

# Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

Du traitement d'une maladie  
au traitement personnalisé du patient

## TABLE DES MATIERES

|                   |    |
|-------------------|----|
| INTRODUCTION..... | 23 |
|-------------------|----|

|   |    |
|---|----|
| Partie I : l'œil et la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age..... | 25 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| I. L'œil : rappels anatomiques et physiologiques..... | 27 |
| 1. Les membranes de l'œil .....                       | 27 |
| 1.1. La coque cornéo-sclérale.....                    | 27 |
| 1.2. L'uvée .....                                     | 28 |
| 1.3. La rétine .....                                  | 29 |
| 2. Les milieux transparents de l'œil .....            | 34 |
| 2.1. L'humeur aqueuse : milieu liquide .....          | 34 |
| 2.2. Le vitré : milieu sous forme de gel .....        | 34 |
| 2.3. Le cristallin : milieu solide .....              | 34 |
| II. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age.....     | 35 |
| 1. Historique .....                                   | 35 |
| 2. Les différentes formes cliniques .....             | 36 |
| 2.1. La Maculopathie Liée à l'Age (MLA) .....         | 36 |
| 2.2. La DMLA atrophique .....                         | 37 |
| 2.3. La DMLA exsudative .....                         | 37 |
| 2.4. Classification en fonction de la gravité .....   | 38 |
| 3. Epidémiologie .....                                | 40 |
| 4. Symptômes et diagnostic.....                       | 41 |
| 4.1. Les symptômes évocateurs .....                   | 41 |
| 4.2. Le diagnostic .....                              | 44 |
| 5. Physiopathologie .....                             | 49 |
| 5.1. Phénomènes précoces .....                        | 50 |
| 5.2. Phénomènes tardifs.....                          | 53 |
| 6. Les facteurs de risque.....                        | 57 |

|   |            |
|---|------------|
| 6.1. Les facteurs de risque non modifiables.....  | 57         |
| 6.2. Les facteurs de risque environnementaux liés au stress oxydant .....   | 58         |
| 6.3. Les facteurs de risque systémiques et autres facteurs.....   | 61         |
| <b>Partie II : La prise en charge de la DMLA .....</b>  | <b>67</b>  |
| <b>I. Les traitements disponibles pour la DMLA exsudative.....</b>  | <b>70</b>  |
| <b>1. Les anti-VEGF .....</b>   | <b>70</b>  |
| 1.1. Pharmacologie des anti-VEGF et mode d'administration .....   | 70         |
| 1.2. Les médicaments anti-VEGF disponibles.....   | 71         |
| 1.3. La problématique du coût élevé des traitements par anti-VEGF indiqués dans le traitement de la DMLA : le cas de l'utilisation du bévacizumab ..... | 73         |
| <b>2. La thérapie photodynamique .....</b>  | <b>76</b>  |
| <b>3. La photocoagulation au laser.....</b>   | <b>76</b>  |
| <b>4. Anti-inflammatoires .....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>5. Les traitements chirurgicaux .....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>II. Prise en charge nutritionnelle .....</b>   | <b>79</b>  |
| <b>1. DMLA et lipides .....</b>   | <b>79</b>  |
| 1.1. Cholestérol, acides gras monoinsaturés et saturés : lipides à risque .....   | 79         |
| 1.2. Acides gras polyinsaturés oméga-3 : lipides protecteurs .....  | 80         |
| 1.3. Conclusion sur les lipides .....   | 83         |
| <b>2. Les antioxydants.....</b>   | <b>84</b>  |
| 2.1. Le stress oxydant et le rôle des antioxydants au niveau de la rétine .....   | 84         |
| 2.2. Les aliments riches en antioxydants (vitamine C, vitamine E et zinc) .....   | 87         |
| 2.3. Antioxydants et DMLA : Age-Related Eye Disease Study 1 (AREDS 1), une étude majeure .....  | 90         |
| <b>3. Les pigments maculaires .....</b>   | <b>94</b>  |
| 3.1. Les pigments maculaires : lutéine et zéaxanthine.....  | 94         |
| 3.2. Les aliments riches en lutéine et zéaxanthine .....  | 95         |
| 3.3. Pigments maculaires et DMLA : les études .....   | 95         |
| <b>4. Les vitamines du groupe B .....</b>   | <b>96</b>  |
| 4.1. Vitamines B et DMLA : le rôle de l'homocystéinémie .....   | 96         |
| 4.2. Les aliments riches en vitamines B2, B6, B9 et B12.....  | 98         |
| <b>5. Compléments alimentaires et protection de la rétine.....</b>  | <b>105</b> |
| <b>6. Compléments alimentaires et DMLA : qu'en pensent les ophtalmologistes ?.....</b>  | <b>110</b> |

|  |            |
|--|------------|
| 6.1. Enquête auprès d'ophtalmologistes français .....  | 110        |
| 6.2. Compléments alimentaires et DMLA : l'avis d'ophtalmologistes à l'échelle européenne ..... | 117        |
| <b>III. Alternatives en phytothérapie.....</b>   | <b>119</b> |
| <b>IV. Autres axes de prise en charge .....</b>  | <b>119</b> |
| <b>1. La rééducation visuelle .....</b>  | <b>119</b> |
| <b>2. L'éviction des facteurs de risque.....</b>   | <b>120</b> |

**Partie III : Vers une médecine personnalisée pour prévenir et traiter la DMLA**

..... **123**

|   |            |
|---|------------|
| <b>I. Une adaptation de la prise en charge des patients : État des lieux</b>  | <b>126</b> |
| <b>1. Adaptation de prescriptions de compléments alimentaires .....</b>   | <b>126</b> |
| 1.1. Compléments alimentaires et observance.....  | 126        |
| 1.2. Adaptation de la supplémentation : enquête auprès de 41 ophtalmologistes .....   | 127        |
| <b>2. Adaptation de la prise en charge chez les patients opérés de la cataracte .....</b>   | <b>132</b> |
| 2.1. La nocivité de la lumière bleue.....   | 132        |
| 2.2. La cataracte et son traitement .....   | 134        |
| 2.3. Opération de la cataracte et risque de DMLA .....  | 135        |
| 2.4. Protection de la rétine chez les personnes opérées de la cataracte .....   | 136        |
| 2.5. Protection de la rétine chez les patients opérés de la cataracte : quelle prise en charge par les ophtalmologistes français ?..... | 139        |
| <b>II. Vers un traitement personnalisé.....</b>   | <b>141</b> |
| <b>1. DMLA et génétique.....</b>  | <b>143</b> |
| 1.1. Génétique et inflammation : le gène CFH .....  | 145        |
| 1.2. Le gène HTRA1/ARMS2 .....  | 150        |
| 1.3. Gènes liés au métabolisme des lipides .....  | 152        |
| 1.4. Autres gènes potentiellement impliqués .....   | 156        |
| 1.5. Conclusion sur la génétique de la DMLA .....   | 158        |
| <b>2. Les tests génétiques .....</b>  | <b>160</b> |
| 2.1. Les tests génétiques pour la DMLA .....  | 160        |
| 2.2. Pertinence de l'utilisation des tests génétiques : le modèle ACCE .....  | 165        |
| <b>3. Nutrigénétique et pharmacogénétique de la DMLA .....</b>  | <b>169</b> |
| 3.1. Nutrigénétique.....  | 169        |

|   |            |
|---|------------|
| 3.2. Traitements médicamenteux actuels de la DMLA et pharmacogénétique....  | 181        |
| 3.3. Traitements médicamenteux en développement et pharmacogénétique ....   | 184        |
| 3.4. Autre approche personnalisée d'avenir : la thérapie cellulaire .....   | 186        |
| <b>4. DMLA, tests génétiques et médecine personnalisée : l'avis<br/>d'ophtalmologistes .....</b>  | <b>188</b> |
| <br><b>CONCLUSION.....</b>  | <b>195</b> |
| <br><b>Annexes.....</b>   | <b>197</b> |
| <b>Annexe 1 : Échelle EDTRS .....</b>   | 199        |
| <b>Annexe 2 : Échelle de Parinaud .....</b>   | 200        |
| <b>Annexe 3 : Utilisation de la grille d'Amsler et symptômes évocateurs de la DMLA.....</b>   | 201        |
| <b>Annexe 4 : L'angiographie à la fluorescéine - Fiche d'information patient .....</b>  | 202        |
| <b>Annexe 5 : Stratégie diagnostique de la DMLA .....</b>   | 204        |
| <b>Annexe 6 : Bonnes Pratiques d'injection intravitréenne .....</b>   | 205        |
| <b>Annexe 7 : Lettre de l'ANSM au laboratoire Roche concernant l'utilisation de l'Avastin® en<br/>ophtalmologie.....</b>                                  | 207        |
| <b>Annexe 8 : Premières pages de la lettre de réponse du laboratoire Roche à l'ANSM concernant<br/>l'utilisation de l'Avastin® en ophtalmologie .....</b> | 209        |
| <b>Annexe 9 : La réglementation des compléments alimentaires .....</b>  | 211        |
| <b>Annexe 10 : Questionnaire proposé aux ophtalmologues lors des Journées de Réflexions<br/>Ophtalmologiques – Paris – 13/14 mars 2015 .....</b>          | 214        |
| <b>Annexe 11 : Rapport fourni suite à l'analyse d'un échantillon avec le test de diagnostic Macula<br/>Risk® .....</b>                                    | 217        |
| <b>Annexe 12 : Rapport fourni suite à l'analyse pharmacogénétique via Vita Risk®.....</b>   | 218        |
| <b>Annexe 13 : Point sur la thérapie génique .....</b>  | 219        |
| <b>Annexe 14 : Point sur les prothèses rétiniennes .....</b>  | 220        |
| <br><b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>225</b> |

## TABLE DES FIGURES

|   |     |
|---|-----|
| Figure 1 : Schéma de l'œil .....  | 27  |
| Figure 2 : Schéma en coupe de la rétine .....   | 31  |
| Figure 3 : Trajet de la lumière et du message nerveux dans la rétine .....  | 31  |
| Figure 4 : Fond d'œil montrant une rétine normale .....   | 32  |
| Figure 5 : Schéma d'un fond d'œil normal mettant en évidence l'artère et la veine centrale de la rétine ..  | 33  |
| Figure 6 : Les métamorphopsies .....  | 42  |
| Figure 7 : Grille d'Amsler et illustration des métamorphopsies sur la grille d'Amsler .....   | 43  |
| Figure 8 : Vision d'une personne atteinte de DMLA présentant des scotomes .....   | 44  |
| Figure 9 : Grille d'Amsler (A) et illustration des métamorphopsies et scotome sur la grille d'Amsler (B)  | 46  |
| Figure 10 : Fonds d'œil comparant une rétine normale et deux rétines atteintes à différents degrés .....  | 47  |
| Figure 11 : Physiopathologie de la DMLA. Étape 1 : dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire,<br>accumulation de dépôts lipidiques et cellulaires .....   | 54  |
| Figure 12 : Physiopathologie de la DMLA. Étape 2 : inflammation .....   | 55  |
| Figure 13 : Les différents types de facteurs de risque offrant un terrain favorable au développement de la<br>DMLA .....                                      | 64  |
| Figure 14 : Différences de structure moléculaire entre le ranibizumab (Lucentis®) et le bévacizumab<br>(Avastin®) .....                                       | 73  |
| Figure 15 : Aliments riches en oméga-3 .....  | 82  |
| Figure 16 : Voie métabolique de l'Oxygène et des Espèces Oxygénées Réactives .....  | 85  |
| Figure 17 : Le stress oxydant : un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants.....   | 86  |
| Figure 18 : Design de l'AREDS 1.....  | 91  |
| Figure 19 : Progression de la DMLA chez les patients participant à l'AREDS selon leur groupe d'étude ..   | 92  |
| Figure 20 : AREDS 1 : Probabilité de progression vers une DMLA avancée sur 7 années selon le groupe<br>d'étude .....  | 93  |
| Figure 21 : Survenue d'une DMLA chez les patients participant à l'étude WAFAC, au cours de 7 années<br>de suivi, selon leur groupe d'étude .....              | 98  |
| Figure 22 : Design de l'AREDS 2 .....   | 103 |
| Figure 23 : Résultats de l'AREDS 2 .....  | 104 |
| Figure 24 : Les éléments intéressants dans la prise en charge nutritionnelle de la DMLA .....   | 105 |
| Figure 25 : Exemples d'allégations santé sur les compléments alimentaires à visée oculaire .....  | 109 |
| Figure 26 : Proportion d'ophtalmologistes prescrivant/conseillant des compléments alimentaires aux<br>patients atteints de MLA et/ou DMLA .....               | 113 |
| Figure 27 : Année de début d'utilisation de compléments alimentaires chez les patients atteints de MLA<br>et/ou DMLA .....                                    | 113 |
| Figure 28 : Relation entre le nombre de patients atteints de MLA/DMLA vus par semaine et l'utilisation<br>de compléments alimentaires chez ces patients ..... | 114 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Figure 29 : Types de DMLA pour lesquels les ophtalmologistes prescrivent/conseillent des compléments alimentaires .....</b>  | <b>115</b> |
| <b>Figure 30 : Stades de DMLA pour lesquels les ophtalmologistes prescrivent/conseillent des compléments alimentaires .....</b>   | <b>116</b> |
| <b>Figure 31 : Les différents critères d'adaptation de prescriptions de compléments alimentaires chez les patients atteints de MLA et/ou DMLA .....</b>                                       | <b>129</b> |
| <b>Figure 32 : Le type d'adaptation de prescription de compléments alimentaires.....</b>  | <b>131</b> |
| <b>Figure 33 : Barrières naturelles de l'œil et rayons nocifs atteignant la rétine .....</b>  | <b>135</b> |
| <b>Figure 34 : Chirurgie de la cataracte et protection de la rétine : l'avis d'ophtalmologistes.....</b>  | <b>140</b> |
| <b>Figure 35 : Odds ratio de chaque variant associé au risque de DMLA (Chen <i>et al.</i>, 2011) .....</b>  | <b>144</b> |
| <b>Figure 36 : Schéma simplifié du système du complément .....</b>  | <b>147</b> |
| <b>Figure 37 : Les différentes voies d'activation du complément et le rôle du facteur H du complément (schéma simplifié) .....</b>  | <b>148</b> |
| <b>Figure 38 : Lien entre le polymorphisme du gène ARMS2 et le risque de DMLA (Delcourt <i>et al.</i>, 2012) .....</b>  | <b>151</b> |
| <b>Figure 39 : Résultats de l'étude (Souied <i>et al.</i>, 1998) montrant le rôle protecteur de l'allèle ε4 vis-à-vis de la DMLA exsudative.....</b>  | <b>153</b> |
| <b>Figure 40 : Lien entre les concentrations plasmatiques en lutéine et zéaxanthine et les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides (Merle <i>et al.</i>, 2013).....</b>               | <b>155</b> |
| <b>Figure 41 : Analyse de l'association de certains gènes avec le risque de DMLA (Chen <i>et al.</i>, 2010) .....</b>   | <b>159</b> |
| <b>Figure 42 : Exemple de courbe ROC concernant un modèle pour un test destiné à évaluer le risque vis-à-vis de la DMLA .....</b>   | <b>166</b> |
| <b>Figure 43 : Lien entre le polymorphisme du gène CFH et l'effet d'une supplémentation en zinc .....</b>   | <b>170</b> |
| <b>Figure 44 : Design de l'étude de Carl Awh <i>et al.</i> .....</b>  | <b>171</b> |
| <b>Figure 45 : Risque de progression de la DMLA selon le génotype pour les gènes CFH et ARMS2 (Awh <i>et al.</i>, 2015).....</b>  | <b>173</b> |
| <b>Figure 46 : Taux de progression sur 7 ans vers une DMLA avancée dans les différents groupes de l'étude (Awh <i>et al.</i>, 2015) .....</b>   | <b>174</b> |
| <b>Figure 47 : Recommandations de Vita Risk pour l'adaptation de la supplémentation selon le profil génétique du patient pour CFH et HTTR1/ARMS2 .....</b>                                    | <b>177</b> |
| <b>Figure 48 : Effet de l'apport alimentaire en certains nutriments sur le risque de développer une DMLA précoce selon le génotype pour CFH et HTTR1/ARMS2 (Ho <i>et al.</i>, 2011) .....</b> | <b>179</b> |
| <b>Figure 49 : Design des études de phase III du lampalizumab, prenant en compte le statut des patients vis-à-vis du biomarqueur génétique CFI.....</b>                                       | <b>185</b> |
| <b>Figure 50 : L'avis d'ophtalmologistes sur l'éventuelle utilisation de tests génétiques chez les patients atteints de DMLA .....</b>  | <b>189</b> |

## TABLE DES TABLEAUX

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1 : Classification simplifiée des DMLAs en quatre stades .....  | 39  |
| Tableau 2 : Score évaluant le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une DMLA avancée à 5 ans.....  | 40  |
| Tableau 3 : Eléments caractéristiques de la pathologie maculaire pouvant être observés lors de l'examen du fond d'œil .....   | 48  |
| Tableau 4 : Synthèse des résultats de plusieurs études sur le risque associé au tabac dans la DMLA, chez les fumeurs et anciens fumeurs.....                            | 59  |
| Tableau 5 : Synthèse des résultats de plusieurs études sur le risque associé à un IMC élevé dans la DMLA .....  | 62  |
| Tableau 6 : Aliments riches en vitamine C .....   | 87  |
| Tableau 7 : Aliments riches en vitamine E.....  | 88  |
| Tableau 8 : Aliments riches en zinc .....   | 89  |
| Tableau 9 : Formulation AREDS .....   | 90  |
| Tableau 10 : Classification simplifiée de l'AREDS .....   | 91  |
| Tableau 11 : Aliments riches en vitamine B2.....  | 99  |
| Tableau 12 : Aliments riches en vitamine B6.....  | 99  |
| Tableau 13 : Aliments riches en vitamine B9.....  | 100 |
| Tableau 14 : Aliments riches en vitamine B12.....   | 101 |
| Tableau 15 : Doses journalières maximales autorisées pour les vitamines et minéraux couramment utilisés dans les compléments alimentaires à visée oculaire.....         | 106 |
| Tableau 16 : Allégations et conditions d'utilisation de l'allégation pour certains nutriments souvent utilisés dans les compléments alimentaires à visée oculaire ..... | 108 |
| Tableau 17 : Cinq tests génétiques permettant d'évaluer le risque de DMLA .....   | 161 |
| Tableau 18 : Informations génétiques fournies par le test Macula Risk® .....  | 163 |
| Tableau 19 : Les cinq groupes de risque permettant de classer les patients suite aux résultats du test Macula Risk® .....   | 164 |
| Tableau 20 : Les quatre groupes étudiés dans l'étude de Awh <i>et al.</i> .....   | 172 |
| Tableau 21 : Tableau présentant les éléments à prendre en compte pour le choix d'un complément alimentaire selon le génotype du patient (Awh <i>et al.</i> ) .....      | 176 |

## LISTE DES ABBREVIATIONS

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>ACCE</b>      | Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical/legal/social implications ( <i>modèle</i> ) |
| <b>AJR</b>       | Apport Journalier Recommandé  |
| <b>ALA</b>       | Acide Alpha-Linolénique   |
| <b>ALIENOR</b>   | Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires ( <i>étude</i> )                          |
| <b>AMD /ARMD</b> | Age-Related Macular Degeneration = DMLA   |
| <b>AMM</b>       | Autorisation de Mise sur le Marché  |
| <b>ANSES</b>     | Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l’Alimentation, de l’Environnement et du Travail                  |
| <b>AREDS</b>     | Age-Related Eye Disease Study ( <i>étude</i> )  |
| <b>ARMS2</b>     | Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 ( <i>gène</i> )  |
| <b>CATT</b>      | Comparison of AMD Treatments Trials ( <i>étude</i> )  |
| <b>CFH</b>       | Complement Factor H = Facteur H du Complément   |
| <b>CFI</b>       | Complement Factor I = Facteur I du Complément   |
| <b>CRP</b>       | C-Reactive Protein = Protéine C Réactive  |
| <b>DARPin</b>    | Designed Ankyrin Repeat Proteins  |
| <b>DHA</b>       | Acide docosahexaénoïque   |
| <b>DMLA</b>      | Dégénérescence Maculaire Liée à l’Age   |
| <b>EFSA</b>      | European Food Safety Authority = Autorité européenne de sécurité des aliments                               |
| <b>EGF</b>       | Epidermal Growth Factors  |
| <b>EOR</b>       | Espèces Oxygénées Réactives   |
| <b>EPA</b>       | Acide eicosapentaénoïque  |
| <b>EPR</b>       | Épithélium Pigmentaire Rétinien   |
| <b>EUREYE</b>    | European Eye Study ( <i>étude</i> )   |
| <b>FGF</b>       | Fibroblast Growth Factors   |
| <b>GDS</b>       | Geriatric Depression Scale = Échelle gériatrique de dépression  |
| <b>HAS</b>       | Haute Autorité de Santé   |
| <b>hESCs</b>     | human Embryonic Stem Cells = Cellules souches embryonnaires humaines  |
| <b>IGF</b>       | Insulin-like Growth Factors   |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>IMC</b>                     | Indice de Masse Corporelle   |
| <b>IPS</b>                     | Induced Pluripotent Stem cells = Cellules souches pluripotentes induites                             |
| <b>JRO</b>                     | Journées de Réflexions Ophtalmologiques ( <i>congrès</i> )   |
| <b>LAST</b>                    | Lutein Antioxydant Supplementation Trial ( <i>étude</i> )  |
| <b>LED</b>                     | Light Emitting Diode = Diode électroluminescente   |
| <b>MLA</b>                     | Maculopathie Liée à l'Age  |
| <b>NADPH</b>                   | Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate  |
| <b>NAT2</b>                    | Nutritional AMD Treatment 2 ( <i>étude</i> )   |
| <b>NER</b>                     | Neuro-Épithélium Rétinien  |
| <b>OCT</b>                     | Tomographie par Cohérence Optique  |
| <b>OMS</b>                     | Organisation mondiale de la santé  |
| <b>OR</b>                      | Odds Ratio   |
| <b>PDGF</b>                    | Platelet-Derived Growth Factor = Facteur de croissance dérivé des plaquettes                         |
| <b>PDT</b>                     | Photodynamic Therapy = Thérapie Photodynamique   |
| <b>PIGF</b>                    | Placental Growth Factor = Facteur de croissance placentaire  |
| <b>POLA</b>                    | Pathologies Oculaires Liées à l'Age ( <i>étude</i> )   |
| <b>ROC</b>                     | Receiver Operating Characteristic = Caractéristique de fonctionnement du récepteur ( <i>courbe</i> ) |
| <b>RTU</b>                     | Recommandation Temporaire d'Utilisation  |
| <b>SFO</b>                     | Société Française d'Ophtalmologie  |
| <b>SNP</b>                     | Single-Nucleotide Polymorphism = Polymorphismes nucléotidiques                                       |
| <b>SOD</b>                     | Superoxydes Dismutases   |
| <b>TDR</b>                     | Test de Diagnostic Rapide  |
| <b>TGF</b>                     | Transforming Growth Factors  |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tumor Necrosis Factor alpha  |
| <b>T-PA</b>                    | Tissue Plasminogen Activator = Activateur tissulaire du plasminogène                                 |
| <b>UV</b>                      | Ultraviolets   |
| <b>VEGF</b>                    | Vascular Endothelial Growth Factor = Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire               |
| <b>WAFAC</b>                   | Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study ( <i>étude</i> )                             |





## INTRODUCTION

Première cause de malvoyance dans les pays occidentaux, la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) est une maladie dégénérative de la partie centrale de la rétine, la macula. Débutant après l'âge de 50 ans, c'est une pathologie d'évolution chronique très invalidante, pouvant conduire à la perte de la vision centrale. La vision périphérique est cependant conservée. La DMLA est de plus en plus fréquente du fait du vieillissement de la population et son caractère invalidant est renforcé puisque les personnes atteintes seront amenées à vivre plusieurs années avec cette pathologie chronique.

A l'heure actuelle, beaucoup de patients gardent à l'esprit que leur maladie ne pourra pas être traitée. Pourtant, la prise en charge de la DMLA s'est nettement améliorée ces dernières années, du diagnostic au traitement en passant par la prévention. Des traitements médicamenteux existent pour soigner la forme exsudative de la maladie et la prise en charge nutritionnelle a également fait ses preuves pour limiter la progression des DMLAs. La connaissance de plus en plus pointue de la pathologie, dans le domaine génétique notamment, et les traitements actuellement en développement représentent de nouveaux espoirs.

Depuis quelques années, la notion de médecine personnalisée s'ancre progressivement au sein de la recherche, du développement pharmaceutique et de la mise en place d'un traitement. De nouveaux médicaments voient le jour accompagnés de dispositifs « compagnon » permettant d'identifier des biomarqueurs associés à la pathologie. Ces tests peuvent être développés dans un objectif de diagnostic, d'évaluation du risque d'apparition de maladies, d'évaluation de la réponse à un traitement, ou de mise en place de stratégies thérapeutiques ciblées. Dans ce dernier cas, l'analyse de ces biomarqueurs permet alors d'adapter au mieux le traitement, selon le patrimoine génétique du patient ou les caractéristiques de la pathologie, et ainsi d'éviter la mise en place d'un traitement qui serait inefficace chez certains patients. En oncologie, plusieurs médicaments accompagnés de leur test compagnon sont déjà commercialisés et permettent d'orienter le traitement selon les caractéristiques génétiques somatiques des cellules tumorales.

Les progrès considérables en matière de recherche et développement, dans le domaine de la biologie moléculaire notamment, le développement de nombreux laboratoires pharmaceutiques experts en biotechnologies et la nécessité de réduire les dépenses de santé laissent penser que la médecine personnalisée sera bientôt au cœur des traitements dans un bon nombre de maladies. [1, 2]

Le patient est alors considéré dans sa globalité lors de la mise en place d'un traitement. Ce concept m'a amenée à réfléchir sur la personnalisation des traitements de la DMLA : des adaptations actuelles à celles qui pourraient être envisagées dans le futur. A ce jour, la prise en charge nutritionnelle peut être ajustée selon de nombreux critères propres au patient. C'est à ce niveau que j'ai souhaité connaître l'opinion d'ophtalmologistes et leurs habitudes de prescription et d'adaptation de traitements par compléments alimentaires. C'est dans cette optique qu'une enquête a pu voir le jour : une quarantaine d'ophtalmologistes a été interrogée lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques à Paris au mois de mars 2015.

Certaines catégories de patients plus fragiles peuvent également nécessiter une prise en charge plus adaptée de leur DMLA, c'est le cas des personnes opérées de la cataracte.

De plus, la mise en évidence de biomarqueurs génétiques fiables liés à la pathologie ou à l'efficacité des traitements font de la DMLA un bon candidat à la mise en place, dans le futur, d'une véritable médecine personnalisée.

Pour mieux cerner cette pathologie et pour pouvoir appréhender la mise en place de traitements personnalisés, la première partie de ce rapport sera consacrée à quelques pré-requis sur l'œil et la DMLA.

## **PARTIE I :**

# **L'ŒIL ET LA DÉGÉNÉRÉSCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE**



# I. L'ŒIL : RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

L'œil est constitué de trois membranes et de milieux transparents (Figure 1 : Schéma de l'œil).

Ces membranes sont par la suite décrites de l'extérieur vers l'intérieur.

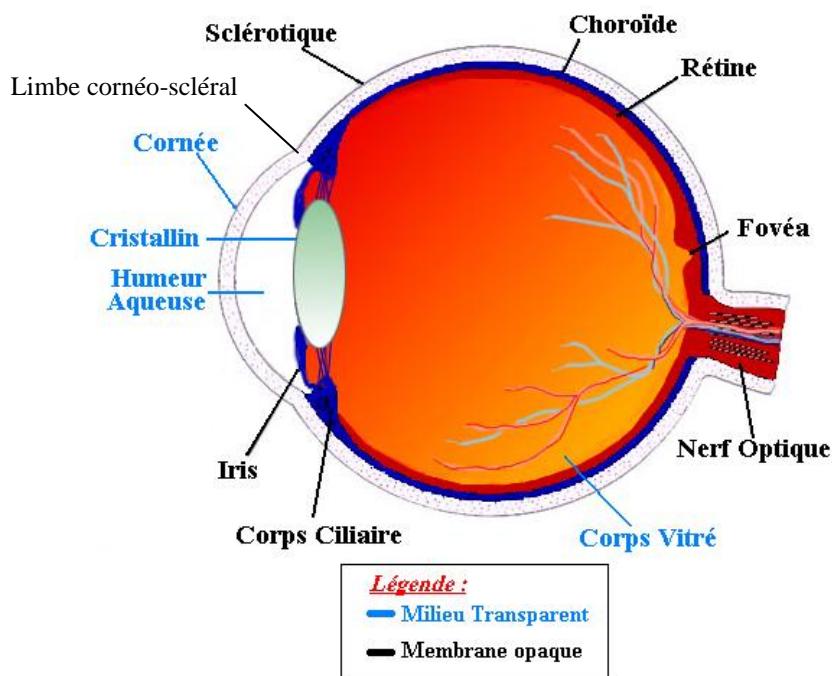


Figure 1 : Schéma de l'œil

(Source : <http://www.bioinformatics.org/>)

## 1. Les membranes de l'œil

### 1.1. La coque cornéo-sclérale

La coque cornéo-sclérale est la membrane la plus externe : elle forme la paroi de l'œil et lui confère rigidité, élasticité et résistance.

Elle est constituée de :

- la **cornée**, à l'avant, qui forme une coupole transparente et sert de dioptre convergent (d'une puissance de 40 dioptries). Elle comporte trois tissus superposés : épithélium antérieur, stroma et endothélium postérieur.
- la **sclérotique**, en arrière, qui occupe 80% de la coque cornéo-sclérale.
- le **limbe cornéo-scléral**, qui relie la cornée et la sclérotique. Il constitue un repère anatomique important, aussi bien en clinique qu'en chirurgie.[3]

## 1.2. L'uvée

L'uvée est la membrane suivant la sclérotique. Elle est constituée de trois parties :

- L'**iris**, en avant, avec un orifice central : la pupille.

Le diaphragme irien, dont la couleur varie du bleu au brun selon le degré de pigmentation, constitue un écran infranchissable par la lumière. Le système musculaire du diaphragme irien permet le myosis (rétrécissement de la pupille) ou la mydriase (dilatation de la pupille). L'orifice central de l'iris, la pupille, permet le passage de la lumière et réduit l'incidence lumineuse. La quantité de lumière atteignant la rétine est régulée par les réflexes pupillaires photomoteurs (dépendants des sphincters de l'iris) qui ajustent le diamètre de la pupille en fonction de l'intensité lumineuse.

- Le **corps ciliaire**, intermédiaire, a un rôle dans le phénomène d'accommodation du cristallin, la sécrétion de l'humeur aqueuse et la régulation de la pression intraoculaire.
- La **choroïde**, en arrière, est très vascularisée. Elle assure le transport des éléments nutritifs vers la rétine et l'évacuation des déchets. Elle régule aussi la température intraoculaire.[3]

### 1.3. La rétine

Située sur la choroïde, la rétine est la membrane la plus interne de l'œil. C'est un tissu neurosensoriel. Elle reçoit les rayons lumineux, transforme les images et transmet ces informations visuelles au système nerveux central via le nerf optique.

Elle est constituée de deux parties :

- L'**épithélium pigmentaire rétinien** (EPR) est la partie la plus externe de la rétine, en contact avec la choroïde via la membrane de Bruch (qui est notamment constituée des membranes basales de l'EPR et des capillaires choroïdiens).

L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) participe au fonctionnement du neuro-épithélium rétinien (NER).

Il joue plusieurs rôles :

- Un rôle d'écran à la lumière, par sa pigmentation qui le rend opaque ;
- Un rôle de barrière hémato-rétinienne externe, par ses jonctions intercellulaires serrées qui assurent une perméabilité sélective ;
- Un rôle dans les échanges hydroélectrolytiques et échanges d'oxygène, par des mécanismes de transport actifs ou passifs ;
- Un rôle dans le métabolisme de la vitamine A.

Cette vitamine est stockée dans l'EPR. Elle permet la régénération de la rhodopsine après photoréception et le renouvellement des pigments photosensibles des cônes.

- Un rôle d'élimination, par la phagocytose des articles externes des photorécepteurs qui vont ainsi pouvoir se régénérer. [3, 4]

- Le **neuro-épithélium rétinien** (NER) est la membrane sensorielle de l'œil, constituée de différentes couches de cellules nerveuses :

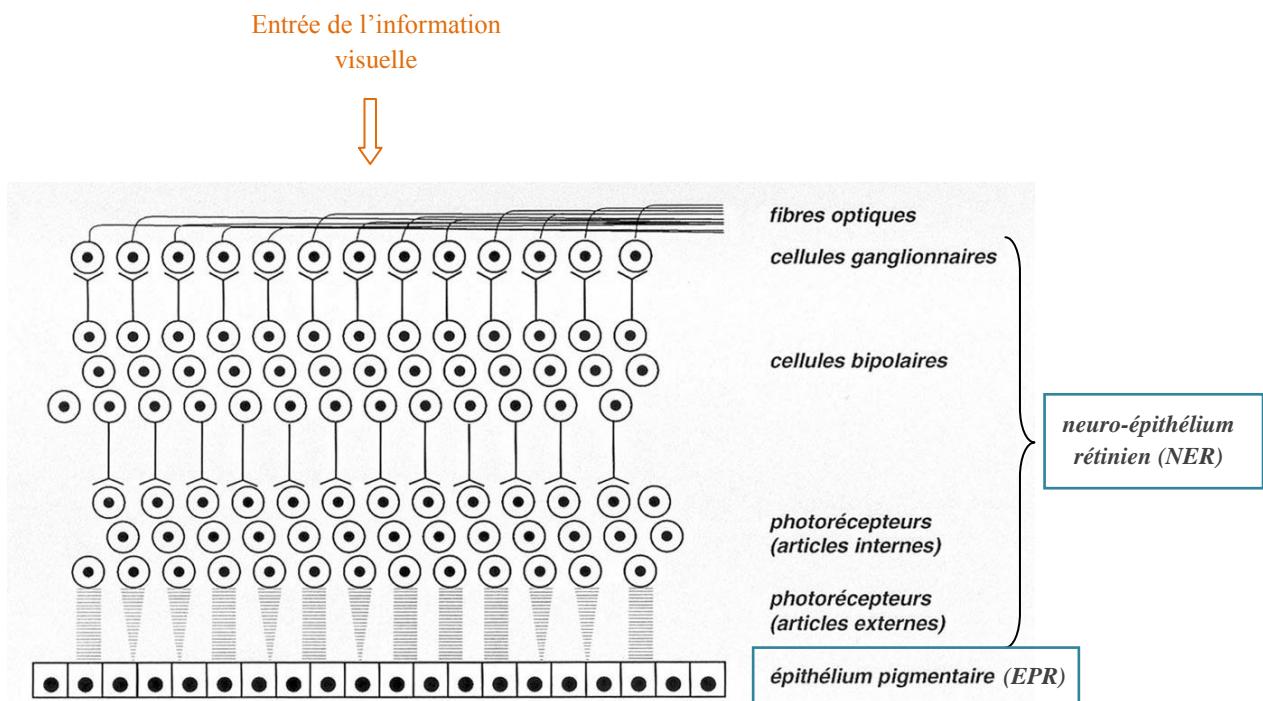
- **Les photorécepteurs** : les cônes et les bâtonnets.

C'est la couche la plus externe du NER, directement en contact avec l'EPR. Les photorécepteurs sont sensibles aux influx lumineux et correspondent aux éléments récepteurs.

Les cônes, au nombre de 4 à 6 millions par œil, sont situés au niveau de la macula. La macula correspond à la zone centrale de la rétine. C'est à cet endroit que convergent les rayons lumineux en vision diurne. La fovéa, petite dépression au centre de la macula, est très riche en cônes (150 000 par mm<sup>2</sup>) et correspond au siège de l'acuité visuelle. Le nombre de cônes diminue en allant vers la périphérie. Ces cônes confèrent une transmission « point par point » de l'image rétinienne en lumière diurne. Ils permettent la réception de trois types de longueurs d'onde : zone bleue, verte et rouge du spectre.

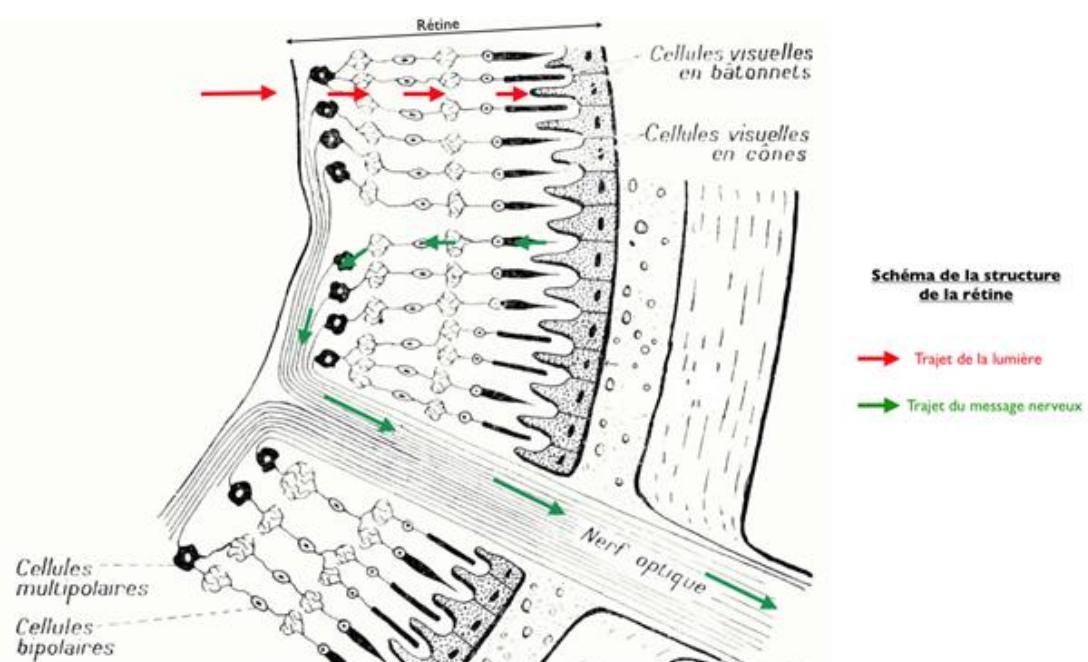
Les bâtonnets, environ 100 millions par œil, sont dispersés sur l'ensemble de la rétine, excepté au niveau de la fovéa. Ils peuvent être discernés à 500 µm de la fovéa, mais c'est à 5 à 6 mm du centre qu'ils atteignent leur concentration maximale. Ils assurent la vision crépusculaire et nocturne par leur sensibilité aux faibles intensités lumineuses. Ils ne permettent qu'une vision imprécise car leur grand nombre entraîne une sommation lors de l'intégration nerveuse.

- **Les cellules bipolaires** : connectées aux photorécepteurs, elles assurent la transmission de l'influx nerveux. Ce sont les premiers neurones de transmission.
- **Les cellules ganglionnaires** : ce sont les deuxièmes neurones de transmission par lesquels l'influx lumineux atteindra le corps genouillé latéral. [3, 4]



**Figure 2 : Schéma en coupe de la rétine**

(Source : <http://campus.cerimes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo1/site/html/1.html>)



**Figure 3 : Trajet de la lumière et du message nerveux dans la rétine**

(Source : <http://illusionoptiquepe.blogspot.fr/2013/03/developpement.html>)

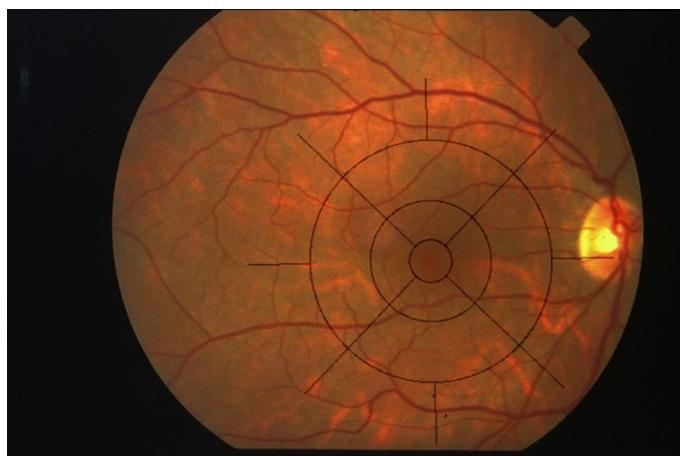
**LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES**

Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age :  
du traitement d'une maladie au traitement personnalisé du patient | Aude Massé

## Macula et DMLA

La macula est la partie centrale de la rétine, occupant 2 à 3% de la surface de la rétine. C'est une ellipse de 1,5 mm de large pour 1 mm de hauteur. En son centre, la fovea (300 µm) est densément composée de photorécepteurs de type cônes et constitue le siège de l'acuité visuelle en permettant une vision précise. Ces photorécepteurs sont en contact avec la monocouche de cellules constituant l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) qui se situe sur la choriocapillaire (réseau capillaire de la choroïde).

Elle est riche en pigments jaunes, la lutéine et la zéaxanthine notamment, qui sont apportés par l'alimentation. Ces pigments protègent les photorécepteurs de la lumière bleue qui est toxique. Son nom, « *macula lutea* », signifie d'ailleurs « tâche jaune » en latin.



**Figure 4 : Fond d'œil montrant une rétine normale**

(la grille noire permet de définir la macula, et le petit cercle central définit la fovea)

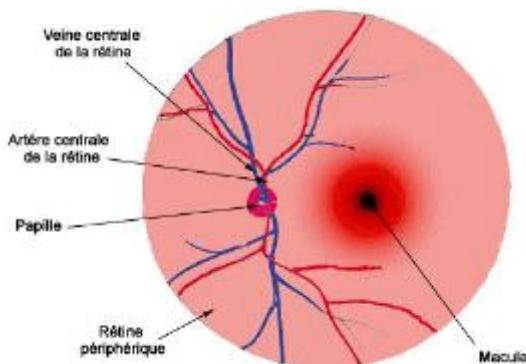
(Source : <http://www.inserm.fr/> - © Delcourt Cécile)

Chez un patient atteint de DMLA, les lésions s'établissent au niveau des photorécepteurs, de l'EPR, de la choriocapillaire et de la membrane de Bruch. La membrane de Bruch sépare la choriocapillaire de l'EPR, elle adhère fortement à l'EPR. C'est une membrane perméable, dont l'épaisseur augmente avec l'âge (de 1,6 à 6 µm). [4, 5, 6]

L'irrigation sanguine de la rétine est double, à la fois par son propre système artériel issu de l'artère centrale de la rétine, mais aussi par l'apport de la choriocapillaire, par diffusion.

Les artères intra-rétiniennes issues de l'artère centrale de la rétine apportent le sang oxygéné aux couches internes de la rétine. Le sang est ensuite évacué par la veine centrale de la rétine qui assure l'essentiel du drainage veineux (Figure 5). Au centre de la macula existe une aire rétinienne totalement avasculaire de 400 µm de diamètre.

A l'état normal, aucun vaisseau d'origine choroïdienne ne traverse la membrane de Bruch. Le centre de la macula et l'ensemble des couches externes de la rétine (où se trouvent les photorécepteurs) ne sont donc irrigués que par diffusion à partir de la choroïde, à travers la membrane de Bruch.[4]



**Figure 5 : Schéma d'un fond d'œil normal mettant en évidence l'artère et la veine centrale de la rétine**

(Source : <http://www.ophtalmologie.fr>)

## **2. Les milieux transparents de l'œil**

### **2.1. L'humeur aqueuse : milieu liquide**

L'humeur aqueuse est un liquide limpide, produit en permanence par les corps ciliaires dans la chambre postérieure. Elle circule par la pupille pour rejoindre la chambre antérieure et est évacuée au niveau de l'angle irido-cornéen par le trabéculum.

L'humeur aqueuse nourrit la cornée, protège le cristallin et joue un rôle important dans la régulation de la pression oculaire. [3, 7, 8]

### **2.2. Le vitré : milieu sous forme de gel**

Le vitré est un gel occupant la cavité oculaire en arrière du cristallin. Il permet l'adhérence de différents éléments de l'œil : cristallin, corps ciliaires, macula.[3]

### **2.3. Le cristallin : milieu solide**

Le cristallin est une lentille biconvexe avasculaire, placée derrière l'iris et la pupille. Son métabolisme dépend des milieux environnants, et notamment de l'humeur aqueuse. Il correspond à une lentille convergente de 20 dioptries et a donc un rôle important dans la vision puisqu'il contribue pour un tiers à la puissance réfractive de l'œil.

Il est aussi responsable du phénomène d'accommodation. Sa souplesse lui permet en effet d'adapter sa courbure et ainsi d'ajuster la puissance réfractive de l'œil à la situation, selon la distance de ce qui est observé, afin d'obtenir une image toujours nette.[3]

## II. LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA) est une maladie dégénérative de la partie centrale de la rétine (la macula) d'évolution chronique qui débute après l'âge de 50 ans.

Elle correspond à un vieillissement « trop rapide » de la macula, son origine est multifactorielle. Elle conduit à la destruction des cellules neurosensorielles et peut aboutir à la perte de la vision centrale. Cependant, la partie périphérique de la rétine reste intacte et la vision périphérique n'est donc pas touchée. La DMLA représente la principale cause de malvoyance des personnes âgées dans les pays industrialisés. Les causes de la maladie sont diverses : génétiques et environnementales. [5, 6]

### 1. Historique

En 1855, Donders (Pays-Bas) met en évidence des formations issues de l'épithélium pigmentaire rétinien, les drusen. Vingt ans plus tard, Pagenstecher et Genth (Allemagne) décrivent dans leur *Atlas d'anatomie pathologique* une importante maculopathie disciforme et, en 1893, l'*Atlas d'ophtalmologie* d'Oeler présente des planches évoquant la DMLA. En 1903, Oeler décrit chez un homme de 79 ans une lésion qu'il nomme « *degeneratio maculae luteae disciformis* ». Ce terme « disciforme » est alors employé pour la première fois et sera repris par Elschnig (Autriche) en 1919 ayant observé des lésions similaires qu'il nomme « maladie disciforme du centre de la rétine ».

Ce n'est qu'en 1966 que la néovascularisation choroïdienne est clairement expliquée dans un article publié dans l'*American Journal* par Donald Gass (USA). [9]

## 2. Les différentes formes cliniques

### 2.1. La Maculopathie Liée à l'Age (MLA)

A son stade précoce, la maladie est appelée Maculopathie Liée à l'Age (MLA) ou phase « sèche précoce ». A ce stade, elle n'est pas invalidante puisque la fonction visuelle n'est que très peu modifiée. On observe alors un épithélium pigmentaire altéré avec des accumulations de lipofuscine, des dépigmentations ou hyperpigmentations et la formation de drusen.

Les drusen sont des dépôts lipido-protéiques sous l'épithélium qui entraînent l'apparition de tâches blanches au niveau de la macula, visibles lors d'un examen du fond d'œil. Un décollement de l'épithélium pigmentaire avasculaire est possible à ce stade, il évoluera dans 50% des cas vers une atrophie géographique dans les 5 ans.

Cette phase est souvent asymptomatique mais certains patients présentent déjà une gêne visuelle et un besoin accru en lumière. Dans certains cas, le patient commence à percevoir une déformation des lignes droites et l'apparition de tâches floues. Dans 50% des cas, la MLA restera stable et n'évoluera pas en l'une des formes dégénératives tardives. [10, 11]

Pour l'autre moitié des patients, la MLA évoluera en forme tardive, c'est-à-dire en DMLA atrophique ou exsudative (ou en une forme mixte dans certains cas), entraînant une dégénérescence de la macula et une perte de la vision centrale.

Une étude prospective, l'étude POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Age, Delcourt *et al.*, 2005), met en évidence un risque de développer une DMLA 78 fois plus élevé chez les patients avec MLA à trois ans (OR : 78.4, 95%IC : 14.6-420.1; P<0.0001)[12], d'où l'enjeu du dépistage de la MLA. D'autant plus qu'à ce stade le patient ne perçoit pas de symptômes gênants. Cette dégradation touche le plus souvent un seul œil, mais le risque de bilatéralisation est de 10 % à un an et de 42 % à 5 ans.[11]

## **2.2. La DMLA atrophique**

La forme atrophique (ou forme « sèche avancée ») est une forme tardive de DMLA à évolution lente, c'est-à-dire que la perte de la vision centrale se fera en général entre 5 à 10 ans. Il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux contre ce type de DMLA mais une prévention nutritionnelle, par la prise de compléments alimentaires, peut tout de même être initiée.

On observe dans cette forme sèche de la maladie une disparition progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR), puis des photorécepteurs de la macula, ce qui engendre des « trous » dans la macula, visibles lors d'un examen du fond d'œil.[5]

La forme atrophique concerne environ la moitié (35% à 65% selon les études) des patients atteints de DMLA. Parmi ces patients, 10 à 15% souffrent d'une forme grave, avec cécité légale et 20% peuvent développer une DMLA exsudative. [10, 13]

En France, la cécité légale correspond à une acuité visuelle égale ou inférieure à 1/20 après correction.[14]

## **2.3. La DMLA exsudative**

La forme exsudative (ou forme « humide », ou « néovasculaire »), représentant selon les études 35% à 65% des stades tardifs, est responsable de 90% des cas de cécité légale engendrée par la DMLA. C'est une forme à évolution rapide avec une perte de la vision centrale en quelques semaines, voire quelques jours. Cependant, il existe des traitements, tels que les anti-VEGF, pouvant ralentir ce processus.

Les premiers signes, comme les déformations de lignes droites (appelées « métamorphopsies »), surviennent assez vite et doivent inciter à consulter très rapidement afin de débuter le traitement au plus tôt. Toutefois, après plusieurs années de traitement, la DMLA peut devenir atrophique, forme pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitements médicamenteux.

La forme humide correspond à une prolifération de néovaisseaux choroïdiens qui franchissent la membrane de Bruch et se développent au sein de la rétine. Ces vaisseaux anormaux sont fragiles et deviennent perméables, ce qui entraîne la diffusion de sérum ou de sang, se traduisant par un soulèvement de la rétine et la survenue d'hémorragies rétiennes. Ces vaisseaux peuvent se former au dessus ou en dessous de l'épithélium pigmentaire.

Les néovaisseaux « visibles » ou « classiques » sont des néovaisseaux pré-épithéliaux, dont les limites peuvent être déterminées sur l'angiographie à la fluorescéine. Ces néovaisseaux « visibles » correspondent à une prolifération néovasculaire active et rapide.

Les vaisseaux sous-épithéliaux sont quant à eux difficilement visibles sur l'angiographie à la fluorescéine, on les appelle les néovaisseaux « occultes ». Les néovaisseaux « occultes » résultent d'une prolifération lente et progressive. Ce sont les plus fréquents dans la DMLA néovasculaire. Ils peuvent être visibles par une angiographie au vert d'indocyanine.

L'examen en OCT (Tomographie en Cohérence Optique) permet quant à lui de préciser la localisation des néovaisseaux et de mettre en évidence des réactions exsudatives associées.

Des néovaisseaux dormants peuvent être observés sur le second œil, mais ils restent asymptomatiques. Seule une décompensation peut déclencher les signes cliniques. Lorsqu'un premier œil est atteint par la DMLA exsudative, le risque de bilatéralisation est de 10% à 1 an et 42 % à 5 ans. [5, 6, 10, 11, 15]

#### 2.4. Classification en fonction de la gravité

La gravité et l'évolution de la DMLA peuvent être évaluées en se référant à la classification simplifiée en quatre stades mise au point par le groupe d'ophtalmologistes américains de l'« Age-Related Eye Disease Study » (« AREDS group »), coordonné par Joana Seddon (Tableau 1 : Classification simplifiée des DMLAs en quatre stades [10]).

|                      |   |
|----------------------|---|
| <u>Catégorie 1</u>   | Pas de DMLA : aucun drusen ou seulement quelques petits drusen (diamètre < 63 mm)   |
| <u>Catégorie 2 :</u> | <u>Au moins l'un des éléments suivants :</u>  |
| <b>MLA</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- multiples petits drusen</li> <li>- quelques drusen dont le diamètre est compris entre 63 et 125 mm</li> <li>- anomalies de l'épithélium pigmentaire</li> </ul>                             |
| <u>Catégorie 3 :</u> | <u>Au moins l'un des éléments suivants :</u>  |
| <b>DMLA Modérée</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- multiples drusen dont le diamètre est compris entre 63 et 125 mm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 mm</li> <li>- atrophie géographique ne touchant pas la fovéa</li> </ul> |
| <u>Catégorie 4 :</u> | Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou existence d'une <b>DMLA exsudative</b>  |
| <b>DMLA Avancée</b>  |   |

**Tableau 1 : Classification simplifiée des DMLAs en quatre stades [10]**

Un score permet d'évaluer le risque de progression d'une forme précoce vers une forme tardive (atrophie géographique touchant la fovéa et/ou DMLA néovasculaire) à 5 ans. Ce score, allant de 0 à 4, est établi selon les anomalies retrouvées au niveau des yeux du patient :

- Le score de 1 est attribué à chaque œil s'il présente des anomalies pigmentaires ou de larges drusen.
- Le score de 2 est donné si l'œil présente à la fois de larges drusen ET des anomalies pigmentaires ou si l'œil présente une DMLA avancée (atrophie géographique touchant la fovéa et/ou existence d'une DMLA exsudative).

On additionne ensuite le score obtenu pour chaque œil. Le score résultant correspond au niveau de risque de développer une DMLA avancée dans les 5 ans (**Tableau 2**).[10]

| Score | Risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une forme avancée à 5 ans |
|-------|--|
| 0     | 0,5%   |
| 1     | 3%   |
| 2     | 12%  |
| 3     | 25%  |
| 4     | 50%  |

**Tableau 2 : Score évaluant le risque de progression d'une forme précoce de DMLA vers une DMLA avancée à 5 ans [10]**

Grâce à ces tableaux d'évaluation et de suivi simples et pratiques, il est devenu possible d'avoir une approche prospective de la maladie, ce qui est tout particulièrement intéressant dans cette pathologie où le pronostic visuel du patient est en jeu.

### 3. Epidémiologie

La DMLA est la première cause de malvoyance après 50 ans en France et dans la majeure partie des pays industrialisés.

En 2014, 8% de la population française est touchée. La fréquence augmente avec l'âge : la DMLA concerne environ 1% des personnes de 50 à 55 ans, de 10 à 12% des individus âgés de 55 et 65 ans, de 15 à 20% des personnes de 65 à 75 ans et de 25 à 30% chez les plus de 75 ans (toutes formes confondues).

Cela représente en France 1 million de personnes souffrant de symptômes visuels de la DMLA (dont 100 000 avec une forme sévère) et 30 000 malvoyants par DMLA. La DMLA exsudative représente, selon les études, de 35% à 65% des formes tardives.

A l'échelle mondiale, c'est la troisième cause de malvoyance. On estime à 2 millions le nombre de personnes atteintes de cécité légale en raison d'un DMLA à travers le monde.

Les signes précoces de Maculopathie Liée à l'Age (MLA) sont observés chez 30% des plus de 70 ans, ce qui représente 1,5 à 2 millions de personnes en France.

Ces chiffres sont amenés à évoluer à l'avenir, en corrélation avec l'allongement de l'espérance de vie. [5, 6, 13]

L'étude EUREYE (European Eye Study), publiée en 2006, avait permis d'évaluer la prévalence de la DMLA par l'examen du fond d'œil de 5040 personnes âgées de plus de 65 ans dans sept pays européens différents. Ici, c'est la forme exsudative qui est la plus fréquente, avec une prévalence de 2,3% (95%IC : 1,7%-2,9%). La prévalence de DMLA atrophique était quant à elle de 1,2% (95%IC : 0,8%-1,7%). Par ailleurs, 1,4% des patients de l'étude avaient les deux yeux atteints. Des anomalies du fond d'œil typiques de MLA ont été retrouvées chez 36,5% des patients de cette étude.[17]

Nous retiendrons ici que la DMLA est une maladie fréquente, touchant en France presqu'une personne sur cinq après l'âge de 65 ans. Le nombre de patients atteints est en augmentation pour cette maladie présentant un pronostic très invalidant. A ce titre, la DMLA représente un enjeu de santé publique important.

## 4. Symptômes et diagnostic

### 4.1. Les symptômes évocateurs

Le stade de MLA (Maculopathie Liée à l'Age) est souvent asymptomatique, les patients ne détectent en général pas d'altérations visuelles. Des signes mineurs sont cependant quelquefois perçus, comme des sensations de gêne visuelle, de « brouillard », de difficultés dans l'obscurité ou encore de jaunissement des couleurs. A ce stade, les patients compensent parfois cette gêne (à la lecture par exemple), en augmentant l'éclairage.



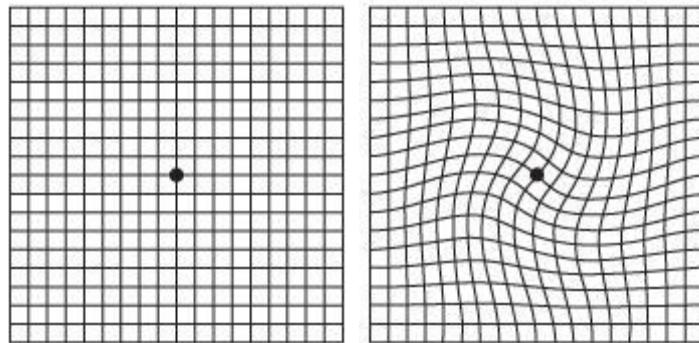
Lorsqu'il y a une évolution vers le stade de DMLA, le symptôme constant et majeur est la **baisse de l'acuité visuelle centrale**, avec notamment des difficultés pour la reconnaissance des détails. La vision périphérique est cependant conservée, même au stade de « cécité légale », ce qui laisse au patient un certain degré d'autonomie. Cette diminution de la fonction visuelle est progressive et peut être plus ou moins rapide. C'est la baisse de la vision de près qui est souvent motif de consultation : la gêne à la lecture devient de plus en plus importante, malgré l'utilisation d'un éclairage plus puissant ou d'une loupe. C'est d'ailleurs l'acuité visuelle de près qui est particulièrement touchée avec l'évolution de la pathologie. [10, 11]

Les **métamorphopsies** font partie, avec la perte de la vision centrale, des symptômes classiques du syndrome maculaire. **Leur présence impose une consultation en urgence.** Les métamorphopsies correspondent à des déformations des lignes droites en raison du soulèvement de la rétine ou de l'épithélium pigmentaire, entraînant une modification du parallélisme des photorécepteurs. Les lignes droites, ainsi que certains objets, apparaissent alors déformés ou ondulés (**Figure 6**). Les métamorphopsies peuvent également être détectées lorsque le patient s'autoteste à l'aide de la grille d'Amsler (**Figure 7**).[11]



**Figure 6 : Les métamorphopsies**

(Source : <http://www.guide-vue.fr/>)



**Figure 7 : Grille d’Amsler et illustration des métamorphopsies sur la grille d’Amsler**

(Source : <http://www.bausch.ca/>)

La baisse d’acuité visuelle et les métamorphopsies ne sont pas toujours perçues par le patient. Ces symptômes alarmants nécessitent pourtant une consultation en urgence, d’où l’importance de l’autosurveillance.

Métamorphopsies et diminution de l’acuité peuvent s’accompagner d’autres symptômes, qui peuvent apparaître de manière plus ou moins prononcée selon la forme clinique et le stade de la maladie :

- Une diminution de la sensibilité aux contrastes : une difficulté à la lecture avec la nécessité d’un meilleur éclairage (les images apparaissent plus ternes) ;
- L’apparition d’une ou plusieurs tâche(s) noire(s), à un stade plus avancé, dans le champ de vision central, appelées « scotomes » (Figure 8) ;
- Une gêne pour la vision nocturne ;
- Des modifications dans la vision des couleurs ;
- Une sensation d’éblouissement. [10, 18]



**Figure 8 : Vision d'une personne atteinte de DMLA présentant des scotomes**

(Source : Wikimedia)

Selon les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé), la présence de l'un de ces symptômes chez une personne de plus de 50 ans, et en particulier la présence de métamorphopsies qu'elles soient associées ou non à une baisse de l'acuité visuelle, doit amener l'ophtalmologiste à rechercher une pathologie rétinienne. Un examen clinique complet doit alors être rapidement réalisé, en moins d'une semaine.[10]

Ces symptômes peuvent apparaître sur un seul œil ou les deux yeux peuvent être touchés. L'atteinte du deuxième œil n'est pas systématique. Cependant si une DMLA exsudative est diagnostiquée sur un seul œil, il y a un risque élevé de la développer sur le second.

#### 4.2. Le diagnostic

Un diagnostic précoce de la DMLA est essentiel afin d'initier une prise en charge le plus tôt possible.

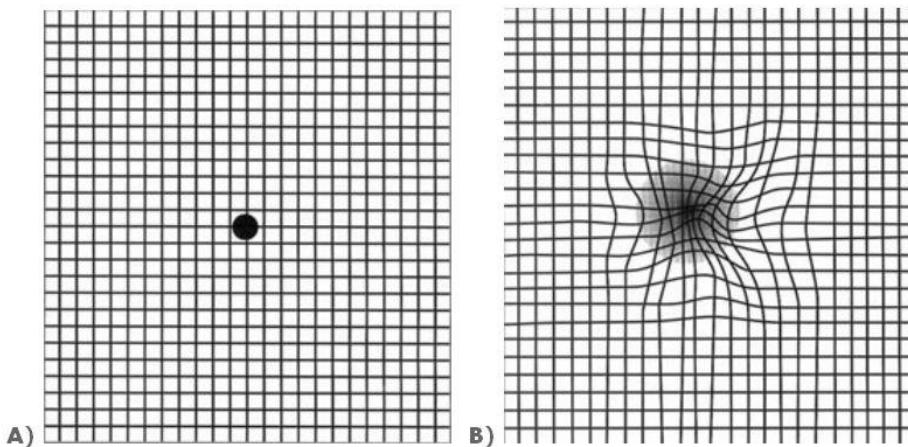
Ainsi, il est recommandé aux personnes de plus de 50 ans d'effectuer régulièrement des examens ophtalmologiques puisque le stade précoce de la maladie (MLA) est souvent asymptomatique : altérations de l'EPR et/ou drusen ne sont alors détectées que par l'examen du fond d'œil réalisé par l'ophtalmologiste. Il s'agit d'ailleurs bien souvent d'un diagnostic fortuit, lorsque le patient consulte pour une autre raison. Même au stade de DMLA, les premiers symptômes de la maladie ne sont pas forcément perceptibles, notamment lorsqu'un seul œil est atteint.

Le diagnostic est posé par l'ophtalmologue sur la base de différents examens.

Tout d'abord, un **examen de l'acuité visuelle** de près et de loin, en monoculaire, est réalisé. Pour cet examen, le patient doit avoir la correction optimale corrigéant une éventuelle autre pathologie oculaire telle que la myopie.

Différentes échelles peuvent être employées pour l'examen : l'échelle ETDRS (le nom « ETDRS » vient de l'étude au cours de laquelle ce type d'échelle a montré un intérêt : « Early Treatment Diabetic Retinopathy Study » [19]) très précise pour les basses acuités visuelles, est recommandée, ainsi que l'échelle de Parinaud pour la vision de près (**Annexe 1 : Échelle ETDRS ; Annexe 2 : Échelle de Parinaud**).

La grille d'Amsler (Figure 9) est également utilisée pour déceler d'éventuels métamorphopsies ou scotomes. Elle peut aussi servir au patient dans le cadre d'une autosurveillance. Chaque œil doit être testé séparément, en tenant la grille d'Amsler à une distance habituelle de lecture et en fixant le point central. Chez les patients atteints de DMLA, les lignes apparaissent déformées, floues, interrompues ou invisibles. Ce test est tout particulièrement important puisqu'il teste la vision monoculaire et permet donc de détecter les symptômes même si un seul œil est atteint. [10, 18]

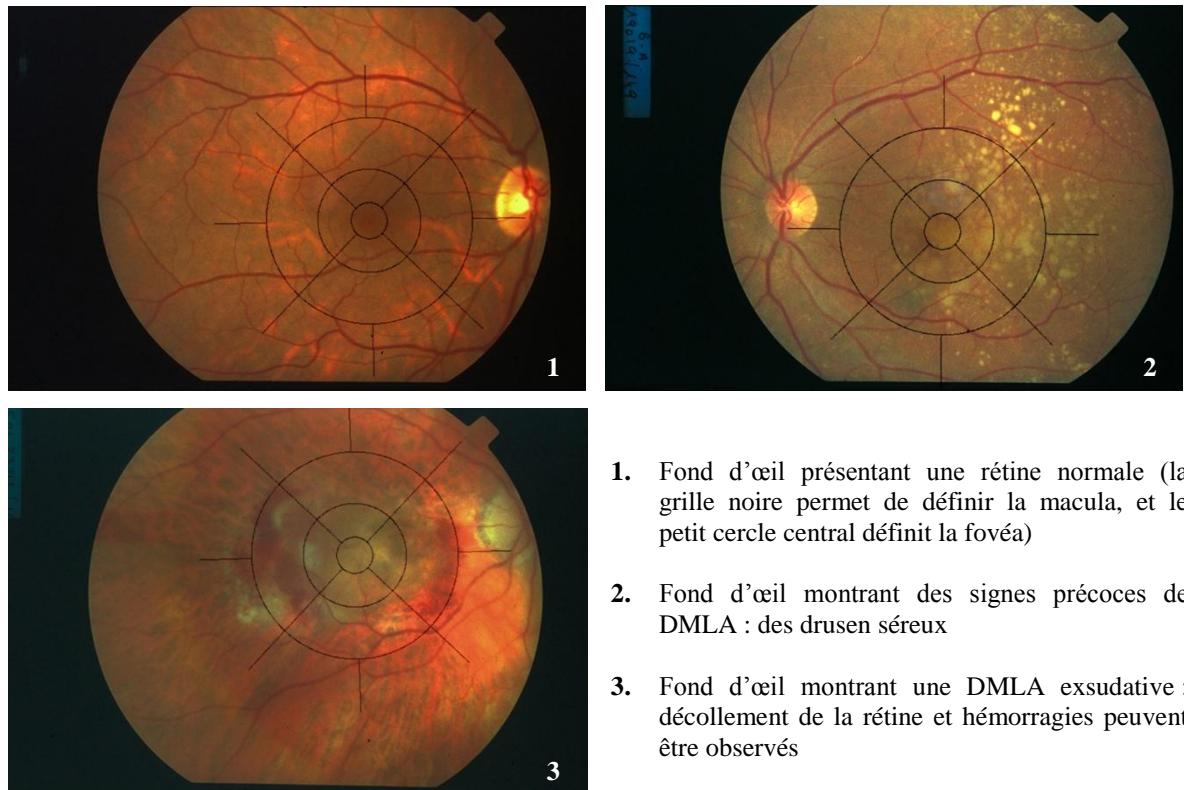


**Figure 9 : Grille d’Amsler (A) et illustration des métamorphopsies et scotome sur la grille d’Amsler (B)**

(Source : <http://campus.cerimes.fr/>)

L’annexe 3 présente un test sur la grille d’Amsler en ligne : le mode d’emploi de la grille d’Amsler est détaillé et plusieurs symptômes évocateurs de la DMLA sont illustrés sur la grille.

Un examen du fond d’œil au biomicroscope, après dilatation pupillaire, permet ensuite de visualiser certains signes caractéristiques de la DMLA : drusen et/ou altérations de l’épithélium pigmentaire (Figure 10 : Fonds d’œil comparant une rétine normale et deux rétines atteintes à différents degrés).



**Figure 10 : Fonds d’œil comparant une rétine normale et deux rétines atteintes à différents degrés**

(Source : <http://www.inserm.fr/> - © Delcourt Cécile)

C'est également un examen clé pour la différenciation des DMLAs atrophique et exsudative (Tableau 3 : Eléments caractéristiques de la pathologie maculaire pouvant être observés lors de l'examen du fond d'œil [10]). Il permet d'orienter le diagnostic.[10]

| Signes caractéristiques de DMLA pouvant être observés à l'examen du fond d'œil |  |
|--|--|
| <b>MLA</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- altérations de l'épithélium pigmentaire</li> <li>- drusen</li> </ul>  |
| <b>DMLA atrophique</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- gros vaisseaux choroïdiens bien visibles</li> <li>- zones pâles à bords bien définis</li> </ul>   |
| <b>DMLA exsudative</b>   | <p><u>Au moins l'une des caractéristiques suivantes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lésion néovasculaire visible (habituellement de couleur gris-vert)</li> <li>- décollement ou épaisissement séreux rétinien</li> <li>- décollement de l'épithélium pigmentaire</li> <li>- présence dans la région maculaire d'exsudats rétiniens, hémorragies sous-rétiniennes, fibrose sous-rétinienne</li> </ul> |

**Tableau 3 : Eléments caractéristiques de la pathologie maculaire pouvant être observés lors de l'examen du fond d'œil [10]**

Un examen au biomicroscope du segment antérieur est réalisé au préalable, pour identifier une éventuelle anomalie des milieux transparents de l'œil (une cataracte par exemple) qui peut être la source de la baisse d'acuité visuelle et empêcher certains examens, comme l'examen du fond d'œil.[10]

Le diagnostic est confirmé à l'aide d'examens complémentaires : angiographie et Tomographie par Cohérence Optique (OCT).

L'**angiographie** permet de mettre en évidence les vaisseaux et le tissu de la rétine après injection intraveineuse d'un colorant fluorescent, elle est indispensable pour le diagnostic de la DMLA humide.[18] L'angiographie à la fluorescéine est l'examen de référence. Cet examen doit être précédé d'un interrogatoire pour rechercher une éventuelle allergie à la fluorescéine chez le patient. Le patient doit être informé des risques de cet examen ([Annexe 4 : L'angiographie à la fluorescéine – Fiche d'information patient](#)).

En cas d'allergie à la fluorescéine, une angiographie au vert d'indocyanine peut être effectuée. Ce type d'angiographie est aussi recommandé si un doute persiste pour la mise en évidence de certaines lésions.[10]

La **Tomographie par Cohérence Optique (OCT)** correspond à une exploration détaillée des couches de tissus de la rétine. Elle apporte par exemple une information sur la présence de néovaisseaux ou d'un décollement de l'EPR. On obtient des images en coupe de la rétine, par la projection d'une source lumineuse qui va réfléchir sur les différentes couches de la rétine. Cet examen est complémentaire de l'angiographie, il donne une image en trois dimensions et permet aussi bien le diagnostic que le suivi de l'évolution de la maladie. Il est très largement utilisé dans le suivi de la DMLA et en particulier pour la DMLA exsudative puisqu'il permet une très bonne détection des liquides au sein de la rétine. [5, 6, 10, 20]

La stratégie diagnostique est résumée dans un schéma issu des recommandations de la HAS en **Annexe 5**.

## 5. Physiopathologie

Toutes les rétines sont exposées à un vieillissement naturel. On sait par exemple que la membrane de Bruch est programmée à être perméable pendant 110 ans.[11]

Chez les patients atteints de DMLA, ce vieillissement s'accélère et s'accentue. Ce déclin précoce peut survenir dès 50 ans.

Les mécanismes physiopathologiques associés à ce vieillissement accéléré et à l'apparition de la DMLA sont multiples. Depuis 2005, de nombreux gènes liés à la physiopathologie de la DMLA ont été mis en évidence. Le patrimoine génétique du patient, associé à des facteurs de risque environnementaux, module le risque de survenue et de progression de la maladie.

Même si l'élément initial déclencheur reste inconnu, plusieurs phénomènes ont pu être identifiés dans cette pathologie. La phase précoce, génératrice de lésions, peut être différenciée des phénomènes tardifs : inflammation, formation de néovaisseaux ou de zones d'atrophie géographique. [11, 13]

### 5.1. Phénomènes précoces

On observe lors de cette phase précoce :

- **Une dégénérescence des cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine.**

Le vieillissement des cellules de l'épithélium pigmentaire a pour conséquence une accumulation de lipofuscine (provenant de la dégradation des organites cellulaires) et une réduction de l'activité lysosomale. Ce métabolisme insuffisant entraîne une accumulation de débris, dont les drusen.

- **Un dysfonctionnement des photorécepteurs,** les bâtonnets sont les premiers atteints.

- **La membrane de Bruch vieillit également et s'épaissit :**

On observe une accumulation de lipides (les drusen) et de débris membranaires, entraînant des changements de perméabilité ce qui crée un frein à la résorption des résidus du métabolisme de l'EPR. Le flux choroïdien diminue avec l'âge, ce qui freine d'autant plus cette résorption.

- **Une insuffisance vasculaire de la choroïde** est également observée, avec un amincissement.



EPR, membrane de Bruch et photorécepteurs forment une unité fonctionnelle : si l'une de ces structures fonctionne mal, l'ensemble peut être affecté

[11, 21]

Lors du fonctionnement normal de la rétine, des déchets sont produits et éliminés. Dans cet état pathologique, les résidus lipidiques des photorécepteurs vont s'accumuler en raison d'un défaut d'élimination et constituer les drusen.

## Les drusen

Les drusen sont des dépôts sous-épithéliaux constitués de glycoprotéines, apolipoprotéine E, vitronectine, et protéines de la cascade inflammatoire (composant amyloïde P, protéases, facteurs du complément). Ce sont des déchets du fonctionnement des photorécepteurs : ils sont formés à partir des résidus de la phagocytose des photorécepteurs par les cellules de l'épithélium pigmentaire. Ils s'accumulent tout au long de la vie dans la rétine, peut-être même dès l'âge de 20 ans.[5, 6, 11] La mauvaise évacuation des déchets chez les patients atteints de DMLA va favoriser l'accumulation de ces débris lipidiques.

Il existe plusieurs types de drusen :

- Les drusen miliaires sont de petite taille et représentent un faible risque ;
- Les drusen séreux évoquent un risque de DMLA avancée ;
- Les drusen calcifiés sont quant à eux toujours associés à une atrophie ;
- Les pseudodrusen réticulés (ou drusen « bleus ») sont des dépôts drusenoïdes sous-rétiniens potentiellement associés à des complications.[13]

Une similitude de composition existe entre les drusen et les plaques d'athérosclérose (esters oxydés du cholestérol) ce qui suggère des mécanismes physiopathogéniques communs.

Les drusen ont une forte implication dans les complications de la DMLA, avec un enjeu sur la vision.[11]



- **Le stress oxydant** joue aussi un rôle important dans les mécanismes physiopathologiques précoce de la DMLA.

Le stress oxydant est lié d'une part à une activité métabolique intense. Il est bien évidemment associé à certains facteurs de risques personnels et environnementaux. L'âge, par exemple, entraîne une augmentation des substances pro-oxydantes, accompagnée d'une diminution des antioxydants. Une exposition permanente à la lumière constitue également un facteur de risque lié au stress oxydant, de même que le tabagisme qui provoque une oxydation et une diminution du pigment maculaire.

Il dépend, d'autre part, de la densité du pigment maculaire jouant le rôle de filtre optique de par ses propriétés antioxydantes.

Le stress oxydant produit des molécules hautement réactives (les Espèces Oxygénées Réactives, EOR) qui altèrent protéines, lipides et acides nucléiques. La rétine est particulièrement exposée à ces oxydations en raison de sa composition (acides gras polyinsaturés, chromophores...). Le stress oxydant peut être accentué par certains déficits, en vitamine B ou en coenzyme de systèmes de défense par exemple.[11]

Ces différents phénomènes interagissent de façon dynamique. Ainsi le stress oxydant favorise le dysfonctionnement des cellules de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs, ce qui rend moins efficace la digestion des résidus cellulaires. Ces débris s'accumulent donc plus facilement au niveau de la membrane de Bruch, favorisant la formation des drusen.

Ces différents mécanismes précoce sont associés à une **base génétique** indéniable. Depuis 2005, de nombreuses publications ont mis en évidence le rôle de facteurs génétiques dans le développement et la progression de la DMLA.

**Comme nous le verrons, c'est la diversité de ces environnements génétiques favorisant une même maladie par des mécanismes pouvant être différents qui ouvre la voie à la mise en place de traitements personnalisés.** Quoiqu'il en soit, il ne s'agit que de facteurs favorisants et non causals.

## 5.2. Phénomènes tardifs

- **Une inflammation**

Une importante étude, publiée en 2001 (Hageman), révèle que les protéines associées à l'inflammation et à l'auto-immunité sont fréquemment retrouvées chez les patients avec drusen.[22] Des auto-anticorps anti-rétiniens ont été détectés dans le sérum de patients, des cellules inflammatoires au niveau des yeux et des cellules présentatrices d'antigènes ainsi que des protéines de la cascade inflammatoire (composant amyloïde P, protéases, facteurs du complément) au niveau des drusen.[11] Autant de caractéristiques témoignant du rôle important de l'inflammation dans cette pathologie. Elle serait à la fois un facteur d'initiation et d'aggravation de la DMLA. L'inflammation est due à une dysrégulation de la voie du complément.[13]

Cette inflammation détériore notamment les cellules de l'EPR. Les cellules inflammatoires de l'EPR vont, d'autre part, synthétiser des facteurs de croissance. Parmi ces facteurs de croissance on retrouve le VEGF, bien connu pour son implication dans la DMLA exsudative. L'inflammation va également favoriser la formation d'atrophie rétinienne et de drusen.

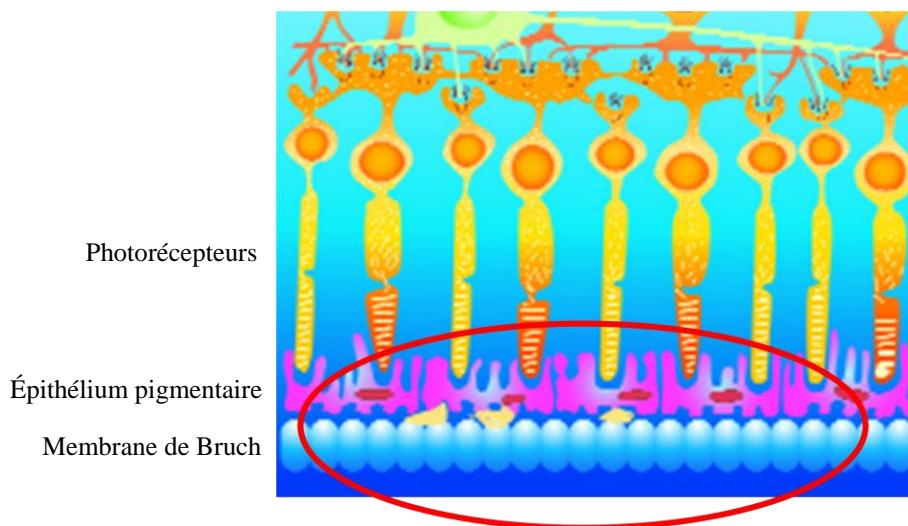
Une mutation du gène codant pour le facteur H du complément est d'ailleurs généralement retrouvée chez ces patients. Chez les sujets sains hétérozygotes, elle multiplie par 2,7 le risque de développer une DMLA, et chez les homozygotes elle le multiplie par 7,4.

L'inflammation serait aussi impliquée dans le phénomène de néovascularisation choroïdienne qui serait initié par les macrophages.[11]

## Un mécanisme en deux étapes

La publication de Hageman *et al.* de 2002 sert actuellement de référence et suggère un mécanisme en deux étapes :

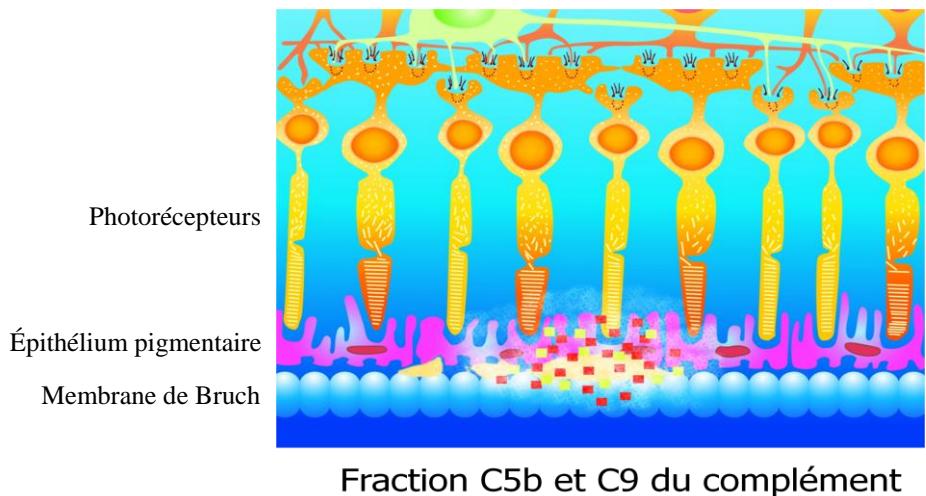
1. Le **stress oxydant** aurait pour conséquence un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire, se traduisant par un mauvais fonctionnement de la phagocytose entraînant une accumulation de dépôts lipidiques et cellulaires entre la membrane basale de l'EPR et la membrane de Bruch (Figure 11). Cette étape peut durer plusieurs années et constitue un stimulus pour l'étape suivante.



**Figure 11 : Physiopathologie de la DMLA. Étape 1 : dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire, accumulation de dépôts lipidiques et cellulaires**

(Source : Laboratoires Doliage)

2. Une **réaction inflammatoire** locale se produit et accélère l'évolution : l'activation du système du complément joue un rôle clé et la sécrétion de cytokines favorise l'afflux et la différenciation cellulaire (Figure 12).[23]



**Figure 12 : Physiopathologie de la DMLA. Étape 2 : inflammation**

(Source : Laboratoires Doliage)

Un processus analogue est suspecté dans d'autres pathologies liées à l'âge, comme la maladie d'Alzheimer et l'athérosclérose : l'accumulation de dépôts déclenche une réponse inflammatoire chronique locale qui exacerbe les effets des stimuli pathogènes primaires.[23]

- L'angiogénèse est un mécanisme tardif important de la DMLA de type exsudatif.

Cette angiogénèse implique le développement de néovaisseaux sous l'influence de plusieurs facteurs métaboliques et notamment :

- le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor),
- les PDGF (Platelet-Derived Growth Factors),
- les FGF (Fibroblast Growth Factors),
- les TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor alpha),
- les TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factors),
- les EGF (Epidermal Growth Factors),
- les IGF (Insulin-like Growth Factors),
- l'interleukine 8,
- l'angiogénine.

L'angiogénèse permet, en réponse à une ischémie, de générer de nouveaux vaisseaux afin d'alimenter les zones privées d'oxygène.

Lorsqu'une ischémie tissulaire est enregistrée, le VEGF est produit et active les cellules inflammatoires. D'autres facteurs sont alors libérés, ce qui accroît le signal angiogénique. Des protéases sont produites par les cellules vasculaires endothéliales et vont dégrader la membrane basale et la matrice extracellulaire, ce qui permet la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Les cellules endothéliales migrent via des molécules d'adhésion transmembranaires, les intégrines, vers le signal angiogénique. Elles se multiplient afin d'établir des néovaisseaux, puis une lumière se forme pour permettre le passage du sang.

L'angiogénèse est ici nocive puisqu'au niveau de la rétine ces nouveaux vaisseaux sont très fragiles et deviennent perméables. Le sérum ou le sang va diffuser sous la rétine, entraînant un soulèvement de la rétine et la survenue d'œdèmes et d'hémorragies rétinianes. [9, 11]

## 6. Les facteurs de risque

La DMLA est une maladie multifactorielle et polygénique. C'est la conjonction de facteurs environnementaux multiples et d'un patrimoine génétique spécifique qui va favoriser l'apparition de la maladie et définir sa gravité.

On distingue ici les facteurs de risque non modifiables (dont le patrimoine génétique) et les facteurs de risque environnementaux, principalement liés aux processus d'oxydation

### 6.1. Les facteurs de risque non modifiables

Le principal facteur de risque est évidemment **l'âge** : la DMLA débute généralement après 50 ans et touche 25 à 30% des plus de 75 ans. Certaines études montrent une prévalence plus importante de la maladie chez les femmes mais l'existence d'un biais lié à la différence d'espérance de vie selon le sexe rend ce facteur mineur.[24]

Le **facteur ethnique** semblerait quant à lui jouer un rôle important puisque des variations de prévalence, d'incidence et de formes cliniques de la DMLA sont observées dans plusieurs études. Ainsi, la population africaine (prévalence : 2,4 %) serait moins touchée que les populations caucasienne (5,4%), asiatique (4,6%) ou hispanique (4,2%).[24] Outre une susceptibilité génétique, ces différences ethniques pourraient également s'expliquer par des concentrations plus ou moins élevées en mélanine au niveau de la rétine.[11]

La **couleur de l'iris** pourrait aussi intervenir, avec un effet protecteur des iris foncés. Les études à ce sujet divergent. L'impact d'une couleur d'iris claire serait donc limité et il semblerait que le risque de DMLA soit plutôt lié à une diminution de la pigmentation de l'iris au cours de la vie.[11]

D'autres facteurs personnels pourraient également intervenir et notamment des facteurs oculaires, comme l'hypermétropie.[24]

Le **patrimoine génétique** a également un rôle central. Une personne a quatre fois plus de risque de développer une DMLA si un parent, un frère ou une sœur est atteint. Des polymorphismes génétiques liés à la DMLA ont pu être mis en évidence en 2005. Ainsi, des variants du gène codant pour le **facteur H du complément** (une protéine du système

immunitaire inné) et des variants du gène codant pour une protéase, l'**HTRA1** (aussi appelée ARMS2), sont présents chez 30 % des personnes atteintes de DMLA alors que dans la population générale, on les retrouve chez seulement 10% des individus.[5]

Depuis 2005, 19 régions génétiques liées à la maladie ont été identifiées. Ces gènes sont liés à différentes fonctions biologiques telles que la régulation de l'immunité innée, la croissance et la perméabilité des vaisseaux sanguins, le métabolisme lipidique et l'athérosclérose, l'entretien de la structure cellulaire. Cependant, il est important de noter qu'aucun de ces polymorphismes ne peut provoquer la maladie à lui seul.[25]

## 6.2. Les facteurs de risque environnementaux liés au stress oxydant

Parmi les facteurs de risque environnementaux, beaucoup sont liés aux processus d'oxydation, dont les effets vont dépendre de la sensibilité de l'individu aux Espèces Oxygénées Réactives (EOR). Ces facteurs de risque environnementaux peuvent faire l'objet d'une prévention.

- **Le tabagisme**

Le tabagisme serait, avec l'âge, l'un des plus importants facteurs de risque de la DMLA.[11]

Les résultats de plusieurs études (**Tableau 4** : Synthèse des résultats de plusieurs études sur le risque associé au tabac dans la DMLA, chez les fumeurs et anciens fumeurs [24]) donnent en moyenne un risque relatif de 2,8 chez les fumeurs. Ce risque persiste même chez les anciens fumeurs, avec un risque relatif d'environ 1,6.[24]

| <b>Étude</b>  | <b>Cas/Témoins</b> | <b>Risque relatif (IC95%)<br/>Anciens fumeurs</b> | <b>Risque relatif<br/>(IC95%) fumeurs</b> |
|---|--------------------|---|---|
| <b>Blue Mountains</b>                               | 48/2936            | <b>1,21</b> (0,62 - 2,36)                         | <b>4,22</b> (1,90 - 2,37)                 |
| <b>POLA</b>   | 41/1500            | <b>3,2</b> (1,3 - 7,7)                            | <b>3,6</b> (1,0 - 12,5)                   |
| <b>Rotterdam</b>                                    | 74/6109            | <b>1,34</b> (0,75 – 2,37)                         | <b>3,11</b> (1,72 - 5,62)                 |
| <b>EUREYE</b>                                       | 158/2245           | <b>1,70</b> (1,14 – 2,56)                         | <b>3,01</b> (1,72 – 5,26)                 |
| <b>Physicians Health Study</b>                      | 268/21157          | <b>1,30</b> (0,99 – 1,70)                         | <b>2,46</b> (1,60 – 3,79)                 |
| <b>Nurses Health Study</b>                          | 215/31843          | <b>2,0</b> (1,2 – 3,4)                            | <b>2,4</b> (1,4 – 4,0)                    |
| <b>Beaver Dam</b>                                   | 72/3253            | <b>1,47</b> (0,87 – 2,49)                         | <b>2,39</b> (1,14 – 4,96)                 |
| <b>Medical Research Council<br/>Screening Study</b> | 513/4357           | <b>1,13</b> (0,88 – 1,44)                         | <b>2,33</b> (1,61 - 3,37)                 |
| <b>Eye Disease Case-Control<br/>Study</b>           | 421/615            | <b>1,5</b> (1,2 – 2,1)                            | <b>2,2</b> (1,4 - 3,5)                    |
| <b>Age-Related Eye Disease Study</b>                | 776/1115           | <b>1,61</b> (1,06 - 2,42)                         | Non déterminé                             |

**Tableau 4 : Synthèse des résultats de plusieurs études sur le risque associé au tabac dans la DMLA,  
chez les fumeurs et anciens fumeurs [24]**

Concernant la DMLA de type exsudatif, l'étude « Rotterdam » (Vingerling *et al.*, 1996) montre même un risque 6,6 fois plus élevé chez les fumeurs, et de 3,3 chez les anciens fumeurs.[26]

Ce facteur de risque pourrait être lié au potentiel oxydant du tabac auquel la rétine est particulièrement sensible : formation d'Espèces Oxygénées Réactives (EOR) ( $10^{15}$  molécules d'EOR par inhalation) et diminution des protecteurs antioxydants chez les fumeurs (on retrouve des concentrations sériques moins importantes en caroténoïdes, vitamine C, sélénium, vitamine E, zinc).

L'augmentation du risque pourrait également être liée à l'action du tabac sur les vaisseaux, sur l'ADN mitochondrial ou sur l'expression de médiateurs pro-inflammatoires.[11]

- **L'exposition à la lumière**

La nocivité des rayons Ultraviolets (UV) sur les yeux est bien connue : l'exposition à ce type de rayons est en effet un facteur de risque de développement de pathologies oculaires, telles la DMLA ou la cataracte. Des filtres 100% anti-UV sont couramment utilisés pour lutter contre ces rayons, aussi bien sur les lunettes de soleil que sur certaines lunettes de vue.[27]

Mais une partie du spectre lumineux visible est également toxique, il s'agit de la lumière bleue, qui correspond à des longueurs d'onde de 380 à 500 nm. Cette lumière bleue est émise naturellement par le soleil, mais aussi par les écrans et les ampoules de type LED (Light Emitting Diode).

Certains résultats d'études portant sur l'exposition à la lumière sont peu significatifs ou inconstants, ce qui n'est pas surprenant.[28] Tout d'abord, la mesure de l'exposition n'est pas une donnée aisément quantifiable. Ensuite, l'effet délétère au niveau de la rétine dépend non seulement de l'exposition à la lumière mais aussi de la capacité de protection du pigment maculaire. Plus le pigment maculaire est dense, plus la protection sera importante et plus l'effet délétère de la lumière sera limité. La densité du pigment maculaire dépend des quantités de lutéine et de zéaxanthine apportées par l'alimentation.

Le traitement chirurgical de la cataracte est également un facteur de risque associé au stress oxydant, puisque l'extraction du cristallin surexpose les patients à la nocivité de la lumière bleue (ce point sera développé dans la partie III).[11]

- **La consommation d'alcool**

Une étude (*Copenhagen City Eye Study*) montre qu'une importante consommation d'alcool (> 250g/semaine) est liée au risque de développer une DMLA.[29] Cette association n'est pas retrouvée dans toutes les études mais le stress oxydant engendré par l'alcool ainsi que son impact potentiel dans l'athérosclérose en font un éventuel facteur de risque mineur.[11]

- **Les facteurs nutritionnels**

Un apport alimentaire élevé en acides gras monoinsaturés, acides gras saturés et cholestérol représenterait un facteur de risque.[24]

Plusieurs études ont également mis en évidence un risque accru de développement ou de progression de la DMLA chez certaines personnes ayant de faibles apports nutritionnels en certains nutriments. Ces études observationnelles utilisent des questionnaires sur les habitudes alimentaires. Des dosages biologiques peuvent aussi être réalisés.

Un effet protecteur a été retrouvé pour plusieurs nutriments :

- Les acides gras polyinsaturés oméga-3, [30, 31]
- La luteïne et la zéaxanthine, constituants du pigment maculaire, [32, 33, 34]
- Vitamines et minéraux antioxydants : vitamine C, vitamine E et zinc. Pour ces micronutriments, seules les études interventionnelles ont montré un effet bénéfique, dans le cadre d'apports supra-nutritionnels.[35]
- Les vitamines du groupe B.[36]

Ce facteur nutritionnel justifie l'utilisation de compléments alimentaires dans une démarche de prévention de la pathologie.

### 6.3. Les facteurs de risque systémiques et autres facteurs

- **L'obésité**

On peut considérer que l'obésité double le risque de survenue de la DMLA. Plusieurs études vont dans ce sens, montrant un lien significatif entre l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et la prévalence de la DMLA, ainsi qu'un lien avec le risque de progression de la DMLA exsudative (Tableau 5 : Synthèse des résultats de plusieurs études sur le risque associé à un IMC élevé dans la DMLA [24]).[24]



Le risque de progression de la DMLA exsudative est également corrélé au tour de taille et au rapport taille/hanches avec, pour le tiers des patients observés présentant les tours de taille les plus élevés (comparé au tertile le plus faible), des odds ratio respectifs de 2,04 et 1,84. [37]

| Étude  | Résultats   | Odds ratio (IC95%)   |
|--|---|--|
| <b>AREDS Rapport n°3</b>   | Lien significatif entre IMC élevé et prévalence de la <b>DMLA exsudative</b>  | <b>1,43</b> (1,08 - 1,91)  |
| <b>AREDS Rapport n°19</b>  | Lien significatif entre IMC élevé ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) et incidence de la <b>DMLA atrophique</b>  | <b>1,93</b> (1,25 - 2,65)  |
| « Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio » [37] | Lien significatif entre IMC élevé ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) et <b>progression de la DMLA exsudative</b><br>- <b>2,35</b> (1,27 - 4,34) pour un IMC $\geq 30$<br>- <b>2,32</b> (1,32 - 4,07) pour un IMC compris entre 25 et 29<br>(en comparaison à un IMC $\leq 25$ ) |  |
| <b>Physicians' Health Study</b>  | Lien significatif entre IMC élevé ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) et incidence de la <b>DMLA atrophique</b>  | <b>2,15</b> (1,35 - 3,45)<br>(en comparaison à un IMC compris entre 22 et 25)  |
| <b>Étude sur 1466 participants de l'étude « AREDS »</b>  | Lien significatif entre IMC élevé ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) et <b>progression de la MLA et DMLA</b>  | <b>1,5</b> (1,2 - 1,9)<br>(en comparaison à un IMC $\leq 25$ )   |
| <b>Étude sur 1060 participants de l'étude « AREDS »</b>  | Lien significatif entre IMC élevé ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) et risque de développer une <b>MLA</b><br>Lien significatif entre IMC élevé ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) et risque de développer une <b>forme mixte de DMLA</b>  | <b>1,8</b> (1,2 - 2,9)<br>(en comparaison à un IMC $\leq 25$ )<br><b>2,4</b> (1,2 - 4,9)<br>(en comparaison à un IMC $\leq 25$ ) |
| <b>Étude POLA [38]</b>   | Lien significatif entre IMC élevé ( $\geq 30\text{kg/m}^2$ ) et risque de développer une <b>DMLA</b>  | <b>2,29</b> (1,00 - 5,23)<br>(en comparaison à un IMC $\leq 25$ )  |
| <b>Beaver Dam Study</b>  | Cette étude ne montre aucun lien entre obésité et risque de DMLA  |  |

**Tableau 5 : Synthèse des résultats de plusieurs études sur le risque associé à un IMC élevé dans la DMLA [24]**

- **Les lipides sanguins**

Il semblerait que le métabolisme des lipides ait un rôle important dans la survenue de la DMLA.[24] Tout comme l'accumulation des lipides sanguins au niveau des vaisseaux artériels dans le cadre de l'athérosclérose, les lipides se concentreraient également au niveau de la rétine avec l'âge et auraient un effet destructeur sur la membrane de Bruch. Des lipides sont également retrouvés dans la composition des drusen.

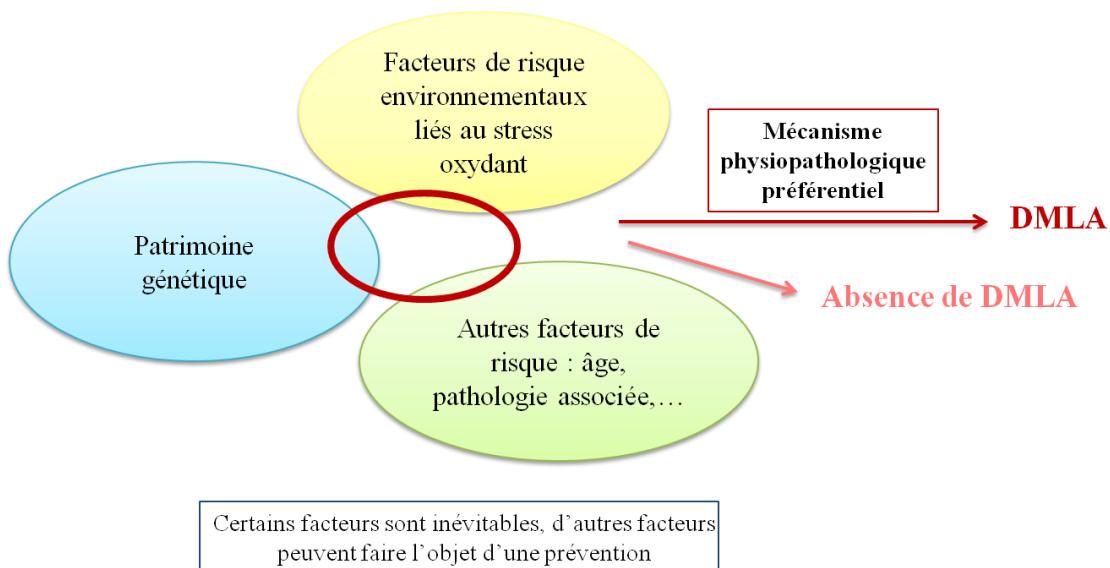
De plus, plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des lipides seraient également liés au risque de DMLA.[11]

- **Autres facteurs**

Une association entre DMLA et pathologies cardio-vasculaires est aussi souvent retrouvée : ainsi, l'hypertension artérielle pourrait être un facteur de risque mineur. Athérosclérose, accidents cardiovasculaires et accidents vasculaires cérébraux pourraient également être liés au risque de DMLA, comme le démontrent quelques études.[24]

**La DMLA est donc une maladie multifactorielle.** Différents types de facteurs peuvent offrir un terrain favorable au développement de la DMLA ou en favoriser la progression. Certains de ces facteurs sont modifiables, comme les facteurs de risque environnementaux liés aux processus d'oxydation : tabagisme, exposition à la lumière, consommation d'alcool,... D'autres facteurs, comme l'âge ou la présence de certains gènes à risque, sont inévitables.

Cependant, même la présence de nombreux facteurs de risque génétiques n'implique pas nécessairement l'apparition de la pathologie si les facteurs environnementaux sont limités. A l'inverse, une personne ne possédant aucun gène à risque pourra tout de même développer la maladie en cas de forte exposition au stress oxydant ou si elle cumule les facteurs de risque.



**Figure 13 : Les différents types de facteurs de risque offrant un terrain favorable au développement de la DMLA**

Les associations possibles entre ces nombreux facteurs, mais aussi les interactions gènes-environnement, rendent le risque difficilement chiffrable à l'échelle de l'individu. A titre d'exemple, l'origine ethnique modifie l'impact de l'alcool sur le risque.[11]

En revanche, la connaissance plus précise de ces facteurs de risque, de leur impact potentiel et des mécanismes sous-jacents a permis d'orienter la recherche médicale, de définir de nouveaux axes de prise en charge thérapeutique et d'adapter la prise en charge des patients.

L'illustration la plus appropriée pourrait être celle des facteurs de risque environnementaux que sont le tabagisme et l'exposition à la lumière. La mise en place de mesures préventives primaires ou secondaires (évitement du tabac, protection efficace contre l'exposition excessive à la lumière) peuvent alors faire toute la différence sur le développement ou la progression de la maladie.



## **PARTIE II :**

# **LA PRISE EN CHARGE DE LA DMLA**



Il y a plusieurs dizaines d'années, la DMLA était appelée « Dégénérescence Maculaire Sénile » et aucun traitement n'était disponible.[9]

Les premiers traitements chirurgicaux de la maladie ont vu le jour en 1987, lorsque Hanscom et Diddie ont effectué pour la première fois une vitrectomie pour drainer un hématome sous-rétinien. Ces premières tentatives chirurgicales avaient pour objectif de traiter les formes compliquées de DMLA exsudative avec hématomes choroïdiens. En 1991, les équipes de Lewis et de Peyman utilisent du t-PA (Activateur tissulaire du plasminogène) pour traiter ces hématomes. L'injection sous-rétinienne de t-PA permet de fluidifier le sang qui est ensuite drainé.[39, 40] En parallèle, De Juan et Machemer réalisent l'exérèse d'une membrane sous-rétinienne par une large rétinotomie et une rotation de la rétine, en 1988. Ces techniques chirurgicales se sont perfectionnées par la suite.[39]

Mais c'est à partir des années 2000 que de nouveaux traitements moins invasifs sont apparus.

En 2001, l'une des premières études interventionnelles sur les effets bénéfiques d'une supplémentation en micronutriments antioxydants est publiée et met en évidence la possibilité de retarder l'évolution de la maladie.

Depuis, l'arsenal thérapeutique disponible s'est considérablement étendu et les traitements à la disposition du praticien sont multiples.

Des traitements médicamenteux existent maintenant pour la DMLA de type humide. L'objectif est ici de détruire les néovaisseaux. Dans ce domaine, les injections intravitréennes d'anti-VEGF ont supplanté d'autres méthodes, comme la thérapie photodynamique et la photocoagulation.

# I. LES TRAITEMENTS DISPONIBLES POUR LA DMLA EXSUDATIVE

## 1. Les anti-VEGF

### 1.1. Pharmacologie des anti-VEGF et mode d'administration

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est un facteur de croissance qui est produit en excès chez les patients atteints de DMLA exsudative, entraînant le développement de vaisseaux anormaux.

Les molécules anti-VEGF se lient avec haute affinité à ce facteur de croissance. Ainsi, en empêchant la liaison du VEGF à ses récepteurs, elles permettent de stopper la progression de la pathologie en inhibant l'angiogénèse et en diminuant la perméabilité vasculaire responsable de l'épanchement.

Les anti-VEGF peuvent être utilisés dans quasiment tous les cas de DMLA exsudative. Ce type de traitement doit être mis en place au plus vite car, si les anti-VEGF sont très efficaces lors des phases actives d'angiogénèse, ils sont en revanche sans intérêt sur des formes cicatrisées ou à des stades trop avancés. [5, 6, 41, 42, 43]

Les anti-VEGF sont administrés par voie intravitréenne. L'acte doit être réalisé par un ophtalmologiste expérimenté dans les injections intravitréennes, en respectant l'ensemble des conditions de sécurité visant notamment à éviter toute infection ([Annexe 6 : Bonnes pratiques d'injection intravitréenne](#)).

Les principaux risques des anti-VEGF sont liés aux injections intravitréennes pouvant par exemple entraîner endophtalmies, cataracte, hémorragies ou décollement de la rétine. Des injections répétées peuvent même conduire à un amincissement de la rétine et à une atrophie géographique. Les anti-VEGF ont aussi tendance à augmenter le risque d'événements thromboemboliques. Un usage répété des anti-VEGF peut également les rendre de moins en moins efficaces (phénomène de tachyphylaxie).[44]

Les contre-indications aux anti-VEGF sont extrêmement rares (infection oculaire, hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients...). Dans certains cas de contre-indications, ou lorsque le traitement par anti-VEGF ne montre pas de résultats chez un patient, des alternatives sont disponibles pour traiter la DMLA exsudative. Ainsi, la photothérapie dynamique à la vertéporphine ou la photocoagulation au laser argon pourront être envisagées. La photothérapie dynamique à la vertéporphine, pourra éventuellement être associée à une injection intravitréenne de corticoïdes. Les interventions chirurgicales sont devenues très rares, mais elles peuvent être envisagées en cas d'hématomes importants.[10]

## 1.2. Les médicaments anti-VEGF disponibles

Plusieurs molécules anti-VEGF sont actuellement disponibles en France.

En 2006, la mise sur le marché du premier inhibiteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) indiqué dans le traitement de la DMLA exsudative, le pegaptanib (Macugen®), apporte un nouvel espoir pour le traitement de cette forme de DMLA. En 2007, le ranibizumab (Lucentis®) obtient aussi une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, puis l'aflibercept (Eylea®) en 2012. Le bérvacizumab (Avastin®), médicament anticancéreux commercialisé depuis 2005, est aussi largement utilisé hors AMM pour le traitement de la forme humide de la DMLA.[5] [45] Dès lors, le diagnostic d'une DMLA exsudative rétrofovéolaire implique la mise en place rapide (dans les 10 jours), d'un traitement par anti-VEGF.[10]

Le **pegaptanib (Macugen®)** est un aptamère ayant une haute affinité pour l'isoforme 165 du VEGF-A, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A. Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs situés sur les cellules endothéliales en se liant à celui-ci.[11, 41] Depuis 2013, la HAS considère que le pegaptanib n'a plus d'intérêt dans la prise en charge de la DMLA exsudative. Certaines données cliniques montrent en effet que les anti-VEGF plus récents, ranibizumab et aflibercept, améliorent l'acuité visuelle, alors que le pegaptanib ne fait qu'empêcher la détérioration de la vue.[46]

Le **ranibizumab (Lucentis®)** est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant qui se lie à toutes les isoformes du VEGF-A.[42] Il s'agit de la fraction Fab d'un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il correspond à un tiers de la molécule du bevacizumab dont nous parlerons ultérieurement.[10, 11] La posologie recommandée est d'une injection mensuelle pendant trois mois. S'ensuit une phase de suivi au cours de laquelle de nouvelles injections peuvent être réalisées.[47]

L'**aflibercept (Eylea®)** est une protéine de fusion recombinante constituée de fragments des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain, fusionnés au fragment Fc de l'Immunoglobuline 1 humaine. En plus de sa liaison au VEGF-A, l'aflibercept a aussi une action sur le PIGF (facteur de croissance placentaire), un autre facteur angiogénique impliqué dans la DMLA exsudative. L'aflibercept est injecté une fois par mois pendant trois mois (dose de 2 mg) puis une fois tous les deux mois. Selon la réponse au traitement au bout d'un an, la fréquence des injections peut être modifiée.[48, 49] L'aflibercept (Eylea®) a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012 en Europe, l'EMA considérant qu'il présentait une efficacité similaire au ranibizumab dans le maintien de la vue des patients.[50]

Une étude publiée en 2012 compare l'efficacité d'aflibercept à celle de ranibizumab ( $n = 2419$ ). Plusieurs dosages d'aflibercept sont testés : 0,5 mg/mois, 2 mg/mois et 2 mg tous les deux mois (après trois premières doses mensuelles). Ces trois dosages ont montré une efficacité et une sécurité similaires à des injections mensuelles de 0,5 mg de ranibizumab. Aflibercept est donc une alternative sûre et efficace au ranibizumab, avec la possibilité d'une administration tous les deux mois après trois premières injections mensuelles, ce qui offre un meilleur confort au patient tout en réduisant le risque lié aux injections intravitréennes mensuelles.[51]

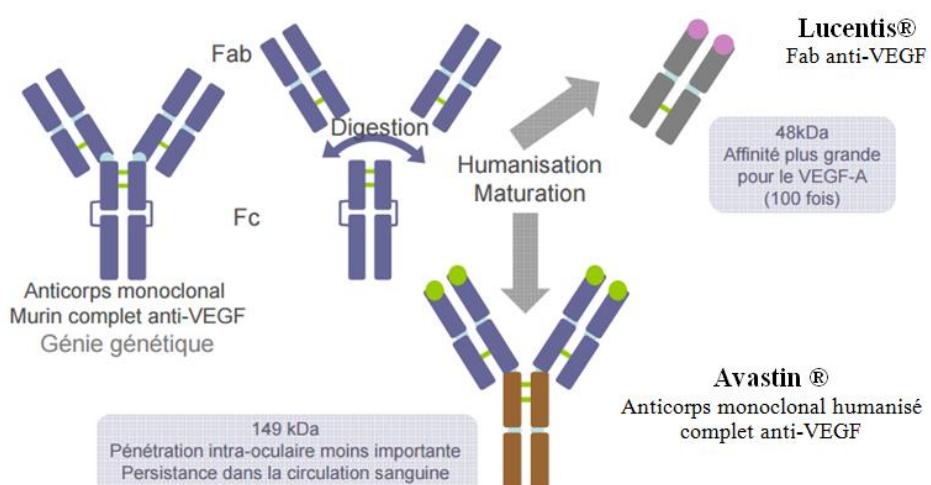
En France, une étude récente (étude LYVE, 2015) compare les fréquences de prescription de ranibizumab et aflibercept chez les nouveaux patients traités. Par l'analyse de bases de données, les auteurs ont pu récolter les informations de 926 pharmacies dans 22 régions françaises. Parmi les 466 patients de l'étude, 67,4% ( $n=314$ ) ont reçu un traitement par ranibizumab et 32,6% ( $n=152$ ) ont eu un traitement par aflibercept. Après les trois premiers mois de traitement, le temps entre les dispersions est significativement plus élevé dans le

groupe traité par ranibizumab (3 mois) par rapport aux patients sous afibbercept (2,5 mois). Parmi ces patients, 12,1% ont eu un changement de produit en cours de traitement, quelle que soit la molécule initiale utilisée.[52]

### 1.3. La problématique du coût élevé des traitements par anti-VEGF indiqués dans le traitement de la DMLA : le cas de l'utilisation du bévacizumab

Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il est utilisé en oncologie par administration intraveineuse dans le traitement de cancers métastatiques, les cancers colorectaux notamment, pour inhiber la croissance tumorale en empêchant la formation de vaisseaux tumoraux.[10, 53] Il est aussi largement utilisé hors AMM en injections intravitréennes pour traiter la DMLA exsudative, étant bien moins cher que Lucentis® tout en ayant un mécanisme d'action identique.[45]

Le bévacizumab (Avastin®) comporte pourtant des différences de structure moléculaire avec le ranibizumab (Lucentis®) puisqu'il s'agit ici d'un anticorps complet (Figure 14 : Différences de structure moléculaire entre le ranibizumab (Lucentis®) et le bévacizumab (Avastin®) [54]).



**Figure 14 : Différences de structure moléculaire entre le ranibizumab (Lucentis®) et le bévacizumab (Avastin®) [54]**

Plusieurs études ont montré l'absence de différence significative quant à l'effet de ces deux médicaments sur l'acuité visuelle, ainsi qu'une sécurité similaire. Cependant, quelques études soulignent une fréquence légèrement plus élevée de certains effets secondaires avec le bérvacizumab.[55, 56, 57] Ces effets secondaires pourraient être liés au reconditionnement ou au passage systémique plus important pour le bérvacizumab.[54]

En 2009, l'ANSM rappelle que l'Avastin® ne présente pas les conditions optimales pour une utilisation en injections intravitréennes, ayant des données de sécurité insuffisantes pour cette utilisation.[45]

Cependant, lors d'un séminaire du conseil d'administration de l'ANSM en Février 2014, le sujet de l'utilisation hors AMM de l'Avastin® est discuté. Le Lucentis® représente en effet l'un des premiers postes de dépense de l'Assurance-maladie (318,3 millions d'euros en 2014 [58]). L'autorisation de prescription de l'Avastin® dans le traitement de la DMLA permettrait ainsi de réduire fortement les coûts de santé, ce traitement étant 10 à 30 fois moins cher que le Lucentis®.

L'ANSM adresse en Octobre 2014 un courrier à Roche, titulaire de l'AMM de l'Avastin®, invitant le laboratoire à fournir certaines données : données d'efficacité, de sécurité, données sur le nombre approximatif de patients concernés, ainsi qu'un projet de protocole de suivi des patients, dans le but d'une évaluation de l'utilisation de l'Avastin® dans le traitement de la DMLA exsudative. ([Annexe 7](#) : Lettre de l'ANSM au laboratoire Roche concernant l'utilisation de l'Avastin® en ophtalmologie).

Le laboratoire Roche répond à ce courrier en Janvier 2015, tout en rappelant sa position : l'Avastin® n'est pas approprié pour le traitement de la DMLA ([Annexe 8](#) : Premières pages de la lettre de réponse du laboratoire Roche à l'ANSM concernant l'utilisation de l'Avastin® en ophtalmologie).

Malgré le point de vue de Roche, l'ANSM a alors débuté l'instruction d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour l'utilisation de l'Avastin® en ophtalmologie, dans le but d'encadrer son utilisation hors-AMM en mettant en place des « RTU économiques en présence d'alternative médicamenteuse appropriée afin d'éviter des dépenses ayant un impact significatif pour l'Assurance maladie ».[59, 60]

Les RTU existent depuis 2011 mais concernaient à leurs débuts l'encadrement des prescriptions hors AMM uniquement lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.

Depuis Décembre 2014, la loi a été modifiée par le gouvernement pour que ce dispositif puisse être étendu pour des motifs économiques à certains traitements dans une indication présentant pourtant des alternatives.

Ainsi, le 27 Août 2015, la publication d'un arrêté ministériel autorise, dans la cadre d'une RTU, le remboursement de l'Avastin® dans le traitement DMLA. Cet arrêté fixe le coût de l'injection intravitréenne de l'Avastin® à 10 euros, rendant le traitement environ 80 fois moins cher qu'avec le Lucentis®. La RTU est entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> Septembre 2015. Les médecins auront alors la possibilité, en accord avec le patient, d'utiliser l'Avastin® en injections intravitréennes pour traiter la DMLA exsudative. Mais dans un premier temps, ce sont les pharmacies hospitalières des hôpitaux pilotes de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris et des Hospices civils de Lyon qui mettent ce dispositif en œuvre.

Cette RTU a une durée de trois ans et pourra être renouvelée selon les nouvelles données d'efficacité et de sécurité. Roche ne souhaite pas participer à ce suivi et reste opposé à cette utilisation puisque ce médicament n'a pas été développé pour cette indication. Le laboratoire a d'ailleurs déposé deux requêtes devant le Conseil d'État afin de suspendre puis d'annuler cette décision. C'est d'ailleurs la première fois qu'une RTU est déployée sans l'accord du laboratoire.[61, 62]

Le traitement par afibbercept serait quant à lui légèrement moins coûteux qu'un traitement par ranibizumab, mais le bevacizumab reste le traitement le plus économique. Une étude américaine a évalué le coût moyen de ces trois produits sur six mois. Les injections de ranibizumab reviennent à environ 11400 dollars pour six mois et celles d'afibbercept représenteraient un coût de 9720 dollars alors que le bevacizumab en utilisation hors AMM ne reviendrait qu'à 326 dollars pour six mois.[63]

Par ailleurs, le premier médicament biosimilaire du Lucentis®, le Razumab™ (Intas Pharmaceuticals), est disponible depuis Juin 2015 en Inde. Son coût serait réduit d'environ 25% par rapport au Lucentis®.[64]

## **2. La thérapie photodynamique**

Avant l'arrivée des anti-VEGF sur le marché, la thérapie photodynamique (ou « PDT », Photodynamic Therapy) a été, en 2000, le premier traitement permettant de soigner les lésions rétrofovéolaires de la DMLA exsudative.

Ce traitement par laser utilise de la vertéporphine (Visudyne®) comme agent photosensibilisant. La vertéporphine est injectée dans la circulation générale et se répand ensuite jusqu'aux néovaisseaux. Le rayonnement infrarouge produit par le laser, dirigé spécifiquement sur les zones atteintes par la DMLA néovasculaire, active la vertéporphine entraînant la production de radicaux libres. Ces radicaux libres vont alors détruire les néovaisseaux qui y sont particulièrement sensibles. [5, 43, 65]

Ce traitement permet de limiter la diminution de l'acuité visuelle, mais une amélioration de l'acuité visuelle n'est que très rarement retrouvée. La thérapie photodynamique joue aussi un rôle dans la limitation de l'extension des lésions rétrofovéolaires. Deux ou trois séances peuvent être nécessaires pour obtenir un résultat satisfaisant. [10, 65]

Environ 30% des patients peuvent en bénéficier.[6] Cependant, ce type de traitement est aujourd'hui délaissé au profit des anti-VEGF, plus efficaces, mais il peut être utilisé en deuxième intention lorsque le patient ne répond pas aux injections d'anti-VEGF. Il peut aussi être utilisé lorsque les anti-VEGF sont contre-indiqués ou utilisé en association avec les anti-VEGF dans certains cas.[10]

## **3. La photocoagulation au laser**

La photocoagulation destructive au laser représente une autre alternative du traitement de la DMLA exsudative en cas de contre-indication des anti-VEGF. Cependant, ce traitement ne s'adresse qu'aux formes extrafovéolaires, ne touchant pas la zone centrale de la macula responsable de la vision fine, du fait du risque important de la méthode pouvant entraîner de graves complications.[10]

Cette technique permet une destruction thermique des néovaisseaux n'ayant pas encore atteint la fovéa. Elle ne peut donc être utilisée qu'à des stades très précoce chez certains patients.[43]

Jusqu'en l'an 2000, c'était le seul traitement de la DMLA exsudative. Seuls 20% des patients pouvaient alors en bénéficier en raison des conditions nécessaires (DMLA extrafovéolaire notamment).[6]

#### **4. Anti-inflammatoires**

Le rôle de l'inflammation dans la DMLA est révélé au début des années 2000. Les injections de corticoïdes peuvent éventuellement être utilisées, en complément, dans le traitement des néovaisseaux de la DMLA exsudative.

La substance active utilisée, la triamcinolone, ne se présente cependant pas sous une formulation adaptée à l'ophtalmologie. Les injections intravitréennes de corticoïdes ne disposent donc pas d'une AMM dans la DMLA, le patient doit être prévenu des risques liés aux injections et donner son consentement. Le risque d'augmentation de la pression intraoculaire fait partie des effets secondaires liés à ces injections. [10, 66]

#### **5. Les traitements chirurgicaux**

Depuis les années 2000 et l'avènement des nouveaux traitements, la chirurgie intervient beaucoup plus rarement dans la prise en charge d'une DMLA exsudative. Mais elle peut toujours être envisagée en cas d'hématomes importants.[10]

Elle était auparavant utilisée aussi bien pour le traitement des membranes néovasculaires choroïdiennes retrofovéolaires que pour les complications hémorragiques. Ces méthodes chirurgicales ont démontré leur capacité à rétablir une acuité visuelle de bonne qualité, même si le risque de complications était important (décollement de la rétine,...).

Parmi ces interventions chirurgicales, on peut citer l'exérèse de la membrane sous-rétinienne, les techniques de translocation permettant de projeter les cônes fovéolaires sur une zone épithéliale saine ou encore le traitement des hématomes choroïdiens par injection de tPA (tissue Plasminogen Activator) afin de liquéfier l'hématome avant son extraction.[39]

Ces interventions chirurgicales restent exceptionnelles. De même, photocoagulation et thérapie photodynamique tendent à se raréfier.

Les anti-VEGF sont aujourd'hui au cœur de la prise en charge d'une DMLA exsudative. D'autres axes de prise en charge peuvent compléter ce traitement.

De plus, une DMLA humide peut, au bout de plusieurs années, évoluer vers une forme sèche pour laquelle il n'existe actuellement pas de traitements médicamenteux. L'alimentation joue un rôle important dans la DMLA et une supplémentation en certains nutriments antioxydants, en acides gras polyinsaturés, en vitamines B et en pigments maculaires (lutéine et zéaxanthine) peut ralentir la progression de la maladie. Cette approche est évoquée dans le paragraphe suivant.[5]

## II. PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

En 2001, une étude américaine montre, pour la première fois, les effets bénéfiques d'une supplémentation en micronutriments antioxydants avec une possibilité de retarder la progression de la DMLA.

Depuis, de nombreuses études justifient une supplémentation en certains nutriments et les compléments alimentaires font dorénavant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique dans cette pathologie.

Quels sont aujourd'hui les nutriments considérés comme intéressants ? Comment sont-ils ou comment doivent-ils être utilisés ? Une revue de la littérature permet d'apporter les réponses qui suivent.

### 1. DMLA et lipides

Certains types de lipides sont considérés comme protecteurs et peuvent être recommandés en supplémentation chez les patients atteints de DMLA.

A l'inverse, d'autres types de lipides représentent un facteur de risque et doivent être évités.

#### 1.1. Cholestérol, acides gras monoinsaturés et saturés : lipides à risque

Plusieurs études observationnelles ont montré un lien significatif entre DMLA et consommation d'acides gras monoinsaturés, acides gras saturés et cholestérol, et également un lien avec la surcharge pondérale ou l'obésité. [24, 37]

Consommés en excès, ces acides gras saturés vont venir se substituer aux acides gras polyinsaturés au niveau de la membrane des photorécepteurs. Plus difficiles à dégrader par les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, des résidus de ces acides gras saturés s'accumulerait progressivement avec l'âge, et auraient un effet destructeur sur la membrane de Bruch. Le cholestérol suivrait cette même voie et s'accumulerait au niveau de l'œil.

Certains auteurs comparent encore avec prudence la DMLA avec l'athérosclérose en soulignant les similarités entre de la membrane de Bruch et l'endothélium des vaisseaux artériels.[11]

Une étude clinique publiée en 2013 teste même un traitement hypolipémiant (simvastatine) sur la DMLA. Le résultat n'est pas significatif sur l'effectif global de l'étude, et en particulier sur les cas de DMLA avancée. Cependant, les résultats sur le ralentissement de la progression de la DMLA existent et sont significatifs dans certains sous-groupes. Ainsi, chez les patients dont la DMLA est à un stade intermédiaire avec une prédominance des drusen, la réduction du risque de progression est significative par rapport au groupe placebo.[67]

## 1.2. Acides gras polyinsaturés oméga-3 : lipides protecteurs

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 auraient quant à eux des effets bénéfiques. Leurs propriétés anti-inflammatoires sont bien connues et ont déjà fait leurs preuves dans la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn. Ils trouveraient donc à priori toute leur place dans la prise en charge de la DMLA, pathologie dont la composante inflammatoire est largement démontrée.[11]

### 1.2.1. Acides gras polyinsaturés oméga-3 : DHA et EPA

Les acides gras oméga-3 sont des acides gras essentiels dont le précurseur est l'acide alphalinolénique (ALA). L'organisme ne sachant synthétiser ce précurseur, il doit être apporté par l'alimentation.

Les oméga-3 : DHA (acide docosahexaénoïque) et EPA (acide eicosapentaénoïque), sont donc synthétisés à partir de cet acide linolénique, mais en quantité très faible (moins de 1% de l'ALA est transformé).

Le DHA ainsi synthétisé n'est pas suffisant pour couvrir les besoins de l'organisme. Le DHA est un acide gras indispensable dont une partie doit être apportée par l'alimentation. [68, 69]

L'acide docosahexaénoïque (DHA) est un oméga-3 fortement présent au niveau de la rétine : il représente jusqu'à 50% des acides gras situés au niveau des membranes des disques des segments externes des photorécepteurs lorsque les apports alimentaires sont suffisants.

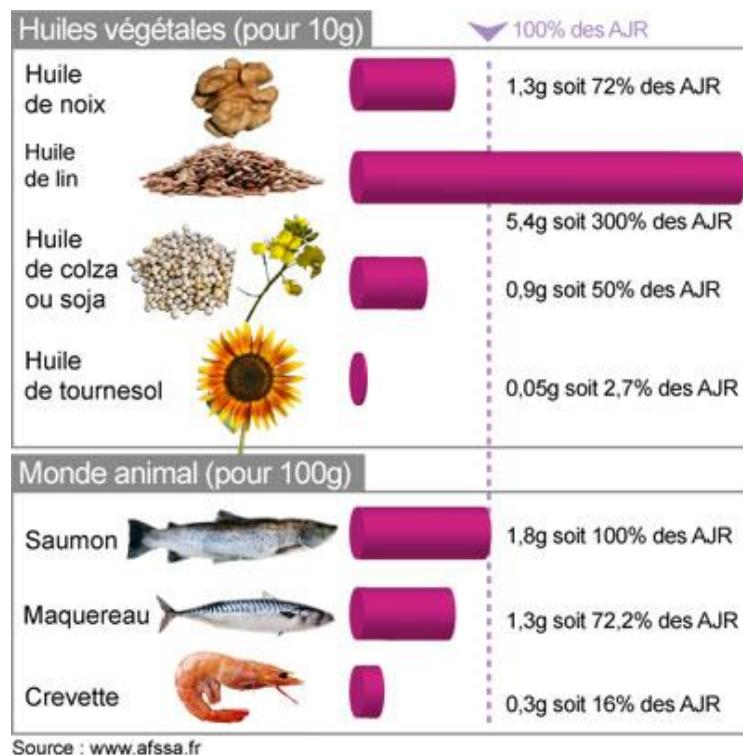
Il possède un triple rôle à ce niveau :

- Un rôle structurel puisque le DHA est le principal acide gras polyinsaturé des membranes des disques des segments externes des photorécepteurs. Il joue en particulier un rôle majeur dans la fluidité des membranes.
- Un rôle fonctionnel dans la phototransduction : le DHA est alors lié à la métarhodopsine II et va entre autres lui permettre de se lier à la transducine.
- Un rôle protecteur, notamment par son action anti-apoptotique, anti-ischémique, anti-inflammatoire et épuratrice des débris lipidiques. Il permet l'élimination des résidus lipidiques de photorécepteurs en stimulant la lipase acide lysosomiale de l'épithélium pigmentaire.[11]

### 1.2.2. Les aliments riches en oméga-3

Parmi les aliments riches en oméga-3, on retrouve : noix, soja, huile de colza, poissons gras,...(Figure 15 : Aliments riches en oméga-3 [69]) [68]

Ces aliments peuvent s'oxyder rapidement et doivent donc être protégés de la chaleur et de la lumière.[69]



**Figure 15 : Aliments riches en oméga-3 [69]**

### 1.2.3. Oméga-3 et DMLA : études observationnelles

Plusieurs études observationnelles ont montré, via des questionnaires sur les habitudes alimentaires, l'effet bénéfique de la consommation de DHA (acide docosahexaénoïque), ou plus largement d'oméga-3, de poisson ou même de noix sur le risque de DMLA, et plus particulièrement sur la DMLA de type exsudatif. On retrouve une réduction du risque de DMLA d'environ 40 à 50% chez les personnes ayant une consommation d'oméga-3 plus importante. [11, 30, 31]

L'étude épidémiologique ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires) réalisée à Bordeaux a par exemple mis en évidence un lien entre un apport élevé en acide gras polyinsaturés oméga-3 et un risque réduit de DMLA avancée (OR : 0.59).[70]

Une autre analyse des données de l'étude ALIENOR a montré une association significative entre la consommation d'huile d'olive et un risque diminué de DMLA avancée (OR : 0.44).[71]

### **1.3. Conclusion sur les lipides**

La composition des apports alimentaires lipidiques, c'est-à-dire la répartition entre les « bons » acides gras et les « mauvais », semble donc jouer un rôle important dans le développement de la DMLA. Ces données peuvent être rapprochées de ce qui a déjà été décrit dans d'autres pathologies, en particulier dans le domaine cardiovasculaire.

Pourtant, l'alimentation occidentale est bien souvent beaucoup plus riche en oméga-6 qu'en oméga-3 et le déséquilibre de ce ratio oméga-6/oméga-3, associé à une surconsommation d'acides gras saturés, serait en lien avec de nombreuses pathologies.[11]

L'une des meilleures illustrations de l'importance de ces apports lipidiques dans la survenue de la DMLA est apportée par l'étude des populations d'origine japonaise. Une occidentalisation des comportements alimentaires des japonais au cours des dernières années, avec une diminution nette de la consommation de poisson au profit de produits riches en acides gras saturés, s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence de la DMLA.[11]

Des mesures préventives présentent donc un grand intérêt à ce niveau, en conseillant au patient de limiter les aliments riches en acides gras saturés et cholestérol au profit d'aliments riches en oméga-3, et notamment en DHA.

Une supplémentation au moyen de compléments alimentaires peut également être proposée. C'est principalement le DHA qui est utilisé pour la supplémentation des patients atteints de DMLA, et en particulier contre la DMLA exsudative. Des effets bénéfiques sont observés pour une consommation journalière d'au moins 250 mg.[72]

## 2. Les antioxydants

### 2.1. Le stress oxydant et le rôle des antioxydants au niveau de la rétine

Bien qu'essentiel à la vie, l'oxygène est aussi à l'origine de la formation de composés toxiques : les Espèces Oxygénées Réactives (EOR).

Le dioxygène est une molécule possédant deux électrons célibataires. Il peut, en théorie, capter quatre électrons. Cependant cette capacité d'oxydation est limitée en raison d'une barrière cinétique importante.

Il peut tout de même récupérer un électron, ce qui forme le radical superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ). Les superoxydes dismutases (SOD) agissent sur ce radical superoxyde et le transforment en eau oxygénée ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Cette eau oxygénée peut être changée en radical hydroxyle ( $^{\circ}\text{OH}$ ), en présence de métaux, via la réaction de Fenton. Ce radical  $^{\circ}\text{OH}$  est très réactif : il a la capacité d'oxyder, de façon très rapide, les molécules avoisinantes, pouvant même entraîner la formation d'autres radicaux libres.

La formation de ces Espèces Oxygénées Réactives (EOR) peut être induite par l'environnement, comme l'exposition à des rayonnements ou à certaines substances. Mais de nombreuses activités endogènes sont également sources d'EOR, telles que la chaîne respiratoire mitochondriale, ou encore la détoxication des xénobiotiques par les cytochromes P450 et l'activité des NADPH oxydases (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) lors de l'inflammation.

Le monoxyde d'azote ( $^{\circ}\text{NO}$ ) est aussi un radical libre. Il a de nombreuses propriétés physiologiques mais peut aussi, par interaction avec le radical hydroxyle, être à l'origine de la formation d'un métabolite très réactif : le peroxynitrite ( $\text{ONOO}^{\cdot-}$ ).[73]

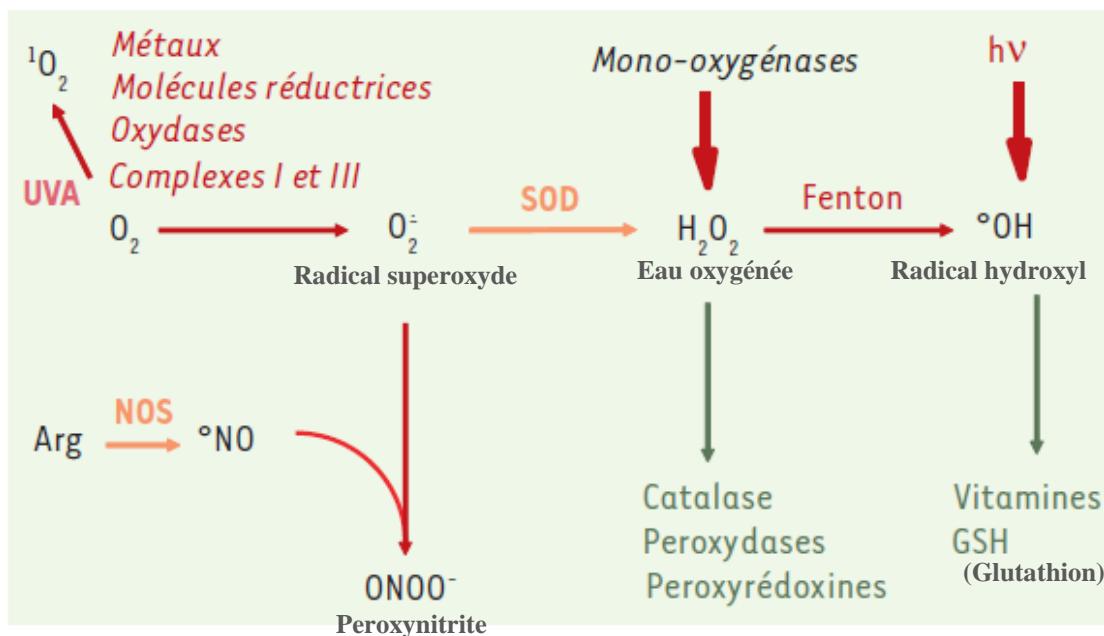
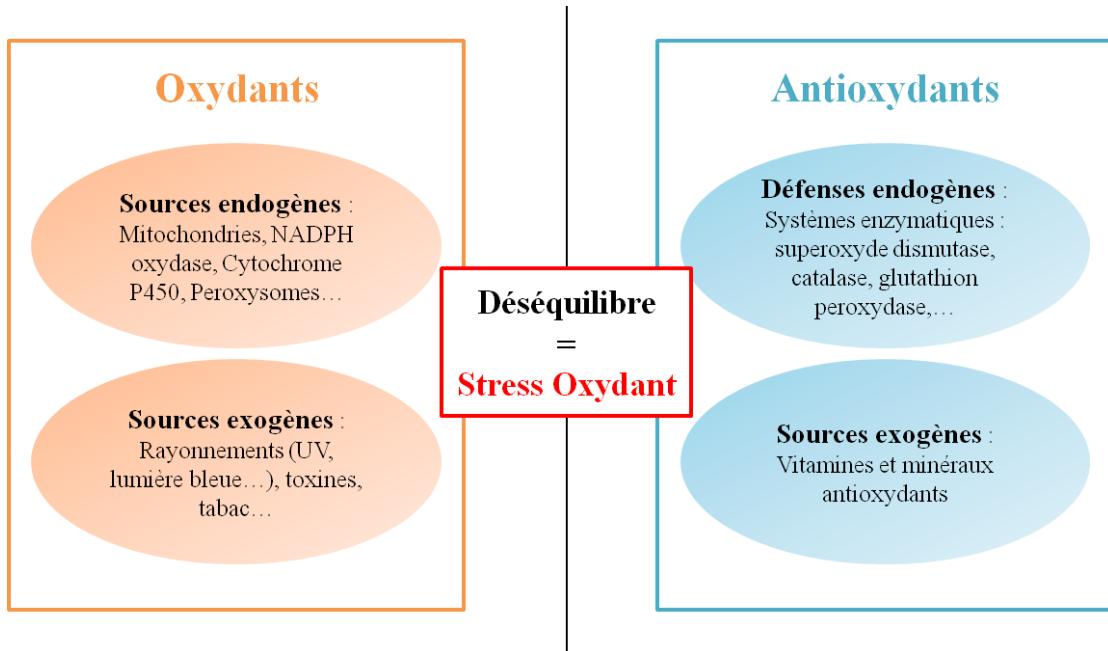


Figure 16 : Voie métabolique de l'Oxygène et des Espèces Oxygénées Réactives [73]

Ces EOR ont de nombreuses cibles dans l'organisme et ils seraient incriminés dans le mécanisme physiopathologique de plusieurs maladies, dont la DMLA.

Des mécanismes antioxydants naturels existent, notamment par l'intermédiaire d'enzymes comme la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase. D'autres composés antioxydants assurent une protection, tels que les caroténoïdes, le zinc, les vitamines C et E, principalement apportés par l'alimentation. Ils sont indispensables dans cette lutte contre l'oxydation.[11]

**Le stress oxydant correspond au déséquilibre entre l'ensemble des processus oxydants et les mécanismes protecteurs antioxydants (Figure 17).[73] C'est l'un des principaux facteurs de risque de la DMLA.**



**Figure 17 : Le stress oxydant : un déséquilibre entre pro-oxydants et antioxydants**

L'âge est en partie responsable de la diminution des antioxydants au profit des pro-oxydants. Cependant d'autres facteurs environnementaux interviennent comme le tabagisme et l'exposition à la lumière.

Une augmentation des apports en vitamines antioxydantes chez les patients atteints de MLA ou DMLA permet de « piéger » les radicaux libres en cause dans cette oxydation ou d'optimiser le fonctionnement des systèmes de défense enzymatiques comme la superoxyde dismutase.

Le zinc, la vitamine C et la vitamine E font partie des micronutriments permettant de lutter contre l'oxydation. Il pourra être proposé au patient d'améliorer son alimentation afin d'apporter ces antioxydants, mais une supplémentation par compléments alimentaires est souvent utilisée. L'*Age-Related Eye Disease Study* (AREDS 1) est l'étude de référence dans ce domaine.

## 2.2. Les aliments riches en antioxydants (vitamine C, vitamine E et zinc)

La **Vitamine C** se trouve en quantité importante dans les fruits et légumes frais. Certains fruits et légumes sont particulièrement riches en vitamine C, comme les kiwis, agrumes, fruits rouges, brocolis, poivrons, cresson... (Tableau 6 : Aliments riches en vitamine C [69]).

L'apport journalier recommandé (AJR) est de **80 mg**.

Il est important de noter que cette vitamine est très sensible à l'eau, à l'air, à la chaleur et à la lumière. Même à température ambiante, un aliment peut perdre en 24 heures la moitié de sa concentration en vitamine C. [11, 69, 74]

| Aliments consommés<br>100 g | % AJR | Quantité de<br>Vitamine C |
|-----------------------------|-------|---------------------------|
| Kiwi (1)                    | 104   | 83,2 mg                   |
| Épinards                    | 11    | 8,9 mg                    |
| Poivron rouge               | 220   | 176 mg                    |
| Cassis                      | 234   | 187 mg                    |
| Foie de veau                | 29    | 23 mg                     |
| Orange (1)                  | 66    | 53 mg                     |
| Persil                      | 263   | 210 mg                    |
| Cresson                     | 69    | 55 mg                     |
| Chou-fleur                  | 44,5  | 35,6 mg                   |

Tableau 6 : Aliments riches en vitamine C [69]

La **vitamine E** se trouve dans les huiles végétales (huile d'olive, de colza,...), dans les fruits oléagineux comme les noix et les amandes et aussi dans les fruits et légumes frais (fenouil, avocats, épinards, myrtilles, châtaignes...) et les germes de céréales (Tableau 7 : Aliments riches en vitamine E [69]).

Les apports recommandés sont de **12 mg/jour**.

La cuisson diminue légèrement la concentration en vitamine E (environ 20%). [11, 69]

| Aliments consommés<br>100 g | % AJR | Quantité de<br>Vitamine E |
|-----------------------------|-------|---------------------------|
| Margarine                   | 385   | 46,2 mg                   |
| Mangue (1)                  | 9     | 1,08 mg                   |
| Oeuf (1)                    | 11,8  | 1,42 mg                   |
| Épinards                    | 11    | 1,33 mg                   |
| Germes de blé               | 92    | 11 mg                     |
| Moules                      | 29    | 3,5 mg                    |
| Huile d'olive               | 83    | 10 mg                     |
| Beurre                      | 17    | 2 mg                      |
| Noisettes                   | 200   | 24,1 mg                   |
| Huile de tournesol          | 505   | 60,6 mg                   |

**Tableau 7 : Aliments riches en vitamine E [69]**

Concernant le **zinc** : les légumineuses, les noix, les céréales entières et les viandes en sont par exemple très riches (Tableau 8 : Aliments riches en zinc [69]).

L'apport journalier recommandé est de **10 mg**.

| Aliments consommés<br>100 g | % AJR | Quantité de<br>Zinc |
|-----------------------------|-------|---------------------|
| Huîtres                     | 167   | 16,7 mg             |
| Pain complet                | 12,3  | 1,23 mg             |
| Bœuf                        | 50    | 5 mg                |
| Jaune d'œuf                 | 30,5  | 3,05 mg             |
| Soja                        | 2     | 0,20 mg             |
| Crevettes                   | 13    | 1,3 mg              |
| Germes de blé               | 120   | 12 mg               |
| Poulet                      | 14,4  | 1,44 mg             |

Tableau 8 : Aliments riches en zinc [69]

Une alimentation équilibrée est donc primordiale afin de maintenir une bonne défense antioxydante.

Le stress oxydant étant un facteur de risque important dans la survenue de la DMLA, l'équipe américaine d'ophtalmologistes « AREDS Study group » a étudié, dès la fin des années 90, l'intérêt potentiel d'une supplémentation en antioxydants. L'objectif est d'augmenter les apports alimentaires afin de renforcer les défenses endogènes contre le stress oxydant.

### **2.3. Antioxydants et DMLA : Age-Related Eye Disease Study 1 (AREDS 1), une étude majeure**

L'Age-Related Eye Study 1 (AREDS 1), étude interventionnelle menée entre 1992 et 2001 sur 3609 participants, a permis de montrer l'efficacité d'une formulation constituée de hautes doses de vitamines antioxydantes et de zinc sur la progression de la DMLA, et ceci essentiellement pour les stades intermédiaires et tardifs.

Dans cette étude, les vitamines C et E sont testées, ainsi que le bêta-carotène qui est un caroténoïde au potentiel antioxydant, et le zinc, un oligo-élément aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Tableau 9 : Formulation AREDS [35]).[11, 35, 75] La supplémentation par du zinc à haute dose doit s'accompagner d'une supplémentation en cuivre afin d'éviter une carence en cuivre induite par le zinc.[76]

| Formulation AREDS       |                            |
|-------------------------|----------------------------|
| Constituants            | Doses                      |
| Vitamines antioxydantes | Vitamine C 500 mg          |
|                         | Vitamine E 268 mg (400 UI) |
|                         | Bêta-carotène 15 mg        |
| Zinc                    | 80 mg                      |
| Cuivre                  | 2 mg                       |

**Tableau 9 : Formulation AREDS [35]**

Cette étude randomisée en double aveugle s'est déroulée dans 11 centres sur des patients atteints de DMLA. Les patients inclus pouvaient avoir simplement des drusen, ou alors une atrophie géographique non centrale, des anomalies pigmentaires dans un ou deux yeux, une DMLA avancée ou encore une perte de vision due à la DMLA dans un seul œil.

Ils ont été, selon leurs symptômes, classés en trois catégories (catégorie 2, 3 ou 4) comme détaillé dans le Tableau 10.

|                      |   |
|----------------------|---|
| <u>Catégorie 1</u>   | <i>Pas de DMLA : aucun drusen ou seulement quelques petits drusen (diamètre &lt; 63 mm).</i>  |
| <u>Catégorie 2 :</u> | <u>Au moins l'un des éléments suivants :</u>  |
| <b>MLA</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- multiples petits drusen</li> <li>- quelques drusen dont le diamètre est compris entre 63 et 125 mm</li> <li>- anomalies de l'épithélium pigmentaire.</li> </ul>                            |
| <u>Catégorie 3 :</u> | <u>Au moins l'un des éléments suivants :</u>  |
| <b>DMLA Modérée</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- multiples drusen dont le diamètre est compris entre 63 et 125 mm et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 mm</li> <li>- atrophie géographique ne touchant pas la fovéa</li> </ul> |
| <u>Catégorie 4 :</u> | Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou existence d'une <b>DMLA exsudative</b>  |
| <b>DMLA Avancée</b>  |   |

Tableau 10 : Classification simplifiée de l'AREDS [10]

Les patients ont été assignés dans l'un des groupes présentés en Figure 18.

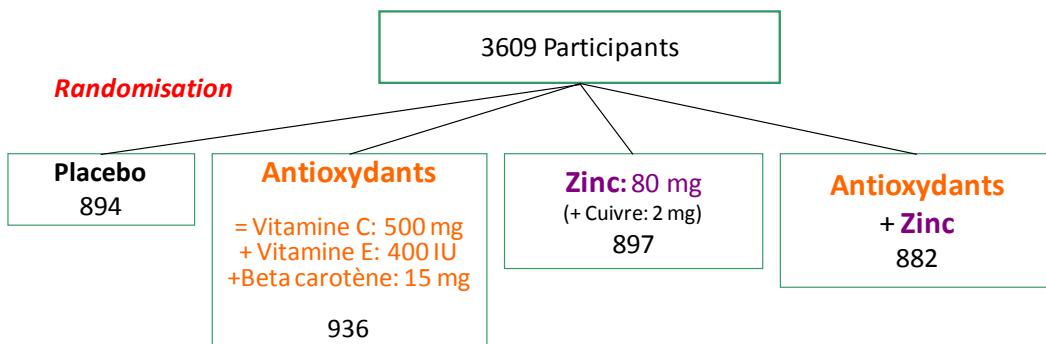
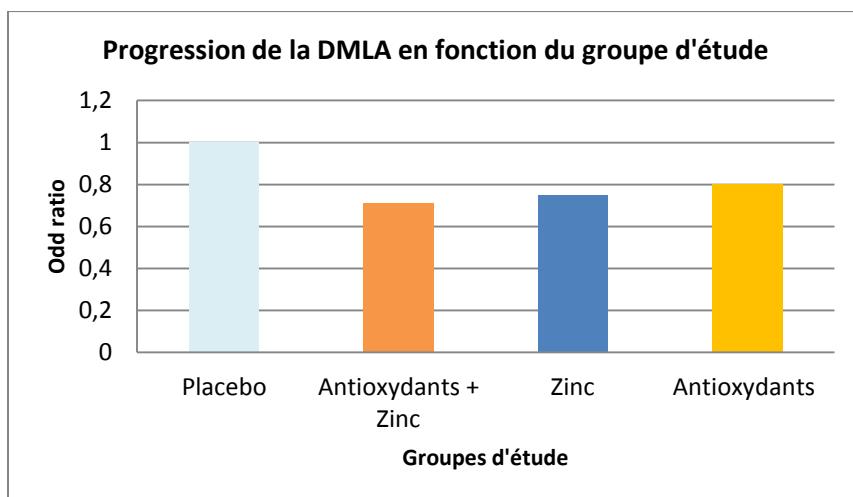


Figure 18 : Design de l'AREDS 1 [35]

Il a été observé chez les patients supplémentés en « antioxydants + zinc », une réduction significative de la progression vers une DMLA avancée (OR : **0,72** ; 99%IC : 0,52-0,98) (DMLA avancée = atrophie géographique touchant la fovéa et/ou existence d'une DMLA exsudative).

Cette réduction de la progression vers un stade plus avancé est également observée chez les participants de l'étude ayant été supplémentés uniquement en zinc ou uniquement en vitamines antioxydantes, même si la fréquence est légèrement inférieure à celle du groupe ayant été supplémenté avec ces deux types de micronutriments (on obtient des OR respectifs de **0,75** et **0,80**). Cependant, la réduction du risque est significative uniquement dans les groupes supplémentés en « antioxydants + zinc » ou en zinc uniquement (Figure 19 : Progression de la DMLA chez les patients participant à l'AREDS selon leur groupe d'étude [35]).



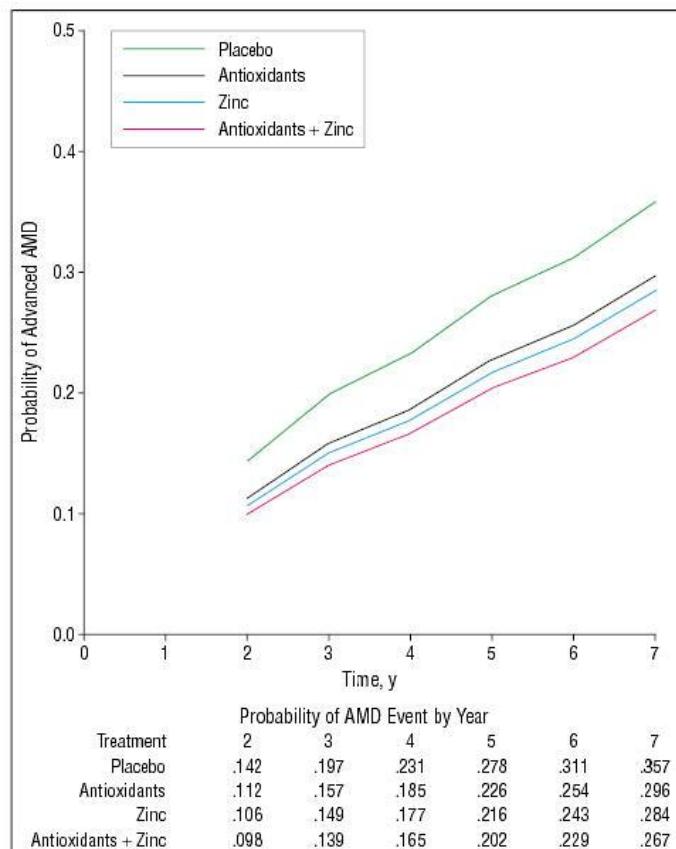
**Figure 19 : Progression de la DMLA chez les patients participant à l'AREDS selon leur groupe d'étude [35]**

Les résultats positifs de cette supplémentation sont encore plus nets si l'on garde uniquement les patients des catégories 3 et 4. En effet, au sein de la catégorie 2, c'est-à-dire chez les patients atteints de MLA, il y a eu en 5 ans seulement 15 cas de DMLA, ce qui ne permet pas d'évaluer l'effet de la supplémentation chez ces patients.

Chez les patients atteints de DMLA (catégorie 3 ou 4) lors de leur entrée dans l'étude, les odds ratio obtenus sont plus contrastés : **0,66** pour la supplémentation « antioxydants + zinc », **0,71** pour le zinc seul et **0,76** pour les antioxydants seuls, avec des résultats significatifs dans les deux premiers groupes.

Le risque de progression à 5 ans vers une DMLA avancée pour ces patients des catégories 3 et 4 a été estimé à **28%** pour le groupe placebo, **20%** pour le groupe « antioxydants + zinc »,

**23%** pour les patients prenant des antioxydants seuls et **22%** pour ceux supplémentés en zinc uniquement (**Figure 20** : AREDS 1 : Probabilité de progression vers une DMLA avancée sur 7 années selon le groupe d'étude [35]).



**Figure 20 : AREDS 1 : Probabilité de progression vers une DMLA avancée sur 7 années selon le groupe d'étude [35]**

**Les auteurs concluent, pour ces patients des catégories 3 et 4, à une diminution du risque de 25% dans le groupe supplémenté en « antioxydants + zinc », d'une diminution de 21% pour une supplémentation en zinc seul et de 17% pour les antioxydants seuls.** L'effet sur les patients de la catégorie 2 ne peut être statistiquement significatif.

Quant à l'effet de la supplémentation sur l'acuité visuelle, seul le groupe supplémenté en « antioxydants + zinc » a un taux de perte de vision significativement plus faible (OR : 0.73; 99%IC : 0.54–0.99). [35, 77]

Une étude a posteriori des résultats de l'AREDS met en avant un effet bénéfique de cette formulation antioxydante sur la DMLA néovasculaire uniquement.[78] Ces données issues d'une analyse secondaire n'ont cependant pas la même valeur statistique.

De plus, la formulation élaborée pour l'AREDS se heurte aux effets potentiellement néfastes de l'un de ses constituants. En effet, le bêta-carotène, aux propriétés antioxydantes, pourrait également augmenter le risque de cancer du poumon chez les fumeurs. Cet effet n'a pas pu être démontré dans l'AREDS 1, mais de nombreuses études existent à ce sujet.[79]

Enfin, la forte dose de zinc utilisée dans cette formulation peut entraîner des douleurs abdominales chez certains patients. [35, 77]

Les résultats de cette étude restent globalement positifs quant au rôle essentiel des antioxydants pour prévenir la progression de la DMLA, notamment pour les stades avancés et chez les patients atteints de DMLA néovasculaire.

Il convient de ne pas oublier que c'est uniquement à des doses supra-nutritionnelles que des effets bénéfiques ont été observés. La supplémentation en antioxydants trouve donc toute sa place dans la prise en charge de la DMLA.

### 3. Les pigments maculaires

#### 3.1. Les pigments maculaires : lutéine et zéaxanthine

Le pigment maculaire est riche en pigments xanthophylles, la lutéine et la zéaxanthine, concentrés dans les couches axonales des photorécepteurs. De la méso-zéaxanthine est également présente, elle est directement formée à partir de la lutéine au niveau de la rétine. Parmi les nombreux caroténoïdes présents dans le plasma, lutéine et zéaxanthine sont les deux seuls à s'accumuler de manière sélective dans la rétine. Ils donnent à la macula sa couleur jaune.

Le pigment maculaire accroît les performances visuelles en réduisant les aberrations chromatiques par la filtration des petites longueurs d'ondes (pic d'absorption à 460 nm). Il permet aussi de diminuer l'éblouissement.

Lutéine et zéaxanthine sont impliquées dans la protection antioxydante de deux façons différentes. Tout d'abord de manière directe : par leur capacité à piéger les espèces oxygénés réactives (EOR), lutéine et zéaxanthine limitent le stress oxydant. De manière indirecte ensuite : en bloquant les rayons de courte longueur d'onde avant la formation de ces EOR, lutéine et zéaxanthine jouent un rôle de filtre optique et protègent les photorécepteurs de la lumière bleue. [11, 80, 81]

**Ces pigments ne sont pas synthétisés par l'Homme et doivent donc être apportés par l'alimentation.**

### 3.2. Les aliments riches en lutéine et zéaxanthine

La lutéine est très présente dans les végétaux comme les choux, épinards, brocolis, courgettes... La zéaxanthine est plus rare mais peut se trouver dans certains aliments comme le maïs, le jaune d'œuf ou encore le poivron rouge.[81]

### 3.3. Pigments maculaires et DMLA : les études

Plusieurs études épidémiologiques mettent en évidence le lien entre consommation de caroténoïdes, plus particulièrement de lutéine et zéaxanthine, et la protection de la rétine.[32,33,34] En parallèle, des études montrent un lien positif entre un faible taux de pigments xanthophylles mesuré au niveau de la rétine et la survenue de DMLA.[81]

Quelques études interventionnelles permettent de confirmer cette hypothèse.

L'étude prospective interventionnelle randomisée LAST (Lutein Antioxydant Supplementation Trial, Richer *et al.*, 2004) a évalué sur 90 patients atteints de DMLA atrophique l'effet d'une supplémentation en lutéine et antioxydants. Les patients de l'étude ont reçu soit de la lutéine seule (10 mg), soit de la lutéine (10mg) associée à des antioxydants,

soit un placebo. La densité du pigment maculaire a augmenté dans les groupes supplémentés en lutéine seule ou en « lutéine + antioxydants », accompagnée d'une légère amélioration de l'acuité visuelle et de la sensibilité aux contrastes.[82]

Trois ans après, l'auteur publie l'étude LAST II dans laquelle il souligne, au vu des résultats de l'étude, l'intérêt de supplémenter en particulier les individus présentant de faibles densités de pigment maculaire.[83] Cependant, le lien entre supplémentation et augmentation de la densité du pigment maculaire n'est parfois pas systématique.[81]

Une méta-analyse plus récente (2014) met en commun les résultats de plusieurs études interventionnelles randomisées versus placebo afin d'évaluer les effets de la lutéine et de la zéaxanthine sur la vision. 1176 patients atteints de DMLA de huit études différentes ont pu faire partie de cette analyse. Cette étude met clairement en évidence l'effet bénéfique de la supplémentation en lutéine et zéaxanthine, avec une action sur l'acuité visuelle, la sensibilité aux contrastes et avec une relation dose-effet.[84]

La consommation d'aliments riches en lutéine et zéaxanthine est donc recommandée chez les patients atteints de MLA/DMLA. Une supplémentation peut également être proposée.

## 4. Les vitamines du groupe B

### 4.1. Vitamines B et DMLA : le rôle de l'homocystéinémie

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui est synthétisé lors du métabolisme de la méthionine. Les vitamines B6 (pyridoxine), B9 (acide folique) et B12 (cobalamines) sont ses principaux cofacteurs. Depuis plusieurs années, on considère l'hyperhomocystéinémie comme étant un facteur de risque cardiovasculaire. Une supplémentation en vitamines B peut alors être utilisée pour diminuer la concentration sanguine d'homocystéine.[85]

En 2005, une étude (Nowak *et al.*) évoque l'hyperhomocystéinémie comme étant un potentiel facteur de risque pour la forme exsudative de la DMLA. Chez les 30 patients de l'étude atteints de DMLA exsudative, on retrouve des taux sanguins d'homocystéine significativement augmentés comparativement au groupe témoin. Une diminution non

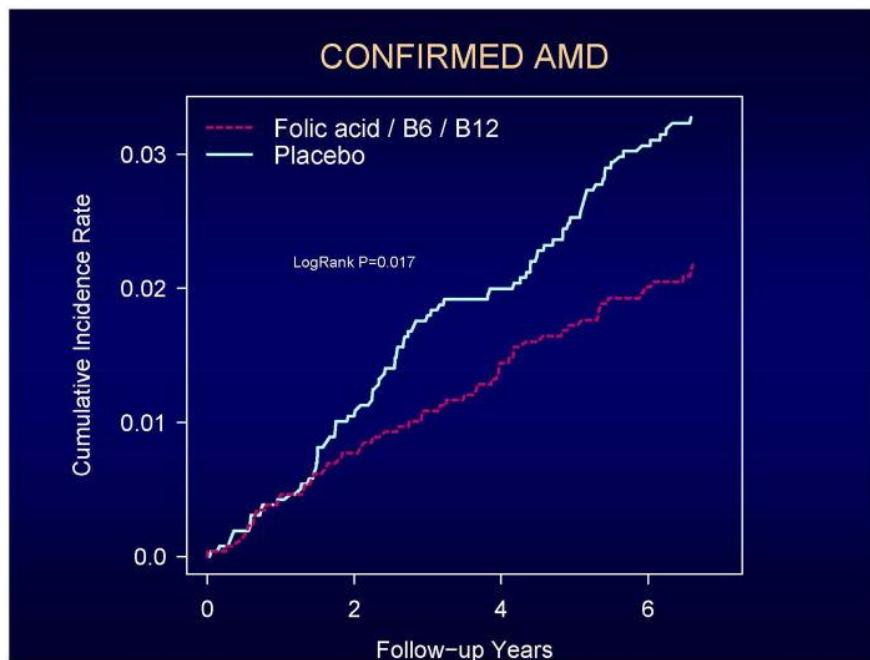
significative de la concentration plasmatique de vitamines B9 et B12 est aussi observée chez ces patients.[36]

En 2007, une étude chez l'animal (Lee *et al.*) met en évidence qu'une augmentation de l'homocystéine, même de courte durée, accroît l'expression du VEGF au sein de la rétine.[86]

L'étude WAFAC (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study, Christen *et al.*, 2009) fait suite à ces études épidémiologiques ou chez l'animal retrouvant un lien entre des concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine et la DMLA. Cette étude interventionnelle évalue l'effet d'une supplémentation en vitamine B6 (50 mg/jour), B9 (2,5 mg/jour) et B12 (1 mg/jour) sur l'incidence de la DMLA.

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo, incluant 5202 femmes non atteintes de DMLA. Après 7,3 ans de traitement et de suivi, 55 cas de DMLA ont été déclarés dans le groupe supplémenté en vitamines B à fortes doses, contre 82 cas dans le groupe sous placebo (RR = 0,66 ; 95%IC : 0,47-0,93 ; p =0,02). La Figure 21, tirée de l'article, compare, sur les sept années de suivi, les nouveaux cas de DMLA dans les deux groupes de l'étude.

Cette étude supporte donc une supplémentation en vitamines B6, B9 et B12 dans la prise en charge nutritionnelle de la DMLA.[87]



**Figure 21 : Survenue d'une DMLA chez les patients participant à l'étude WAFAC, au cours de 7 années de suivi, selon leur groupe d'étude [87]**

A ce rôle de régulation de l'homocystéinémie s'ajoutent les effets bénéfiques d'autres vitamines du groupe B.

Ainsi, la vitamine B2 a par exemple une action antioxydante en participant à la régénération du glutathion. Elle joue aussi un rôle important dans le maintien et la protection de la vision, des tissus et des muqueuses de l'œil.[69]

#### 4.2. Les aliments riches en vitamines B2, B6, B9 et B12

La **vitamine B2** est une vitamine présente dans de nombreux aliments, aussi bien d'origine animale que végétale (Tableau 11 : Aliments riches en vitamine B2 [69]).

Les apports recommandés sont de **1,4 mg/jour**.[69]

| Aliments consommés<br>100 g | % AJR | Quantité de<br>Vitamine B2 |
|-----------------------------|-------|----------------------------|
| Foie de veau                | 221   | 3,1 mg                     |
| Levure alimentaire          | 286   | 4 mg                       |
| Soja                        | 9     | 0,13 mg                    |
| Porc                        | 17    | 0,243 mg                   |
| Germes de blé               | 40    | 0,56 mg                    |
| Rognons                     | 171   | 2,4 mg                     |
| Lait écrémé frais           | 17    | 0,24 mg                    |
| Laitue                      | 9     | 0,13 mg                    |
| Hareng                      | 13,5  | 0,19 mg                    |
| Œuf (1)                     | 33    | 0,458 mg                   |

Tableau 11 : Aliments riches en vitamine B2 [69]

La **vitamine B6** (ou pyridoxine) est apportée par plusieurs aliments comme les céréales, l'avocat, le thon, la levure, ... (Tableau 12 : Aliments riches en vitamine B6 [69])

Les apports conseillés sont de **1,4 mg/jour**.[69]

| Aliments consommés<br>100 g | % AJR | Quantité de<br>Vitamine B6 |
|-----------------------------|-------|----------------------------|
| Levure alimentaire          | 186   | 2,6 mg                     |
| Pomme de terre              | 18,3  | 0,256 mg                   |
| Thon cuit                   | 60,7  | 0,85 mg                    |
| Riz complet                 | 10,5  | 0,147 mg                   |
| Viande                      | 25,7  | 0,36 mg                    |
| Rognons                     | 37    | 0,52 mg                    |
| Avocat                      | 26    | 0,364 mg                   |
| Noix                        | 15    | 0,21 mg                    |
| Chou blanc                  | 10,9  | 0,153 mg                   |
| Céréales                    | 236   | 3,3 mg                     |

Tableau 12 : Aliments riches en vitamine B6 [69]

La **vitamine B9** (ou acide folique) se retrouve dans les feuilles des végétaux, mais aussi céréales, levures, noix... (Tableau 13 : Aliments riches en vitamine B9 [69])

L'apport journalier recommandé est de **200 µg**.

Cette vitamine est hydrosoluble et risque donc de se solubiliser dans l'eau de cuisson (près de la moitié de la teneur initiale).[69]

| Aliments consommés<br>100 g    | % AJR | Quantité de<br>Vitamine B9 |
|--------------------------------|-------|----------------------------|
| <b>Levure</b>                  | 1600  | 3200 µg                    |
| <b>Haricots secs</b>           | 40,5  | 81 µg                      |
| <b>Asperges (4)</b>            | 50,5  | 101 µg                     |
| <b>Laitue</b>                  | 50,5  | 101 µg                     |
| <b>Noix (30 g)</b>             | 11    | 22 µg                      |
| <b>Brie</b>                    | 75    | 150 µg                     |
| <b>Flocons d'avoine (30 g)</b> | 2     | 4 µg                       |
| <b>Céréales</b>                | 167   | 333 µg                     |
| <b>Épinards</b>                | 77    | 153 µg                     |

Tableau 13 : Aliments riches en vitamine B9 [69]

La **vitamine B12** (ou cobalamines) est synthétisée par l'organisme, mais en quantité insuffisante et doit donc également être apportée par l'alimentation.

Elle est présente exclusivement dans des produits d'origine animale, comme le poisson, le foie, le jaune d'œuf ou le lait (Tableau 14 : Aliments riches en vitamine B12 [69]).

Les apports recommandés sont de **2,5 µg/jour**.[69]

| Aliments consommés<br>100 g | % AJR | Quantité de<br>Vitamine B12 |
|-----------------------------|-------|-----------------------------|
| <b>Foie de veau</b>         | 2600  | 65 µg                       |
| <b>Thon</b>                 | 182   | 4,56 µg                     |
| <b>Jaune d'œuf</b>          | 91    | 2 µg                        |
| <b>Crevettes</b>            | 54    | 1,35 µg                     |
| <b>Camembert</b>            | 36    | 0,9 µg                      |
| <b>Levure alimentaire</b>   | 12    | 0,3 µg                      |
| <b>Saumon</b>               | 122   | 3,05 µg                     |
| <b>Hareng fumé</b>          | 472   | 11,8 µg                     |
| <b>Rognons de bœuf</b>      | 1040  | 26 µg                       |
| <b>Foie d'agneau</b>        | 2800  | 70 µg                       |

Tableau 14 : Aliments riches en vitamine B12 [69]

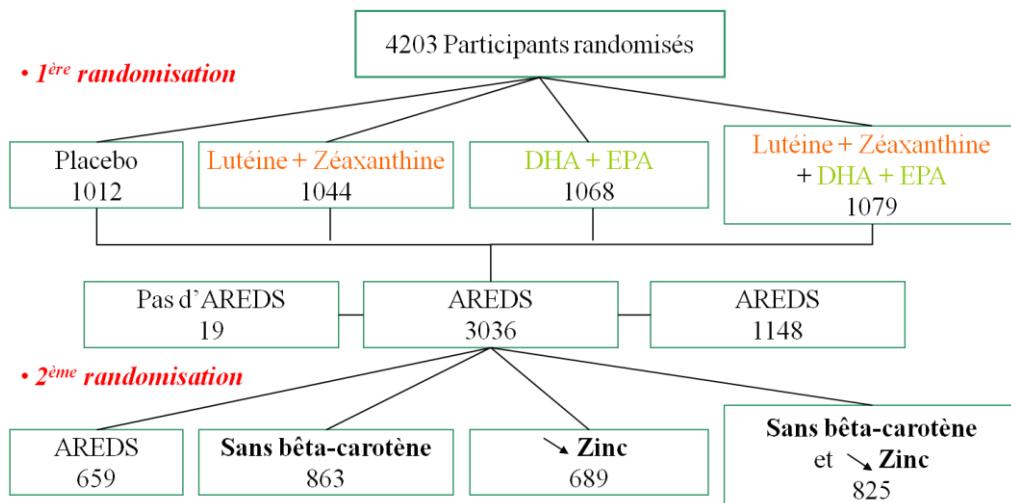
De nombreuses études appuient donc le rôle bénéfique de ces nutriments : vitamines antioxydantes, DHA, lutéine et zéaxanthine et vitamines du groupe B, qui joueraient un rôle protecteur vis-à-vis de la DMLA.

En 2013, les résultats de l'étude AREDS 2 sont venus compléter ceux de l'AREDS 1 en apportant des informations sur les effets d'une supplémentation par voie orale en lutéine et zéaxanthine et/ou en acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga-3 : acide docosahexaénoïque (DHA) et acide eicosapentaénoïque (EPA).

Les patients (n=4203) ayant participé à cette étude randomisée multicentrique ont été suivis en moyenne pendant 5 ans entre 2006 et 2012.

Lors de leur entrée dans l'étude, ces patients présentaient soit un large drusen au niveau des deux yeux, soit un large drusen dans un œil et une DMLA avancée dans le second œil (= atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une DMLA exsudative).

Le principal objectif était de déterminer si l'ajout, à la formule initiale de l'AREDS 1, de « Lutéine + Zéaxanthine » ou de « DHA + EPA » ou de « Lutéine + Zéaxanthine + DHA + EPA » entraînait une réduction supplémentaire (par rapport à la formule AREDS seule) du risque de développer une DMLA avancée. L'étude a aussi permis de tester l'influence d'une diminution de la concentration en zinc : 25 mg au lieu de 80 mg (dose maximale absorbée) et d'une suppression du bêta-carotène sur le développement et la progression de la DMLA (**Figure 22** : Design de l'AREDS 2 [88]).



**Figure 22 : Design de l'AREDS 2 [88]**

Que peut-on conclure de cette étude récente ?

L'AREDS 2 a tout d'abord établi la sécurité d'une supplémentation en lutéine et zéaxanthine dans une population à risque de DMLA avancée.

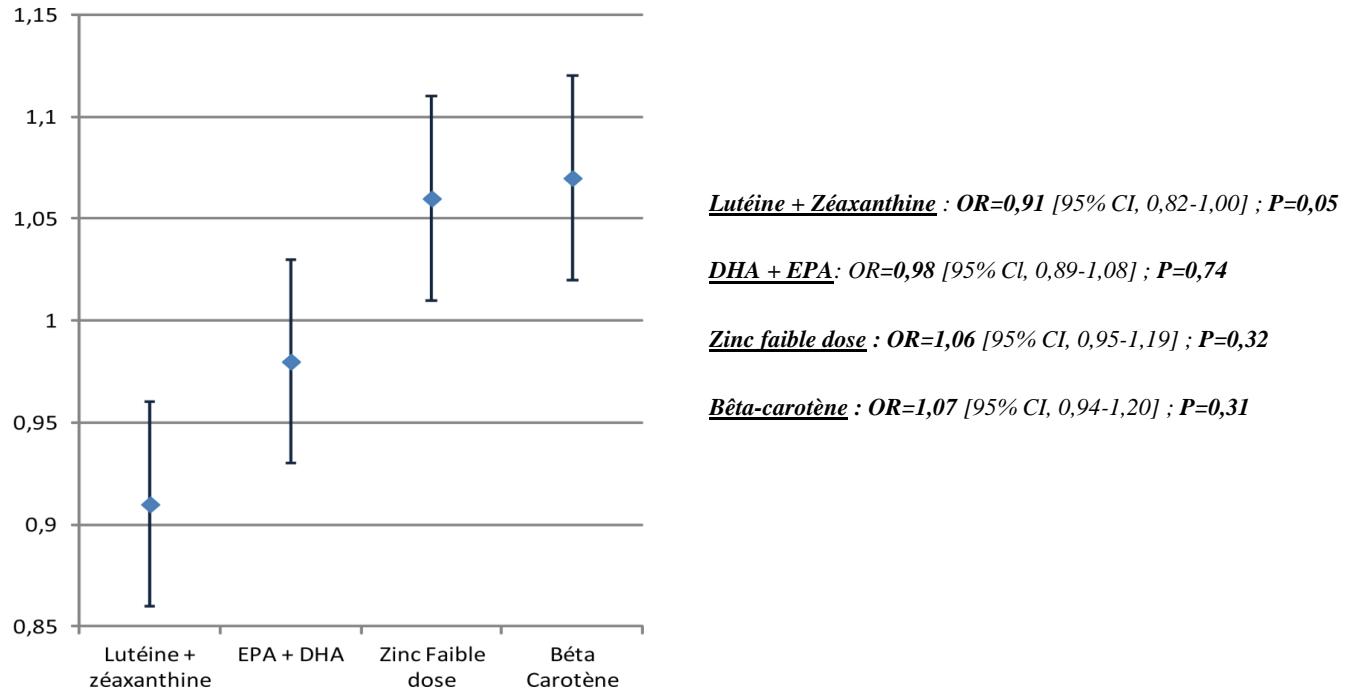
Une supplémentation en lutéine et zéaxanthine a un intérêt significatif, notamment chez les personnes ayant un faible apport alimentaire en lutéine et zéaxanthine. Les patients de l'étude ayant pour la plupart des apports alimentaires en lutéine et zéaxanthine élevés, on peut supposer que l'intérêt d'une telle supplémentation en population générale serait augmenté.

Cette étude semble aussi mettre en évidence un effet de la supplémentation en pigments maculaires renforcé lorsque le bêta-carotène est absent.

Qu'en est-il des Oméga-3 ? L'étude ne permet pas de conclure quant à l'efficacité d'une supplémentation en DHA (en raison d'un apport insuffisant) et l'EPA ne montre pas d'intérêt significatif. Cependant, le ratio DHA/EPA ainsi que la forme des oméga-3 administrés (éthyl ester) pourraient être inappropriés. C'est en effet sous forme de triglycérides que les omégas 3 sont absorbés.[88]

Une plus faible dose de zinc entraîne une tendance à l'augmentation du risque de progression de DMLA et la suppression du bêta-carotène une tendance à la réduction de ce risque. En effet, le bêta-carotène limiterait l'efficacité de la lutéine et de la zéaxanthine en raison de l'absorption compétitive des caroténoïdes. Des concentrations plasmatiques plus faibles en

lutéine et zéaxanthine ont été retrouvées chez les patients prenant du bêta-carotène. De plus, le risque d'augmentation de l'incidence du cancer du poumon chez les anciens fumeurs supplémentés en bêta-carotène donne une raison supplémentaire pour remplacer ce caroténoïde par de la lutéine et de la zéaxanthine.[88]



**Figure 23 : Résultats de l'AREDS 2 [88]**

## 5. Compléments alimentaires et protection de la rétine

De nombreuses études apportent donc un niveau de preuve relativement important pour les éléments nutritionnels suivants :

- Les acides gras polyinsaturés oméga-3, et plus particulièrement le DHA
- La lutéine et la zéaxanthine
- Des vitamines et minéraux antioxydants : vitamine C, vitamine E et zinc
- Les vitamines du groupe B

Ces nutriments intéressants dans la prise en charge de la DMLA et leurs rôles respectifs sont repris dans un schéma de synthèse (Figure 24).

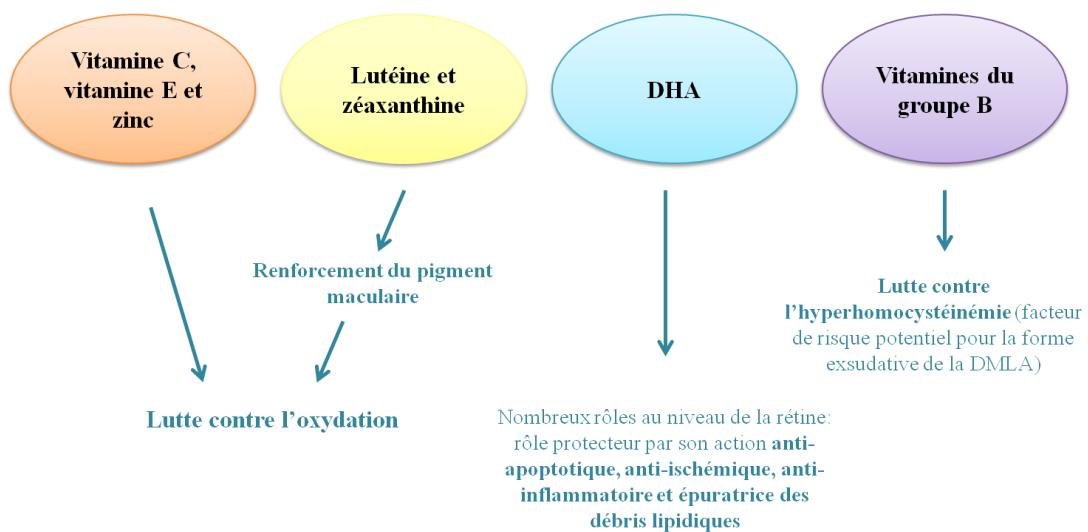


Figure 24 : Les éléments intéressants dans la prise en charge nutritionnelle de la DMLA

Très naturellement, ces données montrant l'efficacité de supplémentations alimentaires ont conduit les industriels à développer des compléments alimentaires. Les ophtalmologistes ont alors commencé à mettre en place ce type de prise en charge chez la majorité des patients.

Rappelons tout d'abord que, bien que n'entrant pas dans le champ des procédures d'autorisation de mise sur le marché propres aux médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires est, elle aussi, fortement encadrée (par une réglementation européenne transposée en droit français). La réglementation des compléments alimentaires est détaillée en **Annexe 9**.

Les doses journalières maximales de vitamines et minéraux à ne pas dépasser sont fixées par un arrêté. Le **Tableau 15** liste les doses journalières maximales, énoncées dans cet arrêté, des vitamines et minéraux couramment utilisés dans les compléments alimentaires à visée oculaire.[89]

| Doses Journalières Maximales |               |
|------------------------------|---------------|
| Vitamines                    |               |
| Vitamine C                   | 180 mg        |
| Vitamine E                   | 30 mg (mg ET) |
| Vitamine B1                  | 4,2 mg        |
| Vitamine B2                  | 4,8 mg        |
| Vitamine B6                  | 2 mg          |
| Vitamine B9                  | 200 µg        |
| Vitamine B12                 | 3 µg          |
| Minéraux                     |               |
| Zinc                         | 15 mg         |
| Cuivre                       | 2 000 µg      |

**Tableau 15 : Doses journalières maximales autorisées pour les vitamines et minéraux couramment utilisés dans les compléments alimentaires à visée oculaire**

(Source : *Annexe III de l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires*) [89]

L'étiquetage du complément alimentaire est aussi strictement réglementé, seules certaines allégations sont autorisées.

Le règlement 432/2012 présente une liste d'allégations autorisées, établie sur la base de propositions d'États de l'Union Européenne, pour lesquelles les données présentées à l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) ont permis d'établir un lien de cause à effet entre le nutriment et l'effet bénéfique. L'approbation de ces allégations ne relève plus des agences nationales (ANSES en France) mais uniquement des agences européennes.

Le Tableau 16 reprend les allégations autorisées, listées en annexe de ce règlement, pour les nutriments couramment utilisés dans les compléments alimentaires à visée oculaire.



| <b>Nutriment</b>                     | <b>Allégation</b>  | <b>Conditions d'utilisation de l'allégation</b>  |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>Acide docosahexaénoïque (DHA)</b> | <b>Contribue au maintien d'une vision normale</b>  | Teneur minimum de <b>40 mg</b> de DHA pour 100 g et pour 100 kcals<br><br>Le consommateur doit être informé que <b>l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA</b> |
| <b>Vitamine C</b>                    | Contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif  | Teneur minimum définie à l'annexe de la directive 90/496/CEE : <b>12 mg</b> pour 100g ou 100 ml (quantité significative correspondant à 15 % de l'apport journalier recommandé)                      |
| <b>Vitamine E</b>                    | Contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif  | Teneur minimum définie à l'annexe de la directive 90/496/CEE : <b>1,8 mg</b> pour 100g ou 100 ml (quantité significative correspondant à 15 % de l'apport journalier recommandé)                     |
| <b>Vitamine B2 (Riboflavine)</b>     | <b>Contribue au maintien d'une vision normale</b>  | Teneur minimum définie à l'annexe de la directive 90/496/CEE : <b>0,21 mg</b> pour 100g ou 100 ml (quantité significative correspondant à 15 % de l'apport journalier recommandé)                    |
| <b>Vitamine B6</b>                   | Contribue au métabolisme normal de l'homocystéine  | Teneur minimum définie à l'annexe de la directive 90/496/CEE : <b>0,21 mg</b> pour 100g ou 100 ml (quantité significative correspondant à 15 % de l'apport journalier recommandé)                    |
| <b>Vitamine B9 (folates)</b>         | Contribue au métabolisme normal de l'homocystéine  | Teneur minimum définie à l'annexe de la directive 90/496/CEE : <b>30 µg</b> pour 100g ou 100 ml (quantité significative correspondant à 15 % de l'apport journalier recommandé)                      |
| <b>Vitamine B12</b>                  | Contribue au métabolisme normal de l'homocystéine  | Teneur minimum définie à l'annexe de la directive 90/496/CEE : <b>0,375 µg</b> pour 100g ou 100 ml (quantité significative correspondant à 15 % de l'apport journalier recommandé)                   |
| <b>Zinc</b>                          | <b>Contribue au maintien d'une vision normale</b><br><br>Contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif | Teneur minimum définie à l'annexe de la directive 90/496/CEE : <b>1,5 mg</b> pour 100g ou 100 ml (quantité significative correspondant à 15 % de l'apport journalier recommandé)                     |

**Tableau 16 : Allégations et conditions d'utilisation de l'allégation pour certains nutriments souvent utilisés dans les compléments alimentaires à visée oculaire [72, 90, 91]**

Concernant la lutéine et la zéaxanthine, le niveau de preuve semblait en 2012 insuffisant pour l'EFSA qui statue que les informations présentées ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet entre ces pigments et le maintien d'une vision normale.[92, 93] L'allégation à visée oculaire ne peut donc pas être utilisée pour des produits contenant uniquement ces constituants.

D'autres micronutriments sont parfois intégrés dans ce type de produits, comme la vitamine A ou le resvératrol.

La Figure 25 présente différents compléments alimentaires alléguant une action sur la vision.



**Figure 25 : Exemples d'allégations santé sur les compléments alimentaires à visée oculaire**

## **6. Compléments alimentaires et DMLA : qu'en pensent les ophtalmologistes ?**

### **6.1. Enquête auprès d'ophtalmologistes français**

De nombreuses études ont mis en évidence les effets bénéfiques de certains nutriments et d'une supplémentation chez les patients atteints de DMLA.

Les résultats de ces études ont été largement utilisés par les industriels afin de développer et de mettre sur le marché des compléments alimentaires à visée ophtalmologique.

**Mais quel est le degré de conviction des ophtalmologistes vis-à-vis de cette prise en charge nutritionnelle qui sort du champ classique des traitements médicamenteux ? Conseillent-ils systématiquement ce type de produits à leurs patients ?**

Afin de connaître leur avis, un questionnaire a été soumis à des ophtalmologistes rencontrés lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques (JRO) qui se sont déroulées à Paris les 13 et 14 mars 2015 ([Annexe 10](#) : Questionnaire proposé aux ophtalmologistes lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques).

## **Questionnaire proposé aux ophtalmologistes lors des JRO**

**(Le questionnaire complet se trouve en Annexe 10)**

**Objectifs de l'enquête :** Ce questionnaire avait plusieurs objectifs, les résultats impactent donc différentes parties de cette thèse.

La première partie du questionnaire avait pour principal objectif d'**estimer les habitudes des ophtalmologistes français quant au conseil ou à la prescription de compléments alimentaires** dans la prise en charge nutritionnelle de la DMLA.

Les ophtalmologistes devaient indiquer s'ils prescrivaient/conseillaient ou non des compléments à leurs patients atteints de DMLA et l'année à partir de laquelle ils ont commencé à les prescrire. Ils devaient ensuite renseigner les types de DMLAs pour lesquels ils instauraient une supplémentation, et le stade auquel le traitement était initié.

**Matériels et méthodes :** L'étude a été menée auprès de 41 ophtalmologistes, exerçant en France (environ 26 départements représentés) ou en Belgique, lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques (JRO) les 13 et 14 mars 2015 à Paris. Un questionnaire leur a été proposé.

Les ophtalmologistes interrogés (moyenne d'âge : 48 ans) exerçaient au sein d'un cabinet, dans une clinique ou à l'hôpital et voyaient en moyenne 24 patients atteints de MLA/DMLA par semaine.

## **Prescription de compléments alimentaires :**

Les premières questions de ce questionnaire ont permis de mettre en évidence une très forte proportion d'ophtalmologistes prescripteurs de compléments alimentaires chez les patients atteints de MLA ou DMLA.

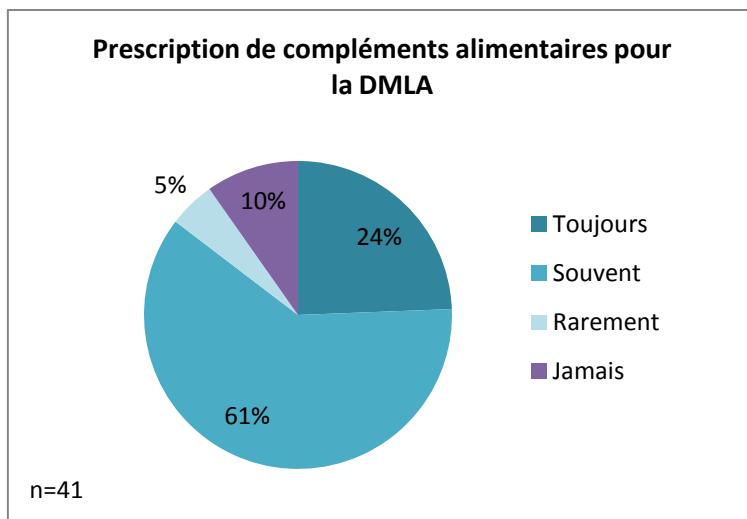
En effet, on peut estimer à **90%** (95%IC : 0,77-0,96) la proportion d'ophtalmologistes prescrivant ou conseillant des compléments alimentaires aux patients atteints de MLA/DMLA. Dans cet échantillon, 85% en prescrivent même « Toujours » ou « Souvent » (**Figure 26**).

La majorité a commencé à les prescrire après 2001 (**Figure 27**), c'est-à-dire après la parution de l'AREDS 1, étude majeure sur l'efficacité de certains micronutriments dans la DMLA.

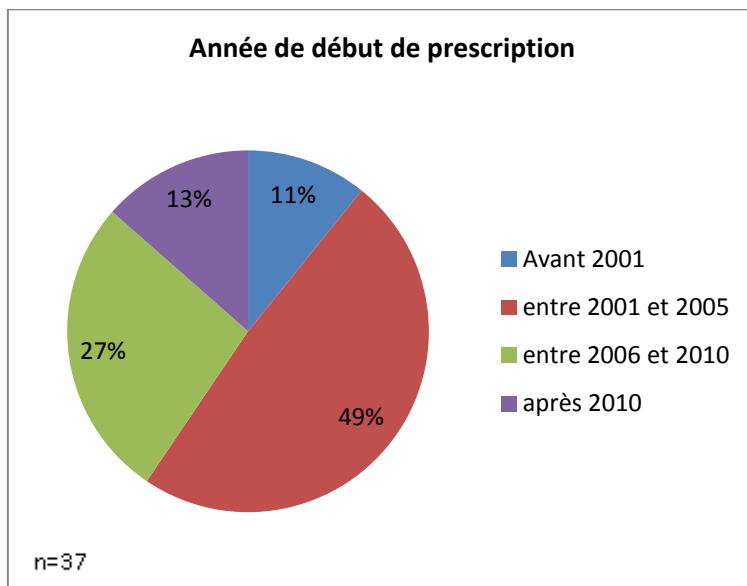
Il apparaît donc clairement que la prise en charge nutritionnelle de la DMLA fait à présent partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des ophtalmologistes en France.

Les « Non prescripteurs » ne représentent que 10% (95%IC : 0,04-0,23) des médecins. Les résultats montrent que les médecins non prescripteurs interrogés font parti des médecins voyant relativement peu de patients atteints de MLA/DMLA en consultation ( $\leq 10/\text{semaine}$ ) (**Figure 28**), et la faible prescription pourrait n'être que la conséquence du nombre limité d'occasions de prescrire.

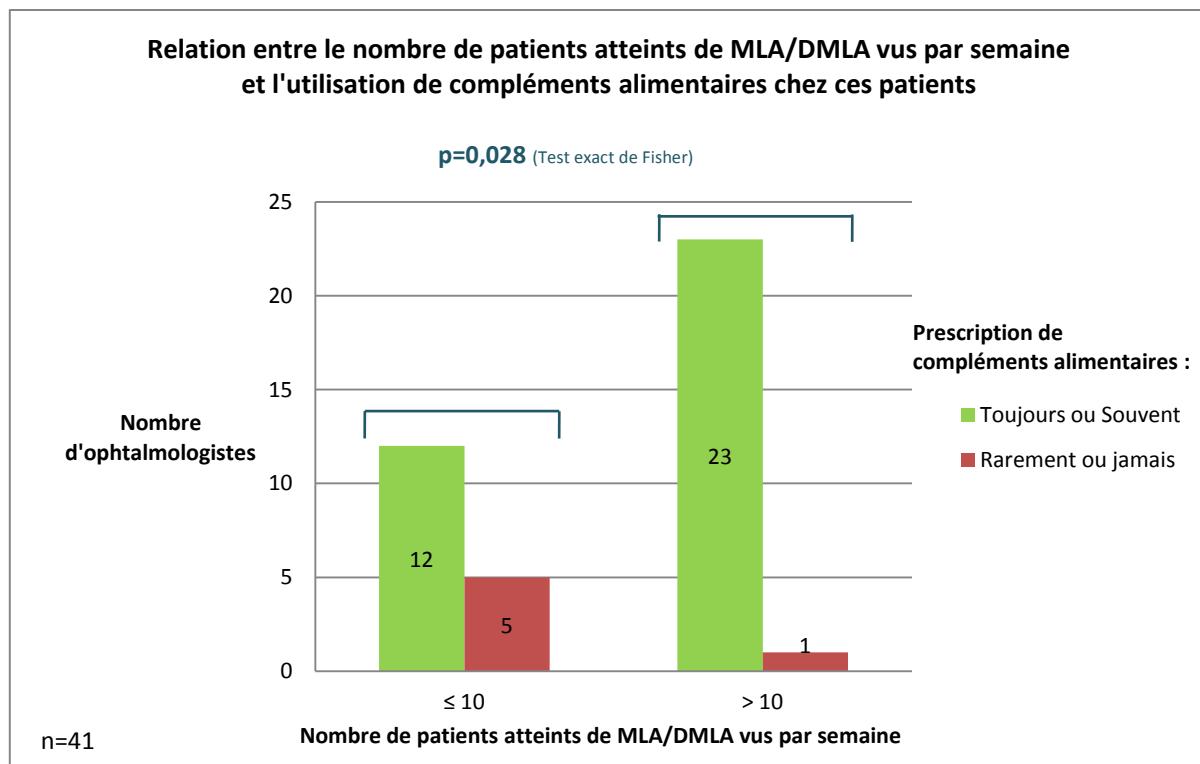
**Ainsi, si l'on ne s'intéresse qu'aux médecins voyant plus de 10 patients atteints de DMLA par semaine, c'est-à-dire à ceux qui prennent réellement en charge des DMLAs, le pourcentage de prescripteurs de compléments alimentaires est alors supérieur à 95 %. La supplémentation nutritionnelle est devenue, en quelques années, l'axe de prise en charge de référence en termes de prévention secondaire.**



**Figure 26 : Proportion d'ophtalmologistes prescrivant/conseillant des compléments alimentaires aux patients atteints de MLA et/ou DMLA**



**Figure 27 : Année de début d'utilisation de compléments alimentaires chez les patients atteints de MLA et/ou DMLA**



**Figure 28 : Relation entre le nombre de patients atteints de MLA/DMLA vus par semaine et l'utilisation de compléments alimentaires chez ces patients**

### Supplémentation alimentaire et forme clinique de DMLA : (Figure 29)

Parmi les ophtalmologistes prescrivant des compléments alimentaires, 62% les prescrivent dans les deux types de DMLA.

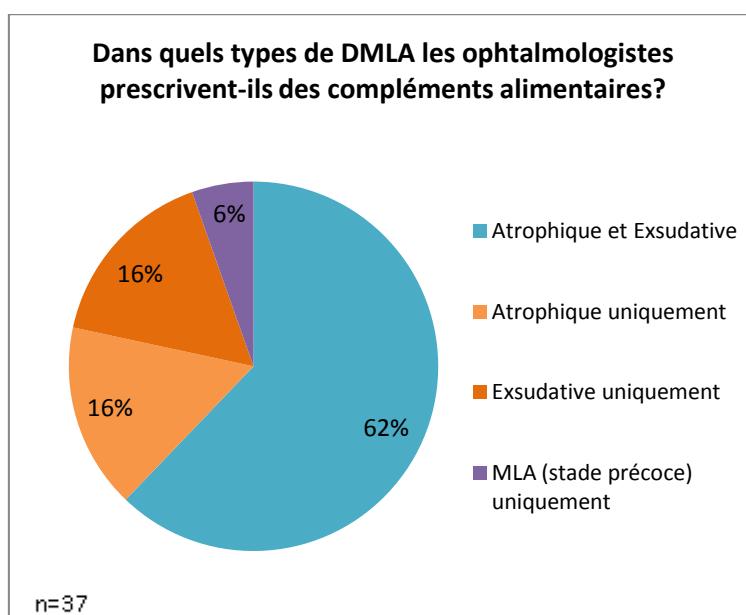
Parmi le tiers des ophtalmologistes ne prescrivant que dans un seul type de DMLA :

- La moitié prescrit uniquement chez les patients atteints de DMLA atrophique. L'argument souvent retrouvé est la volonté de donner un traitement au patient pour cette forme de DMLA pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux.
- L'autre moitié ne prescrit qu'aux patients atteints de DMLA exsudative, puisque l'analyse secondaire des données de l'AREDS 1 a, en effet, montré des résultats significatifs uniquement pour la DMLA exsudative.

Quant à la MLA, elle semble encore assez peu prise en charge puisque seuls **6%** des praticiens déclarent instaurer une supplémentation dès le stade de MLA.

C'est pourtant probablement à ce stade que la mise en place d'un traitement par compléments alimentaires aurait le plus de chances d'être efficace.

Ce résultat mérite cependant d'être relativisé car la notion de MLA, américaine à l'origine (age-related maculopathy), n'est utilisée couramment en France que depuis quelques années, et ce résultat ne traduit peut-être qu'une mauvaise connaissance de ce terme.

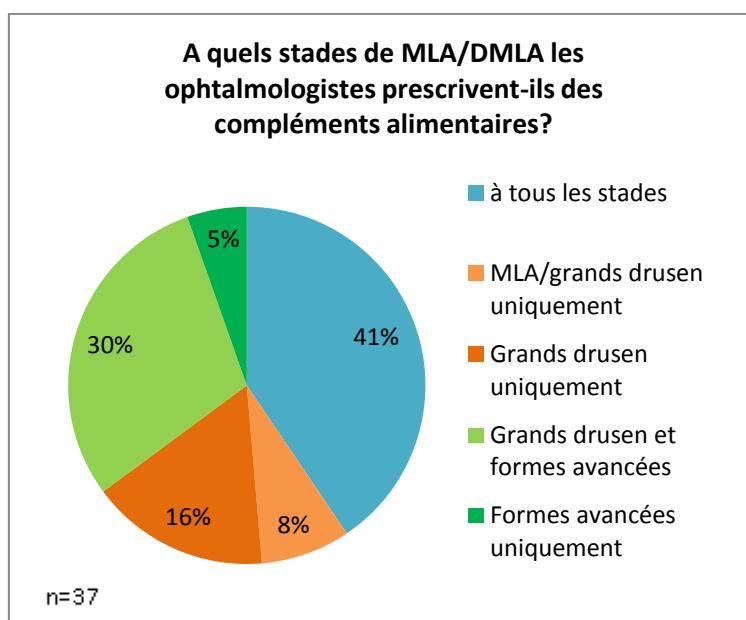


**Figure 29 : Types de DMLA pour lesquels les ophtalmologistes prescrivent/conseillent des compléments alimentaires**

## **Quand débute la prescription ?**

Les réponses sont ici très variées, il semble donc que chaque praticien ait sa propre philosophie de prescription.

Si 41% des médecins de l'étude prescrivent des compléments alimentaires à tous les stades, les 59% restants prescrivent alors soit à un stade plutôt précoce pour la moitié d'entre eux (MLA et/ou Grands drusen), soit à des stades plus avancés pour l'autre moitié (Grands drusen et formes avancées ou Formes avancées uniquement) (Figure 30).



**Figure 30 : Stades de DMLA pour lesquels les ophtalmologistes prescrivent/conseillent des compléments alimentaires**

Cette étude met donc en évidence une très bonne adhésion des ophtalmologistes français aux données sur la micronutrition et à son utilisation chez les patients atteints de DMLA.

Mais qu'en est-il au niveau européen ?

## 6.2. Compléments alimentaires et DMLA : l'avis d'ophtalmologistes à l'échelle européenne

A plus grande échelle, une étude publiée en 2014 (*Aslam T et al.*) évalue l'opinion de 216 ophtalmologistes européens sur la micronutrition chez les patients atteints de DMLA.

Sept pays sont représentés : la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni, la Belgique et le Portugal. Dans cette étude, seuls les ophtalmologistes voyant au minimum 50 patients atteints de DMLA par mois et prescrivant ou conseillant au moins 15 fois par mois des compléments alimentaires ont été sélectionnés pour compléter le questionnaire. Ces éléments sont importants à prendre en compte, cet échantillon d'ophtalmologistes est peu représentatif. D'ailleurs, parmi les 216 ophtalmologistes interrogés, 104 étaient rétinologues.

Il est également important de noter qu'au moment où cette enquête a été réalisée, l'AREDS 2 n'avait pas encore été publiée. Ainsi, 88% des médecins interrogés avaient connaissance de l'AREDS 1 et 36% avaient connaissance de l'AREDS 2 bien qu'elle n'était pas encore publiée.

Cette étude à l'échelle européenne retrouve une supplémentation chez **65%** des patients atteints de DMLA. Mais ce chiffre recouvre de fortes différences entre les sept pays de l'étude.

Ainsi, on remarque que les pourcentages de prescription de compléments alimentaires sont plus élevés au Portugal (78%) et en Espagne (72%), et un peu plus faible en Allemagne (53%) et au Royaume-Uni (53%). **La France et l'Espagne ont les taux les plus élevés de prescriptions écrites alors qu'en Allemagne, les ophtalmologistes conseillent plutôt oralement les patients.**

De même, un début de traitement par compléments alimentaires dès le diagnostic d'une MLA ou d'une DMLA intermédiaire est retrouvé chez 46% des patients. La supplémentation est initiée chez 18% des patients lors de la confirmation d'une DMLA exsudative et chez 13% des patients avec DMLA atrophique. Lorsqu'un traitement par anti-VEGF est déjà initié, seuls 3% des patients débutent la prise de compléments alimentaires.

De plus, cette étude souligne les facteurs de risque motivant le plus les ophtalmologistes à débuter un traitement par compléments alimentaires : le stade de la DMLA est le facteur le plus important pour 59% des médecins interrogés, suivi du tabac (55%), des antécédents familiaux (51%) et des facteurs de risque génétique connus (47%). Certains autres facteurs de risque sont moins souvent pris en compte, comme l'âge du patient (27%), son alimentation (25%), une hypertension (12%) ou de l'obésité (12%).

Selon les ophtalmologistes interrogés, peu de patients refusent les compléments alimentaires. Les refus concernent environ un patient sur 10, et la principale raison est le coût. D'autres patients les refusent car ils ne sont pas convaincus de leur efficacité, ou ils préfèrent améliorer par eux-mêmes leurs habitudes alimentaires. Mais si le refus de prescription est plutôt rare, l'observance serait tout de même assez faible : les ophtalmologistes interrogés suspectent un manque de compliance chez environ 40% des patients, souvent à cause du coût et ceci principalement chez les patients présentant des stades précoces de la maladie.

En général, les ophtalmologistes prescrivant ces compléments alimentaires attendent un ralentissement de la progression de la maladie plutôt qu'un arrêt de la progression ou une réduction des lésions. Près de 80% des ophtalmologistes ayant répondu à l'enquête pensent que ces compléments alimentaires ont un effet bénéfique sur les symptômes liés à la DMLA, c'est-à-dire un effet sur l'acuité visuelle par exemple, ou sur la vision des contrastes ou l'éblouissement.[94]

Ces données mettent en évidence un degré de confiance relativement élevé des ophtalmologistes, à l'échelle européenne, vis-à-vis d'une supplémentation chez les patients atteints de DMLA, bien que l'AREDS 2 ne fût pas encore publiée lors de cette étude.

### III. ALTERNATIVES EN PHYTOTHERAPIE

Le ginkgo (*Ginkgo biloba*), souvent utilisé pour des problèmes circulatoires tels que les jambes lourdes, contient des éléments vasculoprotecteurs et antioxydants qui semblent intéressants pour les patients souffrant de DMLA.

Deux études ont été réalisées, sur un petit nombre de patients, montrant quelques effets positifs sur la vision mais une étude de plus grande envergure serait nécessaire pour conclure à un effet bénéfique du Ginkgo biloba sur la DMLA.[95]

De même, le Marronnier d'Inde (*Æsculus hippocastanum*) est souvent utilisé pour stimuler la circulation veineuse [96] et pourrait donc avoir un effet bénéfique sur la DMLA.

Myrtilles (*Vaccinium myrtillus L.*) et airelles rouges (*Vaccinium vitis-idaea*) sont aussi traditionnellement utilisées dans la DMLA puisqu'elles contiennent de fortes concentrations de polyphénols aux effets antioxydants et auraient également un effet sur la circulation. Une étude *in vitro* publiée en 2014 suggère même un effet protecteur vis-à-vis de la lumière bleue. [97, 98]

### IV. AUTRES AXES DE PRISE EN CHARGE

#### 1. La rééducation visuelle

La déficience visuelle engendrée par la DMLA doit être prise en charge afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Certains signes permettent d'évaluer la déficience visuelle. On évaluera par exemple la baisse d'acuité visuelle de près et de loin. La modification du champ visuel sera analysée par l'observation du comportement du patient. On peut également repérer un éblouissement plus

important, une atteinte de la vision des couleurs, une altération de la vision binoculaire qui peut être mise en évidence par les difficultés de déplacement du patient, des troubles de la coordination oculo-manielle ou encore une diminution de la vitesse de lecture.

L'ophtalmologue va pouvoir définir le moment opportun pour débuter une rééducation visuelle. La rééducation de la basse vision n'est par exemple pas recommandée pendant la phase initiale de traitement par anti-VEGF.

L'ophtalmologue peut orienter le patient vers d'autres professionnels : orthoptiste, opticien, et même ergothérapeute, psychologue... Le médecin traitant doit aussi être informé. Les associations de patients peuvent également être d'une aide précieuse.

La rééducation visuelle va permettre au patient d'utiliser au mieux sa vision restante, c'est-à-dire sa vision périphérique. Différents exercices vont lui permettre d'apprendre à utiliser préférentiellement la rétine périphérique. L'orthoptiste a un rôle central dans cette rééducation de la vision fonctionnelle.

L'opticien a aussi un rôle majeur dans la rééducation de la basse vision puisque les aides optiques grossissantes, notamment pour la vision de près, vont permettre au patient de tirer le meilleur parti de sa vision périphérique restante. D'autres aides visuelles techniques peuvent permettre au patient d'utiliser de façon optimale son potentiel visuel disponible, comme le contrôle de l'éclairage et l'utilisation des contrastes.[10]

## 2. L'évitement des facteurs de risque

Un autre axe de prise en charge repose sur la limitation des facteurs environnementaux.

Ainsi, on conseillera l'arrêt du tabac chez les fumeurs. Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être proposées, avec par exemple une alimentation équilibrée, riche en antioxydants et autres nutriments protecteurs comme détaillé précédemment.

Des verres filtrants (verres teintés ou verres solaires) peuvent être recommandés afin de limiter l'éblouissement.[10] Des verres filtrant la lumière bleue peuvent également être envisagés.

Une amélioration de l'hygiène de vie pourrait réduire de 50% le risque de passage vers une forme grave.[13]

**Quels que soient les traitements et les mesures préventives mis en œuvre, un suivi régulier du patient est essentiel. La DMLA est une maladie chronique dont la qualité du suivi à long terme conditionne l'évolution.**

Chez les patients atteints de DMLA exsudative, un examen toutes les quatre semaines est recommandé lors des phases d'activité néovasculaire. L'ophtalmologiste procédera alors à un examen du fond d'œil ou à des rétinographies. Une mesure de l'acuité visuelle et une tomographie par cohérence optique sont aussi réalisées ainsi que des photographies couleurs qui vont permettre un meilleur suivi thérapeutique. Une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée si besoin. Les contrôles peuvent être espacés en dehors des périodes de traitement.

L'autosurveillance est aussi extrêmement importante. Il est recommandé au patient de faire le test sur la grille d'Amsler œil par œil, toutes les semaines. Le patient doit consulter son ophtalmologiste au plus vite en cas de modification de sa vision. Cette autosurveillance peut aussi permettre un suivi du traitement de la DMLA exsudative.[10]





# **PARTIE III :**

## **VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE POUR PREVENIR ET TRAITER LA DMLA**



A l'heure actuelle, la DMLA exsudative est traitée par des injections intravitréennes d'anti-VEGF. Une supplémentation en certains nutriments peut aussi s'avérer utile pour freiner la progression, mais surtout pour protéger le deuxième œil lorsque celui-ci n'est pas encore atteint.

Pour la DMLA atrophique, le seul axe de prise en charge aujourd'hui repose sur la supplémentation.

Ces différents traitements sont particulièrement efficaces et peuvent permettre de maintenir une bonne acuité visuelle chez les patients.

A des stades plus avancés, la prise en charge de la déficience visuelle engendrée par la DMLA ne doit pas être négligée afin de préserver la qualité de vie du patient.

A partir de cet état des lieux sur les différents axes de traitement, à ce jour, de la DMLA, nous pouvons analyser le présent et l'avenir d'une prise en charge plus adaptée au patient, dans sa globalité.

La prise en charge nutritionnelle permet d'avoir un premier aperçu de l'adhésion des médecins à une approche personnalisée, puisque le type de nutriments et les doses utilisées peuvent être ajustés.

De même, une sous-population de patients plus fragiles offre la possibilité de mettre en place une prise en charge adaptée : les patients opérés de la cataracte. Ceux-ci ont en effet des rétines particulièrement exposées à la nocivité de la lumière bleue du fait de l'ablation du cristallin. Les praticiens disposent d'ores et déjà de moyens afin de limiter cette exposition : implants filtrants et supplémentation en pigments maculaires.

Enfin, dans un futur proche, les patients atteints de DMLA pourraient bénéficier d'une véritable médecine personnalisée, dans sa définition actuelle, c'est-à-dire d'une personnalisation en fonction du génotype. La mise en évidence de biomarqueurs génétiques fiables liés à la pathologie ou à l'efficacité des traitements ouvre en effet la voie à une adaptation des traitements selon le patrimoine génétique du patient.

## I. UNE ADAPTATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : ÉTAT DES LIEUX

### 1. Adaptation de prescriptions de compléments alimentaires

Certains axes de prise en charge actuels de la DMLA laissent place à une possible personnalisation. C'est le cas de la prise en charge nutritionnelle.

De nombreux produits existent, permettant aux ophtalmologistes d'adapter les doses ou le type de nutriments. D'autant plus que certaines vitamines antioxydantes deviennent pro-oxydantes lorsqu'elles sont administrées en concentration trop élevée. Une différenciation des patients pourrait ainsi être intéressante.

D'autre part, gardons à l'esprit que ce type de produit est entièrement à la charge du patient, le coût pourrait donc bien souvent être l'un des critères majeurs du choix d'un complément alimentaire.

#### 1.1. Compléments alimentaires et observance

L'observance est l'une des clés de l'efficacité de la supplémentation nutritionnelle puisque c'est la régularité de la prise, sur plusieurs années, qui peut ralentir l'évolution de la DMLA.

Qu'en est-il dans la réalité ?

Une enquête sur l'utilisation des compléments alimentaires a été réalisée auprès de 243 patients atteints de MLA/DMLA suivis par des ophtalmologistes spécialistes de la rétine au sein de l'hôpital Edouard Herriot à Lyon. L'étude a été menée entre mars et juin 2013. Un questionnaire a été proposé aux patients lors d'une consultation. Le but ultime de cette étude était, en fonction des résultats obtenus, d'adapter l'utilisation des compléments alimentaires des patients interrogés.

Sur ces 243 patients, seulement 19% avaient déjà reçu un traitement par compléments alimentaires avant leur arrivée à l'hôpital. Près de la moitié (46%) était informée de l'intérêt d'une supplémentation.

Chez les patients ayant bénéficié des compléments alimentaires (19%, c'est-à-dire 46 patients), 54% ont arrêté la supplémentation de façon spontanée, la principale raison étant le coût (76%). L'efficacité est également remise en question (52% des patients ayant arrêté le traitement). Une observance incomplète, par omission ou en raison du coût, a aussi été observée chez la moitié des patients poursuivant le traitement.

Suite à l'enquête, un traitement par compléments alimentaires a pu être initié ou poursuivi chez ces patients. Pour 228 patients des 243 patients de l'étude le traitement a été adapté. Le produit a donc été choisi selon certains critères : 47% des patients ont opté pour un choix ciblé sur l'efficacité, 43% ont privilégié le coût et 11% la tolérance.[99]

Un équilibre entre coût et efficacité est donc indispensable afin de maintenir une bonne observance.

## 1.2. Adaptation de la supplémentation : enquête auprès de 41 ophtalmologistes

Nous avons précédemment souligné, via l'enquête réalisée au sein de l'hôpital Edouard Herriot à Lyon, que le patient choisissait un complément alimentaire principalement en fonction de son efficacité, de son coût, mais aussi en fonction de la manière dont il tolérait le produit. Le critère principal varie d'un patient à l'autre et est à prendre en compte afin de garantir une observance optimale. Le coût est ici particulièrement important puisque ces produits ne sont pas remboursés.

**Une deuxième question se pose : quels sont les éléments qui guident la prescription de l'ophtalmologue ? Prend-il par exemple en considération les antécédents familiaux du patient, son âge, ses habitudes alimentaires, le stade de la maladie ?**

Afin de connaître la logique de prescription des ophtalmologistes lors de l'initiation ou du suivi d'un traitement par compléments alimentaires, plusieurs questions ont été posées aux praticiens lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques (JRO) ([Annexe 10](#) : Questionnaire proposé aux ophtalmologistes lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques).

## Questionnaire proposé aux ophtalmologistes lors des JRO

(Le questionnaire complet se trouve en [Annexe 10](#))

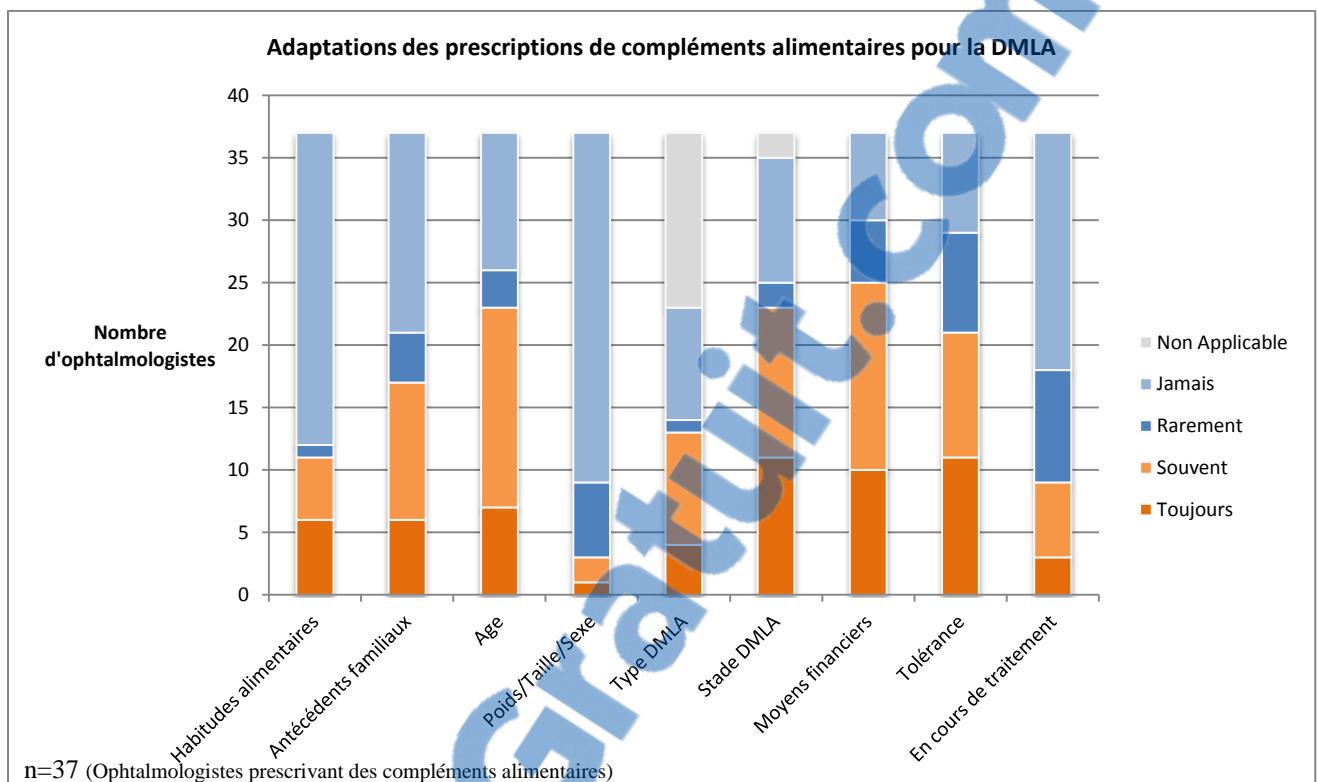
**Rappels sur la méthodologie de l'enquête :** L'étude a été menée auprès de 41 ophtalmologistes, exerçant en France (environ 26 départements représentés) ou en Belgique, lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques (JRO) les 13 et 14 mars 2015 à Paris. Un questionnaire leur a été proposé.

**Objectifs de l'enquête :** Ce questionnaire avait plusieurs objectifs, les résultats impactent donc différentes parties de cette thèse.

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux questions concernant les potentielles **adaptations de prescriptions de compléments alimentaires**. Sur les 41 ophtalmologistes interrogés, 37 prescrivent des compléments alimentaires à leurs patients atteints de MLA/DMLA et ont donc pu répondre à cette partie du questionnaire. Les adaptations de prescriptions par les ophtalmologistes français seront donc estimées à partir de cet échantillon.

Les ophtalmologistes devaient indiquer s'ils adaptaient (« toujours », « souvent », « rarement » ou « jamais ») le traitement par compléments alimentaires en fonction de certains critères : habitudes alimentaires du patient, antécédents familiaux, âge, type de DMLA,... et, dans ce cas, s'ils adaptaient plutôt les doses ou alors le type de nutriments.

Concernant les adaptations de prescriptions de compléments alimentaires, nous obtenons les résultats présentés en [Figure 31](#).



**Figure 31 : Les différents critères d'adaptation de prescriptions de compléments alimentaires chez les patients atteints de MLA et/ou DMLA**

Plusieurs types d'adaptations de prescription ont été étudiés :

- Adaptation du traitement en fonction de caractères « génétiques » du patient :
  - **Antécédents familiaux** : **46%** (95%IC : 0,31-0,61) des ophtalmologistes français adaptent « Toujours » ou « Souvent »
  - **Poids/Taille/Sexe** : **8%** (95%IC : 0,02-0,21) des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent »
- Adaptation du traitement en fonction de la maladie :
  - En fonction du **type de DMLA** (pour les ophtalmologistes prescrivant à la fois pour les DMLAs atrophique et exsudative) : **57%** (95%IC : 0,37-0,74) adaptent « Toujours » ou « Souvent »

- En fonction du **stade de la DMLA** : **66%** (95%IC : 0,50-0,79) des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent »
- **En cours de traitement**, **24%** (95%IC : 0,13-0,40) des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent ».
- Autres critères :
  - **Age** : **62%** (95%IC : 0,46-0,76) des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent »
  - **Habitudes alimentaires** : **30%** (95%IC : 0,17-0,46) des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent »
  - **Tolérance** (digestive) : **57%** (95%IC : 0,41-0,71) des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent »
  - **Moyens financiers** : **68%** (95%IC : 0,51-0,80) des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent ».

On peut remarquer que la considération des moyens financiers du patient reste la principale raison d'adaptation du traitement, y compris pour les médecins (**68%** des ophtalmologistes adaptent « Toujours » ou « Souvent »). Ceci est compréhensible dans la mesure où les compléments alimentaires ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale. Cependant, l'adaptation se fait souvent via le choix d'un produit dont les doses en micronutriments sont nettement plus faibles et pour lesquelles l'efficacité n'est pas démontrée.

L'âge est également un important critère d'adaptation du traitement (62%). La tolérance du patient est aussi souvent prise en compte (57%). On note aussi que déjà un tiers des ophtalmologistes adapte leurs prescriptions selon le régime alimentaire de leur patient, ce qui témoigne d'un net progrès dans la compréhension de l'intérêt et des mécanismes de fonctionnement de la micronutrition.

Les ophtalmologistes adaptent également souvent type et/ou doses de nutriments en fonction des caractéristiques de la pathologie : le stade de la DMLA est le principal critère (66% des ophtalmologistes ont répondu « Toujours » ou « Souvent »), puis le type de DMLA chez les ophtalmologistes prescrivant dans les DMLA exsudative et atrophique (57%).

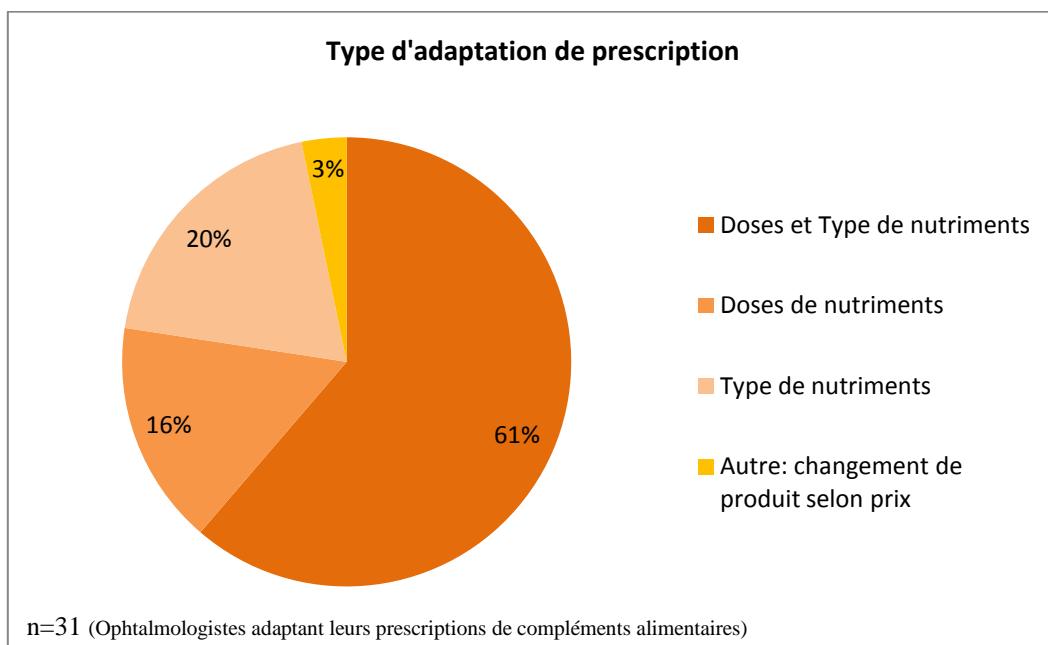
L'adaptation de la prescription initiale en cours de traitement est en revanche plutôt rare (24%).

Les caractéristiques liées au patrimoine génétique du patient (antécédents familiaux, poids/taille/sexe) doivent également être prises en compte car ce sont les seuls paramètres cliniques qui permettent d'approcher la dimension génétique.

46% des ophtalmologistes ont répondu qu'ils adaptaient « Toujours » ou « Souvent » selon les antécédents familiaux du patient.

En revanche, on observe très peu d'adaptation selon les critères Poids/Taille/Sexe (8%).

Le principal type d'adaptation, comme présenté en Figure 32 est un changement de produit, afin d'adapter à la fois le type de nutriments ainsi que les doses.



**Figure 32 : Le type d'adaptation de prescription de compléments alimentaires**



## **2. Adaptation de la prise en charge chez les patients opérés de la cataracte**

Les rayonnements de courte longueur d'onde, ultraviolets et rayons bleu-violet, sont hautement énergétiques et donc particulièrement toxiques pour la rétine. Avec l'âge, le cristallin s'opacifie, prenant progressivement une teinte à prédominance jaune qui offre une filtration très efficace de la lumière bleue et préserve ainsi la rétine.

Chez les patients atteints de cataracte, l'extraction du cristallin et son remplacement par des implants incolores supprime ce filtre et laisse largement pénétrer cette composante de la lumière, particulièrement nocive.

Les personnes opérées de la cataracte représentent donc une sous-population de patients particulièrement exposés au risque de DMLA, nécessitant une prévention adaptée afin de protéger la rétine.

Depuis 1986, les implants utilisés dans le cadre de la chirurgie de la cataracte comportent systématiquement des chromophores permettant de bloquer les UV.[24] En revanche, la prise en compte de la toxicité de la lumière bleue est beaucoup plus récente.

C'est donc plus spécifiquement la nocivité de la lumière bleue, accrue chez ces patients opérés de la cataracte, qui peut nécessiter une prise en charge adaptée afin de les protéger de la DMLA.

### **2.1. La nocivité de la lumière bleue**

La lumière bleue correspond à des longueurs d'onde de 380 à 500 nm, elle est émise naturellement par le soleil, mais aussi par les écrans et les ampoules de type LED (Light Emitting Diode), de plus en plus utilisés pour leurs avantages en termes d'économie d'énergie.

En termes de santé, il en est autrement...

La lumière bleue, et tout particulièrement la partie du spectre lumineux correspondant aux rayons « bleu-violet », peut être délétère pour les cellules de la rétine, et notamment lorsqu'elle est d'origine artificielle.

La lumière bleue émise par le soleil représente un faible risque pour les yeux puisqu'elle est émise à un niveau peu élevé et constant. Les diodes électroluminescentes (LED), elles, associent une diode émettant une lumière bleue de courte longueur d'onde à un luminophore jaune. La lumière obtenue est ainsi blanche, mais la proportion de rayons « bleu –violet » est beaucoup plus importante que dans le spectre de la lumière naturelle. L'intensité lumineuse obtenue est aussi globalement très élevée.

Ainsi une exposition prolongée peut provoquer maux de tête, fatigue oculaire, éblouissement, dérèglement du rythme circadien (par sécrétion des hormones de « l'éveil », telles que le cortisol), mais aussi un endommagement du cristallin et de la rétine.

La lumière bleue est encore plus nocive chez les enfants, leur cristallin étant toujours en développement, il ne peut alors assurer totalement son rôle de filtre protecteur.

Il en est de même pour les personnes opérées de la cataracte, dont le cristallin artificiel ne filtre pas la lumière bleue. Chez ces patients, le risque de développement ou de progression de la DMLA est augmenté.

De plus, la lumière bleue présente une toxicité augmentée chez les personnes déjà atteintes de DMLA. La dégénérescence des cellules de l'épithélium pigmentaire dans le cadre de cette pathologie entraîne une accumulation de lipofuscine sous l'épithélium. Or ce pigment absorbe et concentre la lumière bleue, ce qui favorise le déclin des cellules de l'épithélium pigmentaire.

En 2010, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) publie un rapport d'expertise sur les risques sanitaires liés à l'utilisation des LED dans les systèmes d'éclairage et recommande une interdiction de la vente au grand public des LED à risque élevé (LED de teinte froide à forte luminance). L'agence préconise également une diminution les intensités lumineuses afin de réduire les risques d'éblouissement et souhaite que ce type d'éclairage riche en lumière bleue soit évité dans les lieux fréquentés par les enfants.

[27, 100, 101, 102]

## **2.2. La cataracte et son traitement**

La cataracte est, comme la DMLA, une pathologie oculaire dégénérative dont la prévalence augmente avec l'âge. Il s'agit d'une opacification du cristallin entraînant progressivement baisse de vision et éblouissements. Ce phénomène, fortement lié à des facteurs oxydants tels que l'exposition aux rayons ultra-violets, apparaît généralement après 60 ans. Plus d'une personne sur cinq est concernée après 65 ans, et presque deux tiers de la population après 85 ans.

La cataracte peut, beaucoup plus rarement, être congénitale chez l'enfant. Elle peut aussi apparaître secondairement à un traumatisme oculaire, un diabète, une rétinite pigmentaire ou une inflammation.

La chirurgie est un traitement efficace de la cataracte. L'incision du sac cristallin permet l'introduction d'une sonde à ultrasons qui fragmente le cristallin et en aspire les débris.

Cet acte entraîne la perte fonctionnelle du cristallin, cette lentille convergente qui a un rôle central dans la vision et l'accommodation. Un implant intraoculaire, placé dans le sac cristallin lors de l'opération, va pouvoir mimer la fonction de lentille convergente du cristallin, et même parfois corriger d'autres troubles de la vision comme l'hypermétropie et l'astigmatisme.

L'opération, d'une durée de 15 minutes environ, est réalisée sous anesthésie locale, en ambulatoire.

Le rôle d'accommodation du cristallin peut également être partiellement rétabli par l'utilisation d'implants multifocaux. Mais ce type d'implants n'est pas entièrement au point et on préférera utiliser des implants monofocaux en proposant au patient de corriger la vision de près par une paire de lunettes.

La récupération fonctionnelle est généralement excellente mais dans certains cas elle peut être compromise, comme chez certains patients atteints de DMLA.[103]

Chez ces patients atteints à la fois de cataracte et DMLA, il est recommandé d'apprécier la part de la baisse d'acuité visuelle attribuable à chacune des pathologies. Il est nécessaire de

réaliser un examen du fond d'œil, une angiographie à la fluorescéine et/ou une tomographie en cohérence optique. Une chirurgie de la cataracte peut être envisagée, mais il est préférable de la différer si la lésion néovasculaire est toujours exsudative.[10]

### 2.3. Opération de la cataracte et risque de DMLA

Rappelons tout d'abord la phototoxicité rétinienne des ultraviolets (200-400 nm) et de la lumière bleu-violet (400-500 nm). Ces rayonnements de courte longueur d'onde sont en effet hautement énergétiques et peuvent être à l'origine de lésions rétiennes.

Plusieurs barrières naturelles existent au niveau de l'œil pour filtrer les rayonnements de courtes longueurs d'onde. Tout d'abord, la cornée filtre les rayons de longueur d'onde inférieure à 295 nm. Ensuite, chez l'adulte, le cristallin absorbe partiellement l'autre partie des ultraviolets (entre 300 et 400 nm) (Figure 33 : Barrières naturelles de l'œil et rayons nocifs atteignant la rétine [27]).

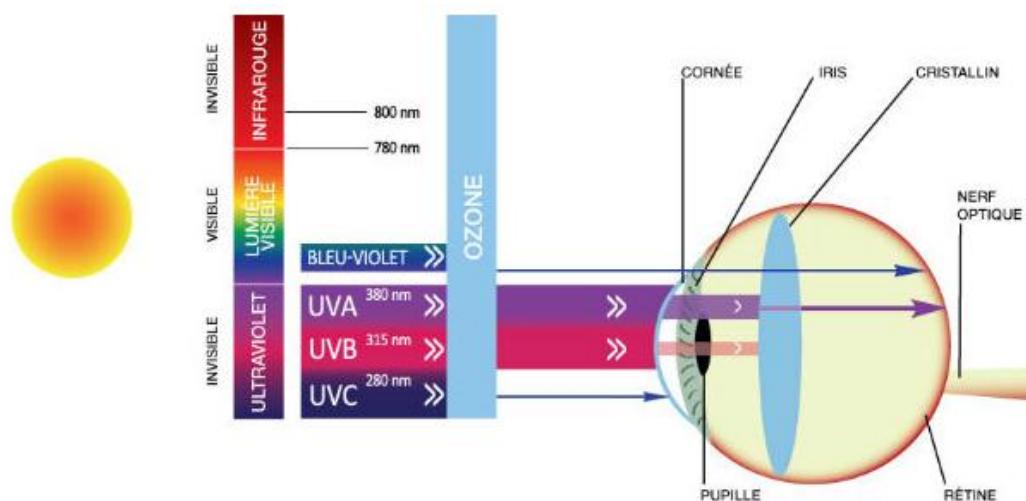


Figure 33 : Barrières naturelles de l'œil et rayons nocifs atteignant la rétine [27]

Au fur et à mesure qu'il vieillit, le cristallin jaunit ce qui renforce son rôle d'écran en assurant une protection contre les rayonnements violets (400-440 nm) et bleus (440-500 nm). Enfin,

les pigments xanthophylles, lutéine et zéaxanthine, garantissent une dernière protection au niveau de la macula contre la toxicité de la lumière.

L'opération de la cataracte, qui consiste à retirer le cristallin opacifié et à le remplacer par un implant, supprime ce filtre naturel. La rétine est alors plus exposée à la lumière, et notamment aux rayons bleu-violet, particulièrement délétères. La suppression du cristallin et de son rôle protecteur naturel peut ainsi être en lien avec l'apparition d'une DMLA suite à une opération de la cataracte.[104]

Plusieurs études soulignent ce risque augmenté de développer une DMLA chez les personnes opérées de la cataracte.[29, 105, 106] L'étude « Rotterdam » (Ho *et al.*, 2008) montre une différence significative pour la DMLA atrophique uniquement, avec un odds ratio de 3,43.[107]

Certaines études ne retrouvent cependant pas de lien significatif. Par exemple, l'étude « Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery » (Wang *et al.*, 2012) ne montre pas de différence significative à trois ans entre opération de la cataracte et apparition de DMLA. Cependant, cette étude semble de trop courte durée. De plus, les anomalies pigmentaires ne sont pas considérées comme des DMLAs débutantes dans cette étude alors que, trois ans seulement après l'ablation du cristallin, la fréquence des anomalies pigmentaires est augmentée de 60 %, ce qui est considérable. Ces anomalies pigmentaires signent déjà une souffrance de l'épithélium pigmentaire.[108]

## 2.4. Protection de la rétine chez les personnes opérées de la cataracte

Depuis les années 1980, la majorité des implants utilisés dans la chirurgie de la cataracte filtrent les ultraviolets (rayons inférieurs à 400 nm).[104] La mise sur le marché plus récente d'implants filtrant également les rayons bleus grâce à un chromophore jaune fait suite à la publication de différentes études mettant en cause cette partie du spectre lumineux visible.[109]

Les implants « jaunes » miment les propriétés d'absorption d'un cristallin moyennement âgé en atténuant les rayons lumineux compris entre 400 et 500 nm. Ainsi, en filtrant les rayons bleus délétères (430 nm), ils pourraient permettre de prévenir, après opération de la cataracte, les lésions rétiniennes induites par la lumière bleue.[110] Des essais *in vitro* exposent les effets cytoprotecteurs de ce type de filtre.[111]

Une étude récemment publiée évalue le rôle protecteur de ces implants. L'évolution des lésions atrophiques de 66 yeux (chez 40 patients atteints de DMLA sèche) a été évaluée durant une année. 27 yeux ont été opérés avec des implants filtrants la lumière bleue et 39 avec un implant ne filtrant pas la lumière bleue. Une différence significative a été retrouvée entre les deux groupes : la progression de la zone d'atrophie géographique était significativement plus importante au sein du groupe possédant les implants sans filtre.[112]

Le rôle bénéfique de ces implants est souvent remis en question puisqu'ils pourraient être responsables d'une altération des performances visuelles. Cependant, plusieurs études ne retrouvent pas de différences sur la qualité de la vision entre une utilisation d'implants filtrant la lumière bleue et celle d'implants classiques.[104] Par exemple, une étude réalisée sur 60 patients durant cinq ans (Kara-Junior *et al.*, 2011) ne décèle pas de différences significatives au niveau de la perception des couleurs, du contraste et de la vision scotopique (vision de nuit).[113] Une méta-analyse publiée en 2012 retrouve ces mêmes résultats. Cependant les implants filtrant la lumière bleue donnent une vision des couleurs significativement réduite dans le spectre de la lumière bleue en conditions de vision mésopique (vision crépusculaire).[114]

La réduction des rayonnements bleus atteignant la rétine pourrait également diminuer la sécrétion de mélanopsine, entraînant une perturbation du rythme circadien. La mélanopsine est un pigment retrouvé au niveau des cellules ganglionnaires rétiniennes qui inhibe la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale.[110] C'est d'ailleurs ce mécanisme qui intervient lors des dépressions saisonnières. Une étude a été réalisée à l'hôpital d'Angers (Leruez *et al.*, 2015) afin d'évaluer l'effet d'implants filtrant la lumière bleue sur l'humeur. Sur 34 patients, 16 ont été opérés avec des implants filtrant la lumière bleue et 18 patients avec des implants classiques. L'attribution des patients dans l'un des groupes n'a pas été randomisée, les chirurgiens participant à l'étude ont choisi le type d'implant en fonction de leurs habitudes et de leur expérience. Trois mois après l'opération, l'humeur des patients, mesurée à l'aide de l'échelle gériatrique de dépression (GDS = geriatric depression scale), n'a

pas plus évoluée dans un groupe que dans l'autre. Par contre, le score moyen a augmenté dans les deux groupes par rapport au score préopératoire.[115]

Ces implants filtrants sont principalement indiqués chez les patients avec un ou plusieurs facteurs de risque ou présentant des symptômes de MLA ou DMLA.

Certains types de verres de vue permettent également la filtration des rayons bleus. La recherche et les progrès technologiques ont fait évoluer les lunettes à verres jaunes, filtrant l'ensemble de la lumière bleue et perturbant fortement la qualité de vision. Un test réalisé *in vitro* sur un épithélium pigmentaire rétinien soumis à différentes longueurs d'ondes lumineuses a permis de définir la partie la plus nocive de la lumière bleue : il s'agit des longueurs d'onde situées entre 415 et 455 nm (les rayons « bleu-violet »). Des chercheurs ont ainsi pu mettre au point des verres réfléchissant cette fraction des ondes les plus toxiques pour la rétine (entre 415 nm et 455 nm). Ce type de verres apporte une bien meilleure qualité de vision et une esthétique améliorée. Ils pourraient être utilisés aussi bien chez les personnes atteintes de DMLA ou de cataracte, les plus sensibles à ces rayons, qu'en préventif chez toute personne. [116, 117]

Une supplémentation en certains micronutriments, comme vu précédemment, peut également être envisagée chez ce type de patients afin de protéger la rétine.

## **2.5. Protection de la rétine chez les patients opérés de la cataracte : quelle prise en charge par les ophtalmologistes français ?**

### **Questionnaire proposé aux ophtalmologistes lors des JRO**

**(Le questionnaire complet se trouve en Annexe 10)**

**Rappels sur la méthodologie de l'enquête :** L'étude a été menée auprès de 41 ophtalmologistes, exerçant en France (environ 26 départements représentés) ou en Belgique, lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques (JRO) les 13 et 14 mars 2015 à Paris. Un questionnaire leur a été proposé.

**Objectifs de l'enquête :** Ce questionnaire avait plusieurs objectifs, les résultats impactent donc différentes parties de cette thèse.

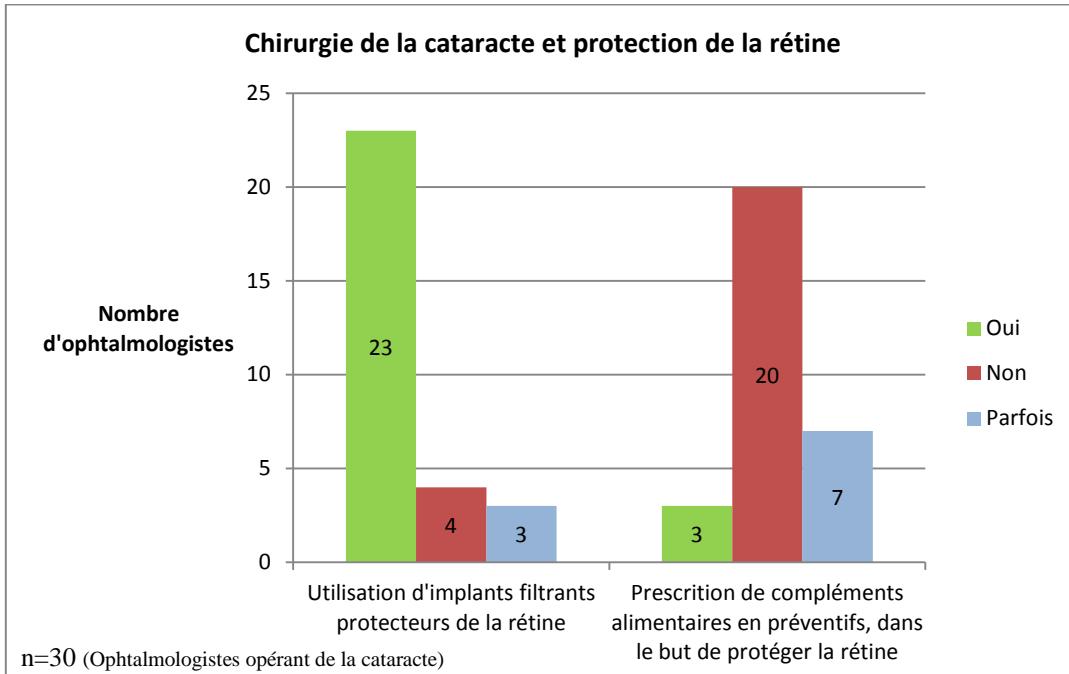
Sur les 41 ophtalmologistes interrogés, 30 effectuaient des opérations de la cataracte et ont donc pu répondre à cette partie du questionnaire :

- Utilisez-vous des implants filtrants protecteurs de la rétine (implants jaunes,...) ?**
- Prescrivez-vous à ces patients opérés de la cataracte des compléments alimentaires dans le but de protéger la rétine ?**

Les résultats ont été estimés à partir de cet échantillon.

Parmi les ophtalmologistes opérant de la cataracte, **77%** utilisent des implants filtrants protecteurs de la rétine (10% en utilisent parfois) et **10%** prescrivent après l'opération des compléments alimentaires, en préventif, dans le but de protéger la rétine (23% en prescrivent « parfois », lorsque le patient présente des facteurs de risque par exemple) (Figure 34 : Chirurgie de la cataracte et protection de la rétine : l'avis d'ophtalmologistes).

Parmi les quatre ophtalmologistes de l'étude opérant de la cataracte et ne prescrivant pas de compléments alimentaires dans la population générale de patients atteints de DMLA (ou en prescrivant rarement), on remarque tout de même une volonté de protection de la rétine du patient puisque trois d'entre eux utilisent des implants filtrants.



**Figure 34 : Chirurgie de la cataracte et protection de la rétine : l'avis d'ophtalmologistes**

**Si les compléments alimentaires sont relativement peu prescrits en préventif suite à l'intervention, les implants filtrants sont quant à eux assez fréquemment utilisés.**

**Il n'existe aujourd'hui pas de consensus sur l'utilisation d'implants filtrants, mais on pourrait à l'avenir probablement définir des populations plus sensibles chez lesquelles les implants filtrants seraient particulièrement recommandés. Des données génétiques pourraient aider à déterminer ces populations « à risque », plus sensibles au stress oxydant et à l'inflammation.**

## II. VERS UN TRAITEMENT PERSONNALISE

Un certain degré de personnalisation de la prise en charge du patient existe donc déjà aujourd’hui dans la DMLA.

Dans le domaine de la supplémentation nutritionnelle, en particulier, une adaptation est possible en prenant par exemple en considération les habitudes alimentaires du patient.

Un prélèvement sanguin peut même être proposé au patient pour évaluer les taux en certains micronutriments afin d'en adapter la supplémentation. Enfin, plus spécifiquement pour l'apport en lutéine et zéaxanthine que l'on retrouve au niveau du pigment maculaire, la supplémentation peut être guidée par la densité du pigment maculaire mesurée *in vivo*, par photométrie flicker hétérochromatique notamment. Ceci permet de cibler les personnes présentant des faibles taux de pigments maculaires.[81] Cependant, ces méthodes semblent peu utilisées en pratique.

La première approche de traitement personnalisé en fonction du patrimoine génétique correspond à la prise en compte, par certains ophtalmologistes, des antécédents familiaux.

En fonction de l'historique familial de DMLA, ils adaptent les doses, le type de micronutriments et, plus important encore, l'âge auquel ils vont débuter une supplémentation alimentaire préventive.

Lors de l'enquête (effectuée lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques en mars 2015), un ophtalmologue a partagé son expérience : celui-ci, ayant repris un ancien cabinet existant depuis le début du XIX<sup>ème</sup> siècle, avait ainsi accès à des dossiers de patients sur plusieurs générations d'une même famille, ce qui facilitait l'évaluation du risque génétique de certains de ses patients vis-à-vis de la DMLA. Une fréquence accrue de survenue de la maladie a bien été retrouvée dans certaines familles.

**Mais le terme de « médecine personnalisée », dans sa définition actuelle, fait surtout référence à une adaptation du traitement en fonction du génome du patient.**

Le patrimoine génétique d'un individu peut en effet conditionner ou moduler la réponse à certains traitements. La pharmacogénétique étudie ce phénomène.



C'est en 1953 que, pour la première fois, une réponse différente à un traitement en fonction du phénotype du patient est décrite. Ainsi, chez les « acétyleurs lents » de l'isoniazide, la neurotoxicité de cet antituberculeux est augmentée. Puis, dans les années 1960, la découverte des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments, les cytochromes P450, fait suite à la mise en évidence de l'existence de « métaboliseurs lents », individus chez lesquels on retrouve davantage d'effets secondaires en lien avec une élimination plus lente. Ce phénotype de « métaboliseur lent » est, bien entendu, associé au génotype, mais les mutations responsables ne seront décryptées qu'une vingtaine d'années plus tard.

Depuis quelques années, les publications sur le sujet se multiplient, associées à un accroissement des tests génétiques et « traitements personnalisés » dans un grand nombre de pathologies. Beaucoup de ces tests génétiques sont fondés sur la détection de polymorphismes nucléotidiques (ou SNP, single-nucleotide polymorphism) altérant l'activité de la protéine mais peuvent également rechercher des insertions ou délétions de bases nucléotidiques.[118]

**Où en est la recherche dans ce domaine pour la DMLA ? Existe-t-il une composante génétique ? Si oui, est-il possible et utile de tenir compte du génome du patient dans la prise en charge de la DMLA ?**

## 1. DMLA et génétique

Depuis plusieurs années, de nombreuses études suggèrent une susceptibilité génétique associée à la DMLA.[119, 120] Si toutes ces études trouvent un risque augmenté chez les personnes dont un membre de la famille est atteint (parent, frère ou sœur atteint), la quantification du risque peut quant à elle beaucoup varier. On retiendra un risque relatif moyen de 4.[11]

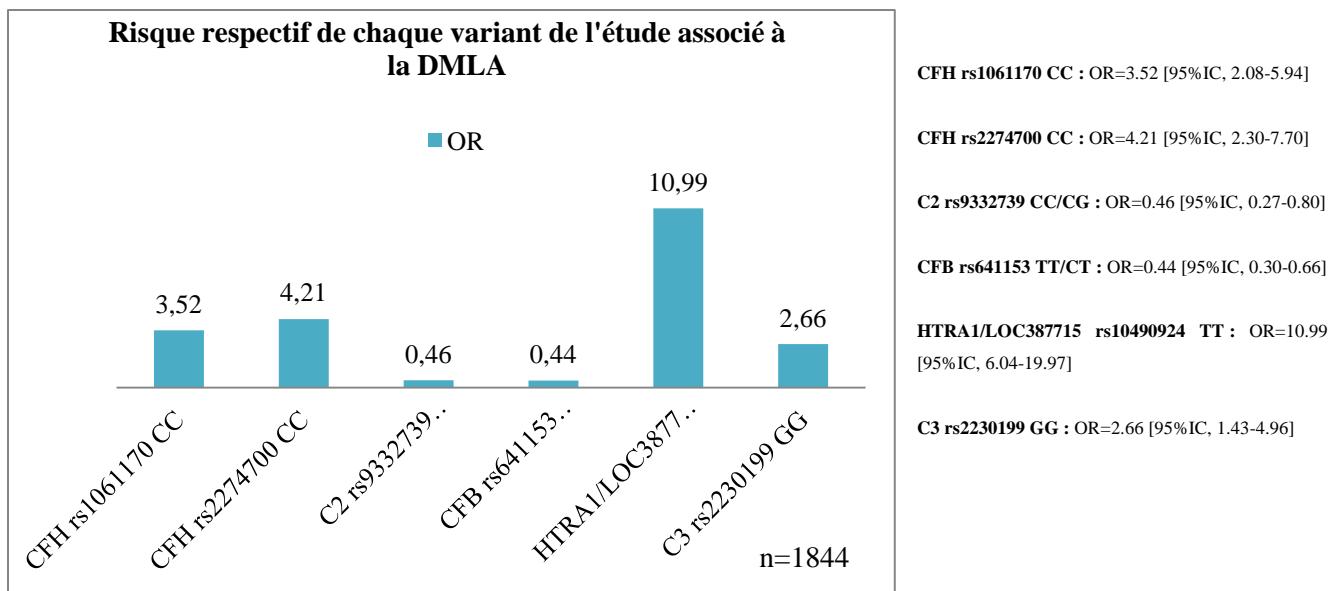
Une étude effectuée sur 840 jumeaux homozygotes ou hétérozygotes (Seddon *et al.*) publiée en 2005 souligne le rôle considérable de ce patrimoine génétique qui expliquerait 46% à 71% des différences de sévérité de la maladie.[121]

La génétique joue donc un rôle notable dans la survenue ou la sévérité de la maladie, mais on est cependant loin du modèle classique mendélien : un gène - une maladie.

Ainsi, des études récentes ont permis de mettre en évidence plusieurs polymorphismes génétiques liés au risque de DMLA. A titre d'exemple, une étude publiée en 2011 (Chen *et al.*) a permis d'évaluer chez 1844 participants le génotype de 8 variants de **5 gènes** potentiellement associés au risque de DMLA :

- Le génotype CC du facteur H du Complément : CFH rs1061170 CC et CFH rs2274700 CC
- Les génotypes CC et CG du composant C2 du Complément : C2 rs9332739 CC/C<sub>G</sub>
- Le génotype TT et CT du facteur B du Complément : CFB rs641153 TT/CT
- Le génotype TT de HTRA1 (=ARMS2) : LOC387715 rs10490924 TT
- Le génotype GG du composant C3 du Complément : C3 rs2230199 GG [122]

Certains variants étudiés ont montré un lien important avec l'apparition de DMLA. Le risque associé à chaque facteur génétique est présenté en **Figure 35**.



**Figure 35 : Odds ratio de chaque variant associé au risque de DMLA (Chen *et al.*, 2011) [122]**

On peut considérer que **deux gènes sont réellement importants dans le développement de la DMLA** : le gène **CFH** et le gène **HTRA1/ARMS2**.

Ces deux gènes, clairement mis en évidence depuis 2005[11], sont retrouvés dans cette étude, avec des odds ratio élevés. Ce sont donc inévitablement ceux qui ont été le plus étudiés.

L'étude a également mis en évidence un lien entre génome et forme clinique de la maladie : ainsi, **CFH** confère un risque supérieur d'atrophie géographique bilatérale alors que **HTRA1/ARMS2** serait plutôt impliqué dans la bilatéralisation de la néovascularisation choroïdienne. **C3** serait quant à lui surtout associé au risque d'atrophie géographique, mais avec un odds ratio inférieur aux deux autres gènes.

**Les auteurs de la publication concluent qu'une détection précoce associée à une évaluation du risque génétique de DMLA contribuerait à améliorer le pronostic et la prise en charge, par exemple en ciblant avant tout la population à haut risque génétique pour la surveillance et la prévention.[122]**

Si l'on considère toutes les études publiées sur le lien entre génétique et DMLA au cours des dix dernières années, ce ne sont pas moins de 25 gènes qui ont été identifiés comme étant liés au risque de DMLA.[123]

Ces gènes interviennent dans des fonctions biologiques extrêmement nombreuses et variées, comme la régulation de l'immunité innée via le système du complément, le métabolisme des lipides, le stress oxydant, le remodelage de la matrice extracellulaire, la perméabilité des membranes (membranes basales, membrane de Bruch), la croissance et la perméabilité des vaisseaux sanguins. [25, 76]

Cette partie présentera de manière non exhaustive les gènes impliqués.

### **1.1. Génétique et inflammation : le gène CFH**

Le facteur H du complément (CFH, Complement Factor H) fait partie des protéines dont le rôle est de protéger les cellules du soi de l'activation de la voie alterne du complément. Il est en effet essentiel que les cellules de l'hôte soient distinguées des éléments étrangers, c'est notamment ce qui fait défaut dans les maladies auto-immunes.

Le facteur H a également un rôle freinateur sur l'ensemble des voies du complément.

## Rappels sur le Complément [11]

Le système du complément est un élément important de l'immunité non-spécifique, il est constitué de plusieurs protéines et permet de faire face aux organismes pathogènes.

Le complément a trois rôles :

- La mobilisation et l'activation des cellules inflammatoires (et également le déclenchement de la libération d'histamine par les mastocytes) ;
- La lyse des cellules cibles, via la formation d'un complexe d'attaque membranaire par polymérisation ;
- L'opsonisation des microorganismes, ce qui permet leur destruction par les cellules phagocytaires.

L'activation du complément peut se faire de trois manières différentes :

- Par la **voie classique**, suite à la fixation de l'anticorps sur l'antigène ;
- Par la **voie alterne**, via une activation spontanée (de composants à la surface de l'agent pathogène par exemple) ;
- Par la **voie des lectines**, activée par des hydrates de carbones des micro-organismes.

La phase initiale de la cascade du complément est propre à chaque voie mais les trois voies convergent toutes vers la formation de la convertase C3 qui va cliver le composant C3 en C3a (anaphylatoxine) et C3b. Le C3b va permettre l'opsonisation des pathogènes.

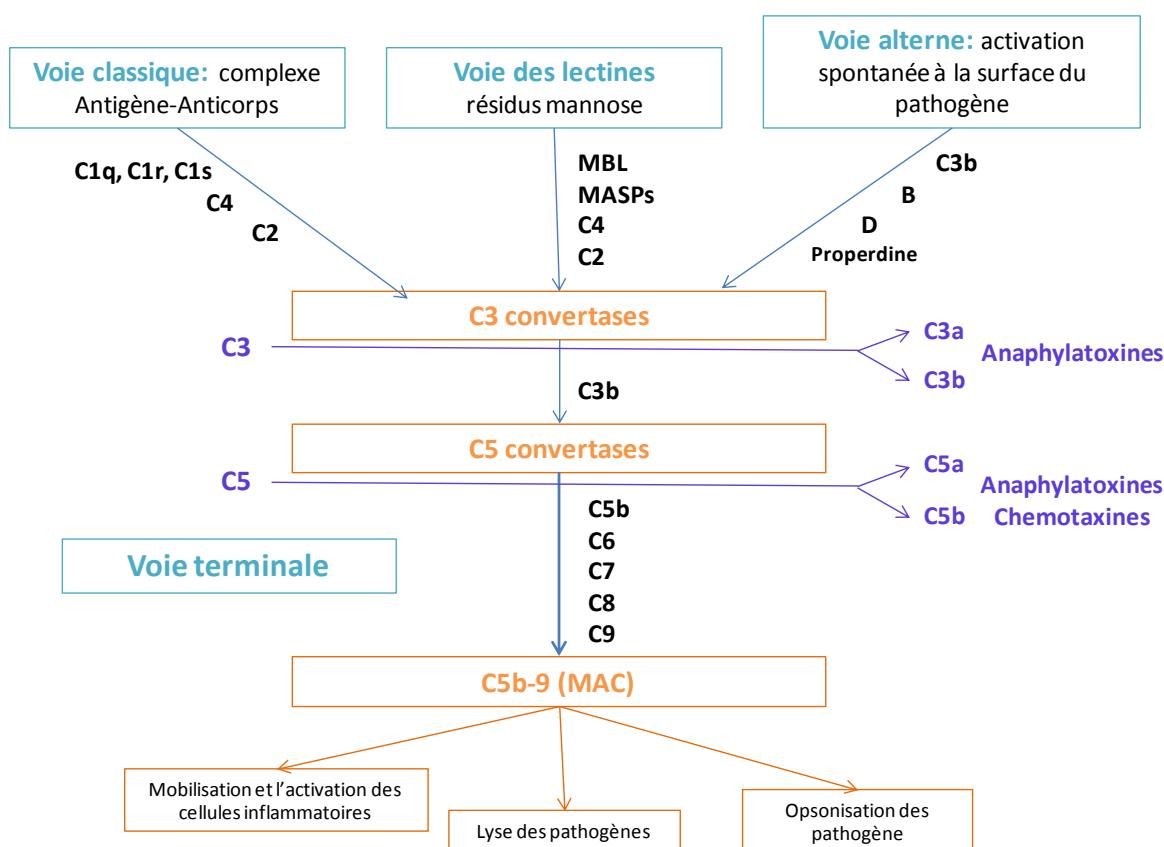
De plus, le C3b intervient lors de l'assemblage de la C3 convertase alterne qui débute par l'association entre une molécule de C3b et le facteur B, ce qui facilite le clivage du facteur B et forme une « boucle d'amplification ».

Le clivage de C3 va activer le C5 qui va lui se diviser en C5a (une anaphylatoxine) et C5b qui va initier la formation du complexe d'attaque membranaire.

Le complexe d'attaque membranaire est constitué des composants C5b, C6, C7, C8 et d'une ou plusieurs molécules du C9. Il va s'attaquer à la membrane cellulaire du pathogène ciblé jusqu'à la lyse. Les anaphylatoxines produites au cours de la cascade du complément vont être responsables d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, de l'initiation de la dégranulation des mastocytes et des neutrophiles, de l'induction de la libération de cytokines par les macrophages et de l'extravasation des leucocytes.[124]

Dans le cas de la voie alterne, la fraction C3 est directement activée.

La voie alterne va également amplifier la réponse immunitaire dès que le composant C3 est activé par une des autres voies du complément.[125]



**Figure 36 : Schéma simplifié du système du complément [125]**

C1 à C9 = Composant du système du complément

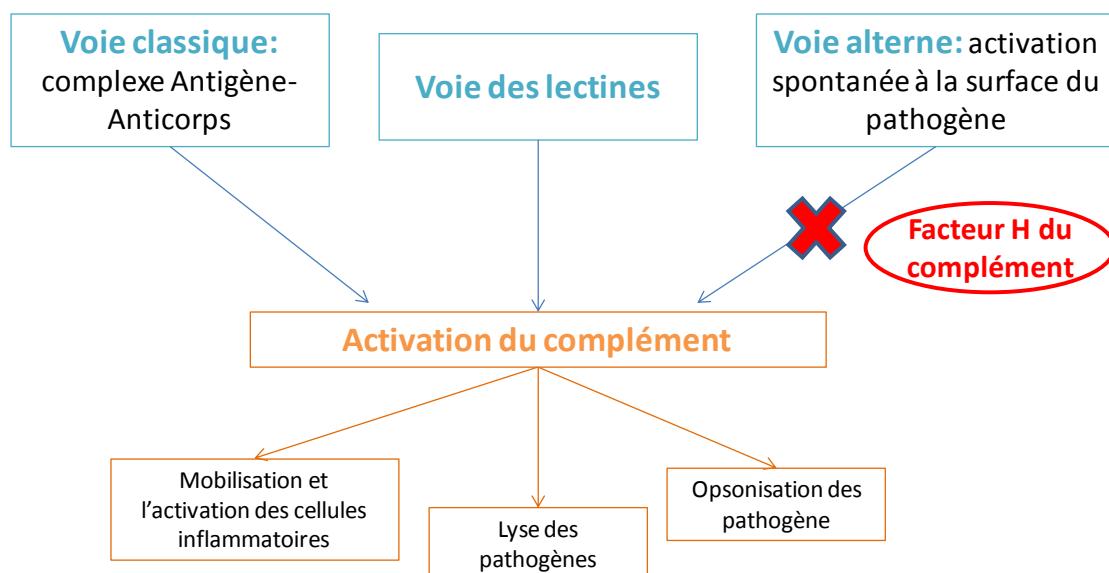
MAC = membrane attack complex

MASPs = mannose-binding-lectin-associated serine proteases

MBL = mannose-binding lectin

Le facteur H inhibe donc l'activation de la voie alterne du complément (Figure 37) afin de protéger les cellules du soi en se fixant à la surface de celles-ci, ce qui dégrade le C3b ou empêche sa fixation au facteur B.[11] Mais le facteur H freine également les autres voies puisque c'est la voie alterne qui va être responsable de l'amplification de la réponse immunitaire pour toutes les voies du complément.

Dans la DMLA, l'accumulation des dépôts lipidiques et cellulaires entre l'épithélium et la membrane de Bruch est, selon la théorie de Hageman [23], un stimulus pour le déclenchement d'une réaction inflammatoire (voie alterne du complément).



**Figure 37 : Les différentes voies d'activation du complément et le rôle du facteur H du complément (schéma simplifié) [11]**

On observe, chez un grand nombre d'individus atteints de DMLA, une mutation du gène du facteur H du Complément (CFH), entraînant au niveau de la protéine une substitution de la Tyrosine par l'Histidine (il s'agit du 402<sup>ème</sup> acide aminé, d'où le nom du variant : Tyr402His ou Y402H).

Cette mutation va changer le site de fixation du facteur H à l'héparine et à la protéine C-Réactive (CRP). De ce fait, la protéine H ne peut plus se fixer à la CRP et à l'héparine, entraînant une activation de la voie alterne du complément. Les autres voies du complément sont aussi impactées.

L'inflammation engendrée par les dépôts lipidiques n'est alors plus freinée. Les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et de la choroïde sont touchées, provoquant une inflammation chronique au niveau de la rétine, responsable, entre autres, de l'initiation de la DMLA. [11, 126, 127]

Les cellules de l'EPR ainsi altérées produisent le VEGF, facteur connu de l'angiogénèse choroïdienne.

De nombreuses études évoquent la responsabilité de ce variant à risque du gène CFH dans 20 à 50% des cas de DMLA.[11]

Une étude cas-témoin (Klein *et al.*, 2005) a mis en évidence un risque de DMLA 7,4 fois plus élevé chez les homozygotes (CC) pour l'allèle à risque (95%IC= 2,9-19).[126]

En combinant les résultats de huit études, un article publié en 2006 établit un risque relatif de 6,0 pour les homozygotes et 2,5 pour les hétérozygotes.[128]

L'étude Rotterdam analysant le lien entre opération de la cataracte et DMLA retrouve aussi ce risque augmenté de DMLA chez les personnes opérées de la cataracte ayant les deux allèles à risque pour ce gène.[107] L'influence de ce variant est retrouvée dans les deux types de DMLA.[129]

Une étude réalisée sur des patients japonais (Gotoh *et al.*, 2006) trouve une fréquence beaucoup plus faible de ce polymorphisme qui est en effet principalement retrouvé chez les caucasiens.[130]

Le tabagisme, qui est un facteur de risque reconnu pour la DMLA, aurait, en plus de son potentiel pro-oxydant, une action sur l'inflammation en diminuant le taux de facteur H du complément.[11]

La protéine H ne serait pas le seul facteur du complément impliqué. Une étude (Gold *et al.*, 2006) réalisée sur environ 900 patients avec DMLA (et 400 personnes dans le groupe témoin) met en évidence le rôle de variants des gènes du **facteur B** et du **composant C2** du Complément. Certains polymorphismes, plus fréquemment retrouvés dans le groupe contrôle, conféreraient une protection vis-à-vis de la DMLA.

Le facteur B a un rôle d'activation de la voie alterne du complément.[11, 131] Il s'avère que la mutation de la protéine CFB lui conférerait une activité hémolytique réduite, ce qui diminuerait le risque d'une activation chronique du complément. Bien que l'influence sur la DMLA du polymorphisme de C2/CFB soit moins importante que celle de CFH, des études ont montré que les variants protecteurs de C2/CFB pouvaient en quelque sorte annuler l'effet négatif d'autres mutations à risque.[124]

Le polymorphisme du gène codant pour le **composant C3**, cette protéine centrale de la cascade du complément, entre aussi en jeu. Une étude cas-témoins (Yates, 2007) retrouve une association importante d'un variant de C3 avec la DMLA, avec des odds ratio respectifs de 1,7 et 2,6 pour les hétérozygotes et homozygotes pour ce variant à risque (847 patients avec DMLA et 701 témoins).[132]

Une rare mutation du gène codant pour le **facteur I** de Complément (CFI) est également beaucoup plus fréquemment retrouvée chez les patients avec DMLA.[133]

Par ailleurs, en lien avec l'inflammation, le gène codant pour la **protéine C réactive** (CRP, C-reactive protein), marqueur biologique des réactions inflammatoires, pourrait aussi être impliqué puisque des études ont retrouvé des taux plasmatiques élevés en protéine C réactive associés à des cas de DMLA.[134, 135]

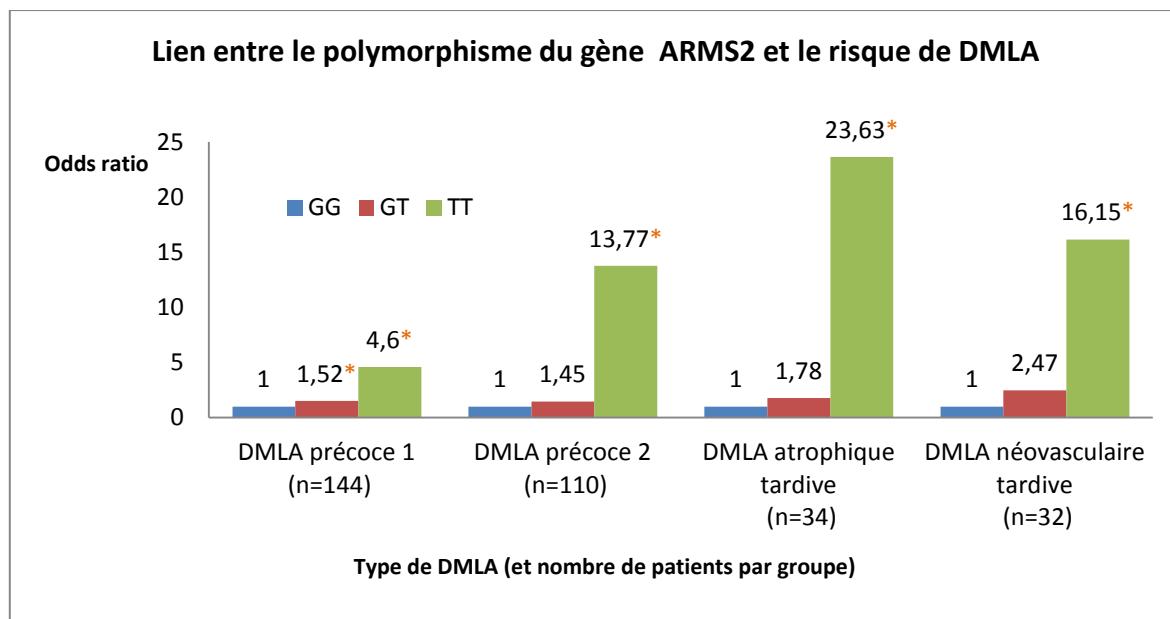
## 1.2. Le gène HTA1/ARMS2

Le gène HTA1 (également appelé ARMS2, Age-Related Maculopathy Susceptibility 2) serait, avec le gène CFH, l'un des gènes les plus impliqués dans la DMLA.

Une mutation du gène HTA1/ARMS2 entraîne au niveau de la protéine une substitution de l'Alanine par la Serine (il s'agit du 69ème acide aminé, d'où le nom du variant : Ala69Ser ou A69S). C'est ce polymorphisme qui serait à risque.

L'étude épidémiologique ALIENOR (Antioxydants, Lipides Essentiels, Nutrition et Maladies Oculaires) réalisée à Bordeaux entre 2006 et 2008 sur 963 personnes âgées de plus de 73 ans a permis d'évaluer l'association entre le polymorphisme de HTRA1/ARMS2 et l'apparition de DMLA (Delcourt *et al.*, 2012).

Ainsi, le génotype TT serait associé à un plus haut risque pour tous les types de DMLA (par rapport au génotype GG), avec une augmentation du risque encore plus importante pour la DMLA atrophique tardive et la DMLA humide (Figure 38). Quant au génotype GT, le lien avec le risque de DMLA est plus modéré.[136]



**Figure 38 : Lien entre le polymorphisme du gène ARMS2 et le risque de DMLA (Delcourt *et al.*, 2012) [136]**

\* Valeurs statistiquement significatives ( $p < 0,05$ )

**DMLA précoce 1** = large drusen distincts OU anomalies pigmentaires

**DMLA précoce 2** = larges drusen indistincts et/ou drusen réticulés et/ou larges drusen distincts avec anomalies pigmentaires



HTRA1/ARMS2 code pour une sérine protéase de choc thermique. Cette protéine est activée par le stress cellulaire et sa surexpression chez les porteurs du génotype à risque pourrait être à l'origine d'une altération de la membrane de Bruch [137], notamment via le clivage de la Fibuline 5.[138] Ce terrain serait alors favorable à l'invasion des capillaires sanguins. L'inhibition du TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) constituerait une autre facette du mécanisme d'action de cette protéine, empêchant ainsi une régulation adéquate des dépôts de la matrice extracellulaire et de l'angiogénèse.[11]

Une étude (Conley *et al.*, 2006) met en évidence des odds ratio respectifs de 2,4 et 6,2 chez les hétérozygotes et homozygotes pour le variant à risque de CFH (gène lié à l'inflammation précédemment étudié) et de 2,5 et 7,3 chez les hétérozygotes et homozygotes pour le variant à risque de HTRA1/ARMS2.[139] Ces deux gènes majeurs ont un effet sur le risque de DMLA dépendant du nombre d'allèles touchés : le risque est doublé chez les homozygotes.

De plus, une association a été retrouvée entre le génotype à risque de HTRA1/ARMS2 et le variant à risque du gène CFH. **Un individu homozygote pour ces deux variants à risque aurait un risque de DMLA environ 30 fois plus élevé.[11]**

### 1.3. Gènes liés au métabolisme des lipides

De nombreux gènes associés à la DMLA correspondent à des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides.

#### 1.3.1. Le gène APOE

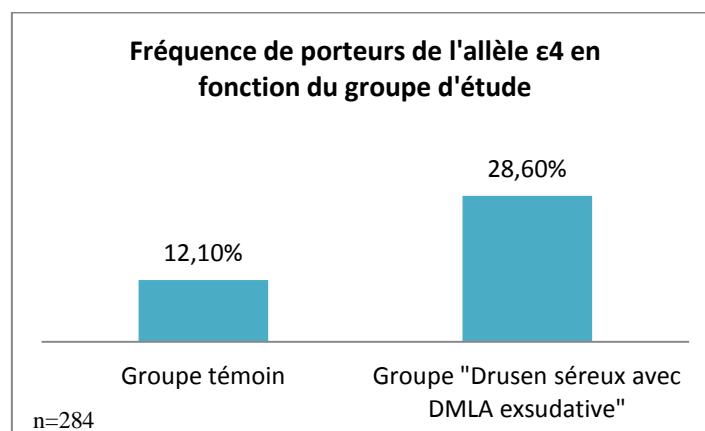
Le gène APOE a été l'un des premiers gènes en lien avec la DMLA décrit, par l'équipe de la Clinique Ophtalmologique Universitaire de Créteil d'Éric Souied en 1998.[140]

Cependant, au vu des études publiées, le rôle de ce gène APOE paraît inférieur aux deux gènes vus précédemment, CFH et ARMS2.

Ce gène code pour l'apolipoprotéine E, qui a un rôle clé dans le transport des lipides. Trois isoformes de cette protéine existent avec des propriétés différentes : E2, E3 et E4.

La fréquence des allèles (allèles codominants, respectivement, ε2, ε3 et ε4) varie dans la population. Par exemple, en Europe, l'allèle ε4 est beaucoup plus fréquent dans le nord, en corrélation avec la fréquence également plus élevée des maladies cardiovasculaires. La solubilité plus importante de cette apolipoprotéine E4 dans les lipoprotéines serait, en partie, la cause de cet effet délétère.[141] Cet allèle serait aussi associé à la survenue précoce de la maladie d'Alzheimer.[142]

En revanche, concernant la DMLA, le rôle de cette apolipoprotéine E4 serait positif. L'étude d'Éric Souied *et al.* (1998) comparant des individus avec DMLA exsudative (n=116) à des individus sains (n=168) a mis en évidence un risque différent selon le génotype pour cette apolipoprotéine E. L'allèle ε4, que l'on peut ici qualifier de protecteur, a été retrouvé chez 12% des individus présentant des drusen séreux avec DMLA exsudative alors qu'il était présent chez près de 29% des personnes du groupe témoin (Figure 39).[140]



**Figure 39 : Résultats de l'étude (Souied *et al.*, 1998) montrant le rôle protecteur de l'allèle ε4 vis-à-vis de la DMLA exsudative [140]**

Une autre étude (Klaver *et al.*, 1998) retrouve cette association entre l'allèle protecteur ε4 et une diminution du risque de DMLA (odds ratio de 0,43). L'allèle ε2 serait quant à lui associé à une légère augmentation du risque (odds ratio de 1,5). Cette étude souligne aussi la présence constante de l'apolipoprotéine E dans les dépôts maculaires associés à la maladie, dans les drusen séreux notamment.[143]

De nombreuses études plus récentes retrouvent cet effet protecteur de l'allèle ε4, ou le risque associé à l'allèle ε2.[144] En 2006, une étude attribue cet effet protecteur à l'allèle ε4 avec un odds ratio de 0,61, mais elle ne parvient pas à mettre en évidence le facteur de risque associé à l'allèle ε2.[145]

L'effet protecteur associé à l'allèle ε4 serait lié à l'incapacité de l'apolipoprotéine E4 de former de grosses particules en se liant à d'autres apolipoprotéines : elle reste ainsi de petite taille ce qui favorise son rôle d'élimination des lipides à travers la membrane de Bruch. Cette apolipoprotéine agirait aussi sur la voie des cytokines, ce qui lui conférerait un rôle anti-inflammatoire local.[11, 145] Une étude met aussi en évidence une densité optique du pigment maculaire statistiquement plus élevée chez les personnes possédant au moins un allèle du gène protecteur (ε4).[146]

### 1.3.2. Le gène LIPC et le gène LPL

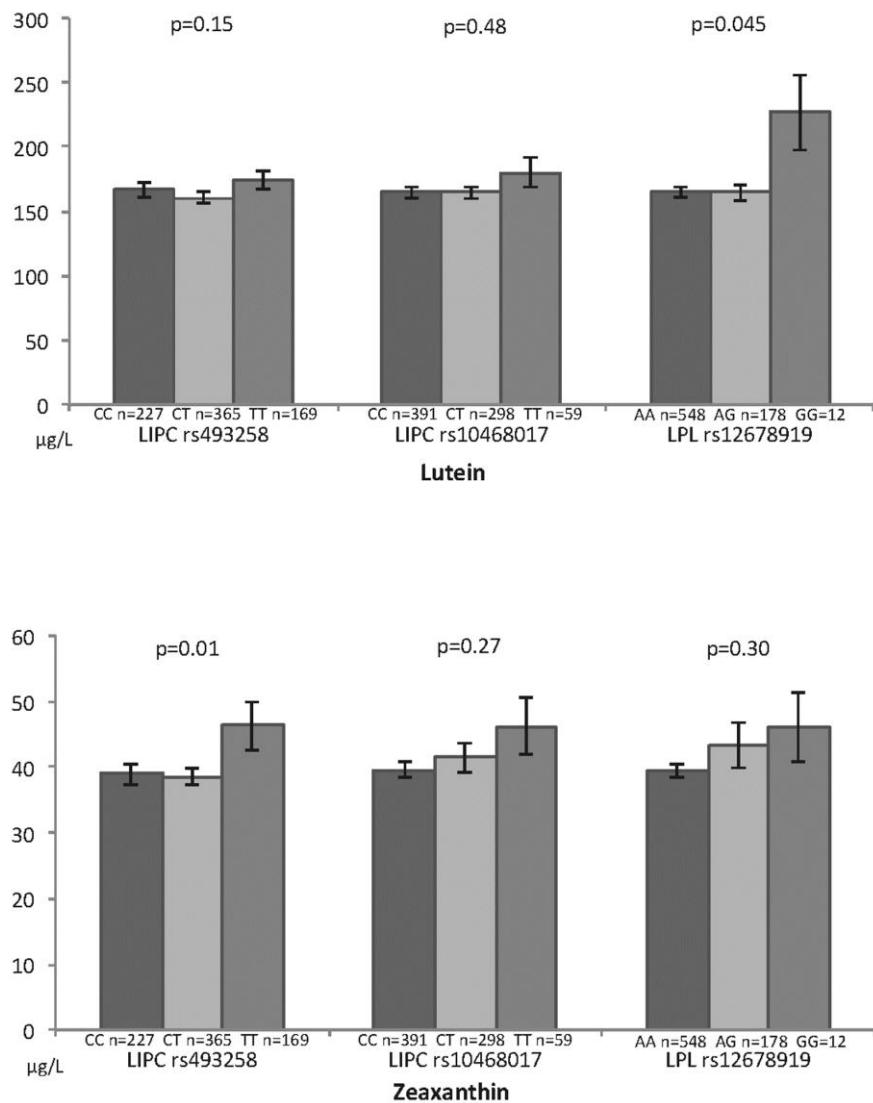
D'autres gènes impliqués dans le métabolisme des lipides, et plus particulièrement le métabolisme du cholestérol, seraient liés à la DMLA.

Différentes études ont montré le double rôle du HDL. Cette lipoprotéine de haute densité est responsable du transport du cholestérol vers le foie où il est éliminé, mais elle est également impliquée dans le transport de la lutéine et de la zéaxanthine, ces caroténoïdes antioxydants protecteurs de la rétine.[147]

Selon une étude récente de l'Inserm s'appuyant sur la cohorte Alienor (Merle *et al.*, 2013), au moins deux gènes liés au métabolisme du cholestérol seraient également impliqués dans la DMLA:

- Un variant du **gène LIPC** (lipase hépatique), lié à une réduction du risque de DMLA précoce et avancée et à une concentration plus élevée en zéaxanthine (**Figure 40**) ;
- Un variant du **gène LPL** (lipoprotéine lipase), associé à une augmentation du risque de DMLA précoce et à une concentration en lutéine moins élevée (**Figure 40**).

Ainsi, ces deux gènes ont un impact à la fois sur le métabolisme lipidique, sur le métabolisme et le transport de la lutéine et de la zéaxanthine et sur le risque de DMLA. [147, 148]



**Figure 40 : Lien entre les concentrations plasmatiques en lutéine et zéaxanthine et les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides (Merle *et al.*, 2013) [148]**

### 1.3.3. Autres gènes liés au métabolisme des lipides

D'autres gènes liés au métabolisme des lipides pourraient être en lien avec la DMLA.

Des liens entre la DMLA et des polymorphismes du gène **ABCA1** (ATP-binding cassette subfamily A member 1) et du gène **CETP** (cholesterol ester transfer protein) ont ainsi été retrouvés.[149]

Le **gène LRP6**, codant pour une protéine faisant partie des récepteurs au LDL cholestérol est également un bon candidat, mais les résultats ne sont pas significatifs.

Le **gène PON1** est aussi associé au métabolisme des lipides puisqu'il code pour une estérase associée aux LDL dans le plasma. Cette protéine protectrice joue un rôle dans la prévention de l'oxydation des lipoprotéines de basse densité. Les études à son sujet sont contradictoires quant au lien de certains polymorphismes avec la DMLA.[11]

## 1.4. Autres gènes potentiellement impliqués

De nombreux autres gènes potentiellement associés à la DMLA ont fait l'objet d'études.

Le gène **ABCA4** code pour la protéine ABCA4 (ATP-binding cassette, sub-family A, member 4) que l'on retrouve au niveau des photorécepteurs (bâtonnets) de la rétine. Des mutations de ce gène, qui est plus classiquement retrouvé dans la maladie de Stargardt, pourraient être associées à la DMLA atrophique.

Une étude publiée en 1997 avance une implication de ce gène dans 20% des DMLAs atrophiques.[148] Mais ces résultats sont controversés. L'analyse statistique ainsi que la validité du groupe témoin de cette étude sont remises en question.[11] Une étude de plus grande ampleur, réalisée en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest sur 1218 patients atteints de DMLA (et 1258 patients dans le groupe témoin) est parue en 2000. Deux variants du gène ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de DMLA. Le risque de DMLA est ainsi environ trois fois plus élevé chez les porteurs de la mutation Asp2177Asn et cinq fois plus élevé pour le variant nucléotidique Gly1961Glu du gène ABCA4.[150]

**Le gène de la fibuline 5** aurait une implication chez 1,7% des personnes souffrant de DMLA. L'étude en question n'a retrouvé cette mutation chez aucun des 429 patients témoins alors qu'elle était présente chez sept des 402 patients avec DMLA ( $p<0,01$ ).[150] Les fibulines sont des protéines extracellulaires présentes notamment au niveau des capillaires sanguins et des membranes épithéliales. La fibuline 5 joue un rôle important dans l'adhésion des cellules endothéliales ainsi que dans le développement et le remodelage vasculaire. Les gènes de la fibuline 3 et de la fibuline 6 sont également suspectés d'être impliqués chez certains patients atteints de DMLA et font l'objet d'études.[11]

**Le gène ELOVL4**, codant pour une protéine située dans les segments internes des photorécepteurs, pourrait aussi être impliqué. Une association à la DMLA exsudative a été significativement retrouvée avec le polymorphisme Met299Val de ce gène.[151] Cependant, d'autres études, à titre d'exemple une étude récente réalisée chez une population chinoise ( $n=262$ , dont 145 patients avec DMLA exsudative et 117 témoins), ne retrouvent pas de lien significatif. [139, 152]

**Le gène TLR4** (Toll-Like Receptor 4) est également un bon candidat. Il code pour une protéine jouant un rôle dans l'athérosclérose, les signaux pro-inflammatoires et le développement des phagosomes, mais également dans la phagocytose des segments externes des photorécepteurs par les cellules de l'épithélium rétinien. C'est le variant Asp299Gly qui est suspecté.[11]

**Le gène ERCC6** est quant à lui impliqué dans la réparation des lésions de l'ADN engendrées notamment par les rayons ultraviolets. Le polymorphisme Cys6350Gly de ce gène serait associé à une augmentation du risque. Un effet synergique a été observé lorsque ce polymorphisme à risque de ERCC6 était associé à un variant à risque de CFH.[11]

Deux variants du **gène CX3CRI** sont également plus fréquents chez les personnes atteintes de DMLA. Ce gène code pour un récepteur présent dans certaines cellules de l'immunité, mais aussi au niveau de la rétine et jouant un rôle dans le passage des leucocytes au travers de la paroi des vaisseaux.[11]

Certains polymorphismes du **gène de la Superoxyde dismutase de type 2 (SOD2)**, cette enzyme clé du système de défense contre les radicaux libres, seraient aussi liés au risque de DMLA.[11]

On citera rapidement d'autres gènes potentiellement impliqués, comme le **gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)** et son variant protecteur, le **gène VMD2** (Vitelliform Macular Dystrophy 2) ou encore le **gène de la cystatine 3 (CST3)**, protéine inhibitrice des protéases lysosomales.[11]

Les gènes de la **TIMP3** (Tissue inhibitor of metalloprotease 3), une enzyme impliquée dans la dégradation de la matrice extracellulaire, influencerait également le risque de DMLA.[153]

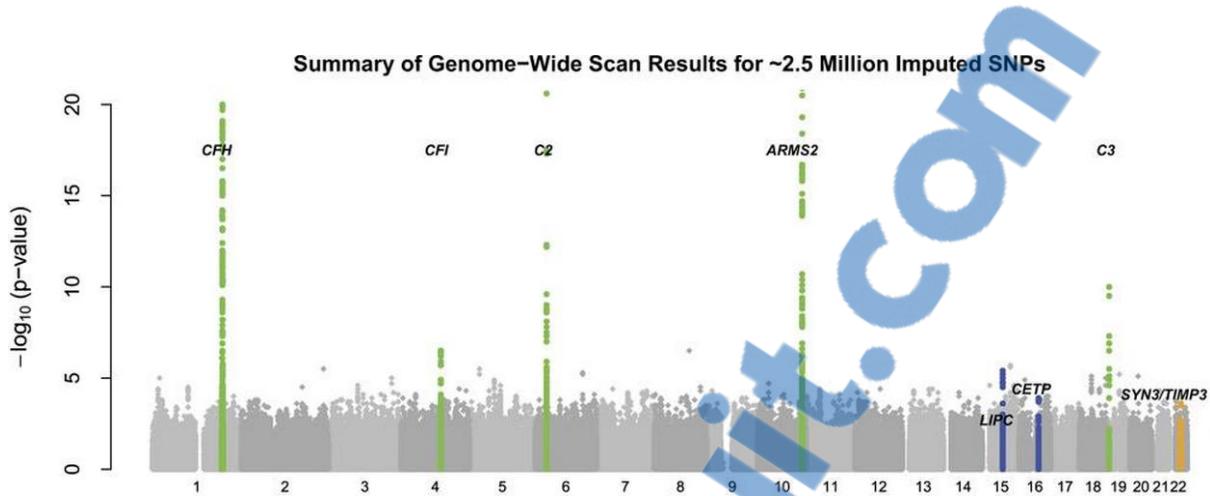
Une autre étude met en évidence le lien entre le gène codant pour le **VEGF** et la DMLA exsudative. Certains polymorphismes seraient fortement associés à la maladie.[154]

Cette liste non exhaustive donne surtout une information intéressante sur le nombre important des gènes suspectés dans la DMLA.

### 1.5. Conclusion sur la génétique de la DMLA

De nombreux gènes semblent avoir un lien avec la DMLA. Cependant, leur association avec la survenue ou la gravité de la maladie est très variable comme le montre la **Figure 41**, tirée d'une étude (Chen *et al.*, 2010) qui a examiné un nombre important de polymorphismes.

Ainsi, on ne retrouve une forte association avec le risque de DMLA que pour un nombre limité de gènes.



**Figure 41 : Analyse de l'association de certains gènes avec le risque de DMLA (Chen *et al.*, 2010)**

(Étude réalisée chez 2157 patients atteints de DMLA et 1150 patients dans le groupe de contrôle) [153]

Nous retiendrons principalement les polymorphismes à risque de CFH et HTRA1/ARMS2. D'autres gènes dont les protéines sont impliquées dans la cascade du complément semblent importants dans la DMLA (CFB/C2, C3) ainsi que certains gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol.

CFH, HTRA1/ARMS2 et C3 représenteraient d'ailleurs environ 76% du risque attributable aux gènes dans le développement de la DMLA. CFH est le gène à risque le plus fortement associé à la maladie, suivi de ARMS2. Le risque associé à la mutation de C3 vient ensuite, mais resterait un facteur moins important que le tabagisme.

Lorsqu'à l'analyse du risque de ces trois gènes (CFH, HTRA1/ARMS2 et C3), on ajoute les polymorphismes à risque des gènes CFB/C2, 86% du risque génétique serait évalué. Le risque de développer une DMLA tardive est inférieur à 1% chez les personnes ne possédant aucun allèle à risque pour l'ensemble de ces gènes.[124]

Un lien existerait également entre le gène à risque impliqué et la forme clinique de la maladie :

- **CFH** confère un risque supérieur d'atrophie géographique bilatérale ;
- **HTRA1/ARMS2** serait plutôt impliqué dans la bilatéralisation de la néovascularisation choroïdienne ;
- **C3** serait quant à lui surtout associé au risque d'atrophie géographique, mais avec un odds ratio moins important que CFH et HTRA1/ARMS2.[122]

**Ces informations sont très intéressantes dans la mesure où la différence de forme clinique en fonction de l'anomalie génétique implique probablement des mécanismes physiopathologiques prédominants différents. C'est ce lien qui ouvre la voie aux traitements personnalisés.**

Étant donné l'impact majeur que possèdent les gènes CFH et HTRA1/ARMS2 dans la DMLA, c'est potentiellement sur ces deux gènes que pourrait se baser aujourd'hui une prise en charge personnalisée.

## 2. Les tests génétiques

### 2.1. Les tests génétiques pour la DMLA

Plusieurs tests génétiques récents permettent d'évaluer le risque d'une personne vis-à-vis de la DMLA, chacun visant un nombre de gènes plus ou moins élevé.

La méthode utilisée pour le calcul du risque peut également varier d'un test à l'autre. Le Tableau 17 liste cinq de ces tests et reprend leurs particularités.

| <b>Test génétique / Société</b>  | <b>Marqueurs génétiques</b>   | <b>Échantillon</b>  | <b>Spécificités</b>  |
|----------------------------------|---|---|--|
| <b>Macula Risk ®</b><br>ArcticDx | CFH, CFI, C3, C2,<br>CFB, LIPC, ABCA1,<br>CETP, APOE,<br>Col8A1, TIMP3,<br>ARMS2* | Au niveau de la joue, à l'aide d'un écouvillon                        | Risque de progression vers une DMLA avancée  |
| <b>RetnaGene ®</b><br>Sequenom   | CFH/CFHR region,<br>C2, CFB, ARMS2, C3  | Au niveau de la joue, à l'aide d'un écouvillon ou prélèvement sanguin | Risque de DMLA néovasculaire   |
| <b>deCode</b>                    | CFH,<br>ARMS2/HTRA1, C2,<br>CFB, C3   | Au niveau de la joue, à l'aide d'un écouvillon                        | Ce test doit être prescrit par un médecin. Pour les personnes asiatiques, seul le gène ARMS2/HTRA1 est testé |
| <b>ARUP Laboratories</b>         | CFH, ARMS2  | Prélèvement sanguin   |  |
| <b>23andMe</b>                   | CFH, ARMS2, C2  | Echantillon de salive   | Ce test est vendu directement au grand public  |

**Tableau 17 : Cinq tests génétiques permettant d'évaluer le risque de DMLA [123][76]**

MaculaRisk® et Retnagene® sont les deux tests principalement utilisés dans les pays où de tels tests sont disponibles. Ces tests ne sont actuellement pas commercialisés en France.

Contrairement à certains autres tests directement accessibles au patient, les sociétés commercialisant MaculaRisk® et Retnagene® souhaitent qu'un professionnel médical soit impliqué à certaines étapes du test.[155]

Le test RetnaGene® est utilisé pour évaluer le risque de DMLA néovasculaire et vise 13 polymorphismes nucléotidiques au niveau des principaux gènes liés à la DMLA : CFH/CFHR region, C2, CFB, ARMS2 et C3. Il prend également en compte certains facteurs personnels et

environnementaux, comme le tabagisme. Le prélèvement est effectué au niveau de la joue, mais le test peut également être réalisé à partir d'un prélèvement sanguin.

Suite aux résultats obtenus, les patients sont classés en trois groupes selon le risque de DMLA exsudative : « faible », « moyen » ou élevé ». [123].

Nous décrirons ici plus spécifiquement le test génétique Macula Risk®, test pour lequel les informations sont actuellement plus accessibles.

**Macula Risk®** analyse 15 marqueurs génétiques sur 12 gènes associés à la DMLA (Tableau 18 : Informations génétiques fournies par le test Macula Risk® [76]). Il prend également en compte des facteurs de risque non génétiques, comme l'âge, l'IMC et les antécédents de tabagisme pour calculer le risque de progression vers une DMLA avancée (atrophie géographique ou néovascularisation choroïdienne) à 2 ans, 5 ans et 10 ans. Ce test est principalement indiqué pour les patients dont au moins un œil présente les symptômes de la pathologie. [76]

|  |               | Génotype                       |                 |                      |              |
|--|---------------|--------------------------------|-----------------|----------------------|--------------|
| Fonction biologique                      | Gène          | Polymorphisme nucléotidique    | Faible risque   | Risque intermédiaire | Risque élevé |
| Système du complément                    | <b>CFH</b>    | rs3766405/ rs412852 haplotypes | Tous les autres | CC/CT or CT/CT       | CC/CC        |
|  | <b>CFH</b>    | rs1048663                      | AA              | GA                   | GG           |
|  | <b>CFI</b>    | rs10033900                     | CC              | CT                   | TT           |
|  | <b>C3</b>     | rs2230199                      | CC              | CG                   | GG           |
|  | <b>C2</b>     | rs9332739                      | CC              | CG                   | GG           |
|  | <b>CFB</b>    | rs541862                       | GG              | AG                   | AA           |
| Métabolisme du cholestérol               | <b>LIPC</b>   | rs10468017                     | TT              | CT                   | CC           |
|  | <b>ABCA1</b>  | rs1883025                      | TT              | TC                   | CC           |
|  | <b>CETP</b>   | rs3764261                      | CC              | CA                   | AA           |
|  | <b>APOE</b>   | rs429358/rs7412 haplotypes     | CC/CC           | Tous les autres      | TT/TT        |
| Remodelage de la matrice extracellulaire | <b>Col8A1</b> | rs13095226                     | CC              | TC                   | TT           |
|  | <b>TIMP3</b>  | rs9621532                      | CC              | CA                   | AA           |
| Stress oxydant                           | <b>ARMS2*</b> | 372_815del443ins54             | NN              | ND                   | DD           |

\*N= Normal ; D=Deletion

Tableau 18 : Informations génétiques fournies par le test Macula Risk® [76]

Le prélèvement se fait au niveau de la joue à l'aide d'un écouvillon. En fonction des données génétiques obtenues par le test, un score est calculé pour le patient, qui permet de le classer dans l'un des cinq groupes de risque, le « groupe 5 » présentant le risque le plus élevé à 10 ans (Tableau 19 : Les cinq groupes de risque permettant de classer les patients suite aux résultats du test Macula Risk® [76]).[123]

| Groupe Macula Risk (MR) | Risque de progression à 10 ans |
|-------------------------|--------------------------------|
| MR1                     | 0 – 5%                         |
| MR2                     | 6 – 10%                        |
| MR3                     | 11 – 30%                       |
| MR4                     | 31 – 60%                       |
| MR5                     | 61 – 90%                       |

**Tableau 19 : Les cinq groupes de risque permettant de classer les patients suite aux résultats du test Macula Risk® [76]**

**Un examen clinique est essentiel pour obtenir le score.**

Les résultats sont fournis au patient sous forme de rapport, présenté en annexe (**Annexe 11 : Rapport fourni suite à l'analyse d'un échantillon avec le test de diagnostic Macula Risk®**).

D'après la société, le test a démontré une efficacité de prédiction avec, à 10 ans, une précision de 89,5% et une spécificité et une sensibilité supérieures à 80%. [76]

**A ce test diagnostic s'ajoute la partie pharmacogénétique de Macula Risk, appelée Vita Risk™.**

**Vita Risk™ est disponible en complément du test ou en tant que test indépendant et permet d'orienter la prescription de compléments alimentaires en fonction des allèles retrouvés pour deux gènes à risque : CFH et ARMS2 (Annexe 12 : Rapport fourni suite à l'analyse pharmacogénétique via Vita Risk).**

**Ceci constitue l'une des premières approches d'une prise en charge personnalisée.**

## 2.2. Pertinence de l'utilisation des tests génétiques : le modèle ACCE

Le modèle ACCE (Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility, Ethical/legal/social implications), proposé par le centre américain de contrôle et de prévention des maladies (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), permet de déterminer si l'utilisation d'un nouveau test génétique en clinique serait pertinente.

Ce modèle prend en compte :

- La **validité analytique** du test, c'est-à-dire sa précision d'un point de vue technique.

Ce critère ne semble pas poser de problème pour les tests génétiques destinés à déterminer le risque pour la DMLA puisque le génotypage est très précis. A ce niveau, c'est plus la manipulation des échantillons qui pourrait être source d'erreur.

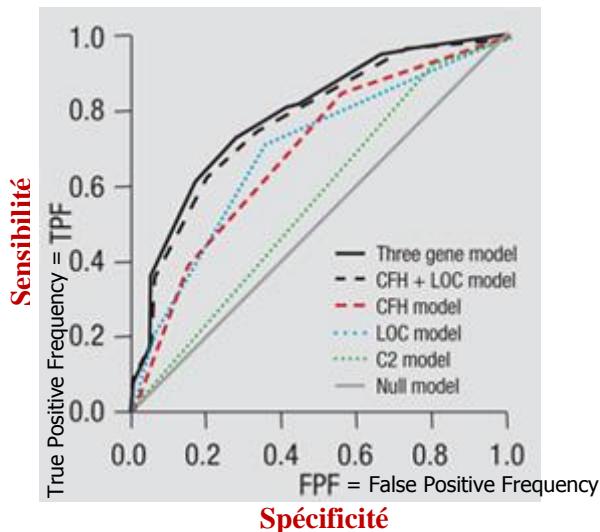
- La **validité clinique**, c'est-à-dire la performance du test (sensibilité et spécificité).

Pour déterminer la capacité du test à distinguer un risque génétique élevé d'un risque génétique faible, on peut relever les vrais positifs et les faux positifs afin d'obtenir une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic = Caractéristique de fonctionnement du récepteur) (**Figure 42** : Exemple de courbe ROC concernant un modèle pour un test destiné à évaluer le risque vis-à-vis de la DMLA [123]).

La capacité discriminante du test est ensuite évaluée en calculant l'aire sous la courbe. Par exemple, un test parfaitement discriminant donnerait une aire sous la courbe de 1, mais en général c'est une valeur supérieure à 0,75 qui est visée pour des tests destinés à rechercher un risque accru pour une maladie.

Les tests actuellement disponibles pour la DMLA prennent non seulement en compte des facteurs génétiques dans leur modèle, mais aussi des facteurs environnementaux et cliniques. Ainsi, des facteurs comme l'âge ou la présence de symptômes de MLA peuvent être pris en compte.

Des aires sous la courbe d'environ 0,8 ont pu être obtenues avec de tels modèles. Ces tests permettant l'évaluation du risque de DMLA ne se basent donc pas uniquement sur des critères génétiques. Ils apparaissent suffisamment précis et performants, et notamment chez des personnes que l'on sait déjà à plus haut risque en raison d'un âge avancé par exemple, ou de la présence de symptômes évocateurs d'une MLA.



**Figure 42 : Exemple de courbe ROC concernant un modèle pour un test destiné à évaluer le risque vis-à-vis de la DMLA [123]**

- **L'utilité clinique**, c'est-à-dire l'influence qu'auraient des résultats positifs de ces tests sur la prise en charge de la maladie.

Dans le cadre de la DMLA, cela pourrait par exemple permettre aux patients pour lesquels un risque élevé a été déterminé de consulter ou de s'autotester plus fréquemment. La connaissance du risque génétique peut également encourager le patient à prendre des mesures hygiéno-diététiques, comme l'arrêt du tabac, afin de limiter certains facteurs environnementaux.

Concernant l'éventualité d'une personnalisation de traitements, quelques études dont nous parlerons ont montré des différences de réponse selon le génotype, pour les gènes CFH et ARMS2 notamment, mais également pour CFI.

- Les implications **éthiques, juridiques et sociales** doivent aussi être prises en compte.[123]

## **Quel est le bilan sur la pertinence de l'utilisation de tels tests dans le cadre de la DMLA ?**

Sur le plan technique, le génotypage est très précis. Ces tests génétiques, permettant d'avoir un accès simple et rapide au génotype du patient.

**Mais ce génotypage n'a d'intérêt que s'il a un impact sur l'attitude thérapeutique. A ce niveau, il faut distinguer deux applications potentielles de ces tests génétiques : l'évaluation du risque et la personnalisation du traitement.**

Concernant l'utilisation de ces tests dans un **objectif d'évaluation du risque**, la validité clinique semble plutôt positive, même si d'autres facteurs non génétiques entrent en compte dans les modèles, rendant l'utilisation de ces tests plus appropriée chez certaines catégories de patients. Ainsi, le résultat sera plus précis chez des patients présentant un « haut risque » en raison de facteurs non génétiques comme l'âge ou l'existence de symptômes de MLA. La génétique seule serait insuffisante pour diagnostiquer la maladie, il s'agit ici plus d'une aide afin d'évaluer le risque de progression.

L'utilité clinique du test pour le patient semble donc relativement bonne, mais uniquement sur le plan de la prévention secondaire, afin de limiter le risque de progression chez les personnes présentant déjà des symptômes de MLA par exemple. En revanche, il semble beaucoup moins intéressant de proposer de tels tests d'évaluation du risque en population générale. Il est en effet indispensable de prendre en compte le fait que la DMLA n'est pas une maladie mendéllienne. Il existe une multitude de gènes impliqués, interagissant entre eux mais aussi avec des facteurs environnementaux. Un patient à faible risque génétique peut malgré tout développer une DMLA, et inversement chez les personnes à haut risque. A l'heure actuelle, pour beaucoup de patients, un examen clinique précis en dit bien plus sur le risque de développer une DMLA qu'un test génétique. L'utilisation en population générale de tels tests pourrait ainsi, dans le cadre de cette pathologie, représenter plusieurs inconvénients : le risque d'une mauvaise prise décision du patient suite au résultat du test, associé à un risque

psychologique pour le patient, tout en entraînant un surcoût de diagnostic. Les implications éthiques et sociales semblent donc ici relativement importantes.

L'académie d'ophtalmologie américaine va dans ce sens en recommandant d' « éviter l'usage systématique des tests génétiques dans des pathologies génétiquement complexes telle que la DMLA... jusqu'à ce que des stratégies bien définies de traitement ou de surveillance de la pathologie aient montré, dans un ou plusieurs essais cliniques publiés, un avantage pour des individus avec des génotypes spécifiques associés à la maladie. Pendant ce temps, les ophtalmologistes doivent confiner le génotypage de tels patients à des études de recherche ».[156]

Concernant l'utilisation de ces tests dans un **objectif de personnalisation du traitement**, la validité clinique du test est très élevée. En effet, l'objectif ici n'est plus de savoir si la personne a un risque de développer une DMLA, mais de connaître le statut génétique, pour des gènes ciblés, d'un patient que l'on sait atteint de DMLA. Dans ce cadre, le test semble également très utile cliniquement, puisque ces données pourraient permettre d'adapter le traitement afin qu'il soit le plus efficace possible pour le patient. En effet, les gènes liés au risque de DMLA sont engagés dans différentes fonctions biologiques et un polymorphisme génétique particulier va donc impliquer des mécanismes physiopathologiques préférentiels. C'est à ce niveau que le traitement peut être adapté.

Certains produits couramment utilisés dans la prévention ou le traitement de la DMLA peuvent, comme nous le verrons, être plus ou moins efficaces selon le génotype.

Certains traitements en développement sont même testés dans cette optique de personnalisation. [123, 157]

### 3. Nutrigénétique et pharmacogénétique de la DMLA

La génétique entrerait en jeu pour plusieurs types de traitements couramment utilisés chez les patients atteints de DMLA.

Le domaine de la nutrition n'échapperait pas à ces interactions avec le génotype et pourrait même être plus fortement lié à la génétique que des traitements médicamenteux comme les anti-VEGF.

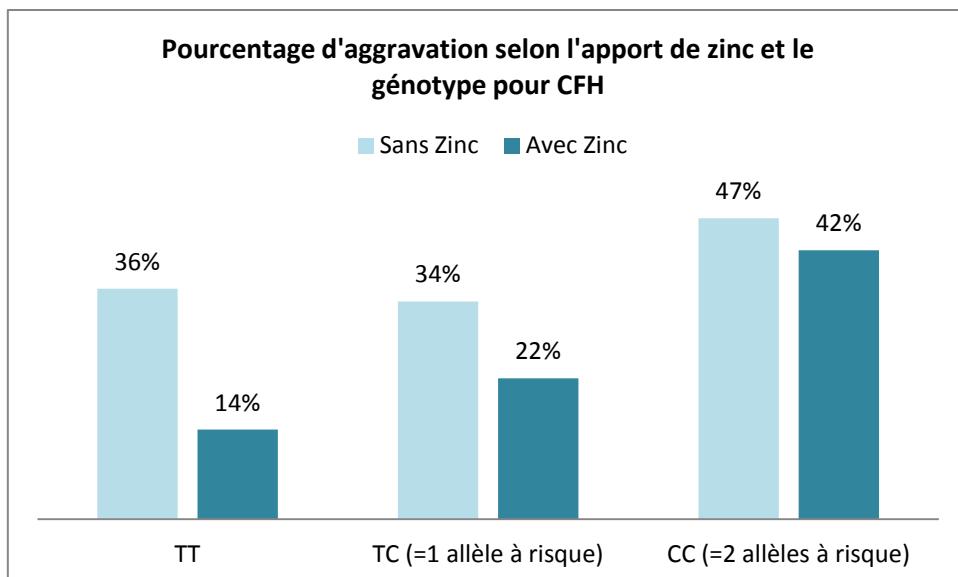
#### 3.1. Nutrigénétique

Utilisée dans le but de limiter l'évolution de la maladie, une supplémentation spécifique est couramment initiée chez les patients atteints de DMLA.

A ce niveau, il semble que l'effet bénéfique de certains nutriments dépende du « profil génétique » du patient.

Une première étude pharmacogénétique des données de l'AREDS (Klein *et al.*, 2008) émet l'hypothèse de l'impact du gène CFH sur la réponse au traitement par micronutriments (formule AREDS : zinc et vitamines antioxydantes).

L'impact du polymorphisme de ce gène CFH semble particulièrement important sur la supplémentation en zinc qui s'avère moins bénéfique chez les patients possédant des allèles à risque pour ce gène (Figure 43).[158]



**Figure 43 : Lien entre le polymorphisme du gène CFH et l'effet d'une supplémentation en zinc**

(Klein *et al.*, 2008) [158]

Nous avons vu que l'inflammation au niveau de la rétine jouait un rôle central dans la physiopathologie de la DMLA. Cette inflammation est médiée par le complément, et le facteur H est l'un des facteurs inhibiteurs.

Le zinc est nécessaire à l'activation de ce facteur H. Un apport en zinc ralentirait donc ici la progression de la DMLA en inhibant le complément via l'activation du facteur H.

Une telle supplémentation serait donc moins efficace chez les patients possédant la mutation du gène CFH et donc une protéine H non fonctionnelle. [11, 159]

Une analyse pharmacogénétique plus poussée des données de l'AREDS (AREDS rapport n°38, Chew *et al.*, 2014) cherchant à mettre en évidence l'impact des gènes CFH et HTRA1/ARMS2 n'a pourtant pas présenté de résultats significatifs.[160] Cependant, cette nouvelle analyse semble peu puissante puisque les 1237 patients de l'étude sont répartis dans un nombre de sous-groupes trop élevé, certains sous-groupes ne comportant même aucun patient.[161]

Une autre étude (Awh *et al.*, 2015) utilise les données de l'AREDS, cette fois-ci en établissant quatre sous-groupes en fonction des allèles à risque le plus fréquemment retrouvés parmi les 989 participants. On obtient donc au final 16 sous-groupes d'étude en fonction du type de supplémentation (Figure 44 : Design de l'étude de Carl Awh *et al*).

A titre d'exemple, les patients ne possédant aucun allèle à risque pour le gène CFH (*0CFH*) ou les patients avec 2 allèles à risque pour le gène ARMS2 (*2ARMS2*) étaient moins de 10 et ont donc été fusionnés aux groupes possédant un seul allèle à risque pour ces gènes (respectivement *1CFH* et *1ARMS2*).

Le Tableau 20 décrit les quatre groupes rassemblant les génotypes étudiés.

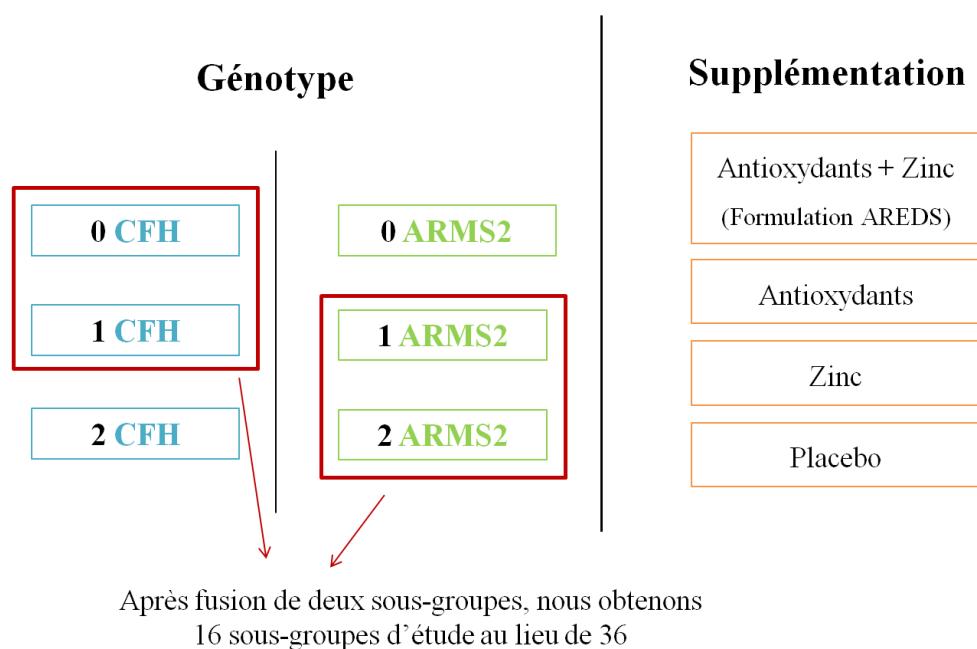


Figure 44 : Design de l'étude de Carl Awh *et al*.

| <b>Groupes d'étude</b>   | <b>Risque pour les deux gènes étudiés chez les patients de chaque groupe</b> | <b>Nombre de patients</b>   |
|--------------------------|--|---|
| <b>Groupe génotype 1</b> | CFH faible risque / ARMS2 faible risque                                      | 0 ou 1 allèle à risque pour CFH (=faible risque)<br>0 allèles à risque pour ARMS2 (=faible risque)      |
|                          |  | 280 patients  |
| <b>Groupe génotype 2</b> | CFH risque élevé / ARMS2 faible risque                                       | 2 allèle à risque pour CFH (=risque élevé)<br>0 allèle à risque pour ARMS2 (=faible risque)             |
|                          |  | 131 patients  |
| <b>Groupe génotype 3</b> | CFH faible risque / ARMS2 risque élevé                                       | 0 ou 1 allèle à risque pour CFH (=faible risque)<br>1 ou 2 allèles à risque pour ARMS2 (= risque élevé) |
|                          |  | 351 patients  |
| <b>Groupe génotype 4</b> | CFH risque élevé / ARMS2 risque élevé  | 2 allèles à risque pour CFH (=faible risque)<br>1 ou 2 allèles à risque pour ARMS2 (=faible risque)     |
|                          |  | 227 patients  |

**Tableau 20 : Les quatre groupes étudiés dans l'étude de Awh *et al.***

Les participants ont été sélectionnés parmi les patients de l'AREDS. Des patients caucasiens ont été choisis puisque c'est au sein de ce groupe que les gènes liés à la DMLA ont été le mieux étudiés.

Le stade de DMLA à l'entrée dans l'AREDS étant le facteur principal de la différence de progression de la maladie, seuls les patients avec une DMLA modérée (catégorie 3 de l'AREDS) ou avancée au niveau d'un seul œil (catégorie 4) ont pu participer à cette étude.

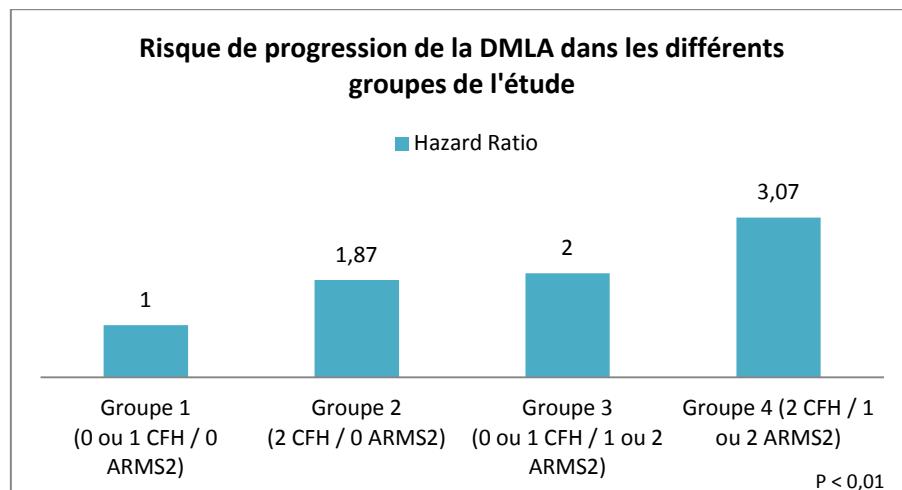
Les patients de l'étude ont reçu, pendant 7 ans :

- soit la formulation AREDS (15 mg de β-carotène + 500 mg de vitamine C + 400 UI de vitamine E + 80 mg de zinc),
- soit des antioxydants seuls (15 mg de β-carotène + 500 mg de vitamine C + 400 UI de vitamine E),
- soit du zinc seul (80 mg),
- soit un placebo.

On a observé chez ces patients la progression de leur DMLA sur les 7 années.

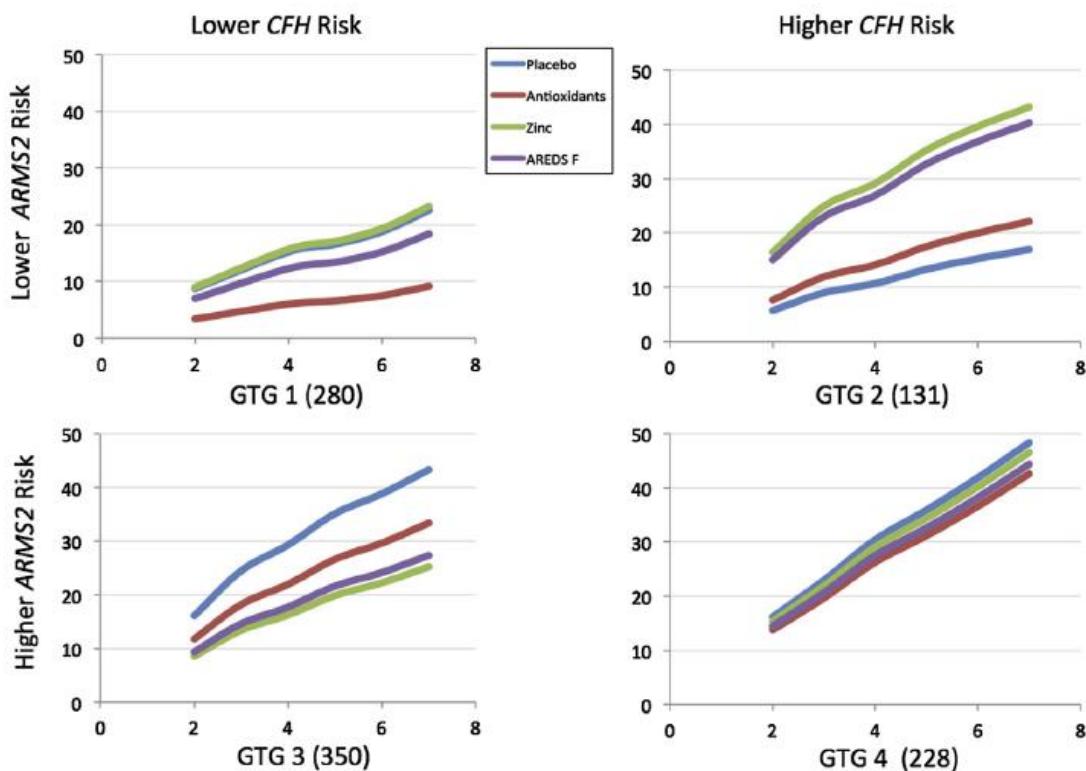
Cette nouvelle étude confirme tout d'abord le risque de progression de la DMLA associé à ces deux gènes comme le montre la **Figure 45**.

En effet, le risque de progression le plus élevé est retrouvé dans le groupe 4 (*2 CFH / 1 ou 2 ARMS 2*), puis dans le groupe 3 (*0 ou 1 CFH / 1 ou 2 ARMS 2*) et le groupe 2 (*2 CFH / 0 ARMS 2*).



**Figure 45 : Risque de progression de la DMLA selon le génotype pour les gènes CFH et ARMS2**  
(Awh *et al.*, 2015)

Elle met aussi en évidence une forte différence de réponse à la formulation AREDS (antioxydants + zinc) selon le génotype pour les gènes CFH et ARMS2 (Figure 46).



**Figure 46 : Taux de progression sur 7 ans vers une DMLA avancée dans les différents groupes de l'étude (Awh et al., 2015) [162]**

GTG= GenoType Group

AREDS F = Age-Related Eye Disease Study Formulation

Ainsi, on remarque que le risque de progression de la DMLA chez les patients possédant les allèles à risque pour CFH et aucun allèle à risque pour ARMS2 (Groupe 2 : 2 CFH / 0 ARMS2) est significativement différent selon le groupe de traitement auquel étaient assignés ces patients. On a retrouvé dans ce sous-groupe de patients traités par la formule AREDS 40,2% d'individus dont la DMLA a progressé vers une forme avancée, contre 17% chez les patients recevant le placebo, ce qui représente une augmentation du risque de 135%. Parallèlement, l'augmentation du risque était de 43,2% pour ces patients (2 CFH / 0 ARMS2) ayant été supplémentés en zinc uniquement. L'apport d'antioxydants seuls montre une légère tendance à l'augmentation de la progression chez ces patients, sans résultats significatifs. Il serait par conséquent recommandé de ne pas donner de compléments alimentaires contenant du zinc à ces patients.

Ce même type de recommandation peut être adressé aux patients à faible risque pour les deux gènes étudiés (Groupe 1 : 0 ou 1 CFH / 0 ARMS 2), puisque seul le traitement contenant uniquement des antioxydants diminue la progression.

A l'inverse, le zinc est bénéfique chez les patients du Groupe 3 (0 ou 1 CFH / 1 ou 2 ARMS 2) avec une progression de la DMLA moins prononcée chez les patients traités par zinc seul (25,2% de progression), ou par la formule AREDS contenant zinc et antioxydants (27,3%) par rapport aux patients prenant le placebo (43,3%).

Enfin, au sein du Groupe 4 (2 CFH / 1 ou 2 ARMS 2), aucun effet significatif n'est décelé pour les trois types de traitements comparativement au placebo. [161, 162]

**La formulation AREDS (antioxydants + zinc) semble donc être bénéfique dans seulement un groupe génétique de l'étude et ne pas avoir d'effet, ou même avoir un effet délétère dans les autres groupes.**

**La sélection pharmacogénétique d'une supplémentation en micronutriments serait donc intéressante afin d'éviter le zinc chez les patients présentant au moins un allèle à risque pour CFH. Chez les patients porteurs d'allèles à risque pour ARMS2, le zinc seul peut être intéressant même s'il y a peu de différences avec la formule AREDS.**

**Les auteurs de l'étude recommandent d'ailleurs de personnaliser la supplémentation selon ces résultats.**

**Le Tableau 21 résume les différentes recommandations d'adaptation de la supplémentation que nous pouvons tirer de cette étude.**

Il est indispensable de prendre en compte le fait que cette étude ait été réalisée sur des patients caucasiens ayant une DMLA modérée (catégorie 3 de l'AREDS) ou avancée dans un seul œil (catégorie 4 de l'AREDS). Ces recommandations seraient donc adressées à ce type de patients.

| Génotype            | <b>Eléments à prendre en compte avant de recommander des compléments alimentaires au patient atteint de DMLA</b>   |
|---------------------|--|
| <b>2 CFH</b>        | Une supplémentation en zinc et antioxydants n'apporterait pas de bénéfice  |
| <b>1 ou 2 ARMS2</b> |  |
| <b>0 ou 1 CFH</b>   | <u>Supplémentation recommandée :</u>   |
| <b>1 ou 2 ARMS2</b> | <b>Zinc seul</b><br><b>Ou Zinc + Antioxydants</b>  |
| <b>2 CFH</b>        | Une supplémentation en zinc et antioxydant n'apporte pas nécessairement un bénéfice, mais si une supplémentation est souhaitée, il est préférable de recommander des <b>antioxydants seuls</b> |
| <b>0 ARMS2</b>      |  |
| <b>0 ou 1 CFH</b>   | <u>Supplémentation recommandée :</u>   |
| <b>0 ARMS2</b>      | <b>Antioxydants seuls</b>  |

**Tableau 21 : Tableau présentant les éléments à prendre en compte pour le choix d'un complément alimentaire selon le génotype du patient (Awh *et al.*)**

(Recommandations pour un patient caucasien avec DMLA au stade 3 ou 4)

**La société ArcticDx commercialisant le test Macula Risk® et l'outil pharmacogénétique Vita Risk (non disponibles en France) reprend d'ailleurs ces recommandations pour conseiller les patients vis-à-vis d'une supplémentation. (Figure 47 : Recommandations de Vita Risk pour l'adaptation de la supplémentation selon le profil génétique du patient pour CFH et HTRA1/ARMS2)**

## Age-related Macular Degeneration (AMD) Supplement Selection Using Genetics

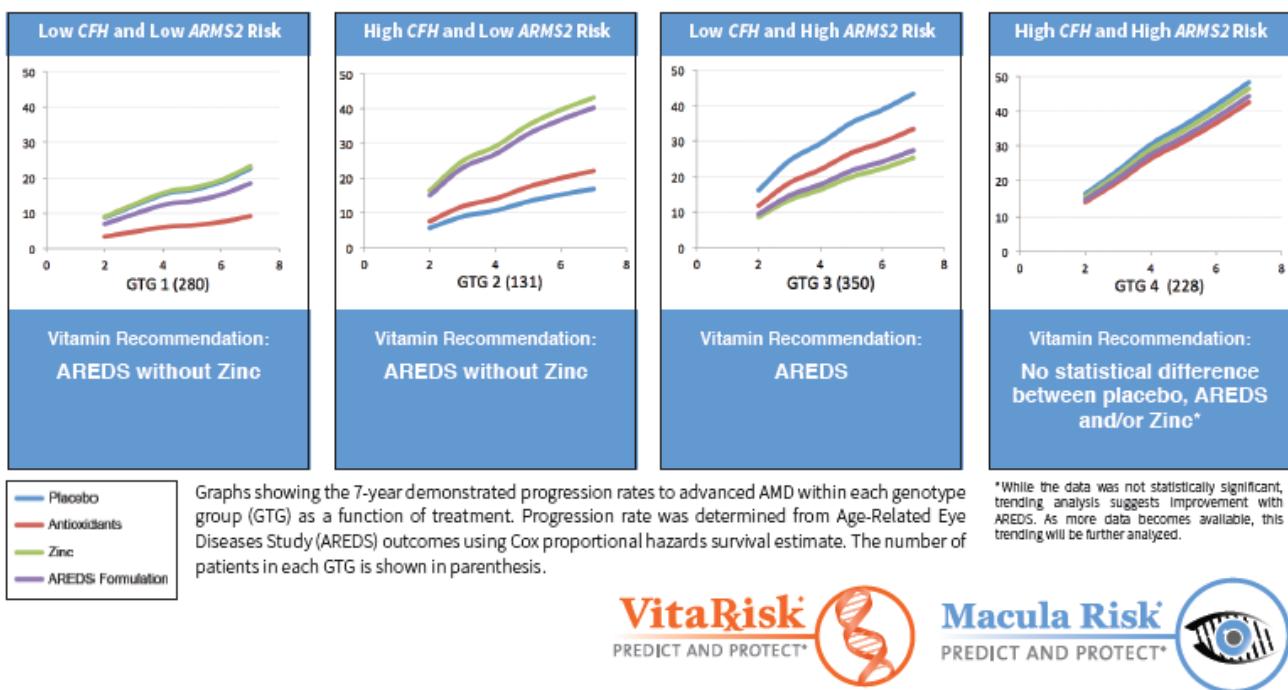


Figure modified from Awh C, Hawken S, Zanke B, Treatment Response to Antioxidants and Zinc Based on CFH and ARMS2 Genetic Risk Allele Number in the Age-Related Eye Disease Study. Ophthalmology, January 2015 Volume 122, Issue 1, Pages 162-169



**Figure 47 : Recommandations de Vita Risk pour l'adaptation de la supplémentation selon le profil génétique du patient pour CFH et HTA1/ARMS2**

(Source : Société ArcticDx)

**C'est la première fois que l'application d'un test génétique peut conduire à une telle adaptation de la prise en charge de la DMLA.**

**Il semblerait également que ce soit la première fois toutes pathologies confondues qu'un test génétique permette d'orienter une supplémentation nutritionnelle.**

D'autres études soulignent l'intérêt plus ou moins important d'une supplémentation selon les gènes du patient.

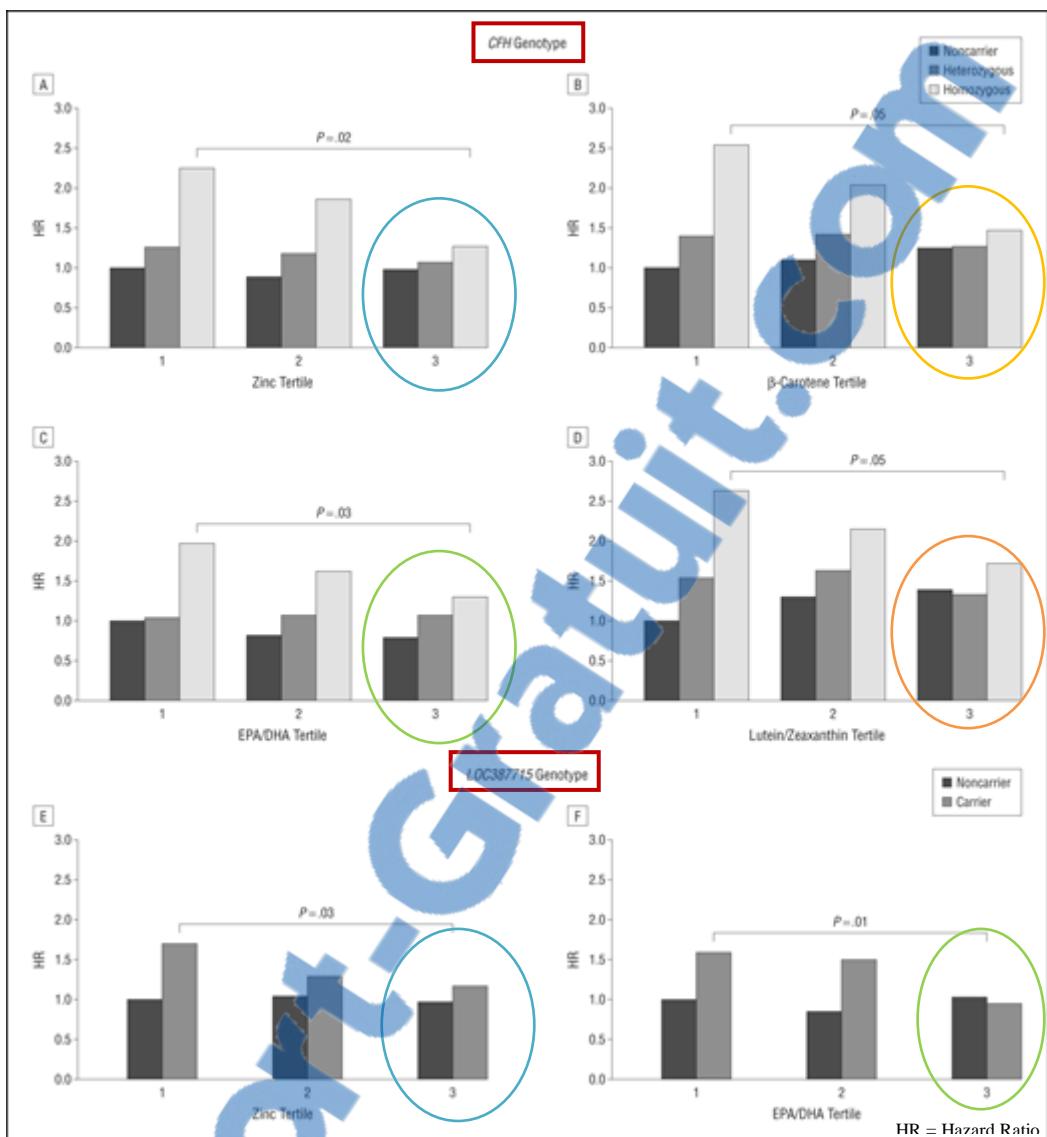
Une étude observationnelle (Ho *et al.*, 2011) étudie l'impact de l'alimentation chez 2167 personnes (de la cohorte de l'étude Rotterdam) à haut risque génétique de DMLA pour les variants à risque CFH et de ARMS2. Un apport alimentaire élevé en antioxydants, zinc et oméga-3 réduit le risque chez ces personnes à haut risque génétique.

Les résultats de l'étude supportent des associations entre le polymorphisme du gène CFH et les apports en zinc, bêta-carotène, lutéine, zéaxanthine et EPA/DHA, et entre le gène HTRA1/ARMS2 et les apports en zinc et EPA/DHA. La **Figure 48**, tirée de l'étude, montre les importantes réductions du risque chez les patients au risque génétique élevé et ayant une alimentation riche en certains nutriments.[163]

**Ces résultats peuvent sembler aller à l'inverse de ceux de l'étude de Awh *et al.***

**Cependant, il est important de prendre en compte le fait que l'étude Rotterdam est une étude observationnelle et prédictive, alors que l'étude du Dr Awh est une étude interventionnelle portant sur le traitement d'une maladie déclarée.**

**A des doses alimentaires, le zinc semble bénéfique à tous, indépendamment du statut génétique pour CFH. Les doses de zinc supranutritionnelles utilisées dans l'étude AREDS sur laquelle se base le Dr Awh ne seraient quant à elles bénéfiques qu'aux patients (avec DMLA de catégorie 3 ou 4) ne possédant pas d'allèles à risque pour CFH.**



**Figure 48 : Effet de l'apport alimentaire en certains nutriments sur le risque de développer une DMLA précoce selon le génotype pour CFH et HTRA1/ARMS2 (Ho *et al.*, 2011) [163]**

Une autre étude épidémiologique (Wang *et al.*, 2014) trouve des interactions entre le polymorphisme des gènes CFH et ARMS2 et les apports alimentaires en lutéine et zéaxanthine ( $P=0.0009$ ) et en poisson ( $P=0.05$ ) quant au risque de DMLA. Ainsi, pour les participants à haut risque génétique (c'est-à-dire, dans cette étude, au moins deux allèles à risque pour l'ensemble de ces deux gènes) et consommant le plus d'aliments riches en lutéine et zéaxanthine, on a observé une réduction du risque de DMLA précoce de plus de 20%. De même, la consommation hebdomadaire de poisson était associée à une diminution de 40% du

risque de DMLA avancée. De telles réductions de risque associées à ces facteurs alimentaires n'ont pas été retrouvées chez les personnes à « faible risque génétique » pour ces deux gènes. Cette étude n'a pas retrouvé d'interactions entre l'effet du bêta-carotène et de la vitamine C et le risque génétique des participants pour les gènes CFH et ARMS2.[164]

**L'action de la lutéine et de la zéaxanthine, à des doses nutritionnelles, semble donc encore plus bénéfique chez les personnes possédant les polymorphismes à risque pour CFH et HTA1/ARMS2.**

Une analyse secondaire des résultats de l'étude interventionnelle NAT2 (Nutritional AMD Treatment 2, Merle *et al.*, 2015) analyse l'influence du génotype des gènes CFH et ARMS2 sur la réponse à une supplémentation en DHA. Deux-cent-cinquante personnes présentant des lésions de MLA dans un œil et une DMLA néovasculaire dans le second œil ont participé à cette étude randomisée en double aveugle. Ces patients ont reçu soit une supplémentation en DHA (280 mg), EPA (90 mg) et vitamine E (2 mg), soit un placebo. L'évolution de l'œil présentant les symptômes de MLA a été observée.

Cette étude n'a pas retrouvé d'augmentation significative du risque de développer une DMLA exsudative dans le second œil chez les patients porteurs des allèles à risque pour CFH et ARMS2. En revanche, une interaction significative a été observée sur l'effet de la supplémentation en DHA selon le génotype. Ici, l'effet protecteur de la supplémentation en DHA était plus probant parmi les patients ne possédant aucun allèle à risque pour CFH. La survenue de DMLA exsudative dans le second œil était de 38,2% dans le groupe placebo contre 16,7% dans le groupe supplémenté en DHA ( $p = 0,008$ ).[165]

Le DHA réduit donc le risque principalement chez les non porteurs du polymorphisme à risque de CFH dans cette étude.

La perspective d'améliorer le rapport coût-efficacité pour le patient en ciblant uniquement certains génotypes est donc plutôt prometteuse.

Cependant, ces différents résultats sont le fruit d'études rétrospectives. De plus, ces études ne vont pas toutes dans le même sens et de nombreuses sources de biais existent, comme les petites tailles d'échantillons dans les différents sous-groupes d'une étude.

Afin de justifier l'utilisation de tests génétiques en pratique dans le but de personnaliser la supplémentation, des essais cliniques prospectifs seraient à envisager.

Bien que la réponse au traitement par compléments alimentaires semble liée aux gènes CFH et ARMS2, la personnalisation de la prise en charge nutritionnelle de la DMLA reste encore à ce jour plus un outil de recherche qu'une réelle option pour un usage systématique. [156, 166]

### **3.2. Traitements médicamenteux actuels de la DMLA et pharmacogénétique**

Pour certains des médicaments indiqués dans la DMLA exsudative, diverses études mettent en évidence des différences de réponse au traitement selon le polymorphisme de certains gènes.

Une première étude rétrospective (Brantley *et al.*, 2007) tente de repérer un lien potentiel entre le génotype de CFH et ARMS2 et les lésions néovasculaires chez 86 patients traités par bevacizumab (Avastin®). Dans cette étude, le génotype à risque de CFH (CC) est lié à des résultats inférieurs : l'acuité visuelle de ces patients a diminué, alors que celle des patients ne possédant aucun allèle à risque (TT) a globalement augmenté. L'acuité visuelle des patients hétérozygotes (TC) a quant à elle légèrement augmenté. Au total, 53,7% des patients ne possédant aucun allèle à risque pour (TT) ou hétérozygotes pour CFH (TC) ont obtenu une amélioration de leur acuité visuelle, contre seulement 10,5% des patients homozygotes pour l'allèle à risque (CC). En revanche, l'étude n'a pas trouvé de lien significatif entre le génotype de ARMS2 et la réponse au traitement.[167]



Une étude plus récente (Nischler *et al.*, 2011) retrouve ces différences de réponse au traitement par bevacizumab (Avastin®), avec des résultats inférieurs en termes d'acuité visuelle chez les patients possédant les allèles à risque pour CFH.[168]

Des résultats similaires sont retrouvés avec des injections de ranibizumab (Lucentis®). Une étude (Lee *et al.*, 2009) montre par exemple le besoin de renouveler plus fréquemment les injections intravitréennes chez les patients possédants les allèles à risque pour CFH. Sur les neuf mois de l'étude, le nombre d'injections a été décompté chez les 156 participants : une moyenne de 3,9 injections a été nécessaire chez les patients au génotype à risque CFH (CC) contre 3,3 injections pour les patients CFH TT (et 3,8 pour les hétérozygotes). Les patients homozygotes pour l'allèle à risque ont un risque significativement plus élevé de 37% d'avoir besoin d'injections supplémentaires de ranibizumab.[169] Cette hypothèse d'une moins bonne réponse au traitement des patients CFH CC est confortée par d'autres études. [170, 171]

Une autre étude (Teper *et al.*, 2010) analyse l'effet des différents variants des gènes CFH et ARMS2 sur l'effet du traitement par ranibizumab chez 90 patients et retrouve des améliorations significatives de l'acuité visuelle pour tous les génotypes, excepté pour les patients homozygotes pour l'allèle à risque de ARMS2. L'amélioration de l'acuité visuelle est aussi moins significative pour les homozygotes de l'allèle à risque de CFH que pour les autres génotypes de CFH.[172] Ces résultats concernant ARMS2 sont vérifiés dans une autre étude (Kitchens *et al.*, 2013) qui retrouve aussi plus de « non-répondeurs » parmi les participants au génotype TT pour ce gène.[173]

Une autre étude (Wickremasinghe *et al.*, 2011) met en évidence de meilleurs résultats des injections d'anti-VEGF (ranibizumab et/ou bevacizumab) chez les porteurs de l'allèle protecteur ε4 du gène APOE comparativement aux porteurs de l'allèle ε2.[174]

De même, une étude réalisée sur 397 patients avec DMLA exsudative (Smailhodzic *et al.*, 2012) a montré une plus faible réponse aux injections de ranibizumab (Lucentis®), en termes d'amélioration de l'acuité visuelle, chez les porteurs des allèles à risque pour CFH, ARMS2 et VEGFA. Les patients possédant les six allèles à risque pour ces trois gènes ont perdu en moyenne 10 lettres sur l'échelle ETDRS. Ces patients à « haut risque génétique » ont aussi dû débuter le traitement environ 10 ans plus tôt par rapport à ceux n'ayant aucun ou un seul allèle

à risque sur ces trois gènes.[175] L'effet de ces gènes est retrouvé dans une étude réalisée sur une population coréenne.[176]

D'autres études ne retrouvent pas ces liens entre génotype et réponse aux anti-VEGF. Ainsi, aucune différence significative n'a été relevée sur les patients de la cohorte CATT (Comparison of AMD Treatments Trials) concernant des polymorphismes des gènes CFH, ARMS2, HTRA1 et C3 (Hagstrom *et al.*, 2013).[177]

Récemment, une étude analyse chez 467 participants le lien entre la réponse au traitement par anti-VEGF et 68 SNPs (= Polymorphismes nucléotidiques) de gènes précédemment identifiés comme facteurs de risque ainsi qu'avec 43 SNPs de gènes codant pour la protéine VEGF et certains de ses récepteurs (VEGF R1 et R2). La réponse au traitement est évaluée par OCT (Tomographie par Cohérence Optique). Une association significative entre le polymorphisme rs17085262 du gène codant pour VEGFR2 et la réponse au traitement a été retrouvée. Ainsi, des odds ratio de 1,38 et 3,22 ont été respectivement déterminés pour les hétérozygotes et homozygotes pour cet allèle.[178]

Plusieurs études ont aussi étudié le lien potentiel entre le génotype (les gènes CFH et ARMS2 notamment) et la réponse au traitement par PDT (Thérapie photodynamique). Peu d'études ont retrouvé des associations. Une étude a mis en évidence de moins bons résultats de la PDT chez les patients au génotype CFH TT, c'est-à-dire chez ceux ne possédant pas d'allèle à risque pour ce gène.[179] Une autre étude a quant à elle retrouvé un lien entre deux polymorphismes du gène codant pour le VEGF et la réponse au traitement. [180, 181]

**Pour synthétiser, il semble que les traitements par anti-VEGF soient clairement moins efficaces chez les porteurs d'allèles à risque, pour le gène CFH notamment, mais aussi pour ARMS2 et APOE dans certaines études.**

**Cependant, il peut ici être difficile de faire la part des choses entre la mauvaise réponse au traitement de ces patients à risque ou l'évolution plus rapide de leur maladie indépendamment du traitement.**

**Il est probable qu'à l'avenir de nouvelles données viennent éclairer le sujet.**

### **3.3. Traitements médicamenteux en développement et pharmacogénétique**

La composante inflammatoire de la DMLA est à présent bien établie, et plusieurs molécules en développement visent le système du complément, ce qui laisse une place importante à la personnalisation des traitements. Certaines d'entre elles déjà en phase clinique sont même testées dans l'optique d'un traitement personnalisé de la DMLA.

Ce qui est particulièrement encourageant, c'est que certains de ces médicaments sont indiqués dans le traitement de la DMLA atrophique, forme qui ne possède à ce jour aucun traitement médicamenteux approuvé.

Ainsi, les laboratoires Roche développent le **lampalizumab**, traitement impliquant la pharmacogénétique.

Nous avons précédemment vu l'implication de l'inflammation dans la DMLA et le rôle de certaines protéines, comme le facteur H, régulant le système du complément.

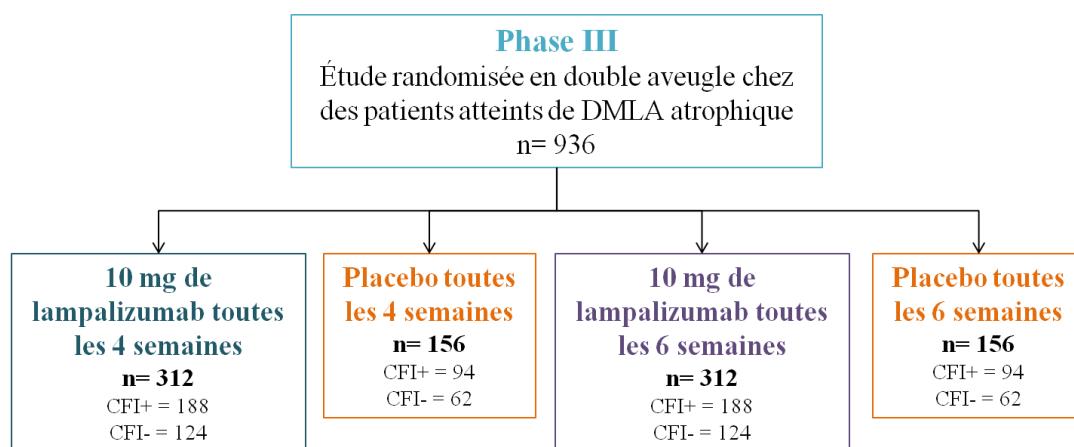
Le lampalizumab est quant à lui un inhibiteur du facteur D du complément. Le facteur D est impliqué dans l'activation de la voie alterne du complément. Le lampalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui va agir sur l'inflammation en inhibant le complément via le facteur D. Il est administré par injections intravitréennes.

Les études de phases III, actuellement en cours, vont permettre une évaluation de la sécurité et de l'efficacité du produit, mais également l'étude d'une éventuelle majoration de l'effet bénéfique du lampalizumab chez les patients possédant un biomarqueur génétique particulier : une mutation du gène codant pour le facteur I du complément. Le facteur I est un autre régulateur de la voie alterne du complément.

Cette phase III se base sur les résultats de l'étude de phase II « MAHALO » qui a non seulement montré une réduction de 20% de la progression des lésions atrophiques par rapport au placebo après 18 mois de traitement, mais également souligné un taux de diminution de la progression important (de 44%) pour la sous-population possédant le biomarqueur génétique du facteur I du complément (CFI). Le traitement aurait eu un effet uniquement chez les porteurs de cette mutation du gène codant pour le CFI.

57% des participants de l'étude avaient au moins un allèle à risque pour le gène CFI. On remarque également lors de cette étude une progression plus importante chez les individus à risque pour CFI, même au sein du sous-groupe recevant le placebo.

Ces études de phase III (études « Chroma » et « Spectri »), randomisées et en double aveugle, vont donc comparer à un placebo les administrations de lampalizumab toutes les quatre ou six semaines en injections intravitréennes. Le statut des 936 participants à l'étude vis-à-vis du biomarqueur génétique CFI est pris en compte (Figure 49 : Design des études de phase III du lampalizumab, prenant en compte le statut des patients vis-à-vis du biomarqueur génétique CFI [13]).



**Figure 49 : Design des études de phase III du lampalizumab, prenant en compte le statut des patients vis-à-vis du biomarqueur génétique CFI [13]**

L'analyse de ce biomarqueur va être approfondie au cours de cette phase III, mais cette mutation de CFI semble clairement affecter la réponse au traitement. [13, 182]

**Cet exemple de médicament actuellement en phase clinique dans le traitement de la DMLA atrophique souligne l'intérêt croissant de la recherche d'éventuels biomarqueurs génétiques, qui est maintenant partie intégrante du développement de certains médicaments.**

D'autres médicaments en développement visent l'inhibition du système du complément.

Les anti-C5, par exemple, vont inhiber l'activation terminale du complément, ce qui pourrait donc compenser le freinage de la voie alterne du complément chez les patients possédant la mutation du gène CFH.

Dans ce domaine, le laboratoire de biopharmaceutique Ophthotech développe **Zimura®**, un anti facteur C5, qui va entrer en phase clinique II/III. Son efficacité va être testée sur la forme sèche de la DMLA.[183]

Le laboratoire de biotechnologie Alexion teste quant à lui **l'eculizumab**, un anticorps monoclonal humanisé anti-C5, dans la DMLA atrophique. La phase II n'a cependant pas mis en évidence de différences d'évolution du volume des drusen ou de la taille de la lésion entre le groupe traité et le groupe témoin.[13, 44] Mais ce résultat paraît normal dans la mesure où un anticorps anti-C5 agit sur la composante inflammatoire de la maladie et non sur la composante lipidique.

Le **LFG316** est un autre anti-C5, développé par Novartis. Il est actuellement en phase II clinique.

Le laboratoire Alcon développe quant à lui un anti-C3, « **POT-4** » aussi appelé AL-78898A, qui a la particularité de former un gel lorsqu'il est injecté dans le vitré.[44]

### 3.4. Autre approche personnalisée d'avenir : la thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire pourrait améliorer la vision des patients souffrant de DMLA.

Récemment, quelques patients atteints de DMLA ont reçu des greffes de cellules dans le cadre d'essais cliniques.[184, 185]

D'autres patients pourraient, à l'avenir, bénéficier de telles greffes de cellules spécialisées : épithélium pigmentaire rétinien ou photorécepteurs, ou alors de cellules souches. La thérapie cellulaire permet ainsi de remplacer les cellules, et l'activité de ces nouvelles cellules pourrait même stopper le processus de dégénérescence. Le but est ici de traiter le patient de façon durable, grâce à une administration unique de cellules.

Le choix des cellules souches dépend de l'indication de la thérapie cellulaire. Des cellules souches embryonnaires peuvent être utilisées dans la DMLA puisqu'elles se différencient spontanément en cellules de la rétine. Les cellules souches embryonnaires sont prélevées sur des embryons de 5 à 7 jours.

Ainsi, Ocata Therapeutics, une société de biotechnologie américaine, teste des cellules souches embryonnaires humaines différencierées en cellules de la rétine dans le traitement de la DMLA atrophique. Les essais de phase I et II sont en cours, avec des premiers résultats positifs, bien que modérés. De même, le laboratoire Pfizer s'associe aux équipes du « London Project to Cure Blindness » pour mettre au point des injections de cellules rétiniennes développées à partir de cellules souches embryonnaires. L'Inserm a également mis au point un procédé afin d'obtenir des précurseurs de photorécepteurs et de cellules d'épithélium pigmentaire matures pour des essais précliniques.

D'autres produits de thérapie cellulaire sont en cours de développement.

On peut citer CNTO 2476 (Janssen Biotech), qui correspond à des cellules dérivées du tissu ombilical humain.[44]

La société Advanced Cell Technology développe quant à elle des cellules souches embryonnaires humaines (hESCs, human embryonic stem cells) dans la DMLA sèche et la maladie de Stargardt.[44]

Les cellules sont administrées par injections sous-rétiniennes.[44]

Outre les cellules embryonnaires, d'autres cellules souches pluripotentes peuvent être utilisées. Des cellules peuvent être prélevées chez des adultes et reprogrammées en cellules pluripotentes par génie génétique : ce sont des cellules souches pluripotentes induites (IPS, Induced Pluripotent Stem cells). Cependant, ce type de cellules est peu utilisé en thérapie cellulaire car la reprogrammation pourrait poser des problèmes de sécurité, relatif à la tolérance immunitaire notamment. Un essai clinique a néanmoins débuté en 2013 au Japon sur une dizaine de patients pour évaluer la sécurité d'une implantation de cellules IPS dans le traitement de la DMLA exsudative. Les cellules souches sont, dans cet essai, prélevées sur le patient lui-même, ce qui permet d'éviter des rejets. Ces cellules sont alors qualifiées d'autologues. Elles sont ensuite reprogrammées puis redifférencierées en cellules de la rétine avant d'être réinjectées aux patients. [5, 186]

## **4. DMLA, tests génétiques et médecine personnalisée : l'avis d'ophtalmologistes**

On désigne souvent la médecine personnalisée comme étant une « médecine d'avenir », mais qu'en pensent les ophtalmologistes ? Seraient-ils prêts, par exemple, à proposer des tests génétiques aux patients et à adapter le traitement en fonction des résultats obtenus ?

C'est l'objet d'une partie du questionnaire qui a été proposé à plusieurs ophtalmologistes lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques en mars 2015.

### **Questionnaire proposé aux ophtalmologistes lors des JRO**

**(Le questionnaire complet se trouve en Annexe 10)**

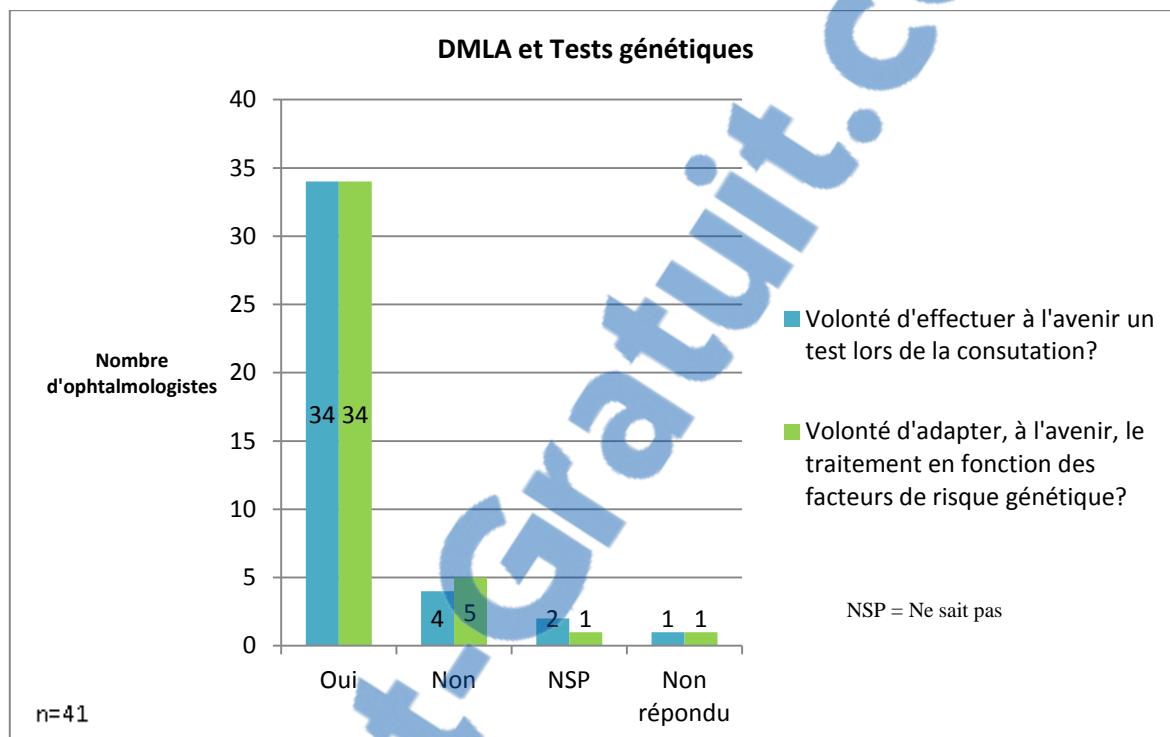
*Rappels sur la méthodologie de l'enquête : L'étude a été menée auprès de 41 ophtalmologistes, exerçant en France (environ 26 départements représentés) ou en Belgique, lors des Journées de Réflexions Ophtalmologiques (JRO) les 13 et 14 mars 2015 à Paris. Un questionnaire leur a été proposé.*

**Objectifs de l'enquête :** Ce questionnaire avait plusieurs objectifs, les résultats impactent donc différentes parties de cette thèse.

Dans cette partie, deux questions étaient posées :

- Seriez-vous prêt, à l'avenir, à effectuer un test rapide lors de la consultation afin de connaître le risque génétique de vos patients vis-à-vis de la DMLA ?
  
- Seriez-vous prêt à adapter le traitement du patient en fonction de ses facteurs de risque génétique ?

La majorité des ophtalmologistes (**85%**, (95%IC : 0,71-0,93)) serait favorable à la réalisation, au cabinet, d'un test génétique ainsi qu'à l'adaptation du traitement en fonction des facteurs de risque génétique du patient (Figure 50).



**Figure 50 : L'avis d'ophtalmologistes sur l'éventuelle utilisation de tests génétiques chez les patients atteints de DMLA**

Une petite proportion des ophtalmologues n'y est pas favorable ou est hésitante, souvent pour des raisons éthiques ou de manque de temps lors des consultations. Une autre raison a été évoquée lors de l'étude : **la connaissance des antécédents familiaux éclaire déjà amplement sur les facteurs de risque génétique du patient.**

**Cette réponse met en évidence la confusion entre la mesure d'un risque potentiel et les éléments que l'on doit connaître pour mettre en place une médecine personnalisée. Par exemple, si l'on sait qu'un antécédent du patient a une DMLA, cela informe uniquement sur la prédisposition génétique, mais n'éclaire en rien sur le traitement à privilégier selon les gènes impliqués.**

Même si globalement ces résultats paraissent très en faveur des tests génétiques et de la personnalisation des traitements de la DMLA, il ne faut pas oublier que, dans d'autres pathologies, certains tests existants permettant d'améliorer la prise en charge sont au final peu utilisés dans la pratique. Par exemple, en dehors du domaine de la génétique, le Test de Diagnostic Rapide (TDR) des angines à Streptocoque du groupe A, permettant de décider de la prise en charge par un antibiotique d'une angine est insuffisamment utilisé en pratique.[187]

#### Qu'en est-il aujourd'hui de l'utilisation de tels tests génétiques en Europe ?

L'enquête précédemment citée, réalisée à l'échelle européenne sur 216 ophtalmologistes met en évidence une utilisation rare des tests génétiques dans les pays de l'étude (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Belgique et Portugal). 4% des patients sont testés, tous stades de DMLA confondus.[94]

Bien que de nombreux gènes montrent un lien avec le risque de DMLA, seule une partie d'entre eux, notamment CFH et ARMS2, semble avoir une influence importante sur la maladie ou sur les différences de réponse aux traitements. Et même s'il est clair que nous manquons encore de données sur la conjonction entre génotype, traitement et évolution de la maladie, la DMLA est peut-être l'une des pathologies les plus avancées dans le domaine des études pharmacogénétiques. Il est probable que le développement de cette approche conduise très bientôt à la mise en place de traitements personnalisés.

Cependant, n'oublions pas qu'en parallèle des traitements personnalisés de nombreuses autres pistes sont explorées afin de sonder l'ensemble des solutions qui pourraient améliorer la prise en charge des patients.

Plusieurs axes de recherche semblent se dessiner, nous en présenterons ici quelques uns.

Mais il est probable, pour certains de ces traitements, qu'une analyse pharmacogénétique doive être réalisée ultérieurement car plus le nombre d'axes thérapeutiques sera élevé, plus le choix du bon traitement pour un patient donné sera important.

Pour la DMLA exsudative tout d'abord, de nouvelles molécules agissant sur les néovaisseaux pourraient être commercialisées. Des associations de traitements sont également testées.

Dans la DMLA de type humide, les néovaisseaux sont principalement constitués de cellules endothéliales et de péricytes. Le VEGF est responsable de la prolifération des cellules endothéliales. Le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor, Facteur de croissance dérivé des plaquettes) va quant à lui permettre de stabiliser les néovaisseaux en se liant à son récepteur sur les péricytes. Le PDGF est également responsable du recrutement des péricytes, ce qui protège les néovaisseaux. **Fovista®** est un médicament anti-PDGF développé par le laboratoire Ophthotech, actuellement en étude clinique de phase III.

Ce médicament, administré en injections intravitréennes, empêche le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) de se lier à son récepteur sur les péricytes. De ce fait, les péricytes ne sont plus maintenues sur les néovaisseaux, ce qui rend ces vaisseaux beaucoup plus vulnérables aux effets des anti-VEGF.



La phase IIb est terminée et a permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité du produit chez les patients atteints de DMLA humide, en association avec un anti-VEGF (Lucentis®). Cette association entre Fovista® et Lucentis® a montré des résultats significativement supérieurs à ceux du Lucentis® en monothérapie en termes d'évolution de l'acuité visuelle, avec un effet bénéfique supérieur de 62% chez les patients ayant reçu les injections de Fovista® en plus du Lucentis®. [44, 188]

Une autre molécule à l'essai : le **DARPin** (Designed Ankyrin Repeat Proteins), produit par génie génétique, pourrait traiter la forme humide. Cette molécule vise le VEGF-A. Des études sont en cours afin d'évaluer la valeur ajoutée de ce nouveau produit par rapport aux anti-VEGF classiques.[44]

Un traitement topique par gouttes oculaires pourrait également être envisagé. Ce type d'administration permettrait d'éviter tous les risques liés aux injections intravitréennes. Ainsi, le laboratoire Ohr Pharmaceuticals teste des gouttes intraoculaires de **lactate de squalamine** permettant d'inhiber l'angiogénèse, actuellement en phase II clinique.[44]

De nombreuses pistes d'avenir sont également à l'étude dans la DMLA atrophique.

Outre les médicaments visant des composants de la cascade du complément, certains produits en développement utilisent d'autres mécanismes d'action.

Ainsi, des médicaments visent la réduction des toxines, comme **GSK933776**, un anticorps monoclonal qui va permettre de diminuer la formation des dépôts  $\beta$ -amyloïdes.[44]

D'autres produits vont tenter de prévenir la rupture de la membrane de Bruch en augmentant le flux sanguin dans la choroïde (MC-1101 de la société Macuclear), de piéger les aldéhydes toxiques (Aldexa) ou encore de prévenir le déclin des photorécepteurs ou de l'épithélium pigmentaire en « ralentissant » leur activité.[44]

La thérapie génique est également à l'étude et permettrait l'insertion d'un gène à action thérapeutique. L'**Annexe 13** présente plus en détails cet axe thérapeutique.

Enfin, à des stades avancés de la maladie, d'autres stratégies sont à l'essai. Les rétines artificielles permettent par exemple d'offrir une vision en contournant les photorécepteurs défectueux. Les prothèses rétiennes sont présentées en **Annexe 14**.

En Juillet 2015, la première implantation de prothèses rétiennes chez un patient souffrant de DMLA atrophique, à l'hôpital Manchester Royal Eye au Royaume-Uni, signe le début du premier essai chez ce type de patients. Cette étude va permettre d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif chez les personnes atteintes de DMLA sèche, à un stade avancé entraînant un état de cécité légale.

De même, l'optogénétique permettrait de restaurer la vision en contournant les photorécepteurs altérés, par l'expression d'une protéine photosensible dans les neurones de la rétine. L'ADN codant pour cette protéine sensible à la lumière serait introduit, par un vecteur viral, dans les cellules neuronales pour que la protéine y soit exprimée. Les premiers essais chez l'animal sont concluants.[189]

Quoiqu'il en soit, il est probable qu'à l'avenir le traitement de la DMLA repose sur des traitements combinés afin d'agir sur plusieurs cibles.[6] Pour la DMLA atrophique, le but est non seulement de stopper la maladie, mais également de régénérer les photorécepteurs altérés et de restaurer la vision.[44] Le choix du traitement pourra également se faire en fonction des gènes impliqués et donc des mécanismes physiopathologiques préférentiels chez un patient donné.



## CONCLUSION

Autrefois considérée comme « dégénérescence maculaire sénile » ne justifiant alors même pas d'un traitement, la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age est désormais considérée comme une vraie pathologie qui mérite d'être prise en charge avec, à la clé, une amélioration réelle de la vision.

Cette prise en charge est d'autant plus justifiée que si l'espérance de vie a fortement progressé grâce à la médecine, l'enjeu aujourd'hui est que cette prolongation de la vie se fasse avec une bonne qualité de vie, alliant santé et autonomie, ce que la DMLA rend impossible.

Si la forme exsudative de la maladie peut aujourd'hui, dans une certaine mesure, être contenue grâce aux traitements par anti-VEGF, on reste encore démunis face à la forme atrophique. Seule la prévention par une supplémentation en certains nutriments peut alors être envisagée pour freiner la progression de la maladie. Si des ophtalmologistes prennent dès aujourd'hui parfois en considération certaines caractéristiques du patient pour adapter la supplémentation, c'est dans un avenir proche qu'une véritable médecine personnalisée pourrait voir le jour pour le traitement de la DMLA.

Les progrès en termes de prise en charge de cette maladie multifactorielle viennent en particulier d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques et de leurs liens avec les caractéristiques génétiques du patient. On devrait parler aujourd'hui non plus de la DMLA mais, comme le fait la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), des DMLAs.[11] Une même manifestation clinique de la DMLA peut en effet recouvrir des mécanismes physiopathologiques différents, selon le patrimoine génétique. C'est à partir de ce constat qu'une personnalisation des traitements des DMLAs peut être étudiée.

La prise en charge personnalisée passera alors, au-delà du simple traitement symptomatique qui restera probablement toujours valable, par une correction du déficit ou l'apport d'une molécule contournant le déficit. Cette approche est, par essence, beaucoup plus complexe mais l'exemple de la supplémentation en zinc montre bien qu'un même apport peut, en fonction du dysfonctionnement sous-jacent induit par le patrimoine génétique, être extrêmement bénéfique ou potentiellement délétère.

Les outils de cette médecine personnalisée se mettent en place. Des tests génétiques sont désormais disponibles et, parallèlement, certains médicaments actuellement en fin de développement sont testés en prenant en compte les caractéristiques de sous-populations de patients. Les premiers résultats obtenus montrent des différences fondamentales en termes d'efficacité, selon le patrimoine génétique du patient.

Cette individualisation des traitements dans le cadre de la DMLA n'est bien sûr qu'une illustration de la nouvelle révolution que la médecine est en train de vivre.

Un article récent affirme que les dix médicaments les plus vendus aux États-Unis ne seraient en fait utiles qu'à une très faible proportion de patients. Ainsi, pour les statines, seul un patient sur cinquante y trouverait un réel bénéfice.[190] A l'inverse, certains médicaments pourraient même être dangereux, dans certains groupes ethniques chez lesquels il n'y a pas eu d'essais cliniques par exemple.[190]

Une médecine personnalisée offrirait donc un nouvel espoir, celui de considérer le patient et ses particularités plutôt qu'une pathologie et son traitement classique. L'espoir aussi de thérapies ciblées augmentant les chances de guérison ou diminuant les effets secondaires avec, à la clé, une amélioration du rapport coût-efficacité des traitements thérapeutiques.

Cette utilisation de la génétique dans le but de personnaliser le traitement de la DMLA lorsque la maladie est déclarée est à distinguer de l'objectif de prévention primaire. Il faut prendre en compte le fait que la DMLA n'est pas une maladie mendéienne. Il existe une multitude de gènes impliqués, interagissant entre eux ainsi qu'avec des facteurs environnementaux. Le classique lien de causalité direct entre le gène et la pathologie n'est pas applicable ici. Un patient à faible risque génétique peut malgré tout développer une DMLA, et inversement un patient à haut risque génétique peut ne jamais déclarer la maladie. Le résultat de ces tests peut donc aussi bien faussement rassurer qu'inquiéter inutilement.

Si la génétique de la DMLA ne permet pas de détecter précisément le risque de survenue de la maladie en population générale, la personnalisation des traitements est quant à elle une réalité, avec un passage au concret de plus en plus proche.

## **ANNEXES**



## ANNEXE 1 : ÉCHELLE EDTRS

Source : Recommandations de bonne pratique de la HAS, « Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique » [10]

Exemple d'un des modèles d'échelle EDTRS



## **ANNEXE 2 : ÉCHELLE DE PARINAUD**

*Source : <http://www.chups.jussieu.fr/>*

## ANNEXE 3 : UTILISATION DE LA GRILLE D'AMSLER ET SYMPTÔMES EVOCATEURS DE LA DMLA

Test en ligne, sur le site : <http://www.dmlainfo.fr/>

### Comment utiliser la grille d'Amsler :

Utilisez la grille d'Amsler téléchargée sur la page du « Test d'auto-surveillance » de DMLA info

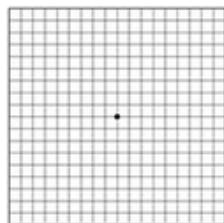


Garder vos lunettes ou vos lentilles de lecture ou pour la vision de près. Se placer à une distance de 35-40 cm de la grille

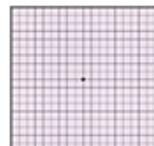


Se cacher l'**oeil DROIT** et regarder avec l'autre le centre de la grille

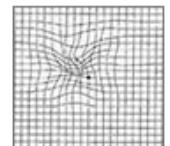
**Vision normale**  
(la grille est non déformée)



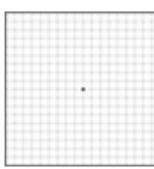
**Symptômes potentiellement évocateurs de la DLMA**



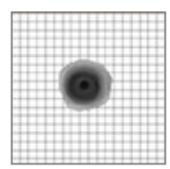
**Baisse de la sensibilité aux contrastes**  
(la grille apparaît altérée, décolorée)



**Déformation des lignes droites**  
(la grille apparaît déformée)



**Baisse de l'acuité visuelle**  
(la grille apparaît embrouillée)



**Perte de la vision centrale**  
(la grille apparaît anormale avec une tache noire au centre)

Percevez-vous un des symptômes illustrés dans l'encadré ci-dessus ?

OUI

NON



## ANNEXE 4 : L'ANGIOGRAPHIE A LA FLUORESCEINE - FICHE D'INFORMATION PATIENT

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



Fiche d'information n°62

### L'angiographie en fluorescence (fluorescéine)

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

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

#### L'angiographie est indiquée pour :

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

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

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

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

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

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

#### Le risque augmente :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- à la fluorescéine,
- à l'indocyanine.

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

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

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

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

*Date et Signature*

- donne mon accord  
 ne donne pas mon accord

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

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

Fiche révisée en novembre 2009.

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

## ANNEXE 5 : STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE LA DMLA

Schéma issu des recommandations de bonne pratique de la HAS, « Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique » [10]

### Stratégie diagnostique de la DMLA

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

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

Adresser le patient à une consultation en ophtalmologie

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

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

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

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

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

Évoquer la DMLA atrophique en présence de :

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

L'OCT doit être réalisée :

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

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

- un amincissement rétinien ;
- une disparition des photorécepteurs.

L'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour :

- confirmer le diagnostic, en affirmant la présence de néovaisseaux choroidiens ;
- faire le bilan des lésions :

- type des néovaisseaux choroidiens (occulte, visible),
  - leur topographie : leur taille et leur étendue ;

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

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

Un matériel de réanimation doit être disponible.

Le consentement éclairé du patient doit être recueilli.

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

L'angiographie en ICG est recommandée en cas :

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

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

## ANNEXE 6 : BONNES PRATIQUES D'INJECTION INTRAVITREENNE

Source : Recommandations de bonne pratique de la HAS, « Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique » [10]

### Mise au point de l'Afssaps/ANSM de 2011 sur les Bonnes Pratiques d'injection intra vitréenne

#### Mises au point : Bonnes Pratiques d'injection intra vitréenne (IVT)

Il est rappelé qu'en 2006, l'Afssaps/ANSM avait communiqué sur le bon usage de la spécialité Macugen®, utilisée en injection intra vitréenne (IVT).

La prise en charge de pathologies rétinianes par des injections intra vitréennes de produits s'étant accentuée ces dernières années, l'expérience acquise amène à actualiser les bonnes pratiques de réalisation de ce geste.

Les injections intra vitréennes d'un médicament permettent d'obtenir rapidement des concentrations efficaces supérieures à celles qui seraient obtenues par une injection péri-oculaire ou intraveineuse. Elles constituent le traitement de nombreuses affections vitréorétiniennes.

Les principaux risques liés au mode d'administration sont l'endophthalmie, le décollement de rétine et la cataracte posttraumatique.

#### Recommandations avant toute IVT

- Il est indispensable d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré. Une fiche explicative doit être remise au patient pour l'informer et pour recueillir son consentement.
- Afin de limiter le risque oculaire infectieux, il sera demandé au patient(e) de ne pas se maquiller les yeux et le visage le jour de l'injection.
- Il est nécessaire de rechercher une infection oculaire ou péri-oculaire qui contre-indique l'IVT. De même, la présence d'une infection extra-oculaire sans rapport avec l'indication, doit faire différer l'IVT, sauf urgence.
- Il est nécessaire de rechercher l'existence d'une allergie éventuelle au produit utilisé.
- Il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.
- Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée. Concernant l'antibioprophylaxie topique pré-IVT, il convient de se référer à l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du produit injecté.
- Il est recommandé de ne pas injecter simultanément les deux yeux le même jour. Cependant, dans des cas exceptionnels, une injection des deux yeux peut être réalisée le même jour, à condition de renouveler pour chaque œil la totalité du matériel utilisé.

#### Où pratiquer l'IVT ?

- L'IVT peut être réalisée en établissement de santé ou dans un cabinet médical.
- Pour assurer une asepsie optimale, l'IVT se pratique soit au bloc opératoire, soit dans une salle dédiée. Cette salle répond aux caractéristiques suivantes :
  - pièce aux murs et sols lisses, non encombrée, bien éclairée, entretenue régulièrement ;
  - présence d'un distributeur de produit hydro-alcoolique pour l'hygiène des mains, d'une poubelle équipée pour le recueil des déchets d'activité de soins à risque infectieux et d'un collecteur à objet piquant, coupant, tranchant.
  - Un bio nettoyage des surfaces horizontales (essuyage humide avec un détergent désinfectant) est réalisé avant le début de chaque séance d'injection.
- Pendant chaque procédure d'injection, il convient de limiter les turbulences aériennes dans la salle dédiée en maintenant fenêtres et portes fermées. Les systèmes de conditionnement d'air (ventilo-convector, climatiseur à air pulsé,...) pouvant souffler sur la zone patient ou remettre en suspension les particules de poussière, sont arrêtés. Ceci ne concerne pas les systèmes de traitement d'air associant surpression, filtration et renouvellement pour délivrer une qualité d'air maîtrisée.
- Compte tenu du risque de survenue de réactions anaphylactiques rares mais potentiellement graves, l'opérateur doit avoir à disposition le matériel d'urgence de réanimation.

#### Préparation de l'opérateur et du patient

- Dans la salle d'IVT, le patient revêt une sur-blouse à usage unique non stérile et une charlotte.
- L'opérateur est aidé par un(e) assistant(e) qui porte une blouse propre, une charlotte, un masque chirurgical. L'assistant(e) effectue une friction hydro alcoolique des mains avant de préparer la table et de servir les produits à utiliser au cours de l'IVT.
- L'opérateur revêt une blouse propre, une charlotte et un masque chirurgical. Il procède à une désinfection chirurgicale de ses mains, puis met des gants chirurgicaux stériles.

### Réalisation de l'IVT

- Instillation de l'anesthésie topique (collyre unidose : type oxybuprocaïne ou tétracaïne).
- Déterser initiale de la surface de la peau péri-oculaire du patient par la povidone iodée scrub. Rinçage avec du sérum physiologique et séchage avec des compresses stériles.
- Au plus près de l'acte, préparation de la table opératoire de façon aseptique : mise en place d'un champ de table stérile, d'un marqueur de la pars plana, d'un blépharostat, de coton-tiges, de compresses et de cupules stériles.
- Badigeon des paupières et des cils par de la povidone iodée en solution ophtalmique à 5%, puis instillation sur la conjonctive. Après 2 minutes de contact, rinçage avec du sérum physiologique stérile.
- Préparation de la seringue contenant le produit à injecter de façon stérile par l'opérateur au plus près de l'injection, sauf si l'injection est préparée à l'avance par une pharmacie à usage intérieur (PUI). Changer d'aiguille pour l'injection.
- Mise en place d'un champ stérile isolant l'œil du patient, puis d'un blépharostat de façon à limiter les risques de contact entre l'aiguille et le bord libre des paupières ou des cils.
- IVT entre 3,5 et 4 mm du limbe : injection lente du produit, puis retrait lent de l'aiguille et application d'un coton-tige pour éviter un reflux.
- Administration recommandée d'un antibiotique topique en post-injection immédiat.
- Réalisation de la traçabilité des dispositifs médicaux stérilisables ou à usage unique.

### Surveillance post-IVT

- S'assurer de la conservation d'une perception de la lumière dans l'œil injecté.
- Effectuer une surveillance clinique du patient, compte tenu du risque de rares réactions anaphylactiques dans les minutes qui suivent l'IVT.
- Appliquer un pansement oculaire n'est pas nécessaire.
- Prescrire une antibiothérapie topique post-IVT.
- Expliquer au patient que lors de chaque manipulation de ses paupières pour instiller un collyre, il est recommandé de réaliser au préalable une désinfection des mains par lavage, ou par friction avec un produit hydro-alcoolique.
- Revoir systématiquement le patient en consultation la 1<sup>re</sup> semaine suivant l'IVT n'est pas nécessaire.
- Remettre au patient la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence : le patient doit pouvoir contacter par téléphone l'opérateur ou un autre ophtalmologiste après l'IVT en cas de signes ou symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, baisse de l'acuité visuelle).
- Faire un signalement externe(1) à la structure sanitaire compétente (CCLIN(2), ARS(3) de la région d'exercice) selon les modalités arrêtées par l'établissement, en cas de survenue d'une endophthalmie.

(1) Cf. article L.1413-14 du code de la santé publique

(2) Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

(3) Agence Régionale de Santé

## ANNEXE 7 : LETTRE DE L'ANSM AU LABORATOIRE ROCHE CONCERNANT L'UTILISATION DE L'AVASTIN® EN OPHTALMOLOGIE

Source : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/01e809589f8e1867294b02addfd8d8c7.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01e809589f8e1867294b02addfd8d8c7.pdf).



21 OCT. 2014

Direction des Médicaments en Neurologie,  
Psychiatrie, Antalgie, Rhumatologie,  
Pneumologie, ORL, Ophtalmologie,  
Stupéfiants

Saint-Denis, le  
Le Directeur Général

A

ROCHE  
Pharmacien Responsable  
30 cours de l'Ile Seguin  
92650 BOULOGNE BILLANCOURT Cedex

### LETTRE RECOMMANDÉE AVEC AVIS DE RECEPTION

Objet : NL30009 - CIS : 6 039 164 6, AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
Recommandation Temporaire d'Utilisation

Madame,

Suite à la saisine de la Direction Générale de la Santé, je vous informe que j'ai l'intention d'évaluer l'utilisation d'AVASTIN dans la situation hors AMM suivante dans la mesure où plusieurs publications rapportent une expérience clinique :

- Dégénérescence maculaire liée à l'âge, dans sa forme néovasculaire,

Pour rappel, conformément à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé modifié par la loi du 08 août 2014 de financement rectificative de la sécurité sociale pour 2014, l'ANSM a la possibilité d'élaborer des recommandations temporaires d'utilisation (RTU).

Ces RTU permettent la prescription d'une spécialité pharmaceutique dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son autorisation de mise sur le marché (AMM) désormais en présence de spécialités de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Ces RTU sont établies pour une durée de 3 ans, renouvelable.

Aussi, conformément aux dispositions prévues à l'article R. 5121-76-4 du code précité, vous voudrez bien fournir toutes les informations dont vous disposez relatives à cette utilisation, dans un délai de 3 mois à compter de la présente lettre, et notamment :

- Les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de votre spécialité dans cette indication ;
- Le cas échéant, les titres et objectifs des recherches biomédicales en cours et leur état d'avancement ainsi que celles programmées en France ou en dehors du territoire national et la désignation des lieux de ces recherches lorsqu'elles sont effectuées en France ;
- Une estimation du nombre de patients potentiellement concernés en France ;
- Un projet de protocole de suivi des patients précisant les données à suivre concernant l'efficacité et la sécurité de votre spécialité dans l'indication considérée ainsi que les informations permettant de rendre compte des conditions réelles d'utilisation ;

5. Lorsque l'indication de votre spécialité est autorisée dans un Etat, la copie de cette autorisation et, le cas échéant, le résumé des caractéristiques du produit, ainsi que le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance ou les documents équivalents ; si tel est le cas, justifier l'absence de dépôt d'extension d'indication en France (ou en Europe) ;
6. Le cas échéant, une copie des décisions de refus ou de retrait d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité prises par l'autorité compétente d'un autre Etat ;
7. Le cas échéant, la copie de tout avis scientifique rendu sur cette indication par l'Agence européenne des médicaments ou par l'autorité compétente d'un autre Etat ;
8. Votre intention concernant une demande d'extension d'indication dans cette indication et le calendrier correspondant.

Le dossier de réponse sera transmis sous forme de document papier relié (3 exemplaires) accompagné d'un support électronique (CD rom ou clé USB) à l'adresse suivante :

ANSM  
DQFR – PGF Code enveloppe : 500  
143/147, boulevard Anatole France  
93285 Saint-Denis Cedex

Les conclusions de cette évaluation et les éventuelles étapes ultérieures relatives à l'instruction de cette RTU vous seront communiquées dès que disponibles.

Je vous prie d'agrérer, Madame, l'assurance de ma considération distinguée.

Dominique MARTIN

Directeur général

## ANNEXE 8 : PREMIERES PAGES DE LA LETTRE DE REPONSE DU LABORATOIRE ROCHE A L'ANSM CONCERNANT L'UTILISATION DE L'AVASTIN® EN OPHTALMOLOGIE

Source : [http://ansm.sante.fr/content/download/78477/994613/version/1/file/RTU\\_Avastin-DMLA\\_Courriers-Roche.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/78477/994613/version/1/file/RTU_Avastin-DMLA_Courriers-Roche.pdf).



Lettre remise contre décharge  
SG/NH – 01-15

Boulogne-Billancourt, le 20 janvier 2015

Objet : NL 30009 – CIS 6 039 164 6 – Avastin 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion –  
Recommandation temporaire d'utilisation

Monsieur le Directeur Général,

Nous faisons suite à votre demande d'information, datée du 21 octobre 2014 et réceptionnée le 23 octobre 2014 en nos locaux, concernant notre spécialité Avastin® (bevacizumab) dans un usage hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de Dégénérescence maculaire liée à l'âge, dans sa forme néovasculaire (DMLA).

Par ce courrier, vous indiquez votre intention, sur saisine du Ministère de la Santé, d'évaluer l'utilisation d'Avastin® dans cette situation, au vu de plusieurs publications rapportant une expérience clinique. Vous nous demandez en conséquence, et en application des textes relatifs aux Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU), de vous transmettre toutes les informations dont nous disposons relatives à cette utilisation.

Nous tenons à rappeler que nous collaborons avec l'ANSM depuis 2008 sur le sujet, en répondant à vos demandes successives, rappelées dans la chronologie jointe en annexe 1.

Les éléments que nous avons portées à votre connaissance dans le cadre de ces échanges n'ont pas permis à l'ANSM de conclure à une évaluation du bénéfice-risque favorable d'Avastin® dans la DMLA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Cf. Point d'information du 10 septembre 2009 (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information/Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information>) : « Le bénéfice d'Avastin® en ophtalmologie n'est pas clairement démontré à ce jour » ; « Les données de sécurité d'emploi d'Avastin® en ophtalmologie sont encore limitées », et cf. le compte-rendu de la commission d'évaluation initiale du bénéfice et des risques des produits de santé du 15 mai 2014 sur l'absence de conclusion.

|       |   |  |   |
|-------|---|--|---|
| Roche | SAS<br>Capital Social de 38 168 895,55 €<br>SIREN 552 012 031<br>RCS Nanterre | Direction des Affaires Réglementaires<br>30, cours de l'Île Seguin<br>92650 Boulogne-Billancourt Cedex | Tél. +33 1 47 61 47 88<br>Fax +33 1 47 61 77 66<br>e-mail :<br><a href="mailto:sylvie.goulemot@roche.com">sylvie.goulemot@roche.com</a> |
|-------|---|--|---|

Malgré ces nombreux échanges, nous comprenons que vous souhaitez aujourd’hui obtenir à nouveau communication de l’ensemble des données transmises, et envisagez de procéder à une nouvelle évaluation de la sécurité et de l’efficacité de cette utilisation.

**Vous nous permettrez de rappeler que la position de Roche reste inchangée à ce sujet.**

En l’état de :

- la forme pharmaceutique et la formulation d’Avastin\* ;
- la disponibilité sur le marché de deux autres spécialités (Lucentis, Eylea) formellement autorisées dans cette indication ;
- l’insuffisance de données de sécurité mentionnées ci-dessous, contrastant avec les plans de gestion des risques encadrant l’utilisation de ces spécialités dûment autorisées ;
- la mise en garde figurant dans le résumé des caractéristiques du produit relatif à Avastin\* ;
- les incertitudes et insuffisances liées à la mise en œuvre des RTU, en particulier les difficultés de suivi des patients que Roche a pu partager avec l’ANSM dans le cadre d’autres dossiers<sup>2</sup> ;

Roche réitère de manière solennelle que l'utilisation d'Avastin\* n'est pas appropriée dans le traitement de la DMLA.

Dans le prolongement de nos précédents échanges sur le sujet, et dans toute la mesure du possible, nous tenons néanmoins à répondre ci-dessous à l’ensemble des points mentionnés dans votre courrier précité, étant toutefois précisé que, compte tenu de ce qui précède, Roche ne saurait voir sa responsabilité engagée, à quelque titre que ce soit, du fait d’une utilisation d’Avastin\* en traitement de la DMLA, si l’ANSM devait malgré tout conclure à l’opportunité d’adopter une RTU pour cette utilisation. Les éléments ci-dessous sont donc transmis à l’ANSM sous les réserves qui précédent, à charge pour l’ANSM d’édicter et de mettre en œuvre, bien entendu alors sous sa seule responsabilité, une éventuelle RTU.

<sup>2</sup> Cf. courrier de Roche à l’ANSM du 20 décembre 2013 relatif à la RTU de RoActemra.

## ANNEXE 9 : LA REGLEMENTATION DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

La Directive européenne 2002/46/CE (transposée en droit français par le Décret n°2006-352 du 20 mars 2006) donne une définition précise des compléments alimentaires et encadre leur commercialisation. Ces produits, sources concentrées de nutriments (vitamines et minéraux) ou autres substances, constituent des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal. Ils sont commercialisés sous formes de doses et ont un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés. La directive liste l'ensemble des substances vitaminiques et minérales pouvant être utilisées pour la fabrication de compléments alimentaires. Vitamines et minéraux ne peuvent figurer sur cette liste qu'après une évaluation de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

### Étiquetage :

L'étiquetage du complément alimentaire est strictement réglementé par cette directive puisque l'industriel ne peut revendiquer des propriétés de prévention ou de traitement d'une maladie pour de tels produits. Seules certaines allégations sont autorisées. Plusieurs mentions doivent figurer sur l'étiquetage, comme le nom des catégories de nutriments, la dose journalière recommandée, ainsi que plusieurs avertissements visant à promouvoir à une utilisation optimale du produit en toute sécurité.

### Mise sur le marché :

La Directive européenne 2002/46/CE donne la possibilité aux États membres d'exiger que l'autorité compétente soit informée préalablement de la mise sur le marché de tout complément alimentaire et puisse obtenir un modèle de l'étiquetage utilisé pour le produit en question.

Ainsi, en France, toute mise sur le marché d'un complément alimentaire doit s'accompagner d'une notification à la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes) et de l'envoi du modèle d'étiquetage. Si le complément alimentaire contient une substance ne figurant pas dans la liste positive des substances autorisées en

France pour la fabrication de compléments alimentaires mais que le produit est conforme à la réglementation d'un autre État membre, une déclaration à la DGCCRF est nécessaire. Enfin, si le produit n'est conforme à aucune réglementation des 28 États membres, ou si les quantités maximales en nutriments ne sont pas respectées, un dossier plus complet doit être présenté à la DGCCRF et sera transmis à l'ANSES. Dans ce cas, l'ANSES émet un avis et la décision finale est rendue par le ministre. La DGCCRF notifie alors la décision au demandeur. [191, 192, 193, 194]

### **Les doses de nutriments autorisées :**

L'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires fixe les doses journalières maximales de vitamines et minéraux à ne pas dépasser. En effet, certains minéraux et vitamines pourraient, en quantités excessives, avoir des effets néfastes pour la santé. Ainsi, l'utilisation du complément alimentaire selon la dose journalière recommandée par le fournisseur ne doit pas entraîner de dépassement de cette dose maximale.[89]

### **Les allégations :**

Concernant les allégations nutritionnelles et les allégations de santé, c'est au règlement (CE) 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 qu'il faut se référer. Il fixe des règles harmonisées au niveau de l'Union européenne pour l'utilisation des allégations. Il vise notamment à garantir la clarté des allégations pouvant figurer sur l'étiquette d'un aliment ou d'un complément alimentaire et une justification scientifique de ces allégations.

Ce règlement complète la directive 2000/13/CE relative à l'étiquetage et à la présentation des denrées alimentaires, ainsi qu'à leur publicité, interdisant l'utilisation d'affirmations vantant des propriétés médicinales ou de toute information pouvant induire le consommateur en erreur.

Une allégation est, selon ce règlement 1924/2006, un message ou une représentation qui « [...] affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ». Le règlement distingue plusieurs types d'allégations : les « allégations

nutritionnelles », les « allégations de santé » et les « allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie ».

Les « allégations nutritionnelles » suggèrent des propriétés nutritionnelles bénéfiques en raison d'une teneur calorique plus ou moins importante ou d'une composition spécifique en nutriments ou autres substances. Ces allégations et leurs conditions sont listées en annexe du règlement 1924/2006. Les « allégations santé » indiquent quant à elles un lien entre le produit et la santé et les « allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie » évoquent le lien entre la consommation du produit et la réduction d'un facteur de risque de développement d'une pathologie.

Les « allégations de santé » sont admises uniquement si certaines informations sont présentes sur l'étiquetage, comme la mention de l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et des informations sur les quantités et les recommandations de consommation pour obtenir le résultat bénéfique allégué. Un avertissement peut aussi y figurer si la consommation excessive du produit peut présenter un risque ou si certaines catégories de personnes devraient éviter ce produit.

En France, toute allégation est vérifiée par la DGCCRF et toute nouvelle allégation doit faire l'objet d'une demande à l'ANSES qui sera transmise à l'EFSA. [90, 195]

Le règlement 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 apporte des clarifications sur ces « allégations de santé » en établissant, en annexe, une liste des allégations autorisées. Cette liste d'allégations se base sur les propositions des États membres pour lesquelles les données présentées à l'EFSA ont permis d'établir un lien de cause à effet entre, à titre d'exemple, le nutriment et l'effet bénéfique. Ce registre d'allégations comporte le libellé des différentes allégations ainsi que leurs conditions d'utilisation.[72]

# ANNEXE 10 : QUESTIONNAIRE PROPOSE AUX OPHTALMOLOGISTES LORS DES JOURNEES DE REFLEXIONS OPHTALMOLOGIQUES – PARIS – 13/14 MARS 2015



## Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

### et protection de la rétine

Dans le cadre de ma **thèse d'exercice de Pharmacie** sur la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age, je vous serais reconnaissante de compléter ce questionnaire.

Nom, Prénom (*facultatif*) : \_\_\_\_\_

Adresse e-mail (*facultatif*) : \_\_\_\_\_

Département : \_\_\_\_\_

Age :

- ≤30       51-60  
 31-40       61-70  
 41-50       71-80

Type d'exercice (plusieurs réponses possibles) :

- Hôpital  
 Clinique  
 Cabinet

Nombre moyen de patients avec Maculopathie Liée à l'Age (MLA) ou Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) vus par semaine : \_\_\_\_\_

#### 1. Prescrivez-vous des compléments alimentaires à vos patients présentant une MLA ou DMLA?

- Oui :       Toujours       Souvent       Rarement  
 Non

Si non, quelles en sont les raisons (plusieurs réponses possibles) :

- Ils ne sont pas plus efficaces que des conseils nutritionnels uniquement  
 Ils sont trop chers et non remboursés  
 Les patients concernés sont déjà polymédiqués  
 Ils ne sont généralement pas pris par le patient  
 Autre : \_\_\_\_\_

**Si oui, vous prescrivez ces compléments alimentaires** (plusieurs réponses possibles) :

- dès les premiers signes de Maculopathie Liée à l'Age (stade précoce)
  - dès qu'il existe des drusens de grande taille
  - dans le cadre d'une DMLA atrophique
  - dans le cadre d'une DMLA exsudative
  - dans les formes avancées avec atteinte majeure d'au moins un œil
- 

**2. A partir de quelle année avez-vous commencé à prescrire des compléments alimentaires dans le cadre d'une MLA ou DMLA ?**

- avant 2001
  - entre 2006 et 2010
  - entre 2001 et 2005
  - après 2010
- 

**3. Adaptez-vous votre prescription de compléments alimentaires en fonction des critères suivants :**

|  | Toujours                 | Souvent                  | Rarement                 | Jamais                   |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Habitudes alimentaires du patient                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Antécédents familiaux                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Age  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Poids/Taille/Sexe  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Type de DMLA (atrophique ou exsudative)                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Stade de la DMLA   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Moyens financiers du patient                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tolérance  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En cours de traitement, selon l'évolution de la pathologie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**S'agit-il d'une adaptation :**

- des **doses** de micronutriments uniquement (dose de Zinc, de DHA...)
  - du **type** de micronutriments uniquement (Zinc, DHA, Lutéine...)
  - des **doses** et du **type** de micronutriments
- 

**4. Seriez-vous prêt, à l'avenir, à effectuer un test rapide lors de la consultation afin de connaître le risque génétique de vos patients vis-à-vis de la DMLA ?**

- Oui
  - Non
- 

**5. Seriez-vous prêt à adapter le traitement du patient en fonction de ses facteurs de risque génétique ?**

- Oui
  - Non
- 

**6. La chirurgie de la cataracte fait-elle partie de votre exercice ?**

- Oui
- Non

**Si oui :**

|  | Oui                      | Non                      | Parfois                  | Commentaires |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Utilisez-vous des implants filtrants protecteurs de la rétine (implants jaunes,...) ?                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |              |
| Prescrivez-vous à ces patients opérés de la cataracte des compléments alimentaires dans le but de protéger la rétine ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |              |

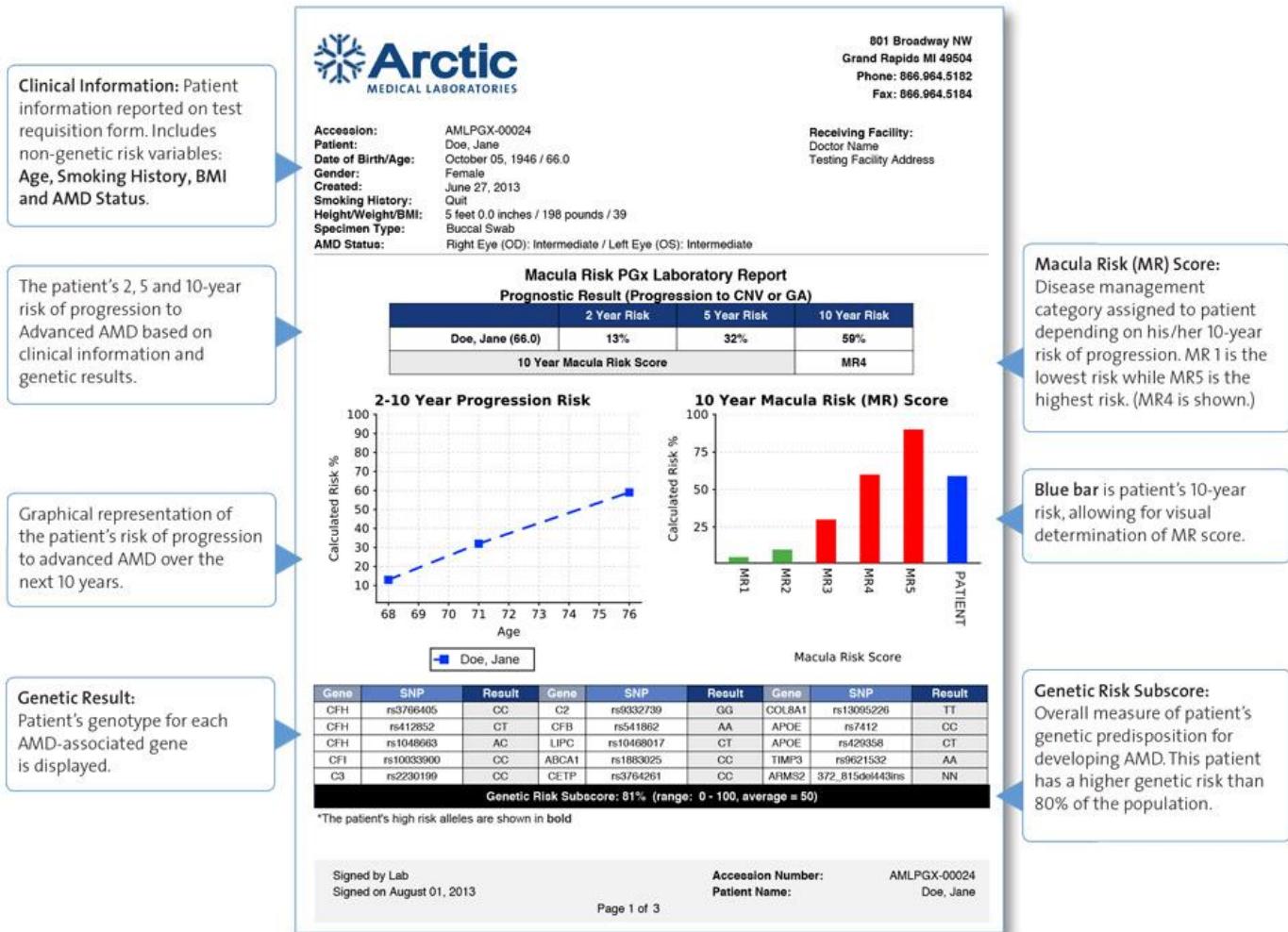
---

**Merci d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.**

N'hésitez pas à me faire part de vos commentaires :

## ANNEXE 11 : RAPPORT FOURNI SUITE A L'ANALYSE D'UN ECHANTILLON AVEC LE TEST DE DIAGNOSTIC MACULA RISK®

Source : <http://www.macularisk.com/amd-pharmacogenetics.html>



## ANNEXE 12 : RAPPORT FOURNI SUITE A L'ANALYSE PHARMACOGENETIQUE VIA VITA RISK®

Source : <http://www.macularisk.com/amd-pharmacogenetics.html>



**Vita Risk® Report**

801 Broadway NW  
Grand Rapids MI 49504  
Phone: 866.964.5182  
Fax: 866.964.5184

---

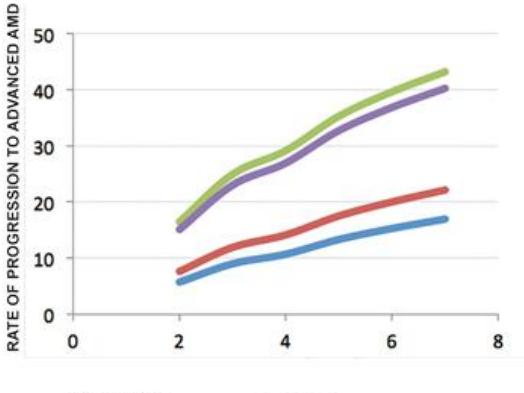
Patient Name: John Doe  
Accession: AMLPGX-00000  
Collection Date: October 09, 2014  
Receipt Date: October 20, 2014  
Report Date: October 31, 2014

DOB: DD-MM-YY  
Specimen Type: Buccal Sample  
Physician Name: \_\_\_\_\_  
Receiving Facility: \_\_\_\_\_  
Facility Address: \_\_\_\_\_

Gender: M  
Age: 74

---

**AMD Supplement Selection Using Genetics**



Rate of Progression to Advanced AMD

TIME (YEARS)

GTG 2

| Time (Years) | Placebo | Antioxidants | Zinc | AREDS F |
|--------------|---------|--------------|------|---------|
| 2            | ~7      | ~8           | ~15  | ~15     |
| 4            | ~12     | ~15          | ~25  | ~25     |
| 6            | ~15     | ~18          | ~35  | ~35     |
| 8            | ~18     | ~22          | ~42  | ~42     |

**Genetic Features**

| Gene   | SNP             | Result | Risk |
|--------|-----------------|--------|------|
| ABCA1  | rs1883025       | TT     | —    |
| APOE   | rs7412          | CC     | —    |
| APOE   | rs429358        | TT     | —    |
| ARMS2  | 372_815del443in | ND     | *    |
| C2     | rs9332739       | GG     | **   |
| C3     | rs2230199       | CC     | —    |
| CETP   | rs3764261       | AC     | *    |
| CFB    | rs541862        | AA     | **   |
| CFH    | rs412852        | CT     | —    |
| CFH    | rs3766405       | CC     | —    |
| CFH    | rs1048663       | AG     | —    |
| CFI    | rs10033900      | TT     | **   |
| COL8A1 | rs13095226      | TT     | **   |
| LIPC   | rs10468017      | CT     | *    |
| TIMP3  | rs9621532       | AA     | **   |

— Low  
\* Med  
\*\* High

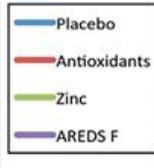
---

**Vitamin Recommendation based on CFH and ARMS2 genotyping**

**AREDS without Zinc**

**Genetic Risk Percentile: 29%**  
(range: 0 - 100, average = 50)

---



Graphs showing the 7-year demonstrated progression rates to advanced age-related macular degeneration within each genotype group (GTG) as a function of treatment. Progression rate was determined from Age-Related Eye Diseases Study outcomes using Cox proportional hazards survival estimate. The number of patients in the GTG is shown in parenthesis.

AREDS F = Age-Related Eye Diseases Study Formulation.

Signed by  
Signed on

Accession Number: AMLPGX-00000  
Patient Name: John Doe

## ANNEXE 13 : POINT SUR LA THERAPIE GENIQUE

La thérapie génique correspond à l'insertion de gènes dans le code génétique d'une cellule, afin de remplacer les gènes altérés à l'origine de la maladie ou d'insérer un gène à action thérapeutique. De l'ARN peut aussi être injecté afin de réguler l'expression d'un gène défectueux. Les acides nucléiques utilisés en thérapie (ADN ou ARN) sont souvent introduits dans les cellules du patient via un vecteur viral. Parfois, de l'ADN nu peut être utilisé et est directement injecté dans les cellules du patient. Les cellules peuvent être modifiées en dehors de l'organisme du patient, par prélèvement de cellules souches qui sont modifiées puis réinjectées. Les modifications *in vivo* sont également possibles, avec cependant un risque plus élevé de dissémination du transgène.

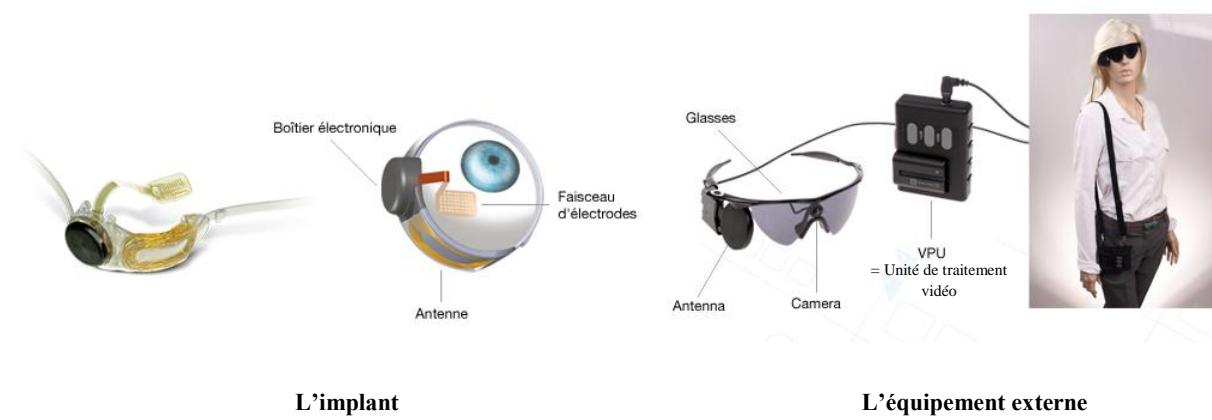
C'est l'insertion de gène à action thérapeutique qui est à l'étude dans la DMLA exsudative. Le principe serait de transférer un gène codant pour un anti-VEGF dans les cellules de la rétine par l'intermédiaire d'un vecteur viral. Ainsi, l'anti-VEGF est directement produit au niveau de la rétine ce qui éviterait les injections intravitréennes répétées. [5, 196]

Concernant la DMLA atrophique, la société de biotechnologie française GenSight Biologics créée en 2012 teste un produit utilisant le vecteur AAV (Adeno-Associated Virus) pour transférer des gènes dans les cellules de la rétine. Ainsi le GS030 comprend un gène codant pour une sous-famille de rhodopsine, et permettrait de restaurer la vision au sein de la zone atrophique de la macula. Les essais cliniques sont actuellement en cours dans le cadre du traitement de la rétinite pigmentaire, mais le traitement pourrait également être développé pour les patients atteints de DMLA atrophique.[197]

## ANNEXE 14 : POINT SUR LES PROTHESES RETINIENNES

La prothèse rétinienne, aussi appelée rétine artificielle ou œil bionique, correspond à un implant constitué d'électrodes. Cet implant est inséré au niveau de la rétine et va stimuler électriquement les neurones rétiniens. L'image parvient à cet implant grâce à des cellules photosensibles ou alors par une caméra fixée sur des lunettes. L'implant reçoit les signaux lumineux et convertit les images en signaux électriques qui sont transmis au système nerveux central via le nerf optique. Ainsi, la prothèse rétinienne contourne totalement les photorécepteurs défectueux et va réactiver les cellules bipolaires et ganglionnaires fonctionnelles. [189, 198]

Argus® II, de la société américaine Second Sight, est le premier dispositif de ce type à avoir reçu une homologation aux États Unis et en Europe (en 2011) et est initialement indiqué chez les patients non-voyants ou malvoyants suite à une rétinite pigmentaire ou à une dégénérescence maculaire périphérique. Un récepteur est positionné sur l'œil et un implant de 60 électrodes est placé à la surface de la rétine. La transmission des images à l'implant se fait via une caméra fixée sur des lunettes et un processeur que le patient pourra garder dans une poche par exemple. Le processeur transforme les signaux lumineux reçus par la caméra en signaux électriques qui seront transmis par ondes radio à l'implant. Le signal est ensuite directement adressé aux cellules ganglionnaires. C'est ce même principe qui est utilisé dans le dispositif IRIS®, mis au point par la société française Pixium vision et actuellement testé en Europe. Le dispositif IRIS ® contient quant à lui 150 électrodes. [189, 199, 200, 201]



L'implant

L'équipement externe

### Le système de prothèse épি-rétinienne « Argus II »

(Source : <http://www.secondsight.com/>)

Même si ce dispositif permet de restaurer une certaine vision fonctionnelle chez les patients souffrant de cécité, il est vrai qu'en cas de DMLA le patient obtiendra rarement de meilleurs résultats qu'avec sa vision restante, c'est-à-dire sa vision périphérique. Ce dispositif pourrait cependant être utile pour les patients dont la DMLA est à un stade avancé, et souffrant de « cécité légale ».

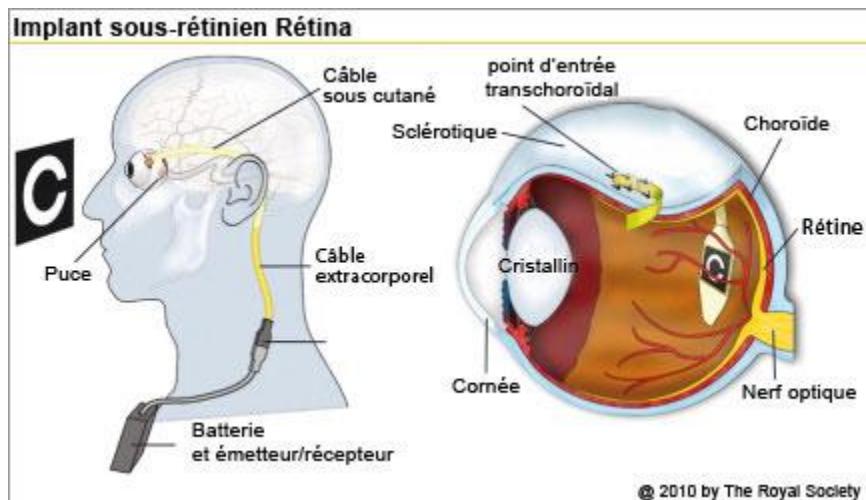
Des essais cliniques ont été réalisés dans plusieurs centres, aux États-Unis et en Europe, et notamment à l'hôpital des Quinze-Vingts à Paris, mais aussi à Strasbourg et à Bordeaux. Les patients implantés étaient alors devenus aveugles suite à une rétinopathie pigmentaire, maladie génétique entraînant une dégénérescence progressive des photorécepteurs. Contrairement à la DMLA, la rétinite pigmentaire affecte en premier la vision périphérique. Cet équipement a permis aux patients de percevoir des signaux lumineux leur permettant de se déplacer seuls, de discerner un passage piéton, les portes et fenêtres dans une pièce. La lecture de gros caractères sur écran est même possible pour certains. Ainsi, sur les 86 premiers patients implantés, 90 % pouvaient se situer à l'extérieur et traverser un passage piéton, 72 % étaient en mesure de lire des lettres fortement contrastées et 25 % ont même pu lire des mots. Les résultats obtenus peuvent cependant être très différents d'une personne à l'autre. [189, 201]

Ce dispositif médical est, en France, pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre du forfait innovation prévu par l'article 165-1-1 du code de la sécurité sociale. Cette prise en charge est limitée à un nombre défini de patients qui doivent alors participer à l'étude clinique dont la société Second Sight est promoteur. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle dont le but est d'acquérir des données d'efficacité et de sécurité supplémentaires. [199, 202, 203]

En Juillet 2015, la société Second Sight annonce la première implantation chez un patient souffrant de DMLA atrophique, à l'hôpital Manchester Royal Eye au Royaume-Uni, dans le cadre du premier essai chez ce type de patients. Cette nouvelle étude va permettre d'évaluer la sécurité et l'efficacité du dispositif chez les personnes atteintes de DMLA sèche, à un stade avancé entraînant un état de cécité légale. Les participants à l'étude seront suivis pendant trois ans.[16]



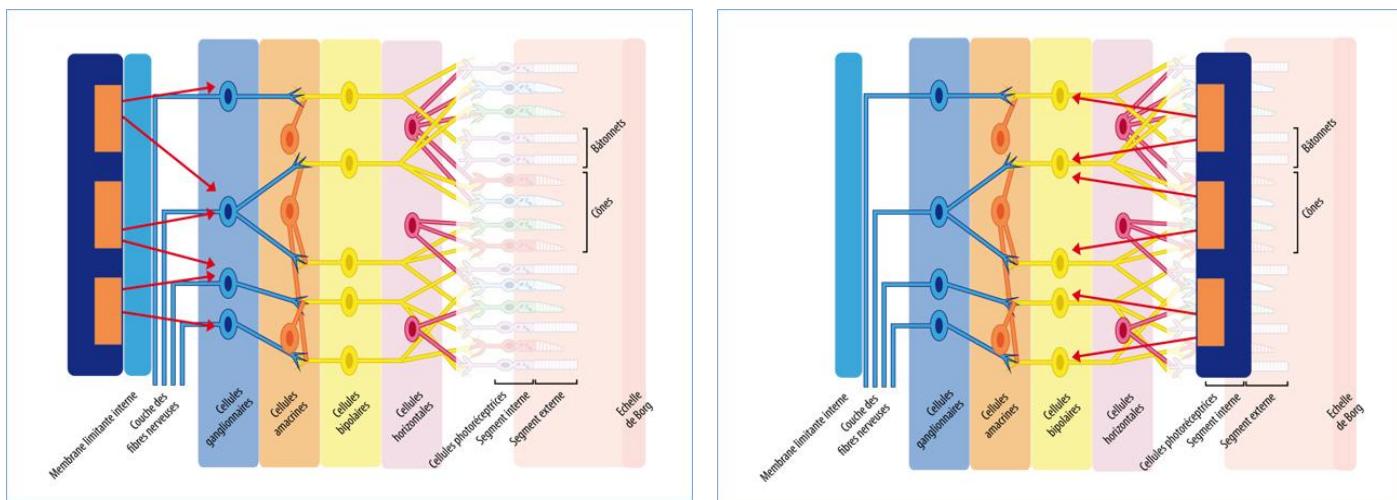
Une société allemande, Retina Implant AG, a aussi mis au point des implants rétiniens, le dispositif Alpha IMS. Contrairement à Argus® II et IRIS®, cet implant sans fil est placé sous la rétine, à la place des photorécepteurs. Il est constitué de 1500 électrodes et diodes. Ce dispositif ne nécessite pas de lunettes ni de processeur intermédiaires puisque les diodes de l'implant sont activées par la lumière ce qui actionne directement les électrodes. Le signal va ensuite stimuler les cellules bipolaires de la rétine interne. Les premières poses d'implants ont débuté en 2010, et le dispositif a obtenu le marquage CE en 2013. Ces implants donneraient des résultats similaires aux prothèses Argus® II en termes de performances, même si le taux d'échec serait plus élevé. [189, 201, 204]



### L'implant sous-rétinien

(Source : <http://www.inserm.fr/>)

La société Pixium vision souhaite également commercialiser des implants sous-rétiniens qui imitent davantage la physiologie de l'œil. En effet, ce type d'implant est inséré à la place des photorécepteurs mais laisse la rétine interne traiter le signal. L'objectif est de redonner aux patients une meilleure perception visuelle, avec l'espoir par exemple que le patient soit capable de reconnaître des visages. Le système sous-rétinien de restauration de la vision PRIMA de Pixium vision est au stade préclinique. [200, 201]



Stimulation épi-rétinienne

Stimulation sous-rétinienne

### Schéma comparant le principe des implants épi-rétiniens et sous-rétiniens

(Source : <http://www.pixium-vision.com/>)

Ce n'est que le début des implants rétiniens, de nombreux dispositifs similaires sont en cours de développement et des progrès sont attendus, notamment afin de rendre l'image plus nette pour le patient.

La société Second Sight développe également des prothèses visuelles corticales, Orion™. Cet implant serait directement positionné au niveau du cortex primaire visuel dans le cerveau, ce qui pourrait permettre de traiter toutes les formes de cécité. Une indication donc bien plus large que pour les pathologies rétiniennes, et un nouvel espoir notamment pour les personnes ne pouvant bénéficier d'un implant rétinien en raison de l'atteinte du nerf optique. Toujours à l'étude chez l'animal, elles devraient être testées chez l'homme début 2017. [199, 201]



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Les nouveaux médicaments seront-ils tous accompagnés de leur biomarqueur ? | LEEM - Les entreprises du médicament ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/les-nouveaux-medicaments-seront-ils-tous-accompagnes-de-leur-biomarqueur>. [Consulté le: 23-oct-2014].
- [2] Jordan B, « « Médecine personnalisée », la part du bluff et celle de la réalité - Afis - Association française pour l'information scientifique », oct-2010. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1500>. [Consulté le: 26-juill-2015].
- [3] Flament J, *Pathologie du système visuel*, Masson. 2002.
- [4] Santallier M, « Anatomie de l'Œil : la rétine ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE\\_Retine/AnatOE\\_Retine.html](http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Retine/AnatOE_Retine.html). [Consulté le: 19-juill-2015].
- [5] « DMLA dégénérescence maculaire liée à l'âge ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-dmla>. [Consulté le: 16-nov-2014].
- [6] Quinze-vingts, Centre hospitalier national d'ophtalmologie, « DMLA ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.quinze-vingts.fr/maladies\\_de\\_l\\_oeil/dmla/](https://www.quinze-vingts.fr/maladies_de_l_oeil/dmla/). [Consulté le: 16-juill-2015].
- [7] Santallier M, « Anatomie de l'Œil : humeur aqueuse & chambre antérieure ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE\\_HAetCA/AnatOE\\_HAetCA.html](http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_HAetCA/AnatOE_HAetCA.html). [Consulté le: 19-sept-2015].
- [8] INSERM, « Humeur aqueuse ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/humeur-aqueuse>. [Consulté le: 19-sept-2015].
- [9] « DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age) | SNOF ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.snof.org/encyclopedie/dmla-d%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9r%C3%A9scent-maculaire-li%C3%A9%C3%A9-%C3%A0-l%C3%A0ge>. [Consulté le: 13-juill-2015].
- [10] Haute Autorité de Santé, Service des bonnes pratiques professionnelles, « Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique ». juin-2012.
- [11] Soubrane G, *Les DMLAs*, Masson. 2007.
- [12] Delcourt C, Lacroux A, Carrière I, et POLA Study Group, « The Three-Year Incidence of Age-Related Macular Degeneration: The “Pathologies Oculaires Liées à l'Age” (POLA) Prospective Study », *Am J Ophthalmol*, vol. 140, n° 5, p. 924-6, nov. 2005.
- [13] Krivacic V, Caillaux V, Français C, et Desmettre Th, « DMLAs: du dépistage aux traitements », présenté aux 15èmes Journées de Réflexions Ophtalmologiques, Paris, 14-mars-2015.
- [14] Gentaz E, « Toucher pour connaître et apprendre - 1. Qu'est-ce que la cécité ? », mars-2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://webcom.upmf-grenoble.fr/>. [Consulté le: 31-oct-2015].

- [15] Coscas G, Coscas F, Soueid E, et Soubrane G, « Aspects cliniques typiques de la DMLA : fluo, ICG et OCT », *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 30, n° HS1, p. 34-54, mai 2007.
- [16] « Second Sight Announces First Age-Related Macular Degeneration Patient Receives the Argus II Retinal Prosthesis System as Part of Groundbreaking Study (NASDAQ:EYES) », juill-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://investors.secondsight.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=923158>. [Consulté le: 04-août-2015].
- [17] Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Bentham G, Rahu M, Vioque J, Young IS, et Fletcher AE, « Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE) », *Arch Ophthalmol*, vol. 124, n° 4, p. 529-35, avr. 2006.
- [18] « DMLA (Dégénérescence Maculaire liée à l'âge) - DMLA Info ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.dmlainfo.fr/>. [Consulté le: 18-juill-2015].
- [19] Zanlonghi, « L'échelle ETDRS : la référence dans la mesure de l'acuité visuelle dans la DMLA », *Rev. Éditée Par Lab. NOVARTIS*, 2002.
- [20] « DMLA : les examens pour poser le diagnostic - DMLA Info ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.dmlainfo.fr/vous-avez-plus-de-50-ans/examens-diagnostic-dmla.aspx>. [Consulté le: 16-nov-2014].
- [21] Centre national de la recherche scientifique, « Dossier SagaScience - Cellule ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/cellViel/vieillisNiv2\\_1.htm](http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/cellViel/vieillisNiv2_1.htm). [Consulté le: 03-mai-2015].
- [22] Hageman GS, Luthert PJ, Victor Chong NH, Johnson LV, Anderson DH, et Mullins RF, « An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of Immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and Age-Related Macular Degeneration », *Prog Retin Eye Res*, p. 705-32, nov. 2001.
- [23] Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et Johnson LV, « A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye », *Am J Ophthalmol*, vol. 134, n° 3, p. 411-31, sept. 2002.
- [24] Leveziel N, Delcourt C, Zerbib J, Dollfus H, Kaplan J, Benlian P, Coscas G, Souied E, et Soubrane G, « Épidémiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge », *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 32, n° 6, p. 440-51, nov. 2008.
- [25] « Sept facteurs de risque génétiques associés à la DMLA », *Salle de presse / INSERM*. [En ligne]. Disponible sur: <http://presse-inserm.fr/sept-facteurs-de-risque-genetiques-associes-a-la-dmla/7121/>. [Consulté le: 15-nov-2014].
- [26] Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, et de Jong PT, « Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study », *Arch Ophthalmol*, vol. 114, n° 10, p. 1193-6, oct. 1996.
- [27] « Attention aux dangers de la lumière bleue pour vos yeux | Le Guide De La Vue ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.guide-vue.fr/news-detail/lumiere-bleue-attention-yeux>. [Consulté le: 16-nov-2014].
- [28] Tomany SC, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, et Knudtson MD, « Sunlight and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study », *Arch Ophthalmol*, vol. 122, n° 5, p. 750-7, mai 2004.

- [29] Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, et Nielsen NV, « Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study », *Acta Ophthalmol Scand*, vol. 4, n° 83, p. 409-18, août 2005.
- [30] SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Davis MD, Ferris FL, Gensler GR, Kurinij N, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD, et Age-Related Eye Disease Study Research Group, « The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 20 », *Arch. Ophthalmol.*, vol. 125, n° 5, p. 671-679, mai 2007.
- [31] Tan JS, Wang JJ, Flood V, et Mitchell P, « Dietary fatty acids and the 10-year incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study », *Arch Ophthalmol*, vol. 127, n° 5, p. 656-65, mai 2009.
- [32] Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, Hiller R, Blair N, Burton TC, Farber MD, Gragoudas ES, Haller J, Miller DT, et al, « Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. », *JAMA*, vol. 272, n° 18, p. 1413-20, nov. 1994.
- [33] Zhou H, Zhao X, Johnson EJ, Lim A, Sun E, Yu J, Zhang Y, Liu X, Snellingen T, Shang F, et Liu N, « Serum carotenoids and risk of age-related macular degeneration in a chinese population sample », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, n° 7, p. 4338-44, juin 2011.
- [34] Delcourt C, Carrière I, Delage M, Barberger-Gateau P, Schalch W, et POLA Study Group, « Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 47, n° 6, p. 2329-35, juin 2006.
- [35] Age-Related Eye Disease Study Research Group, « A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 », *Arch Ophthalmol*, vol. 119, n° 10, p. 1417-36, oct. 2001.
- [36] Nowak M, Swietochowska E, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Szapska B, Kajdaniuk D, Głogowska-Szelág J, Siemińska L, Ostrowska Z, Kozioł H, et Klimek J, « Homocysteine, vitamin B12, and folic acid in age-related macular degeneration », *Eur J Ophthalmol*, vol. 15, n° 6, p. 764-7, déc. 2005.
- [37] Seddon JM, Cote J, Davis N, et Rosner B, « Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio », *Arch Ophthalmol*, vol. 121, n° 6, p. 785-92, juin 2003.
- [38] Delcourt C, Michel F, Colvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, et POLA Study Group, « Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study », *Ophthalmic Epidemiol*, vol. 8, n° 4, p. 237-49, sept. 2001.
- [39] Gastaud P, « Place de la chirurgie dans le traitement de la DMLA », *J. Fr. Ophthalmol.*, vol. 26, n° 8, p. 872-5, oct. 2003.
- [40] Lewis H, « Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage », *Am J Ophthalmol*, vol. 118, n° 5, p. 559-68, nov. 1994.
- [41] « Pégaptanib - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/substances/22822/pegaptanib/>. [Consulté le: 18-janv-2015].

- [42] « Ranibizumab - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/substances/22876/ranibizumab/>. [Consulté le: 18-janv-2015].
- [43] « Traitement / DMLA / Maladies de l'oeil / Accueil - Les Quinze-Vingts - Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.quinze-vingts.fr/maladies\\_de\\_l\\_oeil/dmla/traitement](https://www.quinze-vingts.fr/maladies_de_l_oeil/dmla/traitement). [Consulté le: 20-juin-2015].
- [44] Singer M, « Advances in the management of macular degeneration », *F1000Prime Rep.*, vol. 6, n° 29, 2014.
- [45] « Utilisation hors AMM d'Avastin® - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-d-Avastin-R-Point-d-information>. [Consulté le: 24-janv-2015].
- [46] « Haute Autorité de Santé - MACUGEN (pegaptanib), anticorps monoclonal anti-VEGF ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1714255/en/macugen-pegaptanib-anticorps-monoclonal-anti-vegf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1714255/en/macugen-pegaptanib-anticorps-monoclonal-anti-vegf). [Consulté le: 24-janv-2015].
- [47] EMA, « Lucentis Résumé EPAR à l'intention du public ».
- [48] « Aflibercept - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/substances/23593/aflibercept/>. [Consulté le: 18-janv-2015].
- [49] « EYLEA 40 mg/mL solution injectable (aflibercept) : nouveau médicament dans la prise en charge de la DMLA - Actualités - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.vidal.fr/actualites/13454/eylea\\_40\\_mg\\_ml\\_solution\\_injectable\\_aflibercept\\_nouveau\\_medicament\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_de\\_la\\_dmla/](http://www.vidal.fr/actualites/13454/eylea_40_mg_ml_solution_injectable_aflibercept_nouveau_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_la_dmla/). [Consulté le: 18-janv-2015].
- [50] EMA, « Eylea Résumé EPAR à l'intention du public », 2014.
- [51] Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderes M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, et Schmidt-Erfurth U, « Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration », *Ophthalmology*, vol. 119, n° 12, p. 2537-48, déc. 2012.
- [52] Mrejen S, Cohen SY, Srour M, Blanco-Garavito R, Derveloy A, Maurin C, Moisset J, Boutmy E, et Souied EH, « Frequency of ranibizumab and aflibercept deliveries for treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration: a real-word evaluation in France (LYVE) - Poster présenté à MaculArt. 28-30 Juin, Paris, France ». 2015.
- [53] « Bévacizumab - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/substances/22676/bevacizumab/>. [Consulté le: 24-janv-2015].
- [54] Gueho S et Richard N, « Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA et autres rétinopathies », présenté au Séminaire du Conseil d'Administration ANSM, 13-févr-2014.
- [55] Wang WJ, Chen J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q, et Qu YX, « Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a Meta-analysis », *Int J Ophthalmol*, vol. 8, n° 1, p. 138-47, févr. 2015.
- [56] The CATT Research Group, « Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration », *N Engl J Med*, n° 364, p. 1897-1908, mai 2011.

- [57] Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, Huot L, Aulagner G, et GEFAL Study Group, « Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial », *Ophthalmology*, vol. 120, n° 11, p. 2300-9, nov. 2013.
- [58] « Hausse des dépenses de médicaments en 2014 », 15-oct-2015. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.francetvinfo.fr/sante/patient/droits-et-demarches/hausse-des-depenses-de-medicaments-en-2014\\_1129467.html](http://www.francetvinfo.fr/sante/patient/droits-et-demarches/hausse-des-depenses-de-medicaments-en-2014_1129467.html). [Consulté le: 31-oct-2015].
- [59] « AVASTIN (bevacizumab) dans la DMLA : le laboratoire Roche sollicité par l'ANSM - Actualités - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.vidal.fr/actualites/14395/avastin\\_bevacizumab\\_dans\\_la\\_dmla\\_le\\_laboratoire\\_roche\\_sollicite\\_par\\_l\\_anstm/](http://www.vidal.fr/actualites/14395/avastin_bevacizumab_dans_la_dmla_le_laboratoire_roche_sollicite_par_l_anstm/). [Consulté le: 24-janv-2015].
- [60] « Un médicament bien moins cher autorisé contre la DMLA | Actualité | LeFigaro.fr - Santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/03/25/23552-medicament-bien-moins-cher-autorise-contre-dmla>. [Consulté le: 14-juin-2015].
- [61] Hecketsweiler C et Cabut S, « L'Etat force la main de Roche sur l'Avastin - Le Monde Économie », 27-août-2015. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/08/27/avastin-premier-medicament-hors-la-loi-a-etre-rembourse\\_4737923\\_3234.html](http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/08/27/avastin-premier-medicament-hors-la-loi-a-etre-rembourse_4737923_3234.html). [Consulté le: 30-août-2015].
- [62] Le ministre des finances et des comptes publics et la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, *Arrêté du 19 août 2015 relatif à la prise en charge d'une spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation et pris en application de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale*. 2015.
- [63] Shaikh AH, Toussaint BW, Miller DM, Petersen MR, Foster RE, Riemann CD, Hutchins RK, et Sisk RA, « Cost comparison of intravitreal aflibercept with bevacizumab and ranibizumab for the treatment of wet age-related macular degeneration », *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, vol. 46, n° 1, p. 62-6, janv. 2015.
- [64] « Intas Launches RAZUMAB, Globally the First Biosimilar to Lucentis® (Ranibizumab) », *Bloomberg Business*, juin-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.bloomberg.com/article/2015-06-19/ad8m2UuRMfNg.html>. [Consulté le: 01-août-2015].
- [65] Service d'ophtalmologie de l'hôpital de Dijon, « Photothérapie dynamique dans la DMLA ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ophtalmodijon.fr/>. [Consulté le: 14-juin-2015].
- [66] Smithen LM, Ober MD, Maranan L, et Spaide RF, « Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure », *Am J Ophthalmol*, vol. 138, n° 5, p. 740-3, nov. 2004.
- [67] Guymer RH, Baird PN, Varsamidis M, Busija L, Dimitrov PN, Aung KZ, Makeyeva GA, Richardson AJ, Lim L, et Robman LD, « Proof of concept, randomized, placebo-controlled study of the effect of simvastatin on the course of age-related macular degeneration », *PLoS One*, vol. 8, n° 12, déc. 2013.
- [68] « Les acides gras oméga 3 | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>. [Consulté le: 02-mai-2015].
- [69] « Nutrition expertise, le site de la nutrition santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.nutrition-expertise.fr/>. [Consulté le: 05-août-2015].

- [70] Merle B, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Colin J, Malet F, Féart C, Le Goff M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, et Delcourt C, « Dietary Omega-3 Fatty Acids and the Risk for Age-Related Maculopathy: The Alienor Study », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, n° 8, p. 6004-11, juill. 2011.
- [71] Cougnard-Grégoire A, « Olive oil consumption and age-related macular degeneration: the Alienor Study », présenté à MaculArt, Paris, juin-2015.
- [72] *Règlement n°432/2012 de la Commission établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles*. 2012.
- [73] Barouki R, « Stress oxydant et vieillissement », *Médecine/Sciences*, vol. 22, n° 3, p. 266-72, mars 2006.
- [74] « Vitamine C ou acide ascorbique | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c-ou-acide-ascorbique>. [Consulté le: 05-août-2015].
- [75] Prasad AS, « Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging », *J Trace Elem Med Biol*, vol. 28, n° 4, p. 364-71, oct. 2014.
- [76] « Macula Risk test ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.macularisk.com/>. [Consulté le: 09-mai-2015].
- [77] « NIH study provides clarity on supplements for protection against blinding eye disease », *Natl. Inst. Health News*, mai 2013.
- [78] Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD, et Age-Related Eye Disease Study Research Group, « Long-term effects of vitamins C and E, β-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35 », *Ophthalmology*, vol. 120, n° 8, p. 1604-11, août 2013.
- [79] Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, et Hammar S, « Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease », *N Engl J Med*, vol. 334, n° 18, p. 1150-5, mai 1996.
- [80] Widomska J et Subczynski WK, « Why has Nature Chosen Lutein and Zeaxanthin to Protect the Retina? », *J Clin Exp Ophthalmol*, vol. 5, n° 1, févr. 2014.
- [81] Rougier MB, Delyfer MN, et Korobelnik JF, « Le pigment maculaire et sa mesure in vivo », *J. Fr. Ophthalmol.*, 2008.
- [82] Richer S, Stiles W, Statkute L, Pulido J, Frankowski J, Rudy D, Pei K, Tsipursky M, et 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*, vol. 75, n° 4, p. 216-30, avr. 2004.
- [83] Richer S, Devenport J, et 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*, vol. 78, n° 5, p. 213-9, mai 2007.

- [84] Liu R, Wang T, Zhang B, Qin L, Wu C, Li Q, et Ma L, « Lutein and zeaxanthin supplementation and association with visual function in age-related macular degeneration », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 56, n° 1, p. 252-8, déc. 2014.
- [85] Sène D et Cacoub P, *Hyperhomocystéinémie : un facteur de risque de thrombose veineuse ?*. Elsevier Masson SAS, 2014.
- [86] Lee I, Lee H, Kim JM, Chae EH, Kim SJ, et Chang N, « Short-term hyperhomocysteinemia-induced oxidative stress activates retinal glial cells and increases vascular endothelial growth factor expression in rat retina », *Biosci Biotechnol Biochem*, vol. 71, n° 5, p. 1203-10, mai 2007.
- [87] Christen WG, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, et Manson JE, « Folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin combination treatment and age-related macular degeneration in women: the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study », *Arch Intern Med*, vol. 169, n° 4, p. 335-41, févr. 2009.
- [88] AREDS2 Research Group, « Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration - The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) Randomized Clinical Trial », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 309, n° 19, mai 2013.
- [89] « Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires | Legifrance ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DDCFE66C2A981C1197DA7082766D2AB.tpdila16v\\_1?cidTexte=JORFTEXT000000637294&dateTexte=20150809](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DDCFE66C2A981C1197DA7082766D2AB.tpdila16v_1?cidTexte=JORFTEXT000000637294&dateTexte=20150809). [Consulté le: 23-août-2015].
- [90] Parlement européen et Conseil, *Règlement (CE) n° 1924/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires*. 2006, p. 16.
- [91] Directive du Conseil relative à l'étiquetage nutritionnel des denrées alimentaires, vol. 90/496/CEE. 1990, p. 11.
- [92] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to lutein and maintenance of normal vision (ID 1603, 1604, further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006*. 2012.
- [93] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zeaxanthin and maintenance of normal vision (ID 1684, 2169, 2888) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006*. 2012.
- [94] Aslam T, Delcourt C., Holz F, García-Layana A, Leys A, Silva RM, et Souied E, « European survey on the opinion and use of micronutrition in age-related macular degeneration: 10 years on from the Age-Related Eye Disease Study », *Clin Ophthalmol*, n° 8, p. 2045-53, oct. 2014.
- [95] « Extrait de Ginkgo biloba pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.cochrane.fr/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=3589:extrait-de-ginkgo-biloba-pour-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age](http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=3589:extrait-de-ginkgo-biloba-pour-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age). [Consulté le: 03-mai-2015].
- [96] « Marronnier d'Inde - EurekaSante.fr par VIDAL ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/marronnier-inde-aesculus-hippocastanum.html#>. [Consulté le: 02-août-2015].



- [97] Maillefert O, « Vaccinium myrtillus L. : une plante médicinale à anthocyanosides », Université Joseph Fourier, Grenoble, 2010.
- [98] Ogawa K, Kuse Y, Tsuruma K, Kobayashi S, Shimazawa M, et Hara H, « Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting diode light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro », *BMC Complement Altern Med*, vol. 14, n° 120, avr. 2014.
- [99] Beccat S, « Utilisation des compléments alimentaires dans la MLA/DMLA en pratique - Hôpitaux de Lyon ».
- [100] « Systèmes d'éclairage utilisant des diodes électroluminescentes (LED) : des effets sanitaires à prendre en compte | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/syst%C3%A8mes-d%C3%A9clairage-utilisant-des-diodes-%C3%A9lectroluminescentes-led-des-effets-sanitaires-%C3%A00>. [Consulté le: 16-nov-2014].
- [101] « LED - Diodes électroluminescentes | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/led-diodes-%C3%A9lectroluminescentes>. [Consulté le: 12-avr-2015].
- [102] « Effets sanitaires des rayonnements optiques | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/effets-sanitaires-des-rayonnements-optiques>. [Consulté le: 12-avr-2015].
- [103] INSERM, « Cataracte », mars-2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/cataracte>. [Consulté le: 16-mai-2015].
- [104] Sonigo B et Pierre-Kahn V, « Implants “Blue Blocker”: intérêts et controverses », *CLV*, n° Edition spéciale, p. 154-156, avr. 2008.
- [105] Klein R, Klein BE, Jensen SC, et Cruickshanks KJ, « The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy », *Arch Ophthalmol*, vol. 116, n° 4, p. 506-13, avr. 1998.
- [106] Klein BE, Howard KP, Lee KE, Iyengar SK, Sivakumaran TA, et Klein R, « The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study », *Ophthalmology*, vol. 119, n° 8, p. 1628-33, août 2012.
- [107] Ho L, Boekhoorn SS, Liana, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, de Jong PT, Stijnen T, et Vingerling JR, « Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 11, n° 49, p. 4795-800, nov. 2008.
- [108] Wang JJ, Fong CS, Rochtchina E, Cugati S, de Loryn T, Kaushik S, Tan JS, Arnold J, Smith W, et Mitchell P, « Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons », *Ophthalmology*, vol. 119, n° 11, p. 2298-303, nov. 2012.
- [109] Taylor HR, West S, Muñoz B, Rosenthal FS, Bressler SB, et Bressler NM, « The long-term effects of visible light on the eye », *Arch Ophthalmol*, vol. 110, n° 1, p. 99-104, janv. 1992.
- [110] Docteur Damien Gatinel, « Technique chirurgicale (chirurgie de la cataracte) », 2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.gatinel.com/chirurgie-de-la-cataracte/techniques-chirurgicale/>. [Consulté le: 16-mai-2015].

- [111] Kernt M, Neubauer AS, Liegl R, Eibl KH, Alge CS, Lackerbauer CA, Ulbig MW, et Kampik A, « Cytoprotective effects of a blue light-filtering intraocular lens on human retinal pigment epithelium by reducing phototoxic effects on vascular endothelial growth factor-alpha, Bax, and Bcl-2 expression », *J Cataract Refract Surg*, vol. 35, n° 2, p. 354-62, févr. 2009.
- [112] Pipis A, Touliou E, Pillunat LE, et Augustin AJ, « Effect of the blue filter intraocular lens on the progression of geographic atrophy », *Eur J Ophthalmol*, vol. 25, n° 2, p. 128-33, avr. 2015.
- [113] Kara-Junior N, Espindola RF, Gomes BA, Ventura B, Smadja D, et Santhiago MR, « Effects of blue light-filtering intraocular lenses on the macula, contrast sensitivity, and color vision after a long-term follow-up », *J Cataract Refract Surg*, vol. 37, n° 12, p. 2115-9, déc. 2011.
- [114] Zhu XF, Zou HD., Yu YF, Sun Q, et Zhao NQ, « Comparison of blue light-filtering IOLs and UV light-filtering IOLs for cataract surgery: a meta-analysis », *PLoS One*, vol. 7, n° 3, 2012.
- [115] Leruez S, Annweiler C, Gohier B, Beauchet O, Ebran JM, Gohier P, et Milea D, « Blue light-filtering intraocular lenses and post-operative mood: a pilot clinical study », *Int Ophthalmol*, vol. 35, n° 2, p. 249-56, avr. 2015.
- [116] « DMLA : quelles sont les ondes lumineuses responsables de la perte de la vision ? ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/dmla-quelles-sont-les-ondes-lumineuses-responsables-de-la-perte-de-la-vision>. [Consulté le: 16-nov-2014].
- [117] Arnault E, Barrau C, Nanteau C, Gondouin P, Bigot K, Viénot F, Gutman E, Fontaine V, Villette T, Cohen-Tannoudji D, Sahel JA, et Picaud S, « Phototoxic Action Spectrum on a Retinal Pigment Epithelium Model of Age-Related Macular Degeneration Exposed to Sunlight Normalized Conditions », *PLoS One*, vol. 8, n° 8, août 2013.
- [118] INSERM, « Tests génétiques : Questions scientifiques, médicales et sociétales ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/107/Sommaire.html>. [Consulté le: 09-mai-2015].
- [119] Silvestri G, Johnston PB, et Hughes AE, « Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? », *Eye*, n° 8, p. 564-8, 1994.
- [120] Assink JJ, Klaver CC, Houwing-Duistermaat JJ, Wolfs RC, van Duijn CM, Hofman A, et de Jong PT, « Heterogeneity of the genetic risk in age-related macular disease: a population-based familial risk study », *Ophthalmology*, n° 112(3), p. 482-7, mars 2005.
- [121] Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, et Neale MC, « The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences », *Arch Ophthalmol*, vol. 123, n° 3, p. 321-7, mars 2005.
- [122] Chen Y, Zeng J, Zhao C, Wang K, Trood E, Buehler J, Weed M, Kasuga D, Bernstein PS, Hughes G, Fu V, Chin J, Lee C, Crocker M, Bedell M, Salasar F, Yang Z, Goldbaum M, Ferreyra H, Freeman WR, Kozak I, et Zhang K, « Assessing susceptibility to age-related macular degeneration with genetic markers and environmental factors », *Arch Ophthalmol*, vol. 129, n° 3, p. 344-51, mars 2011.
- [123] Kim IK, « Genetic Testing for AMD Inches Forward: A look at the status of current technology and where it fits in the management of patients with age-related macular degeneration », *Rev. Ophthalmol.*, mai 2012.

- [124] Gehrs KM, Jackson JR, Brown EN, Allikmets R, et Hageman GS, « Complement, Age-Related Macular Degeneration and a Vision of the Future », *Arch Ophthalmol*, vol. 128, n° 3, p. 349-58, mars 2010.
- [125] Cook HT et Botto M, « Mechanisms of Disease: the complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus », *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 2, p. 330-7, 2006.
- [126] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, et Hoh J, « Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration », *Science*, vol. 308, n° 5720, p. 385-9, avr. 2005.
- [127] Sobrin L et Seddon JM, « Genetics of Age-Related Macular Degeneration: Overview, Clinical Implications, Genetic Testing », avr-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/1940442-overview#a2>. [Consulté le: 21-juin-2015].
- [128] Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W., Hoh J, Magnusson K, Zhang K, et Attia J, « Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration », *Hum Mol Genet*, vol. 15, n° 18, p. 2784-90, sept. 2006.
- [129] Sharma NK, Gupta A, Sudesh P, Singh R, Sharma AK, Chen W, et Anand A, « Association between CFH Y402H Polymorphism and Age Related Macular Degeneration in North Indian Cohort », *Plos One*, juill. 2013.
- [130] Gotoh N., Yamada R, Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M, Toyoda S, Chida S, Mandai M, Otani A, Yoshimura N, et Matsuda F, « No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese », *Hum Genet*, vol. 120, n° 1, p. 139-43, août 2006.
- [131] Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, Cramer K, Neel J, Bergeron J, Barile GR, Smith RT, AMD Genetics Clinical Study Group, Hageman GS, Dean M, et Allikmets R, « Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration », *Nat Genet*, vol. 38, n° 4, p. 458-62, avr. 2006.
- [132] Yates JR, Sepp T, Matharu BK, Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, Clayton DG, Hayward C, Morgan J, Wright AF, Armbrecht AM, Dhillon B, Deary IJ, Redmond E, Bird AC, Moore AT, et Genetic Factors in AMD Study Group, « Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration », *N Engl J Med*, vol. 357, n° 6, p. 553-61, août 2007.
- [133] Seddon JM, Yu Y, Miller EC, Reynolds R, Tran PL, Gowrisankar S, Goldstein JI, Triebwasser M, Anderson HE, Zerbib J, Kavanagh D, Souied E, Katsanis N, Daly MJ, Atkinson JP, et Raychaudhuri S, « Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration », *Nat. Genet.*, vol. 45, p. 1366-370, sept. 2013.
- [134] Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, et Rifai N, « Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration », *JAMA*, vol. 291, n° 6, p. 704-10, févr. 2004.
- [135] Boekhoorn SS, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, et de Jong PT, « C-reactive protein level and risk of aging macula disorder: The Rotterdam Study », *Arch Ophthalmol*, vol. 125, n° 10, p. 1396-401, oct. 2007.

- [136] Delcourt C, Delyfer MN, Rougier MB, Lambert JC, Amouyel P, Colin J, Malet F, Le Goff M, Dartigues JF, et Korobelnik JF, « ARMS2 A69S Polymorphism and the Risk for Age-Related Maculopathy: The ALIENOR Study », *Arch Ophthalmol*, vol. 130, n° 8, p. 1077-8, août 2012.
- [137] Behar-Cohen F, Sennlaub F, et Berdugo M, « Espoirs thérapeutiques dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge », *Nouv. Mag.*, vol. 23, n° 2, févr. 2007.
- [138] Vierkotten S, Muether PS, et Fauser S, « Overexpression of HTRA1 leads to ultrastructural changes in the elastic layer of Bruch's membrane via cleavage of extracellular matrix components. », *Plos One*, août 2011.
- [139] Conley YP, Jakobsdottir J, Mah T, Weeks DE, Klein R, Kuller L, Ferrell RE, et Gorin MB, « CFH, ELOVL4, PLEKHA1 and LOC387715 genes and susceptibility to age-related maculopathy: AREDS and CHS cohorts and meta-analyses », *Hum Mol Genet*, vol. 15, n° 21, p. 3206-18, nov. 2006.
- [140] Souied EH, Benlian P, Amouyel P., Feingold J, Lagarde JP, Munnich A, Kaplan J, Coscas G, et Soubbrane G, « The epsilon4 allele of the apolipoprotein E gene as a potential protective factor for exudative age-related macular degeneration », *Am J Ophthalmol*, vol. 125, n° 3, p. 353-9, mars 1998.
- [141] R Couderc et S Bailleul, « John Libbey Eurotext - Annales de Biologie Clinique - L'apolipoprotéine E et ses allèles chez le sujet sain et au cours de l'athérosclérose ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/lapolipoproteine\\_e\\_et\\_ses\\_alleles\\_chez\\_le\\_sujet\\_sain\\_et\\_au\\_cours\\_de\\_latherosclerose\\_50512/article.php?cle\\_doc=0000C550](http://www.jle.com/fr/revues/abc/e-docs/lapolipoproteine_e_et_ses_alleles_chez_le_sujet_sain_et_au_cours_de_latherosclerose_50512/article.php?cle_doc=0000C550). [Consulté le: 02-mai-2015].
- [142] Mahley RW, Nathan BP, et Pitas RE, « Apolipoprotein E. Structure, function, and possible roles in Alzheimer's disease », *Ann N Acad Sci*, vol. 17, n° 777, p. 139-45, janv. 1996.
- [143] Klaver CC, Kliffen M, van Duijn CM, Hofman A, Cruts M, Grobbee DE, van Broeckhoven C, et de Jong PT, « Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration », *Am J Hum Genet*, vol. 63, n° 1, p. 200-6, juill. 1998.
- [144] Baird PN, Guida E, Chu DT, Vu HT, et Guymer RH, « The epsilon2 and epsilon4 alleles of the apolipoprotein gene are associated with age-related macular degeneration », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 45, n° 5, p. 1311-5, mai 2004.
- [145] Bojanowski CM, Shen D, Chew EY, Ning B, Csaky KG, Green WR, Chan CC, et Tuo J, « An Apolipoprotein E Variant may Protect against Age-Related Macular Degeneration through Cytokine Regulation », *Env. Mol Mutagen*, vol. 48, n° 8, p. 594-602, oct. 2006.
- [146] Loane E, McKay GJ, Nolan JM, et Beatty S, « Apolipoprotein E genotype is associated with macular pigment optical density », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 51, n° 5, p. 2636-43, mai 2010.
- [147] « Cholestérol et DMLA, des liens suspects ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/cholesterol-et-dmla-des-liens-suspects>. [Consulté le: 14-févr-2015].
- [148] Merle BM, Maubaret C, Korobelnik JF, Delyfer MN, Rougier MB, Lambert JC, Amouyel P, Malet F, Le Goff M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, et Delcourt C, « Association of HDL-Related Loci with Age-Related Macular Degeneration and Plasma Lutein and Zeaxanthin: the Alienor Study », *PLoS One*, vol. 8, n° 11, nov. 2013.

- [149] Yu Y, Reynolds R, Fagerness J, Rosner B, Daly MJ, et Seddon JM, « Association of variants in the LIPC and ABCA1 genes with intermediate and large drusen and advanced age-related macular degeneration », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, n° 7, p. 4663-70, juin 2011.
- [150] Stone EM, Braun TA, Russell SR, Kuehn MH, Lotery AJ, Moore PA, Eastman CG, Casavant TL, et Sheffield VC, « Missense variations in the fibulin 5 gene and age-related macular degeneration », *N Engl J Med*, vol. 351, n° 4, p. 346-53, juill. 2004.
- [151] Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, Weeks DE, Mah T, Ferrell RE, et Gorin MB, « Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy », *Hum Mol Genet*, vol. 14, n° 14, p. 1991-2002, juill. 2005.
- [152] Gu H, Cui L, et Liu NP, « Association of M299V variant in ELOVL4 gene with exudative age-related macular degeneration in a Chinese population », *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, vol. 46, n° 2, p. 125-8, févr. 2010.
- [153] Chen W, Stambolian D, Edwards AO, Branham KE, Othman M, Jakobsdottir J, Tosakulwong N, Pericak-Vance MA, Campochiaro PA, Klein ML, et al, « Genetic variants near TIMP3 and high-density lipoprotein-associated loci influence susceptibility to age-related macular degeneration », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, n° 16, p. 7401-6, avr. 2010.
- [154] Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, Escardo J, et Atan D, « VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration », *Hum Mol Genet*, vol. 15, n° 19, p. 2955-61, oct. 2006.
- [155] Sanfilippo PG, Kearns LS, Wright P, Mackey DA, et Hewitt AW, « Current landscape of direct-to-consumer genetic testing and its role in ophthalmology: a review », *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 43, n° 6, p. 578-90, août 2015.
- [156] Stone EM, « Genetic testing for age-related macular degeneration: not indicated now », *JAMA Ophthalmol*, vol. 133, n° 5, p. 598-600, mai 2015.
- [157] Chowers I, « Pharmacogenetics of AMD », présenté à MaculArt, Paris, juin-2015.
- [158] Klein ML, Francis PJ, Rosner B, Reynolds R, Hamon SC, Schultz DW, Ott J, et Seddon JM, « CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and treatment with antioxidants and zinc for age-related macular degeneration », *Ophthalmology*, vol. 115, n° 6, p. 1019-25, juin 2008.
- [159] Smailhodzic D, van Asten F, Blom AM, Mohlin FC, den Hollander AI, van de Ven JP, van Huet RA, Groenewoud JM, Tian Y, Berendschot TT, Lechanteur YT, Fauser S, de Brujin C, Daha MR, van der Wilt GJ, Hoyng CB, et Klevering BJ, « Zinc supplementation inhibits complement activation in age-related macular degeneration », *PLoS One*, vol. 9, n° 11, nov. 2014.
- [160] Chew EY, Klein ML, Clemons TE, Agrón E, Ratnapriya R, Edwards AO, Fritsche LG, Swaroop A, Abecasis GR, et Age-Related Eye Disease Study Research Group, « No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38 », *Ophthalmology*, vol. 121, n° 11, p. 2173-80, nov. 2014.
- [161] « Genotype influences response to AREDS formulation | OphthalmologyTimes ». [En ligne]. Disponible sur: <http://ophthalmologytimes.modernmedicine.com/ophthalmologytimes/RC/genotype-influences-response-areds-formulation?page=full>. [Consulté le: 09-mai-2015].

- [162] Awh C, Hawken S, et Zanke B, « Treatment Response to Antioxidants and Zinc Based on CFH and ARMS2 Genetic Risk Allele Number in the Age-Related Eye Disease Study », *Ophthalmology*, janv. 2015.
- [163] Ho L, van Leeuwen R, Witteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, de Jong PT, Vingerling JR, et Klaver CC, « Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc, and ω-3 fatty acids: the Rotterdam study », *Arch Ophthalmol*, vol. 129, n° 6, p. 758-66, juin 2011.
- [164] Wang JJ, Buitendijk GH, Rochtchina E, Lee KE, Klein BE, van Duijn CM, Flood VM, Meuer SM, Attia J, Myers C, Holliday EG, Tan AG, Smith WT, Iyengar SK, de Jong PT, Hofman A, Vingerling JR, Mitchell P, Klein R, et Klaver CC, « Genetic susceptibility, dietary antioxidants, and long-term incidence of age-related macular degeneration in two populations », *Ophthalmology*, vol. 121, n° 3, p. 667-75, mars 2014.
- [165] Merle BM, Richard F, Benlian P, Puche N, Delcourt C, et Souied EH, « CFH Y402H and ARMS2 A69S Polymorphisms and Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: The NAT2 Study », *PLoS One*, vol. 10, n° 7, juill. 2015.
- [166] Hampton BM, Kovach JL, et Schwartz SG, « Pharmacogenetics and nutritional supplementation in age-related macular degeneration », *Clin Ophthalmol*, vol. 9, p. 873-6, mai 2015.
- [167] Brantley MA, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, et Shiels A, « Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab », *Ophthalmology*, vol. 114, n° 12, p. 2168-73, déc. 2007.
- [168] Nischler C, Oberkofler H, Ortner C, Paikl D, Riha W, Lang N, Patsch W, et Egger SF, « Complement factor H Y402H gene polymorphism and response to intravitreal bevacizumab in exudative age-related macular degeneration », *Acta Ophthalmol*, vol. 89, n° 4, p. 344-9, juin 2011.
- [169] Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, et Brantley MA, « Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab », *Br J Ophthalmol*, vol. 93, n° 5, p. 610-3, mai 2009.
- [170] Dikmetas O, Kadıyıcılar S, et Eldem B, « The effect of CFH polymorphisms on the response to the treatment of age-related macular degeneration (AMD) with intravitreal ranibizumab », *Mol Vis*, vol. 19, p. 2571-8, déc. 2013.
- [171] Chen H, Yu KD, et Xu GZ, « Association between variant Y402H in age-related macular degeneration (AMD) susceptibility gene CFH and treatment response of AMD: a meta-analysis », *PLoS One*, vol. 7, n° 8, 2012.
- [172] Teper SJ, Nowinska A, Pilat J, Palucha A, et Wylegala E, « Involvement of genetic factors in the response to a variable-dosing ranibizumab treatment regimen for age-related macular degeneration », *Mol Vis*, vol. 16, p. 2598-604, déc. 2010.
- [173] Kitchens JW, Kassem N, Wood W, Stone TW, Isernhagen R, Wood E, Hancock BA, Radovich M, Waymire J, Li L, et Schneider BP, « A pharmacogenetics study to predict outcome in patients receiving anti-VEGF therapy in age related macular degeneration », *Clin Ophthalmol*, n° 7, p. 1987-93, 2013.

- [174] Wickremasinghe SS, Xie J, Lim J, Chauhan DS, Robman L, Richardson AJ, Hageman G, Baird PN, et Guymer R, « Variants in the APOE gene are associated with improved outcome after anti-VEGF treatment for neovascular AMD », *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 52, n° 7, p. 4072-9, juin 2011.
- [175] Smailhodzic D., Muether PS, Chen J, Kwestro A, Zhang AY, Omar A, Van de Ven JP, Keunen JE, Kirchhof B, Hoyng CB, Klevering BJ, Koenekoop RK, Fauser S, et den Hollander AI, « Cumulative effect of risk alleles in CFH, ARMS2, and VEGFA on the response to ranibizumab treatment in age-related macular degeneration », *Ophthalmology*, vol. 119, n° 11, p. 2304-11, nov. 2012.
- [176] Park UC, Shin JY, McCarthy LC, Kim SJ, Park JH, Chung H, et Yu HG, « Pharmacogenetic associations with long-term response to anti-vascular endothelial growth factor treatment in neovascular AMD patients », *Mol Vis*, vol. 20, p. 1680-94, déc. 2014.
- [177] Hagstrom SA, Ying GS, Pauer GJ, Sturgill-Short GM, Huang J, Callanan DG, Kim IK, Klein ML, Maguire MG, Martin DF, et Comparison of AMD Treatments Trials Research Group, « Pharmacogenetics for genes associated with age-related macular degeneration in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) », *Ophthalmology*, vol. 120, n° 3, p. 593-9, mars 2013.
- [178] Chakravarthy U, « Genetics of treatment responsiveness based on morphological outcomes after anti-VEGF therapy », présenté à MaculArt, Paris, juin-2015.
- [179] Brantley MA, Edelstein SL, King JM, Plotzke MR, Apte RS, Kymes SM, et Shiels A, « Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy », *Eye Lond*, vol. 23, n° 3, p. 626-31, mars 2009.
- [180] Immonen I, Seitsonen S, Tommila P, Kangas-Kontio T, Kakko S, Savolainen ER, Savolainen MJ, et Liinamaa MJ, « Vascular endothelial growth factor gene variation and the response to photodynamic therapy in age-related macular degeneration », *Ophthalmology*, vol. 117, n° 1, p. 103-8, janv. 2010.
- [181] Schwartz SG et Brantley MA, « Pharmacogenetics and Age-Related Macular Degeneration », *J Ophthalmol*, vol. 2011, août 2011.
- [182] « Roche - Roche initiates phase III trials for lampalizumab, first potential treatment for geographic atrophy (GA) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2014-09-15.htm>. [Consulté le: 17-mai-2015].
- [183] « Zimura® | Ophthotech ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ophthotech.com/product-candidates/arc1905/>. [Consulté le: 18-oct-2015].
- [184] « First patient treated with stem cell therapy for wet age-related macular degeneration - News - Medical Research Council ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mrc.ac.uk/news/browse/first-patient-treated-with-stem-cell-therapy-for-wet-age-related-macular-degeneration/>. [Consulté le: 18-oct-2015].
- [185] « Succès ! Un premier patient atteint de DMLA reçoit une transplantation à base de cellules souches à Hadassah - Israël Science Info ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.israelscienceinfo.com/medecine/premiere-un-patient-atteint-de-dmla-recoit-une-transplantation-a-base-de-cellules-souches-a-hadassah/>. [Consulté le: 18-oct-2015].

- [186] « Cellules souches et thérapie cellulaire », avr-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/cellules-souches-et-therapie-cellulaire>. [Consulté le: 03-août-2015].
- [187] Park M, « Utilisation des tests de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A dans l'angine de l'enfant par les pédiatres et les médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais », Doctorat de médecine, Université de Lille 2, Lille, 2012.
- [188] « Fovista® | Ophthotech ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ophthotech.com/product-candidates/fovista/>. [Consulté le: 20-oct-2015].
- [189] INSERM, « Rétine artificielle », déc-2011. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/retine-artificielle>. [Consulté le: 04-août-2015].
- [190] Schork NJ, « Personalized medicine: Time for one-person trials », *Nature*, vol. 520, n° 7549, p. 609-11, avr. 2015.
- [191] Parlement européen, *Directive 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires*. 2002, p. 12.
- [192] « EFSA Dossier: Compléments alimentaires ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/supplements.htm>. [Consulté le: 11-mai-2015].
- [193] « Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. | Legifrance ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341&categorieLien=cid>. [Consulté le: 11-mai-2015].
- [194] « La réglementation des compléments alimentaires en 2014 | Synadiet ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.synadiet.org/la-reglementation-des-complements-alimentaires-en-2014>. [Consulté le: 11-mai-2015].
- [195] « Allégations nutritionnelles et de santé | Autorité européenne de sécurité des aliments ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition>. [Consulté le: 29-août-2015].
- [196] INSERM, « Thérapie génique », mars-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/therapie-genique>. [Consulté le: 03-août-2015].
- [197] « Gensight - Gene therapy against blindness ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.gensight-biologics.com/>. [Consulté le: 03-août-2015].
- [198] Sahel J-A, « Intraretinal prothesis: what can we expect? », présenté à MaculArt, Paris, juin-2015.
- [199] « Second Sight ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.secondsight.com/>. [Consulté le: 04-août-2015].
- [200] « PIXIUM VISION - Vision restoration systems, bionic vision , regaining vision ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pixium-vision.com/en>. [Consulté le: 04-août-2015].

- [201] Ducruet C, « L'implant rétinien, révolution dans la vision », juin-2014. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.lesechos.fr/24/06/2014/LesEchos/21714-050-ECH\\_1-implant-retinien--revolution-dans-la-vision.htm](http://www.lesechos.fr/24/06/2014/LesEchos/21714-050-ECH_1-implant-retinien--revolution-dans-la-vision.htm). [Consulté le: 04-août-2015].
- [202] « Prothèse épirétinienne : Marisol Touraine met en place le “forfait innovation” », mars-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiques,2322/prothese-epiretinienne-marisol,17180.html>. [Consulté le: 04-août-2015].
- [203] « Le forfait innovation - Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes », juill-2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/le-forfait-innovation.html>. [Consulté le: 05-août-2015].
- [204] « Les résultats cliniques internationaux de Retina Implant AG sont présentés pour la première fois en Europe - LONDRES, le 15 septembre 2014 /PRNewswire ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.prnewswire.com/news-releases/les-resultats-cliniques-internationaux-de-retina-implant-ag-sont-presentes-pour-la-premiere-fois-en-europe-275090521.html>. [Consulté le: 04-août-2015].

*Rapport-gratuit.com*  
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES 

# ABSTRACT

## RÉSUMÉ

La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) est une maladie dégénérative de la partie centrale de la rétine. Cette pathologie est dépendante de facteurs génétiques et environnementaux qui modulent le risque de survenue et de progression.

La DMLA néovasculaire est généralement traitée par des injections intravitréennes d'anti-VEGF. En revanche, la forme atrophique ne dispose pas de traitement médicamenteux à l'heure actuelle. Par ailleurs, une supplémentation en certains nutriments peut ralentir la progression de la maladie. Dans ce domaine, l'offre variée de compléments alimentaires donne la possibilité aux ophtalmologistes d'adapter aussi bien le type de nutriments que les doses en fonction de critères propres au patient. Certaines catégories de patients plus fragiles peuvent également nécessiter une prise en charge complémentaire (mécanique par exemple) vis-à-vis de la DMLA, c'est le cas des personnes opérées de la cataracte.

C'est à partir de cet état des lieux sur les adaptations de traitements possibles à ce jour que nous évoquerons la possibilité, à l'avenir, de la mise en place d'une véritable médecine personnalisée pour prévenir et traiter cette pathologie. La meilleure connaissance des facteurs génétiques impliqués dans la DMLA, associée à la disponibilité de tests génétiques, ouvre la voie à la mise en place de traitements thérapeutiques personnalisés. De nouvelles molécules en développement sont d'ailleurs testées en tenant compte de ces facteurs génétiques.

**Mots-clés :** Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge, rétine, traitement, complément alimentaire, risque génétique, tests génétiques, pharmacogénétique, nutrigénétique

## AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION:

### FROM DISEASE'S TREATMENT TO A PERSONALIZED TREATMENT OF THE PATIENT

Age-Related Macular Degeneration (ARMD) is a degenerative disorder which affects the central retina. The disease depends on genetic and environmental factors which modulate the risk of onset and progression. Neovascular ARMD is usually treated with intravitreal injections of anti-VEGF. However, dry ARMD does not have drug treatment for the time being. The other therapeutic approach relies on food supplementation which has proven to be able to slow the progression of the disease. Many food supplements are available to the practitioner which allows him to adapt both type of nutrients and doses according to the patient's characteristics. More fragile groups of patients may also require additional care (mechanical for example) regarding ARMD, for instance in the case of people who underwent cataract surgery.

Based on current possible adaptations of treatment, we will discuss the future possibility of a real personalized care to prevent and treat the disease. Increased knowledge of genetic factors, combined with the availability of genetic tests, paves the way for the implementation of personalized treatments. As a matter of fact, new products in development are tested taking into account these genetic factors.

**Keywords :** Age-Related Macular Degeneration, retina, treatment, food supplement, genetic risk, genetic testing, pharmacogenetics, nutrigenetics