

Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge : DMLA

La rétine représente la tunique interne de l'œil.

Cette structure, dans sa partie externe pigmentaire, est composée d'une seule couche de cellules épithéliales contenant de la mélanine qui absorbe la lumière et évite qu'elle diffuse dans l'œil. Ces cellules sont riches en vitamine A nécessaire aux cellules photoréceptrices. La couche interne de la rétine ou partie nerveuse est constituée de nombreux neurones qui sont une émergence des cellules nerveuses du cerveau et de leurs terminaisons, avec 3 types de cellules : des cellules ganglionnaires, des neurones bipolaires, des photorécepteurs (cônes et bâtonnets), de même que le nerf optique relie le cerveau à la rétine.

Un réseau de vaisseaux (choroïdiens) alimente la rétine en nutriments.



L'œil est particulièrement sensible au vieillissement avec comme composantes l'oxydation et l'inflammation. L'œil est très affecté par les radicaux libres oxygénés (RLO) du fait de son exposition directe à la lumière, de sa consommation importante en oxygène et de la concentration élevée d'acides gras polyinsaturés (DHA) dans les photorécepteurs. **Ce sera donc chez les personnes âgées que les lésions de la rétine seront le plus souvent observées.**

Les lésions peuvent évoluer, du moins au début, sans que le patient soit alerté. Dans les rétinopathies et la DMLA en particulier, le système nerveux central et la rétine peuvent être impactés, de même que la vascularisation (**Chaudhuri 2023**).

Le vieillissement peut entraîner, dans un premier temps, une maculopathie caractérisée par des dépôts extracellulaires situés entre l'EPR et la membrane de Bruch (drusens) sans dégénérescence de la rétine qui peut ne pas évoluer. Lorsque la dégénérescence apparaît en lien avec des facteurs génétiques et environnementaux, on parle alors de DMLA avec essentiellement une forme sèche (DMLA-S), atrophique, la plus fréquente, avec perte de cellules épithéliales rétinienne et de photorécepteurs pour laquelle on ne dispose pas de traitement et une forme humide (DMLA-H), exsudative, plus évolutive avec invasion de vaisseaux choroïdiens anormaux (angiogénèse) accompagnée de petites hémorragies et d'œdème altérant la macula pour laquelle les traitements anti-VEGF sont indiqués.

La DMLA peut être considérée comme une forme de maladie neurodégénérative. C'est une atteinte de la zone centrale (macula) qui permet la vision des couleurs et des petits caractères, la vision périphérique informant sur la luminosité est conservée. Elle débute par une atteinte de la couche externe de la rétine (EPR) et de la couche de collagène (membrane de Bruch) située entre l'épithélium et les vaisseaux choroïdes puis atteint les photorécepteurs. Le dysfonctionnement de l'EPR induit par la transition épithélio-mésenchymateuse liée au stress oxydatif est le principal mécanisme sous-jacent de la DMLA.

L'inflammation, l'incapacité à évacuer les déchets métaboliques intracellulaires (lipofuscine) et extracellulaires (drusens) qui s'accumulent, la néovascularisation choroïdienne activée par les facteurs de croissance (VEGF, FGF) et le NO entraînent des lésions de la rétine qui, sans traitement, peuvent devenir irréversibles.

L'accumulation de substance amyloïde (A β), de fer, de matériel lipoprotéique, d'APOE, de fractions activées du complément ayant des propriétés inflammatoires et lytiques (C3a, C5a) dans les drusens et de tau hyperphosphorylée dans les cellules ganglionnaires de la rétine évoquent une analogie avec les dépôts de la maladie d'Alzheimer (A β et tau) (**Mody 2023**).

Ces substances participent à l'inflammation ce qui entraîne des lésions de la rétine et une dégénérescence neuronale. Leur présence peut s'expliquer par le déclin de la clairance autophagique chargée de recycler les protéines et molécules anormales et ce déclin, en partie lié au vieillissement cellulaire, participe à la progression de la DMLA (**Hyttinen 2021**).

Les cellules épithéliales pigmentaires jouent un rôle dans l'activation et la migration des cellules immunitaires (cellules microgliales, monocytes, macrophages de type M1) dans l'espace sous-rétinien ce qui crée inflammation et dégénérescence rétinienne (**Borchert 2023**).

Le stress oxydatif entraîne une perte de cohésion de la barrière hémato-rétinienne permettant aux cellules immunitaires activées de s'infiltrer et d'entretenir les processus inflammatoires locaux via l'activation du facteur de transcription NF-kB. Les cellules pigmentaires sont sensibles au stress oxydatif, ce qui favorise la formation de drusens. Les lipides oxydés (comme le malondialdéhyde : MDA) s'accumulent dans la rétine par le biais du stress oxydatif et ont tendance à provoquer une activation locale chronique du complément et une inflammation. Des perturbations de l'ADN mitochondrial et un dysfonctionnement des mitochondries ont été associés. L'activation du système du complément, l'inflammation chronique, le stress oxydatif sont 3 acteurs majeurs de la dégénérescence du tissu rétinien.



Par ailleurs, il a été montré que TLR2 se comporte comme un pont entre les dommages oxydatifs et la pathologie rétinienne médiée par le système du complément (**Mulfaul 2020**).

Récemment, un lien a été démontré entre le microbiote et la rétine : certains groupes bactériens ont un effet protecteur significatif alors que d'autres augmentent le risque. L'exposition à long terme aux LPS pro-inflammatoires est retenue dans les processus physiopathologiques précoces de la DMLA (**Larsen 2023**).

Les facteurs de risque ou facteurs « aggravants » sont multiples : nutritionnels (excès de sucres rapides, graisses saturées et trans en excès, insuffisance d'oméga-3 d'origine végétale et de poissons gras, molécules de Maillard, excès de boissons alcoolisées), génétiques (mutations dans les gènes du système du complément : C3, CFH suractivant le système du complément, ARMS2, porteurs d'APOE ϵ 2 amplifiant le FGF alors que APOE ϵ 4 est protecteur), environnementaux (pollution, tabagisme, exposition excessive au rayonnement solaire, exposition aux écrans et à la lumière bleue, chirurgie antérieure de la cataracte), pathologiques (obésité, diabète, HTA et hyperlipidémie provoquant des agressions microvasculaires...).

Les facteurs « de programmation » ou émotionnels (mémoire du passé, mémoire émotionnelle, stress) sont déterminants dans l'apparition des rétinopathies et des troubles de la vision en général.

Mesures globales de prévention

Tout d'abord, la santé de la rétine doit être préservée grâce à une alimentation adaptée. C'est sans doute l'action préventive la plus importante : en effet, elle permet d'apporter à l'œil et à la rétine les nutriments dont ils ont besoin et de minimiser au mieux les molécules qui ont une action délétère ce qui retardera de manière significative le vieillissement de l'œil.

A l'inverse, certains nutriments sont associés à risque accru : les acides gras saturés, monoinsaturés, l'acide oléique, les acides gras trans. La consommation d'aliments à index glycémique élevé entraîne un stress oxydatif avec formation de produits de glycation avancés et réponses inflammatoires et angiogéniques.

D'autre part, la DMLA néovasculaire voit son risque diminué grâce à un apport élevé en β -carotène, lutéine/zéaxanthine, magnésium, cuivre, vitamine A, B6, acide gras oméga-3, acide docosahexaénoïque (DHA) et une quantité modérée d'alcool. Par contre, le risque est accru par l'acide arachidonique.

Le régime méditerranéen apportant la plupart des molécules citées est associé à un risque plus faible de développer une DMLA et d'évoluer vers une DMLA tardive alors que l'alimentation occidentale avec ses excès d'acides gras saturés et son insuffisance d'antioxydants augmente le risque de lésions rétinienne. Les graines germées, plus riches en vitamines, micronutriments et antioxydants que les légumes arrivés à maturité, doivent faire partie de l'alimentation quotidienne.

Quels outils thérapeutiques peut-on proposer en cas de DMLA déclarée ?



La DMLA est une maladie de dégénérescence de l'œil qui peut évoluer vers la cécité (11 millions de personnes dans le monde). Pour réparer les tissus lésés, il est indispensable d'apporter de l'énergie (lumière) et des nutriments (information). Le malade bénéficiera grandement de séances de biorésonance ou d'ondes scalaires avec un système qui en produit et qui concentre celles de l'environnement (SWD, Spooky2 Scalar).

Ces ondes entrent en résonance avec le patient, gage de sa réceptivité et de l'efficacité thérapeutique. Elles sont avantageusement associées à des fréquences sonores thérapeutiques (Spooky2) dont l'objectif est de réparer la rétine. Ces séances constituent la base du traitement énergétique de la DMLA.

D'autre part, du fait que les phénomènes d'oxydation sont fortement impliqués dans la survenue de la DMLA, il est important de mettre le malade dans des conditions antioxydantes pour neutraliser l'action délétère des radicaux libres (Tian 2021). **La molécule la plus adaptée à cet effet est l'hydrogène** qui, du fait de sa faible masse moléculaire, est capable de pénétrer à travers les membranes cellulaires et de diffuser dans tout l'organisme. Il sera administré sous forme d'eau hydrogénée à boire, d'inhalation d'hydrogène associé à de l'oxygène dans les proportions de 2/3 d'H₂ et 1/3 d'O₂ (v/v) et de traitement direct grâce à un masque qui mettra le gaz directement en contact avec les yeux (Li 2023). **L'apport d'énergie et d'hydrogène représentent, dans ma pratique, la base incontournable du traitement.**

A partir de là, différents remèdes ciblant les mécanismes physiopathologiques de la maladie s'avèrent très utiles. Une régulation de la dégénérescence de la rétine se fera grâce à **la micro-immunothérapie** avec la formule DMLA à raison d'une gélule par jour loin des repas (en suivant l'ordre de numérotation des gélules). Elle contient notamment des facteurs de croissance (BDNF, CNTF, NGF) en basses dilutions stimulatrices et de l'IGF-1, IL-1 et TNF α en hautes dilutions frénatrices. Elle pourra être complétée par l'utilisation de certains miARNs (microARNs) dérégulés dans la DMLA : miR31 et miR150 en basses dilutions et miR126 et miR146a en hautes dilutions

(**Hyttinen 2021**). Chez les personnes ayant des antécédents familiaux de DMLA, il est possible de proposer des cures de 10 jours par mois à partir de 55-60 ans.

L'organothérapie peut être intéressante avec diverses préparations contenant : œil, veine, artère, nerfs en basse dilution (4 CH) en remplacement des sérocytols et des complexes anthroposophiques dont l'efficacité et l'innocuité étaient très satisfaisantes mais qui ne sont plus disponibles.

La micronutrition avec des formulations spécifiques protectrices de la rétine contenant : lutéine/zéaxanthine, astaxanthine, zinc, sélénium, vitamines C, E et B, oméga 3 (DHA) transformés en neuroprotectine anti-inflammatoire et neuroprotectrice, proanthocyanidines de raisin, extraits de myrtille et extraits de cassis riches en anthocyanes (polyphénols) bloquant le récepteur TLR2. Ces molécules sont associées à une diminution du risque de progression de la DMLA. Il existe également des complexes plus particulièrement riches en antioxydants actifs sur la rétine : curcuma, glutathion, resvératrol, extraits de ginkgo biloba et citicoline (stimule la régénération des membranes cellulaires des neurones).

Il a été constaté, chez les malades atteints de DMLA néovasculaire, une hyperhomocystéinémie et un déficit en vitamine B12 (**Pameijer 2022**). Ces résultats justifient de vérifier ces anomalies biologiques et de prescrire des cures de vitamines B.

Parmi **les champignons thérapeutiques**, le plus intéressant est *Hericium erinaceus* (crinière de lion). Des concentrations de 500 mg de poudre de sporophores doivent être utilisées. Il protège de la dégénérescence du système nerveux central et périphérique en induisant la production de NGF, BDNF, GDNF et donc la neurogenèse mais, à ce jour, aucune étude chez l'homme n'a été faite dans la DMLA (**Hsu 2023**).

Des extraits de plantes agissant sur la microcirculation générale mais aussi cérébrale et de l'œil sont également indiquées : extrait de ginkgo biloba (ginkgosides titrés à 24 %, lactones terpènes à 6 %), de feuilles de myrtilles (anthocyanosides titrés à 25 %) (**Shin 2022**). De même, les bourgeons de mélèze agissent sur les capillaires et la vision centrale, ceux de myrtille sur la rétine et sont antiacides et ceux de citronnier si la DMLA survient sur un terrain athéromateux.



Certaines huiles essentielles peuvent être utilisées en massage autour de l'œil pour freiner la dégénérescence de la macula. Dans la forme sèche, on pourra s'adresser à un mélange contenant de l'encens, des baies de genévrier et de la lavande vraie dilués dans une huile végétale (macadamia) et dans la forme humide un mélange de cyprès, de ciste ladanifère et de géranium rosat. On peut également se servir de ces préparations pour masser certains points d'acupuncture pour rééquilibrer l'énergie du rein/vessie et du foie/vésicule biliaire qui interviennent dans les problèmes de rétine.

Les pollens frais congelés, à raison d'une cuillère à soupe le matin, sont utiles en complément de la micronutrition : le pollen de bruyère, riche en rutine, soutient la microcirculation de tous les organes, le pollen de saule, très riche en xanthophylles (lutéine/zéaxanthine), protège la rétine mais aussi le cristallin, la conjonctive et la cornée.

L'activité physique régulière est bon facteur de protection car elle permet une bonne oxygénation de l'œil en améliorant la circulation sanguine. Elle paraît diminuer le risque de DMLA selon une méta-analyse récente (**Rondanelli 2023**).

Retours d'expériences

Pour conclure, j'ai retenu deux situations cliniques qui m'ont paru illustrer les possibilités de traitement mais aussi les difficultés de prise en charge de certains malades. Chaque personne a bénéficié d'une correction alimentaire, d'un traitement par ondes scalaires, d'inhalation d'hydrogène moléculaire, de micro-immunothérapie et de compléments alimentaires spécifiques de la rétine.

Chez une patiente de 72 ans ayant une DMLA précoce, l'évolution, après contrôle ophtalmologique, s'est faite vers une amélioration significative de la rétine au bout de 6 mois de traitement laissant présager une évolution très satisfaisante.

Dans l'autre cas, il s'agissait d'une patiente de 65 ans présentant une cataracte et une DMLA néovasculaire, qui refusait les injections intravitréennes d'anti-VEGF, pour laquelle il a été possible d'améliorer sa vue. Un contrôle réalisé après 4 mois montrait déjà une stabilisation des lésions. Le traitement de ces deux personnes sera bien sûr poursuivi et il sera nécessaire de les encourager à conserver une alimentation protectrice.

Les recherches futures devront se concentrer sur l'amélioration de nos connaissances sur la physiopathologie de la DMLA et sur la recherche d'approches préventives et thérapeutiques personnalisées, notamment associant la nutrition et les paramètres immunologiques.



Gérard COUETDIC
Biologiste et Naturothérapeute

Abbreviations :

ARMS2 : age-related maculopathy susceptibility 2, BDNF : brain-derived neurotrophic factor, CNTF : Ciliary NeuroTrophic Factor, DMLA-S : DMLA sèche, DMLA-H : DMLA humide, néovasculaire, CFH : Complement Factor H, EPR : épithélium pigmentaire rétinien, FGF : Fibroblast Growth Factor, GDNF : Glial cell-Derived Neurotrophic Factor, NGF : Nerve Growth Factor, NO : oxyde nitrique, TLR : Toll Like Receptor, VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Références :

Elvira **Agrón**, MA1, Julie Mares, PhD2, Traci E. Clemons, PhD3, Anand Swaroop, PhD4, Emily Y. Chew, MD1, Tiannan D. L. Keenan, BM BCh, PhD1,5, AREDS and AREDS2 Research Groups Dietary nutrient intake and progression to late age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Studies 1 and 2 *Ophthalmology*. 2021 March ; 128(3): 425–442

Borchert, G.A.; Shamsnajafabadi, H.; Hu, M.L.; De Silva, S.R.; Downes, S.M.; MacLaren, R.E.; Xue, K.; Cehajic-Kapetanovic, J. The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration—Therapeutic Landscapes in Geographic Atrophy. *Cells* 2023, 12, 2092.

Chaudhuri M, Hassan Y, Bakka Vemana P, et al. (May 29, 2023) Age-Related Macular Degeneration: An Exponentially Emerging Imminent Threat of Visual Impairment and Irreversible Blindness. *Cureus* 15(5): e39624. DOI 10.7759/cureus.39624

Hsu, C.-L.; Wen, Y.-T.; Hsu, T.-C.; Chen, C.-C.; Lee, L.-Y.; Chen, W.-P.; Tsai, R.-K. Neuroprotective Effects of Erinacine A on an Experimental Model of Traumatic Optic Neuropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 1504

Juha M.T. **Hyttinen**, Janusz Blasiak, Szabolcs Felszeghy, Kai Kaarniranta. MicroRNAs in the regulation of autophagy and their possible use in age-related macular degeneration therapy *Ageing Research Reviews* 67 (2021) 101260

Larsen PP, Feart C, Pais de Barros JP, et al. Association of age-related macular degeneration with a blood biomarker of lipopolysaccharide, a gut bacterial proinflammatory toxin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023; 64(14):47.

Li, S.-Y.; Xue, R.-Y.; Wu, H.; Pu, N.; Wei, D.; Zhao, N.; Song, Z.-M.; Tao, Y. Novel Role of Molecular Hydrogen: The End of Ophthalmic Diseases? *Pharmaceuticals* 2023, 16, 1567.

Mody S, Joshi A (February 13, 2023) Age-Related Macular Degeneration and Its Association With Neurodegenerative Disorders. *Cureus* 15(2):e34920. DOI 10.7759/cureus.34920

Mulfaul K, Ozaki E, Fernando N, Brennan K, Chirco KR, Connolly E, Greene C, Maminishkis A, Salomon RG, Linetsky M, Natoli R, Mullins RF, Campbell M, Doyle SL (2020) Toll-like Receptor 2 Facilitates Oxidative Damage-Induced Retinal Degeneration. *Cell Rep.* 30(7) : 2209-2224.

Els M. **Pameijer**,^{1,†} Pauline Heus,^{2,†} Johanna A. A. Damen,² Ren'è Spijker,² Lotty Hooft,² Peter J. Ringens,³ Saskia M. Imhof¹ and Redmer van Leeuwen What did we learn in 35 years of research on nutrition and supplements for age-related macular degeneration: a systematic review *Acta Ophthalmol.* 2022; 100: e1541–e1552

Rondanelli M, Gasparri C, Riva A, Petrangolini G, Barrile GC, Cavioni A, Razza C, Tartara A and Perna S (2023) Diet and ideal food pyramid to prevent or support the treatment of diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, and cataracts. *Front. Med.* 10:1168560

Shin, C.Y.; Lee, M.-H.; Kim, H.-M.; Chung, H.-C.; Kim, D.-U.; Lee, J.-H.; Jeong, K.W. Protective Effect of *Ribes nigrum* Extract against Blue Light-Induced Retinal Degeneration In Vitro and In Vivo. *Antioxidants* 2022, 11, 832.

Tian Y, Zhang Y, Wang Y, Chen Y, Fan W, Zhou J, Qiao J and Wei Y (2021) Hydrogen, a Novel Therapeutic Molecule, Regulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *Front. Physiol.* 12:789507.