

de la rétine – les photorécepteurs – qui transforment l'énergie lumineuse reçue sur la rétine en un signal électrique envoyé au cerveau. Cette transformation est obtenue par un processus enzymatique complexe : le cycle visuel. La lumière stimule les photorécepteurs en modifiant l'état d'une molécule contenue dans ces cellules et provenant de la vitamine A, le rétinol 11-*cis*. Cela déclenche une cascade de réactions qui aboutit à l'activation des photorécepteurs, puis à celle des neurones associés, lesquels transmettent l'information *via* le nerf optique au cerveau. Ce mécanisme fait appel à plusieurs enzymes et à des protéines de transport situées dans les photorécepteurs, mais aussi dans la couche de cellules sur laquelle ils reposent, l'épithélium pigmentaire.

En effet, cette couche de cellules renouvelle en permanence l'extrémité des photorécepteurs : les cellules de l'épithélium pigmentaire phagocytent le bout des photorécepteurs et le dégradent. Diverses molécules issues de cette dégradation et nécessaires au cycle visuel sont alors recyclées et retournent aux photorécepteurs. Toutefois, des débris produits lors de ce renouvellement s'accumulent peu à peu dans l'épithélium pigmentaire, en particulier la lipofuscine, un pigment dérivé de la vitamine A.

L'accumulation de lipofuscine n'est pas propre à l'épithélium pigmentaire. Elle fait partie du vieillissement normal des cellules. C'est elle qui, par exemple, fait apparaître des taches brunes à la surface de la peau avec l'âge. Ainsi, tout au long de la vie, la transformation du rétinol 11-*cis*, nécessaire à la vision, s'accompagne d'une accumulation de lipofuscine dans l'épithélium pigmentaire. Or l'un de ses composants, l'A2-E, est particulièrement toxique pour les cellules, notamment à cause de sa photoréactivité, qui augmente le stress oxydatif.

Enfin, un défaut en oméga 3, notamment le DHA (acide docosahexaénoïque), contribuerait aussi à l'apparition de la maladie. Les oméga 3 sont des acides gras polyinsaturés jouant un rôle de structure au niveau de la rétine et de l'épithélium pigmentaire. Des études ont montré qu'une déficience en oméga 3 diminue la quantité de DHA dans la rétine, ce qui diminue l'efficacité du cycle visuel.

À long terme, l'ensemble de ces mécanismes, qu'ils soient liés au mode de vie ou à

un terrain génétique, entraîne peu à peu une désorganisation et un dysfonctionnement des cellules de l'épithélium pigmentaire qui conduit à des plages d'amaïosissement de celui-ci, avec une perte progressive des capacités de renouvellement des photorécepteurs et leur dégénérescence.

Les drusen sont le premier signe visible par examen du fond d'œil de dégénérescence des photorécepteurs et de l'épithélium pigmentaire. Il s'agit de dépôts de matériel hyalin situés dans les couches profondes de la rétine. On parle alors de maculopathie liée à l'âge qui, peu à peu, va se compliquer et en général évoluer vers la forme sèche de la DMLA.

Une croissance anarchique de vaisseaux

Dans certains cas, cependant, des vaisseaux anormaux – des néovaisseaux – se développent sous la rétine. Ils proviennent de la choroïde, un tissu de vaisseaux sanguins situé derrière l'épithélium pigmentaire et qui assure l'apport d'oxygène et de nutriments nécessaires au fonctionnement des photorécepteurs. Ces vaisseaux anormaux envahissent peu à peu l'arrière et l'avant de l'épithélium pigmentaire. Cette néovascularisation caractérise la forme humide de la DMLA.

L'apparition des néovaisseaux est due à une surproduction de facteurs de croissance des vaisseaux, des protéines qui orchestrent leur développement, notamment le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). Cette augmentation des facteurs de croissance vasculaires surviendrait en réponse à une inflammation ou à un manque d'oxygénation des tissus (une hypoxie) à cause de l'accumulation de débris entre la choroïde et les photorécepteurs. Ces néovaisseaux à parois très fragiles laissent diffuser du sérum ou du sang et, lorsqu'ils ne sont pas traités, entraînent une accumulation de liquide (un œdème) dans et sous la rétine, ainsi que des hémorragies plus ou moins importantes. À terme, les néovaisseaux induisent une cicatrice en regard de laquelle les photorécepteurs ont disparu.

En pratique, si vous percevez une déformation des lignes droites ou des taches sombres dans votre champ visuel, il faut consulter un ophtalmologiste rapidement (en moins de sept jours). On met facilement ces signes en évidence en regardant une grille (la grille d'Amsler), très utile pour

L'ESSENTIEL

■ La DMLA est une maladie chronique et évolutive de la rétine qui touche une personne de plus de 65 ans sur trois.

■ Ces dix dernières années, des progrès considérables ont permis de ralentir la perte visuelle dans le cas de la forme dite humide de la maladie, mais aucun traitement n'existe pour la forme sèche.

■ De nouvelles pistes thérapeutiques sont en phase d'essai clinique dans les deux formes de la DMLA.

■ L'analyse des mutations sur certains gènes impliqués dans la maladie aiderait aussi à personnaliser le suivi.

© Sur mention contraire toutes les images sont des auteurs

surveiller, *via* leur apparition (ou disparition), l'évolution de la maladie. Le diagnostic se poursuit par imagerie de la rétine.

Les progrès réalisés ces dernières années dans ce domaine ont considérablement amélioré les capacités de diagnostic et de suivi des patients souffrant d'une DMLA. Des photographies du fond d'œil permettent de visualiser les anomalies telles que des dépôts sous-rétiniens, des zones d'atrophie rétinienne ou des hémorragies. La tomographie à cohérence optique (OCT), un procédé d'imagerie non invasif, est aussi devenue un outil indispensable pour mesurer et surveiller l'épaisseur de l'épithélium rétinien, et traquer les anomalies dans les différentes couches de la rétine (voir l'encadré page 57).

De plus, la visualisation directe des photorécepteurs est aujourd'hui possible grâce à l'optique adaptative, une technique dont le principe physique, emprunté aux télescopes, permet de corriger en temps réel les aberrations optiques intraoculaires. Cette imagerie offre une analyse très fine

LES AUTEURS



Benjamin WOLFF exerce au centre ophtalmologique Maison Rouge à Strasbourg.

© Olivier SKYPALA



Martine MAUGET-FAYSSSE est ophtalmologiste dans le service de José-Alain Sahel à la Fondation ophtalmologique Rothschild, à Paris.



José-Alain SAHEL est directeur de l'Institut de la vision (UPMC/Inserm/CNRS) et chef de services d'ophtalmologie au CHN0 des Quinze-Vingts et à la Fondation ophtalmologique Rothschild.

à l'échelle de la cellule (photorécepteurs, parois vasculaires) de la perte cellulaire au cours du vieillissement, mais présente l'inconvénient de n'explorer qu'une très petite partie du fond d'œil.

Enfin, on analyse de façon dynamique les vascularisations de la rétine et de la choroïde à l'aide de l'angiographie – l'imagerie par contraste de la circulation sanguine. Le contraste est obtenu en injectant des colorants (fluorescéine ou indocyanine) par voie intraveineuse. Grâce à l'angiographie, on détecte les néovaisseaux et on suit leur activité au cours du temps. La technique est invasive (elle nécessite une injection), mais une nouvelle génération de tomographie à cohérence optique, l'OCT-angiographie, est en train de supplanter l'angiographie classique. Elle permet d'observer et caractériser les vaisseaux rétiens et choroïdiens, et de suivre l'évolution des néovaisseaux sans avoir à injecter des produits de contraste.

Le diagnostic de la DMLA repose sur un faisceau d'arguments regroupant les

DE L'ŒIL À LA RÉTINE

Tapissant le fond de l'œil, la rétine est un tissu complexe constitué de différentes couches cellulaires. La partie la plus externe, exposée à la lumière incidente, contient les photorécepteurs – les cônes et les bâtonnets.

Ces cellules photosensibles transforment la lumière en un signal électrique envoyé au cerveau. Les cônes permettent de voir les détails des images et les couleurs. Les bâtonnets, eux, gèrent la vision nocturne. Les

photorécepteurs reposent sur une autre couche cellulaire, l'épithélium pigmentaire, qui adhère fortement à une membrane, la membrane de Bruch. L'épithélium pigmentaire renouvelle en permanence les photorécepteurs

en phagocytant l'extrémité de ces cellules et en recyclant les éléments. Derrière la membrane de Bruch, un tissu de vaisseaux sanguins, la choroïde, assure l'apport d'oxygène et de nutriments nécessaires au fonctionnement des photorécepteurs.

La macula est la zone de la rétine située dans la partie centrale du fond de l'œil. On la nomme aussi « tache jaune », car elle contient un pigment, le

pigment xanthophylle (ou pigment jaune), qui joue un rôle protecteur contre les rayons lumineux toxiques. La macula contient principalement des cônes. Son centre, notamment – un creux, la fovéa, ne contenant que des cônes –, est l'endroit où la vision des détails est la plus précise. C'est en général dans et autour de cette zone centrale de la rétine, la plus exposée à la lumière, que la DMLA débute.

