



**HAL**  
open science

# Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'accompagnement du patient atteint de dégénérescence maculaire liée à l'âge

Guillaume François

► **To cite this version:**

Guillaume François. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'accompagnement du patient atteint de dégénérescence maculaire liée à l'âge. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03440274

**HAL Id: dumas-03440274**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03440274v1>**

Submitted on 22 Nov 2021

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

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



# THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

## LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE ET L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ATTEINT DE DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE

Présentée par  
**Guillaume FRANÇOIS**

Soutenue publiquement le 29/01/2021

devant le jury composé de

Mme Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Enseignant-chercheur / UFR Santé Caen	Président du jury
M. Jean-Pierre JOURDAN	Enseignant-chercheur / UFR Santé Caen	Examinateur
Mme Catherine DESPONTS-PHILIPPE	Pharmacien titulaire / Bretteville-l'Orgueilleuse	Examinateur

Thèse dirigée par Jean-Pierre JOURDAN

## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

### **Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

### **Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

### **Directrice administrative adjointe**

Madame Emmanuelle BOURDON

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique

<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR</b> .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b> .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b> .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b> .....	Modélisation moléculaire
<b>N’DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b> .....	Chimie organique et thérapeutique
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b> .....	Chimie analytique, Nutrition, Éducation thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie – HDR</b> .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> .....	Pharmacie clinique
<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>RICHARD Estelle</b> .....	Pharmacie officinale

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

<b>JOURDAN Jean-Pierre</b>
----------------------------

**Enseignants titulaires du Diplôme d’État de Docteur en Pharmacie**

## Remerciements

**À mon directeur de thèse, M. Jean-Pierre JOURDAN,**

Pour votre disponibilité, votre sympathie et votre bienveillance. Merci pour les précieux conseils et l'accompagnement que vous m'avez apportés. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et le témoignage de mon profond respect.

**À ma présidente de jury, Mme Anne-Sophie VOISIN-CHIRET,**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre disponibilité et pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**À ma maître de stage, Mme Catherine PHILIPPE,**

Pour votre encadrement, vos conseils et votre gentillesse durant mon stage de pratique officinale. Merci pour l'honneur que vous me faites par votre présence dans le jury. Veuillez recevoir ma profonde reconnaissance.

**À M. LEGARÇON et son équipe,**

Pour m'avoir fait découvrir et apprécier le métier de pharmacien.

**À Mr. et Mme JOUENNE et leur équipe,**

Pour m'avoir permis d'améliorer mon exercice du métier.

**À M. IUNG et toute l'équipe de la pharmacie de l'Église,**

Pour votre accueil chaleureux et le partage de vos connaissances durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année.

**À ma compagne Lucia,**

Pour ta présence à mes côtés et tes encouragements tout au long de mon parcours universitaire. Merci pour ton aide dans la relecture et l'harmonisation de ma thèse.

**À mes parents,**

Pour m'avoir permis de mener à bien mes études, j'espère vous rendre fiers.

**À ma sœur Edwige,**

**À mes proches,**

**À mes amis.**

# Table des matières

REMERCIEMENTS.....	- 3 -
TABLE DES MATIERES.....	- 4 -
LISTE DES ABREVIATIONS.....	- 7 -
LISTE DES FIGURES.....	- 9 -
INTRODUCTION.....	- 11 -
<b>PARTIE 1. LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE A L'ÂGE.....</b>	<b>- 13 -</b>
I. CONTEXTE MEDICO-SOCIAL ET MEDICO-ECONOMIQUE.....	- 13 -
A. <i>Épidémiologie</i> .....	- 13 -
1. Dans le monde et en Europe.....	- 13 -
2. En France.....	- 15 -
3. Répartition des formes de DMLA.....	- 15 -
B. <i>Impact économique de la DMLA</i> .....	- 16 -
1. Dépenses de santé dans le monde.....	- 16 -
2. Dépenses de santé en France.....	- 16 -
3. Dépenses de santé évitables : une amende record.....	- 18 -
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DMLA.....	- 19 -
A. <i>Rappel anatomique de l'œil</i> .....	- 19 -
B. <i>Physiologie de la rétine</i> .....	- 20 -
1. Généralités.....	- 20 -
2. Vascolarisation de la rétine.....	- 22 -
3. Histologie de la rétine.....	- 22 -
4. La macula.....	- 26 -
C. <i>Développement et évolution de la maladie</i> .....	- 27 -
1. Stade MLA.....	- 28 -
2. DMLA forme atrophique ou sèche.....	- 30 -
3. DMLA forme exsudative ou humide.....	- 31 -
4. Pathogénie de la DMLA.....	- 33 -
5. Classification.....	- 36 -
D. <i>Symptomatologie</i> .....	- 36 -
E. <i>Facteurs de risque</i> .....	- 38 -
1. Constitutionnels.....	- 38 -
2. Environnementaux.....	- 41 -
F. <i>Facteurs protecteurs</i> .....	- 43 -
1. Alimentation.....	- 43 -
2. Activité physique.....	- 45 -
3. Œstrogènes.....	- 45 -

## **PARTIE 2. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT ATTEINT**

### **DE DMLA ..... - 46 -**

I.	EXAMEN DIAGNOSTIC ET INITIATION DE LA PRISE EN CHARGE .....	- 46 -
A.	<i>Outils de dépistage et de diagnostic</i> .....	- 46 -
1.	La grille de Amsler .....	- 46 -
2.	La mesure de l'acuité visuelle .....	- 47 -
3.	L'examen biomicroscopique du fond d'œil .....	- 49 -
4.	L'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine .....	- 50 -
5.	La tomographie en cohérence optique.....	- 51 -
6.	L'autofluorescence .....	- 51 -
B.	<i>Du diagnostic à l'initiation de la prise en charge</i> .....	- 52 -
1.	Stratégie diagnostique.....	- 52 -
2.	Initiation de la prise en charge.....	- 52 -
3.	Suivi du patient .....	- 53 -
II.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES SPECIFIQUES DANS LA DMLA.....	- 54 -
A.	<i>Médicaments anti-angiogéniques</i> .....	- 54 -
1.	Ranibizumab (LUCENTIS®).....	- 56 -
2.	Aflibercept (EYLEA®).....	- 58 -
3.	Bévacizumab (AVASTIN®).....	- 60 -
4.	Brolucizumab (BEOVU®) : un nouvel anti-VEGF.....	- 63 -
5.	Modalités de l'injection intravitréenne.....	- 64 -
B.	<i>Médicaments anti-inflammatoires</i> .....	- 67 -
C.	<i>Thérapies physiques</i> .....	- 68 -
1.	Photothérapie dynamique à la vertéporfine (VISUDYNE®) .....	- 68 -
2.	Photocoagulation au laser .....	- 69 -
3.	Chirurgie .....	- 70 -
D.	<i>Actualités en recherche et perspectives thérapeutiques</i> .....	- 71 -
1.	Nouvelles cibles thérapeutiques .....	- 71 -
2.	Thérapie génique .....	- 72 -
3.	Thérapie cellulaire.....	- 72 -
III.	STRATEGIES COMPLEMENTAIRES DANS LA DMLA .....	- 73 -
A.	<i>Compléments alimentaires</i> .....	- 73 -
B.	<i>Phytothérapie</i> .....	- 75 -
C.	<i>Mesures hygiéno-diététiques</i> .....	- 76 -
D.	<i>Rééducation basse vision</i> .....	- 77 -

## **PARTIE 3. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOIN DU PATIENT ATTEINT**

### **DE DMLA ..... - 78 -**

I.	ENQUETE SUR LE NIVEAU D'INFORMATION DES PATIENTS ATTEINTS DE DMLA ET SUR LEURS ATTENTES CONCERNANT L'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE .....	- 78 -
A.	<i>Contexte</i> .....	- 78 -
B.	<i>Objectifs</i> .....	- 78 -

C.	<i>Méthode de réalisation</i> .....	- 79 -
D.	<i>Résultats</i> .....	- 80 -
E.	<i>Analyse et discussion</i> .....	- 83 -
1.	Niveau d'informations après l'annonce du diagnostic.....	- 83 -
2.	Niveau d'information après la programmation de l'IVT.....	- 84 -
3.	Attentes sur le rôle du pharmacien d'officine.....	- 85 -
4.	Place du pharmacien d'officine dans la formation et l'éducation thérapeutique.....	- 86 -
F.	<i>Conclusion</i> .....	- 87 -
II.	LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT ATTEINT DE DMLA .....	- 88 -
A.	<i>Informier et orienter</i> .....	- 88 -
1.	Sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge.....	- 88 -
2.	Vers les professionnels et structures de santé.....	- 89 -
3.	Sur les aides visuelles .....	- 91 -
4.	Sur les aides financières.....	- 93 -
5.	Par l'éducation thérapeutique du patient.....	- 96 -
B.	<i>Conseiller</i> .....	- 97 -
1.	Conseils accompagnant la dispensation .....	- 97 -
2.	Conseils adaptés au quotidien .....	- 101 -
C.	<i>Sensibiliser</i> .....	- 103 -
1.	Questionnaire STARS.....	- 104 -
2.	Hygiène de vie saine.....	- 104 -
3.	Dépistage et outils de sensibilisation.....	- 106 -
4.	Autosurveillance.....	- 109 -
D.	<i>Soutenir</i> .....	- 109 -
1.	Retentissement psychologique .....	- 110 -
2.	Importance des aidants .....	- 110 -
3.	Associations de patients .....	- 111 -
4.	Accessibilité de l'officine et de l'équipe officinale.....	- 112 -
5.	Crise sanitaire.....	- 112 -
	CONCLUSION.....	- 114 -
	BIBLIOGRAPHIE .....	- 116 -
	ANNEXES.....	- 126 -



## Liste des abréviations

AAH : Allocation Adulte Handicapé

ADLC : Autorité de la concurrence

AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AJPA : Allocation Journalière de Proche Aidant

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : Allocation personnalisée d'autonomie

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

PIGF : Placental growth factor (facteur de croissance placentaire)

CA : Complément alimentaire

CFH : Complement factor H (facteur H du complément)

CRP : C-Reactive Protein (protéine C réactive)

DEP : Décollement de l'Épithélium Pigmentaire

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Agence européenne des médicaments

EPR : Épithélium Pigmentaire Rétinien

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle

IVT : Injection intravitréenne

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MLA : Maculopathie Liée à l'Âge

NVC : Néovaisseaux choroïdiens

OCT : Optical Coherence Tomography (tomographie en cohérence optique)

OMEDIT : Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCH : Prestation de Compensation du Handicap

PDT : Photothérapie dynamique

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SFO : Société Française d'Ophtalmologie

SMR : Service Médical Rendu

SNOF : Syndicat National des Ophtalmologistes de France

AVK : Antivitamine K

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UV : Ultraviolet

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

ZAC : Zone Avasculaire Centrale

## Liste des figures

Figure 1: Estimation du nombre de personnes (en millions) atteintes de DMLA toutes formes confondues par continent de 2014 à 2040 (8) .....	- 15 -
Figure 2: Schéma anatomique de l'œil humain (22) .....	- 20 -
Figure 3: Photographie couleur légendée du fond d'œil (26) .....	- 21 -
Figure 4: Organisation schématique de la rétine (27).....	- 24 -
Figure 5: Photographie couleur légendée du fond d'œil de la région maculaire (29).....	- 27 -
Figure 6: Accumulation de drusen entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire rétinien (30) .....	- 29 -
Figure 7: Photographie couleur du fond d'œil mettant en évidence des drusen séreux chez un patient atteint de MLA (29) .....	- 30 -
Figure 8: Photographie couleur du fond d'œil montrant une atrophie géographique (29) -	31 -
Figure 9: Développement de néovaisseaux générant des fuites de liquide et de sang (30)-	32 -
Figure 10: Photographie couleur du fond d'œil montrant une DMLA exsudative avec décollement rétinien et hémorragies (9) .....	- 33 -
Figure 11: Classification simplifiée de la DMLA par l'AREDS (4) .....	- 36 -
Figure 12: Symptômes évocateurs d'une DMLA (41).....	- 37 -
Figure 13: Prévalence des différentes formes de DMLA (AMD) par rapport à une tranche d'âge donnée (43).....	- 38 -
Figure 14: Grille de Amsler vue d'un œil sain (gauche) et d'un œil atteint de DMLA (droite) (59) .....	- 47 -
Figure 15: Échelle de Monoyer (31) .....	- 48 -
Figure 16: Échelles EDTRS (60).....	- 48 -
Figure 17: Angiographie à la fluorescéine (gauche) et au vert d'indocyanine (droite) (62) -	50 -
Figure 18: Arbre décisionnel de la prise en charge de la DMLA (65).....	- 53 -
Figure 19: Évolution d'une DMLA néovasculaire OD après traitement à l'aflibercept observée par OCT (72) .....	- 59 -
Figure 20: Illustration schématique des anti-VEGF disponible dans le traitement de la DMLA (76) .....	- 62 -
Figure 21: Pictogramme sur la procédure d'injection intravitréenne d'un anti-VEGF (82) .-	65 -
Figure 22: Composition des compléments alimentaires améliorant la vision (97) .....	- 75 -

Figure 23: Graphique représentant les attentes des patients concernant le pharmacien d'officine .....	- 82 -
Figure 24: Aides visuelles disponibles en pharmacie (106).....	- 92 -
Figure 25: Loupe électronique portable (105).....	- 93 -
Figure 26: Classification Gir selon le degré de dépendance (109).....	- 95 -
Figure 27: Nutriments réduisant le risque de développer une DMLA (120) .....	- 105 -
Figure 28: Affiche des Journées nationales de la macula 2020 .....	- 107 -
Figure 29: Test numérique de Amsler sur l'application Odysight.....	- 109 -

## Introduction

Le vieillissement de la population mondiale et l'allongement de l'espérance de vie ont pour conséquence une augmentation drastique des pathologies liées au vieillissement. Parmi elles, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), dont les premières descriptions datent de plus d'un siècle et demi, a vu sa prévalence augmenter avec les années. Elle représente aujourd'hui un problème majeur de santé publique avec près d'1,5 millions de personnes atteintes en France. Elle constitue la première cause de déficience visuelle chez la population âgée de plus de 50 ans dans les pays développés.

La DMLA est une maladie chronique, dégénérative et irréversible touchant la partie centrale de la rétine nommée macula. C'est une affection multifactorielle se manifestant sur un terrain génétiquement prédisposé, sous l'influence de facteurs environnementaux modifiables. On distingue deux formes sévères de la maladie, la forme atrophique (DMLA sèche) et la forme exsudative (DMLA humide), à l'origine d'une symptomatologie caractéristique. Les patients souffrent notamment d'une perte de la vision centrale entraînant par conséquent une perte d'autonomie importante, sans pour autant conduire à une cécité complète.

Depuis une dizaine d'années, on assiste à un perfectionnement constant des outils diagnostiques non invasifs ainsi qu'à l'avènement de nouvelles thérapeutiques telles que les médicaments anti-VEGF, permettant de retarder l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients. À ce jour, les thérapeutiques disponibles ne permettent pas une guérison totale de la maladie, cependant les recherches actuelles ouvrent des perspectives optimistes sur le développement de nouveaux traitements ou dispositifs, en particulier pour la forme atrophique, dont la prise en charge repose exclusivement sur des mesures préventives.

L'altération de la qualité de vie est souvent mal vécue par les patients qui sont confrontés à une difficulté à la lecture, une impossibilité de conduire, une dépendance ou un isolement. De par sa proximité et son accessibilité, le pharmacien d'officine est un acteur incontournable du système de santé. Assisté de son équipe officinale, il regroupe

connaissance de la thérapeutique, capacité de conseil et disponibilité, nécessaires à une prise en charge optimale.

Dans cette thèse, nous allons déterminer précisément le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et dans l'accompagnement du patient atteint de DMLA. Dans un premier temps, après l'analyse des données épidémiologiques et économiques, nous caractériserons la physiopathologie de la DMLA. Dans un deuxième temps, nous étudierons la prise en charge de la pathologie, du diagnostic à la mise en place des traitements, en abordant les recherches en cours. Dans un dernier temps, nous analyserons les réponses d'un questionnaire complété par des patients malades dans le but de déterminer la place du pharmacien dans le parcours de soin de la DMLA.

L'écriture de cette thèse étant contemporaine à la crise sanitaire du COVID-19, nous observerons son impact dans la prise en charge du patient.

# PARTIE 1. LA DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE A L'ÂGE

## I. Contexte médico-social et médico-économique

### A. Épidémiologie

#### 1. Dans le monde et en Europe

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la troisième cause mondiale de déficience visuelle (1). Elle représente environ 8,7 % des causes de cécité légale dans le monde derrière la cataracte (47,8 %), le glaucome (12,3 %) et devant la rétinopathie diabétique (4,8 %) (2). La cécité légale correspond à un niveau d'atteinte visuelle, établi par la législation de chaque pays, en dessous duquel un individu est autorisé à recevoir une aide. En France, on parle de cécité légale lorsque l'acuité visuelle est inférieure à 1/20<sup>ème</sup> sur le meilleur œil après correction (3). Enfin, la DMLA est la première cause de malvoyance et de cécité légale chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays industrialisés, dont la France (1).

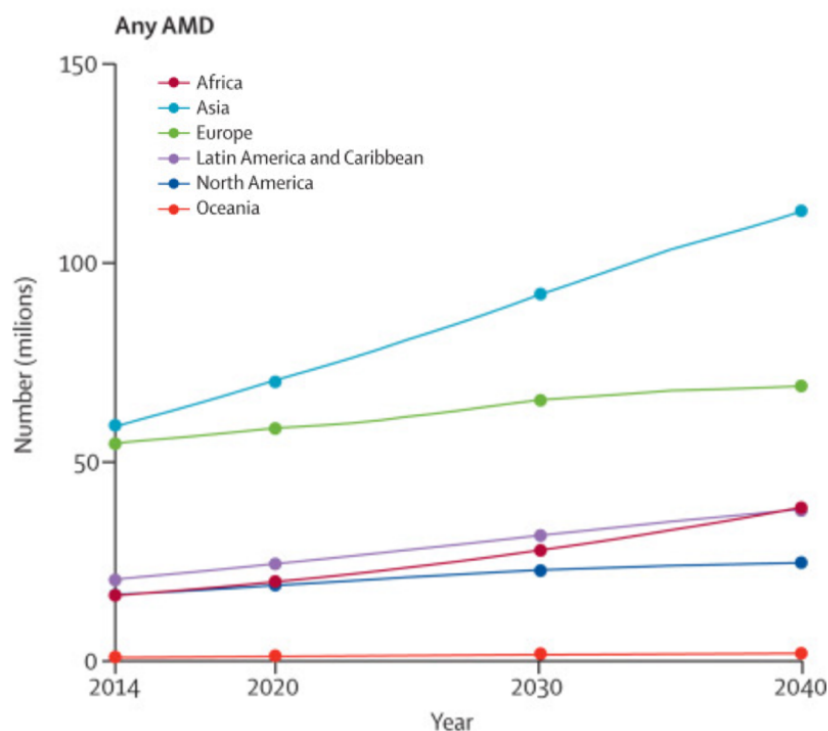
La littérature scientifique regroupe de nombreuses enquêtes épidémiologiques portant sur la DMLA. Certaines sont fréquemment citées car elles répondent à une méthode de classification reconnue à l'international, basée la plupart du temps sur les données issues des populations blanches des pays développés (4). La première est une étude française, l'étude POLA (Pathologies Oculaires Liées à l'Âge), réalisée en 1998 (5). Elle a eu pour but d'évaluer les facteurs de risque des maladies oculaires, dont la DMLA, dans une population sétoise (Occitanie). Vient ensuite la méta-analyse américaine de Friedman *et al.* réalisée en 2004 à partir des données de plusieurs études (Baltimore Eye Study, Beaver Dam Study, Rotterdam Study, Blue Mountain Eye Study, Salisbury Eye Evaluation Project, Melbourne Visual Impairment Project). Son objectif, commun à l'étude américaine de Klein *et al.* réalisée quelques années plus tard (2011), a notamment été d'estimer la prévalence de la DMLA par rapport au sexe et à l'origine ethnique. En parallèle, l'étude multicentrique EUREYE (European Eye Study), réalisée en 2006, fut la première à obtenir des données de prévalence de la DMLA sur une population européenne (6).

Pour analyser les données de ces études, il est important de différencier la mesure de l'incidence, qui a pour but de dénombrer les nouveaux cas sur une période donnée, de la mesure de la prévalence, qui détermine la part de la population atteinte par la maladie à un moment donné. La majorité des études montrent une augmentation de la prévalence avec l'âge du patient et une hausse de l'incidence avec les années. Elles prévoient un doublement du nombre de patients atteints dans les 20 à 30 prochaines années aux États-Unis et en Europe.

Toutefois, ces données peuvent être surestimées, notamment dans l'étude EUREYE qui inclue les stades précoces de DMLA sans retentissement fonctionnel. De plus, il est difficile de savoir si la hausse de la prévalence résulte du vieillissement de la population, de l'amélioration des techniques d'imagerie rétinienne et/ou d'une sensibilisation renforcée des acteurs de santé et des patients (2). En effet, une méta-analyse plus récente (2017) se basant sur les données de prévalence communiquées par l'European Eye Epidemiology (consortium européen d'épidémiologie oculaire) montre à l'inverse une diminution de la prévalence et une amélioration de l'acuité visuelle au cours des deux dernières décennies (7). Les auteurs l'expliquent par l'adoption de modes de vie plus sains, entraînant une diminution des facteurs de risque, et la mise en œuvre des traitements anti-VEGF.

Cependant, le nombre de sujets atteints poursuivrait son augmentation au cours des 20 prochaines années, faisant de la DMLA un problème majeur de santé publique en Europe et dans le monde (Figure 1). Dans cette hypothèse, les prévisions se veulent alarmistes. En effet, selon une méta-analyse de 2014, le nombre de patients atteints de DMLA dépasserait les 288 millions dans le monde d'ici 2040 (8). Les données concernant l'Asie corrèlent avec sa démographie et le vieillissement massif de sa population annoncé dans les deux prochaines décennies.





**Figure 1: Estimation du nombre de personnes (en millions) atteintes de DMLA toutes formes confondues par continent de 2014 à 2040 (8)**

## 2. En France

A l'échelle nationale, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, toutes formes confondues, touche environ 8 % de la population française. Chaque année, on estime à 30 000 le nombre de nouveaux cas de DMLA exsudative et à 3000 le nombre de nouveaux cas de cécité. Aujourd'hui, en France, plus d'1,5 million d'individus sont atteints par une forme plus ou moins sévère de la maladie. La DMLA, toutes formes confondues, atteint environ 1 % des personnes de 50 à 55 ans, environ 10 % des personnes de 65 à 75 ans et entre 25 à 30 % des plus de 75 ans (9). Si l'on s'intéresse uniquement aux formes sévères (atrophique et exsudative symptomatique), selon les données de l'étude POLA réalisée sur une portion de la population française, elles touchent 1,87 % des personnes de plus de 60 ans et jusqu'à 15 % des personnes de plus de 80 ans (4). Au demeurant, au 1<sup>er</sup> janvier 2019, 13,4 millions de français ont 65 ans ou plus, soit environ 20 % de la population (10). Ainsi, du fait du vieillissement de la population française et selon les dernières estimations épidémiologiques, le nombre de personnes atteintes de DMLA pourrait dépasser les 2,25 millions d'ici 2030 (11).

## 3. Répartition des formes de DMLA

On distingue deux formes avancées de DMLA, l'une atrophique dite sèche et l'autre exsudative (néovasculaire) dite humide. À partir des données d'incidence et de prévalence

établies dans les études internationales, il est possible de calculer le ratio de la forme exsudative par rapport à la forme atrophique. Ci-dessous figurent quelques-uns des ratios observés (4).

- La méta-analyse américaine (2004) obtient un ratio avec 56 % de forme exsudative / 44 % de forme atrophique.
- L'étude EUREYE (2006) obtient un ratio avec 65 % de forme exsudative / 35 % de forme atrophique.
- L'étude américaine de Klein *et al.* (2011) obtient un ratio inverse avec 37,5 % de forme exsudative / 62,5 % de forme atrophique.

Il existe une divergence entre les études sur les données de prévalence des formes avancées de DMLA. La littérature scientifique mondiale semble s'accorder sur le fait que la prévalence de la DMLA atrophique est deux fois plus importante que celle de la DMLA exsudative. En revanche, la forme exsudative semble être la plus fréquente dans la population européenne.

## B. Impact économique de la DMLA

### 1. Dépenses de santé dans le monde

Selon la Fondation BrightFocus®, le coût mondial de la perte de vision, toutes causes confondues, est estimé à près de 3 billions de dollars pour les 733 millions d'individus souffrant de basse vision et de cécité dans le monde (12).

D'après ce même organisme, le coût mondial de la DMLA avoisinerait les 343 milliards de dollars (en prenant en compte les dépenses non médicales liées à la pathologie comme les arrêts de travail, les frais de transport, les aidants...) dont 255 milliards de dollars en coûts directs de soins (dépenses strictement médicales liées à la pathologie comme les interventions chirurgicales, les tests, les médicaments...).

### 2. Dépenses de santé en France

La DMLA ne fait pas partie de la liste des trente maladies exonérantes du ticket modérateur (ALD 30). Néanmoins, les médicaments anti-VEGF disponibles étant jugés irremplaçables dans la pathologie, sont pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale. La DMLA

est en fait une affection dite hors liste (ALD 31), car le patient est atteint « d'une forme grave d'une maladie ou d'une forme évolutive ou invalidante d'une maladie grave ne figurant pas sur la liste des ALD 30, comportant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et une thérapeutique particulièrement coûteuse » (13)

Cependant, il est possible que certains patients ne disposent pas de cette couverture sociale à 100 % ou que leurs spécialistes ophtalmologues exercent en secteur 2, dans lequel il est autorisé de pratiquer des dépassements d'honoraires n'étant pas remboursés par l'Assurance Maladie (14). En France, la consultation chez un ophtalmologue ou un spécialiste de la rétine (rétinologue) est remboursée à 70 % par la Sécurité sociale. Pour être intégralement remboursé, il est nécessaire de bénéficier d'une complémentaire santé prenant le reste à charge. Cela représente un coût supplémentaire pour le patient. S'il ne dispose pas d'une telle mutuelle, il peut être contraint d'espacer davantage ses rendez-vous au lieu de respecter le suivi optimal d'une consultation toutes les 4 semaines.

Pour l'Assurance Maladie et les assureurs privés, la pathologie représente un coût en constante hausse. D'autant plus que la majorité des patients va devoir suivre le traitement sur une longue durée. La base de données complète gouvernementale, Open Medic, permet d'analyser les dépenses de médicaments sur une année (15). En 2016, par exemple, l'Assurance Maladie a remboursé 18,5 milliards d'euros de traitements délivrés à l'officine. Parmi les médicaments qui coûtent le plus cher à la Sécurité sociale on trouve à la première place l'HUMIRA®, immunosuppresseur de la famille des anti-TNF indiqué dans le traitement des pathologies inflammatoires, suivi par le LUCENTIS® (laboratoire Novartis) et l'EYLEA® (laboratoire Bayer), deux anti-VEGF indiqués majoritairement dans le traitement de la DMLA exsudative. La même année, les dépenses pour ces deux injections intravitréennes s'élevaient respectivement à 322 et 259 millions d'euros, dépassant à elles deux le coût annuel de l'HUMIRA®, qui était de 460 millions d'euros (16).

Enfin, la maladie entraîne une augmentation significative de la consommation de biens et de services médicaux. Une étude a mis en évidence des dépenses de santé plus élevées dans un groupe de sujets atteints de DMLA néovasculaire, que dans un groupe de sujets non atteints du même âge (17). C'est le cas par exemple des compléments alimentaires (CA), utilisés pour ralentir la progression de la DMLA, qui pèsent lourd dans le budget des patients.

En effet, n'étant pas des médicaments, ils ne peuvent pas être pris en charge par l'Assurance Maladie. Les patients atteints de DMLA doivent donc prévoir une vingtaine d'euros supplémentaires à déboursier chaque mois. À savoir que certaines mutuelles proposent un forfait annuel de remboursement hors médicament.

### 3. Dépenses de santé évitables : une amende record

Dans un souci de limitation des dépenses, la spécialité AVASTIN<sup>®</sup>, mise au point par le laboratoire Genentech, a obtenu une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement de la DMLA exsudative après validation par l'ANSM en juin 2015. Malgré les objections du laboratoire Roche qui la commercialise, un arrêté ministériel a autorisé sa prise en charge par l'Assurance Maladie en août 2015 dans le but de proposer une alternative thérapeutique moins coûteuse. En effet, le prix d'une seringue de 0,10 ml d'AVASTIN<sup>®</sup> 25 mg/ml, préparée conformément au protocole établi par l'ANSM, à partir d'un flacon de 4 ml ou de 16 ml, était fixé à 10 € TTC. En comparaison, le prix de vente du LUCENTIS<sup>®</sup> 10 mg/ml en flacon de 0,23 ml est de 738,69 € TTC, et celui de l'EYLEA<sup>®</sup> 40 mg/ml en flacon de 0,1 ml est de 807,28 € TTC (18). Il faudra moins d'un an pour que le prix de la spécialité AVASTIN<sup>®</sup> soit revu à la hausse pour atteindre les 100 €, suite à la décision de l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie). Cette décision est non consultable à ce jour, les raisons de la hausse n'ayant jamais été précisées, celle-ci serait due, selon l'ANSM, à la réévaluation d'un prix fixé provisoirement (19). À l'heure actuelle, l'AVASTIN<sup>®</sup> est très peu utilisé car il est disponible uniquement à l'hôpital et engage les spécialistes qui doivent l'utiliser exclusivement s'il est jugé indispensable.

Pendant de nombreuses années, les laboratoires Novartis, Roche et Genentech ont tout mis en œuvre pour empêcher les recherches et l'utilisation de l'AVASTIN<sup>®</sup> au profit du LUCENTIS<sup>®</sup> plus onéreux. Cette manœuvre a fait perdre des millions d'euros à la Sécurité sociale. Au regard des éléments à leur disposition, le 9 septembre 2020, l'Autorité de la concurrence (ADLC) a infligé une amende historique aux trois géants pharmaceutiques. Pour leurs pratiques abusives et l'abus de leur position dominante, les trois sociétés devront payer près de 445 millions d'euros, dont 385 millions pour le laboratoire Novartis (20).

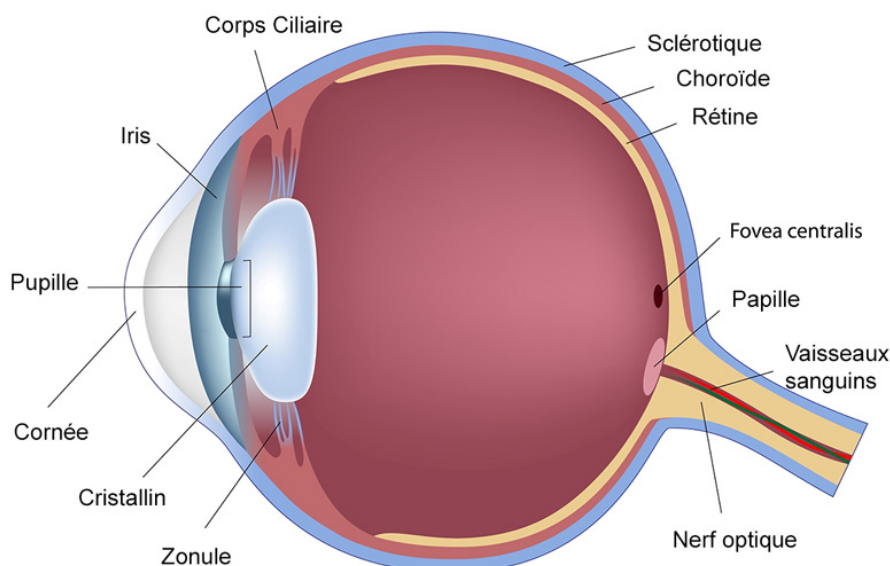
## II. Physiopathologie de la DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est une maladie oculaire dégénérative chronique, évolutive et invalidante qui affecte une région spécifique de la rétine. Plus précisément, elle touche la macula, zone responsable de la vision fine et de la perception des détails, située au centre de la rétine dans la partie postérieure de l'œil. Progressivement, la pathologie sera responsable d'une perte de la vision centrale entraînant entre autres des difficultés à lire ou à distinguer les visages.

### A. Rappel anatomique de l'œil

L'œil ou globe oculaire est un élément constitutif de l'appareil visuel au même titre que les muscles oculomoteurs, les paupières et le système lacrymal (21). La Figure 2 présente le schéma anatomique de l'œil humain avec ses trois tuniques successives.

- La tunique externe ou **sclérotique** : c'est une couche fibreuse ayant pour rôle le maintien du volume, des formes et du tonus oculaire grâce aux muscles oculomoteurs qui viennent s'y fixer. Sur la partie antérieure, elle forme une membrane transparente et bombée, la **cornée**, qui laisse passer la lumière et filtre une partie des UV. La conjonctive la recouvre à l'avant de l'œil et produit un mucus lubrifiant.
- La tunique moyenne ou uvée : elle est constituée d'une couche vascularisée, très fine et opaque nommée la **choroïde**. Sur la partie avant de l'œil, elle se termine par l'**iris**, lui-même percé en son centre par la **pupille**, permettant le passage plus ou moins important de lumière selon son diamètre. Plus à l'intérieur, la choroïde se prolonge pour constituer le **corps ciliaire** autour du **cristallin**. Ce dernier permet la vision nette par un mécanisme d'accommodation grâce aux muscles ciliaires et aux **zonules de Zinn**. Enfin, la présence de procès ciliaires va permettre la production de l'humeur aqueuse, riche en éléments nourriciers, entre la cornée et le cristallin.
- La tunique interne ou **rétine** : c'est une couche nerveuse qui capte les informations lumineuses pour permettre la vision. Elle est maintenue plaquée contre la paroi du globe oculaire par le corps vitré ou humeur vitrée, élément visqueux occupant une grande partie du globe oculaire.



**Figure 2: Schéma anatomique de l'œil humain (22)**

## B. Physiologie de la rétine

### 1. Généralités

La rétine est une fine membrane transparente d'une épaisseur allant jusqu'à 0,4 mm, tapissant la face interne de l'œil (fond de l'œil) (23). Elle s'étend sur une surface représentant environ 75 % du globe oculaire (24). Plus dense et épaisse au niveau de la papille optique (zone de départ du nerf optique), elle s'amincit jusqu'au corps ciliaire dans une zone de transition appelée ora serrata (25).

La face antérieure de la rétine est en contact avec le corps vitré (substance gélatineuse et transparente remplissant la cavité oculaire) et est solidaire de la choroïde (couche richement vascularisée assurant la nutrition de l'iris et des photorécepteurs) sur sa face postérieure, par l'intermédiaire de l'épithélium pigmentaire.

Le tissu neurosensoriel de la rétine (neurorétine) est à l'origine d'un mécanisme de phototransduction consistant en la conversion d'un signal lumineux en influx nerveux (24). La lumière va traverser les différentes couches cellulaires (Figure 4) avant de parvenir à la couche la plus externe de la neurorétine formée d'une mosaïque de photorécepteurs (cônes R, V, B et bâtonnets). Les pigments de mélanine présents dans la choroïde et l'épithélium pigmentaire absorbent la lumière et empêchent sa réflexion à l'intérieur de l'œil. L'énergie

lumineuse captée par les photorécepteurs est transformée en influx nerveux sous l'effet d'une réaction biochimique d'isomérisation du rétinal (dérivé de la vitamine A). L'influx nerveux est ensuite transféré aux neurones bipolaires, puis aux neurones ganglionnaires. Les fibres nerveuses de ces derniers convergent pour former le nerf optique et acheminent le message nerveux jusqu'au cerveau.

On distingue la rétine centrale d'un diamètre d'environ 6 mm autour de la région maculaire de la rétine périphérique, qui s'étend au-delà dans le reste du globe oculaire.

La rétine centrale comprend la macula et la fovéa et est constituée exclusivement de cellules photoréceptrices nommées cônes (environ 7 millions). Leur seuil d'activation élevé nécessite une vision en pleine lumière, mais permet une excellente résolution spatiale ainsi que la vision des couleurs.

La rétine périphérique est constituée majoritairement de cellules photoréceptrices nommées bâtonnets (110 à 130 millions). Leur sensibilité extrême (seuil d'activation faible) permet la détection du moindre photon rendant possible la vision de nuit au détriment de la résolution spatiale.

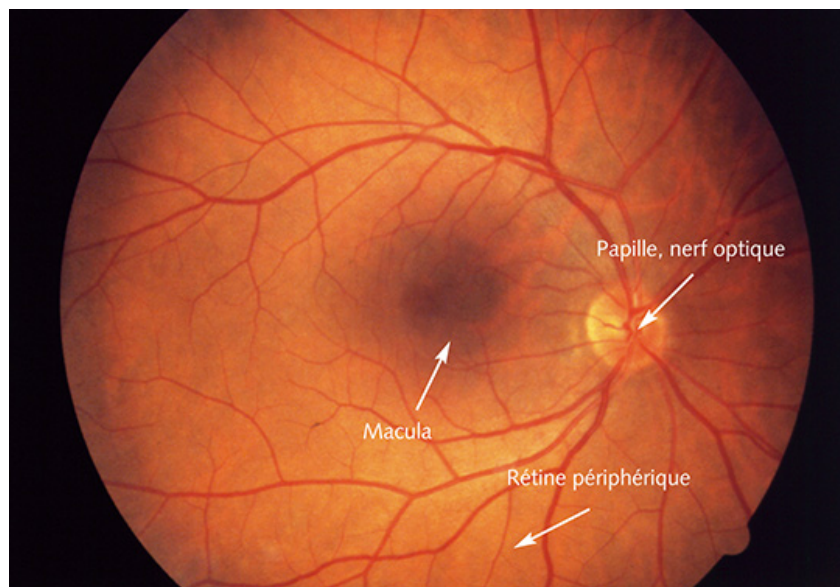


Figure 3: Photographie couleur légendée du fond d'œil (26)

## 2. Vascularisation de la rétine

La rétine reçoit son apport sanguin par le biais d'une double vascularisation indépendante.

D'une part, cette vascularisation est assurée en profondeur par un réseau d'artères intra-rétiniennes issues de l'artère centrale de la rétine. À ce réseau peuvent s'ajouter des artères surnuméraires comme les artères cilio-rétiniennes.

D'autre part, cette vascularisation est assurée en surface par des vaisseaux choroïdiens (choriocapillaires). Ceux-ci irriguent les couches externes et les cellules photoréceptrices à travers la membrane de Bruch directement accolée à l'épithélium pigmentaire. Ce réseau joue un rôle fondamental dans l'irrigation fovéolaire et sa dégradation constitue un des mécanismes responsables de la DMLA.

Concernant le drainage veineux, il est assuré par la veine centrale de la rétine. Celle-ci passe au niveau de la papille optique, parallèlement à l'artère centrale de la rétine.

## 3. Histologie de la rétine

La rétine est formée de deux feuillets embryologiquement distincts qui comportent à eux deux 10 couches successives (Figure 4).

### a) *Le feuillet interne ou la rétine neurosensorielle*

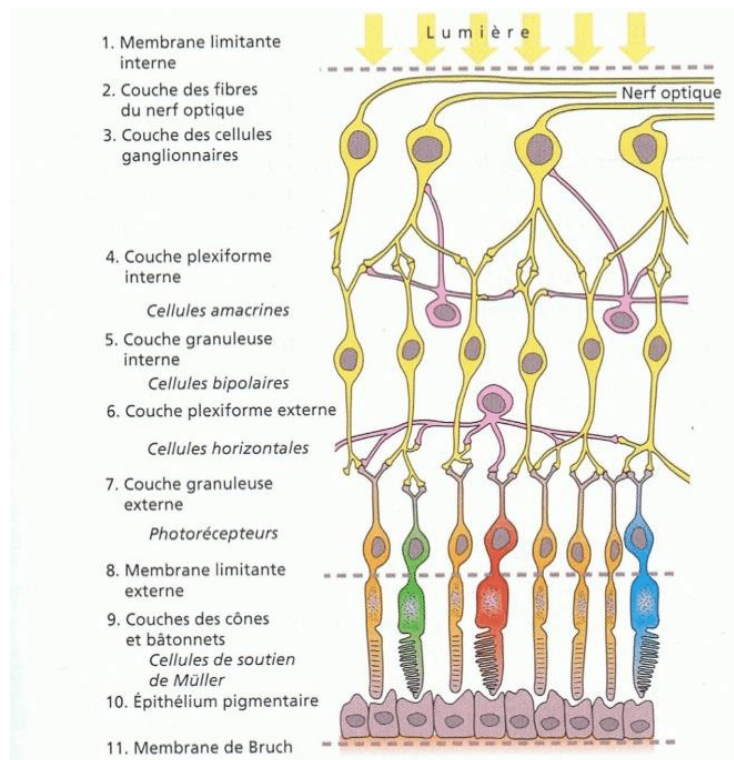
La neurorétine est composée de 9 couches successives. On retrouve de la couche la plus interne à la couche la plus externe :

- La membrane limitante interne : membrane la plus interne de la rétine, elle est au contact du vitré. **1**
- La couche des fibres optiques : elle contient les axones non myélinisés des cellules ganglionnaires qui convergent pour former le nerf optique. **2**
- La couche des cellules ganglionnaires : elle contient les corps cellulaires des cellules ganglionnaires (deuxième neurone). **3**
- La couche plexiforme interne : elle constitue la jonction entre les deux neurones. **4**



- La couche nucléaire interne : elle assure la transmission de l'influx nerveux issu des photorécepteurs vers les cellules ganglionnaires. Elle contient les corps cellulaires des cellules bipolaires, horizontales, amacrines et de Müller (cellules de soutien). **5**
- La couche plexiforme externe : très épaisse dans la région maculaire, elle constitue la première synapse entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires (premier neurone). **6**
- La couche nucléaire externe ou couche granuleuse externe : elle contient les corps cellulaires des photorécepteurs. **7**
- La membrane limitante externe : zone d'adhérence entre les articles internes des photorécepteurs et les cellules de Müller, mais aussi une barrière hémato-rétinienne, elle empêche la diffusion des grosses molécules. **8**
- La couche des photorécepteurs : elle contient les cônes et les bâtonnets, chacun composé d'un article externe (contenant les pigments visuels) et d'un article interne (contenant les organites cytoplasmiques). La densité de cônes est la plus importante au centre de la fovéa (fovéola). Ils permettent la distinction des couleurs en vision diurne. À l'inverse, les bâtonnets ne sont présents qu'en dehors de la fovéa. Ils permettent la vision périphérique et la vision nocturne, mais pas la distinction des couleurs. **9**

Au niveau de la fovéola on ne rencontre que les premières couches (**10, 9, 8 et 7**), les cellules assurant la transmission étant rejetées latéralement provoquant un bourrelet en limite de la fovéa.



**Figure 4: Organisation schématique de la rétine (27)**

*b) Le feuillet externe de la rétine ou l'épithélium pigmentaire rétinien*

L'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) **10** s'étend de la papille optique à l'ora serrata et est composé d'une seule couche de cellules hexagonales densément chargées en grains de mélanine et lipofuscine (pigments cellulaires résultant de la dégradation des segments externes des photorécepteurs) (28). Ces cellules, reliées par des jonctions serrées, sont séparées de la choriocapillaire par la membrane de Bruch **11** dans leurs parties basales et entrent en contiguïté avec les photorécepteurs dans leurs parties apicales. Selon la localisation rétinienne, la concentration en pigment varie de très importante au centre à faible en périphérie. La concentration en mélanine diffère selon l'origine ethnique.

Le rôle de l'EPR est primordial pour le bon fonctionnement des photorécepteurs avec lesquels il est en contact. Un dysfonctionnement de cet épithélium entraîne la mort de ces derniers et est à l'origine de pathologies telles que la DMLA, la rétinite pigmentaire ou encore la rétinopathie diabétique.

L'épithélium pigmentaire rétinien a plusieurs fonctions (28):

- Phagocytose : l'épithélium pigmentaire permet la phagocytose des articles externes abîmés des photorécepteurs. Physiologiquement, un équilibre s'opère entre la croissance des photorécepteurs (depuis leur partie proximale) et leur phagocytose (depuis leur partie distale) les maintenant ainsi à une longueur constante. Un renouvellement complet prend environ 10 jours. Avec l'âge, on observe une accumulation des produits de dégradations responsable d'une forte concentration en lipofuscine et d'une toxicité pour l'épithélium pigmentaire.
- Production : l'épithélium pigmentaire joue, d'une part, un rôle dans le métabolisme et le stockage de la vitamine A. Cette dernière, avec l'opsine, va former la rhodopsine nécessaire au bon fonctionnement des bâtonnets. La rhodopsine est un pigment protéique photosensible qui va détecter la lumière d'intensité plus faible. D'autre part, l'épithélium pigmentaire va sécréter différents facteurs, comme des facteurs anti-oxydants (glutathione, mélanine...), des facteurs endothéliaux vasculaires de croissance (VEGF), des facteurs immunosuppresseurs et des facteurs de protection qui restaurent l'ADN, les lipides et les protéines endommagées. Enfin, il va permettre de régénérer le rétinale au moyen du cycle rétinale.
- Protection : l'épithélium pigmentaire a un rôle de protection de la neurorétine, grâce à l'absorption d'environ 60 % des photons libres par les pigments de mélanine, les 40 % restants étant absorbés par la lipofuscine. L'accumulation de cette dernière au fil des années est bénéfique pour la vision jusqu'à une certaine concentration. L'épithélium pigmentaire est comparable à un écran qui transforme l'œil en chambre noire limitant ainsi la quantité de lumière réfléchi et diffractée à l'intérieur du globe oculaire.
- Transport : l'épithélium pigmentaire est au centre des échanges trans-épithéliaux entre les photorécepteurs, l'espace sous-rétinien et la choriocapillaire, assurant ainsi le transport de l'eau, du glucose, des nutriments et des ions. En effet, la couche de photorécepteurs étant dépourvue de capillaires, son rôle est indispensable. La perméabilité de la membrane de Bruch optimise ces échanges et les jonctions serrées entre les cellules épithéliales rendent le passage de macromolécules impossible.

#### 4. La macula

La *macula lutea* **e** désigne une zone centrale de la rétine n'occupant que 2 à 3 % de sa surface, mais regroupant une concentration très importante de cônes (29). Située au fond de l'œil, dans l'axe de la pupille, c'est sur elle que se forme l'image de l'objet que l'on regarde. En effet, avec un diamètre de 2 à 5 mm, la macula va pouvoir transmettre 90 % de l'information visuelle au cerveau. Cette zone est spécialisée dans la vision centrale qui permet la détection précise des détails (nécessaire à la lecture, l'écriture, la reconnaissance des traits du visage...) et des couleurs en éclairage diurne. La macula est également connue sous le nom de « tâche jaune », de par la présence de pigments xanthophylles (lutéine et zéaxanthine) qu'elle contient. Elle est aisément détectable lors d'un examen du fond d'œil (Figure 3).

La Figure 5 présente la région maculaire. En son centre on retrouve la fovéa (*fovea centralis*) **c**, zone d'acuité visuelle maximale. Cette même fovéa possède en son centre une dépression nommée fovéola **b**, localisation la plus mince de la rétine, où les cônes sont fins, allongés, riches en pigments maculaires et très regroupés. Enfin, l'*umbo* **a** correspond à l'hypercentre fovéolaire.

La région fovéolaire est dépourvue de vaisseaux rétiniens. Elle est dite zone avasculaire centrale (ZAC), sa vascularisation sera donc entièrement dépendante du réseau vasculaire choroïdien.

Autour de la fovéa on retrouve la parafovéa **c à d**, zone rétinienne circulaire très épaisse de 0,5 mm de large, elle-même entourée de la périfovéa **d à e** d'environ 1,5 mm.



Figure 5: Photographie couleur légendée du fond d'œil de la région maculaire (29)

Enfin, les lésions maculaires sont caractérisées par leur localisation par rapport à la zone avasculaire centrale. Ainsi, une atteinte rétrofovéolaire inclut la zone avasculaire centrale alors qu'une atteinte extrafovéolaire se situe à plus de 200  $\mu\text{m}$  du centre maculaire.

### C. Développement et évolution de la maladie

La DMLA est une pathologie menaçant la vision centrale et la vision des détails, évoluant progressivement, mais de manière irréversible. Elle finit généralement par atteindre les deux yeux bien qu'elle puisse aussi rester asymétrique.

Selon l'OMS, « *la dégénérescence maculaire liée à l'âge correspond à des lésions de la rétine maculaire, dégénératives, non inflammatoires, acquises, survenant sur un œil auparavant normal, apparaissant après l'âge de 50 ans, entraînant une altération de la vision centrale* » (1). Ces lésions évoluent au niveau de la choroïde, de la membrane de Bruch, de l'épithélium pigmentaire rétinien et des photorécepteurs de la macula.

La maculopathie liée à l'âge (MLA) correspond à la forme précoce de la maladie. Elle peut rester stable tout au long d'une vie et n'a généralement pas de retentissement fonctionnel. Néanmoins, dans environ la moitié des cas, devant la présence de lésions et avec l'influence de plusieurs facteurs de risque, la MLA évolue vers des formes dégénératives avancées, atrophiques ou humides (9).

Ces formes tardives peuvent être unilatérales ou bilatérales, l'atteinte d'un seul œil favorisant le risque d'atteinte du second. Le risque de bilatéralisation est estimé à 10 % par an (4). Le passage d'une forme à l'autre ou l'existence de formes mixtes est possible. Toutes les formes de DMLA sont indolores et peuvent de ce fait progresser en passant totalement inaperçues, jusqu'à ce qu'elles provoquent des modifications notables de la vision. Lorsqu'un œil est touché, le principal danger est que la DMLA demeure indétectable par le patient, car le cerveau utilise les informations visuelles transmises par l'autre œil pour compenser la baisse de vision du premier (30).

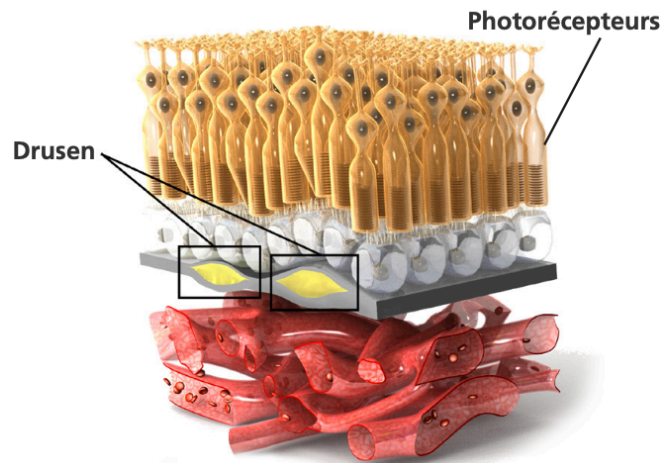
## 1. Stade MLA

La maculopathie liée à l'âge se déclare vers 50 ans et est souvent asymptomatique (31). À ce stade précoce, on ne parle pas encore de dégénérescence, la fonction visuelle étant le plus souvent maintenue. Certains symptômes discrets peuvent toutefois apparaître, comme une sensation de brouillard, un jaunissement des images ou la diminution de la sensibilité aux contrastes.

La Haute Autorité de Santé (HAS) identifie le stade MLA comme l'association de drusen miliaires et/ou de drusen séreux avec des altérations de l'épithélium pigmentaire à type d'hypopigmentation ou d'hyperpigmentation (4). Ces lésions demeurent constantes durant de nombreuses années, mais vont à long terme entraîner des dommages irréversibles évoluant vers une dégénérescence des cellules de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs.

### a) DRUSEN

Les drusen sont des dépôts rétiens de matériel lipido-protéique (débris cellulaires) localisés entre la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et la membrane de Bruch (Figure 6). Ces déchets métaboliques, issus majoritairement de la phagocytose des photorécepteurs, témoignent d'un vieillissement rétinien, car ils ne sont plus correctement éliminés par la rétine (29). Ils vont former des tâches pigmentaires au niveau de la macula pouvant être responsables d'une vision floue et d'un halo central affectant le champ de vision du malade. On distingue majoritairement deux types de drusen, les drusen miliaires et les drusen séreux (32,33).



**Figure 6: Accumulation de drusen entre la membrane de Bruch et l'épithélium pigmentaire rétinien (30)**

Les drusen miliaires sont présents chez 25 à 50 % des personnes de plus de 50 ans. On les considère davantage comme les marqueurs d'un vieillissement rétinien physiologique que comme les signes d'une maculopathie. Ils sont de petite taille ( $< 63 \mu\text{m}$ ), globuleux, presque sphériques, visibles cliniquement, à bords nets, souvent nombreux et de localisation périfovéolaire. Ils peuvent confluer jusqu'à former des drusen séreux.

Les drusen séreux sont les marqueurs les plus caractéristiques de la MLA et les précurseurs de la DMLA. Ils sont volumineux ( $> 125 \mu\text{m}$ ) et apparaissent à l'examen du fond d'œil comme saillants, de couleur jaune pâle, à contours flous et de forme irrégulière (Figure 7). Leur présence est souvent asymptomatique. Leur nombre et leur taille tend à augmenter à proximité de la fovéola, entraînant une diminution de capacité visuelle à l'obscurité et une diminution de la sensibilité aux contrastes. Ils peuvent également confluer et conduire à un décollement de l'épithélium pigmentaire nommé drusénoïde. Ce dernier peut s'associer à des migrations pigmentaires et est susceptible de déclencher l'apparition de néovaisseaux choroïdiens, ou plus fréquemment, la formation de plages atrophiques.



**Figure 7: Photographie couleur du fond d'œil mettant en évidence des drusen séreux chez un patient atteint de MLA (29)**

*b) Les altérations de l'épithélium pigmentaire rétinien*

L'épithélium pigmentaire rétinien peut être altéré par des hypopigmentations ou des hyperpigmentations qui sont les manifestations précoces d'une MLA (33).

L'hypopigmentation est associée à une diminution du nombre de grains de mélanine dans les cellules épithéliales. En parallèle, le taux de lipofuscine va, lui, augmenter et des plages d'hypopigmentation vont se former et évoluer vers des zones d'atrophie. Celles-ci, à l'examen du fond d'œil, apparaissent plus claires et plus pâles que la rétine aux alentours. Elles sont de taille et de localisation variables, initialement petites et fréquemment périmaculaires.

L'hyperpigmentation ou migration pigmentaire peut être isolée ou associée aux drusen séreux habituellement dans l'aire maculaire. À l'examen du fond d'œil, elle apparaît sous forme de taches foncées, de taille variable et aux contours irréguliers. Elle augmente les chances de développement des néovaisseaux choroïdiens.

## 2. DMLA forme atrophique ou sèche

La forme atrophique de la DMLA est caractérisée histologiquement par la disparition lente et progressive des cellules de l'épithélium pigmentaire. Cette perte s'accompagne d'une destruction des photorécepteurs sus-jacents et de la choriocapillaire sous-jacente. Elle conduit dans un premier temps à un accroissement ou à une jonction des zones d'atrophies



initialement limitées, puis, dans un second temps, à un rétrécissement rétinien (31). À l'examen du fond d'œil on distingue des plages d'atrophie de l'épithélium pigmentaire au sein desquelles les vaisseaux choroïdiens deviennent anormalement visibles (Figure 8). Ces plages d'atrophies sont secondaires à la régression d'un drusen séreux ou à la résorption d'un drusenoïde. On distingue l'atrophie non géographique, qui correspond à l'atrophie ne couvrant pas une zone contiguë (elle peut apparaître comme une zone marbrée ou dépigmentée), de l'atrophie géographique qui, elle, est contiguë à l'EPR (29).

Ces lésions finissent par s'étendre inexorablement jusqu'à englober la fovéola, on parle alors d'atrophie centrale, et entraînent une baisse d'acuité visuelle sévère avec scotome central (tâche sombre) de plus en plus dense. La vision périphérique est néanmoins conservée. Dans 20 à 30 % des cas, l'atrophie peut se compliquer d'une néovascularisation (33). Il n'existe actuellement aucun traitement médical s'étant avéré efficace dans la forme atrophique de la DMLA.



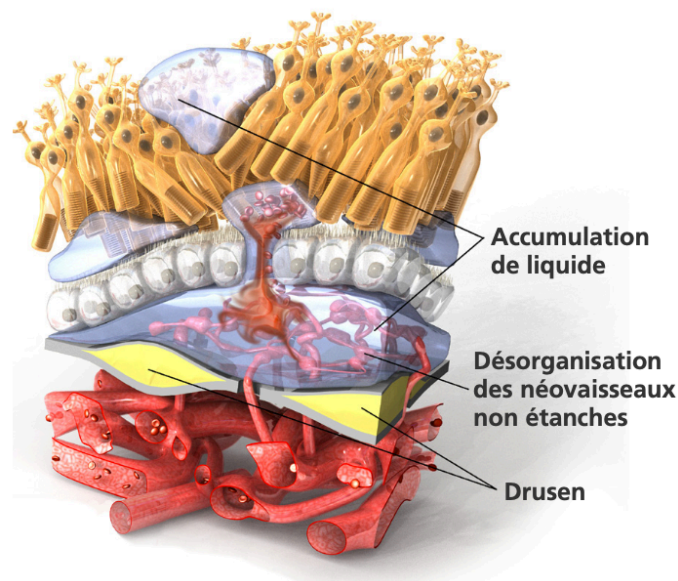
Figure 8: Photographie couleur du fond d'œil montrant une atrophie géographique (29)

### 3. DMLA forme exsudative ou humide

C'est la forme sévère la plus fréquente de la maladie dans la population européenne âgée de plus de 65 ans (6). Sa survenue est brutale et d'évolution rapide. Elle est responsable de 90 % des déficiences visuelles sévères de la pathologie. En effet, en quelques semaines seulement survient une perte de la vision centrale de loin et surtout de près, accompagnée de l'apparition d'un scotome, de métamorphopsie et/ou de la baisse d'acuité visuelle. Aussitôt qu'une baisse brutale de la vision est ressentie, un examen ophtalmologique doit être réalisé

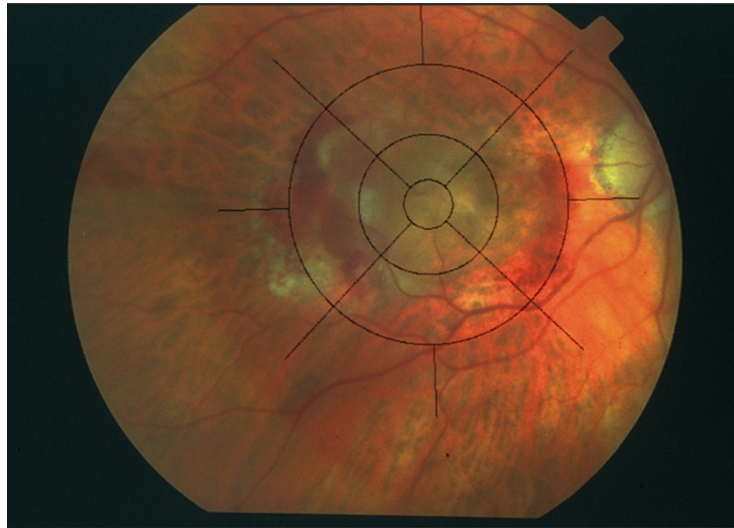
en urgence (dans les 48 heures) pour dépister l'apparition d'éventuels néovaisseaux choroïdiens (NVC) et pour pouvoir les prendre en charge le plus précocement possible (31).

La DMLA exsudative est caractérisée par la prolifération anormale de néovaisseaux choroïdiens qui traversent la membrane de Bruch et se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien. Ceux-ci sont fragiles, immatures et perméables. Ils suscitent donc une diffusion de sang et de fluide qui peuvent s'accumuler au sein ou en-dessous de la rétine (Figure 9), formant alors des œdèmes, des exsudations intra- ou sous-rétiniennes et des hémorragies rétiniennes (Figure 10).



**Figure 9: Développement de néovaisseaux générant des fuites de liquide et de sang (30)**

Cette angiogenèse choroïdienne peut se compliquer d'un décollement de l'épithélium pigmentaire (DEP) et/ou d'un décollement de la rétine maculaire (DSR= décollements séreux rétiniens). Ces lésions conduisent inexorablement à une dégénérescence accélérée et irréversible des photorécepteurs. La finalité de la progression des NVC est l'apparition d'une cicatrice blanche fibreuse sous la macula, dite disciforme.



**Figure 10: Photographie couleur du fond d'œil montrant une DMLA exsudative avec décollement rétinien et hémorragies (9)**

En majorité, on retrouve des néovaisseaux occultes, difficiles à localiser par l'angiographie à la fluorescéine, situés sous l'épithélium pigmentaire. De façon minoritaire, mais étant un signe d'aggravation de la pathologie, on retrouve des néovaisseaux visibles, localisables par l'angiographie à la fluorescéine, situés au-dessus de l'épithélium pigmentaire (29). Le typage de la néovascularisation choroïdienne par des examens d'imagerie permet d'identifier les formes particulières des néovaisseaux (anastomoses chorio-rétiniennes, vasculopathies polypoïdales...).

#### 4. Pathogénie de la DMLA

La DMLA est une pathologie complexe impliquant les mécanismes physiologiques du vieillissement, mais de façon accélérée. Tous ces mécanismes peuvent devenir pathogéniques, mais ils ne sont pas tous clairement élucidés pour autant. À l'heure actuelle, plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce vieillissement pathologique. La plus probable est l'hypothèse du stress oxydatif associée à l'hypothèse inflammatoire et vasculaire.

##### *a) Hypothèse oxydative :*

La rétine est l'un des tissus du corps humain qui consomme le plus d'oxygène par unité de masse de tissu. Un métabolisme intensif de l'oxygène, une exposition continue à la lumière et des concentrations élevées en acides gras polyinsaturés augmentent la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) au niveau rétinien (34). Ces dérivés réactifs de l'oxygène sont composés majoritairement de radicaux libres (responsable de l'oxydation des lipides, des protéines ou de l'ADN) ou de peroxydes (responsables de la peroxydation des

composants des acides gras polyinsaturés). On parle de stress oxydant lorsque le système de protection (antioxydants) est submergé par les ERO (prooxydants).

Pour se prémunir de l'effet prooxydant, l'organisme a mis au point plusieurs systèmes de défense, comme le renouvellement constant des segments externes des photorécepteurs, la présence de pigments maculaires aux propriétés antioxydantes ou encore la circulation d'antioxydants (enzymes spécifiques, zinc, sélénium, vitamine C, vitamine E...).

L'épithélium pigmentaire rétinien exerce physiologiquement la phagocytose et le renouvellement de la membrane du segment externe des photorécepteurs. Sa dégénérescence induite par le stress oxydatif se caractérise par une accumulation de lipofuscine dans son compartiment lysosomal et par l'apoptose des photorécepteurs. La lipofuscine a un double effet délétère sur les cellules de l'EPR, car elle diminue leur capacité de phagocytose et renforce le stress oxydant en les sensibilisant à la lumière bleue toxique pour la rétine (35).

Une accumulation anormale de fer au niveau des cellules de l'EPR chez les patients atteints de DMLA suggère son rôle dans la production des ERO et dans la formation de dommages oxydatifs (36).

La diminution de la densité du pigment maculaire avec l'âge accentuerait également les dommages photo-oxydants (34).

Enfin, d'autres facteurs de risque, comme le tabagisme, sont connus pour leurs propriétés prooxydantes pouvant être responsables de lésions, de réponses inflammatoires et de morts cellulaires à l'origine d'une DMLA.

#### *b) Hypothèse inflammatoire*

Les réactions inflammatoires sont souvent la cause de nombreuses pathologies, notamment cardiovasculaires. La DMLA ne ferait visiblement pas exception, car plusieurs études ont mis en avant des réactions inflammatoires locales ainsi que l'activation des facteurs du complément chez les sujets atteints. Un stimulus inflammatoire chronique pourrait favoriser la formation de drusen (34). En effet, ceux-ci sont composés en partie de

protéines issues de l'inflammation résultant de l'endommagement des cellules de l'EPR. La réaction inflammatoire serait auto-entretenu par l'accumulation de drusen entre l'EPR et la membrane de Bruch.

Les études ont montré une association positive étroite entre le taux de CRP et le développement d'une DMLA modérée à tardive. En effet, un taux sérique de CRP élevé (>3 mg/L) doublerait le risque de développer une DMLA tardive (37).

L'hypothèse inflammatoire est intriquée avec l'hypothèse oxydative à la manière d'un cercle vicieux entretenant la dégénérescence maculaire. Effectivement, une réaction inflammatoire est une source importante de radicaux libres. Ceux-ci favorisent la dégradation de l'EPR, et donc la production de drusen. Ces derniers vont s'accumuler jusqu'à déclencher et entretenir une réaction inflammatoire.

Enfin, il a été démontré que le facteur H du complément (CFH) protégeait de l'inflammation induite par le stress oxydatif. Or, une mutation du gène codant pour celui-ci aboutirait à une réaction inflammatoire chronique que l'on observe chez les patients atteints de DMLA.

À partir de ce postulat, il serait intéressant de rechercher si les anti-inflammatoires peuvent avoir un effet bénéfique dans la prévention ou l'évolution de la maladie.

### *c) Hypothèse vasculaire*

Il est acté que les états pathologiques tels que l'hypoxie, l'ischémie ou l'inflammation, causées par l'accumulation de drusen entre les cellules de l'EPR et la membrane de Bruch, peuvent engendrer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. On parle alors d'angiogenèse, qui se veut la plupart du temps bénéfique. Dans la DMLA, en revanche, l'angiogenèse oculaire est un phénomène nocif qui se définit par le développement de néovaisseaux choroïdiens à partir de vaisseaux sanguins existants. Ce processus devient pathologique lorsqu'un déséquilibre local se produit entre les facteurs de croissance pro-angiogéniques ou anti-angiogéniques. Il est alors caractéristique d'une DMLA exsudative.

Parmi les facteurs de croissances on peut citer le plus important, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), dont la synthèse est accéléré par le phénomène d'hypoxie. Celui-ci est d'ores et déjà la cible de traitements visant à diminuer son impact (38).

De plus, la CRP est un médiateur du développement des troubles vasculaires de la circulation rétinienne en parallèle de son action dans le processus inflammatoire (37).

Cette hypothèse fait suite à celle du stress oxydatif, car cette dernière jouerait un rôle majeur dans la prolifération des néovaisseaux (34).

## 5. Classification

La Haute Autorité de Santé recommande d'utiliser la classification simplifiée en quatre catégories issues de l'étude AREDS (Age-Related Eye Disease Studies) pour le diagnostic et le suivi de la DMLA (39).

<b>Catégorie 1</b>	Pas de dégénérescence maculaire liée à l'âge : aucun ou quelques petits drusen (diamètre inférieur à 63 $\mu\text{m}$ ).
<b>Catégorie 2 : MLA</b>	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• multiples petits drusen ;</li> <li>• quelques drusen de diamètre entre 63 et 125 <math>\mu\text{m}</math> ;</li> <li>• anomalies de l'épithélium pigmentaire.</li> </ul>
<b>Catégorie 3 : DMLA modérée</b>	Un ou plusieurs des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• multiples drusen de diamètre entre 63 et 125 <math>\mu\text{m}</math> et au moins un drusen de diamètre supérieur à 125 <math>\mu\text{m}</math> ;</li> <li>• atrophie géographique excluant la fovéa.</li> </ul>
<b>Catégorie 4 : DMLA avancée</b>	Atrophie géographique touchant la fovéa et/ou présence d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative.

Figure 11: Classification simplifiée de la DMLA par l'AREDS (4)

La catégorie 4 de la classification AREDS correspond aux formes tardives de DMLA, atrophique et néovasculaire, touchant la fovéa.

## D. Symptomatologie

La DMLA atteint exclusivement la partie centrale de la rétine. En l'absence de complications (hémorragies intravitréennes, décollement rétinien), la vision périphérique est habituellement conservée, quel que soit le stade évolutif de la maladie. Malgré la gêne

quotidienne qu'occasionne la maladie, elle ne conduit pas à une cécité complète. Ainsi, le patient pourra toujours prétendre à une certaine autonomie.

En outre, la DMLA peut longtemps rester asymptomatique, car le déficit visuel peut être compensé par la bonne vision d'un œil non atteint. Ce mécanisme de compensation est souvent la cause d'un diagnostic tardif, le patient n'ayant pas le réflexe de cacher son œil sain. Cela illustre l'importance d'un dépistage précoce et régulier.

Le syndrome maculaire est commun aux deux formes de la DMLA. Il associe plusieurs symptômes mentionnés Figure 12. On retrouve notamment une baisse de l'acuité visuelle associée à l'apparition de déformations (32). La perte d'acuité visuelle est lente et progressive pour la forme atrophique, mais très rapide (quelques semaines) pour la forme exsudative. La distorsion des lignes droites et des images peut apparaître comme ondulée et est désignée sous le nom de métamorphopsies (40). Ces distorsions sont le témoin d'un soulèvement de l'EPR généralement dû au développement de néovaisseaux choroïdien et évoquent plutôt une DMLA exsudative. La progression de multiples plages d'atrophie va entraîner l'apparition de petites tâches sombres, nommées scotomes. Celles-ci vont s'étendre jusqu'à atteindre la fovéa pour donner naissance à un scotome central responsable d'une gêne de la vision de près comme de loin.



**Figure 12: Symptômes évocateurs d'une DMLA (41)**

D'autres symptômes souvent discrets sont évocateurs d'une DMLA (42):

- une diminution de la sensibilité aux contrastes (impression de lumière insuffisante ou d'images ternes ou jaunies)
- une gêne en vision nocturne
- des difficultés à la lecture avec besoin de plus de lumière

- une sensation d'éblouissement
- des modifications de la vision des couleurs

La symptomatologie de la DMLA a un fort impact sur la vie quotidienne des patients atteints, puisque les activités demandant de la minutie (lecture, écriture...), la conduite et les gestes du quotidien deviennent difficiles voire impossibles à réaliser.

## E. Facteurs de risque

La DMLA est une maladie dont la présentation clinique est hétérogène d'une personne à une autre et qui est associée à de multiples facteurs de risque (2). La littérature scientifique identifie actuellement un nombre important de facteurs favorisant aussi bien sur le plan constitutionnel que sur le plan environnemental. Ci-dessous figurent les facteurs de risque les plus fréquemment identifiés dans le développement et la progression de la maladie.

### 1. Constitutionnels

#### a) Âge

Comme son nom le présuppose déjà, l'âge est le principal facteur de risque de la DMLA. La majorité des études épidémiologiques internationales montrent une augmentation exponentielle de l'incidence, de la prévalence et de la progression de toutes les formes de DMLA avec l'âge.

Par exemple, ce tableau combine les données de quatre études épidémiologiques cherchant à estimer la prévalence de la DMLA par rapport à l'âge (43)

Prevalence of AMD by Age (% of age-specific population)			
Age	Geographic atrophy	Neovascular AMD	Any Late AMD
<55	0.08 (0–0.15)	0.14 (0–0.28)	0.2 (0–0.39)
55–64	0.25 (0.04–0.47)	0.37 (0.09–0.65)	0.25 (0.13–0.38)
65–74	1.37 (0.17–2.57)	0.68 (0.3–1.05)	1.62 (0.67–2.57)
75–84	2.25 (1.26–3.24)	2.52 (1.7–3.33)	4.93 (3.19–6.67)
85+	7.54 (3.31–11.77)	8.49 (5.41–11.57)	14.47 (11.57–17.36)
All Ages	0.63 (0.44–0.81)	0.96 (0.72–1.2)	1.64 (1.47–1.81)

Figure 13: Prévalence des différentes formes de DMLA (AMD) par rapport à une tranche d'âge donnée (43)



On peut constater une très nette augmentation de la prévalence avec l'âge quelles que soient les formes de la pathologie.

#### *b) Sexe*

Les données actuelles concernant le risque de développer une DMLA selon le sexe sont contradictoires. L'étude américaine AREDS a par exemple mis en avant une prévalence accrue des stades précoces de DMLA chez les sujets de sexe féminin, due notamment à la présence de drusen et d'anomalies pigmentaires en plus grande quantité (44).

En revanche, la plupart des méta-analyses ont conclu qu'il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de développer une forme de DMLA, que l'on soit un homme ou une femme (43).

Selon une autre étude, cette différence de résultat peut être expliquée par plusieurs biais, comme la différence de suivi ou la plus grande espérance de vie des femmes (45).

#### *c) Antécédents familiaux et facteurs génétiques*

Premièrement, on sait qu'il existe une forte corrélation entre des antécédents familiaux de DMLA et le développement d'une forme précoce ou tardive. L'étude Blue Mountains Eye montre que les personnes ayant des antécédents familiaux (aussi bien parentaux que dans la fratrie) ont quatre fois plus de chance de développer une forme tardive de DMLA (43).

Deuxièmement, une prédisposition génétique a été mise en évidence dans toutes les études internationales. À ce jour, on estime l'héritabilité génomique de la DMLA imputable à 34 loci génétiques concrètement identifiés par l'étude cas-témoin GWAS (45). Ces loci sont principalement impliqués dans le système du complément, du remodelage de la matrice extracellulaire ou du métabolisme lipidique. Parmi eux, les variants du gène codant pour le facteur H du complément auraient un rôle dans l'incidence de la DMLA précoce en modifiant le contrôle du processus inflammatoire. Au regard de ces études, les modifications du gène CFH pourraient être responsables de 20 à 50 % du risque global de développer une DMLA (44). Les mutations du gène CFH pourraient également limiter la réponse aux traitements anti-VEGF (46).

En outre, l'implication de mutations des gènes codant pour l'apolipoprotéine E (protéine ayant un rôle dans le transport de lipides et de cholestérol) ou pour le gène ABCR (*adenosine triphosphate binding transporter protein*) a été la première mise en évidence (44).

Ainsi, il a été démontré que la présence concomitante de trois mutations sur les loci du gène codant pour le CFH, pour l'HTRA1 (protéase) et pour les facteurs C2-FB pourrait multiplier le risque de développer une DMLA par un facteur allant jusqu'à 250 (9). Pour autant, à l'heure actuelle, aucun de ces variants ne constitue un marqueur diagnostic.

Enfin, les facteurs de susceptibilité génétique, en plus d'augmenter significativement le risque de développer la maladie, influencent également l'évolution vers certaines formes cliniques. À terme, la connaissance de l'ensemble des facteurs de risque génétiques permettra d'évaluer le risque, pour un individu donné, de développer la maladie et conduira à l'élaboration de nouvelles armes thérapeutiques, aussi bien sur le plan préventif que curatif (47).

#### *d) Origine ethnique*

Les données issues d'études multi-ethniques concluent que l'ethnicité est un facteur de risque important de développement de la DMLA. Celles-ci montrent que les sujets caucasiens sont plus à risque de développer une DMLA que les sujets d'origine africaine. Cette différence est d'autant plus significative que les formes sont tardives.

Aujourd'hui, l'hypothèse du degré de pigmentation oculaire comme facteur de protection est avancée. En effet, la présence de mélanine en quantité plus importante dans les cellules de l'EPR des populations africaines agirait comme un piègeur de radicaux libres et comme filtre des rayons UV (45).

Selon l'étude américaine MESA, la prévalence de la DMLA est de 2,4 % (sujets noirs), 4,2 % (sujets hispaniques), 4,6 % (sujets chinois) et 5,4 % (sujets blancs). La valeur de prévalence la plus élevée est retrouvée chez les individus de 75 à 84 ans avec 7,4 % chez les sujets noirs contre 15,8 % chez les sujets blancs et chinois. À noter que la fréquence de la DMLA exsudative est plus élevée dans la population asiatique que dans la population caucasienne. Pour l'instant sans explication, cette dernière constatation fait l'objet d'études plus poussées incluant d'avantage la population asiatique (48).

#### *e) Facteurs oculaires*

D'anciennes études ont démontré que les sujets ayant un iris clair avaient plus de risque de développer une DMLA que ceux avec un iris foncé. Ces affirmations ne s'avèrent pas

significatives dans les études plus récentes, comme celle de Chakravarthy *et al.* (2010) ou Klein *et al.* (2014). Ainsi, il n'existe aucune certitude concernant une relation entre iris clair et DMLA (43).

L'hypermétropie et la myopie ne constituent pas un facteur de risque de survenue de DMLA. En revanche, chez les myopes forts, des néovaisseaux peuvent également se former. Les patients présentent alors les mêmes symptômes (vision déformée, tâche noires), mais les néovaisseaux sont différents de ceux présents dans la DMLA et répondent mieux aux traitements anti-VEGF (49).

Enfin, certaines études avancent qu'après une chirurgie de la cataracte, à cause des réactions inflammatoires induites, une hausse de l'incidence de la DMLA et une accélération de sa progression seraient observées. Les données restent cependant contradictoires et l'association entre le développement d'une DMLA et les suites d'une chirurgie de la cataracte n'est pas correctement établie. Néanmoins, l'opération de la cataracte est reconnue comme bénéfique chez les patients atteints de DMLA tant sur l'acuité visuelle que sur la qualité de vie (45).

## 2. Environnementaux

### a) Tabagisme

Le tabagisme est le principal facteur de risque environnemental de survenu et de développement d'une DMLA. L'étude d'Evans *et al.* révèle qu'il est responsable d'un doublement ou triplement du risque, avec une corrélation plus forte pour la forme exsudative (43). Selon l'étude de Solberg *et al.*, le tabagisme réduirait le flux sanguin choroïdien, favoriserait l'ischémie et l'hypoxie, pour in fine augmenter la sensibilité de la macula aux changements dégénératifs (43). Le tabagisme est le plus souvent associé aux formes avancées avec un effet dose.

D'après cette même étude, l'arrêt du tabac réduirait le risque de développer une DMLA et après 20 ans d'abstinence les probabilités seraient comparables à celles des non-fumeurs. Actuellement, il existe peu d'éléments permettant de conclure de manière certaine sur le lien entre le tabagisme passif et le risque de développer une DMLA.

#### *b) Hypertension artérielle*

Le rôle de l'hypertension artérielle dans la DMLA est difficile à mettre en évidence. Certaines études ont montré qu'une pression artérielle élevée contribuait à la physiopathologie de la DMLA. C'est le cas de l'étude de Klein *et al.*, selon laquelle un sujet hypertendu aurait trois fois plus de risque d'être atteint de DMLA exsudative (après appariement de l'âge, du sexe et du statut tabagique). Néanmoins, les études sur le sujet restent contradictoires, l'hypertension est donc à considérer comme un facteur de risque mineur de DMLA (43).

#### *c) Alcool*

Une méta-analyse de cinq études de cohortes (incluant au total 136 946 personnes) a montré qu'une forte consommation d'alcool (plus de trois verres standard par jour) était associée à un risque accru de DMLA précoce. En revanche, l'association entre une forte consommation d'alcool et le risque de DMLA tardive n'a pas été concluante (50). On considère que l'alcool a plutôt un rôle protecteur à faible dose de par sa composition en antioxydants.

#### *d) Obésité*

Selon la classification de l'OMS, on parle d'obésité lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) dépasse la valeur 30. La plupart des études sont arrivées à un consensus selon lequel les individus obèses auraient un risque accru de développer une DMLA tardive. Ceux-ci présenteraient des facteurs pro-inflammatoires en plus grande quantité, responsables d'une perturbation des fonctions de l'EPR.

En outre, le tissu adipeux constitue un site de stockage des caroténoïdes. À mesure que le poids corporel augmente, les pigments xanthophylles sont absorbés dans les adipocytes et par conséquent, moins disponibles dans la macula (45). De manière générale, on considère que la surcharge pondérale double le risque de développer une DMLA avec une corrélation plus importante chez l'homme.

#### *e) Exposition aux UV et à la lumière bleue*

Certaines études, comme celle de Coleman *et al.*, ont suggéré que l'exposition au soleil pourrait être un facteur de risque de développement de DMLA, car elle majorerait le stress oxydatif dans la rétine (43). La quantification du niveau d'exposition au soleil et le lieu d'exposition étant difficile à déterminer, une relation entre exposition aux UV et la DMLA n'est

pas significative actuellement (45). Toutefois, le port de lunettes de soleil reste conseillé pour réduire les dommages rétiens causés par l'exposition au soleil.

De nouvelles preuves scientifiques rapportent l'implication de la lumière bleue comme facteur favorisant l'apparition et la progression d'une DMLA. S'il est indéniable que la lumière bleue à grande intensité (plus de 3 microwatts) est responsable de lésions rétiennes, celle émise par les appareils électroniques est loin d'être suffisante (moins d'1 microwatt) pour montrer des effets néfastes. À ce jour, il n'y a aucune certitude qu'une exposition prolongée à la lumière bleue favoriserait la survenue d'une DMLA (51). Il s'agit avant tout d'un argument marketing avec comme objectif la vente de lunettes anti lumière bleue qui n'ont pour le moment pas apporté de preuve d'efficacité.

Pour conclure, la DMLA est une affection multifactorielle, polygénique et environnementale. Parmi les facteurs de risque clairement établis, on retrouve donc le vieillissement, l'origine ethnique, le tabagisme actif, le surpoids, les antécédents familiaux, ainsi que les facteurs génétiques. D'autres pathologies ont fait l'objet d'études, c'est le cas par exemple du diabète, de l'insuffisance rénale chronique, des dyslipidémies, de la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer pour lesquels aucune n'a prouvé de manière significative une association à la survenue d'une DMLA.

## F. Facteurs protecteurs

### 1. Alimentation

Selon plusieurs études de cohortes, une forte adhésion à un régime méditerranéen réduirait le risque de développer une forme avancée de DMLA. Ce régime se caractérise par une consommation riche en fruits, légumes, céréales, noix, huile d'olive et poissons gras (52). L'étude bordelaise ALIENOR (Antioxydants Lipides Essentiels Nutrition et maladies Oculaires), débutée en 2006, a étudié les associations entre les maladies oculaires, comprenant la DMLA, et les facteurs nutritionnels (principalement les acides gras oméga-3, les caroténoïdes et les antioxydants (53).

#### a) *Acides gras oméga-3*

L'acide alpha-linolénique (ALA), dont l'apport est exclusivement alimentaire, est le précurseur de la famille des acides gras oméga-3. L'organisme synthétise ensuite en faible

quantité d'autres acides gras oméga-3, comme les acides eïcosapentaénoïques (EPA) et docosahexaénoïques (DHA), bien que leur apport par l'alimentation reste à privilégier (54). Ils sont présents en quantité importante dans les noix, l'huile d'olive, l'huile de colza ou encore dans les poissons gras comme le saumon, le thon et le maquereau.

En plus de leur bienfait sur le plan cardiovasculaire, les acides gras oméga-3 participent au développement et au bon fonctionnement de la rétine. En effet, ils constituent les principaux acides gras polyinsaturés de l'article externe des photorécepteurs, permettent la phototransduction et protègent du vieillissement rétinien par leur activité anti-apoptotique, anti-ischémique et anti-inflammatoire (55). Ces éléments suggèrent que les acides gras oméga-3 peuvent être protecteurs dans la DMLA. Malgré les possibles biais d'évaluation diététique (mémoire du patient concernant son alimentation), les études ont mis en avant que la consommation de poissons gras (riches en oméga-3) réduit le risque de progression de la maladie (45).

#### *b) Pigments caroténoïdes*

La lutéine, la zéaxanthine et la méso-zéaxanthine sont des pigments caroténoïdes issus exclusivement de l'alimentation (jaune d'œuf, fruits et légumes verts). Ils sont connus sous le nom de pigments xanthophylles, éléments constitutifs du pigment maculaire, qui confèrent sa couleur jaune à la macula. Leur mode d'action est double, avec d'une part, leurs propriétés biochimiques antioxydantes, et d'autre part, leurs propriétés physiques de filtration des longueurs d'ondes courtes (lumière bleue), impliquant une réduction indirecte des lésions oxydatives induites par la lumière (55). Selon plusieurs études, leur apport par l'alimentation constitue un facteur protecteur contre la survenue d'une DMLA (43).

#### *c) Micronutriments antioxydants*

Ils empêchent les réactions d'oxydations responsables de l'altération des cellules de la rétine en piégeant et éliminant les radicaux libres oxygénés instables. On retrouve par exemple la vitamine A, la vitamine C, la vitamine E, le sélénium, le zinc et le bêta-carotène. La plupart ne peuvent pas être synthétisés et doivent provenir de l'alimentation.

Les études AREDS et AREDS 2 sont les seules à avoir démontré l'efficacité de la supplémentation en antioxydant et en zinc pour retarder la progression de la DMLA vers une forme avancée chez les sujets initialement atteints de forme de gravité moyenne. L'étude

ARDES 2 (56) a retiré le bêta-carotène, car outre son efficacité non attribuée, il augmente le risque de cancer du poumon chez les sujets fumeurs en cas de supplémentation.

Mis à part ces deux études, il n'a pas été mis en évidence un effet protecteur des vitamines A, vitamine C, vitamine E, sélénium, zinc ou bêta-carotène sur la prévention primaire de la DMLA ou lors de prises indépendantes (43). Attention, une surconsommation de suppléments vitaminiques peut être délétère.

## 2. Activité physique

Plusieurs études ont relaté l'impact positif de l'activité physique sur la progression de la DMLA par l'augmentation de l'activité enzymatique antioxydante. Par exemple, dans l'étude de Seddon *et al.*, les sujets qui faisaient de l'exercice trois fois par semaine présentaient une réduction de 25 % du taux de progression de DMLA par rapport à ceux qui n'en faisaient pas (57). Cependant, une quantification précise de la dépense physique est difficilement envisageable. L'activité physique n'est donc pas considérée comme un facteur protecteur même si elle est à conseiller aux patients (45).

## 3. Œstrogènes

Épidémiologiquement, la DMLA a plus d'incidence chez la femme ménopausée que précocement ménopausée. Cette différence laisse suggérer que les hormones sexuelles, notamment les œstrogènes, constitueraient un facteur protecteur. De plus, il a été observé que le risque de développer une DMLA chez les femmes bénéficiant d'une supplémentation en œstrogènes était inférieur à celles n'en bénéficiant pas (58). Les œstrogènes ont une action antioxydante et modifient le métabolisme lipidique en augmentant le taux de HDL cholestérol et de cholestérol total. Un effet protecteur semble attribuable aux œstrogènes chez la femme, mais d'autres analyses sont nécessaires pour confirmer cette association.

# PARTIE 2. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT ATTEINT DE DMLA

## I. Examen diagnostic et initiation de la prise en charge

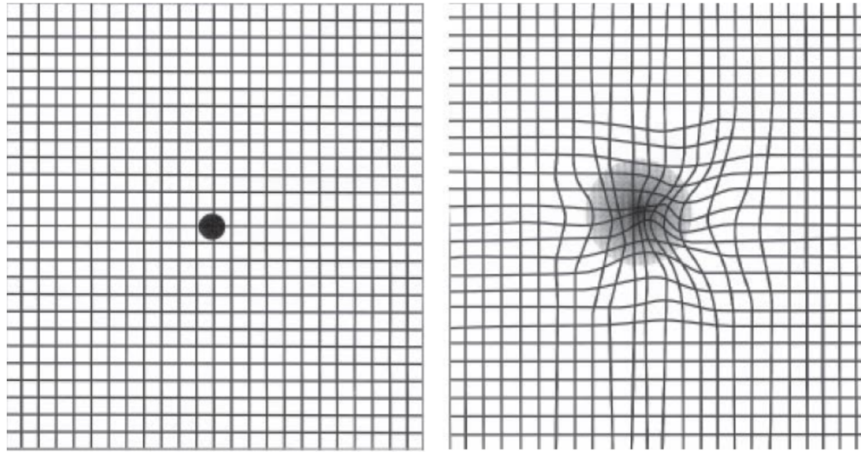
En présence des symptômes vus précédemment, chez un sujet de plus de 50 ans, un bilan ophtalmologique doit être fait dans un délai maximal d'une semaine en raison du risque d'évolution rapide de certaines formes de DMLA (4). Le diagnostic est réalisé uniquement par l'ophtalmologiste et peut faire suite à un dépistage, à une visite de routine ou à une recherche systématique en raison d'antécédents familiaux de pathologies oculaires. Plusieurs examens sont nécessaires pour confirmer la présence, le stade et le type de DMLA. Le patient devra notamment réaliser un examen de l'acuité visuelle couplé à un examen du fond d'œil. Des examens complémentaires, incluant l'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine et la tomographie en cohérence optique, pourront être réalisés en fonction du stade de l'atteinte. Concernant la DMLA exsudative ces examens permettent en plus de typer la néovascularisation choroïdienne.

### A. Outils de dépistage et de diagnostic

#### 1. La grille de Amsler

La grille de Amsler est un test facilement et rapidement réalisable par tout professionnel de santé ou par le patient lui-même. Mis au point en 1945, le test de Marc Amsler permet de dépister des modifications de la vision, telles que des scotomes et des métamorphopsies (Figure 14). Il se présente sous la forme d'une grille noire quadrillée sur fond blanc avec un point noir en son centre (Figure 14). Le test consiste à fixer ce point central noir à une distance de 30-35 cm avec un seul œil ouvert en conservant sa correction visuelle (lunettes ou lentilles). Si le patient voit des lignes ondulées, des carrés déformés ou des zones floues, alors il devra consulter un ophtalmologiste en urgence (9).





**Figure 14: Grille de Amsler vue d'un œil sain (gauche) et d'un œil atteint de DMLA (droite) (59)**

## 2. La mesure de l'acuité visuelle

La mesure de l'acuité visuelle doit être réalisée en monoculaire, d'abord sans, puis avec la correction optimale d'une anomalie de la réfraction (myopie, hypermétropie, astigmatisme, presbytie), en vision de loin et en vision de près (4). Elle est indispensable avant d'envisager des examens complémentaires, puisqu'elle permet d'établir une évaluation objective du degré de l'atteinte.

Il existe différentes échelles pour réaliser la mesure de l'acuité visuelle :

- Les échelles de Monoyer ou de Snellen sont fréquemment utilisées pour évaluer la vision de loin. Le patient se place à une distance définie (5 mètres pour l'échelle Monoyer) et lit les lettres de façon décroissante jusqu'à un certain stade correspondant à son acuité visuelle (en 10<sup>ème</sup> pour l'échelle de Monoyer). Cependant, ces deux échelles ne sont pas discriminatives pour les basses acuités visuelles et elles n'assurent pas une grande reproductibilité.



Figure 15: Échelle de Monoyer (31)

- Les échelles ETDRS (utilisées la première fois dans l'étude Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) sont aujourd'hui recommandées pour évaluer la vision de loin grâce à leur grande précision pour les basses acuités visuelles. Elles sont utilisées dans les études cliniques internationales sur la DMLA car elles assurent une grande reproductibilité. Les échelles ETDRS sont au nombre de 3 (l'une mesure la réfraction et les autres testent l'œil droit et l'œil gauche) et s'expriment en nombre de lettres lues.

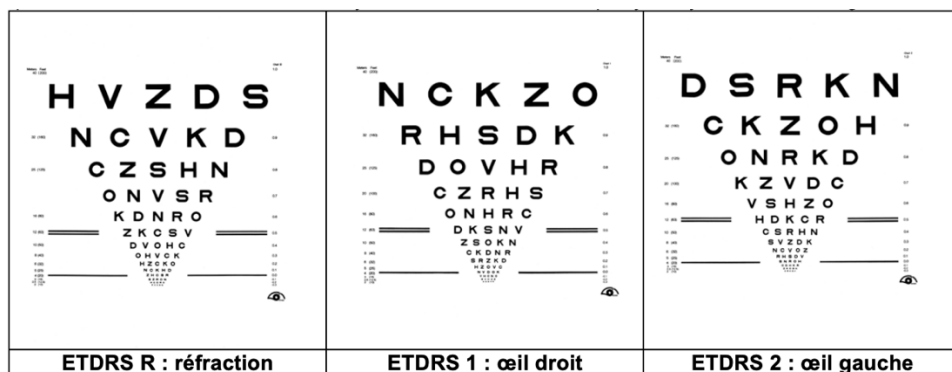


Figure 16: Échelles EDTRS (60)

- L'échelle de Parinaud est recommandée pour évaluer la vision de près. L'acuité visuelle y est chiffrée selon un texte dont les paragraphes sont écrits avec des caractères de taille décroissantes.

Enfin, les mesures de la sensibilité aux contrastes (échelle de Pelli-Robson) et de la vitesse de lecture sont parfois réalisées pour évaluer la fonction maculaire.

### 3. L'examen biomicroscopique du fond d'œil

Avant de réaliser l'examen du fond d'œil au biomicroscope (lampe à fente), il est nécessaire d'observer au préalable le segment antérieur de l'œil. Cela permet de mettre en évidence d'éventuels troubles des milieux transparents, comme une cataracte, qui peuvent diminuer l'acuité visuelle et gêner à la réalisation de l'examen du fond d'œil ou d'examen complémentaires (4).

Concernant l'examen du fond d'œil, il permet d'observer la rétine, la macula et la papille optique à la recherche de signes de lésions. Il permet également de vérifier l'état des vaisseaux sanguins rétiniens. Cet examen représente une étape nécessaire à l'orientation du diagnostic, mais est souvent insuffisant pour définir le stade de l'atteinte avec précision.

De plus, cet examen nécessite d'observer la rétine à travers la cornée, le cristallin et le corps vitré. Cependant, lorsque l'on éclaire un œil, la pupille se resserre par réflexe. Il est possible de regarder un fond d'œil à travers une pupille serrée, mais il est plus facile et précis de le faire à travers une pupille dilatée. C'est pour cela que l'ophtalmologiste instille un collyre mydriatique qui va dilater la pupille. Cette dilatation persiste plusieurs heures pendant lesquelles la vision est floutée et le risque d'éblouissement est important. L'examen du fond d'œil n'est pas douloureux, mais peut être désagréable et éblouissant. Il faut veiller à ne pas conduire tant que le flou visuel persiste (61).

L'ophtalmologiste utilise un rétinographe pour réaliser des photographies en couleur du fond d'œil qui sont contributives pour le diagnostic des lésions et représentent des images de référence pouvant être utiles pour le suivi du patient. Au stade MLA, les lésions mises en évidence sont les altérations de l'épithélium pigmentaire et la présence de drusen (Figure 7). La DMLA atrophique doit être évoquée en présence de gros vaisseaux choroïdiens anormalement visibles et de zones pâles à bords bien définis (Figure 8). Enfin, la DMLA exsudative doit être évoquée en présence d'un épaississement ou décollement séreux rétinien, d'une lésion néovasculaire visible, d'un décollement de l'épithélium pigmentaire, d'hémorragies sous-réiniennes, d'exsudats réiniens ou d'une fibrose sous-réinienne dans la région maculaire (Figure 10).

#### 4. L'angiographie à la fluorescéine ou au vert d'indocyanine

L'angiographie à la fluorescéine demeure l'examen de référence pour confirmer le diagnostic d'une DMLA car elle met en évidence des lésions exsudatives. Cet examen permet d'explorer la vascularisation rétinienne superficielle (Figure 17 gauche) et éventuellement de déceler des néovaisseaux occultes. Quant à l'angiographie au vert d'indocyanine, grâce à sa pénétration plus profonde dans les tissus, elle permet une meilleure exploration de la choroïde (Figure 17 droite) en mettant plus en évidence les néovaisseaux profonds (62).

De manière commune, les angiographies consistent à la prise de clichés du fond d'œil après injection en intraveineux d'un colorant fluorescent et dilatation pupillaire. Pendant que la substance circule dans l'œil, elle est excitée par des rayons lumineux (pour la fluorescéine) et infrarouges (pour le vert d'indocyanine) afin qu'elle émette une fluorescence jaune-verte en retour.

Le faible poids moléculaire de la fluorescéine lui permet de passer la paroi des néovaisseaux choroïdiens (altérations vasculaires) contrairement à la paroi des vaisseaux rétiniens non altérés. Lorsqu'on distingue une fuite, mais que les néovaisseaux n'apparaissent pas nettement, il s'agit alors de néovaisseaux sous-épithéliaux occultes.

Le vert d'indocyanine (ICG) possède une plus grande capacité de fixation aux protéines plasmatiques et fluoresce dans l'infrarouge. L'épithélium pigmentaire rétinien n'absorbant que très peu cette longueur d'onde, la substance va mettre en évidence plus efficacement les néovaisseaux sous-épithéliaux occultes (63).

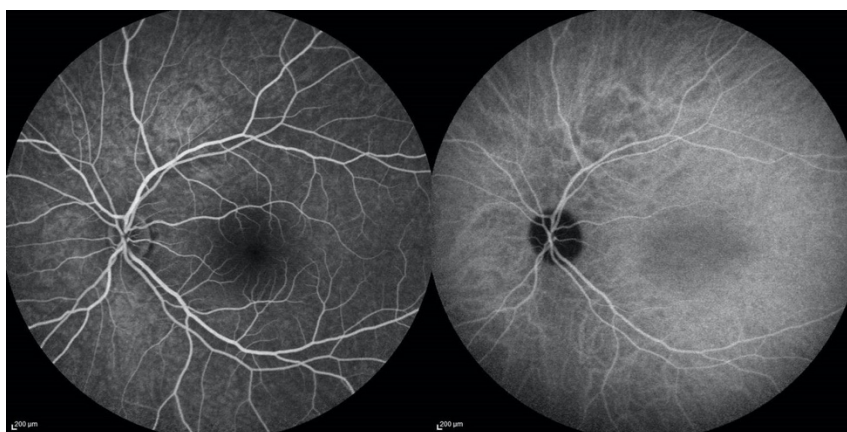


Figure 17: Angiographie à la fluorescéine (gauche) et au vert d'indocyanine (droite) (62)

La fluorescéine colore légèrement et transitoirement la peau en jaune et rend les urines fluorescentes. Comme tous les produits de contraste, elle peut être responsable de phénomènes d'intolérance, voire exceptionnellement d'accidents graves, comme un choc anaphylactique. Les antécédents d'allergies et médicaux doivent être connus avant l'examen et le consentement éclairé du patient doit être recueilli. Le vert d'indocyanine peut être utilisé en cas d'allergie à la fluorescéine (4).

## 5. La tomographie en cohérence optique

La tomographie en cohérence optique (OCT) est un examen non invasif, reproductible, apportant des renseignements précieux sur les structures maculaires (présence de liquide sous ou intra-rétinien, néovaisseaux, décollement de l'épithélium pigmentaire) (4). Elle repose sur la projection d'une source lumineuse qui est réfléchi par les différentes couches de la cornée. La mesure de la vitesse à laquelle la lumière est réfléchi permet d'obtenir des images en coupe de la rétine jusqu'aux couches les plus profondes. La tomographie en cohérence optique doit être réalisée en complément de l'angiographie à la fluorescéine au cours du bilan initial de la DMLA. Elle est indispensable au diagnostic, à l'initiation, au suivi de la DMLA et à l'évaluation de la réponse au traitement.

## 6. L'autofluorescence

Les images d'autofluorescence du fond d'œil sont issues d'une technique non invasive, capable de fournir des informations précises sur l'origine et l'évolution de la maladie (64). La technique d'autofluorescence utilise les propriétés fluorescentes de la lipofuscine qui est un marqueur fonctionnel du renouvellement des segments externes des photorécepteurs. L'autofluorescence résulte de l'équilibre entre la production et l'élimination de ce pigment cellulaire. Une accumulation de lipofuscine augmente l'autofluorescence et traduit un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire rétinien ou une disparition importante de photorécepteurs.

## B. Du diagnostic à l'initiation de la prise en charge

### 1. Stratégie diagnostique

L'examen du fond d'œil est le premier examen à effectuer dans le cadre d'une suspicion de DMLA. Il devra être réalisé le plus précocement possible afin d'éviter ou de limiter la perte de la fonction visuelle et d'optimiser la prise en charge (4).

Pour confirmer le diagnostic, en prenant en compte l'état du patient, et en dehors des cas connus d'intolérances ou de contre-indications, une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée. Cet examen permet, d'une part, d'écarter différents diagnostics, comme ceux d'une maculopathie diabétique, une myopie forte ou un syndrome inflammatoire choroïdien, et d'autre part, d'informer sur la présence de lésions néovasculaires. L'angiographie au vert d'indocyanine peut être complémentaire dans le cas d'allergie à la fluorescéine ou en cas de doute sur la présence de néovaisseaux occultes.

La tomographie en cohérence optique peut être utilisée seule de manière exceptionnelle lorsqu'elle permet d'exclure toute lésion néovasculaire. Par exemple en cas de maculopathie liée à l'âge ou de DMLA atrophique pure.

L'HAS a pris le soin de réaliser une fiche récapitulative de la stratégie diagnostique à adopter dans DMLA. Elle est consultable en Annexe 1.

### 2. Initiation de la prise en charge

Une fois le diagnostic posé et le stade de la DMLA établi selon la classification simplifiée de l'AREDS, il convient d'identifier les patients qui peuvent être traités.

Les patients atteints d'une DMLA néovasculaire doivent recevoir au plus vite un traitement anti-VEGF en 1<sup>ère</sup> intention sous peine de voir leur vision se détériorer très rapidement. En effet, les patients non traités peuvent perdre jusqu'à trois lignes d'acuité visuelle EDTRS (Figure 16) dans l'année suivant le diagnostic d'une DMLA humide (30).

Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement pour les patients atteints de DMLA atrophique. Cependant, une supplémentation en antioxydants et en minéraux peut être proposée en cas de DMLA de stade intermédiaire ou avancée touchant au moins un œil.

Les objectifs d'une initiation de traitement sont de limiter l'évolution vers une forme plus sévère et de prendre en charge la basse vision et la cécité. Pour cela, la base VIDAL met à disposition un arbre décisionnel (Figure 18) dans le but de faciliter la prise en charge (65).

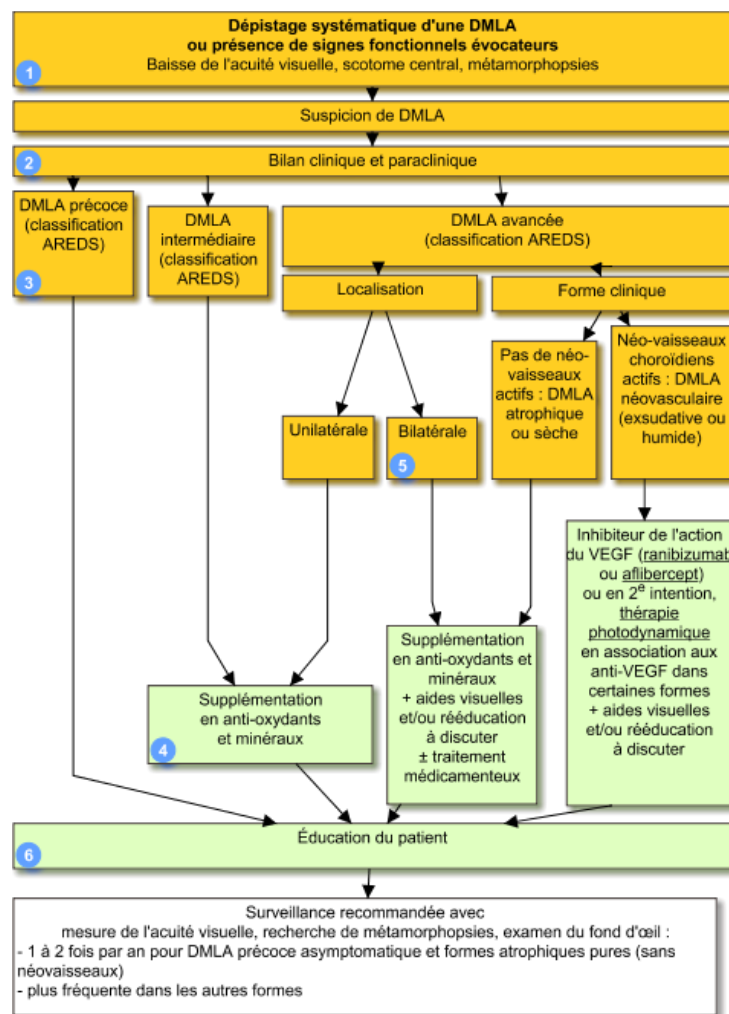


Figure 18: Arbre décisionnel de la prise en charge de la DMLA (65)

### 3. Suivi du patient

Un patient atteint de DMLA, toutes formes confondues, doit être suivi de façon régulière et doit être éduqué sur les signes fonctionnels qui nécessitent une consultation en urgence. En effet, il existe un risque accru d'atteinte du second œil, tout en sachant qu'une forme atrophique peut à tout moment évoluer en forme exsudative.

En outre, pour les patients présentant des signes d'activité néovasculaire, la réalisation d'une mesure de l'acuité visuelle, d'un examen du fond d'œil avec photographies couleurs et d'un examen OCT est recommandée toutes les quatre semaines (4).

Enfin, il est fortement conseillé aux patients de réaliser un autocontrôle hebdomadaire de chaque œil à l'aide de la grille de Amsler (Figure 14).

## II. Stratégies thérapeutiques spécifiques dans la DMLA

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la DMLA. De façon générale, on cherche à freiner l'évolution vers une forme plus sévère, à maintenir le plus longtemps possible la vision centrale et à limiter le retentissement de la maladie sur la qualité de vie des patients. Il est possible d'assister à une amélioration de la vision centrale, mais celle-ci se dégradera de nouveau au fil des années. Seule la forme exsudative dispose d'une stratégie thérapeutique que l'on peut qualifier de conservatrice. La forme atrophique ne dispose d'aucune thérapeutique. La prise en charge se limite, d'une part, à des mesures préventives, et d'autre part, à la rééducation basse vision et à des aides optiques afin de permettre au patient de garder son autonomie le plus longtemps possible.

### A. Médicaments anti-angiogéniques

Les traitements anti-angiogéniques, ou plus précisément les médicaments anti-VEGF, sont relativement récents dans la prise en charge de la DMLA exsudative. Ce sont des anticorps monoclonaux (suffixe -mab) ou des protéines de fusions (suffixe -cept) qui offrent un ciblage précis sur les protéines de croissance de l'endothélium vasculaire. Pour rappel, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est un facteur de croissance permettant la formation de néovaisseaux. Ces médicaments anti-VEGF rendent les néovaisseaux imperméables, suppriment l'exsudation sous ou intra-rétinienne et stoppent l'apoptose des photorécepteurs. Cependant, ils ne font pas disparaître les néovaisseaux (46).

Dès que le diagnostic d'une DMLA humide est posé, il est recommandé d'instaurer un traitement par anti-VEGF le plus tôt possible dans un délai inférieur à 10 jours, quel que soit le niveau d'acuité visuelle originel (4). Les médicaments anti-VEGF sont administrés par voie intravitréenne sous anesthésie locale. Ils permettent de stabiliser la maladie, dans certains cas



la faire régresser, mais en aucun cas ils ne pourront guérir les patients de manière définitive (65).

Le ranibizumab (LUCENTIS®) et l'aflibercept (EYLEA®) sont les deux seuls anti-VEGF à l'heure actuelle à disposer d'une AMM dans la DMLA néovasculaire. Ils ont montré une stabilisation, voire une amélioration de l'acuité visuelle, contrairement au pegaptanib (MACUGEN®), qui a perdu son AMM au regard d'un service médical rendu (SMR) jugé insuffisant et a été retiré du marché (66). Enfin, dans l'arsenal thérapeutique disponible, le bévacizumab (AVASTIN®) dispose d'une RTU dans la DMLA néovasculaire.

Dans l'ensemble, le ranibizumab, le bévacizumab et l'aflibercept ont une efficacité assez similaire dans la DMLA néovasculaire. Cependant, il existe une grande variabilité de réponses individuelles aux anti-VEGF (selon l'âge, le phénotype et la taille de la lésion, l'acuité visuelle initiale...) (67). De plus, le gain visuel observé suite aux 1<sup>ères</sup> années de traitement diminue après 2 ou 3 ans pour toutes les molécules (4).

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), publiés et mis à jour par l'ANSM, regroupent toutes les informations disponibles sur ces spécialités.

De manière commune, celles-ci sont utilisées en injection intravitréenne selon un schéma précis avec : une phase d'induction (une injection par mois pendant au moins trois mois consécutifs), prolongée par une phase de suivi. Pour cette dernière, l'ophtalmologiste a le choix entre différents protocoles (protocole mensuel pour le ranibizumab, protocole bimestriel pour l'aflibercept, protocole à la demande, protocole évolutif « treat and extend »...) visant à adapter l'intervalle entre les injections en fonction du profil de récurrence du patient (67). L'intervalle doit être au minimum de quatre semaines. Le caractère fixe et répété des injections, quand il est envisageable, est idéal pour éviter le stress de l'incertitude chez certains patients.


La présence d'une hypersensibilité au médicament, d'une infection et/ou inflammation oculaire et/ou péri-oculaire active ou suspectée contre-indique l'injection d'anti-VEGF.

La majorité des effets indésirables mentionnés sont des affections oculaires liées à la procédure d'injection intravitréenne. Parmi les plus fréquents on retrouve le risque d'inflammation (hyalite, blépharite), d'hémorragie (conjonctivale ou rétinienne), la baisse de l'acuité visuelle, la douleur et prurit oculaire, l'augmentation de la pression intraoculaire et la présence de corps flottants vitréens. Les effets indésirables non oculaires les plus fréquemment rapportés sont des céphalées, des rhino-pharyngites et des arthralgies.

Les recommandations sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement ne concernent pas les femmes atteintes de DMLA. À titre informatif, devant l'absence de données cliniques, la grossesse et l'allaitement sont déconseillés en cas de traitement. Enfin, l'IVT d'anti-VEGF peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

## 1. Ranibizumab (LUCENTIS®)

### a) Fiche produit

<b>LUCENTIS® 10 mg/ml solution injectable en seringue pré-remplie Ser/0,165ml</b> <b>Arrêt de commercialisation de la forme flacon (2018)</b>		
Liste I	AMM 2007 (EMA)	
Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie	Médicament d'exception	
Prix indicatif : 614,23 €	Remboursement: 100 %	
Laboratoire : Genentech / Novartis (distributeur français)		
<u>Conservation</u> : entre 2°C et 8°C durant 36 mois. 24 heures au maximum dans son emballage d'origine, à une température n'excédant pas 25 °C. À l'abri de la lumière. Ne pas congeler.		
		<a href="https://www.pmlive.com/_data/assets/image/0014/400712/Novartis-Lucentis-ranibizumab.jpg">https://www.pmlive.com/_data/assets/image/0014/400712/Novartis-Lucentis-ranibizumab.jpg</a>

### *b) Mécanisme d'action*

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé recombinant (Figure 20) dirigé contre toutes les isoformes du facteur de croissance VEGF de type A (68,69). La liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 induit une prolifération des cellules endothéliales, néovascularisation et une perméabilité vasculaire. La substance active empêche donc la liaison du VEGF-A à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2, inhibant ainsi la croissance néovasculaire à l'origine d'une DMLA exsudative.

### *c) Données d'efficacité*

Pour bénéficier de son AMM, le ranibizumab a démontré une efficacité sur la stabilisation de l'acuité visuelle à 12 mois et à 24 mois (perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle ETDRS). Le laboratoire Novartis a depuis communiqué de nouvelles données d'efficacité à la Commission de la Transparence de l'HAS aboutissant à la publication d'un nouvel avis en septembre 2018 (70).

Premièrement, il apparaît que le schéma de suivi « treat and extend » n'a pas montré d'infériorité par rapport au schéma mensuel. Celui-ci consiste à étendre progressivement les intervalles des injections dans le but de diminuer le nombre de consultation. Une fois l'acuité visuelle maximale atteinte et/ou devant l'absence de signe d'activité de la maladie, l'intervalle est augmenté (par 2 semaines au maximum), jusqu'à une limite de 12 semaines. Deuxièmement, une méta-analyse Cochrane n'a montré aucune différence significative entre le ranibizumab et le bévacizumab après 1 et 2 ans de traitement en termes de pourcentage de patients ayant gagné  $\geq 15$  lettres. Troisièmement, le pourcentage de patients ayant perdu  $< 15$  lettres était le même entre les deux anti-VEGF d'après le suivi à 5 ans de l'étude CATT.


Suite à cet avis, concernant la prise en charge des patients atteints de DMLA avec une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire par le LUCENTIS® :

- Le service médical rendu (SMR) est maintenu important
- La Commission de la Transparence donne un avis favorable au maintien de son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
- L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est maintenue importante (niveau II)

## 2. Aflibercept (EYLEA®)

### a) Fiche produit

<b>Depuis mai 2020 EYLEA® 40 mg/ml solution injectable en seringue pré-remplie Ser/90µl</b> <b>Rupture de stock de la forme flacon indiquant un probable arrêt de commercialisation</b>	
Liste I	AMM 2013 (EMA)
Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie	Médicament d'exception
Prix indicatif : 650,32 €	Remboursement : 100 %
Laboratoire : Bayer	
<u>Conservation</u> : entre 2°C et 8°C durant 24 mois. 24 heures au maximum dans son emballage d'origine, à une température n'excédant pas 25 °C. À l'abri de la lumière. Ne pas congeler.	



<https://documedis.hcisolutions.ch/2020-01/api/products/image/PICFRONT3D/productnumber/1219891/350>

### b) Mécanisme d'action

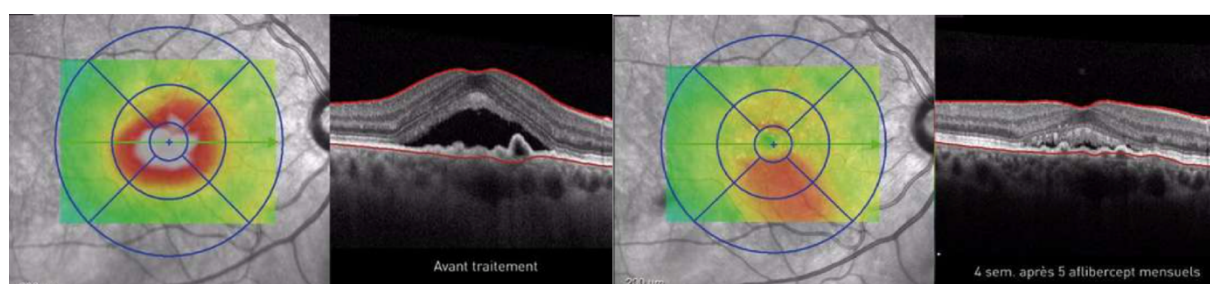
L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF-1 et VEGF-2, fusionnés au fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (Figure 20). Elle agit comme un leurre soluble de récepteurs, et se lie au VEGF-A et au PlGF (facteur de croissance placentaire) avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs physiologiques (68,69). Cette liaison aboutit à l'inhibition de la croissance et de la prolifération cellulaire causées par la synergie entre le VEGF-A et le PlGF. Elle empêche également l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire favorisées par le PlGF.

### c) Données d'efficacités

Deux études pilotes randomisées en double aveugle (VIEW1 et VIEW2) ont comparé la non-infériorité de l'aflibercept versus le ranibizumab selon le même protocole

d'administration, chez les patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire. D'après les deux études, après 52 et 96 semaines, aucune différence significative d'efficacité n'a été relevée entre les deux anti-VEGF (71). De plus, le profil de tolérance de l'aflibercept est comparable à celui du ranibizumab après 52 et 96 semaines d'après les mêmes études.

La Figure 19 présente l'évolution d'une DMLA néovasculaire de l'œil droit chez une patiente de 71 ans avant et après traitement par l'aflibercept (72). À gauche, l'OCT met en évidence un fluide maculaire abondant (visible en rouge) et un soulèvement de l'épithélium pigmentaire rétrofovéolaire caractéristique d'une néovascularisation choroïdienne. À droite, il s'agit de la tomographie en cohérence optique effectuée quatre semaines après la cinquième injection mensuelle d'aflibercept (6 mois de traitement). On constate une régression du fluide maculaire et la quasi disparition du décollement de l'épithélium pigmentaire. En parallèle, l'acuité visuelle s'est stabilisée, puis améliorée avec la poursuite des injections selon le schéma « treat and extend » et le recours à la photothérapie dynamique (PDT).




**Figure 19: Évolution d'une DMLA néovasculaire OD après traitement à l'aflibercept observée par OCT (72)**

Concernant la prise en charge des patients atteints de DMLA exsudative rétrofovéolaire par EYLEA® :

- Le service médical rendu est jugé important
- La Commission de la Transparence donne un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
- La spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport au LUCENTIS®

### 3. Bévacicumab (AVASTIN®)

#### a) Fiche produit

<b>AVASTIN® 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion FI/4ml et FI/16ml</b>		
Liste I	AMM 2005 (EMA) RTU 2015 (ANSM)	
AMM : prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie. Réservé à l'usage hospitalier.	RTU : prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie. Réservé à l'usage hospitalier.	
Prix indicatif : 235,895 € pour 1 flacon de 4 ml (73) 100 € pour une seringue de 100 µl (contre 10 € initialement)	Remboursement : 100 %	
Laboratoire : Genentech / Roche		
<p><u>Conservation RTU</u> : 30 jours maximum entre 2°C et 8°C. 24 heures au maximum dans son emballage d'origine, à une température n'excédant pas 25 °C. À l'abri de la lumière. Ne pas congeler + réalisation d'une échantillothèque.</p>		

[https://img.healthcarepackaging.com/files/base/pmmi/all/image/2012/10/hp\\_20144\\_avastin\\_400vial\\_packaging\\_1.png](https://img.healthcarepackaging.com/files/base/pmmi/all/image/2012/10/hp_20144_avastin_400vial_packaging_1.png)

#### b) Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

Le bévacizumab est un anti-VEGF disposant d'une AMM en cancérologie dans le traitement de plusieurs types de cancers (cancer colorectal métastatique, cancer du sein métastatique, cancer bronchique non à petites cellules, cancer épithélial de l'ovaire...).

Il n'a pas été développé pour une utilisation intravitréenne. Cependant, il suscite un intérêt chez les ophtalmologistes, car c'est un anticorps entier humanisé dont le fragment Fab maturé correspond au ranibizumab.

Un autre avantage du bécacizumab réside dans son faible coût. Lui accorder une AMM dans la prise en charge de la DMLA exsudative constituerait une économie importante pour la Sécurité sociale, mais nous avons vu que les laboratoires acteurs du marché en ont décidé autrement en retardant et discréditant cette spécialité dans cette indication. En 2015, l'ANSM a finalement émis une recommandation temporaire d'utilisation dans le traitement des néovaisseaux choroïdiens associés à une DMLA. Les patients doivent néanmoins être informés de l'absence d'AMM pour cette indication (74).

Dans les faits, la spécialité est peu utilisée. Le recours à celle-ci doit être jugé indispensable par le prescripteur pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le pharmacien hospitalier engage également sa responsabilité dans la préparation, la dispensation et la traçabilité de l'AVASTIN®. En effet, Les seringues d'AVASTIN® sont préparées à partir d'un flacon, dans des pharmacies à usage intérieur d'établissements (PUI) dûment autorisées à réaliser des préparations hospitalières injectables.

La RTU est valable trois ans renouvelable à compter de sa date d'entrée en vigueur. Le dernier renouvellement accordé par l'ANSM date de septembre 2018.

L'OMEDIT a élaboré des recommandations pour la mise en œuvre de la RTU dans la DMLA forme néovasculaire (75). Parmi elles, on retrouve la mise en place :

- d'un protocole de suivi des patients et l'engagement du prescripteur à suivre ce protocole (information du patient, mention sur l'ordonnance « prescription sous RTU », recueil et transmission des informations requises dans le cadre du suivi des patients) ;
- d'une fiche de prescription et de suivi à compléter par le prescripteur (une seule fiche par patient et par injection) ;
- d'une unité commune de dispensation (UCD) spécifique pour la préparation hospitalière.

c) Mécanisme d'action

Le bévacizumab se lie sélectivement au VEGF et neutralise ainsi l'activité biologique par l'inhibition de la liaison du VEGF à ses récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 situés à la surface des cellules endothéliales (68,69). Cette neutralisation permet de réduire la vascularisation et de diminuer l'angiogenèse.

La Figure 20 ci-dessous illustre de manière schématique la structure des molécules anti-VEGF. La masse moléculaire est indiquée par l'abréviation MW (molecular weight) et se mesure en kilodalton (kDa). Les fragments VH, VL, CH et CL correspondent respectivement aux fragments variables de la chaîne lourde, variables de la chaîne légère, constants de la chaîne lourde et constants de la chaîne légère constitutifs d'un anticorps.

On constate que le ranibizumab correspond au fragment Fab (formé de la chaîne légère entière VL+CL et d'une partie de la chaîne lourde VH+CH1) d'un anticorps monoclonal humanisé. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal entier avec le ranibizumab comme fragment Fab. Enfin, l'aflibercept est constitué du fragment Fc de l'immunoglobuline G1 (formé d'une partie des fragments constants des chaînes lourdes) fusionné aux fragments des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF-1 et VEGF-2.

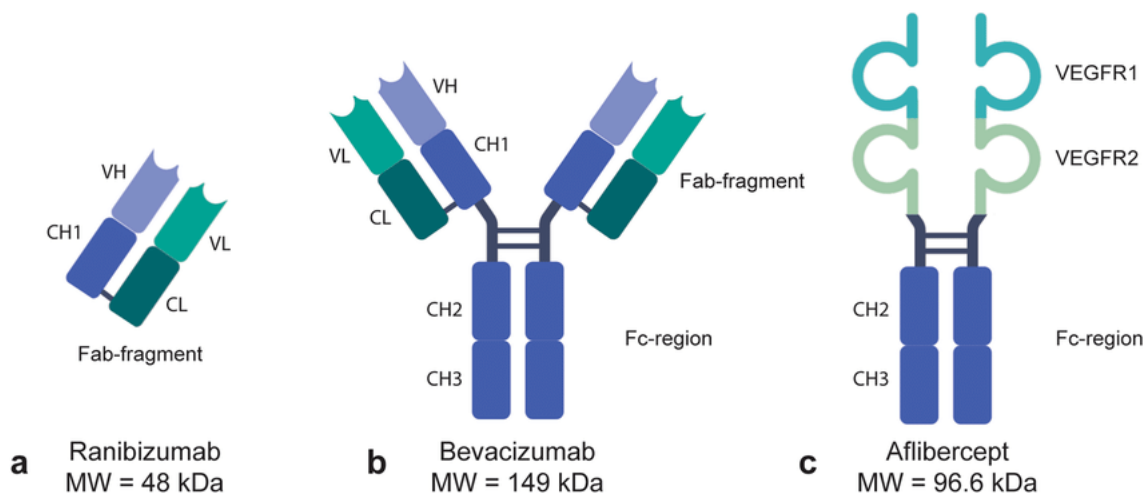


Figure 20: Illustration schématique des anti-VEGF disponible dans le traitement de la DMLA (76)

d) Données d'efficacité

Plusieurs essais multicentriques, dont l'étude française GEFAL, ont démontré la non-infériorité en termes d'efficacité clinique à 1 an du bévacizumab par rapport au ranibizumab sur l'acuité visuelle de patients atteints de dégénérescence maculaire néovasculaire. De



même pour la tolérance générale, à l'exception de troubles gastro-intestinaux, le bévacizumab ne présente pas de différences significatives par rapport au ranibizumab (74).

#### 4. Brolocizumab (BEOVU®) : un nouvel anti-VEGF

Le 13 février 2020, le laboratoire Novartis a obtenu par l'EMA une AMM pour sa nouvelle spécialité BEOVU® dans le cadre du traitement de la forme néovasculaire de la DMLA chez l'adulte (77).

Le brolocizumab présente deux intérêts notables. Premièrement, il a démontré sa non infériorité sur l'acuité visuelle, mais surtout une meilleure résolution des fluides rétiens en comparaison à l'aflibercept dans les essais HAWK et HARRIER. On sait que cette fuite de sang et de fluide des NVC peut être responsable d'un épaissement de la rétine, d'un œdème rétinien et d'une hémorragie intra-rétinienne ou sous-rétinienne résultant en une perte d'acuité visuelle. Concernant le profil de tolérance de la nouvelle molécule, il est comparable à l'aflibercept et au ranibizumab.

Deuxièmement, BEOVU® permet d'espacer l'administration du traitement à une fois tous les trois mois après la phase d'induction chez les patients atteints de DMLA humide ne présentant pas de signes d'activité de la maladie. Donc, il permet potentiellement de diminuer le nombre de visites chez l'ophtalmologiste, tout en maintenant un gain d'acuité visuelle.

Le mécanisme du brolocizumab est toujours aussi spécifique que les autres anti-VEGF(78). Il est encore plus petit que le ranibizumab, car il ne contient pas la partie constante du fragment Fab (fragment CL). Cette simplicité structurelle permet d'atteindre des concentrations importantes dans un même volume d'injection et de potentialiser la pénétration tissulaire (79).

Enfin, les précautions d'emploi, les contre-indications et les effets indésirables sont les mêmes que pour les autres anti-VEGF (80).

Actuellement (octobre 2020), le prix et le taux de remboursement du BEOVU® sont en train d'être fixés par la Commission de Transparence de l'HAS. La décision finale d'inscription

au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et est publiée au Journal officiel.

## 5. Modalités de l'injection intravitréenne

Pour l'ensemble des anti-VEGF administrables par voie intravitréenne, l'ANSM énonce les bonnes pratiques de l'IVT (81). Les principes clés sont que l'IVT :

- doit être réalisée par un ophtalmologiste expérimenté ;
- doit être réalisée dans des conditions strictes d'asepsie et d'antisepsie (désinfection chirurgicale des mains, port de gants stériles, utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières ou blépharostat stérile) ;
- n'est pas recommandée dans les deux yeux le même jour, sauf cas exceptionnels.

L'injection intravitréenne est réalisée sous anesthésie locale, en ambulatoire dans un établissement de santé (bloc opératoire) ou en cabinet médical (salle dédiée à cette activité). La seringue pré-remplie ou le flacon contient une dose de produit, supérieure à la dose recommandée (50 µl), qui doit être éliminée avant l'injection. Un contrôle visuel permet de vérifier l'absence de particules, de bulles d'air ou de changement de coloration.

### a) *Recommandations*

Les recommandations avant toute IVT sont :

d'informer le patient des bénéfices et des risques potentiels liés à la procédure et au médicament administré (remise d'une fiche explicative et recueil de son consentement, disponible en

- Annexe 2) ;
- de ne pas se maquiller les yeux ni le visage et de se laver les cheveux le jour de l'injection afin de limiter le risque oculaire infectieux ;
- d'éviter le port de lentilles de contact la semaine précédant l'injection ;
- de rechercher une infection oculaire ou péri-oculaire qui contre-indique l'IVT (sauf urgence, la présence d'une infection extra-oculaire sans rapport avec l'indication doit faire différer l'IVT) ;
- de rechercher l'existence d'une allergie éventuelle au produit utilisé.

Il n'est pas nécessaire d'interrompre un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Pour les patients sous AVK, un contrôle récent de l'INR est demandé par l'ophtalmologiste. Une antibioprophylaxie par voie générale n'est pas indiquée. Enfin, Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

#### b) Réalisation de l'IVT

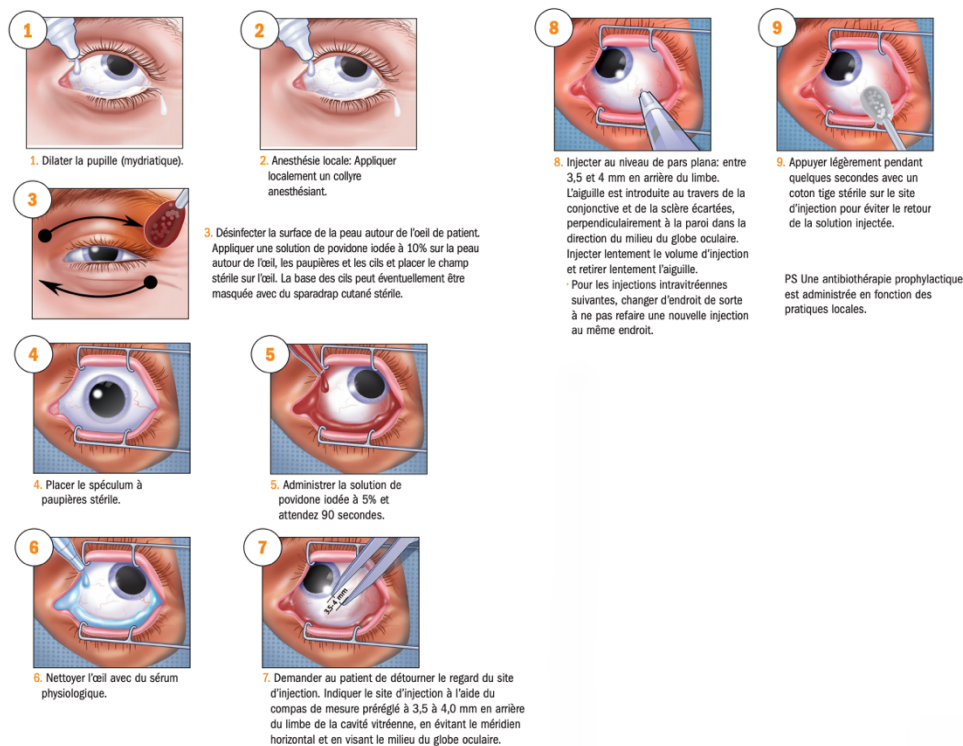


Figure 21: Pictogramme sur la procédure d'injection intravitréenne d'un anti-VEGF (82)

#### c) Suivi du patient post IVT

Immédiatement après l'IVT, il faut s'assurer que le patient a conservé la perception de la lumière dans l'œil traité. Pour cela, l'ophtalmologiste peut vérifier que la papille optique est

bien irriguée en réalisant un examen du fond d'œil et en mesurant la pression intraoculaire. De rares réactions anaphylactiques peuvent survenir dans les minutes suivant l'IVT. L'administration d'un antibiotique topique est recommandée immédiatement en post-injection. Enfin, l'application d'un pansement oculaire n'est pas nécessaire, en revanche, le patient devra se désinfecter les mains par lavage ou réaliser une friction avec une solution hydroalcoolique avant de toucher ses paupières ou de s'instiller un collyre. Le patient doit être accompagné lorsqu'il quitte l'hôpital (83).

Il est parfois nécessaire de revoir le patient en consultation les jours suivants l'IVT pour mesurer la pression intraoculaire, réaliser un examen du fond d'œil et exclure une infection. Habituellement, la liste des numéros de téléphone à appeler en cas d'urgence est remise au patient, car il peut présenter des symptômes évoquant la survenue de complications oculaires (rougeur, douleur, photophobie, baisse de l'acuité visuelle).

#### *d) Modalités de suspension ou d'arrêt du traitement*

L'absence de signe d'activité de la lésion néovasculaire ou la présence d'un ou plusieurs événements indésirables liés au médicament ou à l'injection permet d'envisager la suspension temporaire du traitement (4).

Les critères suivants sont proposés pour un arrêt définitif du traitement par anti-VEGF en monothérapie (4) :

- Réaction d'hypersensibilité suspectée ou établie. Dans ce cas, le changement d'anti-VEGF ou le recours à la photothérapie dynamique peut être proposé.
- Meilleure acuité visuelle corrigée inférieure dans l'œil traité lors de deux visites consécutives, attribuable à la DMLA et en l'absence d'autres pathologies.
- Diminution de l'acuité visuelle de 30 lettres ou plus comparée à l'acuité visuelle de base et/ou à la meilleure acuité notée depuis le départ. Elle peut traduire une inefficacité ou un effet indésirable du traitement.
- Signes de détérioration morphologique de la lésion malgré un traitement optimum à trois visites consécutives (augmentation progressive de la taille de la lésion, aggravation des signes d'activité ou apparition de nouvelles hémorragies).

## B. Médicaments anti-inflammatoires

La découverte de l'implication de médiateurs inflammatoires dans la DMLA renforce l'idée que l'inhibition de l'inflammation sous-rétinienne et l'élaboration de thérapeutiques anti-inflammatoires est une piste prometteuse dans sa prise en charge. De plus, les anti-inflammatoires constitueraient une alternative thérapeutique en cas de contre-indications aux anti-VEGF (4).

Suite à de nombreuses études cliniques portant sur les corticoïdes aux propriétés anti-angiogéniques, c'est l'acétonide de triamcinolone, présent dans la spécialité KENACORT RETARD®, qui a été utilisé en premier dans la DMLA. Son usage en injection intravitréenne reste exceptionnel, hors AMM et en association à la photothérapie dynamique (84).

En 2013, une étude de Geltzer *et al.* a cherché à évaluer l'efficacité de deux stéroïdes (l'acétonide de triamcinolone et l'acétate d'anécortave) dans le traitement de la DMLA exsudative en comparaison au placebo. Les résultats montrent une absence de signes de bénéfice pour la prévention de la perte de la vision et un très faible intérêt à utiliser les stéroïdes aux propriétés anti-angiogéniques dans la DMLA néovasculaire (85).

En l'absence d'AMM, de formulation adaptée à la voie intravitréenne, d'efficacité prouvée et devant les nombreux effets indésirables dus aux injections (hypertonie oculaire, développement d'une cataracte, endophtalmie), les traitements combinés utilisant les corticoïdes doivent rester exceptionnels. Le patient doit être informé des risques liés à ces injections et donner son consentement (4).

Enfin, l'utilisation des traitements anti-inflammatoires disponibles actuellement, tels que les stéroïdes ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), induirait des effets paradoxaux en augmentant les effets des médiateurs pro-inflammatoires (stéroïdes à haute dose) et en prolongeant l'infiltration des macrophages (AINS) dans l'espace sous-rétinien (86).

Hormis quelques rares exceptions, les anti-inflammatoires ne font aujourd'hui pas partie de l'arsenal thérapeutique disponible dans le traitement de la DMLA humide, bien qu'ils fassent toujours l'objet de recherches pharmacologiques et cliniques.

## C. Thérapies physiques

### 1. Photothérapie dynamique à la vertéporfine (VISUDYNE®)

Elle est indiquée dans le traitement de la DMLA exsudative présentant une néovascularisation choroïdienne rétrofovéolaire à prédominance visible (87). Elle peut être associée à un traitement anti-VEGF en cas d'efficacité insuffisante de celui-ci ou à une injection intravitréenne de corticoïdes (hors AMM). Le traitement peut être réalisé jusqu'à quatre fois par an.

Une hypersensibilité au médicament, un patient atteint de porphyrie (accumulation massive de porphyrine responsable d'une surproduction d'ERO en cas de photothérapie dynamique) ou d'insuffisance hépatique grave (la substance étant d'abord éliminée par voie biliaire) contre indique l'administration de vertéporfine. La majorité des effets indésirables consistent en des réactions au site d'injection et des déficiences visuelles transitoires.

Les patients traités par la vertéporfine restent photosensibles 48 heures après la perfusion. Pendant cette période, ils doivent impérativement se protéger la peau et les yeux en portant des vêtements longs et des lunettes de soleil haute protection. Les écrans solaires ne sont pas efficaces contre les réactions de photosensibilisation, le mieux pour eux reste donc d'éviter l'exposition au soleil. À l'inverse, l'exposition à une lumière ambiante douce est favorable à l'élimination du produit.

#### a) Fiche produit

<b>VISUDYNE® 15 mg poudre pour solution de perfusion 1Fl</b>	
<b>Rupture de stock fréquente (2020) (88)</b>	
Liste I	AMM 2000 (EMA)
Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie	Médicament d'exception
Prix indicatif : 1202,89 €	Remboursement : 100 %
Laboratoire : Cheplapharm	

Conservation : température n'excédant pas 25 °C.

*b) Mécanisme d'action*

La vertéporfine (dérivé mono-acide d'une benzoporphyrine), présente dans la spécialité VISUDYNE®, est un colorant photosensibilisant (activé par la lumière). Elle est injectée par voie intraveineuse pour être absorbée préférentiellement par les cellules endothéliales et les tissus néovasculaires. La photothérapie dynamique consiste à illuminer la zone à traiter avec un laser diode et ainsi venir activer la vertéporfine. Celle-ci n'est pas administrée à une dose cytotoxique, mais elle va engendrer la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui vont être cytotoxiques après activation par la lumière. Ces dernières vont provoquer la destruction des vaisseaux et la formation de caillots sanguins empêchant la prolifération des néovaisseaux. Les structures voisines saines sont majoritairement préservées, car la substance active est moins bien absorbée que par les cellules à division rapide.

*c) Données d'efficacités*

Selon le dernier avis de la Commission de la Transparence (89), dans le cadre du traitement de la DMLA humide liée à l'âge par VISUDYNE®, on considère que :

- le service médical rendu reste important,
- la Commission est favorable au maintien de son inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,
- l'amélioration du service médical rendu était jugée modérée en 2006 mais n'a pas été réévaluée depuis.

## 2. Photocoagulation au laser

Jusqu'en 2000, la photocoagulation au laser était le seul traitement de la DMLA exsudative et son utilisation concernait seulement 20 % des patients atteints en raison des conditions strictes. En effet, du fait de sa faible sélectivité, cette méthode peut entraîner de graves complications (élargissement de la cicatrice, scotome définitif, récidives), puisqu'elle détruit les néovaisseaux choroïdiens, mais aussi la rétine sus-jacente (4). C'est pour cela

qu'elle s'adresse uniquement aux formes extrafovéolaires donc lorsque l'atteinte est à distance de la macula.

La procédure thérapeutique utilise un laser argon ou krypton, lumière de haute énergie, qui va être concentré sur la rétine et transformé en chaleur. C'est cette énergie thermique qui va produire une brûlure thérapeutique et permettre d'occlure les néovaisseaux choroïdiens. Il s'agit d'un traitement ambulatoire qui nécessite l'instillation d'un collyre anesthésiant et une dilatation de la pupille. La photocoagulation au laser ne dure que quelques minutes et n'est pas douloureuse (90).

Aujourd'hui, elle représente une alternative en cas de contre-indication aux anti-VEGF pour les stades très précoces et extra-fovéolaires des patients atteints de DMLA exsudative. La réussite du traitement sera confirmée par une angiographie ou une tomographie par cohérence optique (4).

### 3. Chirurgie

L'utilisation des anti-VEGF a pratiquement fait disparaître les indications chirurgicales dans la DMLA. Les résultats anatomiques et fonctionnels du traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF sont meilleurs en tout point que ceux de la chirurgie. Les interventions chirurgicales ne sont proposées qu'en présence d'hématomes importants et récents dans les formes compliquées à graves ne pouvant pas être prises en charge par les traitements plus modernes. Les complications sont fréquentes et souvent graves, le recours à la chirurgie est donc à éviter.

Pour autant, c'est grâce aux différentes opérations chirurgicales réalisées dans les années 90 que les chirurgiens ont pu décrire précisément l'évolution de la maladie. Cela a abouti par la suite à l'élaboration de thérapeutiques plus efficaces dans le traitement de la DMLA humide (4).



## D. Actualités en recherche et perspectives thérapeutiques

### 1. Nouvelles cibles thérapeutiques

En complément des anti-VEGF, les recherches en cours portent sur des molécules ciblant différents mécanismes intervenant dans l'angiogenèse et dans le processus inflammatoire.

Ci-dessous, une liste non exhaustive des molécules et cibles thérapeutiques faisant l'objet d'études cliniques (46,91).

- Pour la forme atrophique, des essais cliniques sont en cours de réalisation pour évaluer des molécules potentiellement neuroprotectrices (Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF), tartrate de brimonidine, tandospirone, anticorps anti-amyloïde  $\beta$ ). Les nouvelles pistes de recherche portent également sur des molécules réduisant l'activité métabolique des photorécepteurs et l'accumulation de lipofuscine (fenrétinide), ou sur des molécules intervenant dans la voie du complément (anti-facteur C3 et anti-facteur C5) et diminuant l'inflammation (corticoïdes, rapamycine et anti-TNF).
- Concernant la forme néovasculaire, la cascade VEGF reste la cible privilégiée des nouvelles molécules à l'étude (conbercept (leurre du VEGF), pazopanib (anticorps anti-récepteur du VEGF) ou le vatalanib (inhibiteur de tyrosine kinases du VEGF)). Le reste des recherches se concentre sur d'autres molécules intervenant dans des mécanismes de l'angiogenèse et de l'inflammation (comme le Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF), les anti-PDGF (Platelet Derived Growth Factor), les anti-intégrines, les anti-compléments, la rapamycine et les anti-TNF).

Malgré les espoirs que suscitent ces molécules, les phases de test peuvent se solder par des échecs. C'est le cas par exemple du lampalizumab, développé par le laboratoire Roche, qui n'a pas passé l'étude de phase III. Cette molécule était pourtant attendue comme le prochain « blockbuster » dans le traitement de la DMLA humide, mais elle n'a pas permis de contenir l'évolution de lésions en comparaison au placebo.

Devant la multiplication et l'avancée des études, il semble difficile de prédire quelle sera la ou les prochaines cibles thérapeutiques exploitées dans les différentes formes de DMLA.

## 2. Thérapie génique

La thérapie génique est une technique complexe à mettre en œuvre mais qui éveille un réel espoir dans le traitement de la DMLA. Une des stratégies de la thérapie génique est que la rétine produise elle-même un anti-VEGF de manière durable (9). Pour cela, il est nécessaire dans un premier temps d'identifier les dizaines de mutations à l'origine de la pathologie. Sur ce point, des progrès ont été réalisés notamment grâce à l'étude GWAS vue précédemment. Dans un second temps, les chercheurs doivent transférer un gène codant pour un anti-VEGF à l'aide d'un vecteur viral capable de pénétrer dans les cellules de la rétine. La finalité est de s'assurer que le gène introduit puisse s'exprimer au long terme et qu'il n'induisse pas d'effets secondaires. L'intérêt majeur de cette technique est d'arrêter les injections intravitréennes trop invasives (92).

La première opération de thérapie génique à avoir été réalisée chez une patiente atteinte de DMLA date de février 2019 (93). C'est un professeur d'ophtalmologie de l'Université d'Oxford qui a réussi à injecter un vecteur viral contenant une séquence d'ADN modifiée sur la rétine d'une malade. Le virus a infecté les cellules de l'EPR qui ont fabriqué une protéine corrigeant le déséquilibre de l'inflammation causée par le système du complément. Les résultats sont encourageants, l'acuité visuelle semble s'être maintenue. En cas de succès, la thérapie génique pourrait être utilisée chez les patients atteints de DMLA précoce et ainsi stopper la maladie avant que leur vision ne commence à se détériorer.

## 3. Thérapie cellulaire

L'idée de la thérapie cellulaire est d'implanter dans la rétine des cellules souches, des cellules de l'EPR ou des photorécepteurs. L'objectif est de renouveler le stock de cellules fonctionnelles, d'empêcher la dégénérescence et de restaurer une partie de la vision (9). Elle pourrait constituer un premier traitement dans la DMLA atrophique. Les cellules souches, majoritairement retrouvées au stade embryonnaire, présentent l'avantage de se différencier en cellules spécialisées et de se renouveler quasiment de manière illimitée.

En mars 2018, les chercheurs du London Project to Cure Blindness ont réussi à programmer des cellules souches embryonnaires en cellules de l'EPR. Ils les ont ensuite placées sur un patch et insérées sous la rétine de deux patients volontaires atteints d'un stade avancé de DMLA afin de remplacer les cellules endommagées. Les résultats ont été spectaculaires, en effet, les patients sont passés d'une incapacité à lire, même avec des lunettes, à une capacité à lire 60 à 80 mots par minute avec des lunettes de lecture ordinaires un an après la transplantation. Un suivi de plusieurs années reste nécessaire, mais cette avancée encourage à poursuivre les recherches sur cette méthode thérapeutique (94).

Pour conclure sur cette partie, il faut savoir que la recherche mondiale se poursuit dans d'autres voies, avec notamment la mise au point de prothèse rétinienne électronique (rétine artificielle), la modification des cellules ganglionnaires de la rétine pour les rendre photosensibles, ou encore la prise de statines qui réduirait la taille des drusen.

### III. Stratégies complémentaires dans la DMLA

#### A. Compléments alimentaires

D'après les données épidémiologiques sur les facteurs protecteurs de la maladie, on sait qu'une alimentation riche en antioxydants, en acides gras oméga-3 et en caroténoïdes est associée à une réduction du risque de développer une DMLA. Cela justifie une supplémentation en antioxydants quasi systématique mise en place par les ophtalmologues dans le cadre du traitement des formes intermédiaires ou avancées de DMLA (95).

Dans le stade MLA, le rôle des compléments alimentaires n'est pas clairement établi, même s'il existe une forte probabilité de leur efficacité. En effet, l'étude américaine AREDS 1 a montré que la prise quotidienne d'antioxydants (500 mg de vitamine C, 400 UI de vitamine E, 15 mg de bêta-carotène) et d'oxyde de zinc (80 mg + 2 mg d'oxyde de cuivre pour compenser les effets du zinc qui diminue l'absorption intestinale du cuivre) réduisait le risque d'évolution de la maladie vers des stades plus sévères (96).

Suite à cette étude, la supplémentation en bêta-carotènes a été contre-indiquée chez les fumeurs et les anciens fumeurs de moins de 1 an en raison d'un risque accru de développement du cancer du poumon. La formulation a donc été modifiée dans l'étude AREDS

2 en substituant le bêta-carotène par d'autres caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine) et en ajoutant des acides gras oméga-3 (56). L'efficacité de la lutéine (10 mg) et de la zéaxanthine (2 mg) a été validée et est désormais présente dans la plupart des compléments alimentaires proposés aux patients atteints de DMLA. En revanche, la supplémentation en oméga-3 n'a pas démontré d'effets positifs au stade avancé de la DMLA. Une explication possible est que le groupe placebo recevait déjà un apport élevé de DHA et d'EPA.

Mis à part ces deux études, aucun effet protecteur des vitamines C, E, du zinc ou des caroténoïdes n'a été mis en évidence dans la prévention primaire de la MLA. L'HAS recommande donc l'association d'antioxydants et de zinc à partir de forme plus avancée, comme chez les patients ayant déjà perdu la vision centrale d'un œil (stade 4 de la classification AREDS) et chez les patients présentant de gros drusen ou une atrophie géographique excluant la fovéa (stade 3 de la classification AREDS) dans le but de limiter l'atteinte du second œil (4). Dans ces cas précis, la réduction du risque d'évolution vers une forme évoluée de la DMLA a été évaluée à 25 % sur une durée de cinq ans.

En pratique, aucune formulation présente dans le commerce ne contient exactement les doses rapportées dans ces études (souvent inférieures, notamment pour le zinc et les vitamines C et E). Il convient d'être vigilant et critique sur la sélection des formulations, par exemple, en proposant celles avec des oméga-3. La Figure 22 propose la liste non exhaustive des compléments alimentaires améliorant la vision disponibles en pharmacie avec leurs compositions (97). C'est au spécialiste de juger de l'intérêt d'une supplémentation en fonction du degré d'atteinte de la maladie. Enfin, la prise de compléments alimentaires doit être associée à des règles hygiéno-diététiques et à une autosurveillance.

Compléments (laboratoire)	Unité de prise <sup>1</sup>	Composition						Particularités
		Vitamine C	Vitamine E	Zinc	Lutéine	Zéaxanthine	Acides gras oméga 3	
Ocuvite Lutéine® (Chauvin Bausch & Lomb)	Deux comprimés	60 mg	8,8 mg	5 mg	6 mg	-	-	Sélénium 0,02 mg (40 % des AJR)
Preservation 3® (Chauvin Bausch & Lomb)	Deux capsules	180 mg	30 mg	15 mg	10 mg	2 mg	Huile de poisson : 1 015 mg dont 360 mg de DHA et 600 mg d'oméga 3	-
Oftan Macula® (Europhtha)	Une capsule	60 mg	10 mg	15 mg	10 mg	2 mg	Huile de poisson : 280 mg	-
Nutrof Total® (Théa)	Deux capsules	180 mg	30 mg	15 mg	10 mg	2 mg	Huile de poisson : 696 mg dont 487 mg d'oméga 3 dont 139 mg de DHA et 278 mg d'EPA	Resvératrol 1 mg Cuivre 1 mg
	Un sachet	100 mg	10 mg	10 mg	10 mg	2 mg	Huile de poisson : 905 mg dont 255 mg d'oméga 3	Resvératrol 1 mg Cuivre 0,5 mg
Macula 1 Step® (Horus Pharma)	Une capsule	120 mg	15 mg	15 mg	6 mg	1 mg	Huile de poisson : 340 mg dont 125,6 mg de DHA et 56,6 mg d'EPA	Sélénium 0,05 mg (100 % des AJR) Cuivre 1 mg
MaculaZ® (Horus Pharma)	Une capsule	60 mg	10 mg	15 mg	10 mg	2 mg	Huile de poisson : 400 mg dont 200 mg de DHA et 40 mg d'EPA	-
Naturophtha Macula® (Horus Pharma)	Une capsule marron et une capsule noire	180 mg	10 mg	15 mg	10 mg	2 mg	Huile de poisson : 730 mg dont 460 mg d'oméga 3 dont 321 mg de DHA et 73 mg d'EPA	Sélénium 0,05 mg Vitamine A 0,8 mg Vitamines B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>9</sub> , B <sub>12</sub> (100 % des AJR)
Difraction® (Lourquin Madioianum)	Deux gélules	60 mg	20 mg	15 mg	10 mg	0,98 mg	Huile de poisson : 400 mg dont 80 mg de DHA	Sélénium 0,05 mg (100 % des AJR)
Vitalux Plus® (Alcon)	Une capsule	60 mg	10 mg	15 mg	6 mg	0,6 mg	170 mg	Sélénium 0,05 mg (100 % des AJR) Chrome 0,025 mg
Suveal Duo® (Densmore)	Une capsule	100 mg	30 mg	15 mg	10 mg	2 mg	Huile de poisson : 430 mg dont 50 % de DHA et 10 % d'EP	-

<sup>1</sup> Les quantités correspondent à la posologie quotidienne. AJR : apports journaliers recommandés. DHA : acide docosahexaénoïque. EPA : acide eicosapentaénoïque.

**Figure 22: Composition des compléments alimentaires améliorant la vision (97)**

## B. Phytothérapie

Les effets bénéfiques sur la vision des extraits de plantes sont liés à leurs composés phytochimiques bioactifs, tels que les caroténoïdes et les polyphénols. Ces composés sont capables de réduire le stress oxydatif, de moduler l'angiogenèse et l'inflammation pour ainsi protéger les photorécepteurs. De plus, ils sont bien tolérés, ce qui permet d'envisager leur utilisation dans la prévention ou le traitement de la DMLA.

Parmi les plantes médicinales présentant un intérêt dans la DMLA, on retrouve (98):

- Le safran (*Crocus sativus*) qui possède une puissante activité antioxydante, principalement due à ses caroténoïdes (le principal est la crocine). Les composants du safran possèdent par ailleurs des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques intéressants pour réduire les lésions rétinienne. Enfin, la crocine participe à augmenter la diffusion de l'oxygène et à améliorer le flux sanguin oculaire dans la rétine et la choroïde. Sa consommation est sans danger, la dose efficace de 30 mg par jour étant bien inférieure à la dose toxique de 5 g et la dose létale de 20 g.

- Le ginkgo (*Ginkgo biloba*) qui fut traditionnellement utilisé dans la médecine chinoise, puis bien plus tard à l'officine pour ses propriétés vasculoprotectrices et antioxydantes. Les antioxydants (flavonoïdes et terpenoïdes) présents dans la plante permettent de ralentir la progression de la DMLA. C'est l'hypothèse de l'étude menée par Evans *et al.* dans laquelle les effets positifs du *Ginkgo biloba* sur la vision chez les personnes atteintes de DMLA ont été reconnus (99). Néanmoins, les essais réalisés étant de petite taille et de courte durée (97), un essai clinique de grande envergure est nécessaire pour affirmer les bienfaits préventifs du *Ginkgo biloba* sur la DMLA.
- Les myrtilles (*Vaccinium myrtillus* et *Vaccinium corymbosum*) qui contiennent des anthocyanes présentant la capacité d'améliorer l'apport d'oxygène et de sang à l'œil avec une affinité pour l'EPR. De plus, leurs puissantes propriétés antioxydantes et anti-radicalaires suggèrent un avantage potentiel pour la DMLA. Enfin, une étude met en avant le rôle protecteur des extraits myrtilles et d'airelles rouges (*Vaccinium vitis-idaea*) vis-à-vis de la lumière bleue (100).
- Le curcuma (*Curcuma longa*) qui a démontré des propriétés anti-inflammatoires, anti-tumorales, antioxydantes et anti-angiogéniques, principalement dues à la présence de curcuminoïdes (le principal est la curcumine). Les deux dernières propriétés semblent utiles dans la DMLA tardive en cas de néovascularisation. Cependant, le potentiel biomédical de la curcumine est difficile à développer étant donné sa faible solubilité et biodisponibilité orale (98).

### C. Mesures hygiéno-diététiques

Ces mesures s'adressent à toute la population mais plus particulièrement aux individus de plus de 55 ans avec un ou plusieurs facteurs de risque. Ainsi, le pharmacien doit préconiser (84):

- l'abstinence tabagique,
- une alimentation saine et équilibrée (riche en antioxydants et oméga-3),
- la pratique d'une activité physique régulière,
- un contrôle tensionnel régulier,
- la lutte contre un éventuel surpoids (objectif IMC entre 20 et 25) ou dyslipidémie,
- le port de lunettes de soleil protectrices par temps ensoleillé.

Néanmoins, les mesures hygiéno-diététiques compensent difficilement les fortes prédispositions génétiques à la DMLA.

#### D. Rééducation basse vision

La basse vision ou malvoyance se caractérise par une acuité visuelle inférieure à 3/10<sup>ème</sup> et supérieure à 1/20<sup>ème</sup>. Elle peut être la conséquence d'une DMLA exsudative ou atrophique dont l'acuité visuelle n'a pas pu être améliorée par un moyen thérapeutique ou optique. Les patients atteints par cette déficience visuelle peuvent être aidés quand ils ne sont plus en mesure d'exercer une activité donnée, malgré la meilleure correction réfractive possible. La rééducation de la basse vision doit être envisagée aux stades non évolutifs de la DMLA exsudative ou en présence de DMLA atrophique pure. Cependant, elle ne sera pas recommandée pendant la phase initiale de traitement par un anti-VEGF (4).

Elle a pour objectif d'apprendre au patient à utiliser sa vision restante en mobilisant la région extrafovéolaire de la rétine et à exploiter au mieux sa vision périphérique afin de conserver son autonomie. L'entraînement visuel, qui s'étend sur plusieurs semaines ou plusieurs mois, sert à reprendre des activités de lecture et d'écriture et à acquérir rapidité et endurance dans ces tâches (101). La prise en charge de la basse vision dans la DMLA repose sur collaboration étroite entre le patient et une équipe pluriprofessionnelle comprenant ophtalmologiste, orthoptiste, opticien et médecin traitant (4).

# PARTIE 3. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE PARCOURS DE SOIN DU PATIENT ATTEINT DE DMLA

## I. Enquête sur le niveau d'information des patients atteints de DMLA et sur leurs attentes concernant l'accompagnement par le pharmacien d'officine

### A. Contexte

Au cours de ma formation universitaire et à l'occasion de mon stage de pratique officinale, je me suis intéressé à la DMLA et à la façon dont les patients atteints appréhendaient la maladie.

J'ai d'abord été interpellé par la disparité de leurs connaissances sur la pathologie et sa prise en charge. En échangeant avec eux, il s'est avéré que certains ignoraient par quelle forme ils étaient atteints ou dans quel but ils bénéficiaient d'une injection intravitréenne.

J'ai ensuite eu le sentiment que sur le sujet de la DMLA, il était difficile pour le pharmacien et l'équipe officinale de prodiguer des conseils adaptés, aussi bien à l'occasion de la dispensation que dans le but d'améliorer le quotidien du patient.

Partant de ces constatations purement personnelles, j'ai décidé de proposer des pistes d'amélioration en m'appuyant sur les attentes des patients. Ces dernières ont été identifiées grâce à la réalisation d'un questionnaire s'adressant aux patients atteints de DMLA humide et traités par anti-VEGF.

### B. Objectifs

Le premier objectif de ce questionnaire est de mieux connaître le niveau d'information des patients atteints de DMLA d'après leur ressenti, à la suite d'une consultation chez un ophtalmologiste. Le deuxième objectif est d'identifier la façon dont les patients perçoivent la place du pharmacien dans le parcours de soin de leur maladie et leurs attentes concernant les éventuels rôles qu'il a à jouer. Enfin, le dernier objectif est d'identifier les patients



demandeurs d'explications ou d'accompagnement, dans l'intention de répondre à leurs demandes.

### C. Méthode de réalisation

L'enquête cible uniquement les patients atteints de DMLA exsudative bénéficiant d'un traitement anti-angiogénique par voie intravitréenne. J'ai choisi de cibler une typologie précise de patients pour deux raisons. La première raison est que du point de vue de la faisabilité, il est plus simple d'identifier ces patients, car tous reçoivent un traitement anti-VEGF. La deuxième raison est que cette typologie de patient est en plus concernée par les recommandations sur les spécialités pour l'IVT, à la différence des patients atteints par une forme atrophique.

Le questionnaire est présenté en

Annexe 3. Il se compose de 8 questions fermées. Certaines questions offrent la possibilité de graduer le niveau d'information en quatre paliers allant de « Non, pas du tout » à « Oui, très précisément ». Il est possible pour le patient d'apporter des précisions sur sa réponse afin de faciliter une éventuelle discussion. Les réponses obtenues sont pseudonymisées et analysées uniquement pour l'écriture de cette thèse. Puis, elles ont été saisies et analysées avec le logiciel Google Forms.

Concernant la distribution du questionnaire, elle a été effectuée à la pharmacie de l'Église à Bretteville-l'Orgueilleuse, implantée dans une zone plutôt rurale. Seuls les patients habitués de cette pharmacie ont été sollicités pour répondre à cette enquête sur la période de mi-juillet à mi-septembre. À chaque délivrance de LUCENTIS® ou EYLEA®, sous réserve que le patient soit traité pour une DMLA humide, le questionnaire lui était remis en main propre avec les explications concernant l'enquête. Afin de s'assurer que les questionnaires soient distribués au plus grand nombre, j'ai programmé une alerte sur le logiciel métier LÉO2 rappelant de les joindre à la spécialité délivrée. J'ai également pris soin d'avertir mes supérieurs et mes collègues qui ont accepté de prendre de leur temps pour m'aider dans cette démarche.

## D. Résultats

Avec l'aide de l'équipe officinale, quasiment tous les patients ciblés ont été sollicités et 8 d'entre eux m'ont retourné le questionnaire dûment complété. Ce résultat est satisfaisant dans la mesure où presque la moitié des 19 patients recevant une IVT ont participé (9 patients sous EYLEA® et 10 patients sous LUCENTIS®). Parmi ceux n'ayant pas donné suite, certains étaient traités pour d'autres pathologies de la rétine (au moins 2 patients pour une maculopathie diabétique), quand d'autres ne souhaitaient pas ou n'étaient pas en mesure de répondre. Enfin, cette enquête ayant été réalisée dans le contexte sanitaire du COVID-19, certains patients n'ont pas eu d'injections reprogrammées par leur ophtalmologiste ou ne se sont pas déplacés.

- ◆ **Vous recevez un traitement pour la DMLA. Votre ophtalmologue vous a-t-il expliqué ce qu'était la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge ?**

Sur les 8 patients interrogés, 5 d'entre eux trouvent avoir été informés précisément sur la pathologie par leur ophtalmologue, 1 plutôt bien et 2 pas vraiment.

- ◆ **Les injections intravitréennes (EYLEA® et LUCENTIS®) sont indiquées dans la prise en charge de la DMLA exsudative. Saviez-vous qu'il existait une forme exsudative, dite "humide", et une forme atrophique, dite "sèche" ?**

Sur les 8 patients interrogés, 6 d'entre eux connaissent l'existence de plusieurs formes de DMLA et sont conscients de bénéficier d'un traitement anti-VEGF car ils présentent une forme humide.

- ◆ **Êtes-vous informé(e) du but recherché avec ces injections intravitréennes ?**

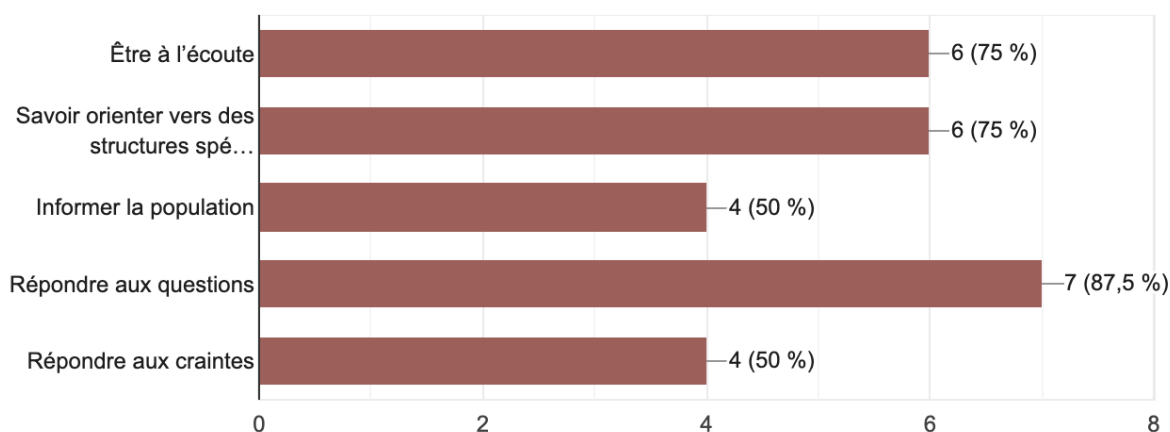
Sur les 8 patients interrogés, 3 d'entre eux répondent être précisément informés de l'intérêt de bénéficier d'une injection intravitréenne, 3 plutôt bien informés et 2 pas vraiment informés.

- ◆ **Connaissez-vous les pratiques d'hygiène recommandées avant et après l'administration du médicament (lavage des cheveux, pas de maquillage, pas de lentilles de contact...)?**

Sur les 8 patients interrogées, seuls 3 d'entre eux déclarent connaître les pratiques d'hygiènes recommandées avant et après une IVT.

- ◆ **Pensez-vous que votre pharmacien a un rôle à jouer dans la prise en charge et dans l'accompagnement de votre DMLA ? Si oui, lesquels :**

La totalité des patients interrogés pense que le pharmacien a un rôle à jouer pour les accompagner dans leur maladie. Sur les 8 patients interrogés, 7 patients s'attendent à ce que le pharmacien réponde aux questions, 6 patients à ce qu'il soit à l'écoute et qu'il puisse les orienter vers des structures spécialisées et 4 patients à ce qu'il informe la population et réponde aux craintes.



**Figure 23: Graphique représentant les attentes des patients concernant le pharmacien d'officine**

- ◆ **Avant que votre maladie ne soit diagnostiquée, votre pharmacien vous a-t-il adressé à un médecin après lui avoir décrit vos symptômes ?**

Aucun des 8 patients interrogés n'a été adressé à un médecin après avoir décrit des symptômes au pharmacien. Cette question n'est pas exploitable, car elle ne permet pas de préciser si le patient a fait la démarche de décrire les symptômes au pharmacien avant de se rendre chez un ophtalmologiste par lui-même.

- ◆ **De manière générale, jugez-vous vos connaissances sur la maladie suffisantes ?**

Sur les 8 patients interrogés, 5 d'entre eux jugent leurs connaissances sur la maladie suffisantes.

- ◆ **Si cette possibilité s'offrait à vous, seriez-vous intéressé(e) de participer à un entretien sur le thème de la DMLA (programme ETP, formation en ligne...) ?**

Sur les 8 patients interrogés, 3 d'entre eux souhaitent en connaître davantage par le moyen de différents programmes d'éducatons.

## E. Analyse et discussion

### 1. Niveau d'informations après l'annonce du diagnostic

D'abord, il est rassurant de constater que la majorité des patients (6 patients sur 8) suivis pour une DMLA se trouve informée sur la pathologie. De plus, aucun patient n'a eu le sentiment de sortir de consultation sans avoir eu d'explications. Néanmoins, il subsiste une marge d'amélioration, même s'il apparaît que la plupart des ophtalmologistes prennent le temps d'informer les patients.

Ensuite, l'annonce du diagnostic est une étape importante et elle doit être effectuée dans les meilleurs conditions. Elle permet notamment aux patients de pouvoir mettre un nom sur la maladie qui impacte négativement leur vision pour mieux l'appréhender. Il est fréquent qu'à l'annonce du diagnostic, la personne soit troublée et ne retienne pas toutes les informations délivrées. D'autant plus, que la DMLA touche des personnes âgées, plus susceptibles d'avoir une compréhension ralentie ou des troubles de l'audition. Il est nécessaire que tous les intervenants soient conscients de l'impact psychologique que peut avoir l'annonce du diagnostic sur le patient. L'emploi de termes techniques par l'ophtalmologiste et l'enchaînement rapide des consultations peuvent parfois constituer un frein à une bonne compréhension. Médecin comme pharmacien, dans cette situation il est profitable de répéter, reformuler et laisser le patient expliquer avec ses propres mots.

Par ailleurs, l'HAS recommande que le patient reçoive un diagnostic clair comprenant une explication sur la forme de l'atteinte (2 patients sur 8 ignorent par quelle forme ils sont touchés). De plus, afin de faciliter la compréhension, elle recommande de remettre au patient un document d'information sur la maladie et une liste des associations de patients lors de l'annonce du diagnostic.

Dans le parcours de soin du malade, le pharmacien intervient généralement après le médecin. Cette position lui permet de renforcer l'adhésion aux traitements et mesures hygiéno-diététiques en s'assurant de la bonne compréhension du patient. Il convient d'évaluer ce qu'il sait ou ne sait pas afin de lui apporter les informations adaptées à sa situation et à ses capacités de compréhension. Par exemple, les injections intravitréennes ne sont indiquées que pour le traitement de la forme humide, il est donc facile et bénéfique de

l'expliquer au patient au moment de la délivrance. Afin de pallier des éventuelles difficultés de compréhension, le pharmacien peut conseiller aux patients de se faire accompagner par un proche lors de ces rendez-vous. Ce dernier pourra poser des questions auxquels le malade n'aurait pas pensé, tout en lui permettant d'être plus rassuré et attentif. Enfin, plusieurs associations de patients conseillent d'apporter une liste de questions au rendez-vous pour faire le point avec l'ophtalmologiste sans être pris de court.

## 2. Niveau d'information après la programmation de l'IVT

Le faible niveau d'information de quelques patients sur le but recherché par les injections intravitréennes fait suite aux manques de précisions à l'annonce du diagnostic (2 patients sur 8 ignorent le but recherché). En revanche, concernant les connaissances sur les pratiques d'hygiènes avant et après l'IVT, on s'éloigne des données précédentes. Même si l'échantillon n'est pas représentatif, le fait que 5 patients sur 8 ignorent ces mesures est significatif d'un manque de précisions apportées sur ce point. Cela peut être préoccupant dans la mesure où la non réalisation de ces pratiques augmente le risque d'infection, tel qu'une endophtalmie. Ce risque est très faible avec les conditions strictes d'asepsie mises en place par les équipes soignantes en ophtalmologie, mais il peut être diminué davantage avec des pratiques d'hygiène pré et postopératoires correctement effectuées.

En outre, l'injection intravitréenne est un acte invasif réalisé dans le but de freiner l'évolution de la maladie qui n'est pas sans risques. Elle ne devrait pas être effectuée sans que le patient en connaisse l'intérêt. À ce propos, les recommandations de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO) sont claires : il est nécessaire d'informer le patient des bénéfices et risques potentiels liés à l'administration du médicament par voie intravitréenne. De plus, avant l'IVT, une fiche explicative doit être remise au patient pour l'informer et recueillir son consentement. Elle comprend notamment les recommandations d'hygiènes à adopter avant et après l'opération. Toutefois, l'état de santé de certains patients ne leur permet pas toujours de saisir les informations de manière optimale et il est fréquent qu'ils s'en remettent entièrement au médecin pour leur prise en charge thérapeutique. L'accompagnement par des proches, quand il est possible, est vivement recommandé.

C'est au moment de la délivrance que le pharmacien a l'occasion de s'assurer que le patient connaisse l'objectif de l'IVT afin de l'aider à comprendre davantage sa maladie et

faciliter son adhérence au traitement. De manière générale, il est important de valoriser les connaissances du patient sur sa pathologie. Le pharmacien peut être confronté à des patients dits experts, très curieux et renseignés sur leur maladie, qui ne demandent qu'à élargir leurs connaissances. Là encore le pharmacien dispose du bagage et des ressources nécessaires pour entrer dans les détails en expliquant par exemple le fonctionnement du médicament ou les thérapeutiques en phase d'étude. Le conseil pharmaceutique est le fer de lance du métier de pharmacien. Lors de la dispensation du LUCENTIS® ou de l'EYLEA®, le rappel des recommandations d'hygiène et de leurs bénéfices devrait être systématique. D'autant plus que celles-ci sont simples à appliquer et profitables dans la diminution du risque d'infection.

### 3. Attentes sur le rôle du pharmacien d'officine

En entrant dans une pharmacie, la majorité des patients (7 patients sur 8) s'attend à obtenir des réponses à leurs interrogations. Ce constat est peu surprenant, car il est impossible que le patient obtienne ou retienne toutes les informations sur sa pathologie lors d'une consultation. Il sait qu'il peut compter sur le pharmacien pour compléter ses connaissances. Celui-ci a une place privilégiée pour répondre aux interrogations, à la fois du grand public et des patients malades. Le pharmacien dispose de bases de données scientifiques et médicales et peut s'appuyer sur un réseau de professionnels de santé pour compléter ses réponses. La mise en place de fiches récapitulatives sur différentes pathologies telles que la DMLA à destination de l'équipe officinale peut constituer un atout pour améliorer la prise en charge.

En outre, le pharmacien occupe une position stratégique pour orienter sa patientèle vers des établissements de santé, sociaux ou médico-sociaux (selon 6 patients sur 8). Il doit être alerte sur les signes évocateurs d'une DMLA qui peuvent apparaître spontanément ou lors de la réalisation d'un dépistage. La pharmacie où a été réalisée l'enquête contribue à plusieurs campagnes de santé publique, mais les Journées nationales d'information et de dépistage de la DMLA n'en font pas partie. Les avantages d'une participation à ces dernières sont, d'une part, de détecter précocement des symptômes qui peuvent être compensés par l'œil sain, et d'autre part, d'informer le grand public sur la maladie. Ces journées sont relativement simples à mettre en place. En effet, l'officine procède à un affichage dans la vitrine et fournit de la documentation pour informer le grand public. Puis, elle met à disposition des patients la grille de Amsler pour que ceux-ci testent leur vision et s'exercent à

l'autosurveillance avec l'aide du personnel préalablement formé. Avec ces journées, le pharmacien est plus susceptible d'orienter un patient vers un ophtalmologue. Le fait qu'aucun des 8 patients n'ait sollicité un pharmacien devant la présence de symptômes n'est pas nécessairement négatif. Au contraire, cela peut être attribuable à un suivi régulier chez l'ophtalmologue ou encore une campagne de sensibilisation efficace.

Enfin, la proximité du pharmacien lui permet d'établir une relation de confiance avec le patient. Ce dernier peut se sentir plus à l'aise, moins intimidé à poser des questions ou exprimer ses craintes à un pharmacien plutôt qu'à un spécialiste. De plus, la plupart des officines sont vues comme des lieux où l'on prend le temps d'écouter et d'exprimer son empathie au patient. Cela se vérifie d'autant plus dans les pharmacies rurales. Le fait de prendre le temps invite les patients à se livrer, c'est pourquoi 6 patients sur 8 attendent du pharmacien qu'il soit à l'écoute. Cependant, si certains expriment le besoin de parler, tous n'attendent pas nécessairement une réponse à leur craintes (seulement 4 patients sur 8). À l'inverse, une partie attend du pharmacien qu'il soit actif dans son rôle de soutien. En fonction des craintes exprimées, il va pouvoir apporter un réconfort, une valorisation et des encouragements. Pour cela, le pharmacien doit être capable de déceler une baisse de motivation, de confiance en soi ou un repli sur soi dans l'attitude et les propos du patient.

#### 4. Place du pharmacien d'officine dans la formation et l'éducation thérapeutique

Dans la continuité des réponses précédentes, la majorité des patients (5 patients sur 8) s'estiment satisfaits de leurs connaissances sur la maladie. Assez logiquement, les données s'inversent avec 3 patients sur 8 qui souhaiteraient en apprendre davantage. On ressent la volonté des équipes médicales en ophtalmologie de former des patients pendant les consultations. Cependant, il y aura toujours, et de manière inévitable, une partie des patients traités qui ne se sentira pas assez informé sur la maladie. Le pharmacien d'officine est donc à une place stratégique pour compléter la formation de ces patients dont la compréhension a pu être impactée par des difficultés de santé ou une prise en charge inadaptée. Ce travail peut être fait de façon coordonnée avec le médecin traitant et les professionnels de la vision. À l'officine, il peut se présenter sous la forme d'entretiens pharmaceutiques confidentiels avec le patient. Cependant, la thématique de la DMLA n'étant pas conventionnée par l'Assurance Maladie, elle ne donne pas le droit à une rémunération.



En outre, le pharmacien comme les autres acteurs de santé a un rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique du patient (ETP) et des aidants. Sous réserve d'y être formé, il peut proposer des séances d'éducation thérapeutique directement à l'officine ou orienter vers des structures qui proposent des programmes aboutis. Dans les cas où l'ETP n'est pas envisageable, par exemple par manque de temps ou de personnel, le pharmacien peut conseiller les sites internet ou les permanences téléphoniques des associations de patients. Il faut surtout veiller à ne pas laisser le patient sans réponses. Enfin, des outils thérapeutiques et des formations sont proposés par les laboratoires pour les soignants comme pour les patients. Le pharmacien se doit d'être critique, car elles ont beau être complètes, elles sont rarement désintéressées.

## F. Conclusion

Pour conclure, cette cohorte de 8 patients n'est pas représentative et les résultats obtenus ne sont pas significatifs. Ils servent simplement à guider une réflexion sur la place du pharmacien dans l'accompagnement des patients atteints de DMLA. La majorité des patients interrogés semblent satisfaits du niveau de leurs connaissances sur la maladie après l'annonce du diagnostic par l'ophtalmologiste. Les réponses recueillis vont dans ce sens, même si un manque d'information chez certains patients peut subsister. Le rôle du pharmacien dans l'apprentissage de la DMLA n'est pas autant exploité que dans les autres pathologies. Cela peut s'expliquer par un manque de formation due à l'augmentation récente de la prévalence et la mise à disposition de nouveaux traitements anti-angiogéniques. Pourtant, il existe un réel intérêt à évaluer les connaissances des patients pour leur prodiguer les conseils adaptés. D'autant plus, que tous les patients interrogés sont d'avis que le pharmacien est un acteur de santé occupant une place importante dans la prise en charge de leur maladie. Ceux-ci expriment des attentes aussi bien sur l'aspect préventif que sur l'accompagnement dans la DMLA. Le pharmacien est bien plus qu'un relais entre le patient et l'ophtalmologiste, c'est aussi un professionnel de santé capable d'accompagner les malades et leurs proches dans leur gestion de la maladie au quotidien.

## II. Le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient atteint de DMLA

Selon le Code de la santé publique, le pharmacien doit notamment « contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale » (102). L'éducation pour la santé constitue une obligation déontologique pour ce dernier. Elle est rendue possible grâce à différentes missions telles que la mise en place d'actions de prévention, la participation au dépistage ou la réalisation d'actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique.

Le pharmacien d'officine doit en permanence adapter son discours, son attitude et sa posture éducative, afin de proposer à chaque patient l'ensemble des conseils et outils dont il dispose pour optimiser leur prise en charge et améliorer leur qualité de vie. Toutes ces missions s'appliquent à la DMLA, pathologie pour laquelle le pharmacien a un rôle à jouer dans la prévention, le conseil, l'information et l'accompagnement du patient.

### A. Informer et orienter

#### 1. Sur la dégénérescence maculaire liée à l'âge

D'abord, le pharmacien d'officine doit veiller à adapter son langage pour faciliter la bonne compréhension des patients. Ainsi, il emploiera plutôt les termes : déformations des lignes droites, tâche sombre ou floue centrale et gêne à la lecture. Des notions épidémiologiques, telles que l'âge d'apparition (dès 50 ans et plus fréquemment à partir de 65 ans) ou les facteurs de risque de survenue peuvent être évoqués au cours de la discussion. En effet, la maladie présente des facteurs environnementaux sur lesquels il est possible d'intervenir pour minimiser leur implication. Enfin, la réalisation d'un examen systématique du fond d'œil est recommandée après 55-60 ans ou dès 50 ans en cas d'antécédents familiaux de pathologies oculaires (84).

En outre, le pharmacien doit répondre aux interrogations du patient présentant une atteinte maculaire quel que soit son stade. Il doit aussi s'assurer que le patient et ses proches connaissent le stade et la forme de l'atteinte ainsi que le suivi qui en découle. Par exemple, les patients atteints d'une forme atrophique doivent être au fait de l'absence actuelle de

traitement. Quant à la forme exsudative, les traitements disponibles permettent sa stabilisation, rarement sa régression, mais en aucun cas sa guérison (4). Ils sont d'autant plus efficaces qu'ils sont instaurés précocement. Le pharmacien peut rappeler que la DMLA ne conduit pas à une cécité totale et qu'il existe des solutions pour apprendre à exploiter au mieux sa vision périphérique conservée (rééducation basse vision).

De manière commune, la conduite à tenir en cas de modifications nouvelles et persistantes de la vision (signes fonctionnels ou effets indésirables) chez un patient suivi ou non, est une consultation ophtalmologique en urgence. Enfin, la qualité de suivi à long terme conditionne l'évolution de la maladie, ainsi, un suivi régulier du patient est primordial (toutes les quatre semaines dans le cas d'une activité néovasculaire) quel que soit le traitement ou les mesures préventives employées.

## 2. Vers les professionnels et structures de santé

Les patients atteints de DMLA s'engagent dans un parcours de soin qui nécessite la collaboration et l'intervention de plusieurs acteurs de santé (4). La prise en charge se veut globale entre les professionnels de la vision (médecin ophtalmologue, orthoptiste, opticien) et les autres professionnels de santé (généraliste, gériatre, ergothérapeute, psychiatre, psychologue...)

Afin de renforcer la collaboration interprofessionnelle, le pharmacien doit connaître l'environnement médical dans lequel il exerce. De même qu'il doit discerner le rôle et les compétences des professionnels de santé intervenants dans la prise en charge pour ainsi rediriger efficacement les patients vers eux quand nécessaire.

### a) *Le médecin ophtalmologue*

Le médecin ophtalmologue ou ophtalmologiste va évaluer, diagnostiquer et traiter les troubles de la vision, les pathologies de l'œil et de la paupière. Il exerce en milieu hospitalier ou libéral et prescrit notamment des verres correcteurs, des collyres et des spécialités utilisées en injection intravitréenne. Concernant la DMLA, son diagnostic est réalisé par l'ophtalmologiste de proximité et peut faire suite à un dépistage, à une visite de routine ou à une recherche systématique en raison d'antécédents familiaux de pathologies oculaires. Le patient peut, si nécessaire, être adressé à un ophtalmologiste spécialisé dans l'atteinte de la rétine (rétinologue). Les rétinologues exercent dans des structures équipées d'une salle

dédiée à la réalisation des IVT et disposant d'un équipement d'ophtalmologie de dernier cri permettant de réaliser des examens complémentaires. Le coût des appareils d'examen est très onéreux. Il faut par exemple compter environ 60 000€ TTC pour un appareil d'OCT (103).

Le pharmacien doit rappeler que la DMLA est une maladie chronique qui nécessite un suivi régulier chez l'ophtalmologiste. Il n'est pas rare que l'atteinte du second œil soit dépistée avant que le patient n'ait perçu les premiers symptômes. Ces visites peuvent être vécues comme contraignantes, car les patients consacrent parfois une demi-journée à une journée pour réaliser un premier bilan ou une injection intravitréenne.

Enfin, concernant la rééducation basse vision, elle est envisagée dans certains cas par l'ophtalmologiste après la réalisation d'un bilan ophtalmologique complet (mesure de l'acuité visuelle, mesure de la réfraction, évaluation de la vision périphérique, évaluation de l'adaptation à l'obscurité et la sensibilité à l'éblouissement, évaluation de la vision des couleurs). Le patient est alors adressé chez l'orthoptiste pour initier la rééducation.

#### *b) L'orthoptiste*

L'orthoptiste est un professionnel du paramédical spécialisé dans le dépistage, la rééducation et la réadaptation oculaire. Avant de débiter une prise en charge de la DMLA, il doit réaliser un bilan orthoptique prescrit par l'ophtalmologiste (mesure du champ visuel, de l'acuité visuelle et de la sensibilité aux contrastes). Il va ensuite évaluer la vision fonctionnelle par un bilan subjectif (pour connaître les désirs et la motivation du patient) et un bilan objectif (pour connaître les capacités et incapacités du patient). Ces deux bilans sont réalisés en vision éloignée, intermédiaire et de près. Au terme de ce bilan orthoptique, un projet de rééducation est établi avec le patient et éventuellement avec son entourage. Le projet va varier selon les objectifs du patient et ses limites dues au déficit visuel (4). Des aides visuelles et techniques correspondant à ses besoins vont être proposées pour l'aider dans la réalisation de certaines tâches.

#### *c) L'opticien*

L'opticien va proposer des aides optiques adaptées au patient et lui communiquer des conseils d'entretien et de maniement afin de favoriser une adaptation rapide. Il va déterminer les équipements les plus adaptés et les mieux admis socialement par le patient à travers la réalisation de différents bilans, en coordination avec l'orthoptiste.

### 3. Sur les aides visuelles

En fonction des tâches à réaliser, il existe différents types d'aides visuelles qui ont pour but l'utilisation optimale du potentiel visuel disponible (104). Elles reposent sur les principes du grossissement, du contrôle de l'éclairage et de l'utilisation des contrastes (4). Si certains patients éprouvent une difficulté à réaliser une action, le pharmacien d'officine peut les informer sur l'existence de ces aides visuelles. Il peut ainsi orienter les patients vers un orthoptiste ou un opticien pour l'essai et l'achat de ces dispositifs. Dans une moindre mesure le pharmacien peut lui-même répondre à la demande en proposant certains dispositifs disponibles via ses prestataires de service (Oxypharm, Alliance Healthcare...).

#### *a) Aides visuelles grossissantes*

Ce sont les premières aides à être mises en place lors d'une baisse sévère de la vision, car elles sont pour la plupart peu onéreuses et permettent au patient de conserver une certaine autonomie. Ce sont des dispositifs simples d'utilisation, parfois portatifs, qui permettent de grossir des objets. Ces aides visuelles comprennent des lunettes grossissantes, des loupes à main, des loupes à poser, des loupes électroniques et des télescopes monoculaires à main.

Pour que le patient choisisse l'aide la plus adaptée, il faut identifier les tâches qu'il souhaite effectuer (lecture, bricolage, observation), estimer le besoin de grossissement et prendre en compte les avantages et inconvénients des dispositifs (coût, fragilité, difficulté d'utilisation...). C'est le patient qui décide du grossissement optimal, en sachant que plus une loupe est puissante, plus la lentille est petite (seuls quelques lettres ou une partie de l'objet sont visibles), plus il y a de distorsion au bord de la lentille (la vision n'est claire qu'au centre) et plus le champ visuel est réduit (oblige à regarder de près). Il est donc recommandé de proposer la plus faible puissance de loupe dont l'utilisation est confortable sur une longue durée (105).

Les dispositifs grossissants disponibles en pharmacie concernent la vision de près. On retrouve par exemple (105):

- Les loupes à poser qui sont utiles pour lire un journal ou des documents administratifs. Elles sont simples d'utilisation, permettent le libre mouvement de l'utilisateur et offrent une image stable.
- Les loupes à main qui permettent d'écrire, d'inspecter les objets comme la monnaie ou de lire des étiquettes. Elles sont faciles à transporter, utilisables sous tous les angles et peuvent bénéficier d'un éclairage. Toutefois, il n'est pas évident pour le patient de trouver la distance d'utilisation optimale et de la tenir en main toute la journée.
- Les lunettes grossissantes qui facilitent l'écriture et la lecture. Elles offrent un large champ de vision, laissent les mains libres et peuvent être utilisées pendant plusieurs heures si le patient est entraîné. Elles nécessitent cependant un bon éclairage et une distance de lecture exacte. Elles sont plus fragiles et peuvent parfois provoquer des céphalées dues à une fatigue visuelle ou des douleurs cervicales.



**Figure 24: Aides visuelles disponibles en pharmacie (106)**

En cas de difficultés sur l'utilisation de ses dispositifs, le pharmacien doit inviter le patient à se rapprocher de son opticien spécialisé en basse vision. Le pharmacien doit avoir connaissance de l'existence d'aides visuelles électroniques susceptibles d'être plus adaptées. À nouveau, celui-ci doit orienter le patient vers un opticien, la mise à disposition de ce type d'appareils sortant de son domaine de compétence. C'est le cas par exemple des loupes électroniques portables (Figure 25) ou d'autres dispositifs agrandisseurs directement reliés au smartphone, ordinateur ou télévision.



Figure 25: Loupe électronique portable (105)

#### b) *Filtres chromatiques teintés*

Ces filtres sélectifs sont de plus en plus utilisés par les personnes souffrant de basse vision, car ils leur offrent plus de contraste, de confort et réduisent l'éblouissement (104). De plus, ils protègent l'œil en atténuant ou absorbant sélectivement un certain nombre de longueurs d'onde les empêchant d'atteindre la rétine (4). Les rayons ultraviolets, violets et bleus sont préférentiellement absorbés par les filtres chromatiques, car ils sont responsables d'altérations rétiniennes. La sélection du filtre (teintes de jaune, d'orange ou de rouge) par la personne malvoyante se fera selon sa propre sensibilité à la lumière avec l'aide de l'opticien.

Une des plaintes fréquemment exprimées par les patients atteints de DMLA ou de malvoyance en général est la sensation d'éblouissement. Pour pallier cette sensation, le pharmacien peut recommander le port d'une casquette, d'un chapeau à bords larges ou de lunettes à protection latérales à l'extérieur.

#### 4. *Sur les aides financières*

Au niveau administratif, la pathologie présente également son lot de complexité. Le pharmacien d'officine doit pouvoir répondre aux interrogations et informer les patients et leur entourage sur l'existence de prestations sociales. Différentes aides sont mises en place pour atténuer le coût important que représente la maladie et la perte d'autonomie (107).

*a) Affection hors liste (ALD 31)*

La DMLA est une affection dont la gravité et le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé avec une thérapeutique particulièrement coûteuse et irremplaçable (13). Les patients qui en sont atteints peuvent être exonérés au titre d'une ALD hors liste (ALD 31), pour laquelle le ticket modérateur est supprimé. Pour en bénéficier, le patient doit se rapprocher de son médecin afin que ce dernier en fasse la demande auprès du médecin conseil de la Sécurité sociale. Celui-ci donnera son accord au regard des éléments médicaux fournis, du protocole de soins et de la législation en vigueur. Il faudra préciser au patient que seuls les soins liés à son ALD seront totalement remboursés.

*b) Allocation personnalisée d'autonomie (APA)*

L'allocation personnalisée d'autonomie (APA) est destinée aux personnes âgées de 60 ans et plus en perte d'autonomie. C'est le cas de beaucoup de patients souffrant de DMLA qui ont besoin d'aide pour accomplir les actes essentiels de la vie quotidienne (se lever, se laver, s'habiller) ou dont l'état nécessite une surveillance régulière. Son attribution se fait après demande auprès du Conseil départemental et le montant de la prestation varie selon les besoins du patient, ses ressources et son degré GIR (Groupe Iso-Ressources) de perte d'autonomie. Cette aide peut permettre de financer du matériel adapté, des aménagements du logement, de l'aide directe à la personne (toilette, prise du repas...) et de l'aide pour les tâches domestiques (courses, linge, préparation du repas...) (108).

La grille nationale AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources) permet de mesurer le degré de perte d'autonomie en le classant en 6 groupes (Gir). Chaque groupe définit le degré de dépendance qui détermine l'aide nécessaire à la réalisation des actes essentiels de la vie quotidienne (Figure 26). Seuls les Gir 1 à 4 ouvrent le droit à l'APA. Une personne atteinte d'une DMLA débutante est souvent classée Gir 5 ou 6. Elle ne peut donc pas prétendre à l'APA mais elle peut demander une aide-ménagère ou une aide financière auprès de sa caisse de retraite (109).



Gir	Degrés de dépendance
Gir 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées et qui nécessite une présence indispensable et continue d'intervenants,</li> <li>Ou personne en fin de vie</li> </ul>
Gir 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales ne sont pas totalement altérées et dont l'état exige une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante,</li> <li>Ou personne dont les fonctions mentales sont altérées, mais qui est capable de se déplacer et qui nécessite une surveillance permanente</li> </ul>
Gir 3	Personne ayant conservé son autonomie mentale, partiellement son autonomie locomotrice, mais qui a besoin quotidiennement et plusieurs fois par jour d'une aide pour les soins corporels
Gir 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personne n'assumant pas seule ses transferts mais qui, une fois levée, peut se déplacer à l'intérieur de son logement, et qui a besoin d'aides pour la toilette et l'habillage,</li> <li>Ou personne n'ayant pas de problèmes locomoteurs mais qui doit être aidée pour les soins corporels et les repas</li> </ul>
Gir 5	Personne ayant seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage
Gir 6	Personne encore autonome pour les actes essentiels de la vie courante

**Figure 26: Classification Gir selon le degré de dépendance (109)**

### *c) Allocation Adultes Handicapés (AAH)*

Il est possible qu'un patient bénéficie d'une Allocation Adulte Handicapé (AAH) dans le cas où celui-ci présente une incapacité à travailler du fait de sa malvoyance (110). Cette aide garantit un revenu minimum et est accordée à partir d'un certain âge (de 16 ans jusqu'à la retraite), niveau de ressources et taux d'incapacité (dès 50 % sous conditions ou à partir de 80 %). Le pharmacien peut orienter le patient vers un assistant social ou vers la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) pour une prise en charge.

### *d) Prestation de Compensation du Handicap (PCH)*

La Prestation de Compensation du Handicap (PCH) permet à certains patients atteints de DMLA de financer leurs dépenses liées à l'aménagement du logement ou aux aides humaines et techniques dont ils bénéficient. L'équipe pluridisciplinaire de la MDPH va évaluer le degré de limitation et identifier les patients pouvant bénéficier de cette aide (le handicap doit être survenu avant 60 ans). L'APA et la PCH ne sont pas cumulables.

### *e) Allocation Journalière de Proche Aidant (AJPA)*

Depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2020, les proches aidants peuvent cesser temporairement leur activité professionnelle pour s'occuper d'un proche handicapé, en perte d'autonomie ou classé Gir 1 à 3 et recevoir une indemnisation (111). C'est la caisse nationale d'allocations familiales (CAF) qui s'occupe des demandes d'AJPA. Celles-ci peuvent être versées dans la limite de 66 jours sur l'ensemble d'une carrière.

## 5. Par l'éducation thérapeutique du patient

Depuis plusieurs années, dans le cadre de sa formation universitaire, le pharmacien est formé à l'éducation thérapeutique du patient. Il va ainsi acquérir les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques requises pour éduquer le patient et son entourage sur sa maladie.

Concernant l'ETP sur la DMLA à l'officine, le pharmacien peut initier les patients à l'autosurveillance de leur fonction visuelle avec la grille d'Amsler ou réexpliquer son mode d'emploi et son intérêt si elle a préalablement été présentée par l'ophtalmologiste. Pour permettre un apprentissage efficace, le patient peut s'entraîner à exécuter le contrôle visuel avec le pharmacien. À travers des questions ouvertes, le pharmacien peut s'assurer par exemple de la connaissance des signes évocateurs d'une DMLA, des facteurs de risque ou des mesures hygiéno-diététiques. Il adaptera ensuite ses conseils en fonction des réponses apportées. Pendant ces séances, le patient peut être accompagné par un proche.

Les établissements de santé de la région Normandie ne disposent pas encore de programme d'ETP dédié à la DMLA, mais en France quelques programmes ont déjà vu le jour. Par exemple dans la région Languedoc-Roussillon, une clinique a mis en place le programme « Mieux vivre avec la DMLA » qui s'adresse aux patients atteints de forme humide traités et à leur entourage (112).

De façon générale, un programme d'ETP se construit de la même manière avec : un entretien individuel, des actions éducatives abordant différentes problématiques et un entretien de synthèse avec l'élaboration du suivi. Le pharmacien d'officine doit se rapprocher de cette organisation à son échelle et avec ses propres moyens. Quel que soit le niveau d'aboutissement de l'ETP, les objectifs sont communs. D'une part, s'assurer que le patient comprenne sa maladie et sache dépister les signes d'aggravation devant le mener à consulter en urgence. D'autre part, lui proposer un temps d'échange, suivi de solutions pour l'aider à être plus autonome et à poursuivre ses activités.

## B. Conseiller

### 1. Conseils accompagnant la dispensation

La DMLA touche des personnes âgées qui sont souvent polypathologiques. Cela implique fréquemment une polymédication avec des risques d'effets indésirables et d'interactions iatrogènes. La malvoyance multiplie ces risques en augmentant la possibilité de confusion. Lors de la délivrance, le pharmacien peut aider les patients atteints d'un déficit visuel à identifier leurs médicaments. Par exemple, en inscrivant leur nom et la posologie en gros caractères sur le conditionnement externe ou en conseillant l'utilisation d'un semainier aux couleurs contrastées. Par ailleurs, en cas de gêne visuelle importante, l'utilisation de repères tactiles tels que des élastiques ou des trombones peut être suggérée pour identifier les boîtes de médicaments (97). Enfin, le pharmacien doit veiller à respecter les bonnes pratiques de dispensation qui incluent, entre autres, un conseil pharmaceutique systématique et adapté.

#### a) *Injection intravitréenne*

Après avoir vérifié la conformité de l'ordonnance (ordonnance de médicaments d'exceptions, réservée aux spécialistes en ophtalmologie...), l'absence d'interactions médicamenteuses et de contre-indications en s'aidant de l'historique ou du dossier pharmaceutique, le pharmacien d'officine doit apporter quelques conseils.

En premier lieu, les anti-VEGF doivent être conservés au réfrigérateur dans leur emballage d'origine. L'utilisation d'une pochette isotherme pour le transport est fortement recommandée, à condition de retirer le produit pour le stockage au frais. Il se conserve 24 heures à température ambiante avant utilisation. En raison de son coût important, la plupart des officines n'ont pas de LUCENTIS® ni d'EYLEA® en stock. Il est donc opportun de rappeler au patient d'anticiper son renouvellement.

L'injection intravitréenne est un acte invasif souvent appréhendé par les patients. C'est une réaction normale à laquelle le pharmacien se doit d'être présent pour rassurer. En effet, l'opération est rapide et le geste en lui-même ne dure que quelques minutes. L'intervention n'est pas douloureuse, car elle est effectuée sous anesthésie locale. De plus, l'injection est réalisée par des professionnels expérimentés en conditions d'asepsie stricte visant à éliminer

tout risque d'infection. Le risque d'infection oculaire peut encore être réduit en recommandant d'éviter le maquillage des yeux et du visage le jour de l'injection. Pour la même raison, le port de lentilles de contact la semaine précédant l'acte n'est pas recommandé.

En outre, l'injection peut entraîner des troubles visuels temporaires tels qu'une vision floue. Le pharmacien peut conseiller au patient de se faire raccompagner à son domicile après son rendez-vous. Un œil rouge et une douleur modérée allant en diminuant ne constituent pas une source d'inquiétude. En revanche, l'aggravation des symptômes (photophobie, vision diminuée, rougeur croissante, douleur importante) quelques jours après l'injection peut évoquer une endophtalmie et doit conduire à contacter le médecin en urgence.

En cas de douleurs légères, le patient devrait privilégier le paracétamol aux anti-inflammatoires, car ces derniers peuvent majorer le risque infectieux et hémorragique. La prescription d'une antibiothérapie topique dans les jours suivant l'IVT n'est plus systématique. En effet, l'antibiotique a un intérêt limité car il ne pénètre pas dans la cavité vitréenne et peut engendrer une sélection de germes résistants. En cas de prescription d'un collyre antibiotique, le pharmacien doit rappeler que son instillation se fera en respectant les règles d'hygiène (lavage soigneux des mains avant instillation) et pendant toute la durée du traitement. Des substituts lacrymaux (AQUAREST®, CELLUVISC®, LACRIFLUID®, NUTRIVISC®...) sont fréquemment prescrits et utilisables à la demande pour corriger la sécheresse oculaire et atténuer la sensation de brûlure ou de grains de sable. Ceux-ci peuvent être responsable d'une vision brouillée quelques minutes après administration, c'est pourquoi un intervalle d'au moins 10 minutes entre l'instillation de deux collyres est à respecter (84). Toute unidose entamée doit être jetée et ne doit pas être conservée pour une utilisation ultérieure. L'utilisation d'un aide-verseur de collyre peut faciliter l'administration des gouttes.

En dernier lieu, le pharmacien doit s'assurer que le patient connaît le but recherché de l'IVT, l'importance du suivi ophtalmologique et la nécessité de l'autosurveillance. En fonction des patients, il peut vulgariser ses propos ou à l'inverse rentrer dans les détails pour les plus avertis.

## *b) Compléments alimentaires*

Les compléments alimentaires présentent le double intérêt de ralentir la progression de la maladie et de prévenir sa bilatéralisation lorsqu'un seul œil est atteint. Leurs bénéfices ont été observés au long cours à des doses supra-nutritionnelles de nutriments présents majoritairement dans le régime alimentaire méditerranéen.

Néanmoins, le pharmacien doit rappeler que les compléments alimentaires ne se prennent que sur recommandation médicale et que la supplémentation dépend du degré de l'atteinte (97). Dans la pratique, la plupart des ophtalmologistes les proposent aussi bien au stade de MLA que de DMLA. La délivrance de compléments alimentaires à visée oculaire doit s'accompagner de conseils sur leur intérêt et leurs modalités de prise (Figure 22). La prise se fera de préférence au milieu du repas pour éviter d'éventuelles remontées désagréables dues à la présence d'huile de poisson. Il faut également rappeler l'importance de respecter un certain nombre de règles hygiéno-diététiques en parallèle (sevrage tabagique, alimentation équilibrée, activité physique...).

En outre, afin d'éviter un surdosage, le pharmacien doit vérifier que le patient ne cumule pas d'autres compléments alimentaires en simultané, y compris pour d'autres indications. En effet, un surdosage en oligo-éléments n'est pas à exclure. Par exemple, la dose journalière maximale de zinc, de 40mg, peut rapidement être atteinte en cas de prise simultanée d'un CA antifatigue et d'un CA améliorant la vision, exposant alors à un affaiblissement du système immunitaire et à des problèmes digestifs. De plus, une hypervitaminose A (à partir de 3mg) peut survenir avec la prise associée de plusieurs CA et entraîner des nausées, vomissements voire une atteinte hépatique. Il faut donc insister sur le fait que la prise d'antioxydants au long terme n'est pas anodine.

Le pharmacien doit vérifier le statut tabagique du patient, car celui-ci est d'une part, un facteur de risque de survenu de DMLA. D'autre part, certaines références sont riches en bêta-carotène, substance contre-indiquée chez les fumeurs et anciens fumeurs. Le bêta-carotène a depuis été remplacé dans la plupart des compléments par de la lutéine et de la zéaxanthine.

Il convient également d'être vigilant chez les patients sous anticoagulants pour qui la prise d'oméga-3, présents dans certaines références, expose à un risque de potentialisation de l'effet anticoagulant (84).

Enfin, l'ophtalmologiste peut prescrire une référence en particulier, selon le patient, ses antécédents médicaux, sa tolérance ou son stade d'atteinte. Si elle n'a pas été précisée, c'est alors au pharmacien de proposer une formulation adaptée, de préférence proche de l'étude AREDS 2 et riche en oméga-3. Parmi les références mentionnées dans la Figure 22, les compositions du NUTROF TOTAL® et de PRESERVISION 3® semblent être les plus intéressantes chez les patients atteints de DMLA. Ces produits étant à la charge du patient, c'est souvent le prix qui guide leur choix. Le pharmacien d'officine est là pour trouver un équilibre entre le coût et l'efficacité de la supplémentation, toujours avec l'objectif de faciliter l'adhésion et l'observance du traitement (84). Les compléments à bas coût disponibles sur internet sont à déconseiller. Pour s'assurer de la fiabilité des compléments alimentaires, le pharmacien peut se référer à leur composition et aux allégations nutritionnelles ou de santé qui doivent être autorisées par l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments).

### *c) Médecines complémentaires et alternatives*

Le pharmacien peut être confronté à des demandes spécifiques de la part d'une patientèle adepte de médecine complémentaire et alternative.

Bien que la phytothérapie soit une médecine naturelle présentant certains bienfaits, elle n'est cependant pas sans danger. Le pharmacien d'officine peut conseiller l'utilisation d'extraits de plantes, aux propriétés anti-oxydantes ou anti-inflammatoires, en prévention ou en complément d'une thérapeutique. Il doit prendre en compte les risques de réactions allergiques, de photosensibilisation, d'interactions médicamenteuses induits par certaines plantes ainsi que leurs contre-indications. Le pharmacien doit veiller au processus de pharmacovigilance en relation avec l'ANSM et au processus de nutrivigilance en relation avec l'ANSES. De plus, il doit garantir la qualité et la traçabilité des produits. Une mise en garde doit être apportée concernant les médications à base de plantes retrouvées dans d'autres circuits de distribution ou sur des sites internet. Certaines références, dans une optique de réduction des prix, ne sont pas soumises aux mêmes exigences de qualité et peuvent contenir des métaux lourds ou des extraits toxiques.

Par ailleurs, il faut avoir conscience que les approches alternatives ou non conventionnelles n'ont, par définition, pas montré d'efficacité par rapport à un placebo. C'est le cas par exemple de l'homéopathie où tous les tests cliniques effectués se sont soldés par des échecs. Néanmoins, des patients y trouvent leur compte et certaines publications médicales proposent l'association de souches en complément d'une thérapeutique (113). Un choix éthique s'offre alors au pharmacien qui va devoir se positionner après avoir informé ses patients. D'un côté, en répondant à une demande avec une alternative qui n'engendre aucun effet secondaire du fait de la non présence d'effet pharmacologique. De l'autre côté, en respectant le code de déontologie, car il s'agit de proposer une alternative très probablement inefficace à des patients atteints.

Pour finir, le pharmacien doit mettre en garde les patients sur les pratiques dangereuses qui abondent sur internet. C'est le cas par exemple du jeûne thérapeutique qui est extrêmement contre-indiqué devant l'absence de preuves d'efficacité, le risque de dénutrition et le risque d'affaiblissement des patients malades.

## 2. Conseils adaptés au quotidien

### a) Éclairage

La DMLA entraîne une diminution de la perception des contrastes et des détails. Pour faciliter le quotidien du patient, il est nécessaire qu'il dispose d'un éclairage adapté et d'une bonne luminosité. Un éclairage uniforme dans toutes les pièces est à privilégier afin de réduire les zones d'ombre et d'éblouissement qui augmentent le risque de chutes (107), en installant par exemple, plusieurs sources de lumière plutôt qu'un fort éclairage central. À l'extérieur, le port de lunettes de soleil antireflet est vivement recommandé pour éviter l'éblouissement par le soleil. En intérieur, ce risque d'éblouissement peut être réduit par la présence de sources de lumière indirecte, pouvant être obtenue entre autres par l'installation d'abat-jours. Un mauvais éclairage diminue la concentration et l'attention au profit de la fatigue. Il est important d'avoir une bonne luminosité aux endroits où la personne malvoyante exerce ses activités de cuisine, de lecture ou de travaux manuels. Enfin, l'installation de veilleuses à éclairage automatiques dans les couloirs ou à la porte d'entrée permet d'avoir un éclairage optimal lors des déplacements.

#### *b) Couleur et contraste*

Il est important de jouer sur les contrastes avec des couleurs vives et foncées pour mieux repérer les objets et les obstacles (114). Au domicile, il est par exemple possible de poser un ruban adhésif de couleur vive pour faciliter le repérage du bord des marches, des portes de placard ouvertes et du bord des interrupteurs ou de peindre les murs et les portes d'une couleur contrastée par rapport aux poignées (115). De la même façon, il faut préférer les objets du quotidien (vaisselle, clés, produits d'hygiène...), textiles (draps, serviettes de bain...) ou supports (nappes, crochets) de couleurs vives et contrastées. Ce dernier conseil s'applique aussi à l'alimentation, car un plat est plus appétissant lorsqu'il est coloré et contrasté par rapport à l'assiette (vaisselle colorée pour le riz et poisson et vaisselle blanche pour la viande et légumes). Malgré le handicap visuel, il est important que les patients prennent du plaisir à manger (107).

#### *c) Aménagement de l'habitat*

Il convient d'aménager l'habitat des personnes malvoyantes de manière à sécuriser leur environnement. Le pharmacien peut conseiller, aux patients comme aux aidants, de désencombrer les lieux de passage des meubles bas ou câblage au sol, et d'utiliser des tapis antidérapants ou des mains courantes, notamment dans la cuisine et la salle de bain afin de réduire le risque de chute (115). Selon une revue portant sur la perte visuelle et le risque de chute, deux tiers des patients atteints de DMLA présentent des troubles visuomoteurs et de l'équilibre (116). De ces troubles résulte une maladresse augmentant le risque de chute et fracture.

Après avoir sécurisé l'habitat, il est important que le patient évolue dans un environnement qu'il maîtrise. Pour cela, des conseils organisationnels peuvent lui être prodigués par le pharmacien, comme le fait d'utiliser des compartiments ( tiroirs, paniers, boîtes...) pour chaque activité ou de se servir d'étiquettes avec de grandes inscriptions pour identifier les documents administratifs. L'entourage doit respecter le système de rangement du patient qui l'aide à se repérer et favorise son autonomie (107).

#### *d) Conduite*

Selon la législation en vigueur, la conduite n'est pas compatible avec une acuité visuelle inférieure à 5/10 bilatérale ou inférieure à 6/10 sur un œil (avec l'autre œil inférieur à 1/10). Les ophtalmologistes recommandent souvent aux patients atteints de DMLA d'éviter de



conduire. Selon le Syndicat national des ophtalmologistes de France (SNOF), 20 % des accidents de la route sont causés par des personnes présentant une déficience visuelle. Pourtant, la conduite constitue pour beaucoup le pouvoir de garder son autonomie, de faciliter la pratique de loisirs et de garder une vie sociale active. En connaissance de cause, le pharmacien d'officine peut conseiller d'avoir recours à d'autres alternatives de déplacements telles que les transports en commun ou la sollicitation de l'entourage. Il peut orienter le patient vers un médecin agréé qui évaluera son aptitude à conduire.

#### *e) Aides techniques*

En complément des aides optiques, des aides techniques sont disponibles pour aider le patient dans son quotidien. Le pharmacien peut lui conseiller l'acquisition de matériel paramédical adapté à ses activités qui lui permettra, entre autres, de maintenir un lien social et de simplifier ses tâches quotidiennes. Parmi les aides disponibles sur le marché, on retrouve par exemple une balance de cuisine, un réveil, une montre ou une calculatrice parlants, un téléphone à larges touches ou à commandes vocales, des livres ou jeux de société édités en gros caractères et un guide ou pupitre de lecture (107). Pour que ces aides soient utiles, elles doivent correspondre aux besoins et aux capacités du patient (4). Certaines de ces aides sont trouvables directement en pharmacie ou après mise à disposition par le prestataire de santé. C'est le cas par exemple des piluliers hebdomadaires, des thermomètres et tensiomètres à synthèse vocale ou des pupitres de lecture (106). Pour les patients diabétiques, des lecteurs de glycémie à synthèse vocale permettent aux patients déficients visuelles de contrôler leur glycémie de façon autonome (117).

### C. Sensibiliser

Le pharmacien d'officine a aussi pour rôle de sensibiliser le grand public. Pour cela, il est en mesure de promouvoir la prévention et le dépistage de maladies. Selon l'HAS, « la prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités » (118). Concernant la DMLA, le pharmacien peut s'impliquer dans différentes actions préventives.

D'abord, la prévention primaire agit en amont de la maladie et passe principalement par la détection et l'éviction des facteurs de risque modifiables tels que le tabagisme ou l'obésité. Bien que cela soit insuffisant pour compenser l'impact des prédispositions génétiques, des mesures peuvent être prises pour retarder l'apparition et la progression de la

maladie (97). Dans ce cadre, le pharmacien doit promouvoir une hygiène de vie saine en prodiguant des conseils, en proposant de la documentation ou en participant à des campagnes nationales d'information sur la DMLA.

Ensuite, la prévention secondaire agit à un stade précoce de l'évolution de la pathologie. Elle correspond par exemple à la détection des premiers signes de DMLA par un examen du fond d'œil ou à la supplémentation en compléments alimentaires.

Enfin, la prévention tertiaire agit sur les complications et les risques de récurrence. Le pharmacien peut alors insister sur l'importance de l'observance, du suivi ophtalmologique ou de l'autosurveillance.

## 1. Questionnaire STARS

Il existe plusieurs versions de questionnaire permettant la détection des individus à haut risque de DMLA dans la population générale. Ils ont également pour effet de sensibiliser la population « saine » à la maladie et à ses facteurs de risque.

En 2014, le laboratoire français Théa, spécialisé dans les produits ophtalmologiques, a introduit le questionnaire STARS (Simplified Théa AMD Risk-assessment Scale) (119). Ce dernier a été mis à disposition des ophtalmologistes participants aux Journées nationales d'information et de dépistage de la DMLA.

Le questionnaire STARS est un outil d'évaluation simple et rapide à mettre en place, qui permet un dépistage précoce des personnes à risque de DMLA. Il permet de déceler les facteurs de risque afin que les ophtalmologistes ajustent leurs recommandations et proposent un suivi personnalisé. Ce questionnaire est également disponible dans les cabinets de médecine générale et dans les pharmacies, pour y être utilisé auprès de la population. En fonction du score, des conseils sur le mode de vie à adopter peuvent être promulgués. Plus le score est élevé, plus les patients cumulent les facteurs de risque et plus il est intéressant de les orienter vers une consultation ophtalmologique.

## 2. Hygiène de vie saine

Le pharmacien doit véhiculer l'importance d'une bonne hygiène de vie. Celle-ci contribue à prévenir la survenue ou l'aggravation de nombreuses pathologies telles que les

cancers, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou la DMLA. Ainsi, la pratique d'une activité physique régulière, une protection solaire efficace et un poids corporel normal sont recommandés (9).

Sur le plan nutritionnel, le pharmacien doit préconiser une alimentation variée et équilibrée plutôt de type méditerranéen riche en antioxydants et acides gras oméga-3. Plus particulièrement chez les individus âgés, il est recommandé d'équilibrer le ratio oméga-6 / oméga-3 pouvant être à l'origine d'affections inflammatoires. De plus, le pharmacien peut expliquer aux patients quels nutriments sont importants pour prévenir la survenue d'une DMLA et dans quels aliments les retrouver (Figure 27).



Figure 27: Nutriments réduisant le risque de développer une DMLA (120)

En outre, on sait que le tabagisme est le principal facteur de risque modifiable de la DMLA. L'arrêt de la consommation de tabac représente donc une mesure essentielle pour la prévention de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie. De manière générale, arrêter de fumer réduit la mortalité totale et particulièrement la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires et au cancer bronchopulmonaire. Il est capital d'arrêter la consommation de tabac le plus tôt possible. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine doit informer et accompagner

le patient dans son processus de sevrage. Cela passe d'abord par une sensibilisation au comptoir ou à l'occasion de campagne de sensibilisation comme le « mois sans tabac ». À travers la réalisation du test de Fagerström (servant à quantifier le niveau de dépendance) ou d'entretiens pharmaceutiques, le pharmacien va pouvoir proposer les substituts nicotiques adaptés aux besoins du patient.

### 3. Dépistage et outils de sensibilisation

#### a) *Campagne de dépistage : les Journées nationales de la macula*

La communication envers le grand public sur les maladies de la macula s'est nettement améliorée. En effet, depuis 2007, les Journées nationales de la macula ont été mises en place dans le but d'informer et de dépister la population sur les maladies de la macula, telles que la DMLA ou la maculopathie diabétique. Cette campagne nationale est organisée en partenariat avec l'association DMLA, le Syndicat national des ophtalmologistes de France, Société Française d'Ophtalmologie et différents laboratoires (Novartis, Bayer, Allergan). Dans ce cadre, les ophtalmologistes partenaires participent à une opération de dépistage nationale réservée aux personnes de plus de 55 ans qui n'ont pas été suivies ou n'ont pas bénéficié d'un examen depuis plus d'un an. Pendant la crise sanitaire de 2020, ces journées, qui se déroulent habituellement en juin, ont été reportées au mois de novembre.

Durant la pandémie de COVID-19, certains patients ont eu peur d'aller consulter un médecin ophtalmologiste devant la survenue de symptômes ou pour leur suivi. Plus que d'ordinaire, il a été nécessaire que le pharmacien et l'équipe officinale rassurent et insistent auprès des patients pour qu'ils se fasse contrôler leur vision. C'est d'ailleurs la thématique qui a été choisie pour la campagne d'affichage de l'année 2020 (Figure 28). Dans les officines, en prévision de ces journées, des affiches peuvent être installées dans les vitrines et des brochures mises à disposition. Le patient pourra également y réaliser le test de Amsler avec les explications du pharmacien.



Figure 28: Affiche des Journées nationales de la macula 2020

Enfin, les groupements pharmaceutiques ont une capacité d'engagement importante dans des actions de dépistage. Par exemple, plus de 60 % des pharmacies du groupement Giphar ont participé aux Journées nationales de la macula en proposant notamment la réalisation du test de Amsler. Cet engagement a été bénéfique, car entre 2015 et 2017 le nombre de dépistages a été multiplié par plus de 5, passant de 470 à 2700 patients dépistés. À l'issue de ces dépistages, près de 10 % des patients ont fait état d'une vision altérée par une déformation des lignes et 1 % par la présence d'une tache noire. La finalité a été l'accompagnement de ces patients, par les pharmaciens et leurs équipes, vers la prise de rendez-vous chez un ophtalmologiste (121).

#### *b) Outils de prévention*

En dehors des campagnes de prévention, l'affichage permanent de la grille de Amsler dans les officines est une action facilement envisageable. De plus, le pharmacien d'officine a la possibilité de mettre à disposition de ses patients de la documentation expliquant ce qu'est la maladie, ses premiers signes d'alerte et la conduite à tenir. Cependant, les ressources sur la DMLA de type brochure, guide, fiche mémo ou revue sont restreintes. Par exemple, le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) ne recense qu'une seule et unique brochure traitant de la maladie.

En outre, plusieurs laboratoires pharmaceutiques comme Novartis ou Bayer participent activement à la sensibilisation et au dépistage du grand public au travers de campagnes TV, radio, internet ou d'affichage. Le pharmacien peut donc être confronté à des demandes suite à ces campagnes de sensibilisation. De plus, des sites web sont à la disposition des soignants et des patients tels que [www.dmlainfo.fr](http://www.dmlainfo.fr) par Novartis et [www.ladmlaetmoi.fr](http://www.ladmlaetmoi.fr) par Bayer. Ces sites regroupent des outils de prévention et d'éducation comme des vidéos, des quizz, des fiches mémos ou des astuces qui ont pour objectif de sensibiliser le grand public et d'informer les patients atteints. Ils proposent également des actualités sur la pathologie et sur sa prise en charge. En faisant preuve de discernement, le pharmacien peut sensibiliser ou éduquer les patients en utilisant quelques-uns de ces outils.

Pour finir, nous sommes aujourd'hui à l'aire d'une médecine connectée où même les patients les plus âgées sont déjà ou seront utilisateurs d'outils numériques de santé. En effet, ces outils numériques préventifs ou éducatifs font maintenant partie des moyens à notre disposition dans la prise en charge et l'accompagnement des malades. À titre d'exemple, une équipe experte constituée de médecins et de spécialistes du jeu vidéo a conçu l'application ludique OdySight qui propose des tests visuels numériques pratiqués habituellement en ophtalmologie. Pour les patients atteints de DMLA, l'application met à disposition une version mobile du test de Amsler (Figure 29), qui permet aux patients de tracer avec leur doigt les éventuelles anomalies (scotomes, métamorphopsies) qu'ils perçoivent. Cette application est un dispositif médical bien pensé qui propose un système de notifications pour réaliser l'autosurveillance, un système d'alertes à l'ophtalmologiste en cas de dégradation rapide de la vision, ou encore des puzzles stimulant les capacités cognitives et visuelles se débloquant après la réalisation de certains tests visuels. Une fois de plus, le pharmacien d'officine a la capacité d'identifier les patients pour qui une telle application serait bénéfique à un meilleur suivi de la maladie.

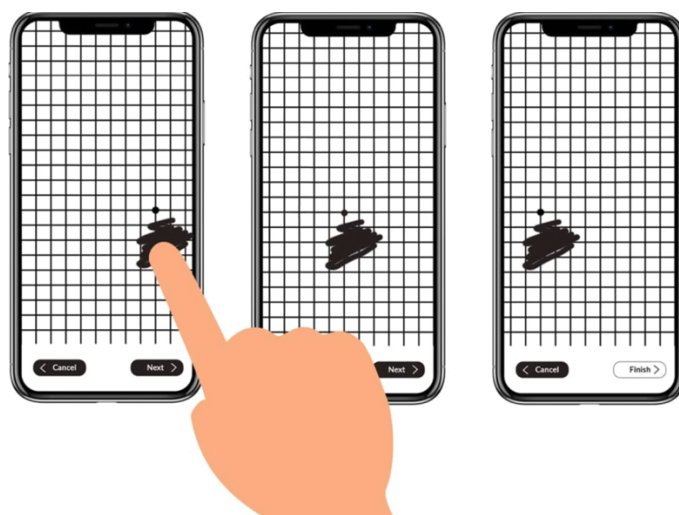


Figure 29: Test numérique de Amsler sur l'application Odysight

#### 4. Autosurveillance

La réalisation d'une autosurveillance hebdomadaire à l'aide de la grille d'Amsler est recommandée au patient quel que soit son stade ou son type de DMLA. Elle permet au patient de détecter précocement les symptômes en cas de récurrence ou d'atteinte du second œil. Pour cela, le pharmacien d'officine peut initier les patients à l'autosurveillance notamment lors des Journées nationales de la macula ou pendant des ateliers d'éducation thérapeutique du patient. Pour rappel, le patient doit tester chaque œil en fixant le point noir au centre du quadrillage à une distance de lecture habituelle avec sa correction visuelle (lunettes ou lentilles de contact). Il est primordial qu'il sache lui-même surveiller sa fonction visuelle et qu'il signale immédiatement toute modification à son ophtalmologiste.

#### D. Soutenir

La DMLA est source de difficultés aussi bien sur le plan physique (baisse de la vision, perte d'autonomie, de mobilité), psychologique (dépression, estime de soi) que social (entourage, loisirs). Du fait de son accessibilité et de sa connaissance des patients, le pharmacien occupe une place privilégiée pour les accompagner dès l'annonce du diagnostic. Avec l'équipe officinale, il représente un soutien pour le patient et ses proches face à une maladie souvent source de contrariétés et de préoccupations. Tout au long de la prise en charge, le pharmacien doit s'assurer de l'autonomie de la personne et être attentif à une baisse de motivation ou de confiance en soi. Ce rôle de soutien ne peut se faire qu'en collaboration avec l'ensemble des acteurs de santé et avec l'aide des associations de patients et de leur entourage.

## 1. Retentissement psychologique

La DMLA est une maladie chronique qui, du fait de son impact sur la qualité de vie et l'autonomie, est source d'un stress au long cours pouvant aboutir à de l'anxiété ou de la dépression. Comme la vision périphérique est conservée, l'impact psychosocial de la maladie est parfois sous-estimé. Pourtant, pour les patients elle engendre fréquemment un sentiment de perte de contrôle, de dépendance, de culpabilité, de honte, d'isolement qui altère l'image de soi. D'autant plus que la DMLA s'inscrit dans le contexte global du vieillissement, déjà source d'angoisses en termes de vulnérabilité et d'estime de soi. Le malade rentre alors dans l'engrenage : maladie, stress, épuisement et dépression (122). Pris isolément, le caractère uni ou bilatéral de la maladie ne semble pas corrélér au risque de dépression, mais c'est plutôt la façon dont la personne gère l'incertitude et la manière dont est faite l'annonce par le spécialiste qui entrent en compte. Enfin, la dépression s'installe plus fréquemment quand le patient est isolé ou atteint d'autres comorbidités.

Face à cette pathologie stressante et invalidante, le pharmacien d'officine doit encourager les patients à exprimer leurs éventuelles inquiétudes, angoisses, doutes ou difficultés. Il doit rapidement proposer un soutien psychologique (psychologues, psychiatres) aux patients s'il le juge nécessaire (84). Les interventions psychosociales auprès des sujets atteints permettent d'améliorer l'humeur, la détresse émotionnelle et même le déficit fonctionnel. Il est prouvé que l'implication thérapeutique du patient améliore le pronostic de la maladie (122). Pour cela, le pharmacien doit travailler sur la qualité de sa relation avec le patient ainsi que sur la précision et la clarté de ses réponses. Établir une relation de confiance va soulager le sentiment de solitude, d'impuissance au profit du sentiment de contrôle sur la maladie. Enfin, on sait que l'adoption d'une alimentation équilibrée, la pratique d'une activité ou les interactions sociales permettent de retrouver un meilleur moral.

## 2. Importance des aidants

Le meilleur soutien que peut recevoir un malade est celui de ses proches, car ils jouent un rôle déterminant dans le succès de la prise en charge de la DMLA. D'abord, parce qu'ils lui permettent de conserver un lien social par l'intermédiaire de visites, de sorties, de promenades et ainsi d'éviter un repli sur soi. Pour cela ils doivent faire preuve d'empathie, d'écoute et de patience pour permettre au malade de garder le moral. Ensuite, parce que ces aidants participent activement au suivi de la pathologie. Pour aider leur proche, ils peuvent



par exemple apprendre à repérer les signes d'aggravation de la maladie, suivre son agenda médical, l'accompagner à ses rendez-vous ou l'aider à adapter son logement. Enfin, ils peuvent l'aider dans la lecture des documents ou les démarches administratives (114).

Le pharmacien est parfois amené à rencontrer les aidants, qui pour certains sont dans une situation tout aussi compliquée que le malade. Il faut aussi leur rappeler de se ménager, de prendre du temps pour eux et d'essayer de ne pas être trop envahissants, car cela peut être perturbant pour le malade (101). Le pharmacien se doit aussi être présent pour ceux qui n'ont pas la chance d'être entourés de leurs proches.

### 3. Associations de patients

Le pharmacien peut orienter les patients souffrant d'isolement vers des réseaux associatifs. Ces associations de patients sont spécialisées dans la DMLA et regroupent à la fois professionnels de la vision et patients. Elles constituent un relais important dans la prise en charge thérapeutique. En plus d'apporter un soutien psychologique au patient et à ses aidants, leurs objectifs sont d'informer le grand public et d'aider à la recherche médicale et scientifique. Au niveau national, les deux principales associations sont :

- Association DMLA, créée en 2003, compte aujourd'hui près de 1500 patients et plus de 100 ophtalmologistes. Elle a notamment mis en place un numéro vert, un site internet, des permanences à Paris et en province (à Fécamp depuis 2015), une lettre trimestrielle, un CD-DMLA et un livret patient (123). Elle est à l'initiative des Journées nationales de la macula durant lesquelles les ophtalmologistes membres participent gratuitement au dépistage de la DMLA.
- Retina France, créée en 1984, compte aujourd'hui près de 20 000 membres. Elle finance des programmes de recherche et organise des colloques et des conférences pour informer professionnels de santé et malades de l'avancée des connaissances sur la maladie.

En outre, l'Association Française des Aidants milite pour la reconnaissance de leur rôle dans l'accompagnement et le soutien des personnes malades ou handicapées. Elle propose

des animations, des formations et des outils pour répondre aux attentes et besoins des aidants.

#### 4. Accessibilité de l'officine et de l'équipe officinale

En France, la DMLA est la première cause de cécité légale et de malvoyance chez les personnes de plus de 50 ans. Malgré le handicap visuel, certaines personnes viennent à l'officine par elles-mêmes. L'accessibilité de l'officine et la réactivité de l'équipe officinale sont des aspects à optimiser pour améliorer la prise en charge des patients déficients visuels.

Ainsi, la présence de portes automatiques, de mains courantes, d'un éclairage adapté, d'un contraste visuel, d'un espace de repos et d'une signalisation claire permet une meilleure accessibilité (117). La plupart sont régis par la loi sur l'accessibilité des établissements recevant du public. L'aménagement du cheminement intérieur et extérieur, notamment par le retrait d'obstacles sur le parcours ou la mise en place d'un revêtement podotactile, est conseillé (97).

De plus, le pharmacien et l'équipe officinale doivent adopter une attitude adaptée. Si une personne ne se dirige pas d'elle-même vers le comptoir, il convient d'aller à sa rencontre, de se présenter et de la guider en lui proposant son bras ou son épaule (117). Il est également appréciable de proposer au patient de s'asseoir, de lui signaler son absence le temps de la préparation de sa demande et de questionner sur ses besoins propres en matière d'autonomie (organisation des médicaments, repères tactiles sur les boîtes, taille et couleur d'écriture...).

Ces solutions sont faciles à mettre en place par l'équipe officinale et sont peu coûteuses. Elles permettent de se tenir disponible pour renforcer les échanges avec le patient afin d'instaurer une relation de confiance propice à un soutien de qualité.

#### 5. Crise sanitaire

La pandémie de COVID-19 est une période anxiogène et incertaine pour un grand nombre de personnes. Avec les restrictions strictes de déplacement dues aux confinements, certains patients ne savent pas quelles attitudes adopter devant l'apparition de symptômes évocateurs d'une DMLA (124). Or, on sait que cette pathologie nécessite l'introduction d'un traitement dans des délais courts. Pour cette raison, le pharmacien doit rappeler de consulter rapidement devant toute baisse brutale de la vision, car cela peut permettre d'augmenter les

chances de récupération visuelle. Il faut également encourager le patient à exprimer ses inquiétudes ou difficultés à aller en consultation afin de pouvoir le rassurer et lui proposer des solutions.

En outre, au début du confinement les autorités ont rappelé la nécessité de limiter les contacts, l'utilisation des ressources médicales et les déplacements. C'est pourquoi de nombreux rendez-vous de routine, traitements et chirurgies ont été reportés ou annulés temporairement (125). La maladie nécessitant un suivi régulier, certains patients ont pu être confus devant cette interruption contrainte. La crise sanitaire a surpris tout le monde et a engendré d'importantes déprogrammations dans de nombreux secteurs de la santé. Cependant, il est important que le patient reste en contact avec son ophtalmologiste pour reprogrammer un rendez-vous ou pour l'avertir de tout changement soudain dans sa vision.

Devant une inquiétude persistante à se rendre en consultation, le pharmacien peut expliquer qu'un renforcement des protocoles sanitaires a été mis en place. Outre le port de masque, la désinfection obligatoire et la distanciation physique, les cabinets d'ophtalmologies sont désormais susceptibles de :

- Interdire ou limiter les accompagnateurs
- Prendre la température
- Espacer les rendez-vous ou réduire l'activité
- Utiliser une plaque de protection hygiénique au niveau des appareils d'examen
- Demander de ne pas parler pendant l'examen ou l'injection pour éviter les projections

Ces mesures sont plus sécurisantes, mais peuvent être mal vécues, notamment par les personnes âgées. Dans cette période difficile, le pharmacien et l'équipe officinale doivent se rendre disponibles pour écouter et rassurer les patients sur leurs craintes éventuelles. À ce jour, il n'y a aucun lien direct établi entre la DMLA et les facteurs de gravité de la COVID-19. En revanche, les personnes âgées positives à la COVID-19 peuvent présenter une altération brutale de leur état général avec des confusions, des chutes répétées ou encore l'aggravation d'une maladie déjà connue.

## Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons pu constater l'ampleur de la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans le monde et en France, ainsi que son impact délétère sur la population vieillissante. C'est pourquoi elle constitue un enjeu majeur de santé publique pour la société. Un tel enjeu justifie le grand nombre d'études cherchant à identifier les facteurs de susceptibilité génétiques et environnementaux. Leur identification permet de proposer une thérapeutique préventive adaptée aux individus susceptibles de développer une forme plus ou moins sévère de DMLA. Malgré l'absence de thérapeutique curative, la récente arrivée sur le marché des médicaments anti-VEGF et leur perfectionnement a permis de stabiliser la progression de la DMLA exsudative et d'offrir une nette amélioration du confort de vie aux patients. De son côté, la recherche avance à grand pas et représente un espoir, notamment pour le traitement de la forme atrophique au pronostic visuel pessimiste.

Le rôle du pharmacien d'officine est déterminant dans la prévention et la prise en charge d'une pathologie chronique comme la DMLA. D'une part, celui-ci sensibilise le grand public et promeut le dépistage des sujets à risque. D'autre part, il apporte un conseil pharmaceutique et accompagne le malade. L'enquête menée auprès des patients atteints de DMLA exsudative a confirmé leurs multiples attentes concernant le rôle à jouer par le pharmacien dans la pathologie.

Le pharmacien d'officine est, par sa proximité géographique, son accessibilité et sa disponibilité un interlocuteur privilégié du grand public et des malades. La place stratégique qu'il occupe dans le parcours de soin lui permet par exemple d'identifier rapidement les premiers symptômes de la maladie, afin qu'un traitement soit introduit le plus précocement possible. Dans son exercice quotidien, sa compétence, sa vigilance et sa bienveillance sont propices à un rapport de qualité, en particulier avec les personnes âgées et leur entourage. De plus, avec l'aide de l'équipe officinale, il s'évertue à créer un climat de confiance, de fidélité et de sécurité favorable au bon usage du médicament et au suivi optimal de la prise en charge. Cela passe par la délivrance de conseils adaptés, par des recommandations sur l'hygiène de vie à adopter ou par la réorientation vers les instances adéquates. Aujourd'hui, le pharmacien dispose d'outils informatifs et éducatifs lui permettant de promouvoir le suivi ophtalmologique, l'autosurveillance ou les mesures hygiéno-diététiques. Enfin, le pharmacien

apporte un soutien face à la détresse psychologique que peut occasionner la DMLA chez le patient, et peut rediriger celui-ci vers des associations de patients.

Pour conclure, en tant que professionnel de santé et acteur de santé publique, le pharmacien d'officine occupe incontestablement une place privilégiée dans la prise en charge et l'accompagnement du patient atteint de DMLA. On regrette cependant sa mise à l'écart des recommandations de bonne pratique émises par l'HAS dans lesquelles il n'est pas cité une seule fois. Par ailleurs, les officinaux déplorent unanimement une formation continue insuffisante de la part des laboratoires pharmaceutiques et des enseignements universitaires sur le thème de la DMLA. À l'avenir, il serait intéressant de renforcer la coordination entre les professionnels de santé dans le but de simplifier et perfectionner le parcours de soin du patient. Face à cette pathologie à forte prévalence et à la thérapeutique innovante, le pharmacien d'officine doit continuer à d'actualiser ses connaissances.

## Bibliographie

1. OMS | Maladies oculaires prioritaires [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/blindness/causes/priority/fr/index8.html>
2. ZOBO SALOMON A. Epidémiologie de la DMLA [Internet]. Réalités Cardiologiques. Disponible sur: <https://www.realites-cardiologiques.com/2013/06/21/epidemiologie-de-la-dmla/>
3. Malvoyance et handicaps visuels [Internet]. SNOF. 2011. Disponible sur: <https://www.snof.org/public/conseiller/malvoyance-et-handicaps-visuels>
4. HAS | Dégénérescence maculaire liée à l'âge: prise en charge diagnostique et thérapeutique - Argumentaire scientifique [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09\\_argu\\_dmla.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09_argu_dmla.pdf)
5. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. Pathologies Oculaires Liées à l'Age. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. août 1998;116(8):1031-5.
6. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. avr 2006;124(4):529-35.
7. Colijn JM, Buitendijk GHS. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. Ophthalmology [Internet]. 1 déc 2017 [cité 13 août 2020];124(12):1753-63. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642016324757>
8. Wong WL, Su X. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health [Internet]. 1 févr 2014 [cité 2 août 2020];2(2):e106-16. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(13\)70145-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(13)70145-1/abstract)
9. Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/degenerescence-maculaire-liee-age-dmla>
10. Seniors – France, portrait social | Insee [Internet]. Disponible sur: [https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238381?sommaire=4238781&q=s%C3%A9nior#figure1\\_radiol](https://www.insee.fr/fr/statistiques/4238381?sommaire=4238781&q=s%C3%A9nior#figure1_radiol)
11. Centre hospitalier national d'ophtalmologie [Internet]. Disponible sur: <https://www.15-20.fr/offre-de-soins/maladies-de-loeil/dmla/>
12. Sources for Macular Degeneration: Facts & Figures [Internet]. BrightFocus Foundation. 2015 [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.brightfocus.org/sources-macular-degeneration-facts-figures>

13. Définition de l'ALD [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>
14. Consultation en métropole [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/consultations/metropole>
15. Open Medic : base complète sur les dépenses de médicaments interrégimes - data.gouv.fr [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-medic-base-complete-sur-les-depenses-de-medicaments-interregimes/>
16. Les dix médicaments qui coûtent le plus cher à la Sécurité sociale. Le Monde.fr [Internet]. 28 nov 2017 [cité 14 sept 2020]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/economie/article/2017/11/28/les-dix-medicaments-qui-coutent-le-plus-cher-a-la-securite-sociale\\_5221261\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2017/11/28/les-dix-medicaments-qui-coutent-le-plus-cher-a-la-securite-sociale_5221261_3234.html)
17. Masson E. Impact de la dégénérescence maculaire néovasculaire : données françaises [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/166253/impact-de-la-degenerescence-maculaire-neovasculaire>
18. DMLA : nouveau tarif de l'AVASTIN (bevacizumab) utilisé en injection intravitréenne (RTU) [Internet]. VIDAL. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/19637/dmla\\_nouveau\\_tarif\\_de\\_l\\_avastin\\_bevacizumab\\_utilise\\_en\\_injection\\_intravitreenne\\_rtu/](https://www.vidal.fr/actualites/19637/dmla_nouveau_tarif_de_l_avastin_bevacizumab_utilise_en_injection_intravitreenne_rtu/)
19. AVASTIN (bevacizumab) : remboursement autorisé dans le traitement de la DMLA [Internet]. VIDAL. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/16173/avastin\\_bevacizumab\\_remboursement\\_autorise\\_dans\\_le\\_traitement\\_de\\_la\\_dmla/](https://www.vidal.fr/actualites/16173/avastin_bevacizumab_remboursement_autorise_dans_le_traitement_de_la_dmla/)
20. pharmacies.fr LM des. Lucentis vs Avastin : 444 millions d'euros d'amende pour Novartis, Roche et Genentech - 09/09/2020 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/200909-lucentis-vs-avastin-444-millions-d-euros-d-amende-pour-novartis-roche-et-genentech.html>
21. Santallier M. Anatomie de l'Œil : globe oculaire [Internet]. Disponible sur: [http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE\\_GlobeOculaire/AnatOE\\_GlobeOculaire.html](http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_GlobeOculaire/AnatOE_GlobeOculaire.html)
22. L'oeil et la rétine [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <http://laretinitepigmentaire.e-monsite.com/pages/l-oeil-et-la-retine.html>
23. Péchereau A. Anatomie de l'Œil : la rétine [Internet]. Disponible sur: [http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE\\_Retine/AnatOE\\_Retine.html](http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Retine/AnatOE_Retine.html)
24. Pathologies oculaires - La DMLA ou Dégénérescence Maculaire liée à l'Age [Internet]. Disponible sur:

- [https://www.polevision.fr/Pathologies\\_oculaires\\_la\\_DMLA\\_Centre\\_Pole\\_Vision\\_Lyon.php](https://www.polevision.fr/Pathologies_oculaires_la_DMLA_Centre_Pole_Vision_Lyon.php)
25. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file\\_100014.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/html/file_100014.html)
  26. Centre & Clinique de l’Oeil | DMLA et maladie de Stargardt [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.centreoeil.ch/tout-sur-loeil/les-affections-de-loeil/la-retine/dmla-et-maladie-de-stargardt>
  27. Figure 1.7 : Organisation schématique de la rétine 10 [Internet]. ResearchGate. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Organisation-schematique-de-la-retine-10\\_fig7\\_280793215](https://www.researchgate.net/figure/Organisation-schematique-de-la-retine-10_fig7_280793215)
  28. L’épithélium pigmentaire: quelques aspects fonctionnels. In: OEIL ET PHYSIOLOGIE DE LA VISION [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://odel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/index.php?id=220>
  29. Rapport SFO 2018 - Rétine et vitré [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000012.html>
  30. La rapport sur les travaux du sommet international sur la DMLA humide.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: [https://angio.org/wp-content/uploads/2013/10/Le\\_Rapport\\_sur\\_les\\_travaux\\_du\\_Sommet\\_international\\_sur\\_la\\_DMLA\\_humide.pdf](https://angio.org/wp-content/uploads/2013/10/Le_Rapport_sur_les_travaux_du_Sommet_international_sur_la_DMLA_humide.pdf)
  31. FMPMC-PS - Enseignement d’ophtalmologie - Niveau deuxième cycle [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/POLY.Chp.5.5.html>
  32. Masson E. Dégénérescence maculaire liée à l’âge [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/225174/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age>
  33. Soubrane G. Les DMLAs.
  34. Masson E. Aspects pathogéniques de la dégénérescence maculaire liée à l’âge (DMLA) [Internet]. EM-Consulte. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/113509/aspects-pathogeniques-de-la-degenerescence-maculai>
  35. DMLA : quelles sont les ondes lumineuses responsables de la perte de la vision ? [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/dmla-queelles-sont-ondes-lumineuses-responsables-perde-vision>
  36. Hanus J, Anderson C. RPE Necroptosis in Response to Oxidative Stress and in AMD. Ageing Res Rev [Internet]. nov 2015 [cité 29 sept 2020];24(0 0):286. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661094/>
  37. Colak E, Majkic-Singh N. The role of CRP and inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Biochem Medica [Internet]. 15 févr 2012 [cité 30 sept 2020];22(1):39-48. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062327/>
  38. DMLA et les nouveaux traitements anti-angiogénèse [Internet]. SNOF. 2012 [cité 16 sept



2020]. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedie/dmla-et-les-nouveaux-traitements-anti-angiog%C3%A9n%C3%A8se>

39. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1051619/fr/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1051619/fr/degenerescence-maculaire-liee-a-l-age-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique)

40. DMLA exsudative ou humide [Internet]. Institut de la Macula. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.institutmacula.com/fr/patologia/dmae-exudativa-o-humeda/>

41. Journées nationales de la macula du 23 au 27 novembre 2020 [Internet]. Journées Macula. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.journees-macula.fr/>

42. DMLA : quels sont les premiers symptômes ? [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dmla/symptomes-diagnostic>

43. Lambert NG, Singh MK. Risk Factors and Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. sept 2016 [cité 22 sept 2020];54:64-102. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992630/>

44. Masson E. Épidémiologie et facteurs de risque de la DMLA [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/113508/epidemiologie-et-facteurs-de-risque-de-la-dmla>

45. Heesterbeek TJ, Lorés-Motta L. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt* [Internet]. mars 2020 [cité 23 sept 2020];40(2):140-70. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7155063/>

46. Les nouvelles approches thérapeutiques [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: [https://geriatries.fr/wp-content/uploads/2012/05/GE118\\_P138A139\\_COR.pdf](https://geriatries.fr/wp-content/uploads/2012/05/GE118_P138A139_COR.pdf)

47. Leveziel N, Puche N. Génétique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *médecine/sciences* [Internet]. mai 2010 [cité 22 sept 2020];26(5):505-15. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2010265509>

48. Klein R. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* [Internet]. mars 2006;113(3):373-80. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16513455/>

49. Pathologie : La myopie forte | Rétine Gallien [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.retinegallien.com/myopie-forte.php>

50. Chong EW-T, Kreis AJ. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. avr 2008;145(4):707-15. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242575/>

51. Ultra-violet and Blue Light Worsen Macular Degeneration - AMDF [Internet]. American Macular Degeneration Foundation. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur:

<https://www.macular.org/ultra-violet-and-blue-light>

52. Réduire le risque de DMLA en adoptant une alimentation méditerranéenne [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/reduire-risque-dmla-en-adoptant-alimentation-mediterraneenne-0>
53. Merle BMJ, Maubaret C, Korobelnik J-F, Delyfer M-N, Rougier M-B, Lambert J-C, et al. Association of HDL-Related Loci with Age-Related Macular Degeneration and Plasma Lutein and Zeaxanthin: the Alienor Study. Lewin A, éditeur. PLoS ONE [Internet]. 6 nov 2013 [cité 21 oct 2020];8(11):e79848. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0079848>
54. Les acides gras oméga 3 | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>
55. Masson E. Vers la prévention de la dégénérescence maculaire liée à l'âge [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/113455/vers-la-prevention-de-la-degenerescence-maculaire->
56. Group\* TA-REDS 2 (AREDS2) R. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 15 mai 2013 [cité 28 sept 2020];309(19):2005-15. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1684847>
57. Seddon JM, Cote J. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960 [Internet]. juin 2003;121(6):785-92. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796248/>
58. Masson E. Nutrition et dégénérescence maculaire liée à l'âge [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/112908/nutrition-et-degenerescence-maculaire-liee-a-l-age>
59. Grille d'Amsler [Internet]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/amdmla/grille-d-amsler>
60. Zanlonghi D. 2002 - revue éditée par les laboratoires NOVARTIS. :2.
61. Comment se déroule un fond d'œil ? [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-fond-oeil>
62. Equipement de diagnostic oculaire - Angiographie rétinienne numérique - Pôle Vision Val d'Ouest - Centre spécialiste de l'ophtalmologie à Lyon [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.polevision.fr/Equipement\\_de%20diagnostic\\_oculaire\\_Centre\\_Pole\\_Vision\\_Lyon\\_Angiographie\\_numerique.php](https://www.polevision.fr/Equipement_de%20diagnostic_oculaire_Centre_Pole_Vision_Lyon_Angiographie_numerique.php)
63. Revue de Santé Oculaire Communautaire » La dégénérescence maculaire liée à l'âge

- [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cehjournal.org/article/la-degenerescence-maculaire-liee-a-lage/>
64. Autofluorescence [Internet]. Institut de la Mâcula. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.institutmacula.com/fr/procedimiento/autofluorescencia/>
  65. VIDAL - DMLA - Prise en charge [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1776/dmla/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1776/dmla/prise_en_charge/)
  66. MACUGEN (pegaptanib), anticorps monoclonal anti-VEGF [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1714255/en/macugen-pegaptanib-anticorps-monoclonal-anti-vegf](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1714255/en/macugen-pegaptanib-anticorps-monoclonal-anti-vegf)
  67. Semoun O, Cohen SY, Srour M, Creuzot-Garchet C, Oubraham-Mebroukine H, Kodjikian L, et al. Prise en charge individualisée des patients atteints de DMLA exsudative, le protocole IOI : injection–observation–individualisation. J Fr Ophtalmol [Internet]. mars 2017 [cité 18 nov 2020];40(3):169-76. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551217300232>
  68. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
  69. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020 [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/module\\_Acthera.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html)
  70. RCP LUCENTIS [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16006\\_LUCENTIS\\_RI2017\\_PIS-AVIS2\\_CT16006.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16006_LUCENTIS_RI2017_PIS-AVIS2_CT16006.pdf)
  71. EYLEA (aflibercept), protéine de fusion anti-VEGF [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1554433/fr/eylea-aflibercept-proteine-de-fusion-anti-vegf](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1554433/fr/eylea-aflibercept-proteine-de-fusion-anti-vegf)
  72. Décollement de l'épithélium pigmentaire : ce qu'il faut savoir [Internet]. cahiers-ophtalmologie. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/daccollement-de-l-acpithaelium-pigmentaire-ce-qu-il-faut-savoir>
  73. Laboratoire Roche Avastin [Internet]. Disponible sur: [https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos\\_produits/avastin.html](https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/avastin.html)
  74. RTU AVASTIN DMLA néovasculaire [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/49c1beec1315276b8d7c5e314d362ce5.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/49c1beec1315276b8d7c5e314d362ce5.pdf)
  75. RecoAvastin072020.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/07/RecoAvastin072020.pdf>
  76. Schematic overview of three commercially available anti-VEGF... [Internet]. ResearchGate. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-overview-of-three-commercially-available-anti-VEGF-biologics-Ranibizumab-a\\_fig2\\_337711034](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-overview-of-three-commercially-available-anti-VEGF-biologics-Ranibizumab-a_fig2_337711034)
  77. » Novartis : approbation européenne pour Beovu® [Internet]. Disponible sur:

- <https://www.mypharma-editions.com/novartis-approbation-europeenne-pour-beovu-un-nouvel-anti-vegf-pour-le-traitement-de-la-dmla-humide>
78. beovu-epar-product-information\_en.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf)
79. L'arrivée du Brolocizumab, ou l'illustration du potentiel de l'innovation technologique par l'industrie pharmaceutique, quand les conditions sont réunies. [Internet]. SFO-online - Société Française d'Ophtalmologie. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/revue-presse/larrivee-du-brolocizumab-ou-lillustration-du-potentiel-de-linnovation-technologique>
80. Recommandations BEOVU [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/B/Beovu/beovu\\_patient\\_fr.pdf](https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/B/Beovu/beovu_patient_fr.pdf)
81. Afssaps Bonnes Pratiques d'injection intra vitrée [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/c19b85aee777e3b339c6646723d319d1.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/c19b85aee777e3b339c6646723d319d1.pdf)
82. Lucentis HCP FR informations.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Lucentis%20HCP%20FR%20informations.pdf>
83. Recommandation : actualisation des bonnes pratiques des injections intravitréennes | Société Française d'Ophtalmologie [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.sfo.asso.fr/professionnels/recommandation-actualisation-des-bonnes-pratiques-des-injections-intravitreennes>
84. Rojon A. Le moniteur des pharmacies n°221 cahier du 17/01/15 La DMLA.
85. Stéroïdes aux propriétés anti-angiogéniques pour le traitement de la dégénérescence maculaire néovasculaire liée à l'âge [Internet]. Disponible sur: [https://www.cochrane.org/fr/CD005022/EYES\\_steroides-aux-proprietes-anti-angiogeniques-pour-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire](https://www.cochrane.org/fr/CD005022/EYES_steroides-aux-proprietes-anti-angiogeniques-pour-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire)
86. Roubex C. Sur les origines inflammatoires de la DMLA. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2020/08/msc200163/msc200163.html>
87. RCP Visudyne [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190725145409/anx\\_145409\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190725145409/anx_145409_fr.pdf)
88. Rupture de stock visudyne [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2613515/fr/visudyne](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2613515/fr/visudyne)
89. Commission de Transparence Avis Février 2016 [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14621\\_VISUDYNE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14621.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14621_VISUDYNE_PIS_RI_Avis2_CT14621.pdf)

90. Photocoagulation au laser [Internet]. Institut de la Mâcula. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.institutmacula.com/fr/tratamiento/fotocoagulacion-laser/>
91. Terrada C. Perspectives thérapeutiques dans la DMLA Les Cahiers d’Ophtalmologie n°145.
92. Les perspectives thérapeutiques | Association Retina France [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.retina.fr/content/les-perspectives-th%C3%A9rapeutiques>
93. Première opération de thérapie génique au monde pour une cause commune de perte de vue réalisée | Université d’Oxford [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ox.ac.uk/news/2019-02-19-world%E2%80%99s-first-gene-therapy-operation-common-cause-sight-loss-carried-out>
94. DMLA : 2 patients retrouvent la vue grâce à des cellules souches [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/ophtalmo/dmla-2-patients-retrouvent-la-vue-grace-a-des-cellules-souches\\_122195](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/ophtalmo/dmla-2-patients-retrouvent-la-vue-grace-a-des-cellules-souches_122195)
95. Les compléments alimentaires contre la DMLA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/yeux/degenerescence-maculaire-dmla.html>
96. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. Arch Ophthalmol [Internet]. oct 2001;119(10):1417-36. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1462955/>
97. Péligré A, Betton-Colombel C, Yasmina T, Patellis C. Le rôle du pharmacien d’officine auprès du patient atteint de DMLA. Actual Pharm [Internet]. avr 2017 [cité 19 oct 2020];56(565):30-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370017300708>
98. Bosch-Morell. Medicinal plants and natural products as neuroprotective agents in age-related macular degeneration [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.nrronline.org/article.asp?issn=1673-5374;year=2020;volume=15;issue=12;spage=2207;epage=2216;aulast=Bosch%2DMorell#top>
99. Utilisation du Gingko biloba, un extrait de feuilles d’arbre aux quarante écus, pour ralentir la progression de la dégénérescence maculaire liée à l’âge [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.cochrane.org/fr/CD001775/EYES\\_utilisation-du-gingko-biloba-un-extrait-de-feuilles-darbre-aux-quarante-ecus-pour-ralentir-la](https://www.cochrane.org/fr/CD001775/EYES_utilisation-du-gingko-biloba-un-extrait-de-feuilles-darbre-aux-quarante-ecus-pour-ralentir-la)
100. K O. Protective effects of bilberry and lingonberry extracts against blue light-emitting diode light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro [Internet]. Vol. 14, BMC complementary and alternative medicine. BMC Complement Altern Med; 2014 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24690313/>
101. Home | DMLA [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.dmlainfo.fr/>

102. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
103. OCT (Optical Coherence Tomography) ou Tomographie à Cohérence Optique - Divers matériel d'ophtalmologie - Ophtalmologie - Diagnostic [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.socimed.com/oct-optical-coherence-tomography-ou-tomographie-a-coherence-optique.html>
104. Aides visuelles [Internet]. Institut de la Macula. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.institutmacula.com/fr/patologia/ayudas-visuales/>
105. Revue de Santé Oculaire Communautaire » Aides visuelles grossissantes pour les personnes atteintes de basse vision [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cehjournal.org/article/aides-visuelles-grossissantes-pour-les-personnes-atteintes-de-basse-vision/>
106. Oxypharm - Accueil [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pcmad.fr/>
107. Vivre à domicile avec un handicap visuel | Pour les personnes âgées | Pour les personnes âgées | Portail national d'information pour l'autonomie des personnes âgées et l'accompagnement de leurs proches [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/vivre-a-domicile/vivre-a-domicile-avec-une-maladie-ou-un-handicap/vivre-domicile-avec-un-handicap-visuel>
108. L'Allocation personnalisée d'autonomie (APA) [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie-s-informer-et-anticiper/perde-d-autonomie-evaluation-et-droits/lallocation-personnalisee-dautonomie-apa>
109. Qu'est-ce que la grille Aggir? [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1229>
110. Allocation aux adultes handicapés (AAH) [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F12242>
111. Association Française des aidants | [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.aidants.fr/>
112. DMLA - Dégénérescence maculaire liée à l'âge [Internet]. Languedoc Mutualité. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.languedoc-mutualite.fr/cliniques/beau-soleil/vivre-avec-une-maladie-chronique-2/dmla-degenerescence-maculaire-liee-a-lage/>
113. Duflo-Boujard O. Approche homéopathique de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Rev Homéopathie [Internet]. juin 2010 [cité 15 oct 2020];1(2):50-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878973010700165>
114. DMLA : vivre avec sa maladie [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dmla/dmla-vivre-maladie>
115. Adapter son logement à sa DMLA [Internet]. Disponible sur: <https://www.dmlainfo.fr/adapter-son-logement-sa-dmla>

116. Dhital A, Pey T, Stanford MR. Visual loss and falls: a review. Eye [Internet]. sept 2010 [cité 17 nov 2020];24(9):1437-46. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/eye201060>
117. Rapin A. Accueil des patients déficients visuels et auditifs à l'officine. Actual Pharm [Internet]. mai 2016 [cité 12 nov 2020];55(556):20-3. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370016301197>
118. Prévention [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_410178/fr/prevention](https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention)
119. Delcourt C, Bandello F. Développement et validation d'un score de risque pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) : le questionnaire STARS. Rev DÉpidémiologie Santé Publique [Internet]. 1 déc 2016 [cité 21 juill 2020];64:S297. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0398762016307271>
120. RETINESUD [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.retinesud.fr/pathologie/la-dmla>
121. Giphar multiplie par six les dépistages de la DMLA [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien.fr. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/giphar-multiplie-par-six-les-depistages-de-la-dmla>
122. Dupont M-E. DMLA et dépression : une réalité, pas de fatalité.
123. Association DMLA - Toutes les informations sur la DMLA [Internet]. Association DMLA. Disponible sur: <http://www.association-dmla.com/>
124. DMLA durant la COVID-19 que faire ? [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.dmlainfo.fr/dmla-durant-la-covid-19-que-faire>
125. DMLA: des retards d'injections intravitréennes d'anti-VEGF chez de nombreux patients [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=350429>

# Annexes

## Annexe 1

### Stratégie diagnostique de la DMLA

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

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

↓

**Adresser le patient à une consultation en ophtalmologie**

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

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

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

↓

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

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

↓

**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'angiographie à la fluorescéine est indispensable pour :**

- **confirmer le diagnostic, en affirmant la présence de néovaisseaux choroïdiens ;**

- faire le bilan des lésions :
  - type des néovaisseaux choroïdiens (occulte, visible),
  - leur topographie : leur taille et leur étendue ;
- éliminer les diagnostics différentiels.

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

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

Un matériel de réanimation doit être disponible.

Le consentement éclairé du patient doit être recueilli.

↓

**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.

↓

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

↓

**Évoquer la DMLA atrophique** en présence de :

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

↓

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

- un amincissement rétinien ;
- une disparition des photorécepteurs.

↓

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



## Fiche d'information sur les injections intra vitréennes pour le patient



Fiche d'information n°65

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

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

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

### Pourquoi réaliser cette injection ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant et ..... *Date et Signature*

donne mon accord

ne donne pas mon accord

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

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

**ÉTAT DES LIEUX SUR LE NIVEAU D'INFORMATION DES PATIENTS ATTEINTS DE DMLA RECEVANT UN TRAITEMENT ANTI-VEGF ET SUR LEURS ATTENTES CONCERNANT L'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

*Bonjour, dans le cadre de l'écriture de ma thèse d'exercice en pharmacie, « Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'accompagnement du patient atteint de Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge », je souhaiterais connaître votre ressenti sur vos connaissances à propos de la maladie et vos attentes d'accompagnement à l'officine. Pour cela, je vous invite à bien vouloir répondre aux questions qui suivent et à compléter votre réponse si vous le souhaitez.*

Vous recevez un traitement pour la **DMLA**. Votre ophtalmologue vous a-t-il expliqué(e) ce qu'était la **Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge** ?

- Oui, très précisément
- Oui, plutôt bien
- Non, pas vraiment
- Non, pas du tout

Les injections intravitréennes (EYLEA® ou LUCENTIS®) sont indiquées dans la prise en charge de la DMLA *exsudative*. Saviez-vous qu'il existait une forme *exsudative*, dite « humide », et une forme *atrophique*, dite « sèche » ?

- Oui
- Non

Êtes-vous informé(e) du but recherché avec ces injections intravitréennes ?

- Oui, très précisément
- Oui, plutôt bien
- Non, pas vraiment
- Non, pas du tout

Connaissez-vous les pratiques d'hygiène recommandées avant et après l'administration du médicament (lavage des cheveux, pas de maquillage, pas de lentilles de contact...)?

- Oui
- Non

Pensez-vous que votre pharmacien a un rôle à jouer dans la prise en charge et dans l'accompagnement de votre DMLA ? Si oui, lesquels:

- Oui
  - Être à l'écoute
  - Savoir orienter vers des structures spécialisées
  - Informer la population
  - Répondre aux questions
  - Répondre aux craintes
- Non

Avant que votre maladie ne soit diagnostiquée, votre pharmacien vous a-t-il adressé à un médecin après lui avoir décrit vos symptômes ?

- Oui
- Non

De manière générale, jugez-vous vos connaissances sur la maladie suffisantes ?

- Oui
- Non, j'aimerais en savoir plus

Si cette possibilité s'offrait à vous, seriez-vous intéressé(e) de participer à un entretien sur le thème de la DMLA (programme ETP, formation en ligne...) ?

- Oui
- Non

*Je vous remercie pour votre participation.*

Guillaume François



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

**TITRE**

**Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'accompagnement du patient atteint de dégénérescence maculaire liée à l'âge**

---

**Résumé**

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, la dégénérescence maculaire liée à l'âge est devenue un problème majeur de santé publique auquel le pharmacien d'officine est capable d'apporter des solutions. Dans ce travail, la réalisation d'un questionnaire a permis de faire un état des lieux sur le niveau d'information des patients atteints par une forme exsudative de DMLA dans le but de dégager les principaux axes de réflexion concernant la place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin. Ainsi, il sera question de son rôle dans la prévention et le dépistage de la maladie mais également dans la prise en charge et l'accompagnement du patient atteint de DMLA.

---

**TITLE**

**The pharmacist's role in the care and support of patients with age-related macular degeneration**

---

**Summary**

With the increase of life expectancy, age-related macular degeneration has become a major public health problem to which the community pharmacist is able to provide solutions. In this thesis, a survey was conducted giving us an overview of the amount of information available to patients with an exudative form of AMD. In turn we could channel what role the pharmacist has in the treatment process. Thus, we will be discussing his role in disease prevention and detection as well as how he can help with care and support for patients with AMD.

---

**Mots-clés**

Dégénérescence maculaire liée à l'âge, physiopathologie, prise en charge, anti-angiogéniques, compléments alimentaires, pharmacien d'officine, accompagnement

---