimé de 10/1 à 30/1 du fait de la présence abondante d'huiles de cuisson raffinées et de fritures contenant des taux important d'acide arachidonique [121]. D'autre part il faut noter que ce ratio optimum omega-3/omega-6 ainsi que la consommation de graisses saturées s'est fortement modifié au cours de l'évolution humaine et surtout ces dernières décennies, probablement du fait de l'industrialisation, comme le montre la courbe ci-dessous et il est intéressant de remarquer que les apports alimentaires en acides gras polyinsaturés oméga-3 ont été inversement corrélés à l'apparition de la DMLA [122], [123].

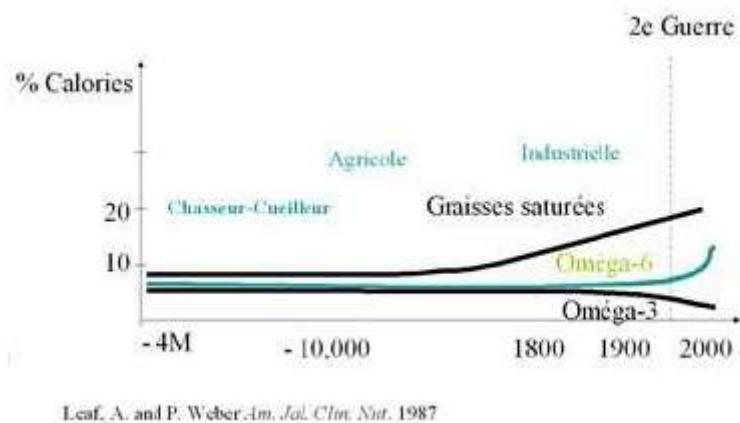


Figure 27 : Evolution alimentaire de consommation omega 6 / omega 3

(Sources : www.isodisnatura.fr)

Comme nous l'avons vu, l'acide arachidonique est précurseur de prostaglandines de type 2 (PGE2) favorisant les réactions inflammatoires et pro agrégantes plaquettaires.

Quand le ratio est déséquilibré en faveur d'oméga 6 et notamment d'acide arachidonique, il est important de l'équilibrer soit en diminuant la consommation d'oméga 6 (acide arachidonique) soit en augmentant la consommation d'oméga 3.

Les carences en acides gras polyinsaturés peuvent avoir de nombreuses conséquences et ces dernières sont variables selon les âges.

Sujet jeune :

- Déficience ou fragilité immunitaire (allergies, infections ORL).
- Troubles du comportement (Irritabilité, vulnérabilité).

Sujet mature :

- Troubles liés aux dysfonctionnements des hormones stéroïdiennes (troubles de la menstruation, cutanés, capillaires.).
- Troubles du comportement (états dépressifs).
- Troubles cardio vasculaires.
- Problèmes cutanés (sécheresse, manque de souplesse).

Sujet vieillissant :

- Les dysfonctionnements des désaturases et des élongases font baisser la production des PGE 1 et PGE 3, en revanche l'acide arachidonique reste toujours apporté de manière excessive par l'alimentation.
- Tableau clinique dégénératif : hypertension artérielle, diabète, insuffisance veineuse, rhumatismes, troubles de la vision, dégénérescence cérébrale et rétinienne.

Concernant l'action des acides gras polyinsaturés au niveau de la rétine, le DHA, issue de la famille des acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga-3 est l'acide gras polyinsaturé retrouvé en plus grande quantité au sein de la rétine ^[124]. Nous allons donc étudier l'implication du DHA en particulier au niveau de la rétine.

1.1.2.1 DHA et rétine :

Le rôle protecteur du DHA vis-à-vis de la DMLA interviendrait par plusieurs mécanismes :

- Le DHA, un rôle fondamental dans la vision

Le DHA existe à de fortes concentrations dans les photorécepteurs de l'œil et représente jusqu'à 50% des phospholipides des bâtonnets qui jouent un rôle fondamental dans la transmission visuelle via la rhodopsine.

- DHA un effet protecteur de la rétine

Le DHA joue plusieurs rôles important dans le mécanisme de protection de la rétine :

- Rôle sur l'activité de la métarhodopsine
- Anti-apoptotique :
- Anti-oxydant
- Augmente l'activité de la lipase acide lysosomiale

Le DHA facilite, en effet, la régénération de la rhodopsine, molécule impliqué dans la transmission de l'information visuelle, au niveau du couple épithélium pigmentaire/photorécepteur et joue un rôle important dans la création d'un milieu lipidique adapté aux changements conformationnels d'une autre molécule de transmission de l'information visuelle, la métarhodopsine II, régulant ainsi son activité ^[125]. Le DHA a donc plusieurs propriétés démontrées sur la rétine : un rôle structurel de maintien de la balance lipidique des segments externes des photorécepteurs, une action anti-apoptotique, anti-oxydante et une augmentation de l'activité mitochondriale ^{[126] [127] [128] [129] [130] [131] [132] [133] [134] [135]}.

Comme nous l'avons vu les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont des précurseurs d'eicosanoïdes, le DHA libéré des membranes peut également servir de précurseur métabolique d'une autre famille de médiateurs lipidiques appelés docosanoïdes ^[136]. Parmi ces derniers, il a été identifié un composé di-hydroxylé dérivant de l'action de la 15-lipoxygénase sur le DHA, appelé le 10,17-docosatriène. Ce nouveau médiateur régulerait la survie neuronale par ses propriétés antiapoptotiques et anti-inflammatoire, lesquelles ont été

notamment mises en évidence dans le cerveau et dans les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine [137,138].

Le DHA jouerait aussi un rôle indirect via la modulation de la synthèse d'une classe de phospholipides membranaires riche en DHA, la phosphatidylsérine [139]. La phosphatidylsérine est connue pour son implication dans la régulation des protéines clés de plusieurs voies de signalisation comme les protéines kinases C. Des travaux ont permis de mettre en évidence la voie d'action du DHA sur la régulation d'un facteur pro-apoptotique, la caspase-3 [140]. Cette voie implique la translocation membranaire, via l'accumulation de la phosphatidylsérine, d'un facteur de signalisation qui permet d'inhiber la production de la caspase 3 et par conséquent de limiter la mort cellulaire par apoptose, ceci a surtout été démontré au niveau neuronal.

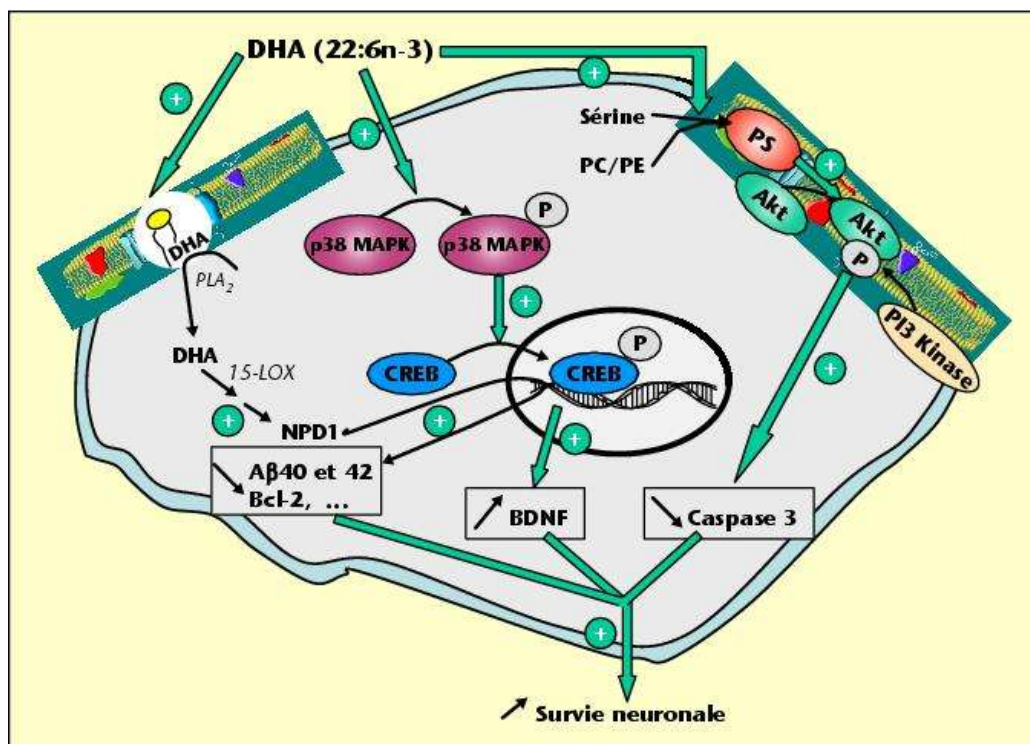


Figure 28 : Schéma des voies de signalisation dans les effets neuroprotecteurs du DHA

(Source : www.john-libbey-eurotext.fr)

Le DHA participe également à l'activation de lipase acide lysosomiale au niveau de la rétine. Des expérimentations réalisées sur des cellules de l'épithélium pigmentaire de singe ont montré que les acides gras de la famille des oméga-3 augmentent l'activité de la lipase acide lysosomiale. Cette enzyme joue un rôle fondamental dans l'hydrolyse et la dégradation des lipides intralysosomiaux des cellules de l'épithélium pigmentaire [141].

Ce rôle est très important dans le mécanisme du vieillissement rétinien et dans l'apparition

d'une maculopathie. En effet, les débris des segments externes des photorécepteurs se renouvellent tous les 10 jours. Cette digestion des débris va faciliter leur élimination et limiter leur accumulation au niveau de la membrane de Bruch ou de l'épithélium pigmentaire, car nous avons vu que l'accumulation de ces déchets peut aboutir à la formation de drûsen, eux même étant les premiers signes d'atteinte de la macula.

L'apport de DHA peut être augmenté en consommant notamment des poissons gras comme le thon, le saumon, les sardines ou encore les anchois qui sont les poissons les plus riches en oméga-3 DHA.

Ainsi plusieurs études ont montré les effets bénéfiques de l'apport d'oméga 3 dans la prise en charge de la DMLA, tant au niveau de la prévention que du traitement de stade précoce de la pathologie.

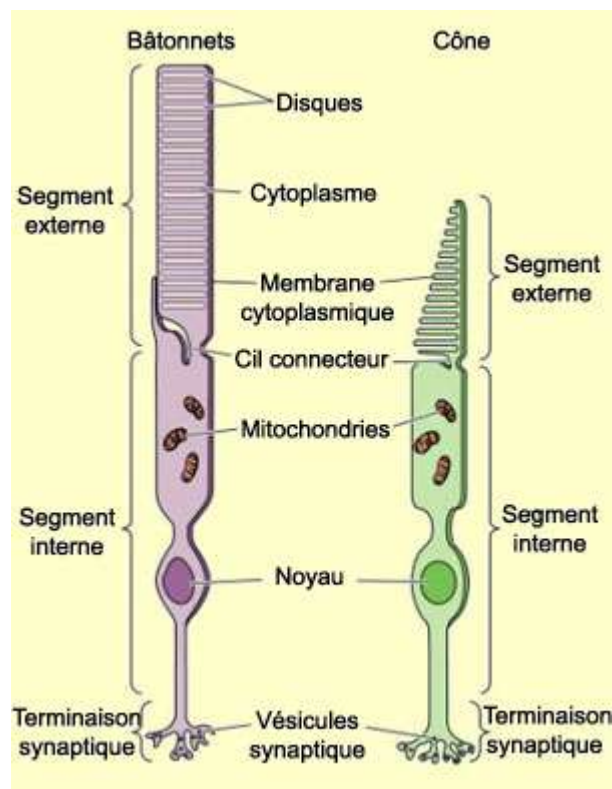


Figure 29 : représentation des photorécepteurs cônes et bâtonnets

(Source : www.lecerveau.mcgill.ca)

1.1.2.1 Les données épidémiologiques :

En ophtalmologie, ce sont d'abord des arguments épidémiologiques qui ont mis en évidence le rôle de ces acides gras. Par exemple, la fréquence des DMLA a longtemps été moindre chez

les Japonais, grands consommateurs de poissons comme le thon ou le saumon^{[142], [143]}. Les DMLA exsudatives des patients japonais sont le plus souvent des formes sans drusen^[142]. Aujourd'hui, alors que cette population reste peu mélangée mais que ses pratiques alimentaires se diversifient avec une diminution des consommations traditionnelles de poisson, la fréquence des DMLA au Japon est en augmentation. En Islande où la consommation de poisson est également très importante, les formes exsudatives avec drusen sont rares et les formes atrophiques prédominent.

Plus récemment, des études épidémiologiques indépendantes sont venues conforter ces études de populations. La première, une étude australienne via un questionnaire administré à 128 individus souligne qu'une consommation régulière de poisson induit une diminution significative du risque de DMLA^[123]. La seconde étude menée sur 349 patients et 504 témoins montre une augmentation du risque de DMLA exsudative parallèle à une consommation plus importante de graisses végétales, d'acides gras monoinsaturés (huile d'olive, huile de colza, graisse d'oie), d'acides gras polyinsaturés de type oméga-6 (huiles de soja, maïs, tournesol) et d'acide linoléique (chef de file de la famille des oméga-6). En revanche, une consommation plus élevée en oméga-3 (huiles de poissons) réduit le risque de DMLA exsudative, et ce d'autant plus que la consommation en oméga-6 est réduite. Dans une troisième étude portant sur 567 individus atteints de DMLA, la consommation en oméga-6 a été retrouvée corrélée à une augmentation du risque de DMLA et la consommation en oméga-3 corrélée à une diminution du risque de DMLA^[144]. Enfin, le groupe de l'AREDS a retrouvé une nette corrélation inverse entre consommation en oméga-3 et risque de DMLA exsudative. En affinant la recherche au DHA, le risque relatif est encore plus réduit^[145].

A noter également, huit études épidémiologiques indépendantes, basées sur des questionnaires alimentaires, ont toutes retrouvé une très nette relation inverse entre la consommation alimentaire en oméga-3 (plus particulièrement en DHA) et l'incidence de la DMLA^{[146], [147], [148], [149], [150], [151], [152], [153]}. En d'autres termes, une plus haute consommation en DHA aurait d'après ces études le potentiel de réduire de 30 à 50 % le risque de DMLA.

Une autre étude française a mise en évidence un taux de DHA nettement inférieur dans une population de patient présentant une DMLA comparativement au groupe placebo^[154]. Cette étude laissant supposer un lien de causalité entre la survenue d'une DMLA et la concentration en DHA dans l'organisme.

L'AREDS^[155] a montré, enfin, qu'une dose minimum de 190 mg / jour de DHA était nécessaire afin d'obtenir une dose protectrice.

1.1.2.2 Les études d'intervention :

La principale étude interventionnelle démontrant l'efficacité de l'apport de DHA chez des personnes atteintes de DMLA est une étude menée par Feher ^[156], pendant un an chez des patients présentant une DMLA débutante ou intermédiaire sans atrophie ni néovascularisation, correspondant aux stades 2 et 3 des critères de classification de la DMLA de l'AREDS.

- Stade 2 : petits drüsen multiples, altération de l'épithélium pigmentaire ou au moins un drüsen intermédiaire (63 à 14 micromètres).
- Stade 3 : drüsen intermédiaire ne touchant pas le centre de la macula ou au moins un grand drüsen (>125 micromètres).

L'étude de Feher est une étude randomisée, en double aveugle contre placebo. Les patients du groupe traité recevaient 320 mg de DHA, 460 mg EPA, 200 mg Acetyl-L-Carnitine, 20 mg Co-enzyme Q10.

Cette association DHA, EPA et Coenzyme Q10 a été choisie car l'efficacité des acides gras polyinsaturés oméga-3, principalement le DHA, sont bien établis dans la DMLA. Le coenzyme Q10 a également montré son efficacité, et son rôle antioxydant permet de protéger le DHA de la peroxydation et permettre ainsi une action renforcée de celui-ci.

Après un an, le groupe placebo a vu une augmentation de la surface des drüsen, alors que le groupe traité a vu lui une diminution de la surface des drüsen avec une moyenne de – 22% pour l'œil le moins atteint et -15 % pour l'œil le plus atteint. ^[156]

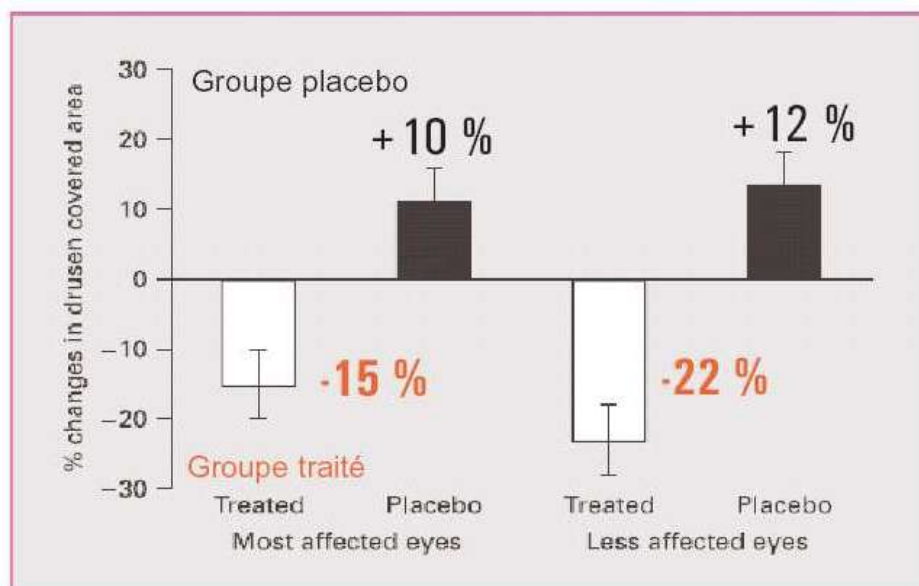
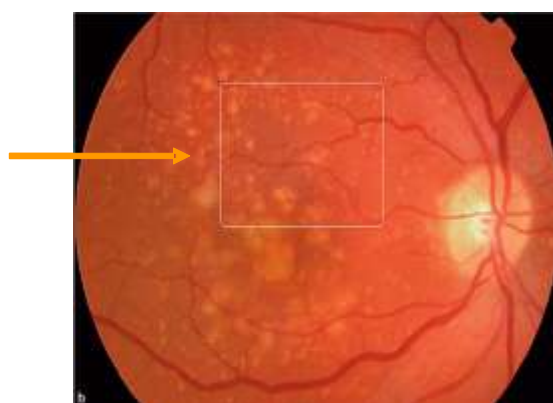


Figure 30 : Evolution de la surface des drusens après un an de prise en charge lors de l'étude Feher

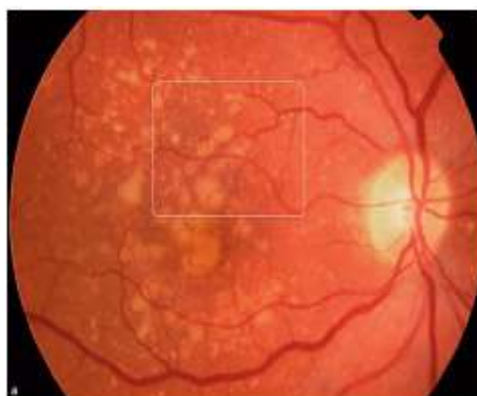
Source : Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schvöller M, Papale A, Balacco Gabrieli C – Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10 – Ophthalmologica, 2005 ; 219 : 154-66.

L'étude Feher montre ainsi que le DHA, EPA coenzymze Q10 peuvent avoir un effet bénéfique chez des patients atteint de DMLA précoces et aussi en termes de prévention comme le montre les résultats des études épidémiologiques.

Les clichés de fond d'œil ci-dessous mettent clairement en évidence la réduction de la taille des drüsen au niveau de la rétine après un an de traitement.



Après traitement



Avant traitement

Figure 31 : exemple d'évolution des drüsen présents au fond d'œil lors de l'étude feheravant et après traitement

Source : Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schvöller M, Papale A, Balacco Gabrieli C – Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10 – Ophthalmologica, 2005 ; 219 : 154-66.

Cependant les résultats de cette étude ne concernaient qu'un nombre limité de patients, les suppléments contenaient du DHA mais également de l'EPA et du coenzyme Q 10 dont les actions respectives sont reconnues vis-à-vis de la DMLA. Tout comme nous l'avons vu

précédemment concernant les pigments maculaires, afin de confirmer les effets bénéfiques du DHA à fortes doses en prévention de la DMLA, il faudrait établir un suivi sur une longue période, d'un grand nombre de patients et évaluer uniquement l'apport de DHA contre placebo.

Sur la base de ces études, plusieurs auteurs ont proposé l'administration d'une supplémentation en DHA lors de pathologies chroniques telles que les rétinites pigmentaires ou la DMLA ^[157], ^[158]. Une supplémentation en DHA aurait pour objectif au moins de modifier le ratio de consommation des acides gras oméga-6 par rapport aux oméga-3 qui est trop élevé dans les pays occidentaux comme nous l'avons montré. L'ambition d'une supplémentation en DHA au cours de ces pathologies chroniques serait de freiner leur évolution ^[158], ^[159]. Dans les études de la littérature, la posologie des supplémentations en DHA varie de l'ordre de 400 mg à 2 500 mg/jour (cette dernière posologie correspondant à une supplémentation mixte en EPA et DHA). La dose maximum tolérée d'une supplémentation en EPA + DHA serait de 300 mg/kg ^[160]. Les apports nutritionnels recommandés en DHA sont de 650 mg/j aux USA ^[161] alors qu'en France, les apports recommandés en acides gras oméga-3 sont de 500 mg dont 120 mg de DHA ^[162].

Une étude initiée à l'hôpital de Créteil (Nutritional AMD Treatment 1) a montré la stabilité des lésions de DMLA chez des patients bénéficiant d'un supplément en DHA ^[157].

Nous avons étudié les rôles des pigments maculaires et des acides gras omega 3 dans la DMLA, nous allons voir maintenant le rôle que les antioxydants peuvent jouer dans cette pathologie.

1.1.3 Les antioxydants

1.1.3.1 Définitions

Les antioxydants ont un rôle de protection de l'organisme vis-à-vis des radicaux libres en agissant par deux grands mécanismes. Les antioxydants peuvent piéger les radicaux libres et ainsi favoriser leur élimination par l'organisme, on les appelle alors « scavenger », ils peuvent également permettre une action maximale des défenses endogènes anti radicalaires.

Les radicaux libres (notés R°) sont des molécules possédant un électron non apparié.

Ces molécules sont hyperactives car en recherche permanente de partenaire afin de stabiliser

l'électron non apparié. Les radicaux libres peuvent ainsi réagir ensemble ou réagir avec une autre molécule ne comportant pas d'électron célibataire selon les réactions suivantes.



Ils sont donc à l'origine de réactions en chaîne qui peuvent aboutir à la destruction de la cellule.

Les radicaux libres étant très réactifs, ils réagissent avec les premières molécules qu'ils rencontrent et particulièrement les lipides (insaturés en particulier), les acides nucléiques (ADN) et les acides aminés (Protéines). En interagissant avec ces molécules, les radicaux libres modifient les propriétés cellulaires pouvant aboutir à une apoptose.

La source endogène principale de radicaux libres dans l'organisme est l'oxygène avec la respiration cellulaire se déroulant au niveau de la mitochondrie.

En effet, le métabolisme cellulaire normal produit en permanence des radicaux libres. Par réductions répétées l'oxygène respiré est transformé en eau par les cellules, cette transformation se fait par le passage de formes radicalaires au niveau de la double membrane mitochondriale. Lors du passage de ces formes radicalaires dans l'organisme une partie « fuit » de la mitochondrie et passe dans l'organisme.

D'autres réactions enzymatiques sont à l'origine de radicaux libres : la phagocytose, le métabolisme des prostaglandines (PGE) ou des réactions de type immunitaire.

La transformation de l'oxygène (O_2) en eau (H_2O) se fait en plusieurs étapes successives donnant chacune une forme radicalaire ci dessous :

O_2° : Anion superoxyde

H_2O_2 : Eau oxygénée

OH° : Radical Hydroxyle

La production de radicaux libres a donc lieu en grande partie dans les mitochondries, où se déroule la chaîne respiratoire avec le cycle de Krebs. Le rendement de cette transformation de l'oxygène en eau à l'état normal est de 5% de radicaux libres et 95% d'eau.

Les radicaux libres sont produits du fait de la respiration cellulaire et des réactions de l'organisme, et sont également produits par des facteurs exogènes qui vont contribuer à leur

accumulation.

En ce qui concerne les processus cellulaires endogènes, le vieillissement, qui est le principal facteur de risque de DMLA, évoque un processus d'oxydation. En effet de nombreuses études soutiennent la théorie radicalaire du vieillissement ^[163]. Notamment, l'une des plus anciennes observations réalisées concernant le vieillissement cellulaire en général est l'accumulation d'un pigment fluorescent, la lipofuscine, constitué de produits d'oxydation de lipides liés à des résidus aminés protéiques ^[164]. Une telle accumulation de granules de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire de la rétine est aussi un phénomène lié au vieillissement et le signe d'un métabolisme oxydatif important. Par ailleurs, on a pu montrer dans différents modèles animaux que les défenses antioxydantes des tissus sénescents étaient diminuées ^[165], ce qui favorise l'altération des cellules qui sont le siège de réaction d'oxydation.

D'autre part la phagocytose des segments externes des photorécepteurs par l'épithélium pigmentaire s'accompagne d'une production continue de radicaux libres qui soumettent ce tissu à un stress oxydant. L'équipement de l'épithélium pigmentaire en systèmes de défense antioxydante lui permet normalement d'éviter les lésions oxydatives et la mort cellulaire mais des études récentes rapportent que les défenses cellulaires antioxydantes (catalase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase) sont diminuées dans la rétine de singes atteints de DMLA précoce ^[166] ce qui pourrait rendre compte de l'atteinte de l'épithélium. La lipofuscine qui s'accumule avec l'âge dans les lysosomes de l'épithélium pigmentaire, dérive du matériel phagocyté et est le témoin d'une peroxydation lipidique permanente. Son accumulation a des conséquences fonctionnelles importantes. Elle est responsable d'une diminution de la capacité phagocytaire de l'épithélium ^[167] et de l'inhibition des enzymes protéolytiques des lysosomes ^[168].

En ce qui concerne les facteurs exogènes, l'exposition solaire produit des radicaux libres. Les zones les plus touchées sont la peau et l'œil. Non seulement la lipofuscine est toxique par elle-même mais elle contribue au stress oxydant, en tant que chromophore ^{[169], [170]}. Elle sensibilise les cellules épithéliales à la lumière bleue, provoque la production d'oxygène singulet et de radicaux libres induisant des réactions photooxydatives qui endommagent ces cellules et causent leur mort par apoptose ^{[171], [172]}.

Certaines habitudes de consommation et de mode de vie: stress, tabac, alcool dégradent les systèmes de défense antiradicalaire de l'organisme et fragilise ce dernier, favorisant ainsi l'accumulation de radicaux libres par une insuffisance d'élimination de ces radicaux libres. En effet, après l'âge, le tabagisme représente certainement un des facteurs de risque les plus

important de la DMLA. De nombreuses études montrent que les fumeurs présentent une prévalence accrue de la maladie, particulièrement de ses formes tardives [173], [174], [175]. Ces effets délétères du tabagisme peuvent être considérées comme des conséquences du stress oxydant, sachant que le tabagisme s'accompagne d'une baisse du statut antioxydant plasmatique [176] et d'une diminution significative du pigment maculaire [177].

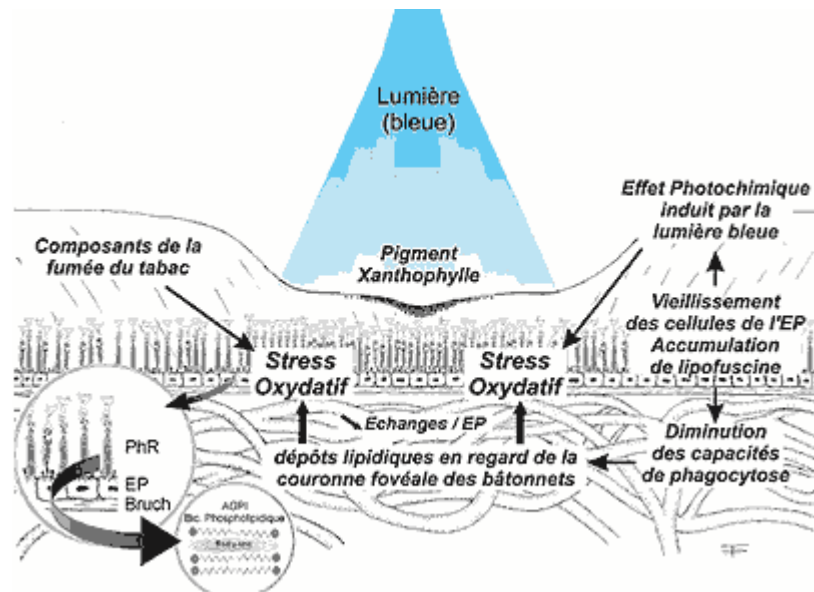


Figure 32 : Schématisation des mécanismes du stress oxydatif au cours du vieillissement et des premiers stades de la DMLA

(Source : www.em-consulte.com)

Au regard de ces éléments sur le rôle du stress oxydant dans l'apparition et le développement de la DMLA, un dysfonctionnement des défenses de l'organisme contre ce stress oxydant peut alors favoriser le développement de cette pathologie. Le dysfonctionnement des systèmes de défenses antiradicalaires de l'organisme peut être dû, entre autre, à des carences en vitamines et en minéraux.

Dans ce cadre, le mauvais fonctionnement du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire, au niveau des mitochondries, entraîne une production de radicaux libres jusqu'à 30 % au lieu de 5 % à l'état normal.

Cette augmentation de radicaux libres dans l'organisme sera la source du stress oxydatif néfaste pour la rétine.

Afin de prévenir les effets négatifs du stress oxydatif dus à l'accumulation de radicaux libres, l'organisme possède des systèmes de défenses endogènes contre les radicaux libres. Ces systèmes de défenses sont des systèmes enzymatiques.

Trois enzymes participent à ce système de défense anti radicalaire.

La super oxyde dismutase (SOD) transforme le radical libre en eau oxygénée H₂O₂, puis la catalase et la glutathion peroxydase transforme l'eau oxygénée en eau et en oxygène.

- **La superoxyde dismutase** est présente dans le cytoplasme des cellules et les mitochondries.

La SOD Cytoplasmique fonctionne avec du Cuivre et du Zinc et la SOD Mitochondriale fonctionne avec du Manganèse. Il semblerait qu'une déficience génétique de cette enzyme correspond à un risque accru de développer une DMLA.

- **La catalase** est présente dans le cytoplasme des cellules et fonctionne avec du Fer en détruisant l'eau oxygénée H₂O₂ et en évitant la formation du radical hydroxyle OH[°], pour la transformer en eau.
- **La glutathion peroxydase** est présente dans les mitochondries et le cytoplasme. elle fonctionne avec du Sélénium, détruisant l'eau oxygénée H₂O₂ et évitant la formation du radical hydroxyle OH[°], pour la transformer également en eau.

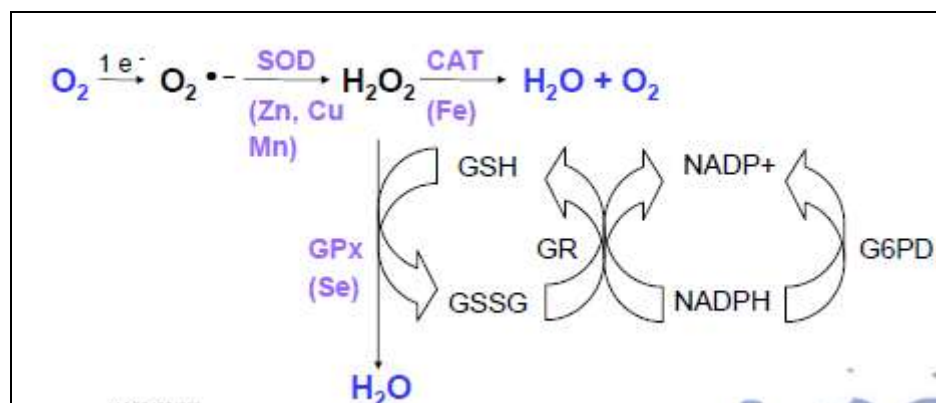


Figure 33 : Schéma du système enzymatique antiradicalaire

(Source : document de formation Laboratoires DOLIAGE)

Les mécanismes de défenses endogènes antiradicalaires peuvent permettre de limiter l'impact du stress oxydatif et ainsi de favoriser le développement de pathologies comme la DMLA. Certains éléments sont nécessaires au bon fonctionnement de ces mécanismes antiradicalaires comme le Zinc, le Sélénium ou encore le Fer.

D'autres substances comme la vitamine C ou la vitamine E vont permettre de piéger les radicaux libres afin de faciliter leurs éliminations.

L'étude AREDS que nous allons étudier maintenant, a évalué l'impact de l'apport d'un cocktail antioxydant sur le développement de la DMLA.

1.1.3.2 L'étude AREDS^[178]

Concernant les données épidémiologiques des arguments font penser à la participation d'un stress oxydant à la physiopathologie de la DMLA sans démontrer une relation causale directe entre les éléments mesurés et la maladie. Les résultats de l'« Eye Disease Case-Control Study Group »^[179] suggèrent qu'un taux sanguin élevé en antioxydants (Vitamines E, C, sélénium et caroténoïdes) est associé à un risque moindre de développer une DMLA néovasculaire. De même la « Baltimore Longitudinal Study on Aging »^[180] a montré que des patients ayant un taux élevé de vitamines E dans le plasma semblaient protégés de la DMLA ainsi que ceux qui présentaient de fortes concentrations en vitamines E, C et bêta-carotène. Enfin il a été montré qu'une faible consommation de fruits et de légumes augmentait le risque de DMLA.

L'étude « POLA »^[181] qui a évalué le statut antioxydant des patients atteints de DMLA démontre l'existence d'une association entre un niveau élevé de la glutathion peroxydase plasmatique et une augmentation de la prévalence de DMLA. Ces résultats apparemment paradoxaux s'interprètent par le fait qu'un stress oxydant augmenterait le taux de glutathion peroxydase dans le plasma de façon réactionnelle et cette dernière représenterait le marqueur du stress oxydant. Ce type de réaction a été décrit dans plusieurs situations de stress oxydant.

Ces études font donc penser que l'alimentation est susceptible de jouer un rôle dans le développement de la DMLA. Les études ayant analysé l'impact des apports alimentaires en antioxydants comme la « Physicians'Health Study »^[182] et la « Beaver Dam Eye Study »^[183] ne font pas ressortir un avantage significatif pour l'administration de vitamines antioxydantes E et C. Toutefois les travaux du « Eye disease Case-Control Study Group »^[184] ont montré qu'un apport alimentaire plus important en caroténoïdes était associé à un moindre risque de DMLA, particulièrement s'il s'agissait des caroténoïdes constituant le pigment maculaire physiologique, la lutéine et la zéaxanthine.

Aux vues de ces données épidémiologiques contrastées, une étude interventionnelle de référence a été développée avec des antioxydants, c'est l'étude AREDS.^[178]

L'étude AREDS est une étude développée en 2001 par le NEI (National Eye Institute) aux Etats-Unis, analysant les effets d'une supplémentation en plusieurs antioxydants sur la DMLA.

Cette étude a inclue 3557 patients présentant ou non des signes de DMLA (soit une DMLA sévère d'un œil soit des lésions de maculopathie liée à l'âge bilatérale ou encore des lésions atrophiques de DMLA épargnant la fovéola).

Il s'agissait d'une étude multicentrique (11 centres aux Etats-Unis) menée en double aveugle

avec un suivi moyen de 6,3ans. ^[178]

Les patients, âgés de 55 à 80 ans, ont été randomisés en 4 groupes traités ou non par des antioxydants, zinc et cuivre à des doses dites supra nutritionnelles, bien supérieures aux apports journaliers recommandés (AJR) correspondant aux doses journalières maximum légales pour les compléments alimentaires :

	Dose reçue par le groupe de l'étude AREDS	Facteur de multiplication par rapport aux AJR
Bêta-carotène	15 mg	3
Vitamine C	500 mg	4,16
Vitamine E	400 UI	40
Zinc (oxyde)	80 mg	5,3
Cuivre* (oxyde)	2 mg	1

*Le cuivre est associé au zinc car ce dernier en traitement prolongé à fortes doses peut amener une anémie.

Les critères de jugements prenaient en compte l'apparition ou la progression de la DMLA et la perte d'acuité visuelle.

Les résultats ont montré des différences selon les stades de DMLA, ils se sont révélés significatifs pour les sujets déjà atteints de DMLA avancées (voir tableau ci dessous) :

Groupes	Antioxydants seuls (bêta-carotène, vitamine C et Vitamine E)	Zinc et Cuivre seuls	Antioxydants + Zinc et Cuivre	Placebo	
% de progression de la maladie à 5 ans			12%	16%	Réduction de 25% du risque de progression
Risque de perte d'acuité visuelle					Réduction de 27%
Décès			97 pour 887 inclus soit 10,9%	117 pour 903 inclus soit 13%	Au total, 503 décès soit m=11% Pas de différence significative

Au total, cette étude a montré que la supplémentation par les antioxydants et le zinc à doses supra nutritionnelles diminue significativement l'évolution de la DMLA dans le groupe présentant des signes de DMLA avancée.

Ces résultats significatifs n'ont pas été observés chez les patients atteints de DMLA précoce. Cette absence de résultats chez les patients atteints de DMLA précoces s'expliquerait selon certains auteurs par les différences physiopathologiques des stades de DMLA. En effet, Hageman ^{[185], [186]} a développé une théorie d'évolution de la DMLA en deux étapes, une première étape de développement de la pathologie avec l'accumulation des débris lipidiques et cellulaires, constituant un stimulus pour la seconde étape de développement aboutissant à une composante inflammatoire avec activation du système du complément, sécrétion de cytokines permettant la différenciation cellulaire aboutissant au développement des néovaisseaux dans les formes les plus avancées de DMLA. Une autre étude en 2003^[187] a mise en évidence le rôle du Zinc à forte dose sur le complément en ayant un rôle inhibiteur à partir d'une concentration à 20 micromol/L dans le sang sachant que la concentration sérique normale est de 17 micromol/L.

Cette tentative d'explication des résultats de l'étude AREDS grâce au rôle anti inflammatoire du Zinc est actuellement contestée, et les résultats de l'étude AREDS 2 prévues dans 5 à 6 ans permettront peut être de répondre aux questions sur ces différences de résultats des

antioxydants chez les patients atteints de DMLA.

Ainsi, le rôle des antioxydants dans la prévention de la DMLA a déjà été démontré et il semblerait que les vitamines B pourraient s'ajouter à la liste des molécules susceptibles de jouer un rôle dans la diminution du risque de développer cette pathologie.

1.1.4 Les vitamines du groupe B

Il existe un facteur de risque non négligeable dans la DMLA, c'est l'hyperhomocystéinémie. L'homocystéine est le produit de dégradation de la méthionine suite à la perte de son CH₃.

L'homocystéine est donc un intermédiaire du métabolisme cellulaire de la méthionine. La méthionine est un acide aminé essentiel, non synthétisé par l'homme, qui intervient dans la synthèse de nombreuses molécules indispensables, ainsi que dans le processus de détoxification hépatique.

Cette molécule possède des effets délétères et notamment, elle altère la paroi des vaisseaux, favorise l'athérosclérose et favorise les accidents vasculaires cérébraux en augmentant la capacité des plaquettes à faire des caillots.

Elle favorise, également l'oxydation des lipides des parois membranaires des neurones, il en résulte la formation de radicaux libres toxiques au niveau du cerveau et de l'œil en particulier. Ainsi pour prévenir ces effets délétères, l'organisme catabolise l'homocystéine via deux grandes réactions enzymatiques au niveau hépatique dite voie de transsulfuration transformant l'homocystéine en cystéine qui sera éliminée ou la voie de reméthylation régénérant la méthionine à partir de l'homocystéine.

Ces deux réactions enzymatiques sont dépendantes des vitamines B.

La transsulfuration nécessite de la vitamine B6 et la reméthylation nécessite de la vitamine B12 et de la vitamine B9.

Ainsi une carence en vitamines B6, B9 ou B12 pourrait être à l'origine d'une hyperhomocystéinémie provoquant des effets néfastes pour l'organisme comme des réactions cardio vasculaires ou des thromboses, notamment par des réactions pro inflammatoires.

Ces éléments concernant les vitamines B et l'homocystéinémie dans la DMLA sont corroborés par une récente étude parue en Février 2009, appelée étude WAFAC.^[188]

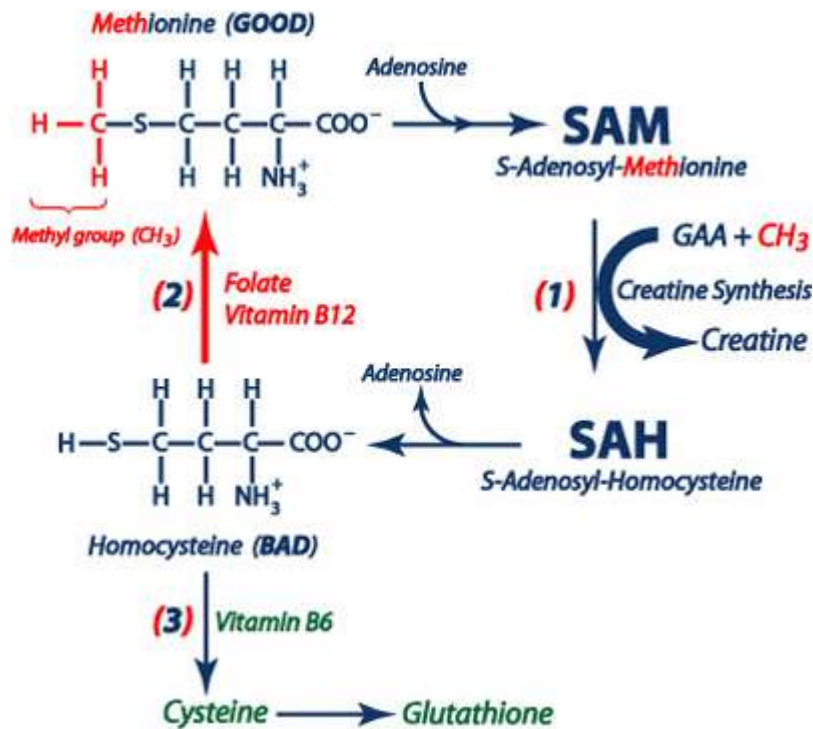


Figure 34 : Métabolisme de l'homocystéine
(Source : www.creatinemonohydrate.net)

1.1.4.1 L'étude WAFAC ^[188]

Publiée en février 2009, les résultats de l'étude WAFAC, mené par Christen WG et al. de l'hôpital Brigham and Women's de Boston, sont venu confirmer l'intérêt des vitamines B6, B9 et B12, dans la prise en charge de la DMLA.

Cette étude est d'autant plus intéressante que depuis la publication du rapport n°8 en 2001 de l'AREDS ^[178], l'étude WAFAC est la première étude à être comparative en terme de durée de suivi et de nombre de patient inclus.

Financée comme l'AREDS par le National Eye Institute (NEI), l'étude WAFAC a été réalisée selon un protocole rigoureux, 5442 femmes présentant un risque cardiovasculaire et sans DMLA préexistante ont été incluses dans le protocole. La durée de suivi moyenne est de 7,3 ans, et le protocole fut mené en double insu contre placebo. Comme pour l'AREDS, les doses utilisées sont très largement supra nutritionnelles.

En termes de population, les groupes traités et placebo étaient comparables concernant l'âge, l'antécédent de consommation de cigarettes, d'alcool, le taux de cholestérol, l'obésité et le

statut cardiovasculaire. Les paramètres évalués étaient simples, et permettaient un suivi efficace de la population.

Le premier critère portait sur la survenue d'une DMLA, tous stades confondus. Le diagnostic reposait sur la réalisation d'un fond d'œil.

Le deuxième paramètre évalué, comme dans l'étude AREDS, portait sur l'atteinte de la vision. Les auteurs ont recensé la survenue de DMLA entraînant une vision inférieure à 20/30, DMLA que l'on peut qualifier de DMLA avancées.

Le rationnel de cette étude, tel qu'expliqué par les auteurs, repose sur 3 éléments :

Les études cliniques antérieures, majoritairement épidémiologiques, ont montré un lien entre augmentation de l'homocystéine et DMLA.

Les données de laboratoires (pharmacologiques et animales) mettant en évidence un effet délétère de l'homocystéinémie sur la fonction endothéliale vasculaire et une action pro-oxydante et pro-inflammatoire.

Les études cliniques interventionnelles qui ont montré qu'une supplémentation en vitamines B6, B9 et B12 permet de réduire le taux circulant d'homocystéine.

Ces données ont conduit les auteurs à tester l'intérêt d'une supplémentation en vitamines B6, B9 et B12, afin de réduire l'homocystéinémie et évaluer l'impact de cette réduction sur la survenue de DMLA.

Sur la durée de l'étude, 137 DMLA se sont déclarées, dont 70 avec un impact visuel. Ceci représente une atteinte de 2,63 % de la population initiale alors qu'à l'inclusion, il n'existait pas de DMLA.

Les courbes de l'incidence cumulée sont particulièrement démonstratives. Que ce soit pour les DMLA totales ou pour les DMLA avancées, dès la deuxième année de traitement, la différence d'évolution entre les deux groupes est significative, avec une incidence inférieure pour le groupe traité. Cet écart, existant dès la deuxième année s'accroît fortement tout au long du traitement pour atteindre une réduction de 36 % pour l'ensemble des DMLA et -41% pour les DMLA avec un impact sur la vision.

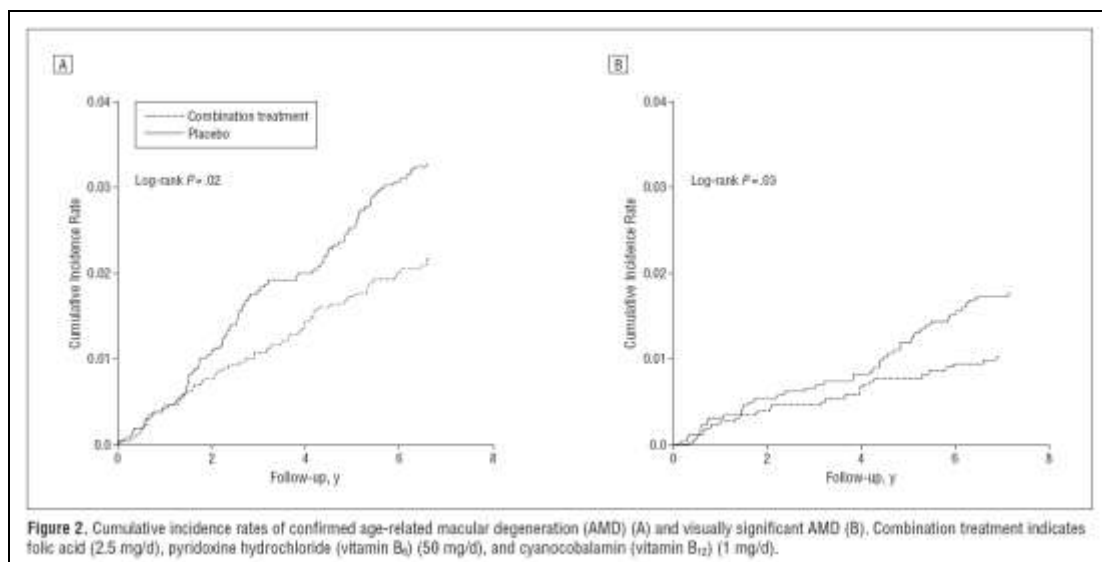


Figure 35 : Résultats de l'étude WAFAC^[188]

Ces résultats semblent indiquer un intérêt important des vitamines B6, B9 et B12 dans la prise en charge de la DMLA. Cependant, cette étude soulève certaines questions auxquelles il convient de répondre.

La principale question que pose cette étude concerne les doses utilisées. Les doses journalières étaient très nettement au delà des apports journaliers recommandés (AJR). Ces résultats sont-ils transposables pour un traitement par les mêmes vitamines, mais aux doses légales françaises, c'est-à-dire les AJR ?

Un élément de réponse peut-être apporté par l'analyse d'un sous groupe de l'étude WAFAC. 300 patientes ont bénéficié d'un dosage de l'homocystéinémie avant et après traitement par les vitamines B6, B9 et B12. Pour les doses de l'étude, dans le groupe traité, la réduction de l'homocystéinémie était de 18,5%.

Parallèlement, une étude publiée en août 2008 a montré qu'une supplémentation en vitamines B6, B9 et B12, cette fois à dose nutritionnelle, permettait d'obtenir une réduction de l'homocystéinémie de 9,8.

Dans la mesure où le rationnel de l'étude repose sur la réduction de l'homocystéinémie, avec des doses nutritionnelles de vitamines B, la réduction n'est pas aussi importante qu'avec des doses supra nutritionnelles, mais cette réduction reste significative aussi bien statistiquement que cliniquement.

On peut donc penser que même pour des doses nutritionnelles, un effet protecteur peut être

obtenu.

Cette étude met donc en évidence un effet préventif, en prévention primaire d'une supplémentation en vitamine B6, B9 et B12. Contrairement à l'AREDS, qui avait montré une efficacité uniquement sur les stades avancés de DMLA, c'est-à-dire en prévention secondaire. De plus cette efficacité n'est obtenue que pour des traitements au long cours. La courbe de survenue de DMLA pour les patients traités ne commence à diverger de celle du placebo qu'à partir de 2 ans de traitement.

Enfin l'observation de l'évolution dans le temps des courbes de survenue de DMLA montre que plus le traitement est long, plus l'effet protecteur est important. Ainsi, si le risque relatif de survenue d'une DMLA avec impact sur la vision est de 0,84 à 3 ans, soit un gain de 16 %, ce risque relatif atteint 0,52 pour les 4 années suivantes, soit un gain de 48%.

La durée du traitement dans le temps semble donc un élément essentiel de cette prise en charge.

Pour conclure, si l'étude AREDS avait apporté lors de sa publication les premiers éléments de preuve sur l'intérêt d'une prise charge nutritionnelle pour les DMLA, c'était en prévention secondaire, chez des patients présentant déjà un stade avancé de DMLA. L'étude WAFAC en est le pendant sur le versant prévention primaire et secondaire. Aux vues de ces données, les vitamines B6, B9 et B12 méritent de faire partie de la prise en charge standard de la DMLA, ce d'autant qu'à dose nutritionnelle, elle ne présente aucun risque, au moins pour la population féminine.

Ainsi, l'analyse de différents éléments nutritionnels dans cette deuxième partie apporte les arguments scientifiques en faveur d'une supplémentation nutritionnelle en certains aliments dans la prise en charge de la DMLA.

En effet, les études scientifiques ont montré les effets du DHA en prévention de la DMLA. Le DHA se retrouve dans les poissons gras notamment les poissons des mers froides comme le saumon ou le thon.

Les pigments maculaires comme la lutéine et la zéaxanthine ont également un effet bénéfique sur la DMLA, la lutéine et la zéaxanthine peuvent être apportés dans l'alimentation via les brocolis ou encore les épinards et le chou frisé.

Egalement l'étude de référence publiée par l'AREDS a mise en évidence le bénéfice des antioxydants comme les vitamines C, E et le Zinc dans les DMLA avancées et ce à des doses

importantes.

Enfin récemment une autre étude a montré les bénéfices de l'apport de vitamines du groupe B dans l'alimentation afin d'optimiser la prise en charge de la DMLA.

Ces informations sont d'autant plus importantes qu'à l'heure actuelle il n'existe de traitement qu'uniquement pour la forme néovasculaire de la DMLA, autrement dit la forme la plus urgente et avancée.

Nous pouvons mettre en évidence via ces arguments, l'importance d'avoir une alimentation équilibrée, voire de procéder à un apport nutritionnel par l'intermédiaire des compléments alimentaires (notamment pour les antioxydants) afin de permettre une bonne prise en charge et limiter l'évolution d'une DMLA.

Cependant au delà de ces notions qualitatives sur l'alimentation des personnes atteintes de DMLA, nous pouvons nous interroger sur les quantités de ces nutriments apportés dans l'alimentation, et notamment comprendre quels aliments et surtout en quels quantités permettent d'apporter ce qu'il faut pour ces personnes.

En prévention primaire de la DMLA, les résultats des études scientifiques ont mis en évidence l'efficacité du DHA à doses nutritionnelles et supra nutritionnelles avec un apport journalier conseillés à au moins 120 mg par jour pour les personnes âgées de 50 ans et plus.

Concernant les pigments maculaires, lutéine et zéaxanthine, leurs effets est également bénéfique en prévention primaire et secondaire. L'AFSSA a établi la dose minimale protectrice dans le cadre d'une DMLA à 6 mg par jour. Sachant que la pratique médicale courante, se base plutôt sur une quantité de 10 mg par jour, ce qui est la quantité étudiée lors de l'étude LAST.

Enfin, les antioxydants (vitamines C, vitamines E, zinc, et Bêta-carotène) et vitamines B ont des effets bénéfiques à doses nutritionnelles en prévention primaire et secondaire. A doses supra nutritionnelles, les vitamines B ont également montré des effets bénéfiques en prévention primaire de la DMLA alors que le cocktail antioxydant de l'AREDS ne montre des effets bénéfiques à fortes doses uniquement pour les stades avancées de DMLA.

Dans ce contexte, quels conseils peuvent être apportés aux personnes âgées lorsqu'elles viennent consulter leur pharmacien à propos d'une pathologie dont elles entendent parler de plus en plus souvent et dont elles souhaiteraient se prémunir.

3^{ème} Partie :

CONSEILS PRATIQUES POUR UNE BONNE PREVENTION DE LA DMLA

Suite à l'étude des arguments et travaux scientifiques en faveur d'une prise en charge de la DMLA à l'aide d'éléments retrouvés dans l'alimentation comme les pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine), le DHA et l'EPA ou les antioxydants et les vitamines B, la question pouvant se poser est : « Comment établir toutes ces données dans l'alimentation journalière des patients ? »

Nous avons vu précédemment, que parmi les facteurs de risques de la DMLA, les patients peuvent avoir une action sur certains d'entre eux alors que sur d'autres non.

Nous allons donc dans un premier temps établir une liste de conseils permettant d'écartier un maximum de facteurs de risques de développer une DMLA.

Ensuite, nous allons étudier les équivalences concernant les pigments maculaires, le DHA, les antioxydants et les vitamines B selon les aliments consommés de manière qualitative et quantitative.

Cette partie n'a pas pour but de dresser une liste exhaustive des aliments contenant les éléments cités ci-dessus, mais d'établir les grandes catégories d'aliments pouvant se révéler utiles dans la prise en charge de la DMLA et sa prévention.

Tout d'abord rappelons qu'il est conseillé de réaliser un examen préventif :

- chez les 50-65 ans : tous les 2 à 5 ans sans facteur de risque et idéalement une fois par an en cas d'antécédents familiaux.
- chez les + de 65 ans : une fois par an

Il existe également les grilles d'Amsler avec les quelles il est conseillé de s'autotester régulièrement afin de déceler toute anomalie de la vision le plus tôt possible.

La personne doit masquer un œil, avec sa main, elle tient la grille d'Amsler à hauteur du regard, à environ 30-40 centimètres (distance de lecture), et fixe le point central pendant 30 secondes. Recommencer l'opération avec l'œil controlatéral. L'apparition d'une tache, de ligne qui se déforment ou toute autre anomalie justifie une consultation rapide chez un ophtalmologiste.

Enfin il est possible d'adopter ou de modifier certaines habitudes ainsi qu'une alimentation adaptée pour une bonne santé oculaire.

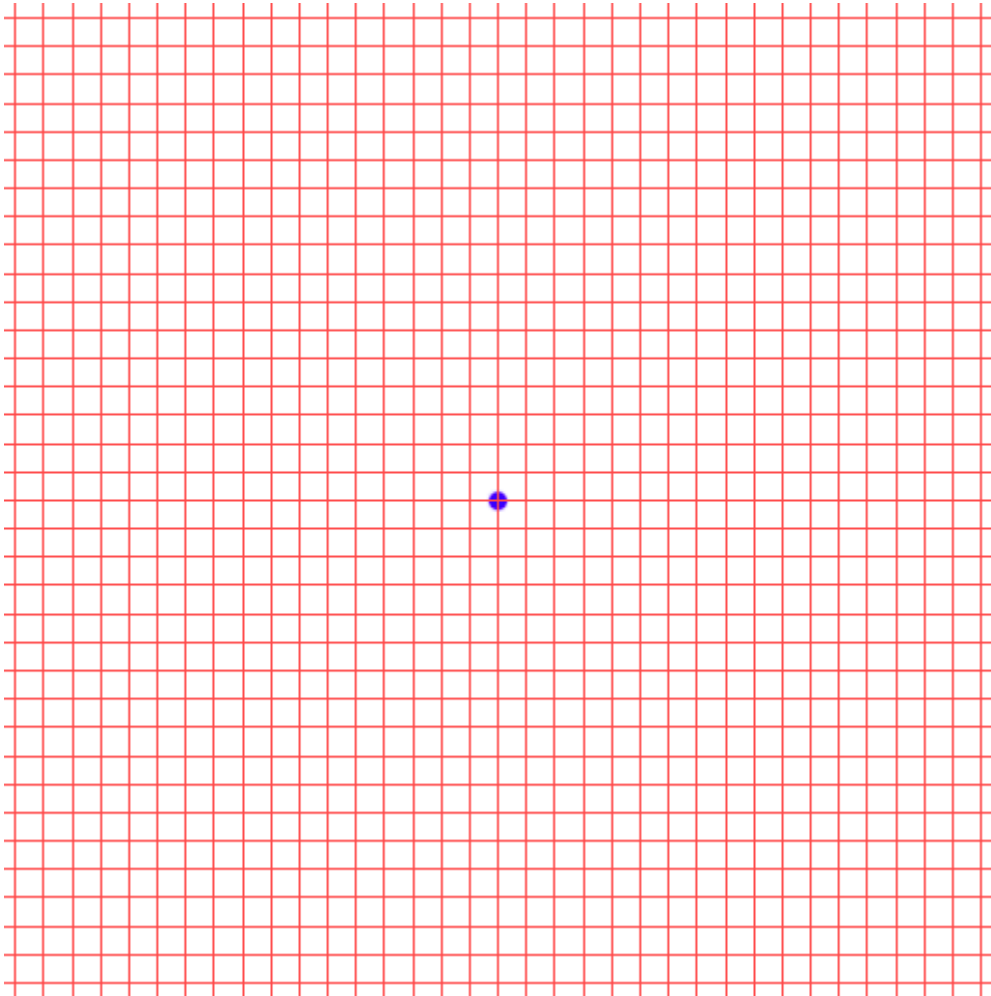


Figure 36 : Grille d'amsler
(Source : www.snof.org)

1. CONSEILS CONCERNANT LE MODE DE VIE

Les conseils pouvant être apportés à la population générale en vue de minimiser les risques de développer une DMLA sont :

- Eviter le tabagisme ou l'arrêter car nous l'avons montré ce facteur de risque multiplie de façon importante la survenue d'une DMLA.
- Lutter contre une surcharge pondérale.
- Protéger les yeux de l'exposition directe aux rayons solaires.
- Adopter un régime alimentaire équilibré afin de limiter tout risque de troubles circulatoires comme l'hypertension, le diabète ou encore les dyslipidémies.

Ces conseils peuvent s'appliquer à toutes les personnes de plus de 55 ans ou moins, et ce d'autant plus si il y a des antécédants familiaux ou d'autre facteurs de risques inévitables.

Le rôle du régime alimentaire équilibré sera également important afin d'apporter la lutéine, le DHA, les antioxydants et les vitamines du groupe B en bonne quantité.

2. CONSEILS NUTRITIONNELS POUR LA DMLA

Sur le plan nutritionnel, il est recommandé de consommer du poisson (gras de préférence) au moins 1 fois par semaine, des légumes verts 3 fois par semaine (épinards, choux, brocolis...) et des fruits à haute teneur en vitamine C et E quotidiennement.

Ces conseils assez généraux peuvent être détaillés en fonction des éléments présents dans les aliments, ainsi que leurs quantités en vue d'objectifs précis.

L'objectif étant d'avoir des apports qui permettent de couvrir les Apports Nutritionnels Conseillés ou "ANC" correspondant aux personnes âgées de 60 ans et plus, sur la semaine par exemple, plutôt que d'avoir un suivi à la journée.

En effet, la démarche pouvant être proposée, est d'établir les besoins hebdomadaires pour chacun des quatre éléments et vitamines étudiés et de composer un régime hebdomadaire, à l'aide d'un tableau détaillé des classes d'aliments. Ce tableau est remis au patient et lui permet d'optimiser sa prévention de la DMLA.

Pour ce faire analysons chacun des 4 éléments séparément.

2.1 Les pigments maculaires : Lutéine et zéaxanthine

Ces deux molécules, importantes dans la prévention de la DMLA, proviennent essentiellement des légumes.

Cependant tous les légumes ne contiennent pas des quantités équivalentes en lutéine et zéaxanthine. De plus, la dose considérée comme efficace par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) est de 6 mg par jour, que nous considérerons comme unité de base (1 ANC).

Pour la lutéine l'objectif sera d'apporter l'équivalent de 7 ANC par semaine à l'aide des données nutritives suivantes.

Pour une part de 100 g de :

<i>Principaux légumes riches en lutéine</i>		<i>ANC</i>
Chou vert frisé cuit	(18,4 mg)	3 ANC
Épinards cuits	(11,1 mg)	2 ANC
Navet	(8 mg)	1,3 ANC
Haricots verts	(3,6 mg)	0,6 ANC
Courges	(2,22 mg)	0,4 ANC
Brocoli	(1,28 mg)	0,2 ANC
Pois verts en conserve	(1,17 mg)	0,2 ANC
Mais en conserve	(0,78 mg)	0,12 ANC

1 ANC = 6 mg
 SOURCE : USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 16.

Figure 37 : Liste des aliments riches en lutéine

(Source : document Doliage)

Les apports seront ainsi couverts en apportant dans l'alimentation deux parts de 100 g d'épinard cuits (2 ANC) et une part de chou vert frisé (3 ANC) sur une semaine entière. Il faut ajouter que ces légumes présentent le double avantage d'être riches en lutéine mais également en antioxydant comme la vitamine C.

2.2 Les acides gras polyinsaturés oméga-3 et plus particulièrement le DHA

Le DHA est retrouvé principalement dans le poisson et surtout dans les poissons gras.

Comme tous les poissons ne contiennent pas les mêmes quantités de DHA, les quantités à consommer peuvent varier de façon importante suivant le type de poissons. Pour obtenir les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC), soit 120 mg par jour, nous pourrions établir un objectif de 7 ANC par semaine à l'aide du tableau suivant :

Pour une part de 100 g de : DHA

Poissons gras (>5% lipides)		ANC
Thon rouge	(2080 mg)	17 ANC
Saumon sauvage	(1860 mg)	15 ANC
Maquereau	(1120 mg)	9 ANC
Sardines	(810 mg)	7 ANC
Hareng	(680 mg)	5 ANC
Poissons demi-gras (1-5% lipides)		ANC
Truite	(480 mg)	4 ANC
Flétan	(370 mg)	3 ANC
Sole	(160 mg)	1 ANC
Poissons maigres (<1% lipides)		ANC
Cabillaud	(190 mg)	1,5 ANC
Aiglefin	(120 mg)	1 ANC

1 ANC = 120 mg
 SOURCE : Souci, Fachmann, Kraut, 2000.
 Food composition and nutrition tables, 6 Edition

Figure 38 : Liste des aliments riches en DHA

(Source : document Doliage)

Exemple : Pour le DHA, consommer 100 g de sardines (7 ANC) une fois dans la semaine permet d'obtenir les apports hebdomadaires suffisant.

2.3 Les antioxydants : Vitamines C, vitamines E, Zinc

Ces antioxydants permettant de lutter contre les radicaux libres et le stress oxydatif se retrouvent principalement dans certains fruits et légumes, les abbats et les coquillages.

Les ANC (apports nutritionnels conseillés) pour les personnes âgées sont:

- La vitamine C : 120mg
- La vitamine E : 12 mg
- Le Zinc : 12mg

Pour obtenir ces éléments en bonne quantité sur la semaine, c'est-à-dire 7 ANC hebdomadaire, nous pouvons regarder le tableau ci-dessous :

Pour une part de 100 g de :

Vitamines C (1 ANC=20 mg)		ANC
Cassis	(200 mg)	10 ANC
Poivron cru	(126 mg)	6.3 ANC
Chou vert	(180 mg)	9 ANC
Brocolis	(150 mg)	7.5 ANC
Kiwi	(94 mg)	4.7 ANC
Fraise	(64 mg)	3.2 ANC
Chou-fleur	(60 mg)	3 ANC
Orange	(50 mg)	2.5 ANC

Vitamines E (1 ANC=12 mg)		ANC
Huile de tournesol	(56 mg)	4.67 ANC
Germe de blé	(21 mg)	1.75 ANC
Huile d'arachide	(17 mg)	1.42 ANC
Huile d'olive	(12 mg)	1 ANC
Olives noires	(10 mg)	0.83 ANC

Zinc (1 ANC=12 mg)		ANC
Huitres	(16 mg)	1.33 ANC
Foie de veau	(9 mg)	0.75 ANC
Germes de blé	(7 mg)	0.58 ANC
Pain complet	(5 mg)	0.42 ANC
Boeuf	(5-11 mg)	0.4 à 0.92 ANC
Volaille	(2,5 mg)	0.21 ANC
Haricots sec	(5 mg)	0.42 ANC
Jaune d'œuf	(4 mg)	0.33 ANC

Figure 39 : Listes des aliments riches en antioxydants

(Source : document Doliage)

2.4 Les vitamines B6, B9 et B12

Concernant les vitamines B6, B9 et B12 elles sont contenues dans de nombreux aliments et il est difficile d'en faire une liste claire, cependant les aliments contenant le plus de vitamines du groupe B sont :

- Les levures alimentaires, germes de blé
- Les abbats, foie de veau, foie gras, foie de poulets, foie de bœuf, rognons
- Les haricots secs.

A l'aide de ces données nutritionnelles le patient pourra planifier un apport nutritionnel adapté à une bonne prévention de la DMLA. Cette planification sur une semaine permet de faciliter le suivi et la mise en œuvre d'une prise en charge nutritionnelle préventive de la DMLA. Le patient pourra si il le souhaite, et sur les conseils de son ophtalmologiste, compléter son régime alimentaire à l'aide de compléments alimentaires adaptées afin d'obtenir des doses supra nutritionnelles ayant démontré leurs efficacité dans les études citées précédemment. En effet les compléments alimentaires apportent des doses importantes et leur complète innocuité à ces doses reste à évaluer de façon claire.

CONCLUSION SUR LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE DE LA DMLA

La DMLA est une atteinte de la macula qui est une petite zone centrale de la rétine (d'environ 5 à 6 mm de diamètre) située juste dans l'axe visuel, qui permet la vision précise : la lecture, l'écriture, la reconnaissance des détails, des couleurs. Les images projetées en dehors de la macula permettent de voir l'environnement, d'avoir une vision de l'espace, mais ne permettent pas de vision précise. Cette atteinte de la macula est la cause principale de malvoyance chez les personnes âgées dans les pays industrialisés.

La DMLA débute par la présence de dépôts lipidiques au niveau de la macula appelé drüsen. Ces drüsen peuvent être accompagnés d'anomalies de l'épithélium pigmentaire. Les stades plus avancés de la DMLA voient le développement de la taille des drüsen pouvant aller jusqu'à des décollements de la rétine au niveau de la macula, la formation de néovaisseaux ou de zone d'atrophie maculaire.

Les traitements disponibles pour traiter la DMLA à l'heure actuelle ne concernent que les formes évoluées de DMLA avec présence de néovaisseaux, ce sont les DMLA dites exsudatives.

Cependant il se développe des approches préventives dans la prise en charge de la DMLA. En effet, l'apparition des drüsen est en partie due aux difficultés de la rétine d'évacuer les débris issus du renouvellement cellulaire, notamment le renouvellement des segments externes des photorécepteurs de la rétine. Ces débris s'accumulent au niveau de la rétine maculaire et provoquent l'apparition des drüsen. Ces derniers s'accompagnent d'une augmentation des radicaux libres favorisant l'apparition d'un stress oxydatif, le tout favorisant les réactions inflammatoires au niveau de la macula provoquant à termes les stades évolués de DMLA avec soit développement de zone d'atrophie de la rétine ou apparition de néovaisseaux en réponse à une hypoxie tissulaire.

Des études cliniques ont montré les bénéfices de l'apport de plusieurs éléments nutritionnels dans la prévention et le ralentissement de l'évolution de la DMLA.

En effet, l'apport d'acides gras polyinsaturés de la famille des oméga-3 comme le DHA, les pigments maculaires comme la lutéine et la zéaxanthine, les antioxydants vitamine C, vitamines E et zinc ainsi que les vitamines B6, B9 et B12 ont montré leurs bénéfices dans la prise en charge de la DMLA.

Certains de ces éléments ont des effets bénéfiques aux doses nutritionnelles. Cependant

d'autres nécessitent des apports supra nutritionnels afin d'obtenir les effets démontrés par les études cliniques en prévention secondaire de la DMLA.

Les doses journalières recommandées correspondent aux apports nécessaires pour des personnes saines. Concernant les personnes atteintes de DMLA, les études concernant le DHA, la lutéine, les antioxydants et la vitamine B montrent des efficacités pour des doses supérieures aux apports journaliers recommandés.

Ainsi les effets bénéfiques du DHA ont été montrés à partir d'une dose de 190 mg par jour pour les personnes atteintes de DMLA sachant que les apports nutritionnels conseillés pour les personnes âgées (saines de 60 ans et plus) sont de 120 mg par jour. Concernant la lutéine il n'existe pas de dose légale recommandée, les effets apparaissent pour des doses de 10 mg de lutéine même si la dose de 6 mg journalier semble suffire selon les critères de l'AFSSA.

Enfin concernant les antioxydants vitamine C et E, le zinc et les vitamines B6, B9 et B12, les effets positifs observés chez les personnes atteintes de DMLA sont apparus à des doses élevées, même si les effets aux doses nutritionnelles semblent également bénéfiques en prévention primaire de le DMLA.

Tous ces éléments suggèrent de conseiller une alimentation équilibrée apportant les nutriments efficaces en quantité suffisante pour une prévention importante pour les personnes indemnes de DMLA, par contre concernant les personnes atteintes de stades précoces de DMLA ou les personnes comportant des facteurs de risques de DMLA, il semble opportun d'apporter les nutriments efficaces aux doses des études de référence, et ceci par une supplémentation alimentaire à l'aide de complément alimentaire possédant une composition adaptée. Les doses utilisées dans ces compléments sont supérieures aux AJR afin d'obtenir les effets décrits dans les études cliniques.

Il se pose donc la problématique concernant la notion d'innocuité et de sécurité de ces micronutriments. La prise de ces compléments alimentaires nécessite donc un suivi ophtalmologique régulier.

Il convient donc que la prise en charge de la DMLA par une supplémentation nutritionnelle soit établie par un médecin, contrôlé régulièrement et adapté en fonction des stades de DMLA. Le rôle de l'ophtalmologiste est fondamental pour prendre en charge le plus tôt possible les patients atteints de DMLA et éviter au maximum le recours à des traitements lourds, invasifs et extrêmement coûteux pour la collectivité. Ceci permet de privilégier une démarche préventive dans une pathologie de plus en plus répandue et à laquelle il n'existe pas, actuellement, de traitements pour tous les stades hormis pour les DMLA les plus évoluées représentant une minorité de cas.

LISTE DES ABREVIATIONS :

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
ARMD: Age Related Macular Disease
EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien
NER: Neuro-Epithélium Rétinien
SFO : Société Française d'Ophtalmologie
BMI : Body Mass Index
NHANES: National Health And Nutrition Examination Survey
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
FGF : Fibroblast Growth Factor
V-CAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
AREDS: Aged Related eye Disease Study
OCT : Optical Coherence Tomography
NVO : NéoVaisseaux Occultes
ICG : IndoCyanin Green
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CFH : Complement Factor H
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
YAG : Yttrium Aluminium Garnet
TTT : ThermoThérapie Transpupillaire
PDT : Photo Dynamic Thérapy
LDL : Low Density Lipoprotein
HDL: High Density Lipoprotein
IV: Intra Vasculaire
RH : Réserve Hospitalière (Médicament réservé aux hôpitaux et aux collectivités)
PRS : Prescription restreinte aux Spécialistes
IVT : Intra Vitreous Injection (Injection Intra Vitréenne)
tPA : tissue plasminogen activator
ARN : Acide RiboNucléique
Acm : AntiCorps Monoclonaux
Ag : Antigène
Ac : Anticorps
ARNm : Acides RiboNucléique Messenger

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
IgG : Immunoglobulines G
ADN : Acides Desoxyribo Nucléiques
kDa : Kilo dalton
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
FDA: Food and Drug Administration
ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation
UV : Ultra Violets
DHA : Docosa Hexaenoic Acid
LAST : Lutein Antioxidant Supplementation Trial
LA : Linoleic Acid
ALA : Alpha Linolenic Acid
GLA : Gamma Linolenic Acid
DGLA : DihomoGamma Linoleic Acid
EPA : EicosaPentaenoic Acid
PGE1 : ProstaGlandines de type E1
PGE2 : ProstaGlandines de type E2
ORL : Otho-Rhino-Laryngé
HTA : Hyper tension Artérielle
SOD : Super Oxyde Dismutase
NEI : National Eye Institute
AJR : Apports Journaliers Recommandés
WAFAC study: Women Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular study
USDA: United States Department of Agriculture
ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

BIBLIOGRAPHIE

- 1: ANAES, Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge; Septembre, 2001 p17
- 2: J.FLAMMENT. Pathologie du système visuel; Ed Masson 2002,
- 3: SNOF, DMLA: Dégénérescence maculaire liée à l'âge, 2003 Disponible sur le site : www.snof.org/maladies/dmla/html
- 4: ANAES, Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge; Septembre, 2001 p22
- 5: GCOSCAS, Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous-rétiniens. Rapport de la Société française d'ophtalmologie (SFO). 1991
- 6: Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD et al., An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. , *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-74
- 7: Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. , The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. , *Progress Retinal Eye Res* 1999;18:371-89.
- 8: Vertéporfine (visudyne) majore l'effet du laser dans certains cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Prescrire* 2001;21:87-91.
- 9: Cohen SY, Desmettre T.. La DMLA est-elle une maladie fréquente ? ; 2008;, p 44.
- 10: Cruess A, Zlateva G, Xu X, et al. , Burden of illness of neovascular age-related macular degeneration in Canada. , *Canadian Journal of Ophthalmology* 2007;42:836-43.
- 11: Evans JR, Fletcher AE, Wormald RP. , Age-related macular degeneration causing visual impairment in people 75 years or older in Britain: an add-on study to the Medical Research Council Trial of Assessment and Management of Older People in the Community. , *Ophthalmology* 2004;111:513-7.
- 12: Klein R, Rowland ML, Harris MI., Racial/ethnic differences in age-related maculopathy: third national health and nutrition examination survey. , *Ophthalmology* 1995;102:371-81.
- 13: ANAES, Traitements de la Dégénérescence maculaire liée à l'âge; Septembre, 2001 p23
- 14: *Journal français d'ophtalmologie* 2007; vol. 30, HS1 (74 p.)
- 15: DMLA Traitements anti-angiogénèse SNOF, Nouveaux traitements anti-angiogénèse de la DMLA , 2003 Disponible sur le site : www.snof.org/maladies/dmla_angiogenese.html
- 16: Coscas G., Dégénérescence maculaire liée à l'âge. , Paris 1991,
- 17: Coscas G, Coscas F et Zourdani A, et coll. . Atlas d'angiographie en indocyanine - Confrontations fluo-ICG-OCT; 2004, , 383

- 18: Organisation Mondiale de la Santé, Organisation Mondiale de la Santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes,1993p
- 19: ANAES, Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge; Septembre,2001p27
- 20: Huang D, Swanson E, Lin C, Schuman J. et al. Optical coherence tomography, Science 1991; 254:1178-1181.
- 21:L'OCT en ophtalmologie, 2007Disponible sur le site : www.confortvisuel.com
- 22: Kogure K, Choromokos E. Infrared absorption angiography. J ; Appl Physiol, 1969 ;26 :154-7.
- 23: Baker KJ ; Binding of sulfobromophtalein (BSP) and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins. Proc Soc Exp Biol Med, 1996;122:957-63.
- 24 : Guyer DR, YannuzziLA, Slakter JS, Sorensen JA, Hope-Ross M, Orlock DR.Digital indocyanine green videoangiography of occult choroidal neovascularization. Ophthalmology, 1994 ;101 :1727-37.
- 25: McCaughan JS. Photodynamic therapy. A review. Drugs Aging 1999;15:49-68.
- 26: Laser. In: Encyclopédie Larousse Multimédia.Paris: Larousse-Bordas; 1998.
- 27: Coscas G, Soubrane G, Sterkers M, Glacet-Bernard A. Laser à colorant : résultats expérimentaux et cliniques dans la néovascularisation sous-rétinienne rétro-fovéolaire. J Fr Ophtalmol 1989;12:613-21.
- 28: Macular Photocoagulation Study Group.Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 1991;109:1242-57.
- 29: Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. Ophthalmic Surg Lasers 2000;31:359-73.
- 30 :David A.L.Maberley, Hall Chew. Comparaison of photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2005 ; 40(3):378-383
- 31:Introduction à la photothérapie dynamique, disponible sur le site : <http://www.exchem.fr/TherapiePDT.pdf>
- 32: Food and Drug Administration. Visudyne TM(verteporfin for injection). FDA, CDER New and Generic Drug Approvals: 1998-2001(<http://www.fda.gov/cder/approval/index.htm>).
- 33:Vedantham V, Kim R. Intravitreal injection of triamcinolone acetonide for diabetic macular oedema: Principles and practice. *Indian J Ophthalmol* 2006 ; 54:133-137
- 34:ANAES, Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge; Septembre,2001p74

- 35: Gérard JP. Radiothérapie et dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Rev Méd Ass Mal* 1998;4:28-31.
- 36: Gelisken O, Yazici B. Radiation therapy in exudative age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 1999;14:27-34.
- 37: Schwartz LH, Schmitt T, Benchaboun M, Caputo G, Chauvaud D, Balosso J et al. Radiothérapie et dégénérescence maculaire liée à l'âge : revue de la littérature. *Cancer Radiothér* 1997;1:208-12.
- 38: Berson AM, Finger PT, Chakravarthy U. Radiation therapy for age-related macular degeneration. *Semin Radat Oncol* 1999;9:155-62.
- 39: Chakravarthy U, MacKenzie G. External beam radiotherapy in exudative age-related macular degeneration: a pooled analysis of phase I data. *Br J Radio* 2000;73:305-13.
- 40: ANAES, Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge; Septembre, 2001 p96
- 41: Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors- *Nat med*, 2003 ; 9 (6) : 669-676
- 42: Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001 Jun; 280 (6): C 1358-66
- 43: Ferrara et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3 (5): 391-400
- 44: Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham E, Fiensod M, and Guyer DR, Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *The New England Journal of Medicine* 2004, 351;27 : 2805-2814 ; www.nejm.org
- 45: Ng EWM, Shima D T, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR and Adamis AP Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease, *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5:123-132.
- 46: Heier JS, Antoszyk AN, Reed Pavan P, Leff SR, Rosenfeld PJ, Ciulla TA, Dreyer RF, Gentile RC, Sy JP, Hantsbager G, Shams N, Ranibizumab for Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *Ophthalmology* 2006 4, 113 : 633-642.
- 47: Beliveau R « Prévention du cancer par l'alimentation »
http://www.er.uqam.ca/nobel/dep_chim/prof/beliveau.htm
- 48: Site de l'Afssaps: Autorisation Temporaire d'Utilisation,
<http://agmed.sante.gouv.fr/html/5/atu/atu1.htm>
- 49: R.B Bhisitkul Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments. *British Journal of Ophthalmology* 2006;90:1542-1547
- 50: J.FLAMMENT. Pathologie du système visuel; Ed Masson 2002, p179
- 51: Desmettre T, Lecerf JM, Souied EH. Nutrition and age-related macular degeneration. *J Fr*

Ophthalmol 2004 ; 27(9Pt2):3S38-56.

52: Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky, Nyland J – Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration : the Veterans LAST study (lutein antioxidant supplementation trial) – *Optometry*, 2004 Apr ; 75(4) : 1-15.

53: Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, Roussel AM, Favier A, Briançon S. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 22;164(21):2335-42.

54: T.Desmettre, J-M Lecerf. Alicaments ou suppléments à doses nutritionnelles : quel avenir pour la micronutrition en ophtalmologie. *J.Fr.Ophtalmol.*, 2005;28, 3, 239-242.

55: Kelly Simon, Age-related macular degeneration: smoking entails major risk of blindness. *BMJ, British Medical Journal* 2003 ; 326(2) :1458-59.

56: Inpes, Lettre mensuelle d'information sur les effets du tabagisme et le sevrage tabagique, Novembre 2003, *Tabac Actualités* N°43.

57: Snodderly DM, Auran JD, Delori FC, The macular pigment II. Spatial distribution in primate retinas, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 25, 674-685, 1984.

58: Bone RA, Landrum JT, Tarsis SL, Preliminary identification of the human macular pigment, *Vision Res.*, 25, 1531-1535, 1985.

59: Snodderly DM, Brown PK, Delori FC, Auran JD. The macular pigment I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 25, 660-673, 1984.

60: Bonne C., Muller A., Rôle du stress oxydant dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge *J Fr d'Ophtalmol* 2000; 23: 835-840.

61: Nutritional and environmental Influences on the eye. Editor : Alan Taylor, USDA at Tufts University, Boston, MA, USA March 30, 1999, p.219

62: Werner JS, Donnelly SK, Kliegl R, Aging and human macular pigment density, *Vision Res.*, 27, 257-268, 1987.

63: Ham XT, Mueller WA, The photopathology and nature of the blue-light and near-UV retinal lesion produced by lasers and other optical sources, in *laser Applications in Medicine and Biology*, Walbarch ML, Ed. Plenum Press, Press, New Yor, 1989, pp.191-246.

64: Schalch W, Dayhaw-Borher P, Barker FM, the photo-protective role of the macular yellow pigment – on update, in proceeding of the 12 th International Congress on Photobiology, Hönigsmann H, Knobler R, Eds., OEMF, Milan, 1997, in press.

65: Schlach W, Carotenoids in the retina – a review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen, in *Free Radicals and Aging*, Emerit I, chance B,

Eds., Birkhauser verlag, Basel, 1992, pp.280-298.

66: Snodderly DM, Evidence for protection against age related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins, *Am. J. Clin. Nutr.*, 62(suppl.), 1448S-1461S, 1995.

67: Zhang L, Cooney RV, Bertram JS, Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: Relationship to their cancer chemopreventive action, *Carcinogenesis*, 12, 2109-2114, 1991.

68: Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E, carotenoid content of fruits and vegetables: an evaluation of analytic data, *J. Am. Diet. Assoc.*, 93, 284-296, 1993.

69: Buchecker R, Hamm P, Eugester CH, Absolute Konfiguration von Xanthophyll (Lutein), *Helv. Chim. Acta*, 57, 631-656, 1974.

70: Maoka T, Arai A, Shimizu M, Matsuno T, The first isolation of enantiomeric and meso-zeaxanthin in nature, *Comp. Biochem. Physiol.*, 83B, 121-123, 1986.

71: Taylor A, Nutritional and environmental Influences on the eye. Editor : USDA at Tufts University, Boston, MA, USA March 30, 1999, p.221-222.

72: Taylor A, Nutritional and environmental Influences on the eye. Editor : USDA at Tufts University, Boston, MA, USA March 30, 1999, p.221.

73: Van Vliet T, Absorption of beta carotene and other carotenoids in humans and animal models, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50 (suppl.3), S32-S37, 1996.

74: White WS, Stacewicz-Sapuntzakis M, Erdman JW, Bowen PE, Pharmacokinetics of beta-carotene and canthaxanthin after ingestion of individual and combined doses by human subjects, *J. Am. Coll. Nutr.*, 13, 665-671, 1994.

75: Erdmann JW, Bierer TL, Gugger ET, Absorption and transport of carotenoids, *Ann. NY Acad. Sci.*, 691, 76-85, 1993.

76: Gartner C, Stahl W, Sies H, Preferential increase in chylomicron levels of the xanthophylls lutein and zeaxanthin compared to beta carotene in the human, *Int. J. Vitamin. Nutr. Res.*, 66, 119-125, 1996.

77: Nutritional and environmental Influences on the eye. Editor : Alan Taylor, USDA at Tufts University, Boston, MA, USA March 30, 1999, p.222.

78: Bone RA, Landrum JT, Friedes LM, Gomez C, Kilburn MD, Menendez E, Vidal I, Wang W, Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina, *Exp. Eye Res.*, 67, 221-218, 1997.

79: Hammond BR, Fuld K, Curran-Calentano J, Macular pigment density in monozygotic twins, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 33, 350-355, 1992.

80: Hammond BR, Curran-Calentano J, Judd S, Fuld K, Krinsky NI, Wooten BR, Snodderly DM, Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns, *Vision Res.*, 36, 2001-2012, 1996.

- 81: Hammond BR, Fuld K, Snodderly DM, Iris color and macular pigment optical density, *exp. Eye Res.*, 62, 293-297, 1996.
- 82: Hammond BR, Johnson EJ, Russel RM, Krinsky NI, Yeum K-J, Edwards RB, Snodderly DM, Dietary modification of human macular pigment density, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 38, 1795-1801, 1997.
- 83: Hammond BR, Wooten BR, Snodderly MR, Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age related macular, *Vision Res.*, 1996; 36, 3003-3009.
- 84: Bone RA, Landrum JT, Fernandez L, Tarsis SL, Analysis of the macular pigment by HPLC: retinal distribution and age study, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29, 843-849, 1988.
- 85: Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goge DG, Weiter JJ, In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36, 718-729, 1995.
- 86: Wihlmark U, Wrigstad A, Roberg K, Nilsson SEG, Brunk UT, Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells causes enhanced sensitivity to blue light irradiation, *Free Radic; Biol. Med.*; 22, 1229-1234, 1997.
- 87: Schlach W, Dayhaw-Barker FM, The photo-protective role of the macular yellow pigment – an update, in *Proceedings of the 12th International Congress on Photobiology*, Honingsmann H, Knobler R, Eds, OEMF, Milan, 1997, in press.
- 88: Stone WL, Farnsworth CC, Dratz EA, A reinvestigation of the fatty acid content of bovine, rat and frog photoreceptor outer segments, *Exp. Eye Res.*, 28, 387-397, 1979.
- 89: Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:104-9.
- 90: Seddon JM, George S, Rosner B – The US twin study of age-related macular degeneration : Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration – *Arch Ophthalmol*, 2006 ; 124 : 995-1001
- 91: Dasch B., Fuhs A., Schmidt J., Behrens T., Meister A., Wellmann J., Fobker M., Pauleikhoff D., Hense H.W.- Serum levels of macular carotenoids in relation to age related maculopathy : the Muenster Aging and Retina Study (MARS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 ; 243 :1028-35.
- 92: Cardinault N., Abalain J.H., Sairafi B., Coudray C., Grolier P., Rambeau M., Carre J.L., Mazur A., Rock E. – Lycopene but not lutein nor zeaxanthine decreases in serum and lipoproteins in age related macular degeneration patients. *Clin Chim Acta* 2005; 357: 34-42.
- 93 : Hammond BR, Wooten BR, Snodderly MR, Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age related macular, *Vision Res.*, 1996; 36, 3003-3009.
- 94: Chaine G., Hullo A., Sahel J., et al, - Case control study of the risk factors for age related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol*. 1998 ; 82 :996-1002.

- 95: Berendschot T.T., Van norren D. – On the age dependency of the macular pigment optical density. *Exp Eye Res.* 2005 ; 81 602-609.
- 96: Ciulla T ;A., Hammond B.R., Jr. – macular Pigment density and aging, assessed in the normal elderly and those with cataracts and age related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138:582-587.
- 87: The Relationship of Dietary Carotenoids and Vitamin A, E and C Intake with Age-Related Macular Degeneration in a Case-Control Study. AREDS Report No. 22, *Archives Ophthalmology* 2007
- 97: Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky, Nyland J – Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (lutein antioxidant supplementation trial) – *Optometry*, 2004 Apr ; 75(4) : 1-15.
- 98: Richer S, Devenport J, Lang JC.LAST II: Differential temporal responses of macular pigment optical density in patients with atrophic age-related macular degeneration to dietary supplementation with xanthophylls. *Optometry.* 2007 May;78(5):213-9.
- 99: Dithmar S, Curcio CA, Le NA, Brown S, Grossniklaus HE. Ultrastructural changes in Bruch's membrane of apolipoprotein e-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41:2035.
- 100: Sharara N, Dithmar S, Grossniklaus H. Basal linear deposits (BlinD) and basal laminar deposits (BlamD) accumulation and composition in high fat diet mouse as a model of age-related macular degeneration (ARMD). *ARVO Meeting Abstracts*, 2002; 43:2811.
- 101: Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Alexandridou A, Sall J, Dubovy S, Csaky K. The role of aging, high fat diet and blue light exposure in an experimental mouse model for basal laminar deposit formation. *Exp Eye Res*, 2002;75:543-53.
- 102: Souied EH, Benlian P, Amouyel P, Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, *et al.* The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1998;125:353-9.
- 103: Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:402-6.
- 104: Williams TP. Some properties of old and new rhodopsin in single *Bufo* rods. *J Gen Physiol*, 1984;83:841-52.
- 105: Grierson I, Hiscott P, Hogg P, Robey H, Mazure A, Larkin G. Development, repair and regeneration of the retinal pigment epithelium. *Eye*, 1994;8:255-62.
- 106: Holz FG, Sheraidah G, Pauleikhoff D, Bird AC. Analysis of lipid deposits extracted from human macular and peripheral Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:402-6.
- 107: Lois N, Owens SL, Coco R, Hopkins J, Fitzke FW, Bird AC. Fundus autofluorescence in patients with age-related macular degeneration and high risk of visual loss. *Am J Ophthalmol*, 2002;133: 341-9.

- 108: Gonzalez-Fernandez F. Evolution of the visual cycle: the role of retinoid-binding proteins. *J Endocrinol*, 2002;175:75-88.
- 109: Gordon WC, Bazan NG. Docosahexaenoic acid utilization during rod photoreceptor cell renewal. *J Neurosci*, 1990;10:2190-202.
- 110: Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr*, 1995;62:1448S-1461S.
- 111: Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 1991;54:438-63.
- 112: Simopoulos AP. Omega-3 Fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002;21:495-505.
- 113: Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999;70:560S-569S.
- 114: Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids improve cognitive development. *J Fam Health Care*, 2002;12:5.
- 115: Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother*, 2002;56:215-22.
- 116: Jeffrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. *Lipids*, 2001;36: 859-71.
- 117: Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*, 2001;36: 885-95.
- 118: Litman BJ, Niu SL, Polozova A, Mitchell DC. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways: visual transduction. *J Mol Neurosci*, 2001;16:237-42.
- 119: Neuringer M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications. *Am J Clin Nutr*, 2000;71:256-67.
- 120: [121] Jeffrey BG, Mitchell DC, Gibson RA, Neuringer M. n-3 fatty acid deficiency alters recovery of the rod photoresponse in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2806-14.
- 121: Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2747-57.
- 122: Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 1998; 116:583-7.
- 123: Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:401-4.

- 124: Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, Colditz G, Hankinson SE – Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration – *Am J Clin Nutr*, 2001 ; 73 : 209-18.
- 125: Jeffrey BG, Mitchell DC, Gibson RA, Neuringer M. n-3 fatty acid deficiency alters recovery of the rod photoresponse in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2806-14.
- 126: Bazan NG. The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res*, 1989;312:95-112.
- 127: Miyauchi O, Mizota A, Adachi-Usami E, Nishikawa M. Protective effect of docosahexaenoic acid against retinal ischemic injury: an electroretinographic study. *Ophthalmic Res*, 2001;33:191-5.
- 128: Mizota A, Sato E, Taniai M, Adachi-Usami E, Nishikawa M. Protective effects of dietary docosahexaenoic acid against kainate-induced retinal degeneration in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42:216-21.
- 129 : Carrie I, Smirnova M, Clement M, De JD, Frances H, Bourre JM. Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation: effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. *Nutr Neurosci*, 2002;5:43-52.
- 130: Rotstein NP, Avelano MI, Barrantes FJ, Politi LE. Docosahexaenoic acid is required for the survival of rat retinal photoreceptors *in vitro*. *J Neurochem*, 1996;66:1851-9.
- 131: Rotstein NP, Politi LE, German OL, Girotti R. Protective effect of docosahexaenoic acid on oxidative stress-induced apoptosis of retina photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44: 2252-9.
- 132: Rotstein NP, Avelano MI, Barrantes FJ, Roccamo AM, Politi LE. Apoptosis of retinal photoreceptors during development *in vitro*: protective effect of docosahexaenoic acid. *J Neurochem*, 1997;69:504-13.
- 133: Polit L, Rotstein N, Carri N. Effects of docosahexaenoic acid on retinal development: cellular and molecular aspects. *Lipids*, 2001;36:927-35.
- 134: Weisinger HS, Vingrys AJ, Bui BV, Sinclair AJ. Effects of dietary n-3 fatty acid deficiency and repletion in the guinea pig retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999;40:327-38.
- 135: Weisinger HS, Armitage JA, Jeffrey BG, Mitchell DC, Moriguchi T, Sinclair AJ, *et al.* Retinal sensitivity loss in third-generation n-3 PUFA-deficient rats. *Lipids*, 2002;37:759-65.
- 136: Guesnet P, Alessandri J-M, Astorg P, Pifferi F, Laviolle M. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *OCL* 2005 ; 12 : 333-43.

- 137: Bazan NG. Cell survival matters : docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci* 2006 ; 29 : 263-71.
- 138: Bazan NG. Neuroprotectin D1 (NPD1) : a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol* 2005 ; 15 : 159-66.
- 139: Kim HY, Bigelow J, Kevala JH. Substrate preference in phosphatidylserine biosynthesis for docosahexaenoic acid containing species. *Biochemistry* 2004 ; 43 : 1030-6.
- 140: Akbar M, Calderon F, Wen Z, Kim HY. Docosahexaenoic acid : a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 10858-63.
- 141 : Jeffrey BG, Mitchell DC, Gibson RA, Neuringer M. n-3 fatty acid deficiency alters recovery of the rod photoresponse in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2806-14.
- 142: Uyama M, Takahashi K, Ida N, Miyashiro M, Ando A, Takahashi A, *et al.* The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 2000;84:1018-23.
- 143: Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Uyama M, Honda T. Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol*, 1997;21:1-3.
- 144: Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, *et al.* Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 2001;73:209-18.
- 145: SanGiovanni JP, Chandra SR, Chew EY, Friberg TR, Klein ML, Kurinij N, *et al.* Dietary Omega-3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids and Risk for Age-related Macular Degeneration. *ARVO Meeting Abstracts*, 2003; 44:2112.
- 146: Seddon JM, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: the US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:995-1001.
- 147: Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Dietary fat and fish intake and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2000;118:401-4.
- 148: Heuberger RA, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Millen AE, Palta M. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol*, 2001;119:1833-8.
- 149: Cho E, Hung S, Willett WC, Spiegelman D, Rimm EB, Seddon JM, *et al.* Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr*, 2001;73:209-18.
- 150: Ouchi M, Ikeda T, Nakamura K, Harino S, Kinoshita S. A novel relation of fatty acid with age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 2002;216:363-7.

- 151: Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1728-37.
- 152: Chua B, Flood V, Rochtchina E, Wang JJ, Smith W, Mitchell P. Dietary fatty acids and the 5-year incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:981-6.
- 153: Delcourt C, Carriere I, Cristol JP, Lacroux A, Gerber M. Dietary fat and the risk of age-related maculopathy: the POLANUT Study. *Eur J Clin Nutr*, 2007.
- 154: Souied E et coll. Taux de HDL élevé et taux d'acides gras polyinsaturés bas dans la DMLA exsudative. *J. Fr Ophtalmol*.2006;29:235-328
- 155: Age-related eye disease study research group – AREDS report n° 20 The relation ship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study – *Arch ophthalmol*, 2007 May ; 125 : 671-9.
- 156: Feher J, Kovacs B, Kovacs I, Schvöller M, Papale A, Balacco Gabrieli C – Improvement of visual functions and fundus alterations in early age-related macular degeneration treated with a combination of acetyl-L-carnitine, n-3 fatty acids, and coenzyme Q10 – *Ophthalmologica*, 2005 ; 219 : 154-66.
- 157: Souied EH, Benlian P, Chanu B, Roquet W, Coscas G, Soubrane G. NAT1: A Feasibility Study of Oral DHA Supplementation as a Nutritional AMD Treatment. *ARVO Meeting Abstracts*, 2003;44:4994.
- 158: Wheaton DH, Hoffman DR, Locke KG, Watkins RB, Birch DG. Biological safety assessment of docosahexaenoic acid supplementation in a randomized clinical trial for X-linked retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 2003;121:1269-78.
- 159: Hoffman DR, Wheaton DH, Locke KG, Fish GE, Birch DG. Four-Year Outcomes from a Randomized Clinical Trial of Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation in X-Linked Retinitis Pigmentosa (XLRP). *ARVO Meeting Abstracts*, 2003;44:4851.
- 160: Burns CP, Halabi S, Clamon GH. Phase I clinical study of fish oil fatty acid capsules for patients with cancer cachexia. *Clin Cancer Res*, 1999;5:3942-3947.
- 161: Simopoulos AP, Leaf A, Salem NJ. Conference report: workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr*, 1999;18:487-489.
- 162 : Legrand P, Bourre JM, Descomps B, Durand G, Renaud S. Lipides. In: Doc Te, editor. *Apports nutritionnels conseillés pour la population Française*. Paris; 2001.
- 163: Harman D. Free radical theory of aging : role of free radicals in the origination and evolution of life, aging, and disease processes. In : *Free radicals, aging, and degenerative diseases*. Jonhson JEJr, Walford R, Harman D (Editors), New York : Alan R Liss;1986, pp 3-49.
- 164: Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Clarendon Press, Oxford, pp 290-2.

- 165: Sohal RS. Relationship between metabolic rate, lipofuscin accumulation and lysosomal enzyme activity during aging in the adult house fly *Musca domestica*. *Exp Gerontol*, 1981;16:347-55.
- 166: Nicolas MG, Fujiki K, Murayama K, Suzuki MT, Shindo N, Hotta Y et al. Studies on the mechanism of early onset macular degeneration in cynomolgus monkeys. II. Suppression of metallothionein synthesis in the retina in oxidative stress. *Exp Eye Res*, 1996; 62:399-408.
- 167: Sundelin S, Wihlmark U, Nilsson SE, Brunk UT. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells reduces their phagocytic capacity. *Curr Eye Res*, 1998;17:851-7.
- 168: Eldred GE. Lipofuscin fluorophore inhibits lysosomal protein degradation and may cause early stages of macular degeneration. *Gerontology*, 1995;41 (suppl) 2:15-28.
- 169: Boulton M, Dontsov A, Jarvis-Evans J, Ostrovsky M, Svistunenko D. Lipofuscin is a photoinductible free radical generator. *J Photochem Photobiol*, 1993;19: 201-4.
- 170: Rozanowska M, Wessels J, Boulton M, Burke JM, Rodgers MA, Truscott TG, Sarna T. Blue light-induced singlet oxygen generation by retinal lipofuscin in non-polar media. *Free Radic Biol Med*, 1998;24:1107-12.
- 171: Brunk UT, Wihlmark U, Wrigstad A, Roberg K, Nilsson SE. Accumulation of lipofuscin within retinal pigment epithelial cells results in enhanced sensitivity to photo-oxidation. *Gerontology*, 1995;41 (supp 2):201-12.
- 172: Wihlmark U, Wrigstad A, Roberg K, Nilsson SE, Brunk UT. Lipofuscin accumulation in cultured retinal pigment epithelial cells causes enhanced sensitivity to blue light irradiation. *Free Radic Biol Med*, 1997;22:1229-34.
- 173: Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *JAMA*, 1996;276:1147-51.
- 174: Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*, 1996;114:1518-23.
- 175: Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*. *Arch Ophthalmol*, 1998;116:1031-5.
- 176: Marangon K, Herbeth B, Lecomte E, Paul-Dauphin A, Grolier P, Chancerelle I et al. Diet, antioxidant status, and smoking habits in French men. *Am J Clin Nutr*, 1998;67:231-9.
- 177: Hammond BRJr, Wooten BR, Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids : implications for age-related macular degeneration. *Vision Res*, 1996;36:3003-9.
- 178: Age-related eye disease study research group – AREDS Report n° 8 A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss – *Arch Ophthalmol*, 2001 ; 119 : 1417-36.

- 179: Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 1993;111:104-9.
- 180: West S, Vitale S, Hallfrisch J, Munoz B, Muller D, Bressler S et al. Are antioxidants or supplements protective for age-related macular degeneration? *Arch Ophthalmol*, 1994;112:222-7.
- 181: Delcourt C, Cristol JP, Leger CL, Descomps B, Papoz L. Associations of antioxidant enzymes with cataract and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Âge. Ophthalmology*, 1999;106:215-22.
- 182: Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Manson JE, Schaumberg DA, Chew EC et al. Prospective cohort study of antioxidant vitamin supplement use and the risk of age-related maculopathy. *Am J Epidemiol*, 1999;149:476-84.
- 183: Vandenberg GM, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Brady WE, Palta M. Associations between antioxidant and zinc intake in the 5-year incidence of early age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol*, 1998;148:204-14.
- 184 : Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *JAMA*, 1994;272:1455-6.
- 185: Mullins RF, Aptsiauri N, Hageman GS. Structure and composition of drusen associated with glomerulonephritis: implications for the role of complement activation in drusen biogenesis. *Eye*, 2001; 15:390-5
- 186: Anderson Don H; Mullins Robert F; Hageman Gregory S; Johnson Lincoln V A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *American journal of ophthalmology* 2002;134(3):411-31
- 187: Blom AM, Kask L, Ramesh B, Hillarp A . Effects of zinc on factor I cofactor activity of C4b-binding protein and factor H. 2003 Oct 15;418(2):108-18.
- 188: Christen W, Glynn R, Chew E, Albert C, Manson J,— The women's Antioxidant and folic Acid Cardiovascular Study : Folic Acid, Pyridoxine, and Cyanocobalamin Combination Treatment and Age-Related Macular Degeneration in Women. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):335-341

Noms – Prénoms : PIRIOU Thomas

Titre de la thèse : Intérêt de la prise en charge nutritionnelle dans la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA)

Résumé de la thèse :

La DMLA est une atteinte de la macula qui est une petite zone centrale de la rétine (d'environ 5 à 6 mm de diamètre) située juste dans l'axe visuel. La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de perte de la vision dans les pays industrialisés chez les sujets de plus de 50 ans.

Les traitements disponibles pour traiter la DMLA à l'heure actuelle ne concernent que les formes évoluées de DMLA avec présence de néovaisseaux, ce sont les DMLA dites exsudatives.

Des études cliniques ont montré les bénéfices de l'apport de plusieurs éléments nutritionnels dans la prévention et le ralentissement de l'évolution de la DMLA.

Nous allons donc établir une liste de conseils permettant d'écarter un maximum de facteurs de risques de développer une DMLA.

**MOTS CLES (6maximum en majuscules):
DMLA, rétine, prévention, nutrition.**

JURY

**PRESIDENT: Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS: Mme Françoise NAZIH, Maître de Conférences de Biochimie Générale
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences de Pharmacie Industrielle
et Galénique.
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Xavier CALIN, Pharmacien**

**Adresse de l'auteur : 42, rue Marengo - 13006 MARSEILLE
(A laquelle peuvent être adressées les demandes d'exemplaires ou de renseignements)**